

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

***Adherencia al tratamiento en la Artritis
Idiopática Juvenil en una cohorte
catalana. Validación de los
cuestionarios PARQ y CARQ en
nuestro entorno.***

Tesis Doctoral presentada por Estefania Moreno Ruzafa

Directora y tutora de Tesis Doctoral, Prof. Sara Marsal Barril, MD PhD

Programa de Doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

Facultad de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2024

UAB
Universitat Autònoma
de Barcelona

“Al meu marit Joan, als meus fills Mariona i Guillem i als meus pares, us estimo”,

Agradecimientos

Me gustaría agradecer el haber tenido la oportunidad de realizar este proyecto de tesis doctoral, que no hubiera sido posible sin el apoyo y la confianza de un gran número de personas. A todas ellas les dedico este trabajo.

Mi más sincero agradecimiento a la directora de mi tesis doctoral, la Prof. Sara Marsal por su apoyo, su orientación y ayuda a lo largo de todo el proyecto. Por ser mi principal maestra en la reumatología desde los inicios de mi trayectoria profesional hasta el momento actual. Por su compromiso y por sus valores profesionales. Por su confianza en mí y por motivarme para mejorar cada día. Para mí es un honor trabajar junto a una persona a la que admiro profundamente.

De forma muy especial me gustaría agradecer a mi compañera, la Dra. Mireia López, su disponibilidad y ayuda a lo largo de todo este proyecto. Y por ser una excelente compañera, por su motivación y su absoluta disponibilidad. Es un privilegio para mí trabajar a su lado.

Me gustaría agradecer el compromiso de todas las personas que componen en la actualidad la Unidad de Reumatología Pediátrica del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario Vall d'Hebron y el de todos los profesionales que han pasado por ella. De todos ellos he aprendido y compartido experiencias. En especial a Sra. Júlia Vivancos por su inestimable colaboración en este proyecto y en el día a día de la asistencia a los pacientes con enfermedades reumáticas en edad pediátrica, y a la Dra. Laia Martínez, por su apoyo, su colaboración y amistad.

Gracias a la Unidad de Estadística y Bioinformática (UEB) del Instituto de Investigación del Hospital de Vall Hebrón (VHIR). Por toda la ayuda brindada para poder realizar el estudio estadístico del presente proyecto.

Muchas gracias a la Dra. Toupin de la Université de Montreal del Quebec (Canada) por su colaboración y generosa ayuda al inicio del presente proyecto.

Agradezco sinceramente a todos los miembros del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario Vall d'Hebron por sus contribuciones, apoyo y apreciada amistad.

De forma muy especial me gustaría agradecer su ayuda a lo largo de mi formación profesional a grandes compañeras que el azar hizo que se encontraran en mi camino. A la Dra. Alba Erra, gracias por su inestimable amistad y por haberme guiado y apoyado en todos los momentos en que lo he necesitado. Y a la Dra. Isabel Rotés, gracias por tantos consejos, por adentrarme en el campo de la reumatología pediátrica, por ser un pozo de sabiduría y de experiencia, y por su inestimable apoyo y cariño.

Agradezco sinceramente a todos los pacientes de artritis idiopática juvenil y a sus familiares que han contribuido de forma desinteresada para que este proyecto de investigación se pudiera llevar a cabo. Sin ellos y su continua confianza, no sería posible avanzar en el conocimiento de esta enfermedad.

A mis padres, por su amor, apoyo, dedicación, esfuerzo, ayuda, comprensión. Gracias por estar siempre a mi lado.

Gracias a Joan, por tu ayuda, por creer en mí y por mejorarme cada día. Gracias por formar juntos la familia tan bonita que tenemos.

Y, por último, gracias a mis hijos Mariona y Guillem, por su comprensión y por darme tantas y tantas alegrías.

Abreviaturas

- **AIJ** Artritis Idiopática Juvenil
- **ILAR** *International League of Associations for Rheumatology*
- **FR** Factor Reumatoide
- **PRINTO** *Paediatric Rheumatology INternational Trials Organisation*
- **VSG** Velocidad de sedimentación globular
- **PCR** Proteína C reactiva
- **IGRA** *Interferon-Gamma Release Assays*
- **ANA** Anticuerpos antinucleares
- **Anti-CCP** *Anti-cyclic citrullinated peptide*
- **HLA B27** *Human leukocyte antigen B27*
- **ANCA** *Anti-neutrophil cytoplasm antibodies*
- **ENA** *Extractable nuclear antigen antibodies*
- **TSH** *Thyroid stimulating hormone*
- **AINEs** Antiinflamatorios no esteroideos
- **FAME** Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad
- **FAMEb** Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos
- **FAMEsc** Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales
- **FAMEsd** Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos dirigidos
- **Anti IL1** Anti-interleucina 1
- **Anti IL6** Anti-interleucina 6

- **Inhibidores JAK** Inhibidores de las Janus cinasa
- **JADAS** *Juvenile Arthritis Disease Activity Score*
- **JAMAR** *Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report*
- **SERPE** Sociedad Española de Reumatología
Pediátrica
- **SAM** Síndrome de Activación Macrofágica
- **PARQ** *Parent Adherence Report Questionnaire*
- **CARQ** *Child Adherence Report Questionnaire*
- **PRAQ** *Pediatric Rheumatology Adherence Questionnaire*
- **EULAR** *The European League Against Rheumatism*
- **ACR** *American College of Rheumatology*
- **PReS** *The Pediatric Rheumatology European Society*
- **PTH** *Parathyroid hormone*
- **UEB** Unidad de Estadística y Bioinformática
- **VHIR** Vall Hebron Institut de Recerca
- **CHAQ** *Childhood Health Assessment Questionnaire*
- **URP** Unidad de Reumatología Pediátrica
- **RedCAP** *Research Electronic Data Capture*
- **CEIM** Comité de ética e investigación con medicamentos
- **CSUR** Centros, Servicios y Unidades de Referencia
- **XUEC** Xarxes d'Unitats d'Expertesa Clínica en malalties minoritaries
- **ERN RECONNET** *European Reference Networks on Rare and Complex Connective Tissue and Musculoskeletal Diseases*
- **GRR-VHIR** Grup de Recerca de Reumatologia
- **IMIDs** Immunomediated Inflammatory Diseases
- **PBMCs** *Peripheral Blood Mononuclear cells*

Índice

Resumen.....	12
Abstract	9
1. Introducción	9
1.1 Artritis Idiopática Juvenil.....	10
1.1.1 Definición	10
1.1.2 Diagnóstico y clasificación de la AIJ.....	10
1.1.3 Diagnóstico diferencial.....	14
1.1.4 Pruebas complementarias.....	15
1.1.5 Tratamiento farmacológico.....	18
1.1.6 Tratamiento no farmacológico.....	22
1.1.7 Evaluación de la actividad de la enfermedad y respuesta al tratamiento	23
1.1.8. Pronóstico	25
1.2 Adherencia al tratamiento	27
1.2.1 Factores que influyen en la adherencia	27
1.2.2 Intervenciones para mejorar la adherencia	28
1.2.3 Estrategias y tecnologías en evaluación para mejorar la adherencia	28
1.3 Adherencia y Artritis Idiopática Juvenil.....	30
1.3.1 Métodos de evaluación de la adherencia en la AIJ	32
2. Hipótesis.....	36
3. Objetivos	38
3.1 Objetivo principal	39
3.2 Objetivos secundarios	39
4. Material y métodos	40
4.1 Normativa para el proceso de traducción y adaptación de los cuestionarios	43
4.2 Traducción y adaptación de los cuestionarios de adherencia PARQ y CARQ a nuestro entorno.....	44
4.2.1 Estudio piloto de los cuestionarios PARQ y CARQ traducidos al castellano	45
4.3 Validación de los cuestionarios PARQ y CARQ traducidos y adaptados a nuestro entorno	47
4.3.1 Población a estudio	47
4.3.2 Metodología estadística	49
4.4 Determinación de posibles factores asociados a la adherencia	51
4.5 Consideraciones éticas.....	52

4.6 Plan de trabajo	53
5. Resultados	55
5.1 Traducción y adaptación de los cuestionarios CARQ y PARQ a nuestro entorno	56
5.1.1 Cuestionario PARQ tras la segunda traducción.....	57
5.1.2 Cuestionario CARQ tras la segunda traducción.....	61
5.1.3 Estudio piloto	64
5.1.4 Cuestionario PARQ tras la traducción y la adaptación en el estudio piloto.....	65
5.1.5 Cuestionario CARQ tras la traducción y la adaptación en el estudio piloto.....	68
5.2 Validación de los cuestionarios traducidos y adaptados a nuestro entorno	70
5.2.1 Características de la población.....	70
5.2.1 Respuestas del cuestionario CARQ y medidas de fiabilidad	81
5.2.2 Respuestas del cuestionario PARQ y medidas de fiabilidad	84
5.2.3 Concordancia entre las respuestas del paciente y del responsable	87
5.2.3 Correlación resultados entre las respuestas de CARQ y PARQ en la primera medición y a la semana (test-retest).....	103
5.3 Evaluación de posibles factores relacionados con la adherencia	131
5.3.1 Resultados de la evaluación de posibles factores asociados con la pregunta 2 CARQ/PARQ.....	131
5.3.2 Resultados de la evaluación de posibles factores asociados con la pregunta 4 CARQ/PARQ.....	134
6. Discusión	137
6.1 Traducción y adaptación de los cuestionarios CARQ y PARQ en nuestro entorno.....	140
6.1.1 Estudio piloto de los cuestionarios PARQ y CARQ traducidos	143
6.2 Características basales clínicas y demográficas de los sujetos que participaron en el estudio	146
6.3 Validación de los cuestionarios CARQ y PARQ.....	154
6.3.1 Valoración de las respuestas del cuestionario CARQ y su fiabilidad.....	155
6.3.2 Valoración de las respuestas del cuestionario PARQ y su fiabilidad.....	155
6.3.3 Concordancia entre las respuestas del paciente y del responsable	157
6.3.4 Correlación de los resultados entre la primera realización del cuestionario y la segunda	158
6.4 Factores asociados a la adherencia de los pacientes con AIJ.....	161
6.5 Limitaciones del estudio.....	164
7. Conclusiones	166
8. Líneas de futuro	168
9. Bibliografía	170
10. Anexos	181

10.1 Cuestionario CARQ original	182
10.2 Cuestionario PARQ original	185

Resumen

La artritis idiopática juvenil es (AIJ) la enfermedad reumática inflamatoria crónica más frecuente en la edad pediátrica. Es una enfermedad heterogénea que incluye distintas categorías y su diagnóstico es de exclusión. Tiene una evolución variable y sin un tratamiento adecuado conlleva un peor pronóstico y una reducción de la calidad de vida de los pacientes. En el tratamiento de los pacientes en edad pediátrica, están implicados tanto los cuidadores como el propio paciente, con un rol activo en cuanto a la toma de la medicación, y el equipo médico prescriptor.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2003, definió la adherencia al tratamiento como el grado en que los pacientes siguen las recomendaciones y prescripciones médicas. La adherencia al tratamiento es esencial para el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes.

A pesar de que existen muy pocos estudios, hay un creciente interés en abordar la adherencia terapéutica en los pacientes con AIJ. Existen algunos cuestionarios diseñados específicamente para valorar la adherencia en la AIJ. Los primeros en publicarse fueron el cuestionario PARQ para cuidadores (*Parent Adherence Report Questionnaire*) y el cuestionario CARQ para pacientes (*Child Adherence Report Questionnaire*) en 2005 y 2006, respectivamente. Actualmente son los cuestionarios más aceptados por la comunidad científica, aunque se han llevado a cabo muy pocos estudios de validación. Por otra parte, no existen cuestionarios de adherencia validados en castellano específicos para pacientes con AIJ y debido a esta necesidad no cubierta se ha llevado a cabo el presente proyecto de investigación.

El objetivo principal del estudio es la traducción al castellano, la adaptación a nuestro entorno y la validación de los cuestionarios de adherencia PARQ y CARQ en pacientes con AIJ y sus cuidadores.

Se realizó la traducción y retraducción de los cuestionarios originales en inglés al castellano por dos traductores bilingües. Ambas versiones fueron revisadas por el equipo de reumatología pediátrica. Posteriormente se llevó a cabo el estudio piloto en una muestra representativa de 8 pacientes con AIJ de entre 9 y 18 años. Se recogieron los comentarios de los pacientes y sus cuidadores, y se realizaron los cambios necesarios hasta obtener la versión definitiva de ambos cuestionarios en castellano para el estudio de validación.

Para determinar la fiabilidad de los cuestionarios se realizó el cálculo del alpha de Cronbach global. El cálculo de la concordancia entre las medidas de los pacientes y los cuidadores, y el cálculo de la correlación entre las respuestas realizadas en dos mediciones distintas se realizó mediante el análisis de concordancia de Bland-Altman para las variables cuantitativas y la prueba de simetría de McNemar para las variables cualitativas. En el análisis descriptivo se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis para las

variables cuantitativas y la prueba chi-cuadrado o el test exacto de Fisher para las variables cualitativas. Se realizó el cálculo del tamaño muestral para el estudio de validación y el análisis de concordancia.

El estudio de validación se llevó a cabo en un grupo de 82 pacientes con AIJ y sus cuidadores. Los pacientes debían recibir tratamiento para su enfermedad en el momento de la realización de los cuestionarios. Se recogieron los datos demográficos y las principales características de la enfermedad junto al tratamiento actual.

El análisis de los resultados del proceso de validación de los cuestionarios PARQ y CARQ en nuestra población, indicó una muy baja fiabilidad con un alfa de Cronbach global de 0.445 para el cuestionario CARQ y de 0.4377 para el cuestionario PARQ.

En el análisis de la valoración de las respuestas al cuestionario CARQ se objetivó que las reacciones negativas al tratamiento ($p=0.013$) y los descuidos ($p=0.012$) se detectaban de forma más significativa entre los pacientes de menor y mayor edad, respectivamente. En el cuestionario PARQ, las reacciones negativas fueron menos frecuentes de forma significativa entre los pacientes de mayor edad ($p=0.006$) y la presencia de olvidos aumentó de forma significativa con la edad ($p=0.006$).

En el análisis de la concordancia entre las respuestas de los pacientes en el cuestionario CARQ y de los cuidadores en el cuestionario PARQ se objetivó un valor de rho_c entre 0.210 y 0.769 para las variables cuantitativas y un p valor en el test de simetría entre 0.344 y 1 para las variables cualitativas, lo que representa una correlación entre moderada y alta.

En el análisis de la correlación de las repuestas a los cuestionarios realizados con una semana de diferencia se objetivó un valor de rho_c entre 0.553 y 0.827 para las variables cuantitativas y un p valor en el test de simetría igual a 1 para todas las variables cualitativas en las respuestas de los pacientes. En las respuestas de los cuidadores se objetivó un valor de rho_c de entre 0.350 y 0.850 para las variables cuantitativas y un p valor en el test de simetría de entre 0.625 y 1.0 para las variables cualitativas, lo que representa una correlación buena y excelente.

En el análisis de la evaluación de posibles factores asociados a la adherencia al tratamiento únicamente se observó una asociación significativa entre los olvidos de la medicación con la edad del paciente en el cuestionario PARQ ($p=0.005$).

En este proyecto se han traducido al castellano y adaptado a nuestro entorno, los cuestionarios de adherencia PARQ y CARQ para pacientes con artritis idiopática juvenil y sus cuidadores. A pesar de que el grado de fiabilidad ha sido bajo se han obtenido buenas y/o excelentes medidas de correlación entre las respuestas de ambos cuestionarios y de concordancia entre medidas separadas una semana.

Abstract

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common pediatric chronic inflammatory rheumatic disease. It is a heterogeneous disease that includes different categories, and its diagnosis is one of exclusion. It has a variable course, and, without adequate treatment, it leads to a worse prognosis and a reduction in the quality of life for patients. In the treatment of pediatric patients, both the caregivers and the patient themselves are involved, playing an active role in taking the medication, along with the prescribing medical team.

In 2003, the World Health Organization (WHO) defined treatment adherence as the degree to which patients follow medical recommendations and prescriptions. Treatment adherence is essential for the prognosis and quality of life of patients.

Despite the limited number of studies, there is growing interest in addressing therapeutic adherence in patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. Some questionnaires have been specifically designed to assess adherence in JIA. The first ones to be published were the Parent Adherence Report Questionnaire (PARQ) for caregivers and the Child Adherence Report Questionnaire (CARQ) for patients in 2005 and 2006, respectively. Currently, these questionnaires are the most widely accepted by the scientific community, although very few validation studies have been conducted. On the other hand, there are no validated adherence questionnaires in Spanish specifically for JIA patients. Due to this uncovered need, the present research project has been undertaken.

The main goal of the study is the translation into Spanish, the adaptation to our environment, and the validation of the adherence questionnaires PARQ and CARQ in patients with Juvenile Idiopathic Arthritis and their caregivers.

The forward and backward translations of the original English questionnaires into Spanish were conducted by two bilingual translators. Both versions were reviewed by the pediatric rheumatology team. Subsequently, a pilot study was carried out with a representative sample of 8 patients with JIA aged between 9 and 18 years. Feedback from the patients and their caregivers was collected, and necessary changes were made until obtaining the final version of both questionnaires in Spanish for the validation study.

The overall Cronbach's alpha was calculated to determine the reliability of the questionnaires. Concordance between measurements from patients and caregivers, as well as the correlation between responses in two different measurements, was determined using Bland-Altman concordance analysis for quantitative variables and the McNemar symmetry test for qualitative variables. In the descriptive analysis, the Kruskal-Wallis test was used for quantitative variables, whereas the chi-square test or Fisher's

exact test was used for qualitative variables. Sample size calculation for the validation study and concordance analysis was also performed.

The validation study was conducted with a group of 82 patients with JIA and their caregivers. Patients were required to undergo the treatment for their disease at the time the questionnaire was completed. Demographic data and key disease characteristics were collected along with the current treatment.

The analysis of the results from the validation process of PARQ and CARQ questionnaires in our population indicated very low reliability, with a global Cronbach's alpha of 0.445 for the CARQ questionnaire and 0.4377 for the PARQ questionnaire.

In the analysis of the assessment of responses to the CARQ questionnaire, it was observed that negative reactions to treatment ($p=0.013$) and forgetfulness ($p=0.012$) were significantly more detectable among younger and older patients, respectively. In the PARQ questionnaire, negative reactions were significantly less frequent among older patients ($p=0.006$), and forgetfulness occurrence increased significantly with age ($p=0.006$).

In the concordance analysis between patient responses in the CARQ questionnaire and caregiver responses in the PARQ questionnaire, a rho_c value between 0.210 and 0.769 was observed for quantitative variables, and the p-value in the symmetry test ranged between 0.344 and 1 for qualitative variables, indicating a moderate to high correlation.

In the analysis of the correlation of responses to the questionnaires conducted with a one-week difference, a rho_c value between 0.553 and 0.827 was observed for quantitative variables, and the p-value in the symmetry test was equal to 1 for all qualitative variables in patient responses. Regarding caregiver responses, a rho_c value between 0.350 and 0.850 was observed for quantitative variables, and the p-value in the symmetry test ranged between 0.625 and 1.0 for qualitative variables, representing a good to excellent correlation.

In the analysis of the evaluation of potential factors associated with treatment adherence, a significant association was only observed between medication forgetfulness and the patient's age in the PARQ questionnaire ($p=0.005$).

In this project, PARQ and CARQ adherence questionnaires were translated into Spanish and adapted to our context for use in patients with Juvenile Idiopathic Arthritis and their caregivers. Despite the low reliability, good to excellent correlation measures between the responses of both questionnaires and agreement between measurements taken one week apart were achieved.

1. Introducción

1.1 Artritis Idiopática Juvenil

1.1.1 Definición

La Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) es una enfermedad reumática crónica que afecta a niños y adolescentes, caracterizada por la inflamación persistente en una o más articulaciones. Es la forma más común de artritis crónica en la población pediátrica y puede tener un impacto significativo en la calidad de vida y en el desarrollo físico y emocional de los afectados.

La AIJ comprende un grupo heterogéneo de enfermedades en las que el síntoma guía es la afectación articular en forma de artritis.

El diagnóstico de la AIJ se establece en todos los casos de artritis de origen desconocido que se presenta en niños/as menores de 16 años y que tiene una duración mayor a las 6 semanas.

La etiología es desconocida, y su diagnóstico se establece tras realizar un diagnóstico de exclusión de otras patologías (infecciones, neoplasias, enfermedades sistémicas, entre otras).

La incidencia de la AIJ varía según la región geográfica, pero se estima que afecta a aproximadamente 1 de cada 1.000 niños, con una prevalencia en países desarrollados que oscila entre 60-80 y 400/100.000 niños (1,2) . Es más común en niñas que en niños, y su inicio suele ser antes de los 5 años de edad, aunque puede presentarse en cualquier etapa de la infancia y la adolescencia.

1.1.2 Diagnóstico y clasificación de la AIJ

A lo largo de los años se han desarrollado diferentes clasificaciones para la AIJ, esto es debido a la heterogeneidad de las diferentes enfermedades que componen este grupo y a la mejora en el conocimiento de las distintas características que las engloban (3–10).

Actualmente la clasificación utilizada se basa en la propuesta por la *International League of Associations for Rheumatology (ILAR)* en 1995, momento en que se estableció el concepto de AIJ. Estos criterios fueron revisados posteriormente en Durban en el año 1997 (11) y nuevamente en Edmonton en 2001 donde se elaboró la clasificación actual de la AIJ (12).

Esta clasificación, divide la AIJ en siete subcategorías en función de datos clínicos como el número de articulaciones inflamadas, o la presencia de sintomatología sistémica asociada y de criterios analíticos, como la presencia o ausencia de factor reumatoide (FR).

Cada una de estas categorías establece unos determinados criterios de inclusión y exclusión.

En la **tabla 1** se presentan las diferentes categorías establecidas en la Clasificación ILAR de la AIJ de Edmonton 2001.

Tabla 1: Categorías de Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) según la Clasificación ILAR (Edmonton, 2001)

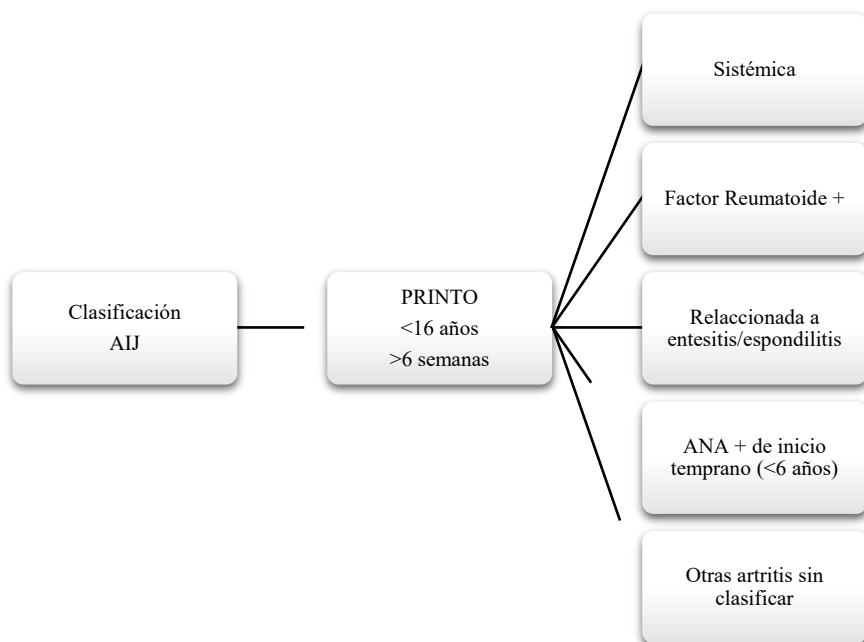
Categoría	Descripción	Exclusiones
Oligoarticular (Persistente)	Artritis en un máximo de 4 articulaciones; persistente si no se extiende a más de 4 articulaciones en los primeros 6 meses.	a, b, c, d, e
Oligoarticular (Extendida)	Artritis en más de 4 articulaciones en los primeros 6 meses.	a, b, c, d, e
Poliarticular Factor Reumatoide Positivo	Artritis en más de 4 articulaciones, con factor reumatoide positivo (FR +).	a, b, c, d, e
Poliarticular Factor Reumatoide Negativo	Artritis en más de 4 articulaciones, con factor reumatoide negativo (FR -).	a, b, c, d, e
Artritis Indiferenciada	No cumple con los criterios de ninguna categoría o los cumple para 2 o más de ellas.	-
Artritis Relacionada a Entesitis	Artritis y/o entesitis, más al menos 2 de los siguientes criterios: Dolor en la articulación sacroilíaca o dolor lumbar inflamatorio, HLA-B27 +, Niño mayor de 6 años, Uveítis anterior aguda, Historia familiar de primer grado que incluye espondilitis anquilosante, artritis relacionada a entesitis, sacroileítis con enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reactiva, o uveítis anterior aguda.	a, d, e
Inicio Sistémico	Artritis y fiebre durante más de 2 semanas, junto con al menos 1 de los siguientes criterios: Erupción evanescente no fija, adenopatías, hepatomegalia y/o esplenomegalia, serositis.	a, b, c, d
Psoriásica	Artritis y psoriasis o artritis y al menos 1 de los siguientes criterios: Dactilitis, piqueteado ungueal u onicólisis, psoriasis en un familiar de primer grado.	b, c, d, e

Exclusiones: a. Psoriasis presente en el paciente o en un familiar de primer grado. b. Artritis en un paciente varón con HLA-B27 + y mayor de 6 años. c. Historia familiar de primer grado que incluye espondilitis anquilosante, artritis relacionada a entesitis, sacroileítis con enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reactiva, o uveítis anterior aguda. d. Factor Reumatoide + en al menos 2 determinaciones con un intervalo de 3 meses. e. Artritis de inicio sistémico en el paciente.

La revisión y actualización de los criterios de clasificación en reumatología pediátrica es un proceso en constante evolución, reflejando los avances en la comprensión y tratamiento de estas enfermedades. El grupo PRINTO (*Paediatric Rheumatology International Trials Organisation*) ha realizado una nueva

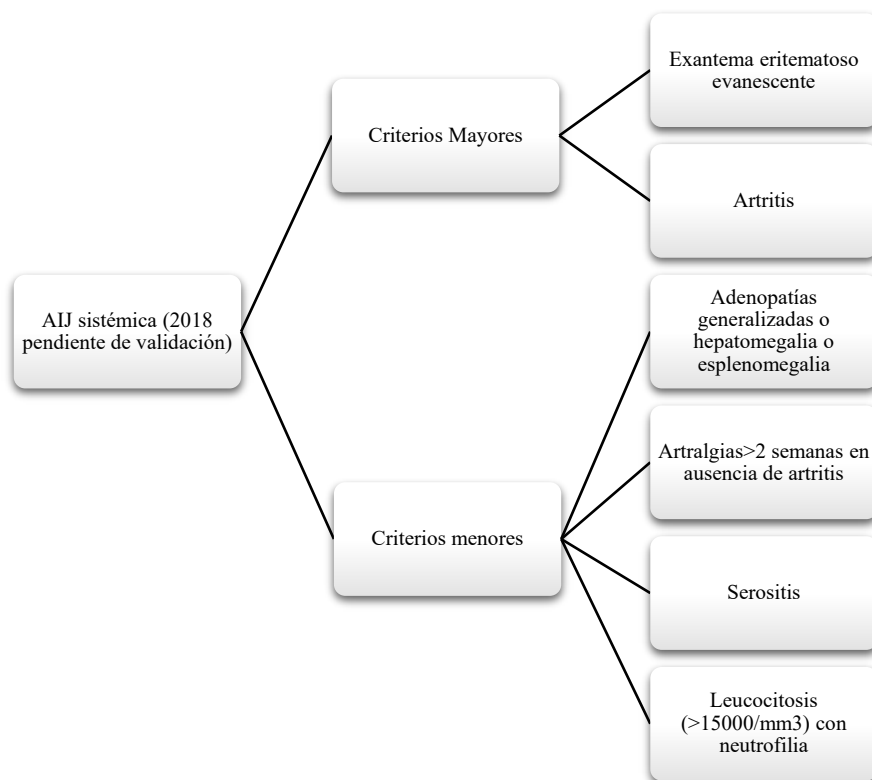
propuesta de clasificación pendiente de validar y que se muestra en el **esquema 1** (13).

Esquema 1: Propuesta de nueva clasificación de la AIJ por parte del grupo PRINTO



Al igual que en la clasificación general de las AIJ, en la AIJ de inicio sistémico también se han establecido unos nuevos criterios de clasificación por el grupo PRINTO que se presentan en el **esquema 2** (13).

Esquema 2: Nueva propuesta de los criterios de clasificación para la AIJ de inicio sistémico



1.1.3 Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de AIJ es un diagnóstico de exclusión por ello la importancia de establecer un buen diagnóstico diferencial previo.

El diagnóstico diferencial, dependerá de la forma de inicio de la enfermedad y los síntomas acompañantes a la artritis. Las principales patologías que deberemos descartar de forma general se representan en la **tabla 2** (14).

Tabla 2: Diagnóstico diferencial según la forma de presentación de la AIJ

Monoartritis		AIJ de inicio Sistémico		AIJ poliarticular	AIJ Artritis relacionada a entesitis
Aguda	Crónica	<5 años	>5 años		
Traumatismo	AIJ	Infecciones virales	Todas las definidas en <5 años	Causa Infecciosa	Osteocondrosis
Infección (artritis séptica/ artritis reactiva)	Sinovitis vellonodular	Infecciones bacterianas	Artritis post-estreptocócica	Enfermedades neoplásicas	Apofisitis
Enfermedad reumática	Sarcoidosis, síndrome de Blau	Neoplasias	Síndrome de Castelman	Enfermedades autoinmunes sistémicas	Traumatismos
Malignidad (leucemia, neuroblastoma)	Tuberculosis	Sarcoidosis de inicio precoz	Enfermedad inflamatoria intestinal	Enfermedades metabólicas	Neoplasias
Hemofilia	Hemofilia	Síndromes autoinflamatorios	Poliarteritis Nodosa	Enfermedad Inflamatoria intestinal	
	Pseudoartrosis	Enfermedades autoinmunes		Síndromes autoinflamatorios	
	Síndromes autoinflamatorios			Sarcoidosis	

1.1.4 Pruebas complementarias

1.1.4.1 Laboratorio

En caso de monoartritis, se debe considerar la necesidad de realizar una artrocentesis para el estudio bioquímico y cultivo del líquido articular.

Se realizará el estudio de un hemograma completo, así como una bioquímica renal y hepática.

En el estudio analítico se determinará el valor de los reactantes de fase aguda: velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína c reactiva (PCR), y en caso de sospecha de una AIJ sistémica se determinarán las concentraciones de ferritina sérica. Consideraremos también la determinación de la concentración de calprotectina sérica dado que se ha identificado como un marcador de actividad en la AIJ (15,16).

En el estudio del diagnóstico diferencial, se valorarán las determinaciones serológicas de posibles agentes infecciosos en función de la sospecha clínica al igual que para valorar el inicio del tratamiento inmunomodulador que se recomienda la determinación de las serologías de respuesta vacunal, las serologías de hepatitis víricas y la prueba de la tuberculina o ensayo de liberación de interferón gamma para la tuberculosis (IGRA) (17).

En función de la sospecha clínica solicitaremos un estudio inmunológico con la determinación del factor reumatoide (FR), los anticuerpos antinucleares (ANA), los anticuerpos anti-péptido citrulinado (anti-CCP), el antígeno leucocitario humano B27 (HLA-B27) y si realizamos el diagnóstico diferencial con una enfermedad autoinmune sistémica valoraremos la realización de otras pruebas como los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), anticuerpos anti-antígenos extraíbles del núcleo (ENA) o los anticuerpos anti-ácido desoxirribonucleico (anti-ADN). Se aconseja comprobar la positividad de las pruebas inmunológicas (FR, ANA, anti-ENA y anti-DNA) en 2 determinaciones separadas por 3 meses.

En caso de la existencia de fiebre como uno de los síntomas iniciales se recomienda completar el diagnóstico diferencial con hemocultivos, cultivo de orina y cultivo del líquido articular en función de la sospecha clínica.

Durante la evolución de la enfermedad se aconseja realizar la monitorización del metabolismo fosfo-cálcico (calcio, calcio ionizado, fósforo, magnesio, proteínas totales, creatinina, urea, glucosa, 25-hidroxivitamina D3, hormona paratiroidea (PTH) y hormona estimulante de la tiroides (TSH)) (18).

1.1.4.2 Pruebas de imagen

Radiología convencional. Se debe valorar la necesidad de un estudio radiológico de las articulaciones afectas para descartar la presencia de procesos infecciosos (como por ejemplo la osteomielitis), procesos neoplásicos...etc. La radiografía de tórax se realizará en los casos de estudio de una AIJ sistémica para descartar la presencia de tuberculosis, sarcoidosis, etc.

Ecografía musculoesquelética. Se trata de una prueba no invasiva de gran rendimiento para valorar la existencia de una sinovitis ante la presencia de dolor articular. Es una técnica que se puede realizar en el mismo momento de la exploración física lo que disminuye el tiempo de espera y, en casos de niños pequeños, la necesidad de sedación que requieren otro tipo de pruebas de imagen como por ejemplo la resonancia magnética nuclear (19,20).

En las **imágenes 1 y 2** se muestran a modo de ejemplo 2 imágenes de tenosinovitis y sinovitis, respectivamente, de pacientes controlados por una AIJ en las consultas de Reumatología pediátrica del servicio de Reumatología del Hospital Universitario Vall d'Hebron.

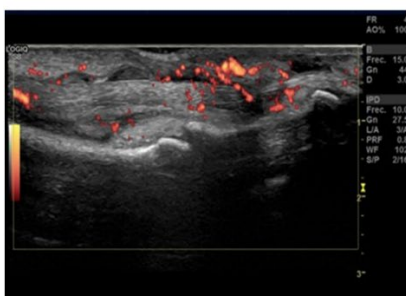


Imagen 1: Ecografía de tenosinovitis de los tendones flexores del tercer dedo de la mano derecha en niño con AIJ



Imagen 2: Ecografía comparativa de sinovitis de cadera derecha respecto a la cadera izquierda normal en niña con AIJ poliarticular FR negativo

Resonancia Magnética Nuclear Musculoesquelética (RM). Está indicada en aquellos casos en los que existen dudas diagnósticas con la ecografía o no disponemos de ella. Nos permite la evaluación del daño articular durante la evolución de la enfermedad y la evaluación de componente axial. Tal como se ha comentado previamente, debe tenerse en cuenta que se necesita sedación para su realización en los niños más pequeños (19,20).

Gammagrafía ósea. Es una técnica de uso cada vez más reducido. Permite el estudio de procesos de múltiples localizaciones, como por ejemplo la osteomielitis crónica multifocal recurrente, aunque está siendo remplazada por la RM de cuerpo completo por su mayor especificidad y menor radiación.

Densitometría ósea. La densidad mineral ósea debe ser valorada en aquellos niños que hayan recibido dosis altas de glucocorticoesteroides, o que presenten fracturas por fragilidad ósea (18).

1.1.4.3 Otras exploraciones

En el estudio de la fiebre de origen desconocido, pueden realizarse otras exploraciones complementarias como sería el examen del fondo de ojo, un ecocardiograma, una ecografía abdominal y el estudio de médula ósea.

1.1.5 Tratamiento farmacológico

El tratamiento deberá instaurarse de forma precoz para evitar posibles efectos deletéreos en las articulaciones afectadas y conseguir cuanto antes la normalización en el desarrollo de las actividades diarias del niño o la niña (21–24).

1.1.5.1 Consideraciones generales

- Inicialmente, se pueden utilizar para controlar los síntomas inflamatorios, los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como el ibuprofeno a dosis de 20-30 mg/kg/día en 3 o 4 tomas o el naproxeno a dosis de 20 mg/kg/día en 2 tomas.
- El tratamiento con glucocorticoides sistémicos puede estar indicado en aquellas situaciones de mayor gravedad como pueda ser al inicio de la AIJ de inicio sistémico o en la AIJ poliarticular. Se podrán administrar en forma de pulsos endovenosos a dosis de 10-30 mg/kg/día de metilprednisolona o de forma oral a una dosis que puede oscilar entre 0,5-2 mg/kg/día hasta un máximo de 60 mg/día de prednisona, preferiblemente administrados en una dosis matutina.
- Las infiltraciones intraarticulares de glucocorticoides pueden controlar la enfermedad en casos de artritis oligoarticular. El fármaco que ha demostrado ser de mayor eficacia es el hexacetónido de triamcinolona a dosis de 1mg/kg, hasta un máximo de 40 mg en articulaciones grandes o 0,5 mg/kg en

articulaciones pequeñas. En su defecto, puede utilizarse el acetónido de triamcinolona.

Se debe tener en cuenta que en edades tempranas es recomendable realizarlas bajo sedación del paciente.

1.1.5.2 Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales

Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales (FAMEsc) es un grupo de fármacos heterogéneo que a través de distintos mecanismos de acción pueden reducir la inflamación persistente y reducir el daño estructural a largo plazo. En los pacientes con AIJ se utilizan mayoritariamente los siguientes FAMEsc:

- Metotrexato. Se trata de un fármaco antimetabolito y análogo del ácido fólico. Es de primera elección en la inducción de la remisión en la AIJ. La dosis recomendada es de entre 10-15 mg/m²/semana con una escalada de dosis hasta un máximo de 25 mg/semanales. Se aconseja añadir un suplemento de ácido fólico o folínico. Hasta una dosis de 15 mg/semana se puede administrar por vía oral, aunque por encima de esta dosis se recomienda el uso subcutáneo dado que se alcanza una mayor eficacia y una mejor tolerancia.
- Salazopirina. Fármaco del grupo de las sulfonamidas. Especialmente recomendado en casos de espondiloartropatías. La dosis recomendada es de 30-50 mg/kg/día dividido en 2 o 3 tomas, aunque se recomienda iniciar el tratamiento a una dosis de entre 10-15 mg/kg/día y escalar posteriormente para garantizar su tolerancia gastrointestinal.
- Leflunomida. Se trata de un fármaco inhibidor de la síntesis de las pirimidinas. Su uso no está aprobado en edad pediátrica, aunque existen varios estudios que han demostrado su eficacia en el tratamiento de la AIJ, aunque no de forma superior al metotrexato. Se recomienda su uso en adolescentes con más de 40 kg de peso a dosis de 10 o 20 mg/día y en casos de intolerancia al metotrexato (25).

1.1.5.3 Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos

Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos (FAMEb) son un grupo de fármacos cuyo mecanismo de acción bloquea la función de diferentes citocinas implicadas en la etiopatogenia de la AIJ. A continuación, se detallan los FAMEb aprobados por las agencias reguladoras para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil.

- Fármacos anti-factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNFalfa)
 - Etanercept: es una proteína sintética de fusión que actúa como receptor soluble del TNF, inhibiendo su actividad proinflamatoria. La dosis recomendada es de 0.8 mg/kg una vez a la semana o repartida en 2 dosis semanales hasta una dosis máxima de 50 mg/semanales de forma subcutánea.
 - Adalimumab: es un anticuerpo monoclonal recombinante humano que neutraliza el TNFalfa, reduciendo la inflamación articular y sistémica. La dosis recomendada es de 24 mg/m²/cada 2 semanas de forma subcutánea o en pacientes con menos de 30 kg 20mg cada 2 semanas y en pacientes con un peso superior a los 30 kg 40 mg cada 2 semanas de forma subcutánea.
 - Golimumab: es un anticuerpo monoclonal recombinante humano que bloquea al TNFalfa. La dosis recomendada es de 50 mg o 30 mg/m² una vez al mes de forma subcutánea.

- Fármacos anti-interleucina 1 (anti-IL1)
 - Anakinra: actúa como antagonista del receptor de la IL-1. La dosis recomendada en la AIJ de inicio sistémico es de 1-2 mg/kg/día de forma subcutánea para pacientes con un peso inferior a 50kg y de 100mg/día de forma subcutánea para pacientes con un peso superior a 50kg.
 - Canakinumab: es un anticuerpo monoclonal humano recombinante que inhibe la IL-1 β . La dosis recomendada en AIJ de inicio sistémico es de 4mg/kg cada 4 semanas de forma subcutánea en pacientes con

un peso superior a 7.5 kg hasta una dosis máxima de 300mg cada 4 semanas.

- Fármacos anti-interleucina 6 (anti-IL6)
 - Tocilizumab. Es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado inhibidor del receptor de la IL-6. La dosis recomendada dependerá del tipo de AIJ y del peso del paciente. Así para pacientes con una AIJ de inicio sistémico y con un peso inferior a 30kg, la dosis recomendada es de 10mg/kg cada 4 semanas endovenoso. Si el peso es superior a 30 kg se recomienda una dosis de 8mg/kg cada 2 semanas de forma endovenosa. En pacientes con una AIJ no sistémica con un peso inferior a 30kg, la dosis recomendada es de 12 mg/kg cada 2 semanas endovenoso y cuando el peso es superior a 30 kg, la dosis recomendada es de 8mg/kg cada 4 semanas endovenoso.

- Otros fármacos biológicos
 - Abatacept. Es una proteína de fusión que modula la co-estimulación de las células T bloqueando selectivamente la unión específica de los receptores CD80/CD86 al CD28. La dosis recomendada es de 10 mg/kg cada 4 semanas endovenoso hasta una dosis máxima de 1gr. Se utiliza una dosis de carga de 10mg/kg en las semanas 0, 2 y 4.
 - Ustekinumab. Es un anticuerpo monoclonal anti-IL12/23 humano recombinante. Esta aprobado para el tratamiento de la psoriasis a partir de los 12 años y también se utiliza para el tratamiento de la AIJ asociada a psoriasis. La dosis recomendada es de 45 mg cada 12 semanas de forma subcutánea (dosis de carga en las semanas 0 y 4).

1.1.5.4 Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos dirigidos

Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos dirigidos (FAMEsd) son un grupo de fármacos de formulación sintética que inhiben vías de señalización intraarticular implicadas en la etiopatogenia de la AIJ.

- Fármacos inhibidores de las *Janus cinasa*

Las *Janus cinasas* (JAK) son una familia de tirosincinasas que actúan intracelularmente como transductores de señal, e incluye las moléculas JAK1, JAK2, JAK3 entre otras.

- Tofacitinib. Es un fármaco inhibidor preferente de JAK1 y JAK3. La dosis recomendada en la AIJ es para pacientes con un peso de entre 10-20 kg, de 3.2 mg por vía oral (equivalente a 3.2 ml de solución oral) dos veces al día. Para pacientes con un peso de entre 20-40 kg, se recomienda una dosis de 4mg (4 ml de solución oral) dos veces al día por vía oral. Para pacientes con un peso superior a 40 kg, la dosis recomendada es de 5mg (5 ml de solución oral) dos veces al día, vía oral.

1.1.6 Tratamiento no farmacológico

A pesar de que el tratamiento con FAME ha modificado significativamente el pronóstico de la AIJ es crucial reconocer la importancia del desarrollo psicosocial y social normal del niño y acompañar a la familia durante todo el proceso para facilitar las relaciones con los profesionales de la salud. Se debe fomentar la participación de los pacientes en eventos sociales y la asistencia a la escuela, así como la realización de las actividades deportivas de manera continua (26).

La fisioterapia y la terapia ocupacional pueden ser necesarias en algún momento durante el curso de la enfermedad para ayudar a lograr un rango normal del movimiento articular.

A pesar de la disminución de la necesidad de dispositivos ortopédicos, aún pueden ser útiles en el tratamiento de las contracturas en flexión, particularmente en la AIJ oligoarticular. Los abordajes quirúrgicos como la sinovectomía artroscópica son cada vez menos necesarios (27).

1.1.7 Evaluación de la actividad de la enfermedad y respuesta al tratamiento

El objetivo del tratamiento en los pacientes con AIJ es conseguir la remisión de la enfermedad.

La remisión de la enfermedad en la AIJ fue definida por Wallace et al (28) en aquellos casos en que se cumplan los siguientes criterios:

- no presentar artritis en ninguna articulación
- no presentar fiebre, rash, serositis, esplenomegalia o adenopatías
- no presentar uveítis activa
- VSG o PCR normales
- valoración global del médico lo más baja posible en función de la escala utilizada
- rigidez matutina ≤ 15 minutos

Si el paciente cumple estos criterios durante un mínimo de 6 meses con tratamiento, se define como remisión clínica con tratamiento.

Si el paciente cumple estos criterios durante un mínimo de 12 meses sin tratamiento, se define como remisión clínica sin tratamiento.

Para realizar la evaluación de la actividad de la enfermedad, se recomienda el uso de índices compuestos como el *Juvenile Arthritis Disease Activity Score* (JADAS) o el *Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report* (JAMAR) que engloban cuestionarios de valoración articular, de calidad de vida, estado funcional, incidencias con el tratamiento, así como la valoración de la enfermedad por parte de padres y pacientes (29,30).

En cuanto al JADAS, existen las versiones JADAS 10/27 y 71 dependiendo del número de articulaciones que se evalúan junto a un marcador analítico que puede ser, o bien la VSG o la PCR. El cJADAS es la versión clínica que no requiere parámetros analíticos para su cálculo y se realiza sobre un total de 10 articulaciones.

Los puntos de corte publicados en 2021 para el índice JADAS para las formas oligoarticular y poliarticular son los que se reflejan en la **tabla3**.

Tabla 3: Actividad de la AIJ determinada por el índice JADAS (adaptada de Consolaro et al (29))			
Oligoartritis	JADAS10/71	JADAS27	cJADAS10
Enfermedad inactiva	≤1	≤1	≤1
Actividad de enfermedad baja	1.1 – 2	1.1 – 2	1.1 – 1.5
Actividad de enfermedad moderada	2.1 – 4.2	2.1 – 4.2	1.51 – 4
Actividad de enfermedad alta	>4.2	>4.2	>4

Poliartritis	JADAS10/71	JADAS27	cJADAS10
Enfermedad inactiva	≤1	≤1	≤1
Actividad de enfermedad baja	1.1 – 3.8	1.1 – 3.8	1.1 – 2.5
Actividad de enfermedad moderada	3.9 – 10.5	3.9 – 8.5	2.51 – 8.5
Actividad de enfermedad alta	>10.5	>8.5	>8.5

Debe realizarse el control de los posibles efectos adversos del tratamiento mediante la recogida de las incidencias clínicas y la realización de pruebas complementarias, así como asegurar una buena adherencia al tratamiento (31).

En los pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias que puedan recibir tratamiento inmunomodulador, se recomienda seguir las guías de vacunación nacionales de la Sociedad Española de Reumatología Pediátrica (SERPE) (https://reumaped.es/images/site/pdf/20231205_Vacunacin_Pac_Peditricos_Enf_Reumaticas_SERPE.pdf) o las recomendaciones internacionales como las propuestas por el *American College of Rheumatology* en 2021 (31).

En relación con las comorbilidades, existen dos condiciones que son de especial atención en la evaluación de los pacientes con AIJ. Son, por una parte, la presencia de uveítis, principalmente la uveítis anterior crónica, por lo que se recomienda seguir unos protocolos de seguimiento conjunto con oftalmología pediátrica y guías como las del *American College of Rheumatology/Arthritis Foundation* de 2019 (25).

Y, por otro lado, el síndrome de activación macrofágica (SAM), que es una de las complicaciones más graves que pueden asociarse a la AIJ, principalmente a la AIJ de inicio sistémico. Se trata de un cuadro clínico agudo y grave que cursa con insuficiencia hepática, coagulopatía de consumo y encefalopatía, asociado a la presencia en la médula ósea de macrófagos activados con signos de hemofagocitosis. Se trata de un síndrome grave que puede comprometer la vida del paciente. Los criterios de clasificación del SAM en la AIJ de inicio sistémico se definen en la **tabla 4** (32). Recientemente, se han publicado las recomendaciones de EULAR/ACR/PRoS para el diagnóstico y manejo del SAM (33).

Tabla 4: Criterios de clasificación del SAM en la AIJ de inicio Sistémico ACR/EULAR/PRoS 2016
Paciente con fiebre con diagnóstico o sospecha de AIJ de inicio sistémico con ferritina >684 ng/ml y al menos dos de los siguientes:
<ol style="list-style-type: none">1. Plaquetas <181x10⁹/L2. Aspartato aminotransferasa >48 UI/L3. Triglicéridos >156 mg/dl4. Fibrinógeno ≤360 mg/dl

1.1.8. Pronóstico

El pronóstico a largo plazo de los pacientes con AIJ depende de múltiples factores entre los que destaca la categoría de la AIJ, la actividad de la enfermedad y del tratamiento. Los estudios realizados en pacientes con AIJ en edad adulta temprana han demostrado que el 30% de los pacientes sufren algún tipo de discapacidad, y un 40% de estos persisten con actividad de la enfermedad (34).

La discapacidad funcional puede deberse a daños estructurales o comorbilidades que el paciente puede desarrollar con el tiempo, como el retraso puberal, retraso de la estatura, discrepancias en el crecimiento de las extremidades inferiores o un aumento del riesgo cardiovascular debido a la inflamación crónica (34).

En los pacientes que presentan uveítis, aproximadamente el 50% continua con episodios de uveítis activa en la edad adulta y, más del 20% de ellos desarrollan

complicaciones derivadas de la actividad inflamatoria, como la formación de sinequias, o debido a los tratamientos administrados, tales como glaucoma o cataratas, que pueden estar asociadas al uso prolongado de glucocorticoides (35).

1.2 Adherencia al tratamiento

La Organización mundial de la Salud (OMS) en el año 2003, definió la adherencia al tratamiento como el grado en que los pacientes siguen las recomendaciones y prescripciones médicas, incluyendo la toma de medicamentos, la realización de terapias y la adopción de cambios en el estilo de vida, de acuerdo con las indicaciones del equipo médico. La adherencia al tratamiento es esencial para lograr resultados óptimos en el manejo de enfermedades crónicas y agudas, así como para prevenir complicaciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Así mismo, definió los factores asociados a la adherencia al tratamiento en las enfermedades crónicas y una serie de consejos para mejorarla (36).

En el libro *Adherence to Pediatric Medical Regimens* publicado por Michael A. Rapoff, el autor examina los factores que influyen en la adherencia al tratamiento en niños, incluyendo variables individuales, familiares y del sistema de salud. Destaca las principales consecuencias de la no adherencia, como el empeoramiento de la propia enfermedad y el aumento de los costos sanitarios. Rapoff presenta una serie de recomendaciones prácticas para mejorar la adherencia, enfatizando la importancia de la comunicación efectiva, la educación del paciente y las intervenciones personalizadas (37).

Los factores asociados a la adherencia y las intervenciones que se recomiendan para mejorarla que se publicaron en las dos referencias anteriores, se detallan en los puntos 1.2.1 y 1.2.2.

1.2.1 Factores que influyen en la adherencia

La adherencia al tratamiento puede verse influenciada por diversos factores, tanto relacionados con el paciente como con el entorno en el que se encuentra. Algunos de los factores que pueden afectar a la adherencia incluyen:

- Características del paciente: edad, género y nivel educativo. Creencias y percepciones acerca de la enfermedad y su tratamiento. Capacidad cognitiva y emocional para comprender y seguir las instrucciones médicas.

- Características del tratamiento: complejidad del régimen terapéutico, incluyendo la frecuencia y la cantidad de medicamentos. Efectos secundarios, vía de administración y tolerabilidad de los tratamientos. Accesibilidad y costos asociados.
- Relación médico-paciente: comunicación abierta y efectiva entre el paciente y el profesional de la salud. Apoyo y orientación ofrecida por el médico. Establecimiento de confianza y empatía en la relación médico-paciente.
- Factores sociales y económicos: apoyo de la familia y la comunidad. Incorporación del tratamiento en la rutina diaria del paciente con ajuste a horarios laborales, escolares, actividades de ocio. Acceso a servicios de salud adecuados. Factores económicos, incluyendo el costo de los medicamentos y la cobertura de seguros.
- Enfermedad y comorbilidades: gravedad de la enfermedad. Presencia de comorbilidades médicas. Duración prevista del tratamiento.

1.2.2 Intervenciones para mejorar la adherencia

Diversas estrategias han sido desarrolladas con el propósito de mejorar la adherencia al tratamiento, incluyendo:

- Educación y empoderamiento del paciente
- Simplificación de los regímenes de tratamiento
- Utilización de recordatorios y dispositivos de apoyo
- Apoyo psicológico y social
- Implementación de programas de monitoreo y seguimiento

1.2.3 Estrategias y tecnologías en evaluación para mejorar la adherencia

La adherencia al tratamiento es un factor crítico en la gestión efectiva de las enfermedades crónicas y en el logro de resultados óptimos en la atención médica. La falta de adherencia puede llevar a un control deficiente de la enfermedad, complicaciones evitables y un aumento en los costos de atención médica. El avance continuo en tecnología y estrategias de intervención ofrece

oportunidades significativas para mejorar la adherencia al tratamiento. La evaluación cuidadosa de estas estrategias y tecnologías en contextos clínicos específicos es esencial para determinar su eficacia y su capacidad para abordar las barreras individuales a la adherencia. A continuación, se detallan varios ejemplos que se han evaluado:

- Dispositivos, aplicaciones móviles y recordatorios digitales: las aplicaciones móviles y las notificaciones digitales están siendo ampliamente estudiadas para ayudar a los pacientes a recordar la toma de medicamentos y seguir sus regímenes de tratamiento (38).
- Telemedicina y consultas en línea: la telemedicina y las consultas en línea permiten el acceso a la atención médica desde ubicaciones remotas, mejorando la accesibilidad y la comunicación médico-paciente (39).
- Empaquetado de medicamentos personalizado: la personalización del empaquetado de medicamentos facilita la organización y el cumplimiento del tratamiento, reduciendo la posibilidad de errores (40).
- Sensores de ingesta de medicamentos: los sensores de ingestión de medicamentos incorporados en pastillas o cápsulas ofrecen un seguimiento preciso de la adherencia al tratamiento (41).
- Terapia de adherencia conductual: los enfoques basados en la terapia conductual se utilizan para abordar las barreras psicológicas que influyen en la adherencia (42).
- Tecnología de realidad virtual: existen programas diseñados para mejorar la educación del paciente en cuanto a la enfermedad, los tratamientos y la realización de ejercicios (43).
- Implantes y liberación controlada de medicamentos: los sistemas de liberación controlada y los implantes proporcionan una administración constante de medicamentos que pueden ayudar a mejorar los niveles requeridos del fármaco y el control de la enfermedad (44).
- Inteligencia artificial y análisis de datos: la inteligencia artificial se utiliza para analizar grandes volúmenes de datos de salud y predecir patrones de adherencia, permitiendo diseñar posibles intervenciones para su mejora (45).

1.3 Adherencia y Artritis Idiopática Juvenil

Tal y como se ha comentado previamente, la AIJ es la enfermedad reumática crónica más frecuente en la infancia, siendo causa de discapacidad funcional y de pérdida de calidad de vida de los pacientes que la presentan.

El pronóstico de la AIJ es variable, entre el 70-90% de los niños diagnosticados tienen una buena evolución si se realiza el tratamiento adecuado (46,47). Sin embargo, a pesar del desarrollo de fármacos más eficaces para el control de la inflamación persistente, tan sólo entre un 16-64% de los pacientes consiguen la inactividad de la enfermedad a lo largo de su evolución (48).

La evolución y el pronóstico de la AIJ pueden estar influenciados por múltiples factores, algunos de los cuales están claramente relacionados con la adherencia al tratamiento (49).

La adherencia al tratamiento en los pacientes con AIJ desempeña un papel fundamental en el manejo de esta enfermedad crónica tanto en niños como en adolescentes. La falta de adherencia puede tener graves consecuencias en el control de la inflamación articular y el desarrollo de daño estructural irreversible a largo plazo.

La instauración de un tratamiento adecuado y asociado a una buena adherencia permitirá:

- controlar la inflamación y reducir los síntomas
- prevenir el daño articular y la discapacidad a largo plazo
- mejorar la calidad de vida del paciente y su bienestar general

Para comprender mejor la adherencia en la AIJ, es importante disponer de un buen instrumento de medida que nos permita analizar los diferentes factores que la influyen y de esta forma poder establecer estrategias para mejorarla.

Aunque no existe una estandarización sobre lo que se considera como no adherencia al tratamiento se acepta como tal el cumplimiento de menos del 80% de las recomendaciones prescritas (50,51).

Actualmente existen pocos estudios sobre la adherencia al tratamiento en pacientes con AIJ, tanto en relación con su medición, la identificación de los distintos factores que pueden influirla, o con el diseño de estrategias para mejorarla.

Los factores asociados con la adherencia terapéutica en pacientes con AIJ incluyen aspectos socioeconómicos, tales como la estabilidad de la estructura familiar y el acceso a la medicación. Otros factores asociados, estarían en relación con aspectos individuales de los pacientes y sus cuidadores, incluyendo el estrés emocional de estos últimos y la transición del paciente de la infancia a la edad adulta. Y, por último, factores relacionados con la estructura sanitaria y el equipo médico, así como la dificultad para comprender la complejidad de la enfermedad y sus tratamientos (por ejemplo, la preocupación por las consecuencias futuras del tratamiento, el periodo de tiempo hasta lograr su eficacia y los efectos adversos) (51–53).

En otras publicaciones se ha identificado que la percepción de los padres respecto a que los efectos adversos del tratamiento superan sus beneficios, puede llevar a una interrupción del tratamiento o a su administración de forma diferente a la pauta (54–58).

Sturge et al en 1997 observaron que la adherencia variaba en función del subtipo de AIJ. Así, los pacientes con el diagnóstico de una forma poliarticular tenían una mayor adherencia al tratamiento que aquellos pacientes con el diagnóstico de una forma oligoarticular (92% y 68% respectivamente). Asimismo, observaron que la peor adherencia se asociaba a un mayor absentismo escolar en estos pacientes (59).

1.3.1 Métodos de evaluación de la adherencia en la AIJ

Los primeros cuestionarios para evaluar la adherencia en pacientes con artritis idiopática juvenil y cuidadores fueron publicados en los años 2005 y 2006 por un grupo canadiense de referencia en esta línea de investigación.

De Civita et al publicaron en 2005 (60) el desarrollo y la validación en francés e inglés, del cuestionario PARQ (*Parent Adherence Report Questionnaire*) para evaluar la adherencia al tratamiento en los pacientes con AIJ. Al año siguiente, Toupin et al (61) publicaron un estudio en el que comparaban la adherencia determinada por el cuestionario PARQ para cuidadores con la adherencia determinada por el cuestionario CARQ (*Child Adherence Report Questionnaire*) para pacientes con AIJ mayores a 9 años.

Los cuestionarios PARQ y CARQ analizan el cumplimiento de la medicación, las ortesis y los ejercicios recomendados. Los cuestionarios se dividen en tres secciones. La primera, identifica quién es el responsable principal de la realización del tratamiento recomendado. La segunda, por un lado, evalúa mediante una escala analógica visual, la dificultad y la frecuencia con la que se realiza el tratamiento tal y como ha sido recomendado, y la frecuencia de reacciones negativas del paciente al tratamiento. Por otro lado, se recoge una respuesta dicotómica (sí/no) en relación con la presencia de olvidos de la medicación, el ser descuidado con la toma de la medicación y si se dejó de tomar la medicación al sentirse mejor o peor por la enfermedad. Por último, la tercera sección, cuestiona sobre la percepción de la utilidad del tratamiento mediante una escala analógica visual, la descripción de los problemas que hayan existido con la medicación y sobre la preferencia de un tratamiento que consideran óptimo para la enfermedad (60).

Tras su publicación, ambos cuestionarios se han validado en otras lenguas y entornos culturales distintos, a la vez que se han utilizado para analizar la adherencia al tratamiento demostrando su utilidad y aplicabilidad en niños con AIJ (50,61–65). Estos estudios serán discutidos a lo largo de la discusión de los resultados del presente proyecto de tesis doctoral. Actualmente se puede

considerar que estos cuestionarios son de referencia en pacientes con AIJ, si no al menos son los cuestionarios más ampliamente utilizados.

Bugni et al, en 2019 publicaron el desarrollo de un nuevo cuestionario para evaluar la adherencia al tratamiento en pacientes con enfermedades reumáticas, *The Pediatric Rheumatology Adherence Questionnaire* (PRAQ). Este cuestionario consiste en 25 preguntas que evalúan determinados factores socioeconómicos de los pacientes, la relación con el equipo médico, las condiciones de su enfermedad y del tratamiento y la relación con los cuidadores (66). Este cuestionario también ha demostrado su utilidad en diferentes publicaciones posteriores a su desarrollo (66–68).

En la **tabla 5** se presentan los principales trabajos realizados sobre la adherencia al tratamiento en pacientes con AIJ y los métodos utilizados para medirla.

Tabla 5: Estudios de adherencia al tratamiento en AIJ y método utilizado para su evaluación			
Estudio	Método evaluación	Estudio	Método de evaluación
<i>Development and preliminary reproducibility and validity of the parent adherence report questionnaire: A measure of adherence in juvenile idiopathic arthritis (60)</i>	PARQ	<i>Early detection of poor adherence to treatment of pediatric rheumatic diseases: Pediatric rheumatology adherence questionnaire — A pilot study (66)</i>	PRAQ
<i>Application of Rasch analysis to the parent adherence report questionnaire in juvenile idiopathic arthritis (69)</i>	PARQ	<i>Persistence and adherence to biologic therapies in juvenile idiopathic arthritis (70)</i>	Medication Possession Ratio (MPR)
<i>Perceived adherence to prescribed treatment in juvenile idiopathic arthritis over a one-year period (50)</i>	PARQ	<i>Therapeutic alliance is associated to treatment adherence in children with juvenile idiopathic arthritis (65)</i>	CARQ PARQ
<i>Association between perceived treatment adherence and health-related quality of life in children with juvenile idiopathic arthritis: perspectives of both parents and children (64)</i>	CARQ PARQ	<i>Factors associated with medication adherence among children with rheumatic diseases (67)</i>	PRAQ
<i>Effects of adherence to treatment on short-term outcomes in children with juvenile idiopathic arthritis (62)</i>	PARQ	<i>Adherence, helpfulness, and barriers to treatment in juvenile idiopathic arthritis – data from a German Inception cohort (63)</i>	PARQ y CARQ
<i>Comparison of treatment response, remission rate and drug adherence in polyarticular juvenile idiopathic arthritis patients treated with etanercept, adalimumab or tocilizumab (46)</i>	Supervivencia del fármaco	<i>Adherence to treatment of children and adolescents recently diagnosed with auto-immune Rheumatic Diseases during the COVID-19 pandemic (68)</i>	PRAQ
<i>Barriers to adherence in juvenile idiopathic arthritis: A multicenter collaborative experience and preliminary results (52)</i>	Barriers Assessment Tool (BAT)	<i>Comparison between children with juvenile idiopathic arthritis and their parents concerning perceived treatment adherence. (61)</i>	CARQ y PARQ

En resumen, la adherencia terapéutica es un factor clave y modificable a considerar en los pacientes diagnosticados de AIJ dado que se relaciona con un mejor control de la enfermedad y una mayor calidad de vida de los afectados (64).

Los cuestionarios PARQ y CARQ han demostrado su utilidad en diferentes publicaciones y se precisa su adaptación y su validación en nuestra población para poder cuantificar la adherencia como primer paso para poder diseñar estrategias para mejorarla. Estos cuestionarios en comparación con el PRAQ, los consideramos más apropiados para realizar la evaluación de la AIJ en consultas externas dado que son de menor extensión y por este mismo motivo, incrementa la disposición de los pacientes a completarlos.

En los pacientes con AIJ, realizar un enfoque multidisciplinario, una educación adecuada y un apoyo emocional, puede mejorar su calidad de vida y lograr un mejor control de la enfermedad a largo plazo. La colaboración estrecha entre el paciente, su familia y el equipo médico es clave para enfrentar los desafíos que presenta la AIJ y alcanzar el bienestar general del joven afectado por esta enfermedad crónica.

2. Hipótesis

La adherencia al tratamiento en los pacientes con AIJ, es un factor modificable que afecta la evolución y el pronóstico de la enfermedad.

Para poder determinar el grado de adherencia al tratamiento es preciso disponer de instrumentos de medida validados que permitan cuantificarla.

Una vez cuantificada, se podrán diseñar diferentes estrategias para mejorar la adherencia y una vez implementadas se podrá conseguir un mejor control de la enfermedad y, por tanto, un mejor pronóstico en los pacientes con AIJ.

La disponibilidad de cuestionarios de adherencia validados para su uso en nuestro entorno nos va a permitir mejorar la adherencia terapéutica de nuestros pacientes con artritis idiopática juvenil.

3. Objetivos

3.1 Objetivo principal

El objetivo principal de nuestro estudio es la traducción al castellano, la adaptación a nuestro entorno y la validación de los cuestionarios de adherencia al tratamiento en pacientes diagnosticados de artritis idiopática juvenil, el *Child Adherence Report Questionnaire* para pacientes y el *Parent Adherence Report Questionnaire* para cuidadores.

3.2 Objetivos secundarios

Los objetivos secundarios son:

1. Determinar la concordancia entre las respuestas a los cuestionarios *Child Adherence Report Questionnaire* y *Parent Adherence Report Questionnaire* para pacientes y para cuidadores, respectivamente.
2. Determinar la correlación entre las respuestas a los cuestionarios *Child Adherence Report Questionnaire* y *Parent Adherence Report Questionnaire* para pacientes y para cuidadores, realizados en dos mediciones distintas separadas una semana.
3. Determinar las diferencias en la adherencia al tratamiento medida por los cuestionarios *Child Adherence Report Questionnaire* y *Parent Adherence Report Questionnaire* para pacientes y para cuidadores, en función de diferentes factores epidemiológicos y sociales de los pacientes.
4. Determinar las diferencias en la adherencia al tratamiento medida por los cuestionarios *Child Adherence Report Questionnaire* y *Parent Adherence Report Questionnaire* para pacientes y para cuidadores, en función de las características de la artritis idiopática juvenil.

4. Material y métodos

La Unidad de Reumatología Pediátrica (URP) del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona, está formada actualmente por dos reumatólogas pediátricas, las Dras. Estefanía Moreno y Mireia López, y una enfermera de pediatría, la Sra. Julia Vivancos. La Dra. Estefanía Moreno es la responsable de la Unidad de Reumatología pediátrica desde el año 2018.

La URP ha sido un referente nacional y un centro de excelencia en el diagnóstico, tratamiento e investigación de enfermedades reumáticas en niños durante más de 25 años.

En el ámbito de la investigación, la URP forma parte del Grup de Recerca de Reumatologia (GRR-VHIR), un grupo de investigación liderado por la Prof. Sara Marsal que está especializado en el estudio de las enfermedades inflamatorias inmunomediadas (*Immunomediated Inflammatory Diseases, IMIDs*). El GRR es un grupo de investigación traslacional de referencia en esta área con publicaciones en revistas de referencia. La investigación del grupo incluye una línea de medicina de precisión para IMIDs, centrada en el estudio de enfermedades prevalentes con un impacto socioeconómico significativo como la artritis reumatoide, la artritis psoriásica, el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y la AIJ utilizando diversos enfoques genómicos (71–74). Recientemente se ha finalizado un proyecto de tesis doctoral centrado en el estudio transcriptómico a nivel de célula única realizado en PBMCs (*Peripheral Blood Mononuclear cells*) en pacientes con AIJ (Instituto de Salud Carlos III, IP Prof. S Marsal PI19/00225, doctoranda Dra. M López)(75).

En el contexto del GRR-VHIR, la URP ha liderado varios estudios de investigación, entre ellos el "Estudio epidemiológico de la artritis idiopática juvenil" en Cataluña realizado por la Dra. Consuelo Modesto y financiado por la *Fundació Marató TV3*. Este estudio es una de las pocas investigaciones epidemiológicas realizadas en el sur de Europa y la única en España (2). Otra área de máxima relevancia para la URP es la investigación de las diferencias inmunológicas en la AIJ en relación con la respuesta al tratamiento anti-TNF (Instituto de Salud Carlos III, IP Prof. S Marsal PI13/00857, doctoranda E Quesada). Este estudio integra datos clínicos, citometría y ecografía para determinar patrones de respuesta complejos a los tratamientos biológicos (76).

Las Dras. Moreno y López participan a nivel nacional en el primer registro multicéntrico de pacientes con AIJ en periodo de transición (JUVENSER), liderado por la Sociedad Española de Reumatología, y colaboran activamente con diversos grupos de trabajo de la Sociedad Española de Reumatología Pediátrica (77).

Las Dras. Moreno y López participan en diversos estudios internacionales liderados por PRINTO y el PreS. Colaboran activamente en el proyecto europeo *Pharmachild* sobre farmacovigilancia, financiado por la Comunidad Económica Europea (78). Así mismo, en la URP se llevan a cabo ensayos clínicos internacionales en distintas fases del desarrollo clínico.

El Hospital Universitario Vall d'Hebron fue designado en el año 2021 como CSUR (centros, servicios y unidades de referencia del Sistema Nacional de Salud) para las enfermedades autoinmunes sistémicas en edad adulta y pediátrica, y CSUR para las enfermedades autoinflamatorias en edad adulta. Así mismo es miembro de las XUECs (*Xarxes d'Unitats d'Expertesa Clínica en malalties minoritaries*) desde su constitución en 2022 para enfermedades autoinmunes sistémicas y autoinflamatorias, en edad adulta y pediátrica. En 2023, el Hospital Universitario Vall d'Hebron fue también designado como miembro de la ERN RECONNET (*European Reference Networks on Rare and Complex Connective Tissue and Musculoskeletal Diseases*) en enfermedades autoinmunes sistémicas en edad adulta y pediátrica. En las tres situaciones la Dra. Moreno es la coordinadora en la edad pediátrica y la Dra. Marsal es la coordinadora en la edad adulta.

Trabajando siempre para dar una atención centrada en el paciente, la URP ofrece una actividad asistencial altamente especializada en las enfermedades reumáticas de la infancia, incluida la AIJ. Esta actividad se centra en la asistencia en consultas externas de pediatría, hospitalización pediátrica, hospital de día pediátrico al igual que la asistencia en la unidad de transición que asegura una continuidad del proceso asistencial para estos pacientes una vez llegan a la edad adulta. Esta labor altamente especializada se realiza en estrecha colaboración con especialistas en oftalmología pediátrica para el diagnóstico y seguimiento de la uveítis asociada a la AIJ, así como con otros especialistas pediátricos de referencia nacional e internacional.

4.1 Normativa para el proceso de traducción y adaptación de los cuestionarios

La validación de cuestionarios es un proceso que asegura que las traducciones mantengan la equivalencia conceptual y medición entre ambas versiones. Es fundamental realizar una validación adecuada para asegurar que los cuestionarios tengan propiedades psicométricas sólidas y sean efectivos para medir los constructos deseados en la población de interés al igual que en su idioma nativo.

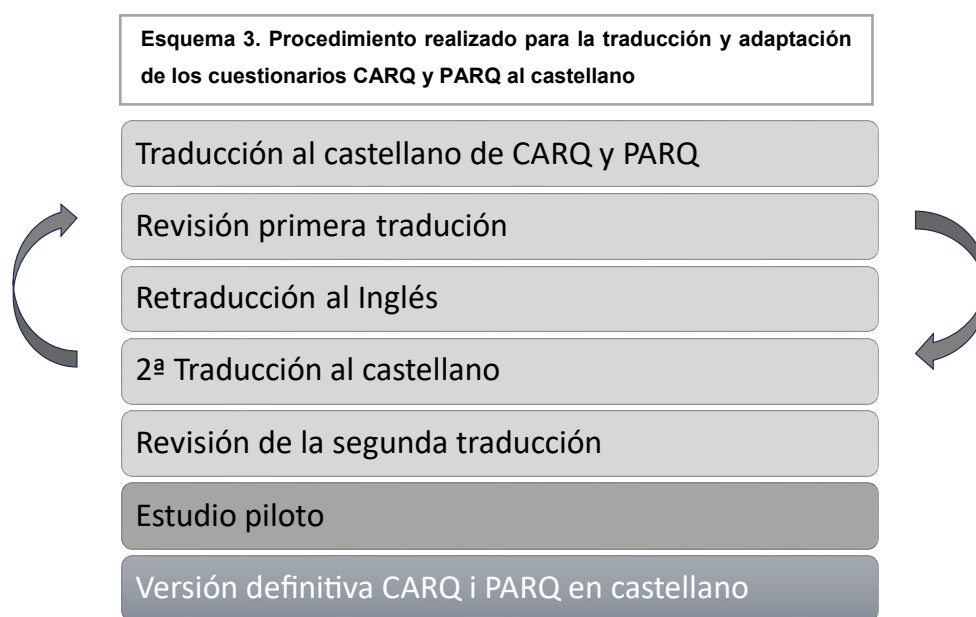
Existe una normativa aceptada a nivel internacional para realizar el proceso de traducción y adaptación de cuestionarios y se detalla a continuación (79,80):

1. **Traducción.** Se seleccionan traductores bilingües competentes en ambos idiomas para traducir el cuestionario original del inglés al español. Es esencial que los traductores tengan experiencia en el campo relevante para asegurar una comprensión adecuada del contenido.
2. **Revisión y retro traducción.** Un comité de expertos, que incluya tanto a los traductores originales como a otros profesionales, revisa la traducción y realiza una retro traducción al inglés nuevamente.
3. **Evaluación del comité de expertos.** El comité de expertos compara la versión original con la retro traducción para identificar cualquier discrepancia o pérdida de significado en la traducción.
4. **Adaptación cultural.** Es importante adaptar el cuestionario al contexto cultural de la población objetivo. Esto puede implicar cambios en términos culturales o regionales para garantizar que las preguntas sean comprensibles y relevantes para la población en la que se aplicará.
5. **Prueba piloto.** Se realiza una prueba piloto del cuestionario traducido con un grupo pequeño y representativo de la población objetivo. Esto ayuda a identificar problemas potenciales y ajustar el cuestionario según los comentarios recibidos.

4.2 Traducción y adaptación de los cuestionarios de adherencia PARQ y CARQ a nuestro entorno.

En este apartado se presenta el esquema de trabajo realizado con relación a la traducción y adaptación de los cuestionarios CARQ y PARQ a nuestro entorno.

Este proceso se realizó siguiendo la metodología habitual de traducción/traducción inversa con la ayuda de personal sanitario de lengua materna inglesa y reumatólogas pediátricas de la Unidad de Reumatología Pediátrica del Hospital Universitario Vall d'Hebron de lengua materna castellana y conocimientos del inglés, siguiendo los mismos pasos comentados anteriormente y que se detallan en el **esquema3**.



A continuación, se detalla el procedimiento realizado:

- Inicialmente, dos personas de lengua materna inglesa realizaron la primera traducción de los cuestionarios al castellano de forma independiente y consensuando posteriormente una primera versión. Ambos traductores eran profesionales sanitarios para asegurar una comprensión adecuada del contenido.

- Esta primera versión del cuestionario en castellano fue revisada en el comité de expertos por las Dras. López y Moreno miembros de la URP de lengua materna castellana y competentes en ambos idiomas.
- Tras la revisión de la primera traducción por el comité de expertos, se procedió a su retraducción al inglés por parte de los profesionales de lengua materna inglesa y se revisó para asegurar que no existieran discrepancias.
- Tras la retraducción y su revisión se procedió a realizar nuevamente una traducción al castellano por parte de los profesionales de lengua materna inglesa de forma independiente y posteriormente consensuando la segunda versión en castellano.
- Esta segunda versión de la traducción de los cuestionarios fue nuevamente valorada por el comité de expertos originando la segunda traducción revisada en castellano con la que se realizó la prueba piloto que se detalla a continuación.

4.2.1 Estudio piloto de los cuestionarios PARQ y CARQ traducidos al castellano

Tras la traducción/traducción inversa de los cuestionarios, se realizó el estudio piloto para valorar su adaptabilidad a nuestra población y su comprensión.

Se realizó con una muestra representativa de la población a estudio de pacientes con AIJ con edades comprendidas entre los 9 y 18 años para poder valorar tanto el cuestionario destinado a cuidadores (PARQ) como el destinado a pacientes (CARQ).

En el estudio piloto participaron los primeros 8 pacientes y cuidadores que asistieron a las consultas de reumatología pediátrica y consintieron en participar en el proyecto.

Se recogieron las dudas y comentarios originados durante la realización de los cuestionarios por parte de los pacientes y sus cuidadores.

Posteriormente se realizaron los cambios que se consideraron necesarios y se obtuvo la versión definitiva de los cuestionarios PARQ y CARQ en castellano que se utilizarían para realizar el estudio de validación.

4.3 Validación de los cuestionarios PARQ y CARQ traducidos y adaptados a nuestro entorno

Finalizado el proceso de traducción y adaptación de los cuestionarios, se llevó a cabo un análisis psicométrico para evaluar su fiabilidad, la correlación entre las repuestas entre pacientes y cuidadores y entre dos mediciones distintas separadas una semana.

4.3.1 Población a estudio

La población a estudio se definió como aquellos pacientes con diagnóstico de AIJ en cualquiera de sus formas que recibiesen tratamiento en el momento de la realización de los cuestionarios para poder valorar su adherencia.

La edad de los pacientes estaba comprendida entre los meses de edad (inicio de la enfermedad) hasta los 18 años lo que permitió estratificar por grupos de edad y poder evaluar si existían diferencias en cuanto a la adherencia al tratamiento.

En los pacientes menores de 9 años, los cuestionarios fueron cumplimentados por los padres o tutores legales. A partir de los 9 años en los que el niño tiene una buena comprensión lectora, los cuestionarios fueron cumplimentados tanto por parte de los padres como por parte del mismo paciente. A los 18 años, los cuestionarios fueron cumplimentados únicamente por los pacientes.

Se establecieron los siguientes criterios de inclusión y de exclusión:

- Criterios de Inclusión

- Padres de pacientes/pacientes diagnosticados de AIJ en tratamiento farmacológico.
- Edad del paciente comprendida ente lo 0 y 18 años.
- Capacidad de los padres/pacientes para realizar la lectura y firma del consentimiento informado y cuestionarios.
- Aceptación del consentimiento informado para participar en el estudio.

- Criterios de exclusión

- Padres de pacientes/pacientes que no acepten el consentimiento/asentimiento para participar en el estudio.
- Falta de capacidad de los padres de los pacientes/pacientes para poder leer y entender el consentimiento informado y cuestionarios.
- Pacientes diagnosticados de AIJ y controlados en nuestro centro en remisión clínica sin tratamiento de base.

Los pacientes y los padres completaban los cuestionarios conforme acudían a los controles habituales a la consulta de reumatología pediátrica o a la consulta de transición de reumatología.

La cumplimentación de los cuestionarios se realizó en la misma consulta con la supervisión de un reumatólogo pediátrico/enfermera de reumatología pediátrica para poder solventar posibles dudas.

Al finalizar, se les hizo entrega de una copia de los cuestionarios para realizarlo tras un periodo de 1 semana. Estos cuestionarios se enviaban cumplimentados al correo electrónico de reumatología pediátrica reumaped@vallhebron.cat y se utilizaron para valorar el índice de correlación con los cuestionarios previamente realizados.

Los datos obtenidos a través de los cuestionarios fueron recogidos en una base de datos de RedCAP (*Research Electronic Data Capture*) (<https://www.project-redcap.org/>) del VHIR, adaptada a las variables del estudio. Los pacientes fueron pseudoanonimizados mediante la asignación automática de un código numérico correlativo.

Se recogieron además otras variables, como las características demográficas de los pacientes, y las características de la enfermedad como el subtipo de AIJ, la actividad de la AIJ valorada mediante el índice de actividad JADAS27, la fecha de diagnóstico, los años de evolución de la enfermedad, el tratamiento actual y si existían antecedentes de uveítis.

Igualmente, se evaluó la estabilidad del entorno familiar del paciente, considerándose estable si los padres no estaban separados en el momento de

responder a los cuestionarios. Esta medida se basa en investigaciones previas que identifican la estructura familiar como un factor potencialmente influyente en la adherencia al tratamiento (51).

Una vez realizados los cuestionarios y cumplimentada la base de datos con las distintas variables demográficas y clínicas, se realizó el análisis estadístico de los datos.

4.3.2 Metodología estadística

El proceso de validación de los cuestionarios se realizó con el apoyo de la Unidad de Estadística y Bioinformática (UEB) del *Vall d'Hebron Institut de Recerca* (VHIR).

Se realizó un cálculo del tamaño muestral y se determinó un mínimo de 60 pacientes a incluir en el estudio. A su vez, se determinó un mínimo de 30 pacientes para valorar la correlación de las respuestas de los cuestionarios entre dos medidas distintas.

Se estratificaron los pacientes por 5 grupos de edad: de 1 a 5 años, de 5 a 9 años, de 10 a 13 años, de 14 a 16 años y por último de 17 a 18 años. Estos grupos se realizaron en función del grado de madurez del paciente centrado en la adolescencia a los 13 años. Esta estratificación nos ayudó a poder valorar la edad como un posible factor modificador de las diferentes variables que se analizaron.

Se utilizaron pruebas estadísticas específicas para analizar los datos de las características demográficas de los pacientes y de su enfermedad, incluyendo la prueba de Kruskal-Wallis para variables cuantitativas y la prueba chi-cuadrado o el test exacto de Fisher para variables cualitativas.

Dado que los cuestionarios incluyen preguntas que tenían un sentido contrario al resto, se consideraron las puntuaciones revertidas para calcular las medidas psicométricas. Así las preguntas 1 y 3 al tener la puntuación más alta es negativo

mientras que en el resto de las preguntas es positivo. Se indicó que al efectuar los cálculos se giraran los valores de las preguntas 1 y 3.

Para determinar la fiabilidad de los cuestionarios se realizó el cálculo del alpha de Cronbach global.

El cálculo de la concordancia entre las medidas de los pacientes y los responsables y el cálculo de la correlación entre los cuestionarios realizados en dos mediciones distintas (i.e. repetitividad) se realizaron mediante el análisis de concordancia propuesto por Bland-Altman para las variables cuantitativas con el cálculo de la correlación intraclase para la puntuación total de la escala. Para las variables cualitativas se efectuó una tabla de contingencia con las respuestas en las dos mediciones y se contrastó la diferencia con una prueba de simetría de McNemar.

4.4 Determinación de posibles factores asociados a la adherencia

Para determinar las diferencias en la adherencia al tratamiento en función de diferentes factores epidemiológicos/sociales de los pacientes, así como en función de diferentes factores asociados a la artritis idiopática juvenil se decidió valorar la asociación a estos factores con la pregunta 2 de CARQ y PARQ (frecuencia del uso de los medicamentos) y con la pregunta 4 del CARQ y del PARQ (olvidos de la medicación) para comparar el resultado de una variable cuantitativa y el de una variable cualitativa.

- Los factores epidemiológicos/sociales que se valoraron fueron:
 - edad de los pacientes (variable cuantitativa)
 - vivir en un entorno familiar estable (variable cualitativa)
- Los factores asociados a la artritis idiopática juvenil que se valoraron fueron:
 - subtipo de AIJ (variable cualitativa)
 - actividad de la enfermedad (variable cuantitativa)
 - antecedentes de uveítis (variable cualitativa)

Para el análisis de asociación de la pregunta 2 de los cuestionarios (variable cuantitativa) se utilizaron dos pruebas estadísticas. la prueba de Kruskal-Wallis y la prueba U de Mann-Whitney.

Para el análisis de asociación de la pregunta 4 de los cuestionarios (variable cualitativa) se utilizó el t-test para las variables cuantitativas y el test de independencia Chi cuadrado para las cualitativas.

4.5 Consideraciones éticas

El proyecto fue evaluado y aprobado por el Comité de ética de investigación con medicamentos (CEIm) del Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Tanto a los padres como a los pacientes de 18 años se les entregó la hoja de información al paciente y se les solicitó rellenar y firmar el consentimiento informado para participar en el estudio.

A los pacientes con edades comprendidas entre los 12 y los 17 años, se les entregó una hoja de información al paciente adaptada a su edad y se les solicitó el asentimiento para colaborar en el estudio como pacientes menores maduros.

El tratamiento de los datos de los pacientes y responsables ha seguido las siguientes normativas:

- Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos
- Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre, de Protección de datos Personales y garantía de derechos digitales.

4.6 Plan de trabajo

El presente proyecto de tesis doctoral se ha llevado a cabo en las siguientes etapas:

- Etapa 1. Diseño del estudio.
- Etapa 2. Aprobación por parte del Comité de ética e investigación con medicamentos. La doctoranda realizó la memoria del estudio, redactó las hojas de información al paciente para adultos y para menores de edad mayores a 12 años y los consentimientos/asentimientos necesarios para completar la aprobación del proyecto.
- Etapa 3. Elaboración de bases de datos en Redcap.
La doctoranda realizó el diseño de la base de datos incluyendo las diferentes variables demográficas y clínicas junto a las respuestas de los cuestionarios.
- Etapa 4. Traducción/traducción inversa de los cuestionarios CARQ y PARQ.
La doctoranda contactó con los profesionales sanitarios de lengua materna inglesa para que participaran en el proyecto y formó parte del comité de expertos para evaluar las traducciones.
- Etapa 5. Realización del estudio piloto.
La doctoranda diseñó el estudio piloto y realizó la selección de los pacientes y cuidadores que participaron en él. Igualmente, supervisó y recogió los diferentes comentarios y dudas generadas por los participantes.
- Etapa 6. Elaboración de la versión definitiva de los cuestionarios CARQ y PARQ.
La doctoranda fue la responsable de realizar los cambios pertinentes tras las aportaciones recogidas durante el estudio piloto a la versión de los cuestionarios tras la segunda traducción al castellano.
- Etapa 7. Validación de los cuestionarios.
La doctoranda fue la responsable de entregar los cuestionarios a los pacientes y responsables participantes en el estudio previa recogida del consentimiento/asentimiento informado.

- Etapa 8. Introducción de los datos.
La doctoranda fue la encargada de cumplimentar la base de datos
- Etapa 9. Análisis estadístico e interpretación de datos.
El análisis estadístico y la interpretación de datos fueron realizados por la doctoranda con el apoyo de la unidad UEB del VHIR.
- Etapa 10. Redacción y difusión de resultados.
La doctoranda fue la encargada de la redacción de los resultados y será la responsable de las futuras publicaciones que se deriven del presente proyecto de tesis doctoral.
- Etapa 11. Depósito y defensa de la tesis doctoral.

Este proyecto de doctorado se vio afectado significativamente por la pandemia de COVID-19 dado que la actividad de la doctoranda se volcó en dar respuesta a la solicitud de apoyo de la dirección del hospital frente a la pandemia, con una reanudación gradual de la actividad investigadora. Esta incidencia afectó al proceso de aprobación por parte del CEIm, al proceso de traducción y a la inclusión inicial de pacientes.

Posteriormente se pudieron retomar las diferentes etapas centrándose su realización a lo largo de los años 2022 y 2023.

5. Resultados

5.1 Traducción y adaptación de los cuestionarios CARQ y PARQ a nuestro entorno

Se realizó la traducción de los cuestionarios al castellano siguiendo la metodología habitual de traducción/traducción inversa con la ayuda de personal sanitario de lengua materna inglesa y reumatólogas pediátricas del Hospital Universitario Vall d'Hebron de lengua materna castellana y conocimientos del inglés.

No hubo incidencias a lo largo de las diferentes fases del proceso de traducción aceptando finalmente una versión tras la segunda traducción acordada por el comité de expertos y con la que se realizaría el estudio piloto que se presenta a continuación.

En los siguientes apartados se presentan los cuestionarios *PARQ* y *CARQ* tras la segunda traducción.

5.1.1 Cuestionario PARQ tras la segunda traducción

ID del paciente:

Fecha: (d/m/a)

Cuestionario del informe de cumplimiento de los padres (PARQ)

INSTRUCCIONES: Las siguientes preguntas se refieren al cumplimiento de tu hijo/a con respecto las pautas de tratamiento farmacológico, así como al uso de tratamientos no farmacológicos (ejercicios, férulas...) por parte de tu hijo/a. Lee cada pregunta con atención. Si no entiendes una pregunta, pregunta a la persona que te entregó el cuestionario.

Describe tu relación con el niño/a (por ejemplo, madre):

Parte I: En los últimos 3 meses, ¿quién ha sido el principal responsable de asegurarse de que tu hijo/a siga sus recomendaciones de tratamiento? (para cada tratamiento, marcar con una **X** la casilla apropiada)

	Principalmente responsabilidad de la madre	Principalmente responsabilidad del padre	Principalmente responsabilidad del niño/a	Principalmente responsabilidad de otra persona
Toma de medicamentos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hacer ejercicios	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Uso de férulas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Parte II: Preguntas 1-7 sobre la capacidad de tu hijo/a **en los últimos 3 meses** para seguir los tratamientos recomendados.

1. Para cada tratamiento recetado a tu hijo, coloca una sola marca vertical (|) en las líneas de abajo en el nivel que mejor describa el grado general de dificultad de tu hijo/a para seguir las recomendaciones del tratamiento:

Toma de medicamentos: **Si no tenías ningún medicamento recetado, marca aquí**

Muy fácil _____ Muy difícil

Hacer ejercicios: Si no tenías ningún ejercicio recomendado, marca aquí

Muy fácil _____ Muy difícil

Uso de férulas: Si no estaban prescritas, marca (V) aquí

Muy fácil _____ Muy difícil

2. Para cada tratamiento prescrito a tu hijo, coloca una sola marca vertical (|) en las líneas de abajo en el nivel que mejor describa la frecuencia con la que tu hijo/a sigue las recomendaciones del tratamiento según lo prescrito (es decir, dosis, frecuencia) por el médico.

Toma de medicamentos: Si no tenías ningún medicamento recetado, marca aquí

Nunca _____ Siempre

Hacer ejercicios: Si no tenías ningún ejercicio recomendado, marca aquí

Nunca _____ Siempre

Uso de férulas: Si no estaban prescritas, marca (V) aquí

Nunca _____ Siempre

Para cada tratamiento prescrito a tu hijo, coloca una sola marca vertical (|) en las líneas de abajo en el nivel que mejor describa la frecuencia con la que tu hijo/a muestra reacciones negativas (por ejemplo, llorar, quejarse, negarse a cooperar) en respuesta a los siguientes tratamientos:

Toma de medicamentos: Si no tenías ningún medicamento recetado, marca aquí

Nunca _____ Siempre

Hacer ejercicios: Si no tenías ningún ejercicio recomendado, marca aquí

Nunca _____ Siempre

Uso de férulas: Si no estaban prescritas, marca (V) aquí

Nunca _____ Siempre

3. Durante **los últimos 3 meses**, ¿tu hijo/a alguna vez olvidó tomar sus medicamentos O alguna vez olvidaste darle sus medicamentos?

Sí No

4. Durante **los últimos 3 meses**, ¿tu hijo/a ha sido descuidado en ocasiones a la hora de tomar sus medicamentos O te has descuidado a la hora de darle sus medicamentos?

Sí No

5. Durante **los últimos 3 meses**, cuando tu hijo/a se sentía mejor de su enfermedad, ¿a veces dejó de tomar sus medicamentos O a veces dejaste de darle sus medicamentos?

Sí No

6. Durante **los últimos 3 meses**, si tu hijo/a se sentía peor al tomar sus medicamentos, ¿a veces dejó de tomarlos O a veces dejaste de darle sus medicamentos?

Sí No

Parte III. Las siguientes preguntas se refieren a tu opinión sobre la utilidad de las terapias utilizadas y sobre cualquier problema que tu hijo/a pueda haber encontrado durante su tratamiento en los últimos 3 meses.

7. Coloca una sola marca vertical (|) en las líneas de abajo en el nivel que mejor describa tu opinión sobre la utilidad de las terapias utilizadas en los últimos 3 meses.

Medicamentos recetados por el reumatólogo Si no tenías ningún medicamento recetado, marca aquí

Nada útil _____ Muy útil

Hacer ejercicios: Si no tenías ningún ejercicio recomendado, marca aquí

Nada útil _____ Muy útil

Uso de férulas: Si no estaban prescritas, marca (V) aquí

Nunca _____ Siempre

8. Si tuvieras que elegir solo un tratamiento para tu hijo/a, ¿cuál sería y por qué?

9. ¿Ha tenido tu hijo/a alguno de los siguientes problemas con respecto al tratamiento **en los últimos 3 meses**?

(Puedes marcar con (X) más de uno)

- Un cambio en el reumatólogo del niño/a
- Efectos secundarios de los medicamentos
- Recomendaciones de tratamiento demasiado difíciles de seguir
- Citas de seguimiento demasiado espaciadas
- Mala coordinación con otros servicios
- Demasiado tiempo de espera en cada cita
- El médico no explica adecuadamente los problemas relacionados con la enfermedad o el tratamiento de mi hijo/a
- El fisioterapeuta no explica adecuadamente los ejercicios
- El terapeuta ocupacional no explica adecuadamente las férulas/ejercicios
- Otros problemas (especificar): _____

Si no ocurrió ninguno de esos problemas, **marca (V) aquí**



Comentarios: Queremos saber qué opinas sobre este cuestionario. Utiliza el siguiente espacio para describir tus opiniones o sensaciones.

Gracias por tu ayuda con este estudio.

5.1.2 Cuestionario CARQ tras la segunda traducción

ID del paciente:

Fecha: (d/m/a)

Cuestionario del informe de cumplimiento del niño/a (CARQ)

Instrucciones: Las siguientes preguntas se refieren a la forma en que tomas tu medicación, haces tus ejercicios y llevas tus férulas.

¿Cuántos años tienes?

Parte 1: En los últimos 3 meses, ¿quién ha sido responsable la mayor parte del tiempo de asegurarse de que sigas tu tratamiento? (marcar la casilla apropiada)

	Mamá	Papá	Tú	Otros
Toma de	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hacer ejercicios	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Uso de férulas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Parte 2: Las siguientes preguntas se refieren a tu capacidad para seguir el tratamiento.

1. Para cada tratamiento prescrito, coloca una marca vertical (|) en las líneas de abajo donde mejor represente lo difícil que te ha resultado seguir el tratamiento en los últimos 3 meses:

Toma de medicamentos: Si no tenías ningún medicamento recetado, marca aquí

Muy fácil _____ Muy difícil

Hacer ejercicios: Si no tenías ningún ejercicio recomendado, marca aquí

Muy fácil _____ Muy difícil

Uso de férulas: Si no estaban prescritas, marca aquí

Muy fácil _____ Muy difícil

2. Para cada tratamiento prescrito, coloca una marca vertical (|) en las líneas de abajo donde mejor represente la frecuencia con la que seguiste el tratamiento **en los últimos 3 meses**:

Toma de medicamentos: Si no tenías ningún medicamento recetado, marca aquí

Nunca _____ Siempre

Hacer ejercicios: Si no tenías ningún ejercicio recomendado, marca aquí

Nunca _____ Siempre

Uso de férulas: Si no estaban prescritas, marca aquí

Nunca _____ Siempre

3. Para cada tratamiento prescrito, coloca una marca vertical (|) en las líneas de abajo donde mejor represente la frecuencia con la que tuviste reacciones negativas (por ejemplo, llorar, quejarte, negarte a cooperar) en los últimos 3 meses:

Toma de medicamentos: Si no tenías ningún medicamento recetado, marca aquí

Nunca _____ Siempre

Hacer ejercicios: Si no tenías ningún ejercicio recomendado, marca aquí

Nunca _____ Siempre

Uso de férulas: Si no estaban prescritas, marca aquí

Nunca _____ Siempre

4. **En los últimos 3 meses**, ¿alguna vez olvidaste tomar tus medicamentos o lo olvidó la persona que habitualmente te los da?

Sí No

5. **En los últimos 3 meses**, ¿has sido descuidado/a a veces a la hora de tomar tus medicamentos o ha sido descuidada a veces la persona que habitualmente te los da?

Sí No

6. **En los últimos 3 meses**, cuando te sentías mejor, ¿dejaste de tomar tus medicamentos o dejé de dártelos la persona que habitualmente te los da?

Sí No

7. **En los últimos 3 meses**, si te sentías peor cuando tomabas tus medicamentos, ¿dejaste de tomarlos o dejé de dártelos la persona que habitualmente te los da?

Sí No

8. Para cada tratamiento recetado, coloca una marca vertical (|) en las líneas de abajo donde mejor represente tu opinión sobre la utilidad de los tratamientos en **los últimos 3 meses**:

Toma de medicamentos: Si no tenías ningún medicamento recetado, marca aquí

Nada útil _____ Muy útil

Hacer ejercicios: Si no tenías ningún ejercicio recomendado, marca aquí

Nada útil _____ Muy útil

Uso de férulas: Si no estaban prescritas, marca aquí

Nada útil _____ Muy útil

9. Si tuvieras que elegir solo un tratamiento, ¿cuál sería y por qué?

Gracias por tu ayuda con este estudio

5.1.3 Estudio piloto

El estudio piloto se realizó con los primeros 8 pacientes y cuidadores que asistieron a las consultas de reumatología pediátrica y consintieron en participar en el proyecto. Dado que el objetivo de este estudio piloto era valorar la adaptabilidad y comprensión de la traducción realizada de los cuestionarios originales, se realizó en pacientes pediátricos con edades comprendidas entre los 9 y los 18 años, para poder valorar tanto el cuestionario destinado a los cuidadores (PARQ) como el cuestionario destinado a los pacientes (CARQ).

La comprensión fue buena sin encontrar incidencias en ella ni por parte de los cuidadores ni de los pacientes. Sin embargo, todos los pacientes coincidieron en no entender por qué se realizaban preguntas sobre tratamiento rehabilitador y tratamiento con férulas si estos tratamientos no habían sido pautados. Por este motivo, el comité de expertos decidió eliminar de los cuestionarios las preguntas relativas al tratamiento rehabilitador y al tratamiento con férulas y crear la versión definitiva de los cuestionarios traducidos y adaptados a nuestro entorno para iniciar posteriormente el proceso de validación.

A continuación, se presentan los cuestionarios PARQ y CARQ definitivos.

5.1.4 Cuestionario PARQ tras la traducción y la adaptación en el estudio piloto

ID del paciente:

Fecha: (d/m/a)

Cuestionario del informe de cumplimiento de los padres (PARQ)

INSTRUCCIONES: Las siguientes preguntas se refieren al cumplimiento de tu hijo/a con respecto a las pautas de tratamiento farmacológico. Lee cada pregunta con atención. Si no entiendes una pregunta, pregunta a la persona que te entregó el cuestionario.

Describe tu relación con el niño/a (por ejemplo, madre):

Toma de medicamentos: Si no tenías ningún medicamento recetado, marca aquí

Parte I: En los últimos 3 meses, ¿quién ha sido el principal responsable de asegurarse de que tu hijo/a siga sus recomendaciones de tratamiento? (marcar con una **X** la casilla apropiada)

Principalmente de la madre	Principalmente del padre	Principalmente del niño/a	Principalmente de otra persona
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Parte II: Preguntas 1-7 son sobre la capacidad de tu hijo/a **en los últimos 3 meses** para seguir los tratamientos recomendados.

1. Para el tratamiento recetado a tu hijo, coloca una sola marca vertical (|) en la línea de abajo en el nivel que mejor describa el grado general de dificultad de tu hijo/a para seguir las recomendaciones del tratamiento:

Muy fácil _____ **Muy difícil**

2. Para el tratamiento prescrito a tu hijo, coloca una sola marca vertical (|) en la línea de abajo en el nivel que mejor describa la frecuencia con la que tu hijo/a sigue las recomendaciones del tratamiento según lo prescrito (es decir, dosis, frecuencia) por el médico.

Nunca _____ Siempre

3. Para el tratamiento prescrito a tu hijo, coloca una sola marca vertical (|) en la línea de abajo en el nivel que mejor describa la frecuencia con la que tu hijo/a muestra reacciones negativas (por ejemplo, llorar, quejarse, negarse a cooperar) en respuesta al tratamiento:

Nunca _____ Siempre

4. Durante **los últimos 3 meses**, ¿tu hijo/a alguna vez olvidó tomar sus medicamentos O alguna vez olvidaste darle sus medicamentos?

Sí No

5. Durante **los últimos 3 meses**, ¿tu hijo/a ha sido descuidado en ocasiones a la hora de tomar sus medicamentos O has sido descuidado a la hora de darle sus medicamentos?

Sí No

6. Durante **los últimos 3 meses**, cuando tu hijo/a se sentía mejor de su enfermedad, ¿a veces dejó de tomar sus medicamentos O a veces dejaste de darle sus medicamentos?

Sí No

7. Durante **los últimos 3 meses**, si tu hijo/a se sentía peor al tomar sus medicamentos, ¿a veces dejó de tomarlos O a veces dejaste de darle sus medicamentos?

Sí No

Parte III. Las siguientes preguntas se refieren a tu opinión sobre la utilidad de las terapias utilizadas y sobre cualquier problema que tu hijo/a pueda haber encontrado durante su tratamiento **en los últimos 3 meses.**

8. Coloca una sola marca vertical (|) en las líneas de abajo en el nivel que mejor describa tu opinión sobre la utilidad del tratamiento utilizado **en los últimos 3 meses.**

Nada útil _____ Muy útil

9. Si tuvieras que elegir solo un tratamiento para tu hijo/a, ¿cuál sería y por qué?

10. ¿Ha tenido tu hijo/a alguno de los siguientes problemas con respecto al tratamiento en los últimos 3 meses?

(Puedes marcar con (X) más de uno)

- Un cambio en el reumatólogo del niño/a
- Efectos secundarios de los medicamentos
- Recomendaciones de tratamiento demasiado difíciles de seguir
- Citas de seguimiento demasiado espaciadas
- Mala coordinación con otros servicios
- Demasiado tiempo de espera en cada cita
- El médico no explica adecuadamente los problemas relacionados con la enfermedad o el tratamiento de mi hijo/a
- Otros problemas (especificar): _____

Si no ocurrió ninguno de esos problemas, **marca (X) aquí**



Comentarios: Queremos saber qué opinas sobre este cuestionario. Utiliza el siguiente espacio para describir tus opiniones o sensaciones.

Gracias por tu ayuda con este estudio.

5.1.5 Cuestionario CARQ tras la traducción y la adaptación en el estudio piloto

ID del paciente:

Fecha: (d/m/a)

Cuestionario del informe de cumplimiento del niño/a (CARQ)

Instrucciones: Las siguientes preguntas se refieren a la forma en que tomas tu medicación.

¿Cuántos años tienes?

Si no tenías ningún medicamento recetado, marca aquí

Parte 1: En los últimos 3 meses, ¿quién ha sido responsable la mayor parte del tiempo de asegurarse de que sigas las recomendaciones de tratamiento? (marcar con una X la casilla apropiada)

Mamá	Papá	Tú	Otros
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Parte 2: Las siguientes preguntas se refieren a tu capacidad para seguir el tratamiento.

1. Para el tratamiento recetado, coloca una marca vertical (|) en la línea de abajo donde mejor represente lo difícil que te ha resultado seguir el tratamiento en **los últimos 3 meses**:

Muy fácil _____ Muy difícil

2. Para el tratamiento recetado, coloca una marca vertical (|) en la línea de abajo donde mejor represente la frecuencia con la que seguiste el tratamiento en **los últimos 3 meses**:

Nunca _____ Siempre

3. Para el tratamiento recetado, coloca una marca vertical (|) en la línea de abajo donde mejor represente la frecuencia con la que tuviste reacciones negativas (por ejemplo, llorar, quejarte, negarte a cooperar) en **los últimos 3 meses**:

Nunca _____ Siempre

4. En los últimos 3 meses, ¿alguna vez olvidaste tomar tus medicamentos o lo olvidó la persona que habitualmente te los da?

Sí No

5. En los últimos 3 meses, ¿has sido descuidado/a a veces a la hora de tomar tus medicamentos o ha sido descuidada a veces la persona que habitualmente te los da?

Sí No

6. En los últimos 3 meses, cuando te sentías mejor, ¿dejaste de tomar tus medicamentos o dejó de dártelos la persona que habitualmente te los da?

Sí No

7. En los últimos 3 meses, si te sentías peor cuando tomabas tus medicamentos, ¿dejaste de tomarlos o dejó de dártelos la persona que habitualmente te los da?

Sí No

8. Para el tratamiento recetado, coloca una marca vertical (|) en la línea de abajo donde mejor represente tu opinión sobre la utilidad de los tratamientos en **los últimos 3 meses**:

Nada útil _____ Muy útil

9. Si tuvieras que elegir solo un tratamiento, ¿cuál sería y por qué?

Gracias por tu ayuda con este estudio

5.2 Validación de los cuestionarios traducidos y adaptados a nuestro entorno

5.2.1 Características de la población

Se recogieron los datos demográficos y las características clínicas junto a los resultados de los cuestionarios CARQ y PARQ de todos los pacientes con diagnóstico de AIJ que fueron controlados en las consultas de reumatología pediátrica y en la consulta de transición durante el periodo a estudio, de forma consecutiva y que recibían tratamiento para la AIJ. Para poder valorar la adherencia al tratamiento, se decidió excluir a aquellos pacientes con diagnóstico de AIJ en remisión de la enfermedad sin tratamiento. Durante el periodo de inclusión de pacientes, se valoraron de forma ambulatoria a un total de 118 pacientes con AIJ con edades comprendidas entre 1 y 19 años. 82 pacientes fueron reclutados para participar en el estudio. De los 26 pacientes restantes, 17 se encontraban en remisión de la AIJ y sin tratamiento por lo que no fueron seleccionados. 2 pacientes no cumplían los criterios de inclusión por tener barreras idiomáticas. 1 paciente de 17 años no fue incluido dado que acudió sin sus responsables al control médico y no pudimos recoger el consentimiento informado. Por último, 5 pacientes rechazaron participar en el estudio.

Los cuestionarios fueron cumplimentados por los pacientes y cuidadores asistidos por el equipo de reumatología pediátrica: dos reumatólogas pediátricas (Mireia López y Estefania Moreno) y una enfermera de pediatría perteneciente al equipo de reumatología pediátrica (Júlia Vivancos).

Se administró la hoja de información al paciente tanto para los cuidadores como una forma adaptada para el menor maduro (mayor de 12 años). Se recogieron los consentimientos informados de los cuidadores de los pacientes hasta los 18 años, el de los pacientes cuando tenían 18 años y el asentimiento de menores maduros entre los 12 y los 17 años.

El análisis de validación de los cuestionarios se realizó con el apoyo de la Unidad de Estadística y Bioinformática del *Vall d'Hebron Institut de Recerca*. Se realizó un cálculo muestral de 60 pacientes para cumplimentar los cuestionarios y 30 para valorar la correlación.

Se recogieron datos de 82 pacientes con AIJ, utilizando cuestionarios de adherencia a la medicación tanto para pacientes como para sus responsables.

De los 82 pacientes incluidos, se recogieron los resultados de 70 cuestionarios PARQ realizado por los cuidadores y 61 cuestionarios CARQ realizados por los pacientes.

En 21 pacientes, dado que eran menores de 9 años, no se recogió el CARQ y tan sólo se cumplimentó el cuestionario PARQ de los cuidadores.

En 12 pacientes de 18 años, tan sólo se cumplimentó el cuestionario CARQ y no se recogió el cuestionario PARQ de los cuidadores.

En el resto de los pacientes (49) se recogieron los cuestionarios tanto del CARQ como del PARQ por estar en edades comprendidas entre los 9 y los 17 años.

De los 82 pacientes incluidos en el estudio, 35 cumplimentaron un nuevo cuestionario a la semana del primero para calcular la correlación entre ambos. Se recogieron 32 cuestionarios PARQ de cuidadores y 24 cuestionarios CARQ de pacientes con AIJ. De 21 pacientes con AIJ se recogió tanto el cuestionario PARQ como el CARQ, en 11 pacientes se recogió solamente el cuestionario PARQ dado que la edad del paciente era inferior a 9 años, y en 3 pacientes de 18 años se recogió solo el cuestionario CARQ.

En la **tabla 6**, se presenta el análisis descriptivo de las características demográficas y de la enfermedad de los 82 pacientes con AIJ incluidos en el proceso de validación.

Tabla 6. Características demográficas y de la enfermedad de los pacientes y de la Artritis Idiopática Juvenil								
	Edad en el momento de realizar el cuestionario						Total	p-value
	1-4	5-9	10-13	14-16	17-18			
Sexo ¹	Fem	11 (84.6%)	7 (58.3%)	12 (60%)	15 (71.4%)	12 (75%)	57 (69.5%)	0.537 ²
	Masc	2 (15.4%)	5 (41.7%)	8 (40%)	6 (28.6%)	4 (25%)	25 (30.5%)	
Edad al diagnóstico ³		13 2.1 (0.3) 2.0 (1.9; 2.3)	12 4.7 (2.6) 3.7 (2.9; 6.6)	20 7.0 (3.7) 6.5 (3.9; 10.9)	21 7.8 (4.4) 10.0 (3.2; 11.3)	16 7.8 (5.7) 5.6 (3.0; 13.3)	82 6.3 (4.4) 4.4 (2.2; 10.8)	0.0006 ⁴
Edad ³		13 3.5 (0.9) 3.4 (3.0; 4.2)	12 7.5 (1.8) 7.6 (5.7; 8.9)	20 12.2 (1.4) 12.4 (11.0; 13.5)	21 15.6 (1.0) 15.9 (14.5; 16.5)	16 18.2 (0.5) 18.2 (17.9; 18.6)	82 12.2 (5.2) 13.6 (8.4; 16.5)	
Entorno familiar estable ¹	Si	11 (84.6%)	9 (75%)	15 (75%)	18 (85.7%)	15 (93.8%)	68 (82.9%)	0.581 ²
	No	2 (15.4%)	3 (25%)	5 (25%)	3 (14.3%)	1 (6.2%)	14 (17.1%)	
Subtipo AIJ ¹	Oligo	11 (84.6%)	9 (75%)	16 (80%)	10 (47.6%)	8 (50%)	54 (65.9%)	0.517 ²
	PoliFR +	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (9.5%)	1 (6.2%)	3 (3.7%)	
	PoliFR -	2 (15.4%)	1 (8.3%)	1 (5%)	4 (19%)	2 (12.5%)	10 (12.2%)	
	Sist	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (10%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	3 (3.7%)	
	ARE	0 (0.0%)	1 (8.3%)	1 (5.0%)	2 (9.5%)	3 (18.8%)	7 (8.5%)	
	Pso	0 (0.0%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	2 (9.5%)	2 (12.5%)	5 (6.1%)	
Uveitis ¹	Si	1 (7.7%)	4 (33.3%)	6 (30%)	2 (9.5%)	2 (12.5%)	15 (18.3%)	0.220 ²
	No	12 (92.3%)	8 (66.7%)	14 (70%)	19 (90.5%)	14 (87.5%)	67 (81.7%)	
JADAS27 ³		13 3.0 (4.2) 0.2 (0.0; 5.0)	12 4.5 (6.8) 2.0 (0.0; 6.0)	20 2.7 (4.1) 0.4 (0.0; 5.3)	21 1.2 (1.5) 0.1 (0.0; 2.3)	16 1.8 (2.7) 0.5 (0.0; 3.0)	82 2.5 (4.0) 0.4 (0.0; 3.5)	0.689 ⁴
Actividad de la enfermedad ¹	Inact	7 (53.8%)	4 (33.3%)	10 (50.0%)	12 (57.1%)	9 (56.2%)	42 (51.2%)	0.495 ²
	Baja	1 (7.7%)	3 (25.0%)	3 (15%)	4 (19%)	3 (18.8%)	14 (17.1%)	
	Mod	2 (15.4%)	2 (16.7%)	2 (10.0%)	5 (23.8%)	3 (18.8%)	14 (17.1%)	
	Alta	3 (23.1%)	3 (25.0%)	5 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (6.2%)	12 (14.6%)	

Fem: femenino, Masc: masculino, Oligo: oligoarticular, PoliFR+: Poliarticular FR+, PoliFR-: Poliarticular FR-, Sist: sistémica, ARE: artritis relacionada a entesitis, Pso: psoriásica. Inact: inactiva, Mod: moderada. ¹: n (porcentaje columna), ²: Fisher's exact test, ³: N Media Aritmética (DE), Mediana (P25; P75), ⁴: Kruskal-Wallis test

Podemos observar que existe un predominio del **sexo** femenino en todas las franjas de edad, siendo el total de 69.5% con respecto al 30.5% del sexo masculino. Se realizó un test de Fisher para la variable del sexo de los pacientes con un p-valor=0.53 lo que nos indica que no existen diferencias estadísticamente significativas en la distribución por sexos entre los diferentes grupos de edad.

En cuanto a la **edad de diagnóstico** de la población que realizó los cuestionarios obtuvimos los siguientes resultados:

El promedio de la edad al diagnóstico fue de 6.3 años, con una desviación estándar de 4.4 años.

La edad mínima al diagnóstico fue de 1.2 años, con una edad máxima al diagnóstico de 15.7 años. Observamos que existían diferencias significativas en la edad al diagnóstico entre los diferentes grupos de edad siendo menor en los pacientes menores.

Con respecto al **tiempo de evolución de la AIJ** de los pacientes que realizaron los cuestionarios obtuvimos los siguientes resultados:

El promedio del tiempo de evolución fue de 5.9 años, con una desviación estándar de 4.8 años.

La **edad** de los pacientes que se incluyeron en el estudio tenía las siguientes características:

El promedio de la edad al completar el cuestionario fue de 12.2 años con una desviación estándar de 5.2 años.

El paciente con la mínima edad al completar el cuestionario tenía 2.2 años, y el paciente con la edad máxima tenía 18.8 años.

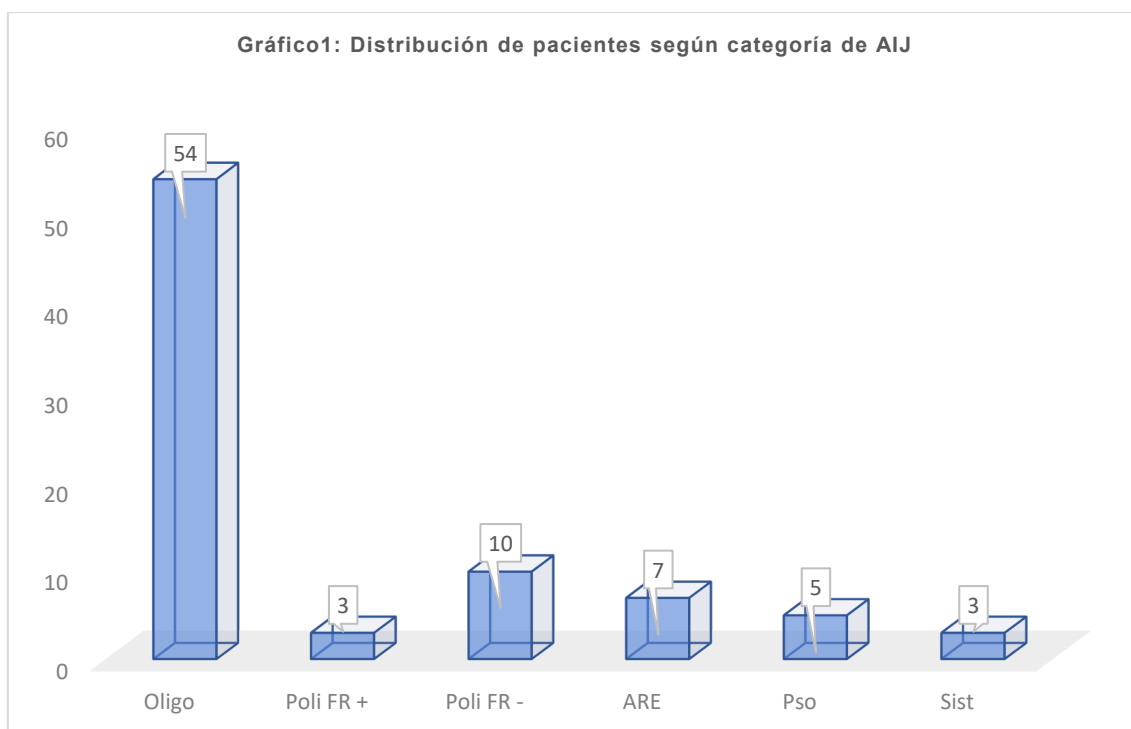
La mayoría de los pacientes tenían un **entorno familiar estable** (n=68; 82.9%) en el momento de la realización del cuestionario. No se objetivaron diferencias significativas en el entorno familiar entre los diferentes grupos de edad (p=0.58).

En cuanto a las diferentes **categorías de AIJ** de los pacientes que rellenaron los cuestionarios obtuvimos los siguientes resultados:

- AIJ oligoarticular: 54 casos, lo que representa el 65.9% de los pacientes
- AIJ poliarticular FR positivo: 3 casos (3.7%)
- AIJ poliarticular FR negativo: 10 casos (12.2%)
- AIJ ARE: 7 casos (8.5%)
- AIJ psoriásica: 5 casos (6.1%)
- AIJ sistémica: 3 casos (3.7%)

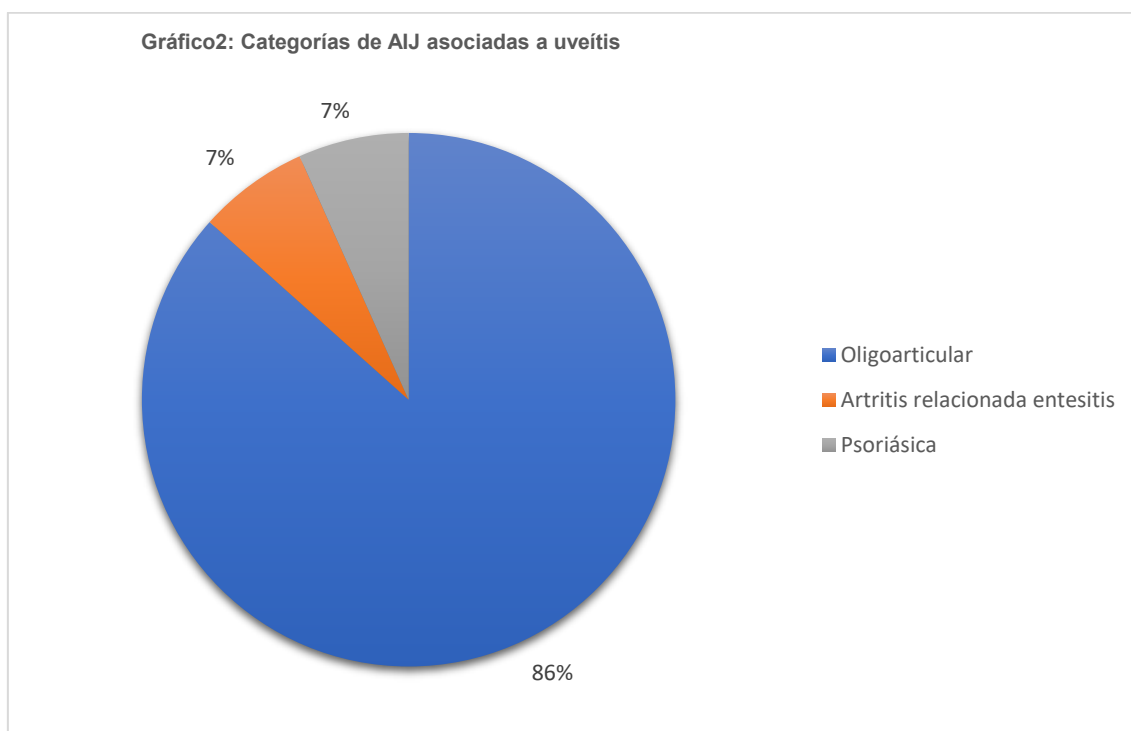
No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de subtipos de AIJ entre los grupos de edad ($p=0.51$).

A continuación, se presenta la distribución gráfica de los pacientes con AIJ que cumplieron los cuestionarios según la categoría de la AIJ.



Sólo un 18.3% (n=15) de los pacientes habían presentado antecedentes de **uveítis** asociada a la AIJ. No se objetivaron diferencias significativas con relación a la presencia de antecedentes de uveítis entre los grupos de edad (p=0.22).

En el siguiente gráfico se presenta la distribución de los pacientes con AIJ en función de la categoría y la presencia de uveítis.

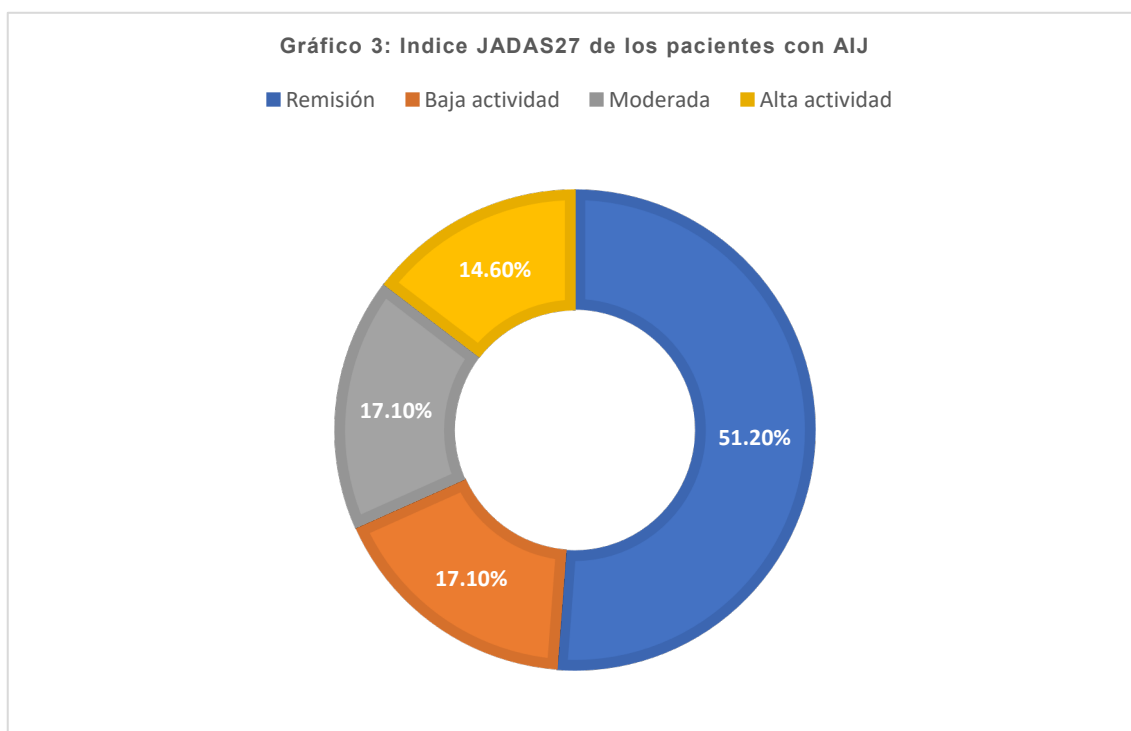


En cuanto a la **actividad de la enfermedad**, el valor de la media de la actividad de la enfermedad determinada por el índice JADAS en los pacientes del estudio fue de 1.9 con una desviación estándar de 1.1.

- AIJ en remisión, 42 casos, lo que representa el 51,2% de los pacientes
- AIJ con baja actividad, 14 casos (17.1%)
- AIJ con moderada actividad, 14 casos (17.1%)
- AIJ con alta actividad, 12 casos (14.6%)

No se objetivaron diferencias significativas en la actividad de la enfermedad entre los grupos de edad (p=0.49).

En el siguiente gráfico se presenta la distribución de los pacientes con AIJ en función de la actividad de la enfermedad determinada por el índice JADAS.



Resultados de la distribución de los **medicamentos** en los pacientes del estudio (*tabla 7*).

Tabla 7. Distribución de los tratamientos según edad en los pacientes con AIJ						
Tratamiento	Edad en el momento de realizar el cuestionario					Total
	1-4	5-9	10-13	14-16	17-18	
Metotrexato subcutáneo	9 (69.23%)	3 (25.00%)	4 (20.00%)	2 (9.52%)	4 (25.00%)	22 (26.83%)
Metotrexato oral	1 (7.69%)	5 (41.67%)	3 (15.00%)	3 (14.29%)	0 (0.00%)	12 (14.63%)
Etanercept	5 (38.46%)	3 (25.00%)	1 (5.00%)	10 (47.62%)	6 (37.50%)	25 (30.49%)
Adalimumab	2 (15.38%)	7 (58.33%)	13 (65.00%)	8 (38.10%)	6 (37.50%)	36 (43.90%)
Abatacept	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (4.76%)	0 (0.00%)	1 (1.22%)
Tofacitinib oral	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (4.76%)	0 (0.00%)	1 (1.22%)
Leflunomida oral	0 (0.00%)	0 (0.00%)	7 (35.00%)	2 (9.52%)	3 (18.75%)	12 (14.63%)
Canakinumab	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (5.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.22%)
Total	17 (130.77%)	18 (150.00%)	29 (145.00%)	27 (128.57%)	19 (118.75%)	110 (134.15%)
Cases	13	12	20	21	16	82

N (Porcentaje sobre el número total de tratamientos)

De los 82 pacientes, 64 (78%) recibían tratamiento con terapia biológica o sintética dirigida. De estos 64 pacientes, el 39% (n=25) recibían tratamiento con etanercept, el 56.2% (n=36) recibían tratamiento con adalimumab, el 1.6% (n=1) recibía tratamiento con abatacept endovenoso, el 1.6% (n=1) recibía tratamiento con canakinumab y el 1.6% (n=1) recibía tratamiento con tofacitinib.

El 64.06% (n=41) de los pacientes que recibían tratamiento con terapia biológica o sintética dirigida lo realizaba en monoterapia.

El 56.09% (n=46) del total de pacientes, recibían tratamiento con FAME convencionales, de éstos, el 47.82%(n=22) era con metotrexato subcutáneo, el 26.08% (n=12) con metotrexato oral y un 26.08% (n=12) con leflunomida.

A continuación, en las **tablas 8 y 9** se presenta la información sobre quién es el responsable del tratamiento médico según la edad de los pacientes, desde la perspectiva del paciente (CARQ) y del responsable (PARQ), respectivamente. A pesar de que esta pregunta forma parte de los cuestionarios no se utiliza para el estudio de validación y se presenta a modo descriptivo.

La **tabla 8** presenta quién es percibido por los pacientes como responsable de su tratamiento, dividido por grupos de edad:

- Madre responsable. La mayor responsabilidad recae en las madres, especialmente en los grupos de entre 10-13 y de entre 14-16 años, donde más del 80% de los pacientes indican que la madre es la responsable del tratamiento. Sin embargo, este porcentaje disminuye significativamente en el grupo de 17-18 años (43.75%).
- Padre responsable. La responsabilidad del padre es mucho menor en comparación con la de la madre, con el porcentaje más alto en el grupo de 10-13 años (40%) y muy baja o nula en otros grupos.
- Paciente responsable. La responsabilidad del propio paciente aumenta con la edad, siendo más notable en los grupos de entre 14-16 y 17-18 años (47.62% y 62.50%, respectivamente).
- Otros responsables. No se reportó que otras personas estuvieran a cargo del tratamiento en ninguno de los grupos de edad.
- Al ser un pregunta que permite marcar varias opciones, n=23 pacientes respondieron que la responsabilidad era compartida.

Tabla 8. Responsable del tratamiento según el paciente con AIJ						
Paciente/ CARQ	Edad en el momento de realizar el cuestionario					Total
	1-4	5-9	10-13	14-16	17-18	
CARQ. Mamá responsable	0 (0.00%)	2 (18.18%)	18 (90.00%)	17 (80.95%)	7 (43.75%)	44 (54%)
CARQ. Papá responsable	0 (0.00%)	0 (0.00%)	8 (40.00%)	5 (23.00%)	1 (6.00%)	14 (17%)
CARQ. Tú responsable	0 (0.00%)	2 (18.18%)	3 (15.00%)	10 (47.62%)	10 (62.50%)	25 (30%)
CARQ. Otros responsables	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0%)
Total	0 (0%)	4 (36%)	29 (145%)	32 (152%)	18 (112%)	83 (101%)

N, (porcentaje)

La **tabla 9** refleja las percepciones de los responsables sobre quién es el encargado del tratamiento del paciente, también dividido por grupos de edad:

- Madre responsable. De forma similar a los datos presentados en la **tabla 8**, las madres son percibidas como las principales responsables en todos los grupos de edad, aunque existe una disminución notable en el grupo de 17-18 años (18%).
- Padre responsable. El padre es percibido como responsable en mayor medida en comparación con los datos presentados en la **tabla 8**, especialmente en los grupos de edad más jóvenes (57% en el grupo de 1-4 años y 55% en el grupo de 5-9 años).
- Hijo/a responsable. La percepción de que el paciente es responsable de su tratamiento es más baja en comparación con los datos presentados en la **tabla 8**, especialmente en los grupos de mayor edad.
- Otra Persona Responsable. De forma similar a los datos previos, no se reportan otros responsables del tratamiento.

- Al ser un pregunta que permite marcar varias opciones, n=40 pacientes respondieron que la responsabilidad era compartida.

Tabla 9. Responsable del tratamiento según el cuidador del paciente con AIJ						
Responsable/ PARQ	Edad en el momento de realizar el cuestionario					Total
	1-4	5-9	10-13	14-16	17-18	
PARQ. Madre responsable	13 (93%)	10 (90%)	19 (95%)	18 (85%)	3 (18%)	63 (77%)
PARQ. Padre responsable	8 (57.00%)	6 (55.00%)	11 (55.00%)	8 (38.00%)	1 (6.00%)	34 (41%)
PARQ. Hijo/a responsable	0 (0.00%)	1 (9.00%)	2 (10.00%)	9 (43.00%)	2 (12.00%)	14 (17%)
PARQ. Otra persona responsable	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0%)
Total	21 (150%)	17 (154%)	32 (160%)	35 (166%)	6 (37%)	111 (135%)

N, (pocentaje)

Tal y como se ha comentado en el apartado de Material y métodos se estratificaron los pacientes por 5 grupos de edad en función del grado de madurez del paciente con el objetivo de valorar la edad como un posible factor modificador de las diferentes variables que se analizaron. Los resultados del estudio de validación también se presentan en función de esta estratificación por la edad.

A continuación, se muestran los resultados obtenidos en cuanto a la fiabilidad de los cuestionarios CARQ y del PARQ, la correlación de las respuestas entre pacientes y cuidadores y la correlación entre las respuestas a los cuestionarios al inicio y a la semana tanto de los pacientes como de los cuidadores.

5.2.1 Respuestas del cuestionario CARQ y medidas de fiabilidad

A continuación, se muestran los resultados obtenidos en tablas y diagramas de dispersión para posteriormente hacer una valoración de los resultados.

Tabla 10. Respuestas del paciente en el cuestionario CARQ						
Respuestas CARQ	Edad en el momento de realizar el cuestionario				Total	p-value
	5-9	10-13	14-16	17-18		
CARQ 1. Qué difícil te ha resultado el tratamiento ¹	4 4.0 (4.7) 3.5 (0.0; 8.0)	20 3.9 (3.3) 3.5 (1.0; 7.0)	21 2.9 (2.5) 2.0 (1.0; 4.0)	16 2.4 (2.4) 2.0 (1.0; 3.5)	61 3.2 (2.9) 2.0 (1.0; 6.0)	0.727 ²
CARQ2. Con qué frecuencia seguiste el tratamiento ¹	4 9.5 (1.0) 10.0 (9.0; 10.0)	20 9.2 (1.4) 10.0 (9.0; 10.0)	21 9.0 (1.9) 10.0 (9.0; 10.0)	16 9.0 (1.5) 10.0 (8.5; 10.0)	61 9.1 (1.6) 10.0 (9.0; 10.0)	0.940 ²
CARQ3. Frecuencia de reacciones negativas ¹	4 4.2 (4.6) 3.5 (0.5; 8.0)	20 5.3 (3.9) 6.0 (1.0; 9.0)	21 1.8 (2.1) 1.0 (0.0; 2.0)	16 1.7 (2.4) 0.5 (0.0; 3.5)	61 3.1 (3.4) 1.0 (0.0; 6.0)	0.013²
CARQ4. Olvido tomar los tratamientos ³	Si	1 (25%)	9 (45%)	11 (52.4%)	8 (50%)	0.844 ⁴
	No	3 (75%)	11 (55%)	10 (47.6%)	8 (50%)	
CARQ5. Descuido al tomar los tratamientos ³	Si	3 (75%)	2 (10%)	7 (33.3%)	8 (50%)	0.012⁴
	No	1 (25%)	18 (90%)	14 (66.7%)	8 (50%)	
CARQ6. Dejar de tomar los tratamientos cuanto te sientes mejor ³	Si	1 (25.0%)	0 (0.0%)	2 (9.5%)	1 (6.2%)	0.197 ⁴
	No	3 (75.0%)	20 (100%)	19 (90.5%)	15 (93.8%)	
CARQ7. Dejar de tomar los tratamientos cuanto te sentías peor ³	Si	0 (0.0%)	1 (5.0%)	2 (9.5%)	0 (0.0%)	0.813 ⁴
	No	4 (100.0%)	19 (95%)	19 (90.5%)	16 (100%)	
CARQ 8. Opinión de la utilidad de los tratamientos ¹	4 8.0 (4.0) 10.0 (6.0; 10.0)	20 7.8 (2.1) 8.0 (6.5; 10.0)	21 8.9 (1.6) 10.0 (8.0; 10.0)	16 9.0 (1.0) 9.0 (8.5; 10.0)	61 8.5 (1.9) 9.0 (8.0; 10.0)	0.251 ²

1: N, Media Aritmética (DE), Mediana (P25; P75), ²: Kruskal-Wallis test, ³: N (% columna) ⁴: Fisher's test

Tabla 11. Medidas de fiabilidad de las respuestas del paciente en el cuestionario CARQ						
Respuestas CARQ	Obs	Sign	Item-test Correlation	Item-rest Correlation	Average interitem Covariance	Cronbach's Alpha
CARQ 1. Qué difícil te ha resultado el tratamiento	61	-	0.802	0.520	0.074	0.168
CARQ2. Con qué frecuencia seguiste el tratamiento	61	+	0.293	0.056	0.383	0.463
CARQ3 frecuencia de reacciones negativas	61	-	0.768	0.367	0.135	0.317
CARQ4. Olvido al tomar los tratamientos	61	+	0.014	-0.061	0.420	0.463
CARQ5. Descuido al tomar los tratamientos	61	+	0.264	0.196	0.381	0.436
CARQ6. Dejar de tomar los tratamientos cuanto te sientes mejor	61	+	0.198	0.162	0.397	0.446
CARQ7. Dejar de tomar los tratamientos cuanto te sentías peor	61	+	0.153	0.121	0.401	0.449
CARQ 8. Opinión de la utilidad de los tratamientos	61	+	0.523	0.269	0.267	0.378
Test scale					0.307	0.445

Respuestas del paciente (cuestionario CARQ)

Dificultad del tratamiento (CARQ1). No se observaron diferencias significativas en la percepción de la dificultad del tratamiento entre los diferentes grupos de edad ($p=0.72$). Esto sugiere que los pacientes de todas las edades encuentran similar dificultad en el tratamiento.

Frecuencia de seguimiento del tratamiento (CARQ2). La alta adherencia al tratamiento se informa en todos los grupos de edad, sin observarse diferencias significativas ($p=0.94$).

Frecuencia de reacciones negativas (CARQ3). Se observaron diferencias significativas en la frecuencia de reacciones negativas al tratamiento entre los grupos de edad ($p=0.013$), indicando que puede haber variaciones en cómo los

diferentes grupos de edad experimentan los efectos secundarios o las reacciones negativas.

Olvido y descuido en la toma de medicación (CARQ4 y CARQ5). Los datos sugieren que no existen diferencias significativas en el olvido de la medicación ($p=0.84$), pero sí en el descuido ($p=0.012$). Esto podría indicar que, aunque los pacientes no olvidan tomar su medicación, algunos grupos de edad tienden a descuidarla más que otros.

Dejar de tomar medicación (CARQ6 y CARQ7). La tendencia a dejar de tomar medicamentos cuando se sienten mejor o peor no muestra diferencias significativas entre grupos de edad ($p=0.19$ y $P=0.81$ respectivamente).

Opinión sobre la utilidad de los medicamentos (CARQ8). Se observa una alta valoración de los tratamientos sin encontrarse diferencias significativas entre los grupos de edad ($p=0.25$).

Fiabilidad del cuestionario CARQ (*Alpha de Cronbach*)

En la **tabla 11** se presentan los resultados de calcular el valor de Alpha de Cronbach global y tras eliminar cada uno de los ítems en la primera medición del cuestionario a pacientes. El Alpha de Cronbach global es bajo, $\text{Alpha}=0.445$, variando poco entre ítems, de 0.169 a 0.463. Escalando las variables cualitativas de 0 a 10 a una variable que valga de 1 a 2, como el resto, se obtienen resultados semejantes de la fiabilidad.

En las correlaciones Item-Test e Item-Rest se observa que algunos ítems como CARQ1 tienen una alta correlación con el total de la prueba, lo que sugiere que están bien alineados con el constructo general medido por el cuestionario. Otros ítems tienen correlaciones más bajas, lo que puede indicar que son menos representativos del constructo o que miden aspectos más específicos de la experiencia del paciente.

5.2.2 Respuestas del cuestionario PARQ y medidas de fiabilidad

A continuación, se presentan los resultados obtenidos en tablas y diagramas de dispersión para posteriormente hacer una valoración de los resultados en cuanto a las respuestas de los cuidadores y las medidas de fiabilidad del cuestionario.

Tabla 12. Respuestas del responsable en el cuestionario PARQ

Respuestas PARQ	Edad en el momento de realizar el cuestionario					Total	p-value	
	1-4	5-9	10-13	14-16	17-18			
PARQ1. Qué difícil le ha resultado a tu hijo/a el tratamiento ¹	13 3.3 (3.3) 2.0 (1.0; 5.0)	11 3.4 (3.2) 2.0 (1.0; 7.0)	20 2.6 (2.8) 1.0 (1.0; 4.0)	21 3.0 (2.8) 2.0 (1.0; 4.0)	5 0.8 (0.4) 1.0 (1.0; 1.0)	70 2.8 (2.9) 1.5 (1.0; 4.0)	0.340 ²	
PARQ2. Con Que frecuencia sigue el tratamiento tu hijo/a ¹	13 8.5 (2.6) 9.0 (9.0; 10.0)	11 8.7 (2.6) 10.0 (9.0; 10.0)	20 9.1 (1.5) 9.5 (9.0; 10.0)	21 8.4 (2.2) 9.0 (8.0; 10.0)	5 8.0 (2.8) 9.0 (9.0; 9.0)	70 8.6 (2.2) 9.0 (9.0; 10.0)	0.668 ²	
PARQ3. Frecuencia de reacciones negativas ¹	13 5.5 (3.5) 5.0 (3.0; 9.0)	11 4.7 (2.8) 5.0 (2.0; 8.0)	20 5.0 (3.5) 5.5 (2.0; 8.0)	21 2.5 (2.5) 1.0 (1.0; 4.0)	5 1.2 (0.8) 1.0 (1.0; 2.0)	70 4.0 (3.3) 3.0 (1.0; 6.0)	0.006 ²	
PARQ4. Olvido tu hijo/a alguna vez de tomar los tratamientos ³	Si	0 (0.0%)	3 (27.3%)	7 (35.0%)	12 (57.1%)	1 (20.0%)	23 (32.9%)	0.006 ⁴
	No	13 (100%)	8 (72.7%)	13 (65.0%)	9 (42.9%)	4 (80.0%)	47 (67.1%)	
PARQ5. Descuido de tu hijo/a al tomar los tratamientos ³	Si	0 (0.0%)	3 (27.3%)	6 (30.0%)	9 (42.9%)	1 (20.0%)	19 (27.1%)	0.064 ⁴
	No	13 (100%)	8 (72.7%)	14 (70.0%)	12 (57.1%)	4 (80.0%)	51 (72.9%)	
PARQ6. Dejó tu hijo/a de tomar el tratamiento cuanto se sentía mejor ³	Si	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (14.3%)	1 (20.0%)	4 (5.7%)	0.103 ⁴
	No	13 (100%)	11 (100%)	20 (100%)	18 (85.7%)	4 (80%)	66 (94.3%)	
PARQ7. Dejó tu hijo/a de tomar el tratamiento cuanto se sentía peor ³	Si	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (9.5%)	0 (0.0%)	2 (2.9%)	0.418 ⁴
	No	13 (100%)	11 (100%)	20 (100%)	19 (90.5%)	5 (100%)	68 (97.1%)	
PARQ 8. Opinión de la utilidad de los tratamientos que toma tu hijo/a ¹	13 9.2 (1.1) 10.0 (9.0; 10.0)	11 9.5 (0.7) 10.0 (9.0; 10.0)	20 8.4 (2.0) 9.0 (8.0; 10.0)	21 9.0 (1.2) 9.0 (9.0; 10.0)	5 7.8 (3.3) 9.0 (9.0; 9.0)	70 8.9 (1.6) 9.0 (9.0; 10.0)	0.454 ²	

1: N, Media Aritmética (DE), Mediana (P25; P75), ²: Kruskal-Wallis test, ³: N (% columna), ⁴: Fisher's test

Tabla 13. Medidas de fiabilidad las Respuestas del responsable en la primera medición						
Item	Obs	Sign	Item-test Correlation	Item-rest Correlation	Average interitem covariance	Cronbach's Alpha
PARQ1. Qué difícil le ha resultado a tu hijo/a el tratamiento	70	-	0.674	0.248	0.039	0.081
PARQ2. Con Que frecuencia sigue el tratamiento tu hijo/a	70	+	0.548	0.205	0.076	0.149
PARQ3. Frecuencia de reacciones negativas	70	-	0.632	0.097	0.115	0.269
PARQ4. Olvido tu hijo/a alguna vez de tomar los tratamientos	70	+	0.144	0.064	0.176	0.253
PARQ5. Descuido de tu hijo/a a veces al tomar los tratamientos	70	+	0.098	0.022	0.181	0.259
PARQ6. Dejar tu hijo/a de tomar el tratamiento cuanto se sentía mejor	70	+	0.029	-0.010	0.185	0.262
PARQ7. Dejar tu hijo/a de tomar el tratamiento cuanto se sentía peor	70	+	0.071	0.043	0.182	0.259
PARQ 8. Opinión de la utilidad de los tratamientos que toma tu hijo/a	70	+	0.336	0.065	0.156	0.249
Test scale					0.138	0.256

Tabla 14. Medidas de fiabilidad de las respuestas del responsable en la primera medición escalando las respuestas cuantitativas						
	Obs	Sign	Item-test Correlation	Item-rest Correlation	Average interitem covariance	Cronbach's Alpha
sparq1	70	-	0.251	-0.004	0.011	0.479
sparq2	70	+	0.417	0.236	0.008	0.395
sparq3	70	-	0.215	-0.079	0.012	0.521
PARQ4. Olvido tu hijo/a alguna vez de tomar los tratamientos	70	+	0.747	0.438	0.003	0.231
PARQ5. Descuido de tu hijo/a a veces al tomar los tratamientos	70	+	0.702	0.390	0.004	0.275
PARQ6. Dejar tu hijo/a de tomar el tratamiento cuanto se sentía mejor	70	+	0.427	0.234	0.008	0.393
PARQ7. Dejar tu hijo/a de tomar el tratamiento cuanto se sentía peor	70	+	0.359	0.219	0.009	0.408
sparq8	70	+	0.339	0.202	0.009	0.413
Test scale					0.008	0.437

Respuestas del responsable (cuestionario PARQ)

Dificultad del tratamiento (PARQ1), no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la percepción de la dificultad del tratamiento entre los grupos de edad ($p=0.34$).

Adherencia al tratamiento (PARQ2), la adherencia es alta en general, con medianas cercanas o iguales a 9 en todos los grupos de edad, y no existen diferencias estadísticamente significativas entre ellos ($p=0.66$).

Reacciones negativas (PARQ3), existe una diferencia significativa ($p=0.006$) en la frecuencia de reacciones negativas percibidas, siendo menor en los grupos de mayor edad. Esto sugiere que los responsables de los niños más pequeños informan de más reacciones negativas.

Olvido y descuido de la medicación (PARQ4 y PARQ5), se observó un aumento en el porcentaje de olvido ($p=0.006$) y descuido ($p=0.064$) conforme aumenta la edad, pero solo el porcentaje de olvidos es estadísticamente significativo.

Dejar de tomar medicación (PARQ6 y PARQ7), los resultados sugieren que el acto de dejar de tomar medicamentos cuando se sienten mejor o peor es poco común y no existen diferencias significativas entre los grupos de edad ($p=0.10$ y $p=0.41$ respectivamente).

Utilidad de los medicamentos (PARQ8), la percepción de la utilidad de los medicamentos es alta en todos los grupos de edad, con una mediana de 9 o 10, y no existen diferencias significativas entre los grupos ($p=0.45$).

Fiabilidad del cuestionario PARQ (*Alpha de Cronbach*)

El resultado con relación a la fiabilidad del cuestionario PARQ objetivó un valor de Alpha de Cronbach de 0.256 lo que sugiere una consistencia interna inaceptable entre los ítems del cuestionario cuando se comparan con la escala original. Al escalar las respuestas cuantitativas, el Alpha de Cronbach aumentó a 0.437, lo que sugiere que la consistencia interna mejora cuando se ajusta la escala.

En el análisis de las correlaciones Item-Test e Item-Rest, algunos ítems, como PARQ4 y PARQ5, presentan correlaciones más altas que otros, indicando que estos ítems están más alineados con la consistencia general del cuestionario.

5.2.3 Concordancia entre las respuestas del paciente y del responsable

A continuación, se muestran los resultados obtenidos en tablas y diagramas para posteriormente hacer una valoración de los resultados.

Tabla 15. Medidas descriptivas de CARQ1/PARQ1. Qué difícil te ha resultado el tratamiento								
	Obs	Mean	SD	Min	Max	Median	IQR (p25; p75)	% valid obs
CARQ 1. Qué difícil te ha resultado el tratamiento	61	3.1	2.9	0	10	2	1.0; 6.0	74.4%
PARQ1. Qué difícil le ha resultado a tu hijo/a el tratamiento	70	2.8	2.8	0	10	1.5	1.0; 4.2	85.4%

Figura 1. Pregunta 1 entre los cuestionarios CARQ/PARQ medida por una escala analógica visual

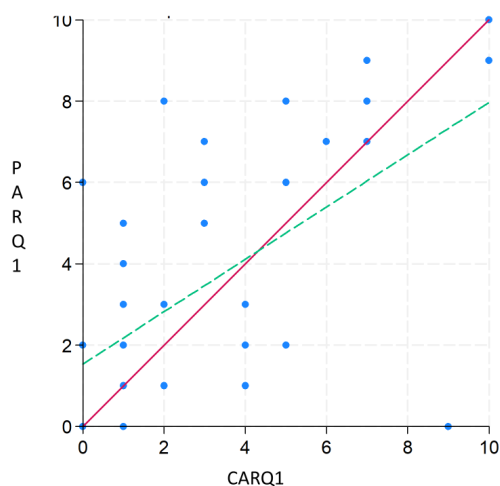


Tabla 16. Concordancia de la pregunta 1 entre CARQ/PARQ. Qué difícil te ha resultado el tratamiento					
Concordance correlation coefficient (Lin, 1989)					
rho_c	SE (rho_c)	Obs	[95% CI]	P value	CI type
0.571	0.097	49	[0.381; 0.761]	0.000	asymptotic
			[0.351; 0.731]	0.000	z-transform
Pearson's r=0.587		Pr(r=0)=0.000		C_b=rho_c/r=0.973	
Reduced major axis: Slope=1.096			Intercept=0.364		
Difference (parq1 - carq1)				95% Limits of Agreement	
Average		Std. Dev.		(Bland & Altman, 1986)	
-0.612		2.581		-5.670 4.445	
Bland-Altman comparison of carq1 and parq1					
Limits of agreement (Reference Range for difference)			-4.549 to 5.773		
Mean difference			0.612 (CI - 0.129 to 1.353)		
Range			0.000 to 10.000		
Pitman's Test of difference in variance			r=0.112, n=49, p=0.442		

Figura 2. Diagrama de Bland-Altman de la pregunta 1 entre los cuestionarios CARQ/PARQ

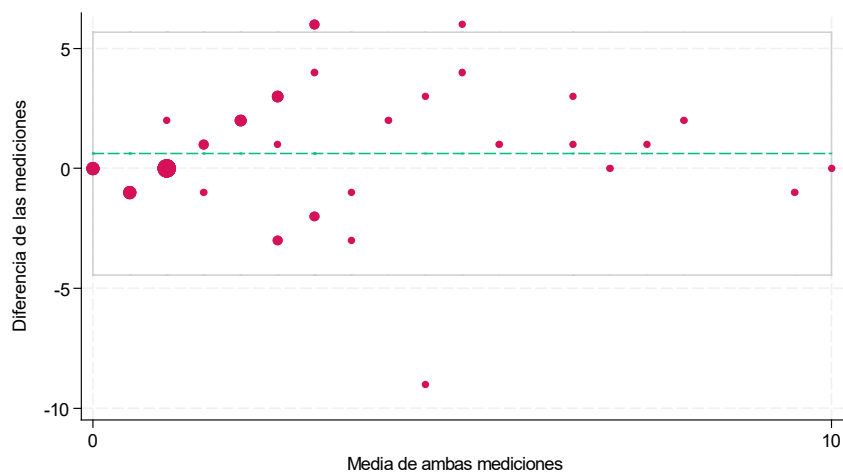


Tabla 17. Medidas descriptivas de CARQ2/PARQ2. Con qué frecuencia seguiste el tratamiento								
	Obs	Mean	SD	Min	Max	Median	IQR (p25; p75)	% valid obs
CARQ2. Con qué frecuencia seguiste el tratamiento	61	9.0	1.5	3	10	10	9.0; 10	74.4%
PARQ2. Con Que frecuencia sigue el tratamiento tu hijo/a	70	8.6	2.1	1	10	9	9.0; 10	85.4%

Figura 3. Pregunta 2 entre los cuestionarios CARQ/PARQ medida por una escala analógica visual

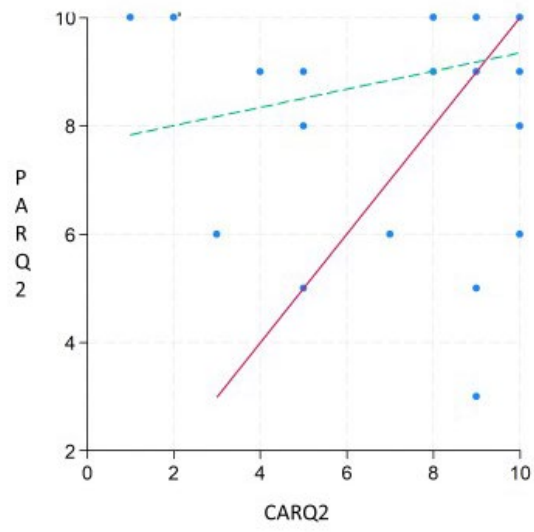


Tabla 18. Concordancia de la pregunta 2 entre CARQ/PARQ. Con qué frecuencia seguiste el tratamiento					
Concordance correlation coefficient (Lin, 1989)					
rho_c	SE (rho_c)	Obs	[95% CI]	P value	CI type
0.210	0.128	49	[-0.041; 0.460]	0.100	asymptotic
			[-0.049; 0.442]	0.111	z-transform
Pearson's r=0.230		Pr(r=0)=0.112		C_b=rho_c/r=0.913	
Reduced major axis: Slope=0.731			Intercept=2.863		
Difference (parq2 - carq2)				95% Limits Of Agreement	
Average		Std. Dev.		(Bland & Altman, 1986)	
-0.571		2.449		-5.372 4.229	
Bland-Altman comparison of carq2 and parq2					
Limits of agreement (Reference Range for difference)			-4.328 to 5.470		
Mean difference			0.571 (CI -0.132 to 1.275)		
Range			4.500 to 10.000		
Pitman's Test of difference in variance			r=-0.311, n=49, p=0.048		

Figura 4. Diagrama de Bland-Altman de la pregunta 2 entre los cuestionarios CARQ/PARQ

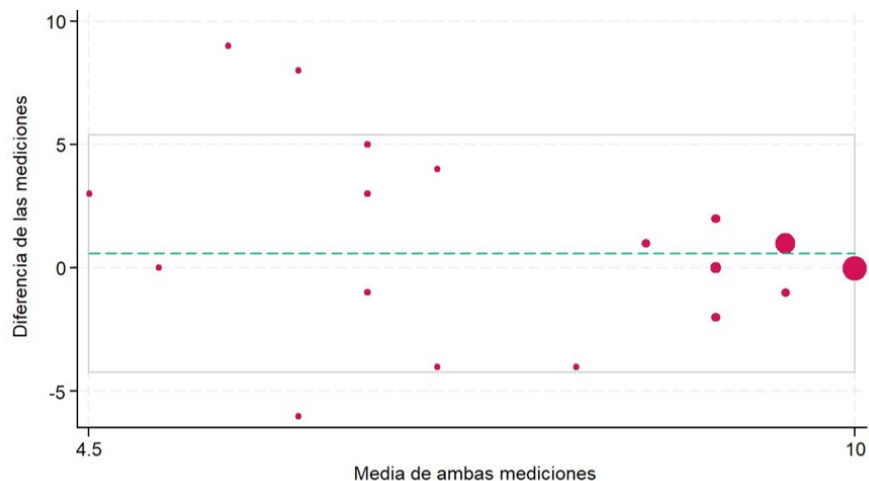


Tabla 19. Medidas descriptivas de CARQ3/PARQ3. Frecuencia de reacciones negativas								
	Obs	Mean	SD	Min	Max	Median	IQR (p25; p75)	% valid obs
CARQ3 frecuencia de reacciones negativas	61	3.0	3.4	0	10	1	0.0; 6.0	74.4%
PARQ3. Frecuencia de reacciones negativas	70	4.0	3.2	0	10	3	1.0; 6.25	85.4%

Figura 5. Pregunta 3 entre los cuestionarios CARQ/PARQ medida por una escala analógica visual

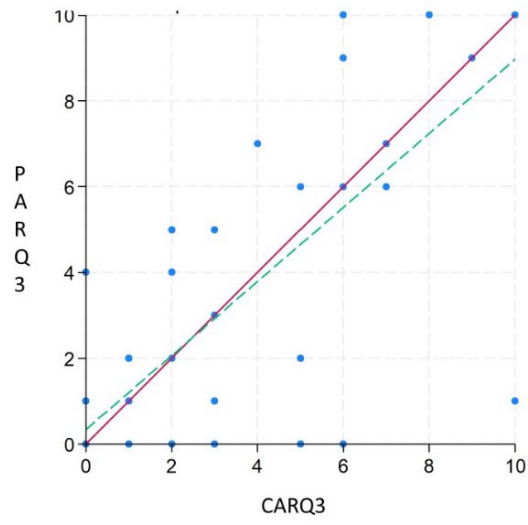


Tabla 20. Concordancia de la pregunta 3 entre CARQ/PARQ. Frecuencia de reacciones negativas					
Concordance correlation coefficient (Lin, 1989)					
rho_c	SE (rho_c)	Obs	[95% CI]	P value	CI type
0.769	0.059	49	[0.654; 0.884]	0.000	asymptotic
			[0.627; 0.862]	0.000	z-transform
Pearson's r=0.774		Pr (r=0)=0.000		C_b=rho_c/r=0.993	
Reduced major axis: Slope=1.115			Intercept=-0.548		
Difference (parq3 - carq3)				95% Limits Of Agreement	
Average		Std. Dev.		(Bland & Altman, 1986)	
0.143		2.300		-4.366 4.651	
Bland-Altman comparison of carq3 and parq3					
Limits of agreement (Reference Range for difference)			-4.744 to 4.458		
Mean difference			-0.143 (CI -0.804 to 0.518)		
Range			0.000 to 10.000		
Pitman's Test of difference in variance			r=0.170, n=49, p=0.244		

Figura 6. Diagrama de Bland-Altman de la pregunta 3 entre los cuestionarios CARQ/PARQ

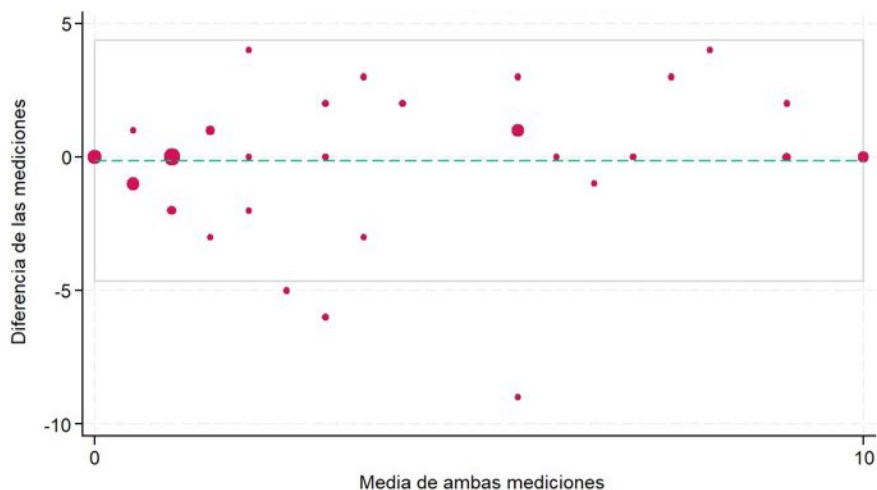


Tabla 21. Medidas descriptivas de CARQ8/PARQ8. Opinión de la utilidad de los tratamientos								
	Obs	Mean	SD	Min	Max	Median	IQR (p25; p75)	% valid obs
CARQ 8. Opinión de la utilidad de los tratamientos	61	8.5	1.8	2	10	9	7.5; 10	74.4%
PARQ 8. Opinión de la utilidad de los tratamientos que toma tu hijo/a	70	8.8	1.6	2	10	9	9.0; 10	85.4%

Figura 7. Pregunta 8 entre los cuestionarios CARQ/PARQ medida por una escala analógica visual

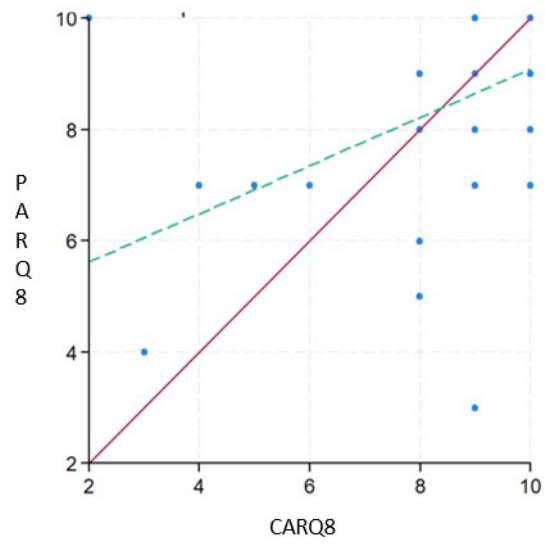


Tabla 22. Concordancia de la pregunta 8 entre CARQ/PARQ. Opinión utilidad medicamentos					
Concordance correlation coefficient (Lin, 1989)					
rho_c	SE (rho_c)	Obs	[95% CI]	P value	CI type
0.428	0.119	49	[0.195; 0.661]	0.000	asymptotic
			[0.171; 0.631]	0.002	z-transform
Pearson's r=0.430		Pr(r=0)=0.002		C_b=rho_c/r = 0.995	
Reduced major axis: Slope=1.007			Intercept=-0.244		
Difference (parq8 - carq8)				95% Limits Of Agreement	
Average		Std. Dev.		(Bland & Altman, 1986)	
0.184		1.944		-3.626 3.993	
Bland-Altman comparison of carq8 and parq8					
Limits of agreement (Reference Range for difference)			-4.071 to 3.704		
Mean difference			-0.184 (CI -0.742 to 0.375)		
Range			3.500 to 10.000		
Pitman's Test of difference in variance			r=0.008, n=49, p=0.958		

Figura 8. Diagrama de Bland-Altman de la pregunta 8 entre los cuestionarios CARQ/PARQ

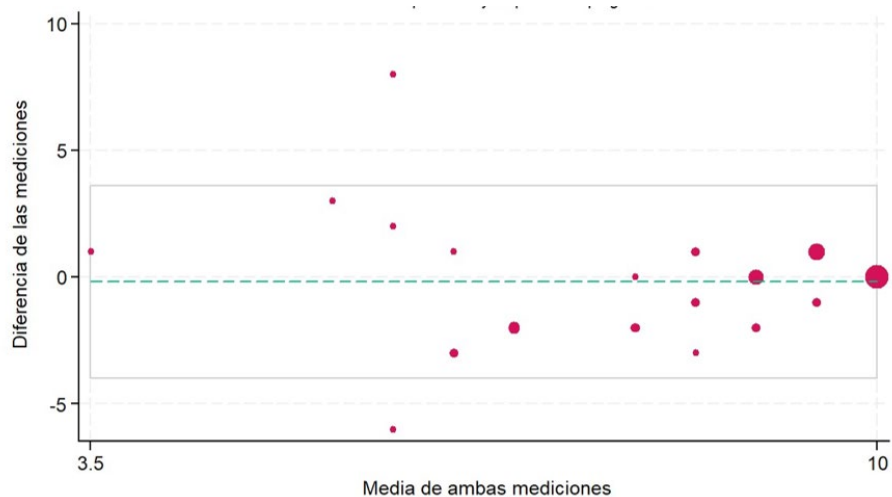


Tabla 23. Descripción y concordancia de la pregunta 4 entre CARQ/PARQ. Olvido de tomar los medicamentos

	PARQ4. Olvido tu hijo/a alguna vez de tomar los tratamientos		Total	p-value test de simetría exacto
	Si	No		
Si	16	6	22 (44.9%)	0.754
No	4	23	27 (55.1%)	
Total	20 (40.8%)	29 (59.1%)	49 (100%)	

Tabla 24. Descripción y concordancia de la pregunta 5 entre CARQ/PARQ. Ser descuidado al tomar los medicamentos				
	PARQ5. Descuido de tu hijo/a a veces al tomar los tratamientos		Total	p-value test de simetría exacto
	Si	No		
Si	10	3	13 (26.5%)	0.344
No	7	29	36 (73.4%)	
Total	17 (34.6%)	32 (65.3%)	49 (100%)	

Tabla 25. Descripción y concordancia de la pregunta 6 entre CARQ/PARQ. Dejar de tomar medicamentos cuanto te sentías mejor				
	PARQ6. Dejar tu hijo/a de tomar el tratamiento cuanto se sentía mejor		Total	p-value test de simetría exacto
	Si	No		
Si	2	0	2 (4.0%)	0.500
No	2	45	47 (95.9%)	
Total	4 (8.1%)	45 (91.8%)	49 (100%)	

Tabla 26. Descripción y concordancia de la pregunta 7 entre CARQ/PARQ. Dejar de tomar medicamentos cuando te sentías peor				
	PARQ7. Dejar tu hijo/a de tomar el tratamiento cuanto se sentía peor		Total	p-value test de simetría exacto
	Si	No		
Si	1	2	3 (6.1%)	1.000
No	1	45	46 (93.8%)	
Total	2 (4.0%)	47 (95.9%)	49 (100%)	

La información proporcionada en las tablas anteriores detalla los resultados de la concordancia entre las respuestas de los pacientes y sus responsables respecto al tratamiento médico.

Concordancia de respuestas entre pacientes y padres para variables cuantitativas

Tal y como se comentó en el apartado de Materiales y métodos, para las preguntas cuantitativas se determinó el índice de concordancia de Lin (ρ_c) y se complementa con diagramas de dispersión y análisis de Bland-Altman. Una

buena repetitividad significa que el índice de Lin fuera 1 y los puntos del diagrama de dispersión estén lo más próximos posible a la diagonal.

- Dificultad del tratamiento (CARQ1 y PARQ1)

La concordancia entre pacientes y responsables es moderada con un rho_c de 0.571, indicando una consistencia razonable entre las perspectivas de ambos grupos.

El test de Bland-Altman muestra una diferencia media de -0.612, con límites de acuerdo bastante amplios, lo que sugiere variabilidad en la percepción entre pacientes y responsables pero esta variabilidad no es significativa.

- Frecuencia de seguir el tratamiento (CARQ2 y PARQ2)

La concordancia es justa con un rho_c de 0.210, lo que indica mayores discrepancias entre cómo los pacientes y los responsables perciben la frecuencia de seguimiento del tratamiento.

Unos límites de acuerdo de Bland-Altman más amplios y la diferencia media de -0.571 muestran también esta variabilidad, con un valor de $p=0.048$.

- Reacciones negativas (CARQ3 y PARQ3)

Existe una concordancia sustancial con un rho_c de 0.769, lo que sugiere que pacientes y responsables tienen percepciones similares sobre las reacciones negativas al tratamiento.

La prueba de Bland-Altman confirma esta concordancia sustancial con una menor diferencia media y unos límites de acuerdo estrechos, con un valor de p no significativo.

- Utilidad de los medicamentos (CARQ8 y PARQ8)

La concordancia es moderada con un rho_c de 0.428, indicando una consistencia razonable en la percepción de la utilidad de los medicamentos.

La prueba de Bland-Altman muestra una diferencia media de 0.184, con límites de acuerdo que sugieren algunas discrepancias en las opiniones y no significativos.

Concordancia de respuestas entre pacientes y padres para variables cualitativas

Tal y como se comentó en el apartado de Materiales y métodos, para las preguntas cualitativas se utiliza la prueba de simetría de McNemar para contrastar si existen diferencias entre las respuestas. Si el p valor es inferior 0,05 deberíamos aceptar que las respuestas del paciente y el responsable son diferentes.

- Olvido de medicación (CARQ4 y PARQ4)

No se observaron diferencias significativas en la concordancia sobre el olvido de la medicación.

- Descuido en la toma de medicación (CARQ5 y PARQ5)

No se observaron diferencias significativas en la concordancia sobre la toma de la medicación.

- Dejar de tomar medicación al sentirse mejor o peor (CARQ6, CARQ7, PARQ6, y PARQ7)

No se observaron diferencias significativas en la concordancia sobre si sentirse mejor o peor.

5.2.3 Correlación resultados entre las respuestas de CARQ y PARQ en la primera medición y a la semana (test-retest)

5.2.3.1 Correlación entre las respuestas del paciente en la primera medición y a la semana

A continuación, se presentan los resultados obtenidos en tablas y diagramas para posteriormente hacer una valoración de los resultados.

Tabla 27. Medidas descriptivas de CARQ1/CARQ1 semana. Qué difícil te ha resultado el tratamiento								
	Obs	Mean	SD	Min	Max	Median	IQR (p25; p75)	% valid obs
CARQ 1. Qué difícil te ha resultado el tratamiento	61	3.1	2.9	0	10	2	1.0; 6.0	74.4%
CARQ 1 semana. Qué difícil te ha resultado el tratamiento	24	2.6	2.9	0	10	1.5	2.5; 5.0	29.3%

Figura 9. Pregunta 1 entre los cuestionarios CARQ/CARQ semana medida por una escala analógica visual

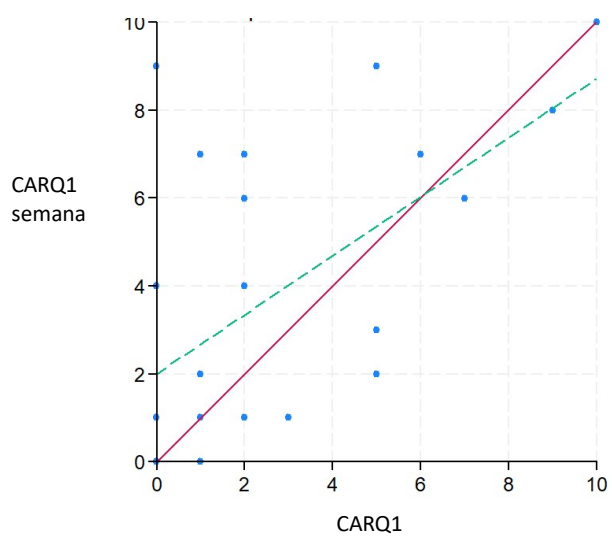


Tabla 28. Concordancia de la pregunta 1 entre CARQ/CARQ semana. Qué difícil te ha resultado el tratamiento					
Concordance correlation coefficient (Lin, 1989)					
rho_c	SE (rho_c)	Obs	[95% CI]	P value	CI type
0.553	0.143	24	[0.273; 0.832]	0.000	asymptotic
			[0.216; 0.772]	0.002	z-transform
Pearson's r=0.594		Pr (r=0)=0.002		C_b= rho_c/r=0.931	
Reduced major axis: Slope=1.132			Intercept =0.773		
Difference (carq1_sem - carq1)				95% Limits Of Agreement	
Average		Std. Dev.		(Bland & Altman, 1986)	
-1.125		2.864		-6.738 4.488	
Bland-Altman comparison of carq1 and carq1_sem					
Limits of agreement (Reference Range for difference)			-4.603 to 6.853		
Mean difference			1.125 (CI -0.084 to 2.334)		
Range			0.000 to 10.000		
Pitman's Test of difference in variance			r=0.153, n=24, p=0.477		

Figura 10. Diagrama de Bland-Altman de la pregunta 1 entre los cuestionarios CARQ/CARQ semana

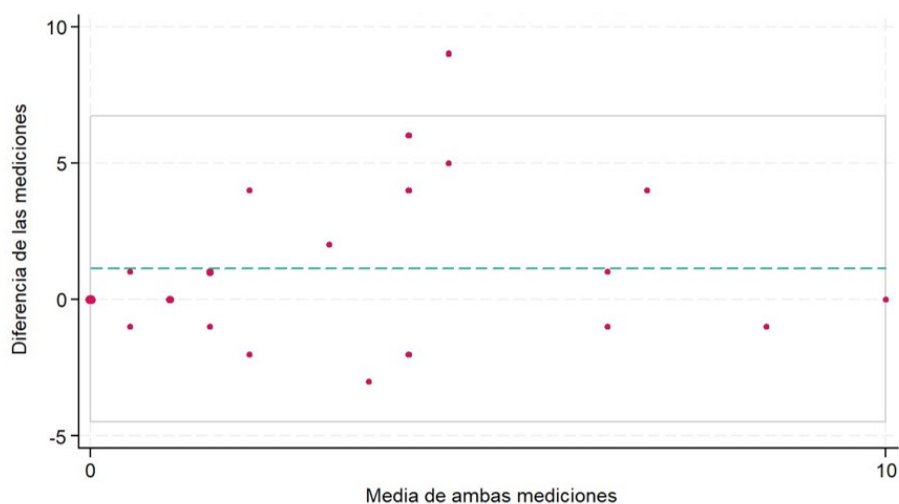


Tabla 29. Medidas descriptivas de CARQ2/CARQ2 semana. Con qué frecuencia seguiste el tratamiento								
	Obs	Mean	SD	Min	Max	Median	IQR (p25; p75)	% valid obs
CARQ2. Con qué frecuencia seguiste el tratamiento	61	9.0	1.5	3	10	10	9.0; 10	74.4%
CARQ2 semana. Con qué frecuencia seguiste el tratamiento	24	9.2	1.2	4	10	10	9.0; 10	29.3%

Figura 11. Pregunta 2 entre los cuestionarios CARQ/CARQ semana medida por una escala analógica visual

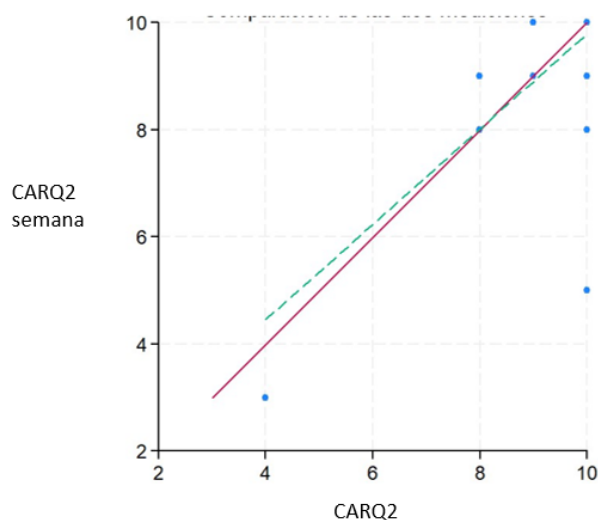


Tabla 30. Concordancia de la pregunta 2 entre CARQ/CARQ semana. Con qué frecuencia seguiste el tratamiento					
Concordance correlation coefficient (Lin, 1989)					
rho_c	SE (rho_c)	Obs	[95% CI]	P value	CI type
0.637	0.118	24	[0.406; 0.868]	0.000	asymptotic
			[0.349; 0.815]	0.000	z-transform
Pearson's r=0.666		Pr (r=0)=0.000		C_b=rho_c/r=0.956	
Reduced major axis: Slope=1.335			Intercept=-3.225		
Difference (carq2_sem - carq2)				95% Limits Of Agreement	
Average		Std. Dev.		(Bland & Altman, 1986)	
0.125		1.296		-2.415 2.665	
Bland-Altman comparison of carq2 and carq2_sem					
Limits of agreement (Reference Range for difference)			-2.717 to 2.467		
Mean difference			-0.125 (CI -0.672 to 0.422)		
Range			3.500 to 10.000		
Pitman's Test of difference in variance			r=0.366, n=24, p=0.079		

Figura 12. Diagrama de Bland-Altman de la pregunta 2 entre los cuestionarios CARQ/CARQ semana

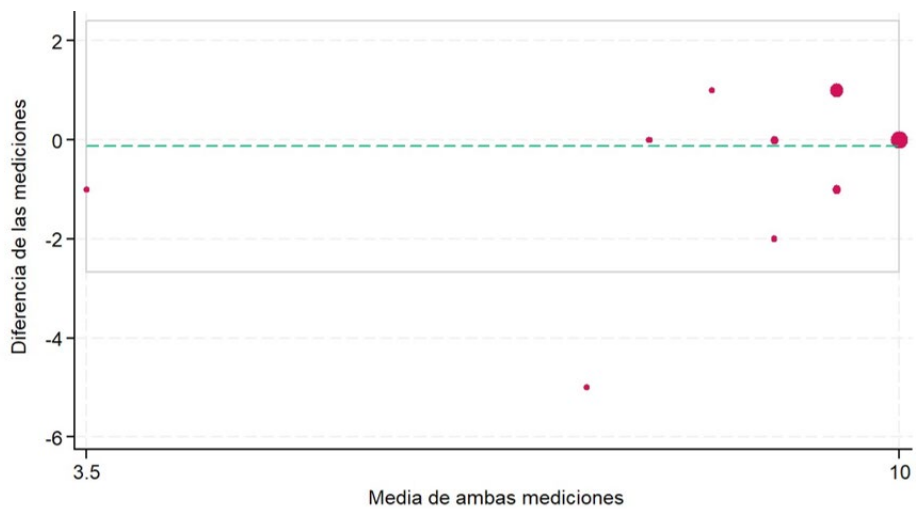


Tabla 31. Medidas descriptivas de CARQ3/CARQ3 semana. Frecuencia de reacciones negativas

	Obs	Mean	SD	Min	Max	Median	IQR (p25; p75)	% valid obs
CARQ3 Frecuencia de reacciones negativas	61	3.0	3.4	0	10	1	0.0; 6.0	74.4%
CARQ3 semana. Frecuencia de reacciones negativas	24	2.5	3.5	0	10	1	0.0; 5.0	29.3%

Figura 13. Pregunta 3 entre los cuestionarios CARQ/CARQ semana medida por una escala analógica visual

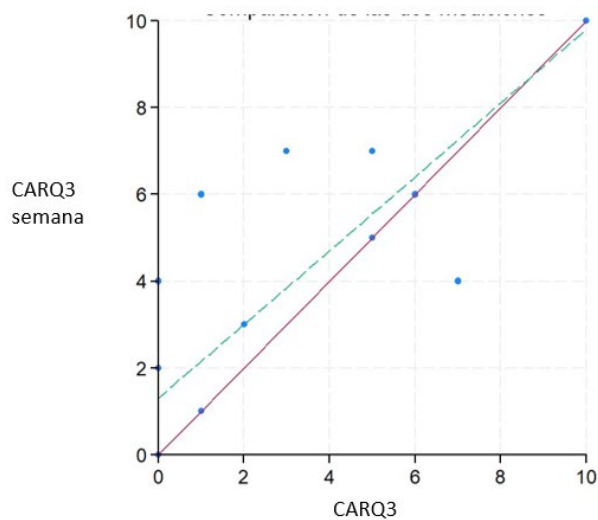


Tabla 32. Concordancia de la pregunta 3 entre CARQ/CARQ semana. Frecuencia de reacciones negativas					
Concordance correlation coefficient (Lin, 1989)					
rho_c	SE (rho_c)	Obs	[95% CI]	P value	CI type
0.827	0.069	24	[0.691; 0.962]	0.000	asymptotic
			[0.635; 0.922]	0.000	z-transform
Pearson's r=0.855		Pr(r=0)=0.000		C_b=rho_c/r=0.966	
Reduced major axis: Slope=0.993			Intercept=0.934		
Difference (carq3_sem - carq3)				95% Limits Of Agreement	
Average		Std. Dev.		(Bland & Altman, 1986)	
-0.917		1.909		-4.659 2.825	
Bland-Altman comparison of carq3 and carq3_sem					
Limits of agreement (Reference Range for difference)			-2.902 to 4.735		
Mean difference			0.917 (CI 0.110 to 1.723)		
Range			0.000 to 10.000		
Pitman's Test of difference in variance			r=-0.013, n=24, p=0.953		

Figura 14. Diagrama de Bland-Altman de la pregunta 3 entre los cuestionarios CARQ/CARQ semana

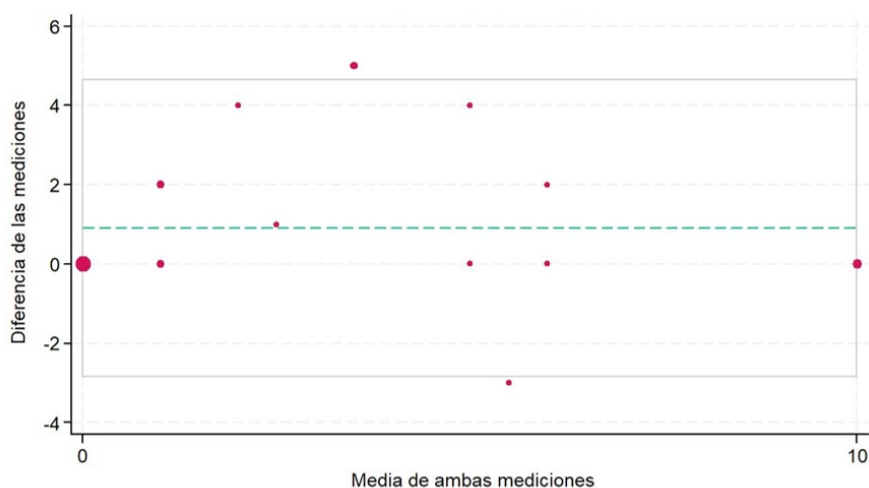


Tabla 33. Medidas descriptivas de CARQ8/CARQ8 semana. Opinión utilidad medicamentos

	Obs	Mean	SD	Min	Max	Median	IQR (p25; p75)	% valid obs
CARQ 8. Opinión de la utilidad de los tratamientos	61	8.5	1.8	2	10	9.0	7.5; 10	74.4%
CARQ 8 semana. Opinión de la utilidad de los tratamientos	24	8.9	1.6	4	10	9.5	9.0; 10	29.3%

Figura 15. Pregunta 8 entre los cuestionarios CARQ/CARQ semana medida por una escala analógica visual

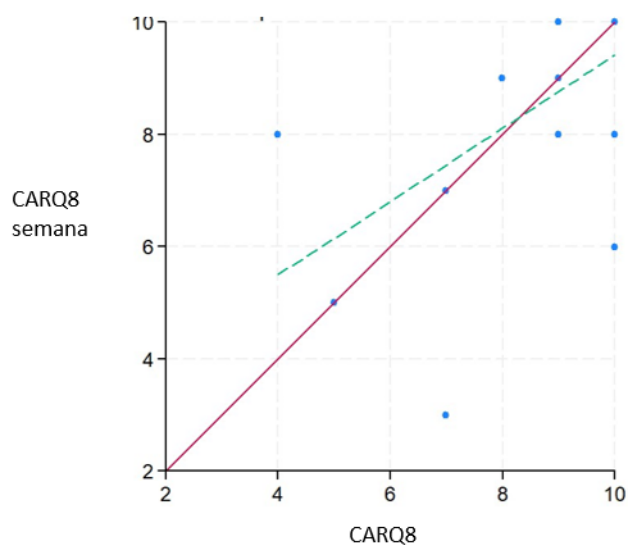


Tabla 34. Concordancia de la pregunta 8 entre CARQ/CARQ semana. Opinión utilidad medicamentos					
Coeficiente de Concordance correlation coefficient (Lin, 1989)					
rho_c	SE (rho_c)	Obs	[95% CI]	P value	CI type
0.570	0.142	24	[0.291; 0.848]	0.000	asymptotic
			[0.231; 0.786]	0.002	z-transform
Pearson's r=0.578		Pr (r=0)=0.003		C_b=rho_c/r=0.985	
Reduced major axis: Slope=1.130			Intercept=-1.368		
Difference (carq8_sem - carq8)				95% Limits Of Agreement	
Average		Std. Dev.		(Bland & Altman, 1986)	
0.208		1.615		-2.956 3.373	
Bland-Altman comparison of carq8 and carq8_sem					
Limits of agreement (Reference Range for difference)			-3.438 to 3.021		
Mean difference			-0.208 (CI -0.890 to 0.473)		
Range			5.000 to 10.000		
Pitman's Test of difference in variance			r=0.149, n=24, p=0.488		

Figura 16. Diagrama de Bland-Altman de la pregunta 8 entre los cuestionarios CARQ/CARQ semana

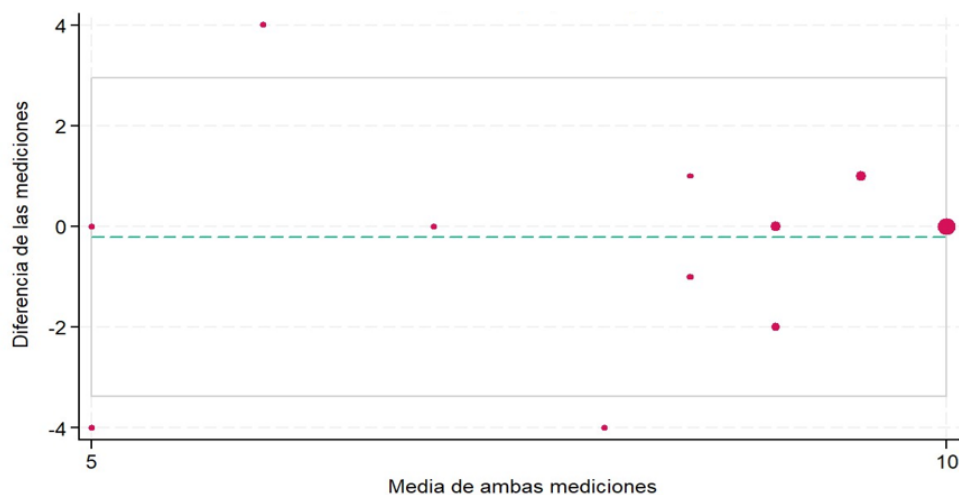


Tabla 35. Descripción y concordancia de la pregunta 4 entre CARQ/CARQ semana. Olvido de tomar los tratamientos

N	CARQ4 semana. Olvido tomar los tratamientos		Total	p-value test de simetría exacto
	Si	No		
Si	7	2	9 (37.5%)	1.000
No	1	14	15 (62.5%)	
Total	8 (33.3%)	16 (66.6%)	24 (100%)	

Tabla 36. Descripción y concordancia de la pregunta 5 entre CARQ/CARQ semana. Descuido al tomar los tratamientos

N	CARQ5 semana. Descuido al tomar los tratamientos		Total	p-value test de simetría exacto
	Si	No		
Si	4	3	7 (29.1%)	1.000
No	2	15	17 (70.8%)	
Total	6 (25.0%)	18 (75.0%)	24 (100%)	

Tabla 37. Descripción y concordancia de la pregunta 6 entre CARQ/CARQ semana. Dejar de tomar los tratamientos cuanto te sientes mejor				
N	CARQ6 semana. Dejar de tomar los tratamientos cuanto te sentías mejor		Total	p-value test de simetría exacto
	Si	No		
Si	1	0	1 (4.1%)	1.000
No	1	22	23 (95.8%)	
Total	2 (8.3%)	22 (91.6%)	24 (100%)	

Tabla 38. Descripción y concordancia de la pregunta 7 entre CARQ/CARQ semana. Dejar de tomar los tratamientos cuanto te sentías peor				
N	CARQ7 semana. Dejar de tomar los tratamientos cuanto te sentías peor		Total	p-value test de simetría exacto
	Si	No		
Si	1	1	2 (8.3%)	1.000
No	0	22	22 (91.6%)	
Total	1 (4.1%)	23 (95.8%)	24 (100%)	

Las tablas previas describen la correlación de las respuestas en el cuestionario CARQ de los pacientes con una semana de separación entre ambos.

La correlación (repetitividad) se mide utilizando el coeficiente de correlación de concordancia de Lin (ρ_c) y se visualiza con diagramas de dispersión y de Bland-Altman.

Preguntas con variables cuantitativas

Para las preguntas cuantitativas se mide el índice de concordancia de Lin (ρ_c) y se complementa con diagramas de dispersión y análisis de Bland-Altman. Una buena repetitividad es que el índice de Lin fuera 1 y los puntos del diagrama de dispersión estén en la diagonal.

- Dificultad del tratamiento (CARQ1)

La concordancia es moderada con un ρ_c de 0.553, lo que indica cierta variabilidad en las respuestas dadas por los pacientes en dos momentos diferentes.

El análisis de Bland-Altman muestra una diferencia media de -1.125 siendo menor en la segunda medición con límites de acuerdo amplios, lo que sugiere que hay variaciones en cómo los pacientes percibieron la dificultad del tratamiento entre las dos mediciones. Estas diferencias no fueron significativas,

- Adherencia al tratamiento (CARQ2)

La concordancia es sustancial (superior a moderada) con un rho_c de 0.637, indicando que las respuestas de los pacientes son relativamente estables en el tiempo.

Los límites de acuerdo de Bland-Altman para este ítem son más reducidos y la diferencia media de 0.125 no es significativa, lo que nos indica que hay una buena repetitividad para esta respuesta.

- Reacciones negativas (CARQ3)

La concordancia es casi perfecta con un rho_c de 0.827, lo que sugiere que las respuestas de los pacientes son muy consistentes en el tiempo respecto a las reacciones negativas al tratamiento.

La diferencia media en el análisis de Bland-Altman es de -0.917, con límites de acuerdo de las diferencias no significativas.

- Utilidad de los medicamentos (CARQ8)

La concordancia es moderada con un rho_c de 0.570, lo que muestra una consistencia razonable en la percepción de la utilidad de los medicamentos.

La diferencia media de 0.208 en el análisis de Bland-Altman y los límites de acuerdo de las diferencias son más estrechos con una variabilidad no significativa.

Preguntas con variables cualitativas

Para las preguntas cualitativas se utilizó una prueba de simetría de McNemar para contrastar si existen diferencias entre las respuestas. Si el p valor es inferior al 0.05 deberíamos aceptar que las respuestas del paciente entre las dos mediciones son diferentes. Las diferencias serán menores a medida que el valor de p se acerca a 1.

- Olvido de medicación (CARQ4)

No existen diferencias significativas entre las dos mediciones ($p=1.0$), lo que indica una repetitividad consistente en las respuestas sobre el olvido de tomar los medicamentos.

- Descuido en la toma de medicación (CARQ5)

Al igual que con el olvido, no se observaron diferencias significativas en las respuestas sobre el descuido ($p=1.0$), lo que sugiere estabilidad en las respuestas de los pacientes.

- Dejar de tomar medicación al sentirse mejor o peor (CARQ6 y CARQ7)

Las respuestas son consistentes entre las dos mediciones para las preguntas sobre dejar de tomar medicamentos ($p = 1.0$ para ambas), lo que indica una alta repetitividad.

5.2.3.2 Correlación entre las respuestas del responsable en la primera medición y a la semana

A continuación, se presentan los resultados obtenidos en tablas y diagramas de dispersión y de Bland-Altman, para posteriormente hacer una valoración de los resultados.

Tabla 39. Medidas descriptivas de PARQ1/PARQ1 semana. Qué difícil le ha resultado a tu hijo/a el tratamiento								
	Obs	Mean	SD	Min	Max	Median	IQR (p25; p75)	% valid obs
PARQ1. Qué difícil le ha resultado a tu hijo/a el tratamiento	70	2.8	2.8	0	10	1.5	1.0; 4.2	85.4%
PARQ1semana. Qué difícil le ha resultado a tu hijo/a el tratamiento	32	3.1	2.9	0	10	2	1.0; 4.7	39.0%

Figura 17. Pregunta 1 entre los cuestionarios PARQ/PARQ semana medida por una escala analógica visual

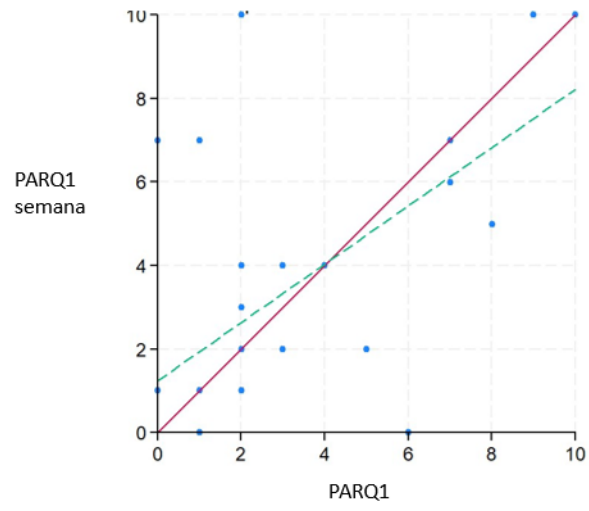


Tabla 40. Concordancia de la pregunta 1 entre PARQ/PARQ semana. Qué difícil le ha resultado a tu hijo/a el tratamiento					
Concordance correlation coefficient (Lin, 1989)					
rho_c	SE (rho_c)	Obs	[95% CI]	P value	CI type
0.638	0.108	32	[0.427; 0.849]	0.000	asymptotic
			[0.379; 0.804]	0.000	z-transform
Pearson's r=0.643		Pr (r=0)=0.000		C_b=rho_c/r=0.993	
Reduced major axis: Slope=1.085			Intercept=0.010		
Difference (parq1_sem - parq1)				95% Limits Of Agreement	
Average		Std. Dev.		(Bland & Altman, 1986)	
-0.281		2.643		-5.460 4.898	
Bland-Altman comparison of parq1 and parq1_sem					
Limits of agreement (Reference Range for difference)			-5.004 to 5.566		
Mean difference			0.281 (CI -0.671 to 1.234)		
Range			0.500 to 10.000		
Pitman's Test of difference in variance			r=0.106, n=32, p=0.563		

Figura 18. Diagrama de Bland-Altman de la pregunta 1 entre los cuestionarios PARQ/PARQ semana

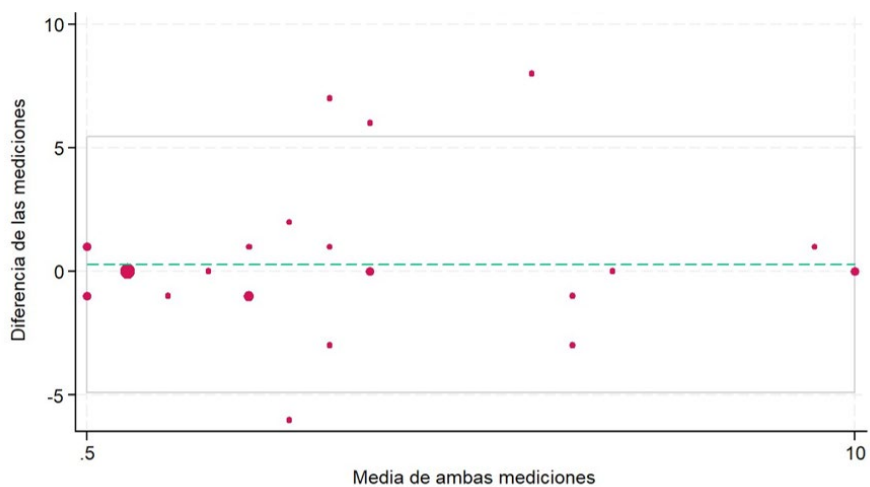


Tabla 41. Medidas descriptivas de PARQ2/PARQ2 semana. Con Que frecuencia sigue el tratamiento tu hijo/a

	Obs	Mean	SD	Min	Max	Median	IQR (p25; p75)	% valid obs
PARQ2. Con Que frecuencia sigue el tratamiento tu hijo/a	70	8.6	2.1	1	10	9	9.0; 10	85.4%
PARQ2 semana. Con Que frecuencia sigue el tratamiento tu hijo/a	32	8.6	1.7	3	10	9	8.0; 10	39.0%

Figura 19. Pregunta 2 entre los cuestionarios PARQ/PARQ semana medida por una escala analógica visual

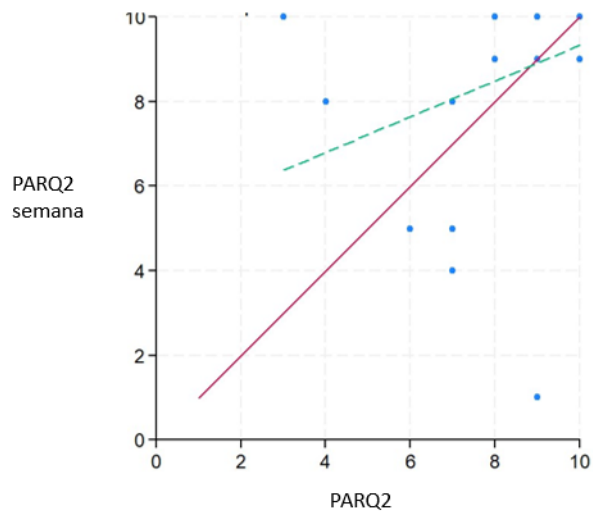


Tabla 42. Concordancia de la pregunta 2 entre PARQ/PARQ semana. Con qué frecuencia sigue el tratamiento tu hijo/a					
Concordance correlation coefficient (Lin, 1989)					
rho_c	SE (rho_c)	Obs	[95% CI]	P value	CI type
0.350	0.157	32	[0.042; 0.659]	0.026	asymptotic
			[0.014; 0.615]	0.041	z-transform
Pearson's r = 0.356		Pr (r=0)=0.045		C_b=rho_c/r=0.984	
Reduced major axis: Slope=1.188			Intercept=-1.537		
Difference (parq2_sem - parq2)				95% Limits Of Agreement	
Average		Std. Dev.		(Bland & Altman, 1986)	
-0.094		2.234		-4.472 4.285	
Bland-Altman comparison of parq2 and parq2_sem					
Limits of agreement (Reference Range for difference)			-4.374 to 4.562		
Mean difference			0.094 (CI -0.712 to 0.899)		
Range			5.000 to 10.000		
Pitman's Test of difference in variance			r=0.182, n=32, p=0.319		

Figura 20. Diagrama de Bland-Altman de la pregunta 2 entre los cuestionarios PARQ/PARQ semana

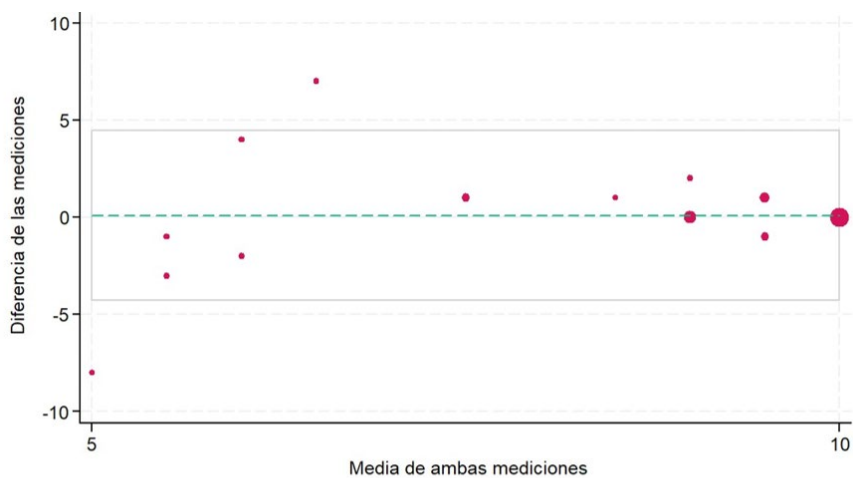


Tabla 43. Medidas descriptivas de PARQ3/PARQ3 semana. Frecuencia de reacciones negativas

	Obs	Mean	SD	Min	Max	Median	IQR (p25; p75)	% valid obs
PARQ3. Frecuencia de reacciones negativas	70	4.0	3.2	0	10	3	1.0; 6.2	85.4%
PARQ3 semana. Frecuencia de reacciones negativas	31	4.3	3.3	0	10	3	2.0; 7.0	37.8%

Figura 21. Pregunta 3 entre los cuestionarios PARQ/PARQ semana medida por una escala analógica visual

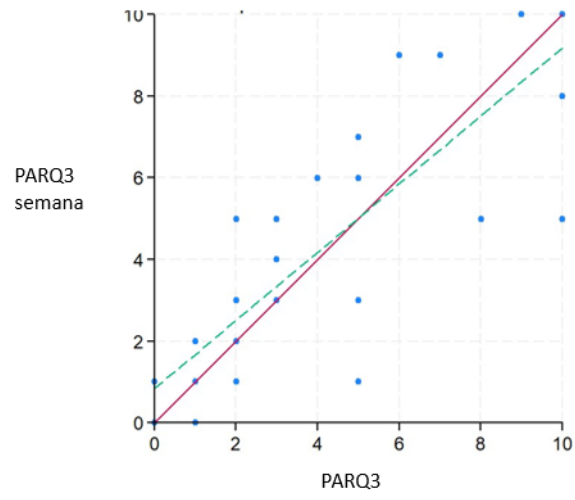


Tabla 44. Concordancia de la pregunta 3 entre PARQ/PARQ semana. Frecuencia de reacciones negativas					
Concordance correlation coefficient (Lin, 1989)					
rho_c	SE (rho_c)	Obs	[95% CI]	P value	CI type
0.850	0.052	31	[0.749; 0.951]	0.000	asymptotic
			[0.713; 0.925]	0.000	z-transform
Pearson's r=0.851		Pr (r=0)=0.000		C_b=rho_c/r=0.999	
Reduced major axis: Slope=0.981			Intercept=0.211		
Difference (parq3_sem - parq3)				95% Limits Of Agreement	
Average		Std. Dev.		(Bland & Altman, 1986)	
-0.129		1.839		-3.734 3.476	
Bland-Altman comparison of parq3 and parq3_sem					
Limits of agreement (Reference Range for difference)			-3.549 to 3.808		
Mean difference			0.129 (CI -0.546 to 0.804)		
Range			0.000 to 10.000		
Pitman's Test of difference in variance			r=-0.037, n=31, p=0.845		

Figura 22. Diagrama de Bland-Altman de la pregunta 3 entre los cuestionarios PARQ/PARQ semana

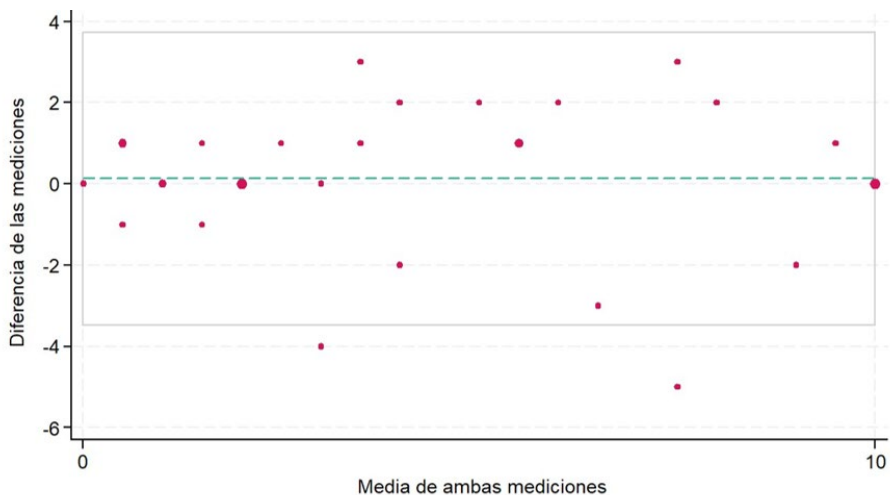


Tabla 45. Medidas descriptivas de PARQ8/PARQ8 semana. Opinión de la utilidad de los tratamientos que toma tu hijo/a								
	Obs	Mean	SD	Min	Max	Median	IQR (p25; p75)	% valid obs
PARQ 8. Opinión de la utilidad de los tratamientos que toma tu hijo/a	70	8.8	1.6	2	10	9	9.0; 10	85.4%
PARQ 8 semana. Opinión de la utilidad de los tratamientos que toma tu hijo/a	31	9.3	0.8	7	10	10	9.0; 10	37.8%

Figura 23. Pregunta 8 entre los cuestionarios PARQ/PARQ semana medida por una escala analógica visual

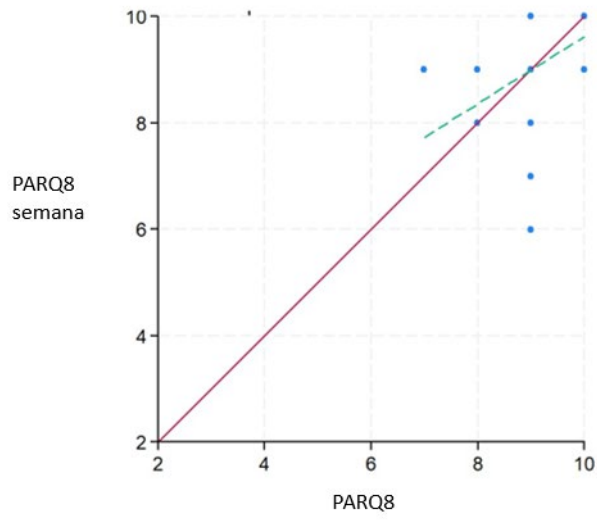


Tabla 46. Concordancia de la pregunta 8 entre PARQ/PARQ semana. Opinión de la utilidad de los tratamientos que toma tu hijo/a

Concordance correlation coefficient (Lin, 1989)					
rho_c	SE (rho_c)	Obs	[95% CI]	P value	CI type
0.483	0.137	31	[0.214; 0.751]	0.000	asymptotic
			[0.175; 0.705]	0.003	z-transform
Pearson's r = 0.500		Pr (r=0)=0.004		C_b=rho_c/r=0.965	
Reduced major axis: Slope=1.257			Intercept=-2.528		
Difference (parq8_sem - parq8)				95% Limits Of Agreement	
Average		Std. Dev.		(Bland & Altman, 1986)	
0.129		0.957		-1.747 2.005	
Bland-Altman comparison of parq8 and parq8_sem					
Limits of agreement (Reference Range for difference)			-2.043 to 1.785		
Mean difference			-0.129 (CI - 0.480 to 0.222)		
Range			7.500 to 10.000		
Pitman's Test of difference in variance			r=0.258, n=31, p=0.162		

Figura 24. Diagrama de Bland-Altman de la pregunta 8 entre los cuestionarios PARQ/PARQ semana

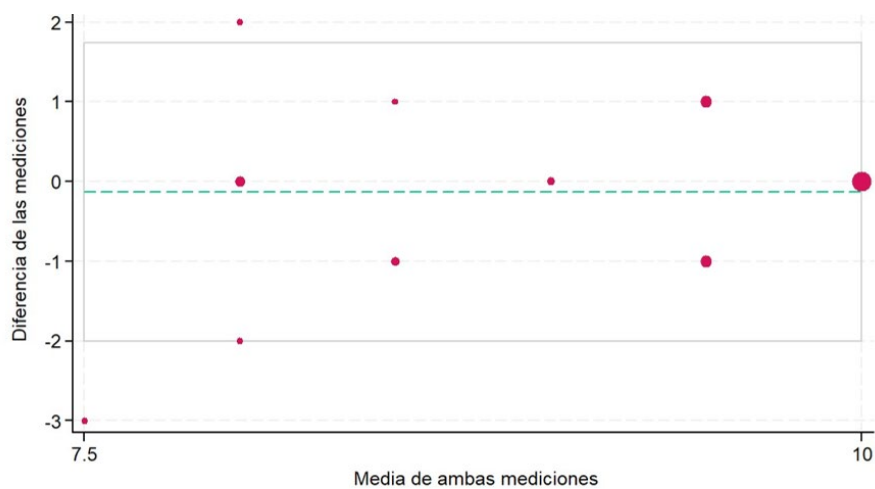


Tabla 47 Descripción y concordancia de la pregunta 4 entre PARQ/PARQ semana. Olvido tu hijo/a alguna vez tomar los tratamientos

	PARQ4 semana. Olvido tu hijo/a alguna vez tomar los tratamientos		Total	p-value test de simetría exacto
	Si	No		
Si	6	0	6 (18.7%)	1.000
No	0	26	26 (81.2%)	
Total	6 (18.7%)	26 (81.2%)	32 (100%)	

Tabla 48. Descripción y concordancia de la pregunta 5 entre PARQ/PARQ semana. Descuido de tu hijo/a a veces al tomar los tratamientos

	PARQ5 semana. Descuido de tu hijo/a a veces al tomar los tratamientos		Total	p-value test de simetría exacto
	Si	No		
Si	6	3	9 (28.1%)	0.625
No	1	22	23 (71.8%)	
Total	7 (21.8%)	25 (78.1%)	32 (100%)	

Tabla 49. Descripción y concordancia de la pregunta 6 entre PARQ/PARQ semana. Dejar tu hijo/a de tomar el tratamiento cuanto se sentía mejor

	PARQ6 semana. Dejar tu hijo/a de tomar el tratamiento cuanto se sentía mejor		Total	p-value test de simetría exacto
	Si	No		
Si	1	0	1 (3.1%)	1.000
No	1	30	31 (96.8%)	
Total	2 (6.2%)	30 (93.7%)	32 (100%)	

Tabla 50. Descripción y concordancia de la pregunta 7 entre PARQ/PARQ semana. Dejar tu hijo/a de tomar el tratamiento cuanto se sentía peor

	PARQ7 semana. Dejar tu hijo/a de tomar el tratamiento cuanto se sentía peor		Total	p-value test de simetría exacto
	Si	No		
Si	0	1	1 (3.1%)	1.000
No	0	31	31 (96.8%)	
Total	0 (0.0%)	32 (100%)	32 (100%)	

Las tablas previas describen la correlación de las respuestas en el cuestionario PARQ de los cuidadores con una semana de separación entre ambas.

La correlación o repetitividad se mide utilizando el coeficiente de correlación de concordancia de Lin (ρ_c) y se visualiza con diagramas de dispersión y análisis de Bland-Altman.

Preguntas con variables cuantitativas

Para las preguntas cuantitativas se mide el índice de concordancia de Lin (ρ_c) y se presenta un diagrama de dispersión. Una buena repetitividad es que el índice de Lin fuera 1 y los puntos del diagrama de dispersión estén en la diagonal.

- Dificultad del tratamiento (PARQ1)

Se observa una repetitividad sustancial en esta respuesta con un ρ_c de 0.638.

El análisis de Bland-Altman muestra una diferencia media de -0.281, que al igual que en los pacientes es inferior en la segunda medición. Los límites de acuerdo amplios (-5.460 a 4.898), indicando cierta variabilidad en la percepción de la dificultad del tratamiento entre las dos mediciones, sin ser significativa.

- Adherencia al tratamiento (PARQ2)

La repetitividad es justa con un ρ_c de 0.350, lo que sugiere que las respuestas del responsable sobre la frecuencia con la que el niño sigue el tratamiento varían entre las mediciones.

Los límites de acuerdo son también amplios con una diferencia media de -0.094 sin ser significativa.

- Reacciones negativas (PARQ3)

La repetitividad es casi perfecta con un ρ_c de 0.850, indicando una muy consistencia excelente en las respuestas sobre las reacciones negativas al tratamiento.

La diferencia media de -0.129 y unos límites de acuerdo de -3.734 a 3.476 en el análisis de Bland-Altman muestran que hay poca variabilidad en las percepciones del responsable sobre las reacciones negativas con un valor de p no significativo.

- Utilidad de los medicamentos (PARQ8)

La repetitividad es moderada con un ρ_c de 0.483, señalando alguna variabilidad en cómo los responsables valoran la utilidad de los medicamentos.

Los límites de acuerdo de Bland-Altman (-1.747 a 2.005) y la diferencia media de 0.129 sugieren que existen algunas diferencias en la percepción a lo largo del tiempo, pero no son significativas.

Preguntas con variables cualitativas

Para las preguntas cualitativas se utilizó la prueba de simetría de McNemar para contrastar si existen diferencias entre las respuestas. Si el p valor es inferior al 0.05 deberíamos aceptar que las respuestas del paciente entre las dos mediciones son diferentes. En caso contrario no podemos indicar que lo sean. Las diferencias serán menores a medida que el valor de p se acerca a 1.

- Olvido de medicación (PARQ4)

No se observaron diferencias significativas ($p=1.0$), indicando que la repetitividad es consistente para las respuestas sobre el olvido de la medicación.

- Descuido en la toma de medicación (PARQ5)

No existen diferencias significativas ($p=0.625$), lo que sugiere que las respuestas sobre el descuido también son estables.

- Dejar de tomar medicación al sentirse mejor o peor (PARQ6 y PARQ7)

Las respuestas son consistentes entre las dos mediciones separadas una semana para ambas preguntas ($p=1.0$ para ambas), indicando una alta repetitividad.

5.3 Evaluación de posibles factores relacionados con la adherencia

Para determinar las diferencias en la adherencia al tratamiento en función de los diferentes factores epidemiológicos/sociales de los pacientes, así como en función de los diferentes factores asociados a la artritis idiopática juvenil se valoró la asociación a estos factores con la pregunta 2 de CARQ y PARQ (frecuencia del uso de los medicamentos) y con la pregunta 4 del CARQ y del PARQ (olvidos de la medicación) para comparar el resultado de una variable cuantitativa y el de una variable cualitativa.

5.3.1 Resultados de la evaluación de posibles factores asociados con la pregunta 2 CARQ/PARQ

Los resultados del análisis de los posibles factores relacionados con la pregunta 2 de CARQ y PARQ, frecuencia del uso del tratamiento, se detallan en las siguientes tablas.

Tabla 51. Asociación entre las respuestas a la pregunta 2 de los cuestionarios CARQ y PARQ sobre frecuencia de uso del tratamiento y la edad de los pacientes con AIJ

	Edad al cuestionario					Total	p-value
	1-4	5-9	10-13	14-16	17-18		
CARQ2. Con qué frecuencia seguiste el tratamiento ¹	0 0.0 (0.0) 0.0 (0.0; 0.0)	4 9.5 (1.0) 10 (9.0; 10.0)	20 9.2 (1.4) 10 (9.0; 10.0)	21 9.0 (1.9) 10 (9.0; 10.0)	16 9.0 (1.5) 10 (8.5; 10.0)	61 9.1 (1.6) 10 (9.0; 10.0)	0.940 ²
PARQ2. Con Qué frecuencia sigue el tratamiento tu hijo/a ¹	13 8.5 (2.6) 9.0 (9.0; 10)	11 8.7 (2.6) 10 (9.0; 10.0)	20 9.1 (1.5) 9.5 (9.0; 10.0)	21 8.4 (2.2) 9.0 (8.0; 10)	5 8.0 (2.8) 9.0 (9.0; 9.0)	70 8.6 (2.2) 9.0 (9.0; 10)	0.668 ²

¹: N. Media Aritmética (DE), Mediana (P25; P75), ²: Kruskal-Wallis test

Tabla 52. Asociación entre las respuestas a la pregunta 2 de los cuestionarios CARQ y PARQ sobre frecuencia de uso del tratamiento y el tener un entorno familiar estable en los pacientes con AIJ

	Entorno familiar estable		Total	p-value
	Si	No		
CARQ2. Con qué frecuencia seguiste el tratamiento ¹	52 9.0 (1.7) 10 (9.0; 10)	9 9.4 (0.5) 9.0 (9.0; 10)	61 9.1 (1.6) 10.0 (9.0; 10)	0.736 ²
PARQ2. Con Que frecuencia sigue el tratamiento tu hijo/a ¹	57 8.7 (2.3) 10.0 (9.0; 10)	13 8.3 (1.8) 9.0 (8.0; 9.0)	70 8.6 (2.2) 9.0 (9.0; 10)	0.051 ²

¹: N. Media Aritmética (DE). Mediana (P25; P75). ²: U Mann-Whitney test

Tabla 53. Asociación entre las respuestas a la pregunta 2 de los cuestionarios CARQ y PARQ sobre frecuencia de uso del tratamiento y los diferentes subtipos de AIJ

	Subtipo AIJ						Total	p-value
	Oligo	PoliFR +	PoliFR -	Sist	ARE	Pso		
CARQ2. Con qué frecuencia seguiste el tratamiento ¹	36 9.1 (1.5) 10 (9.0; 10)	3 9.3 (0.6) 9.0 (9.0; 10)	8 9.9 (0.4) 10 (10; 10)	3 8.3 (2.9) 10 (5.0; 10)	7 9.1 (1.5) 10 (9.0; 10.0)	4 7.5 (3.1) 8.5 (5.5; 9.5)	61 9.1 (1.6) 10 (9.0; 10)	0.343 ²
PARQ2. Con Que frecuencia sigue el tratamiento tu hijo/a ¹	50 8.5 (2.3) 9.0 (9.0; 10)	2 9.5 (0.7) 9.5 (9.0; 10)	9 8.8 (2.6) 10 (9.0; 10)	3 9.0 (1.0) 9.0 (8.0; 10)	3 9.0 (1.7) 10.0 (7.0; 10)	3 8.3 (0.6) 8.0 (8.0; 9.0)	70 8.6 (2.2) 9.0 (9.0; 10)	0.612 ²

Oligo: oligoarticular, PoliFR+: Poliarticular FR+, PoliFR-: Poliarticular FR-, Sist: sistémica, ARE: artritis relacionada a entesitis, Pso: psoriásica.¹: N. Media Aritmética (DE), Mediana (P25; P75), ²: Kruskal-Wallis test

Tabla 54. Asociación entre las respuestas a la pregunta 2 de los cuestionarios CARQ y PARQ sobre frecuencia de uso del tratamiento y los antecedentes de uveítis en pacientes con AIJ

	Uveítis		Total	p-value
	Si	No		
CARQ2. Con qué frecuencia seguiste el tratamiento ¹	10 9.0 (0.8) 9.0 (8.0; 10)	51 9.1 (1.7) 10 (9.0; 10)	61 9.1 (1.6) 10 (9.0; 10)	0.087 ²
PARQ2. Con Que frecuencia sigue el tratamiento tu hijo/a ¹	13 8.7 (2.0) 9.0 (9.0; 10)	57 8.6 (2.3) 9.0 (9.0; 10)	70 8.6 (2.2) 9.0 (9.0; 10)	0.948 ²

¹: N. Media Aritmética (DE), Mediana (P25; P75), ²: U Mann-Whitney test

Tabla 55. Asociación entre las respuestas a las pregunta 2 de los cuestionarios CARQ y PARQ sobre frecuencia de uso del tratamiento y la actividad de la enfermedad en pacientes con AIJ

	Actividad de la enfermedad				Total	p-value
	Enfermedad Inactiva	Baja Actividad	Moderada Actividad	Alta actividad		
CARQ2. Con qué frecuencia seguiste el tratamiento ¹	31 9.2 (1.5) 10 (9.0; 10)	11 9.6 (0.5) 10 (9.0; 10)	11 8.9 (2.1) 10 (8.0; 10)	8 8.2 (2.1) 9.0 (6.5; 10)	61 9.1 1.6 10 (9.0; 10)	0.419 ²
PARQ2. Con Que frecuencia sigue el tratamiento tu hijo/a ¹	37 8.8 (2.1) 10 (9.0; 10)	11 7.1 (3.4) 9.0 (4.0; 10)	12 9.0 (1.3) 9.0 (9.0; 10)	10 9.3 (0.5) 9.0 (9.0; 10)	70 8.6 2.2 9.0 (9.0; 10)	0.485 ²

¹: N. Media Aritmética (DE), Mediana (P25; P75), ²: Kruskal-Wallis test

Los datos de las **tablas 51-55**, presentan el análisis de asociación entre determinados factores y la frecuencia del uso del tratamiento (pregunta 2 CARQ/PARQ).

Edad del paciente (tabla 51)

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la edad de los pacientes y la frecuencia del uso del tratamiento tanto en el cuestionario CARQ como en el cuestionario PARQ.

Entorno familiar estable (tabla 52)

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el entorno familiar y la frecuencia del uso del tratamiento tanto en el cuestionario CARQ como en el cuestionario PARQ.

Subtipo de AIJ (tabla 53)

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el subtipo de AIJ y la frecuencia del uso del tratamiento tanto en el cuestionario CARQ como en el cuestionario PARQ.

Antecedentes de uveítis (tabla 54)

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el antecedente personal de uveítis y la frecuencia del uso del tratamiento tanto en el cuestionario CARQ como en el cuestionario PARQ.

Actividad de la enfermedad (tabla 55)

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la actividad de la enfermedad determinada por el índice JADAS27 y la frecuencia del uso del tratamiento tanto en el cuestionario CARQ como en el cuestionario PARQ.

5.3.2 Resultados de la evaluación de posibles factores asociados con la pregunta 4 CARQ/PARQ

El análisis de posibles factores relacionados con la pregunta 4 de CARQ y PARQ, olvidos del tratamiento que se detalla en las siguientes tablas.

Tabla 56. Asociación entre las respuestas a las pregunta 4 del cuestionario PARQ sobre olvidos del tratamiento y diferentes variables en pacientes con AIJ							
		Total N=70	No N=47	Si N=23	OR	p.ratio	p.overall
Edad ¹		12.0 (4.90)	11.0 (5.11)	14.1 (3.72)	1.16 [1.03;1.32]	0.016	0.005
Estabilidad familiar ²	No	13 (18.6%)	10 (21.3%)	3 (13.0%)	Ref.	Ref.	0.523
	Si	57 (81.4%)	37 (78.7%)	20 (87.0%)	1.74 [0.46;8.89]	0.435	
Subtipo AIJ ²	ARE	3 (4.29%)	2 (4.26%)	1 (4.35%)	Ref.	Ref.	0.780
	Oligo	50 (71.4%)	33 (70.2%)	17 (73.9%)	. [.:]	.	
	Poli FR -	9 (12.9%)	7 (14.9%)	2 (8.70%)	. [.:]	.	
	Poli FR +	2 (2.86%)	2 (4.26%)	0 (0.00%)	. [.:]	.	
	Pso	3 (4.29%)	1 (2.13%)	2 (8.70%)	. [.:]	.	
	Sist	3 (4.29%)	2 (4.26%)	1 (4.35%)	. [.:]	.	
Uveítis ²	No	57 (81.4%)	41 (87.2%)	16 (69.6%)	Ref.	Ref.	0.103
	Si	13 (18.6%)	6 (12.8%)	7 (30.4%)	2.93 [0.83;10.7]	0.094	
JADAS27 ¹		2.19 (3.23)	2.26 (3.55)	2.04 (2.51)	0.98 [0.83;1.15]	0.793	0.772

¹: N. Media Aritmética (DE), ²: N. (porcentaje)

Tabla 57. Asociación entre las respuestas a las pregunta 4 del cuestionario CARQ sobre olvidos del tratamiento y diferentes variables en pacientes con AIJ

		Total N=70	No N=47	Si N=23	OR	p.ratio	p.overall
Edad ¹		15.5 (3.00)	15.0 (3.17)	16.1 (2.75)	1.13 [0.95;1.34]	0.178	0.176
Estabilidad familiar ²	No	9 (14.8%)	3 (9.38%)	6 (20.7%)	Ref.	Ref.	0.287
	52 (85.2%)	29 (90.6%)	23 (79.3%)	0.41 [0.08;1.80]	0.242	52 (85.2%)	
Subtipo AIJ ²	ARE	7 (11.5%)	5 (15.6%)	2 (6.90%)	Ref.	Ref.	0.279
	Oligo	36 (59.0%)	18 (56.2%)	18 (62.1%)	. [.;.]	.	
	Poli FR -	8 (13.1%)	5 (15.6%)	3 (10.3%)	. [.;.]	.	
	Poli FR +	3 (4.92%)	2 (6.25%)	1 (3.45%)	. [.;.]	.	
	Pso	4 (6.56%)	0 (0.00%)	4 (13.8%)	. [.;.]	.	
	Sist	3 (4.92%)	2 (6.25%)	1 (3.45%)	. [.;.]	.	
Uveitis ²	No	51 (83.6%)	29 (90.6%)	22 (75.9%)	Ref.	Ref.	0.170
	Si	10 (16.4%)	3 (9.38%)	7 (24.1%)	2.95 [0.71;15.8]	0.141	
JADAS27 ¹		2.44 (4.16)	2.45 (4.67)	2.43 (3.60)	1.00 [0.88;1.13]	0.983	0.983

¹: N. Media Aritmética (DE), ²: N. (porcentaje)

Tal y como se comentó en el apartado de Materiales y métodos, para el análisis de asociación de la pregunta 4 de los cuestionarios (variable cualitativa) se utilizó el estadístico t-test para las variables cuantitativas y el test de independencia Chi cuadrado para las variables cualitativas.

Los datos de las **tablas 56 y 57**, presentan el análisis de asociación entre determinados factores y los olvidos de la toma de medicación (pregunta 4 CARQ/PARQ).

Edad del paciente

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la edad de los pacientes y los olvidos de la medicación en el cuestionario PARQ ($p=0.005$). La media de la edad de los pacientes con olvidos de la medicación fue de 14.1 años vs 11.0 años en el grupo sin olvidos de la medicación.

No se observaron diferencias significativas en cuestionario CARQ.

Entorno familiar estable

No se observaron diferencias significativas entre tener el entorno familiar y los olvidos de la medicación.

Subtipo de AIJ

No se observaron diferencias significativas entre el subtipo de AIJ y los olvidos de la medicación.

Antecedentes de uveítis

En el cuestionario PARQ se observó que los pacientes con antecedentes de uveítis tenían una mayor tendencia a presentar olvidos de la medicación, pero la diferencia no fue significativa ($p=0.094$).

En el cuestionario CARQ también se observó esta tendencia no significativa.

Actividad de la enfermedad

No se observaron diferencias significativas entre la actividad de la enfermedad determinada por el índice JADAS27 y los olvidos de la medicación.

6. Discusión

El presente proyecto de tesis doctoral tiene como objetivo la traducción al castellano, la adaptación a nuestro entorno cultural y posteriormente la validación de los cuestionarios *Parent Adherence Report Questionnaire* y *Child Adherence Report Questionnaire*, para poder valorar la adherencia al tratamiento en pacientes con artritis idiopática juvenil.

La artritis idiopática juvenil es la enfermedad reumática inflamatoria más frecuente en la infancia, a pesar de esto de forma global y considerando todos los subtipos, está catalogada como una enfermedad minoritaria.

El hecho de realizar estudios en pacientes que presentan una enfermedad minoritaria tiene un mayor número de limitaciones que si se realizan en pacientes con enfermedades no minoritarias, principalmente por la gran dificultad que existe para obtener el número necesario de pacientes a estudio y así poder obtener resultados estadísticamente significativos. A menudo, en este tipo de enfermedades se pueden aceptar como válidas tendencias analíticas no estadísticamente significativas, en espera de poder incrementar el número de pacientes o de poder realizar metaanálisis.

La Unidad de Reumatología Pediátrica del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario Vall d'Hebron es una unidad de referencia para las enfermedades reumáticas en edad pediátrica, centro CSUR, miembro de la red europea ERN RECONNET y de la red XUEC de Cataluña. Estas características permiten al equipo investigador el poder realizar estudios con un mayor tamaño muestral en pacientes con esta enfermedad, y reducir el impacto de este tipo de limitaciones en la medida de lo posible.

La AIJ es una enfermedad crónica que requiere un tratamiento crónico con el objetivo de alcanzar la remisión de la enfermedad y mejorar el pronóstico a largo plazo.

La adherencia a los tratamientos en las enfermedades crónicas tal y como se identificó por parte de la OMS (Organización Mundial de la Salud) en 2003 es un problema que puede ocasionar serias consecuencias en la salud de los pacientes con estas enfermedades, así como incrementar el gasto económico asociado (36).

Por este motivo, es necesario disponer de instrumentos de medida validados que nos permitan evaluar la adherencia y así poder implementar posteriormente medidas para mejorarla.

A pesar de que existen muy pocos estudios publicados, en los últimos 20 años hay un interés creciente en abordar la adherencia terapéutica en pacientes con AIJ. Se han publicado algunos trabajos en diferentes poblaciones para traducir y adaptar transculturalmente cuestionarios para ser validados en diferentes idiomas. Actualmente, no existen cuestionarios de adherencia validados en castellano en pacientes con AIJ y debido a esta necesidad no cubierta se ha llevado a cabo el presente proyecto de investigación clínica.

Existen en la actualidad diferentes modelos de cuestionarios diseñados específicamente para valorar la adherencia en la AIJ. Los primeros en publicarse en el año 2005 (60) fueron los cuestionarios PARQ y posteriormente el CARQ en el año 2006 (61). Actualmente son los cuestionarios más aceptados por la comunidad científica sobre todo por su menor extensión lo que facilita su realización de forma rutinaria en los controles habituales de los pacientes en las consultas externas. Hasta la fecha se han llevado a cabo muy pocos estudios de validación de ambos cuestionarios (60,63,69) tal y como discutiremos posteriormente. Además, ambos cuestionarios, son los que se han utilizado en un mayor número de estudios cuyo objetivo era valorar la propia adherencia en pacientes con AIJ (50,60–65). Por ambos motivos los cuestionarios PARQ y CARQ son los cuestionarios objeto de nuestro estudio.

6.1 Traducción y adaptación de los cuestionarios CARQ y PARQ en nuestro entorno

La metodología para realizar la traducción y adaptación transcultural que hemos utilizado en este proyecto de tesis doctoral fue definida inicialmente por Guillemain et al en 1993 (79) que presentaron la propuesta de unas guías para armonizar el proceso de traducción y adaptación transcultural. Estas guías, fueron elaboradas tras la realización de una revisión de artículos en los que se realizaba este proceso en cuestionarios de calidad de vida junto a estudios de psicología y sociología. Incidían, al igual que en publicaciones previas de otros autores, en que una sola traducción podía ser insuficiente por no integrar las diferencias lingüísticas y culturales de las poblaciones.

Las conclusiones tras realizar este estudio fueron que la adaptación de una medida preexistente al contexto cultural de una población objetivo tenía varias ventajas:

- proporciona una medida común para la investigación en diferentes contextos culturales
- ofrece una medida estándar para su uso en estudios multicéntricos internacionales
- permite comparaciones entre grupos nacionales/culturales basándose en una medida estándar diseñada y adaptada para medir el fenómeno transculturalmente
- permite la inclusión de inmigrantes evitando el frecuente sesgo de representar sólo la cultura dominante del país
- es menos costoso y consume menos tiempo que generar un nuevo instrumento de medida

Posteriormente, en el año 2000, Beaton et publicaron las guías que hemos utilizado y que se detallan en el punto 4.2 y 4.3 de Material y métodos del presente proyecto (80). Al igual que Guillemin et al, basaron estas recomendaciones en una revisión de diversos cuestionarios de salud

previamente publicados.

Una de las recomendaciones que se extraen de ambos artículos anteriores es que es importante tener contacto con los autores de la primera versión por si a lo largo del proceso de traducción y adaptación surgen dudas sobre algún concepto en concreto. Por este motivo, antes de iniciar el estudio, contactamos con la Dra. Karine Toupin de la *Université de Montréal, Quebec, Canada*, como miembro del grupo canadiense que diseñó los cuestionarios CARQ y PARQ. Contactamos con la Dra. Toupin mediante correo electrónico y su colaboración fue máxima. Nos proporcionó la versión original de los cuestionarios además de ofrecernos su ayuda a lo largo del todo el proceso.

Los cuestionarios CARQ y PARQ fueron recientemente traducidos y validados al alemán por el grupo de Kirchner et al utilizando la metodología de traducción/traducción inversa (63).

En el estudio publicado por Lohse et al, que se realizó en pacientes de habla francesa y que vivían en Francia, no se llevó a cabo este proceso de traducción, aunque si la validación de la versión francesa del cuestionario original en su población (65). Es preciso remarcar que estos cuestionarios fueron diseñados en lengua inglesa y traducidos al francés por el mismo grupo que los diseñó, al ser canadienses y existir ambos idiomas oficiales en este país (60,65).

Esta metodología de traducción/traducción inversa se ha utilizado también para la traducción de otros cuestionarios, tanto para valorar la adherencia como otro tipo de variable.

En este sentido, es preciso nombrar que posteriormente al diseño de los cuestionarios PARQ y CARQ, en el año 2019 se publicó el cuestionario *The Pediatric Rheumatology Adherence Questionnaire* (PRAQ) diseñado por Bugni et al.(66). Posteriormente a su publicación este cuestionario fue traducido y validado mediante la metodología de traducción/ traducción inversa al tailandés en 2023 (67).

En relación a otro tipo de cuestionarios también en reumatología pediátrica, esta misma metodología es la que se ha utilizado en varios casos, como por ejemplo para la traducción y validación del *Childhood Health Assessment*

Questionnaire (CHAQ) en 2001 y del índice *Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report* (JAMAR) en 2018 al castellano (81–84).

En el proceso de validación de cuestionarios en enfermedades reumáticas del adulto sigue también esta misma normativa para su traducción y validación. Como ejemplo podemos citar el cuestionario *Systemic Sclerosis Questionnaire* (SySQ) que es un cuestionario que permite valorar la capacidad funcional en pacientes con esclerodermia. Este cuestionario, originalmente en alemán, fue traducido, adaptado y validado al español en el año 2017 (85). De forma más concreta y en relación con la adherencia, cabe mencionar el cuestionario *Compliance Questionnaire in Rheumatology* (CQR). Se trata de un cuestionario para determinar la adherencia en distintas enfermedades reumáticas, como por ejemplo la artritis reumatoide y la gota, que fue traducido, adaptado y validado al castellano y publicado en esta versión en el año 2018 (86).

Durante el presente estudio, se llevó a cabo todo el proceso de traducción y traducción inversa sin ningún tipo de incidencias. Todas las traducciones fueron evaluadas por el comité de expertos tal y como se recomienda en la normativa y se detalla en el apartado de Material y métodos.

Tras la traducción/traducción inversa se procedió a realizar el estudio piloto para valorar la comprensión y la adaptación de los cuestionarios traducidos a nuestro entorno cultural.

6.1.1 Estudio piloto de los cuestionarios PARQ y CARQ traducidos

Con relación a la validación del cuestionario PARQ, De Civita et al en 2005 realizaron el estudio piloto con un grupo de 5 padres de niños con AIJ de habla inglesa para el desarrollo y la validación de este cuestionario (60). A pesar de que este grupo desarrolló el cuestionario en dos idiomas distintos debido a las características lingüísticas de su país, los autores no especifican si también se llevó a cabo un estudio piloto con padres de pacientes con AIJ de lengua francesa. Al comparar el número de padres incluidos en el estudio piloto observamos que en nuestro proyecto hemos incluido un número incluso superior de padres de pacientes con AIJ. Por otro parte, este mismo grupo de autores no describen las características del estudio piloto con relación al cuestionario CARQ.

En el estudio publicado por Kirchner et al en 2023, no se detalla si se realizó un estudio piloto tras la traducción-retraducción de los cuestionarios PARQ y CARQ al alemán y anterior al proceso de validación de estos (63).

En relación con los estudios piloto realizados para la traducción y validación de otros cuestionarios de reumatología pediátrica, observamos que también se incluyen un número reducido de sujetos. En el caso del cuestionario CHAQ, citado previamente, se realizó un estudio piloto con 16 padres y 8 niños (83). En este caso el cuestionario se distribuye entre los padres y los pacientes.

En el caso del cuestionario JAMAR en su adaptación al castellano en 2018, se realizó un estudio piloto con 10 padres y 10 niños con diagnóstico de AIJ (84). Al igual que el cuestionario previo el JAMAR se distribuye entre los padres y los pacientes.

En nuestro proyecto, el estudio piloto para los cuestionarios PARQ y CARQ se realizó con 8 padres y 8 niños diagnosticados de AIJ que acudieron de forma consecutiva a las consultas de reumatología pediátrica de nuestro centro. Se seleccionaron aquellos pacientes que recibían tratamiento para su enfermedad y que tenían una edad comprendida entre los 9 y los 18 años. Al comparar las características de nuestro estudio piloto con las del estudio piloto del cuestionario PARQ publicado por el grupo canadiense, observamos que el número de padres

incluidos en nuestro estudio es ligeramente superior, 8 en nuestro caso *versus* 5 en el estudio de referencia. La edad de los pacientes y el hecho que los pacientes recibían tratamiento fueron similares en ambos estudios.

El estudio piloto para valorar la comprensión y la adaptación de los cuestionarios traducidos a nuestro entorno se realizó con la supervisión directa de la doctoranda quien evaluaba la correcta interpretación por parte de los pacientes y sus familiares de los diferentes ítems de los cuestionarios realizando preguntas sobre el significado de estos tal y como se recomienda en las guías publicadas por Beaton et al (80).

En relación con nuestro estudio piloto, podemos afirmar que la comprensión de la traducción/retraducción fue buena y que por ello los cuestionarios no requirieron cambios adicionales en cuanto a la redacción. Sin embargo, si fue preciso reconsiderar determinados ítems a partir de los comentarios aportados por los pacientes y los cuidadores. Tanto los padres como los pacientes coincidieron de forma global que los ítems que hacían alusión al tratamiento con ejercicios y con férulas no estaban adecuados a la realidad actual del tratamiento en los pacientes con AIJ. De hecho, está ampliamente constatado en la literatura que el pronóstico de los pacientes con AIJ ha mejorado de forma sustancial en la última década debido al uso de fármacos biológicos dirigidos, que disminuyen el daño estructural y por tanto reducen la necesidad de fisioterapia y el uso de férulas correctoras (27).

De forma independiente a los comentarios aportados por padres y cuidadores en relación es estos ítems, hemos observado que en los estudios publicados para la validación de ambos cuestionarios en ninguno de ellos se eliminaron los ítems que hacían referencia a los ejercicios y al tratamiento con férulas. Si tenemos en cuenta que los dos primeros estudios fueron publicados en los años 2005 y 2006 (60,61) podemos extrapolar que en estos años el impacto de los fármacos biológicos en el pronóstico a largo plazo de la AIJ era aún limitado y que muy probablemente los estudios de validación de ambos cuestionarios no evidenciaron un cierto desajuste en ambas preguntas. De hecho, en el estudio realizado por el grupo alemán que se publicó en el año 2023 (63), los autores ya comentan que existe un muy bajo porcentaje de pacientes que realizaba el

tratamiento con férulas, y que por tanto no pudieron realizar la validación de este ítem.

En función de los resultados obtenidos en nuestro estudio piloto (i.e. comentarios de los cuidadores y de los pacientes) y los resultados de los estudios de validación discutidos previamente, se acordó en el comité de expertos eliminar los ítems que hacían referencia al tratamiento con ejercicios y con férulas. Esta decisión no afecta el proceso de validación de los cuestionarios porque en el análisis estadístico del cuestionario original los ítems del tratamiento farmacológico, los del tratamiento con ejercicios y los del tratamiento con férulas se validaron de forma independiente. Al no realizarse este análisis de forma conjunta, la validación de nuestra versión en castellano sin estos componentes, no se ve afectada. Únicamente añadir, que en el estudio de validación de ambos cuestionarios por el grupo alemán (63), también se realizó un análisis independiente de los ítems relacionados con el tratamiento, lo que refuerza aún más nuestro criterio.

6.2 Características basales clínicas y demográficas de los sujetos que participaron en el estudio

El actual proyecto de tesis doctoral se realizó con una cohorte de pacientes con diagnóstico de artritis idiopática juvenil y sus cuidadores controlados en las consultas externas de la Unidad de Reumatología Pediátrica, tanto en las consultas para pacientes con edad pediátrica como en las consultas de transición.

Tras realizar el cálculo de la muestra necesaria para realizar el proceso de validación juntamente con la Unidad de estadística y bioinformática de nuestro centro, se estableció un mínimo de 60 pacientes con representación de diferentes grupos de edad y subtipos de AIJ.

En estudios previos para la validación del cuestionario PARQ, De Civita et al publicaron los resultados en una cohorte de un total de 41 padres de pacientes con diagnóstico de AIJ. El periodo de reclutamiento para completar este estudio fue de 11 meses (60).

La validación de los cuestionarios CARQ y PARQ por parte del grupo alemán incluyó un total de 481 pacientes provenientes de una cohorte nacional de un estudio multicéntrico (*The inception cohort of newly diagnosed patients with JIA, ICON*) en la que se habían incluido 951 pacientes con un diagnóstico reciente de AIJ (87). Se seleccionaron sólo aquellos pacientes que realizaban seguimiento por un periodo mayor a 4 años. De esta manera los autores consideraban que podían evaluar mejor la adherencia de los pacientes a los tratamientos dado que tenían un mayor conocimiento de la enfermedad tras este periodo de tiempo (63).

La validación del cuestionario PRAQ por el grupo tailandés, incluyó un total de 210 pacientes con enfermedades reumáticas pediátricas (lupus eritematoso sistémico, AIJ, dermatomiositis juvenil y síndromes *overlap*) de los cuales 111 eran pacientes diagnosticados de una AIJ. El periodo de inclusión de este estudio fue de 9 meses (67) .

En otros trabajos relacionados con la validación de cuestionarios en reumatología pediátrica, observamos que para la validación del cuestionario CHAQ en castellano, se incluyeron 79 padres de pacientes con AIJ, 33 de los cuales cumplimentaron la versión para los niños (83). Y durante la validación el JAMAR en castellano, en un estudio multicéntrico, se reclutaron 527 pacientes con AIJ y 78 niños sanos en un periodo de 4 años. En este estudio a diferencia de los anteriores comentados, se incluyeron niños sanos dado que, al tratarse de un índice de actividad de enfermedad, el proceso de validación debía incluir el demostrar que el cuestionario podía discriminar entre los pacientes con AIJ de los niños sanos (84).

En nuestro proyecto, se incluyeron 82 pacientes con diagnóstico de AIJ y se cumplimentaron un total de 70 cuestionarios PARQ por parte de los cuidadores y un total de 61 cuestionarios CARQ por parte de los pacientes.

En 21 pacientes, dado que eran menores de 9 años, no se recogió el CARQ y en 12 pacientes, mayores de 18 años, tan sólo se cumplimentó el cuestionario CARQ.

El número de pacientes incluidos en nuestro estudio se sitúa en el centro del tamaño muestral utilizado en los distintos estudios. En el estudio alemán la cohorte a estudio es claramente superior. Sin embargo, si se excluyen los pacientes que no habían recibido tratamiento con FAME durante los 6 meses previos a su inclusión en el estudio (186 pacientes, 38.7%) para así poder compararlo con nuestro grupo a estudio, se observa una evidente reducción del tamaño muestral. En cualquier caso, el número final de pacientes incluidos en el presente proyecto de tesis doctoral es claramente superior al necesario para alcanzar un poder estadístico suficiente.

Tal y como se ha comentado previamente en algunos estudios de validación de cuestionarios de adherencia en la AIJ, se estableció que los pacientes realizaran algún tipo de tratamiento para la enfermedad, sobre todo en el estudio realizado por el grupo canadiense. En este caso se incluyeron pacientes que reciban tratamiento, farmacológico y no farmacológico. En el estudio del grupo alemán el criterio de inclusión estaba relacionado con la duración del periodo de seguimiento y no con el tratamiento. En este caso se incluyeron pacientes

independientemente de si tenían algún tipo de tratamiento prescrito (farmacológico o no farmacológico). En nuestro estudio los pacientes debían recibir algún tipo de tratamiento farmacológico para la AIJ ya que considerábamos que esta era la población idónea a estudio al tratarse de un estudio de validación de un cuestionario de adherencia al tratamiento. Dado que el comité de expertos decidió eliminar los ítems que hacían referencia al tratamiento con ejercicios y con férulas, decidimos diseñar el estudio incluyendo sólo a pacientes con tratamientos farmacológicos activos en el momento de completar los cuestionarios. Por otra parte, consideramos junto con el equipo de soporte estadístico del VHIR, que si incluíamos a todos los pacientes con AIJ independientemente de si recibían o no tratamiento farmacológico, el número de valores nulos aumentaría y disminuiría el poder estadístico de la muestra a estudio.

Las características demográficas de los pacientes de nuestra cohorte no divergen de las de otras series de pacientes con AIJ.

La mayoría de los pacientes eran del sexo femenino (69.5%), un porcentaje similar al observado en los registros de pacientes con AIJ internacionales, como por ejemplo del registro alemán que incluye 4777 pacientes, siendo un 67.2% del sexo femenino (88,89) o en el registro americano que incluye 2748 pacientes siendo el 73% niñas (90). Estos datos nos indican que nuestra población no presenta ningún sesgo en relación con el género.

La media de la edad de nuestros pacientes fue de 12.2 años. En otros estudios en los que se valoraba la validación de los cuestionarios y/o la adherencia en los pacientes con AIJ, la media de la edad estaba comprendida entre los 6.6 y los 14.1 años con un valor de la media entre los diferentes estudios de 10.5 años. Nuestros pacientes eran ligeramente mayores (50,60,62–70,91).

Las características clínicas de la AIJ en la población de nuestro estudio se comentan a continuación:

La media de la edad al diagnóstico de la AIJ en nuestra cohorte fue de 6.3 años. Observamos que existían diferencias significativas en la edad al diagnóstico entre los diferentes grupos de edad siendo menor en los pacientes menores. Probablemente, este dato nos indica una mejora en el retraso diagnóstico de los

pacientes con AIJ en los últimos años. Esta reducción en el periodo diagnóstico se constata en diversos estudios y se detalla en una revisión sobre la artritis idiopática juvenil publicada recientemente por Martini et al en 2022. En esta revisión se expone que se ha evidenciado un aumento de la incidencia de la AIJ en los últimos años y este aumento puede ser debido a varios factores, como por ejemplo factores genéticos y ambientales, pero también por una mejor accesibilidad de los pacientes y familiares al reumatólogo pediátrico y por tanto un diagnóstico más precoz. (26).

Con respecto al tiempo de evolución de la AIJ de los pacientes que realizaron los cuestionarios obtuvimos que la media del tiempo de evolución de la enfermedad fue de 5.9 años. Este dato fue similar a los publicados en estudios de validación de los cuestionarios y/o la adherencia, que oscila entre los 4.4 años en la publicación de De Civita et al, los 6.13 años en los pacientes incluidos en el estudio de Toupin et al y con una media global de 5.17 años en los 5 estudios que recogieron este dato de evolución (60,63–65,69).

En cuanto al subtipo de enfermedad según la ILAR, la mayor parte de ellos estaban clasificados como una AIJ oligoarticular (65.9%), seguido de la AIJ poliarticular FR negativa (12.2%) y la AIJ ARE (8.5%). Las categorías menos frecuentes fueron la AIJ asociada a psoriasis (6.1%) y la poliarticular FR positivo y la AIJ sistémica con un 3.7% del total.

Al comparar nuestros datos por ejemplo con los resultados del estudio alemán de Kirchner et al publicado en 2023 (70), observamos un porcentaje similar en casi todas las categorías de AIJ, excepto en la forma poliarticular FR negativo (29.7% vs 12.2% en nuestro estudio) y en la forma indiferenciada (5.2 % vs 0.0% en nuestro estudio). Esta discrepancia podría explicarse por las diferencias en el tamaño muestral y en el criterio de inclusión de ambos estudios.

La actividad de la AIJ fue valorada en nuestro proyecto mediante el índice JADAS 27 con la determinación de la VSG. El índice JADAS, publicado en el año 2009, es un índice compuesto validado, creado con el objetivo de medir el grado de actividad de la AIJ (30). Este índice ha supuesto un avance significativo en la

evaluación de los pacientes con AIJ (92). El índice JADAS original incluye la VSG, como parte de los parámetros a puntuar (30). Este índice presenta una buena correlación con los distintos estados de actividad de la AIJ (93,94) y con los grados de respuesta terapéutica ACR (95).

También se han definido los puntos de corte del índice JADAS para indicar la mejoría clínica (96). En el año 2012, se publicó una versión del índice JADAS que contenía la PCR como reactante de fase aguda, en vez de la VSG (97). Posteriormente, en el año 2013, se publicó una tercera versión del índice JADAS, esta vez basada únicamente en los criterios clínicos, sin datos de laboratorio (98). Ambos índices demostraron su validez y una buena correlación con el índice JADAS original (97,98). Los 3 índices JADAS (VSG, PCR y clínico) contemplan, a su vez, 3 categorías (JADAS 10, 27 y 71) que se establecieron según el número de articulaciones evaluadas (10, 27 o 71 articulaciones). En los estudios en los que se han evaluado los índices de 10, 27 o 71 articulaciones, no se han observado grandes diferencias entre ellos, en cuanto a su capacidad de identificar distintos estados de actividad clínica y la respuesta al tratamiento (95,96,98).

En los estudios publicados con relación a la validación de los cuestionarios y/o la adherencia al tratamiento en AIJ, la actividad de la enfermedad fue valorada en los distintos estudios realizados por el grupo canadiense mediante el recuento de articulaciones activas (50,60,62,64,69). En los estudios publicados por el grupo francés (65) y el grupo tailandés (67) utilizaron el índice publicado por Wallace et al (28) para definir la remisión de la enfermedad. Este índice fue utilizado también por Nieto et al (70) en un estudio cuyo objetivo era evaluar la persistencia y la adherencia al tratamiento biológico en pacientes con AIJ.

De forma similar a nuestro trabajo, el grupo alemán (Kirchner et al) utilizó también el índice JADAS para valorar la actividad de los pacientes con AIJ. Sin embargo, este grupo utilizó el índice cJADAS10 y en nuestro caso hemos utilizado el índice JADAS27, que incluye un mayor número de articulaciones y la determinación de la VSG. El índice cJADAS10 es un índice puramente clínico.

El 18.3% de los pacientes habían tenido algún episodio de uveítis asociada a la AIJ a lo largo de la evolución de la enfermedad, perteneciendo la mayoría al

subtipo de AIJ oligoarticular (86%). El 23.8% de los pacientes con una AIJ oligoarticular tenían antecedentes de uveítis.

En las últimas revisiones en relación con la uveítis asociada a AIJ publicada por Sen et al en 2020 y la uveítis en la infancia y la adolescencia publicada por Chang et al en 2021, el porcentaje de pacientes con AIJ que presentan uveítis es similar al objetivado en nuestra población a estudio. Este dato nos indica que no existe un sesgo relacionado con la uveítis en nuestro grupo a estudio.

Se definen como factores de riesgo asociados a la uveítis en AIJ el tener un diagnóstico AIJ de las categorías de oligoartritis, poliartritis FR negativo, psoriásica e indiferenciada, que los pacientes tengan menos de 7 años al diagnóstico de la enfermedad, anticuerpos antinucleares positivos y tener una evolución de la enfermedad igual o menor a 4 años. La prevalencia de uveítis asociada a la AIJ es muy variable, siendo más alta en el norte de Europa (19.1%) y el sur de Europa (18.8%) y más bajas en América Latina (6.4%), África y Oriente Medio (5.9%) y el sudeste asiático (5.0%). Los autores sugirieron que la variación geográfica puede estar relacionada con diferentes determinantes genéticos y ambientales entre las distintas poblaciones. Por otro lado, es preciso tener en cuenta que la uveítis puede preceder a la artritis en el 3-7% de los niños con AIJ (99,100).

Por último, en cuanto al tratamiento que realizaban los pacientes incluidos en el presente trabajo podemos comentar que, de los 82 pacientes, 64 (78%) recibían tratamiento con terapia biológica o sintética dirigida y 46 pacientes (56%) recibían tratamiento con FAME convencionales.

Los datos sobre el tratamiento que realizaban los pacientes incluidos en estudios previos de validación de cuestionarios en la AIJ son dispares. Así en el estudio que se publicó sobre el desarrollo y la validación del cuestionario PARQ por parte de De Civita et al en 2005, no se especifica el tratamiento que realizaban los pacientes (60). Posteriormente en otros trabajos sobre adherencia en pacientes con AIJ realizados por el mismo grupo canadiense, se observó que el porcentaje de pacientes que recibía tratamiento con terapia anti-TNFalfa era del 12.7% en el estudio publicado en 2008 y del 6.38% en el estudio publicado en el 2016, y

el tratamiento con FAMEs era del 60% y el 45.5%, respectivamente (64,69). Observamos una marcada diferencia entre el porcentaje de pacientes que recibían tratamiento con FAME biológicos entre los estudios del grupo canadiense y el nuestro, que no son explicables al menos en el estudio realizado en el año 2008 por diferencias temporales en las guías de tratamiento. Los autores no realizan ningún comentario al respecto en la discusión del artículo.

En el estudio sobre la adaptación de los cuestionarios y de adherencia publicado en 2021 por el grupo francés, Lohse et al incluyeron un total de 119 pacientes de los cuales el 68% recibían tratamiento biológico sin especificar cual, y un 43.2% realizaban tratamiento con metotrexato (65). Estos resultados están en mayor concordancia con los objetivos en nuestro estudio.

En el estudio de Kirchner et al, se observó que los pacientes incluidos en su estudio recibían tratamiento con FAME convencionales en un 60.7% y con FAME biológicos en un 43.9% (63).

En el estudio de validación del grupo tailandés del cuestionario PRAQ, los autores presentaron los siguientes datos sobre los tratamientos realizados por los pacientes con AIJ. De un total de 210 pacientes incluidos en el estudio con diferentes enfermedades reumáticas pediátricas, un 12.3% realizaban tratamiento con FAME biológicos y un 11.9% de los pacientes realizaban tratamiento con FAME convencionales. No se detalla el porcentaje de pacientes con AIJ que realizaban estos tratamientos.

El porcentaje de pacientes que realizaban tratamiento con FAME biológicos en nuestro estudio es superior al de los trabajos previamente presentados de validación de cuestionarios de adherencia en AIJ en población alemana y tailandesa. En el estudio del grupo alemán se introdujeron todos los pacientes valorados a lo largo de 4 años, incluyendo aquellos que no realizaban tratamiento, y estos representaban el 38.7% de todos los pacientes, tal y como se ha comentado previamente.

En el estudio de validación del PRAQ en población tailandesa, el reducido porcentaje de pacientes tratados con FAME convencionales y con FAME

biológicos, probablemente se deba a diferencias en los criterios de inclusión y a que muchos de los pacientes incluidos en el estudio podrían no tener acceso a los tratamientos.

6.3 Validación de los cuestionarios CARQ y PARQ

En el proceso de validación de los cuestionarios se determinó su fiabilidad (consistencia interna), la correlación entre las respuestas de los cuidadores y los pacientes y por último la correlación entre las respuestas de ambos cuestionarios cumplimentados con una semana de diferencia (fiabilidad del test-retest).

En nuestro estudio, observamos que tanto en el cuestionario de pacientes como en el de los cuidadores la responsabilidad del tratamiento recae principalmente en las madres, aunque la percepción de la responsabilidad del paciente aumenta con la edad reflejando una transición hacia una mayor autonomía en el manejo de su tratamiento.

En la mayoría de los estudios publicados que han utilizado los cuestionarios CARQ y PARQ, no se detalla si es la madre o el padre el principal responsable. Estos estudios, diferencian si los responsables de la medicación eran los padres o los propios pacientes, pero consideran a los padres como un único grupo y no de forma independiente. Sin embargo, el grupo canadiense describe primero en 2006 y posteriormente en 2008, que el 74.6% y el 75.5% respectivamente de los cuidadores que responden el PARQ, eran las madres (61,64).

En un estudio reciente sobre costes de la atención sanitaria de pacientes con AIJ en España, Anton et al observaron que las madres eran las que asumían un mayor coste por la enfermedad de sus hijos en el entorno familiar dado que eran las que tenían un mayor número de faltas en el trabajo por ser las encargadas de acompañar a sus hijos con diagnóstico de AIJ a los controles, pruebas y tratamientos necesarios por la enfermedad (101). Este dato estaría en concordancia con nuestros resultados ya que ambos estudios se han llevado a cabo en un entorno cultural muy similar. De hecho, este estudio se ha realizado con pacientes de nuestro servicio, de la Sección de Reumatología Pediátrica del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona y de la Unidad de Reumatología Pediátrica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

6.3.1 Valoración de las respuestas del cuestionario CARQ y su fiabilidad

En nuestro estudio, al analizar las respuestas de los pacientes en el cuestionario CARQ, observamos que las reacciones negativas al tratamiento eran más frecuentes y de forma significativa en los pacientes de entre 5-13 años.

En el estudio publicado con relación a la validación de los cuestionarios CARQ y también PARQ por parte del grupo alemán, se observa al igual que en nuestro estudio un aumento en el número de errores relacionados con la conducta de los pacientes en el uso y manejo de los medicamentos (63). Estos errores se recogían en las respuestas de las 4 preguntas con respuesta dicotómica (si/no) sobre olvidos de medicación, descuidos en la toma de la medicación, o dejar de tomar la medicación cuando se encontraban mejor o peor de la enfermedad y fueron adaptados por De Civita et al de la escala Morisky publicada en 1986 (60,102). En nuestro estudio observamos un aumento significativo de los errores relacionados con la conducta solo en relación con descuidos en la toma de la medicación. Estos datos son observados en los pacientes de mayor edad.

La fiabilidad de nuestro estudio fue valorada mediante el resultado del alpha de Cronbach. El alfa de Cronbach, es una medida estadística que se utiliza para evaluar la fiabilidad (o la consistencia interna) de un conjunto de ítems en una prueba o cuestionario. Al valorar la fiabilidad de un cuestionario, se valora que todos los ítems que lo componen midan la misma característica. Una fiabilidad aceptable se define cuando el valor alfa de Cronbach es superior al 0.7.

Para el cuestionario CARQ, el valor del alfa de Cronbach obtenido en nuestro estudio fue de 0.445, que nos indica una muy baja fiabilidad. En los distintos estudios que se han discutido previamente no se evalúa la fiabilidad mediante esta medida estadística, por lo que no podemos comparar nuestros resultados.

6.3.2 Valoración de las respuestas del cuestionario PARQ y su fiabilidad

En nuestro estudio, al analizar las respuestas de los cuidadores en el cuestionario PARQ, observamos que las reacciones negativas eran menores de

forma significativa en los pacientes de mayor edad, al contrario de los olvidos de medicación que aumentaban con la edad de forma significativa.

El valor del alpha de Cronbach en el cuestionario PARQ fue de 0.445 en nuestro estudio, que nos indica una muy baja fiabilidad.

La validación realizada por el grupo canadiense cuando desarrollaron el PARQ se realizó valorando la validez del constructo que determina la correlación de los resultados del PARQ con otras medidas de adherencia, la *General Adherence Scale* y la tasa de adherencia estimada recogida por los pacientes en unos cuadernos semanalmente. La correlación sólo se realizó con los ítems cuya respuesta era determinada mediante una escala analógica visual. Los resultados fueron buenos para la correlación con la *General Adherence Scale* pero pobres para la correlación con la tasa de adherencia estimada (60).

Una década más tarde, este mismo grupo (Toupin et al en 2016) determinó la fiabilidad del cuestionario PARQ mediante la aplicación de un análisis de Rasch. Los resultados de este estudio concluyeron que el cuestionario PARQ, tal y como estaba diseñado, no se adaptaba al modelo de Rasch. Por ello, los autores decidieron modificar los cuestionarios eliminando la escala *General Adherence Scale* y transformando las escalas visuales analógicas en escalas Likert de 5 puntos. Esta nueva versión del cuestionario PARQ, mostró una evidencia preliminar de unidimensionalidad, un mejor ajuste al modelo de Rasch, y permitió el cálculo de una puntuación total. A pesar de estos resultados más prometedores los autores recomiendan la necesidad de realizar más estudios para confirmar estos hallazgos (69).

En el estudio de validación de los cuestionarios PARQ y CARQ realizado por el grupo alemán se utilizó otra técnica analítica. En este caso utilizaron la validez convergente (i.e. *convergent validity*) que utiliza la correlación de Spearman para cada ítem y la validez discriminante (i.e. *discriminat validity*) que agrupa a los pacientes en función de una determinada hipótesis para ser posteriormente comparados mediante un t-test apareado. En este caso los autores concluyen que la versión en alemán de ambos cuestionarios parece tener una buena fiabilidad y una suficiente validez de constructo.

En el estudio realizado en población tailandesa y en distintas enfermedades remáticas en edad pediátrica se utilizó la misma medida para determinar la fiabilidad que en nuestro estudio, el alfa de Cronbach, pero en este caso era para la validación del cuestionario PRAQ. En este estudio se obtuvo un valor de alfa de Cronbach de 0.703 con los que los autores concluyen que la versión tailandesa del cuestionario PRAQ tenía una fiabilidad excelente. A pesar de que ambos cuestionarios están diseñados para evaluar la adherencia no podemos comparar los resultados (67).

Al comparar los resultados descritos en los estudios previos con nuestro resultado de fiabilidad podemos decir que a pesar de que la validación del grupo alemán es buena hay que tener en cuenta que la valoración final no la realizaron con todos los ítem de los cuestionarios sino únicamente con los tres primeros ítems que se valoraban mediante una escala analógica visual.

Por otro lado, nuestros resultados de fiabilidad no son tan dispares a los obtenidos por el grupo del Canadá que tuvieron que realizar una posterior transformación del cuestionario PARQ.

En nuestro estudio el comité de expertos decidió no realizar posteriores transformaciones de los cuestionarios, como por ejemplo eliminar los ítems con respuesta dicotómica o bien transformar las escalas analógicas visuales en escalas de Likert. Se tuvieron en cuenta en esta decisión los resultados positivos en otras estimaciones que se discutirán a continuación. Este hecho no invalida que en futuras investigaciones se lleve a cabo una modificación de los cuestionarios eliminando los ítems con respuesta dicotómica y/o utilizando escalas Likert para en este caso ser cumplimentado de nuevo por los pacientes y los cuidadores.

6.3.3 Concordancia entre las respuestas del paciente y del responsable

Los resultados del presente estudio sugieren que existe una concordancia de moderada a sustancial para las distintas respuestas de los cuestionarios CARQ

y PARQ entre pacientes y responsables, excepto para la pregunta relacionada con la frecuencia de seguir el tratamiento (pregunta 2) que presentó una concordancia más justa. La mayor concordancia se objetivó en relación con las reacciones negativas. Las diferencias observadas en las respuestas a las preguntas dicotómicas (olvido de medicación, descuido en la toma de medicación y dejar de tomar medicación) no fueron significativas.

En su conjunto, podemos concluir que el análisis de concordancia entre las respuestas de los pacientes con AIJ y los cuidadores a los cuestionarios CARQ y PARQ fue de moderada a buena.

Kirchner et al en el estudio de validación en población alemana valoraron la concordancia únicamente entre las 3 primeras preguntas del PARQ y del CARQ medidas mediante una escala analógica visual y que no fueron eliminadas. Utilizando un t-test para muestras aparejadas obtuvieron una buena concordancia, aunque no aportaban más datos al respecto (70).

Los estudio originales de validación realizados en población canadiense no permiten analizar la concordancia entre pacientes y responsables en las respuestas del CARQ y del PARQ, al validar únicamente el cuestionario PARQ. Sin embargo, este mismo grupo, publicó un estudio independiente que tenía por objetivo comparar los resultados de las respuestas de los cuestionarios CARQ y el PARQ. Observaron que la concordancia entre ambos cuestionarios determinada por un t-test para muestras apareadas era moderada y generalmente mayor para el tratamiento con ejercicios que para el tratamiento farmacológico (71).

6.3.4 Correlación de los resultados entre la primera realización del cuestionario y la segunda

En nuestro proyecto, analizamos la correlación de los resultados entre la primera realización del cuestionario y la segunda separadas 1 semana, lo que se denomina "Test-retest", para PARQ y CARQ.

35 pacientes (42.6% del total) realizaron nuevamente el cuestionario CARQ y/o PARQ a la semana siguiente y lo enviaron por correo electrónico a la dirección reumaped@vallhebron.cat, gestionado por la doctoranda. De estos 32 pacientes se recopilaron un total de 32 cuestionarios PARQ de cuidadores y 24 cuestionarios CARQ de pacientes con AIJ. De 21 pacientes se obtuvo tanto el cuestionario CARQ como el PARQ, de 11 pacientes tan sólo el PARQ por tratarse de menores de 9 años y de 3 pacientes sólo se obtuvo el CARQ dado que tenían 18 años.

Los resultados del presente estudio sugieren que existe una muy buena concordancia entre las respuestas a las preguntas del cuestionario CARQ obtenidas a una semana de diferencia. No se observó en ninguna pregunta de respuesta cuantitativa una concordancia justa, y fueron todas ellas entre moderadas y casi perfectas. El valor de rho_c superior a 0.8 (correlación casi perfecta) se observó en relación con las reacciones negativas. Las diferencias observadas en las respuestas a las preguntas dicotómicas (olvido de medicación, descuido en la toma de medicación y dejar de tomar la medicación si te sientes mejor o peor) no fueron significativas con un p valor igual a 1 en las cuatro, lo que indica una alta repetitividad.

Los resultados del presente estudio sugieren que existe una muy buena concordancia entre las respuestas a las preguntas del cuestionario PARQ obtenidas a una semana de diferencia. Se observó en una pregunta de respuesta cuantitativa una concordancia justa, y el resto fueron todas ellas entre moderadas y casi perfectas. El valor de rho_c superior a 0.8 (correlación casi perfecta) se observó al igual que en el cuestionario CARQ en relación con las reacciones negativas. Las diferencias observadas en las respuestas a las preguntas dicotómicas (olvido de medicación, descuido en la toma de medicación y dejar de tomar medicación) no fueron significativas con un p valor igual a 1 en tres de ellas, lo que indica también una alta repetitividad.

En su conjunto, podemos concluir que la correlación o grado de fiabilidad del test-retest entre las respuestas a los cuestionarios CARQ y PARQ de los pacientes con AIJ y los cuidadores realizados con una semana de separación fue de buena a casi perfecta.

En el estudio de De Civita et al tras la valoración de test-retest del cuestionario PARQ, se observó una concordancia moderada para el nivel de dificultad del tratamiento, para la frecuencia del uso del tratamiento y para la utilidad del tratamiento. Sin embargo, la concordancia para las reacciones negativas fue pobre. En cuanto a las variables cualitativas se obtuvieron acuerdos sustanciales para los olvidos de la medicación y el ser descuidado con la medicación. A su vez, se observó una concordancia pobre para dejar de tomar la medicación cuando el niño se siente mejor (60).

Kirchner et al evaluaron la concordancia del test-retest de los cuestionarios PARQ y el CARQ en 58 padres y 39 pacientes con AIJ, respectivamente. En este estudio se observó una concordancia de moderada a excelente en los ítems relacionados con el tratamiento farmacológico, y entre pobre y excelente en los ítems relacionados con el tratamiento con ejercicio y con férulas (70).

6.4 Factores asociados a la adherencia de los pacientes con AIJ

En los diferentes trabajos publicados que se han ido citado previamente, tanto en relación con la validación de los cuestionarios PARQ y CARQ, la validación de otros cuestionarios de adherencia, como en estudios de valoración de la propia adherencia, se analiza la existencia de factores asociados a la adherencia al tratamiento en pacientes con AIJ. De esta manera se han identificado varios factores que podrían influenciarla. Los principales factores descritos asociados a la adherencia al tratamiento son:

- Actividad de la enfermedad. Feldman et al en 2007 (62) en un estudio longitudinal, objetivaron una mayor adherencia asociada a menor dolor y a menor número de articulaciones activas. Toupin et al en 2008 (64) en un estudio transversal, observaron una mejor adherencia relacionada a una mejor percepción de la eficacia de los medicamentos y a una menor gravedad de la enfermedad. Favier et al en el año 2018 (53), en un estudio multicéntrico realizado en Estados Unidos valoraron las posibles barreras asociadas a la adherencia en pacientes con AIJ, observando que las más frecuentes fueron la preocupación por los efectos a largo plazo de los medicamentos, el dolor, los olvidos, los efectos adversos y la vergüenza asociada a tener que medicarse. Observaron que una mejor percepción de la eficacia de los medicamentos y una menor gravedad de la enfermedad se asociaban a una mejor adherencia.
- La asociación entre la adherencia y el nivel económico se observó en un estudio realizado por Bugni et al en el año 2019 (66), objetivando una menor adherencia relacionada a un menor nivel económico de los cuidadores.
- La alianza terapéutica, definida como el acuerdo entre el paciente y los cuidadores para hacerse cargo del proceso de la enfermedad, mejoraba la adherencia al tratamiento tanto en pacientes como en cuidadores. Esta asociación fue descrita en un estudio realizado por Lohse et al en el año

2021 (65), lo que indica la necesidad de una buena educación con respecto a la enfermedad tanto en pacientes como en cuidadores.

- En cuanto a los subtipos de enfermedad existen varios estudios que han valorado una posible asociación con una mejor o menor adherencia. Así Sturge et al en 1997 (59) observaron que la adherencia variaba en función del subtipo de AIJ. Los pacientes con el diagnóstico de una forma poliarticular tenían una mayor adherencia al tratamiento que aquellos con el diagnóstico de una forma oligoarticular (92% y 68% respectivamente). En cambio, posteriormente en un estudio realizado por Manatpreeprem et al en 2023 (67) observaron que las categorías de ARE, y la poliartritis estaban asociadas a una menor adherencia al tratamiento. Las principales causas de esta peor adherencia en estas categorías de AIJ fueron el mayor número de olvidos o descuidos por el desconocimiento de la importancia que tiene el tratamiento en el control de la enfermedad.
- La edad del paciente fue identificada como otro de los factores que se asociaban a la adherencia en el estudio realizado por Kirchner et al en 2023 (63). Los pacientes adolescentes tenían una peor adherencia que los pacientes de menor edad.

En nuestro proyecto, en base a los resultados previamente descritos, analizamos si existía una asociación entre las características epidemiológicas/sociales de los pacientes, y las características de la artritis idiopática juvenil con la adherencia al tratamiento. Para ello se determinó la asociación entre todas estas variables y la pregunta 2 del CARQ y del PARQ (frecuencia del uso de los medicamentos) ya utilizada en el estudio de Feldman et al (50). Igualmente se valoró la asociación con la pregunta 4 del CARQ y del PARQ (olvidos de la medicación) para así poder comparar el resultado de una variable cuantitativa y el de una variable cualitativa.

Tras realizar el análisis de los datos no encontramos ninguna asociación de las diferentes variables con la frecuencia del uso del tratamiento (pregunta 2) en ninguno de los dos cuestionarios. En cambio, encontramos una asociación entre la edad del paciente y tener olvidos de la medicación (pregunta 4) en el cuestionario PARQ, lo indica que la adherencia al tratamiento puede empeorar

con la adolescencia. Este dato también fue observado en el estudio de Kirchner et al (63).

Por otro lado, encontramos una tendencia a la asociación entre la presencia de antecedentes de uveítis y un mayor número de olvidos de la medicación en ambos cuestionarios. La uveítis no se había descrito en ninguno de los trabajos revisados como uno de los factores que podrían estar asociados a la adherencia. Debido a las graves consecuencias que puede tener un uveítis mal controlada, esta tendencia que hemos observado en nuestro estudio nos obliga a llevar a cabo medidas que mejoren la adherencia al tratamiento farmacológico de forma específica en el grupo de pacientes con artritis idiopática juvenil y uveítis.

6.5 Limitaciones del estudio

A continuación, se describen las principales limitaciones del presente proyecto de tesis doctoral.

1. **Tamaño de la muestra.** A pesar de que el tamaño muestral es superior al requerido según el cálculo del poder estadístico, el número de pacientes a estudio es relativamente reducido al tratarse de una enfermedad minoritaria. Este hecho también puede influir en una menor representación de determinadas categorías de AIJ. En nuestro estudio un aumento en el tamaño de la muestra podría mejorar los resultados de fiabilidad de los cuestionarios. Igualmente mejoraríamos los porcentajes de los diferentes subtipos de AIJ que han quedado menos representados.
2. **Heterogeneidad de la artritis idiopática juvenil.** La AIJ es una enfermedad claramente heterogénea que incluye distintas categorías. El hecho de incluir pacientes que representan todo el espectro clínico de la enfermedad y su carácter minoritario no permite poder analizar con un poder estadístico suficiente si existen diferencias en la adherencia al tratamiento específicas de cada categoría.
3. **Presencia de variables confusoras.** La existencia de variables confusoras que no han sido controladas o identificadas adecuadamente pueden alterar la robustez de los resultados. Estas variables, como por ejemplo las comorbilidades de los pacientes o los tratamientos concomitantes, pueden influir de manera significativa en los resultados, generando interpretaciones que no reflejen de forma precisa la realidad del fenómeno estudiado.
4. **Ausencia de datos longitudinales.** La naturaleza transversal del presente proyecto estudio limita la capacidad de establecer relaciones causales a lo largo del tiempo. Únicamente en el tes-retest se han incluido datos longitudinales a dos tiempos.
5. **Características y limitaciones del instrumento de medición.** La precisión y la validez del instrumento utilizado para medir los parámetros a estudio son de especial importancia. En el caso de medidas basadas en

cuestionarios autoadministrados, como la adherencia a un tratamiento, existe el riesgo de sesgo, particularmente el sesgo de deseabilidad social. Este tipo de sesgo se produce cuando los participantes, ya sean pacientes o responsables del cuidado, tienden a informar comportamientos que consideran socialmente aceptables o deseables, lo que podría resultar en una sobreestimación de la adherencia al tratamiento y, por tanto, en un sesgo en los resultados.

7. Conclusiones

1. Se realiza la traducción al castellano y su adaptación a nuestro entorno del cuestionario de adherencia *Child Adherence Report Questionnaire* (CARQ) para pacientes con artritis idiopática juvenil siguiendo la metodología aceptada internacionalmente.
2. Se realiza la traducción al castellano y su adaptación a nuestro entorno del cuestionario de adherencia *Parent Adherence Report Questionnaire* (PARQ) para cuidadores de pacientes con artritis idiopática juvenil siguiendo la metodología aceptada internacionalmente.
3. Los resultados obtenidos en el proceso de validación de los cuestionarios CARQ y PARQ en nuestra población de pacientes con artritis idiopática juvenil indican una muy baja fiabilidad.
4. La concordancia entre las respuestas de los pacientes con artritis idiopática juvenil y los cuidadores entre los cuestionarios CARQ y PARQ fue entre moderada y buena.
5. La correlación entre las repuestas de los pacientes con artritis idiopática juvenil y los cuidadores entre los cuestionarios CARQ y PARQ realizados en dos mediciones separadas una semana fue entre buena moderada y casi perfecta. excelente.
6. En el cuestionario CARQ las reacciones negativas al tratamiento y los descuidos fueron más frecuentes de forma significativa entre los pacientes de menor y mayor edad, respectivamente. En el cuestionario PARQ, las reacciones negativas al tratamiento fueron más frecuentes de forma significativa entre los pacientes de menor edad y la presencia de olvidos aumentó de forma significativa con la edad. La edad del paciente se ha identificado como un factor asociado a una menor adherencia, siendo esta peor entre los adolescentes. El antecedente de uveítis se asocia de forma no significativa a una peor adherencia al tratamiento en pacientes con artritis idiopática juvenil.

7. Líneas de futuro

El presente proyecto de tesis doctoral nos ha permitido disponer de una versión en castellano adaptada a nuestro entorno de los cuestionarios *Child Adherence Report Questionnaire* para pacientes con artritis idiopática juvenil y *Parent Adherence Report Questionnaire* para sus cuidadores.

El presente proyecto se ha llevado a cabo con la metodología adecuada y en el estudio de validación se ha incluido un mayor número de pacientes que el indicado por el cálculo del tamaño muestral. A pesar de ello, la fiabilidad de ambos cuestionarios ha sido baja lo que nos conduce a mantener esta línea de investigación. La ausencia de cuestionarios de adherencia específicos para pacientes con AIJ en castellano lo convierte en una necesidad no cubierta en estos pacientes.

Fase II del presente proyecto. En primer lugar, se modificará la métrica de ciertas variables cuantitativas y para ello contactaremos de nuevo con K. Toupin del grupo de Canadá para contar con su colaboración. Posteriormente, se llevará a cabo un nuevo estudio de validación. Aumentaremos el tamaño muestral al incluir otro centro de referencia en Reumatología pediátrica. Obtendremos datos longitudinales que nos permitan identificar mejor aquellos factores relacionados con la adherencia que varíen con el tiempo.

Al término del estudio dispondremos de un instrumento de medida traducido, adaptado a nuestro entorno y validado con un grado de fiabilidad alto o excelente que nos permita valorar la adherencia en pacientes con de AIJ. A su vez, habremos identificado aquellos factores relacionados de forma inequívoca con la adherencia en nuestro entorno.

Una vez identificados y cuantificados estos factores diseñaremos estrategias para modificarlos y así mejorar el grado de adherencia al tratamiento en pacientes con AIJ. Estas estrategias serán compartidas con la Dirección del Hospital Universitario Vall d'Hebron, los pediatras de los centros de asistencia primaria de nuestra área de referencia y las asociaciones de pacientes para facilitar su implementación.

Durante todo el proceso existirá una fase de difusión y diseminación de los resultados, de las estrategias y de las acciones necesarias para su implantación. Se prevé un desarrollo progresivo a lo largo de unos tres años.

8. Bibliografía

1. Juan José Bethencourt Baute. Manual SER de diagnóstico y tratamiento en Reumatología pediátrica. Editorial Ergon. 2019. 1st ed. López Robledillo JC, Gamir Gamir ML, editors. Vol. 1. Ed. Ergon; 2019. 3–35 p.
2. Modesto C, Antón J, Rodríguez B, Bou R, Arnal C, Ros J, et al. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis in Catalonia (Spain). *Scand J Rheumatol*. 2010 Nov 21;39(6):472–9.
3. Merino R, De Inocencio J, García-Consuegra J. Evaluation of ILAR classification criteria for juvenile idiopathic arthritis in Spanish children. *J Rheumatol*. 2001 Dec;28(12):2731–6.
4. Foeldvari I, Bidde M. Validation of the proposed ILAR classification criteria for juvenile idiopathic arthritis. *International League of Associations for Rheumatology. J Rheumatol*. 2000 Apr;27(4):1069–72.
5. Stoll ML, Lio P, Sundel RP, Nigrovic PA. Comparison of Vancouver and International League of Associations for rheumatology classification criteria for juvenile psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008 Jan 15;59(1):51–8.
6. Burgos-Vargas R, Rudwaleit M, Sieper J. The place of juvenile onset spondyloarthropathies in the Durban 1997 ILAR classification criteria of juvenile idiopathic arthritis. *International League of Associations for Rheumatology. J Rheumatol*. 2002 May;29(5):869–74.
7. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kashiwagi H, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol*. 1992 Mar;19(3):424–30.
8. Martini A. It is time to rethink juvenile idiopathic arthritis classification and nomenclature. *Ann Rheum Dis*. 2012 Sep;71(9):1437–9.
9. Fink CW. Proposal for the development of classification criteria for idiopathic arthritides of childhood. *J Rheumatol*. 1995 Aug;22(8):1566–9.
10. Brewer EJ, Bass J, Baum J, Cassidy JT, Fink C, Jacobs J, et al. Current proposed revision of JRA Criteria. JRA Criteria Subcommittee of the Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Section of The Arthritis Foundation. *Arthritis Rheum*. 1977 Mar;20(2 Suppl):195–9.
11. Petty RE. Classification of childhood arthritis: a work in progress. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1998 May;12(2):181–90.
12. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004 Feb;31(2):390–2.
13. Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cuttica R, et al. Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis:

- First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J Rheumatol*. 2019 Feb;46(2):190–7.
14. Petty RE, Laxer RM, Wedderburn LR. Juvenile Idiopathic Arthritis. In: *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Elsevier; 2016. p. 188-204.e6.
 15. Altobelli E, Angeletti PM, Petrocelli R, Lapergola G, Farello G, Cannataro G, et al. Serum Calprotectin a Potential Biomarker in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021 Oct 22;10(21).
 16. Foell D, Saers M, Park C, Brix N, Glerup M, Kessel C, et al. A novel serum calprotectin (MRP8/14) particle-enhanced immuno-turbidimetric assay (sCAL turbo) helps to differentiate systemic juvenile idiopathic arthritis from other diseases in routine clinical laboratory settings. *Mol Cell Pediatr*. 2023 Oct 25;10(1):14.
 17. Fragoulis GE, Nikiphorou E, Dey M, Zhao SS, Courvoisier DS, Arnaud L, et al. 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jun;82(6):742–53.
 18. Galindo-Zavala R, Bou-Torrent R, Magallares-López B, Mir-Perelló C, Palmou-Fontana N, Sevilla-Pérez B, et al. Expert panel consensus recommendations for diagnosis and treatment of secondary osteoporosis in children. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020 Feb 24;18(1):20.
 19. Quesada-Masachs E, Lopez-Corbeto M, Moreno-Ruzafa E. Ultrasound in pediatric rheumatology: Highlighting the differences with adults. *Eur J Rheumatol*. 2022 Aug 9;
 20. Uson J, Loza E, Möller I, Acebes C, Andreu JL, Batlle E, et al. Recomendaciones para el uso de la ecografía y la resonancia magnética en pacientes con espondiloartritis, incluyendo la artritis psoriásica, y en pacientes con artritis idiopática juvenil. *Reumatol Clin*. 2018 Jan;14(1):27–35.
 21. Giancane G, Ruperto N. Treatment of juvenile idiopathic arthritis: what's new? *Curr Opin Rheumatol*. 2019 Sep;31(5):428–35.
 22. Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, Shenoi S, Cuello CA, Angeles-Han ST, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*. 2022 Apr;74(4):553–69.
 23. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Jun;71(6):846–63.

24. Giancane G, Alongi A, Ravelli A. Update on the pathogenesis and treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Sep;29(5):523–9.
25. Angeles-Han ST, Ringold S, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Jun;71(6):703–16.
26. Martini A, Lovell DJ, Albani S, Brunner HI, Hyrich KL, Thompson SD, et al. Juvenile idiopathic arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2022 Jan 27;8(1):5.
27. Okamoto N, Yokota S, Takei S, Okura Y, Kubota T, Shimizu M, et al. Clinical practice guidance for juvenile idiopathic arthritis (JIA) 2018. *Mod Rheumatol*. 2019 Jan;29(1):41–59.
28. Wallace CA, Giannini EH, Huang B, Irtter L, Ruperto N. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Jul;63(7):929–36.
29. Consolaro A, Giancane G, Schiappapietra B, Davi S, Calandra S, Lanni S, et al. Clinical outcome measures in juvenile idiopathic arthritis. Vol. 14, *Pediatric Rheumatology*. BioMed Central Ltd.; 2016.
30. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Filocamo G, et al. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 May 15;61(5):658–66.
31. Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, Shenoi S, Cuello CA, Angeles-Han ST, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Recommendations for Nonpharmacologic Therapies, Medication Monitoring, Immunizations, and Imaging. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022 Apr;74(4):505–20.
32. Ravelli A, Minoia F, Davi S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborat. *Arthritis & Rheumatology*. 2016 Mar;68(3):566–76.
33. Shakoory B, Geerlinks A, Wilejto M, Kernan K, Hines M, Romano M, et al. The 2022 EULAR/ACR points to consider at the early stages of diagnosis and management of suspected haemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome (HLH/MAS). *Ann Rheum Dis*. 2023 Oct;82(10):1271–85.

34. Selvaag AM, Aulie HA, Lilleby V, Flatø B. Disease progression into adulthood and predictors of long-term active disease in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):190–5.
35. Barišić Kutija M, Perić S, Knežević J, Juratovac Z, Vukojević N. Complication and prognosis of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis in the era of modern immunomodulatory treatment. *Psychiatr Danub*. 2019 Mar;31(Suppl 1):44–9.
36. Sabaté Eduardo, World Health Organization. Adherence to long-term therapies : evidence for action. World Health Organization; 2003. 194 p.
37. Rapoff M. Adherence to Pediatric Medical Regimens. 06;
38. Liu X, Blaschke T, Thomas B, De Geest S, Jiang S, Gao Y, et al. Usability of a Medication Event Reminder Monitor System (MERM) by Providers and Patients to Improve Adherence in the Management of Tuberculosis. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 Sep 25;14(10).
39. Lai Y, Wu Y, Chai C, Yen CC, Ho Y, Eng TC, et al. The Effect of Patient Education and Telemedicine Reminders on Adherence to Eye Drops for Glaucoma. *Ophthalmol Glaucoma*. 2020;3(5):369–76.
40. Kardas P, Lewek P, Matyjaszczyk M. Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews. *Front Pharmacol*. 2013;4:91.
41. Jain KK. An Overview of Drug Delivery Systems. *Methods Mol Biol*. 2020;2059:1–54.
42. Cugelman B, Thelwall M, Dawes P. Online interventions for social marketing health behavior change campaigns: a meta-analysis of psychological architectures and adherence factors. *J Med Internet Res*. 2011 Feb 14;13(1):e17.
43. Hocking DR, Ardalan A, Abu-Rayya HM, Farhat H, Andoni A, Lenroot R, et al. Feasibility of a virtual reality-based exercise intervention and low-cost motion tracking method for estimation of motor proficiency in youth with autism spectrum disorder. *J Neuroeng Rehabil*. 2022 Jan 7;19(1):1.
44. Clements AEB, Murphy WL. Injectable biomaterials for delivery of interleukin-1 receptor antagonist: Toward improving its therapeutic effect. *Acta Biomater*. 2019 Jul 15;93:123–34.
45. Guan Z, Li H, Liu R, Cai C, Liu Y, Li J, et al. Artificial intelligence in diabetes management: Advancements, opportunities, and challenges. *Cell Rep Med*. 2023 Oct 17;4(10):101213.
46. Horneff G, Klein A, Klotsche J, Minden K, Huppertz HI, Weller-Heinemann F, et al. Comparison of treatment response, remission rate and drug adherence in polyarticular juvenile idiopathic arthritis patients treated with etanercept, adalimumab or tocilizumab. *Arthritis Res Ther*. 2016 Nov 24;18(1).

47. Pelajo CF, Sgarlat CM, Lopez-Benitez JM, Oliveira SKF, Rodrigues MCF, Sztajnbok FR, et al. Adherence to methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int.* 2012 Feb 19;32(2):497–500.
48. Wallace CA, Huang B, Bandeira M, Ravelli A, Giannini EH. Patterns of clinical remission in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005 Nov;52(11):3554–62.
49. Len CA, Miotto E Silva VB, Terreri MTRA. Importance of adherence in the outcome of juvenile idiopathic arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2014;16(4).
50. Feldman DE, De Civita M, Dobkin PL, Malleson P, Meshefedjian G, Duffy CM. Perceived adherence to prescribed treatment in juvenile idiopathic arthritis over a one-year period. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2007 Mar 15;57(2):226–33.
51. Rapoff MA. Management of adherence and chronic rheumatic disease in children and adolescents. Vol. 20, *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology.* 2006. p. 301–14.
52. Favier LA, Taylor J, Rich KL, Jones KB, Vora SS, Harris JG, et al. Barriers to adherence in juvenile idiopathic arthritis: A multicenter collaborative experience and preliminary results. *Journal of Rheumatology.* 2018 May 1;45(5):690–6.
53. Bugni VM, Ozaki LS, Okamoto KYK, Barbosa CMPL, Hilário MOE, Len CA, et al. Factors associated with adherence to treatment in children and adolescents with chronic rheumatic diseases. *J Pediatr (Rio J).* 2012 Dec 20;88(6):483–8.
54. Thilo Kroll JBKS. Treatment Adherence in Juvenile Rheumatoid Arthritis - A Review. *Scand J Rheumatol.* 1999 Jan 12;28(1):10–8.
55. Petty RE, Southwood TR, Baum J, Bhattay E, Glass DN, Manners P, et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol.* 1998 Oct;25(10):1991–4.
56. Rapoff MA, Purviance MR, Lindsley CB. Educational and behavioral strategies for improving medication compliance in juvenile rheumatoid arthritis. *Arch Phys Med Rehabil.* 1988 Jun;69(6):439–41.
57. Rapoff MA, Lindsley CB, Christophersen ER. Improving compliance with medical regimens: case study with juvenile rheumatoid arthritis. *Arch Phys Med Rehabil.* 1984 May;65(5):267–9.
58. Rapoff MA, Lindsley CB, Christophersen ER. Parent perceptions of problems experienced by their children in complying with treatments for juvenile rheumatoid arthritis. *Arch Phys Med Rehabil.* 1985 Jul;66(7):427–9.
59. Sturge C, Garralda ME, Boissin M, Dore CJ, Woo P. School attendance and juvenile chronic arthritis. *Rheumatology.* 1997 Nov 1;36(11):1218–23.

60. De Civita M, Dobkin PL, Ehrmann-Feldman D, Karp I, Duffy CM. Development and preliminary reproducibility and validity of the parent adherence report questionnaire: A measure of adherence in juvenile idiopathic arthritis. *J Clin Psychol Med Settings*. 2005 Mar;12(1):1–12.
61. April KT, Feldman DE, Platt RW, Duffy CM. Comparison between children with juvenile idiopathic arthritis and their parents concerning perceived treatment adherence. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug 15;55(4):558–63.
62. Feldman DE, De Civita M, Dobkin PL, Malleson PN, Meshefedjian G, Duffy CM. Effects of adherence to treatment on short-term outcomes in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2007 Aug 15;57(6):905–12.
63. Kirchner S, Klotsche J, Liedmann I, Niewerth M, Feldman D, Dressler F, et al. Adherence, helpfulness and barriers to treatment in juvenile idiopathic arthritis – data from a German Inception cohort. *Pediatric Rheumatology*. 2023 Dec 1;21(1).
64. Toupin April K, Ehrmann Feldman D, Victoria Zunzunegui M, Duffy CM. Association between perceived treatment adherence and health-related quality of life in children with juvenile idiopathic arthritis: perspectives of both parents and children. Vol. 2, *Patient Preference and Adherence*. 2008.
65. Lohse A, Lemelle I, Pillet P, Duquesne A, Ballot C, Tran TA, et al. Therapeutic alliance is associated to treatment adherence in children with juvenile idiopathic arthritis. Vol. 88, *Joint Bone Spine*. Elsevier Masson s.r.l.; 2021.
66. Miotto e Silva VB, Okamoto KYK, Da Silva Ozaki L, Len CA, Sande e Lemos Ramos Ascensão Terreri MT de. Early detection of poor adherence to treatment of pediatric rheumatic diseases: Pediatric rheumatology adherence questionnaire — A pilot study. *Revista Paulista de Pediatria*. 2019;37(2):149–55.
67. Manatpreeprem R, Lerkvaleekul B, Vilaiyuk S. Factors associated with medication adherence among children with rheumatic diseases. *Front Pharmacol*. 2023;14.
68. da Silva II, Miotto e Silva VB, Carrara FSA, Piotto DGP, Len CA, Terreri MT. Adherence to treatment of children and adolescents recently diagnosed with auto-immune Rheumatic Diseases during the COVID-19 pandemic. *J Pediatr (Rio J)*. 2023 May 1;99(3):289–95.
69. Toupin April K, Higgins J, Ehrmann Feldman D. Application of Rasch analysis to the parent adherence report questionnaire in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology*. 2016 Jul 28;14(1).
70. Nieto-González JC, Trives-Folguera L, Melgarejo-Ortuño A, Ais A, Serrano-Benavente B, Sanjurjo M, et al. Persistence and adherence to biologic therapies in juvenile idiopathic arthritis. *Sci Rep*. 2021 Dec 1;11(1).

71. Julià A, Pinto JA, Gratacós J, Queiró R, Ferrándiz C, Fonseca E, et al. A deletion at ADAMTS9-MAGI1 locus is associated with psoriatic arthritis risk. *Ann Rheum Dis*. 2015 Oct;74(10):1875–81.
72. Aterido A, Cañete JD, Tornero J, Ferrándiz C, Pinto JA, Gratacós J, et al. Genetic variation at the glycosaminoglycan metabolism pathway contributes to the risk of psoriatic arthritis but not psoriasis. *Ann Rheum Dis*. 2019 Mar;78(3).
73. Julià A, López-Longo FJ, Pérez Venegas JJ, Bonàs-Guarch S, Olivé À, Andreu JL, et al. Genome-wide association study meta-analysis identifies five new loci for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2018 May 30;20(1):100.
74. Perrotti PP, Aterido A, Fernández-Nebro A, Cañete JD, Ferrándiz C, Tornero J, et al. Genetic variation associated with cardiovascular risk in autoimmune diseases. *PLoS One*. 2017;12(10):e0185889.
75. Mireia López Corbeto. Characterization of pathogenic immune mechanisms in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis applying single-cell transcriptomics and proteomics. Universitat Autònoma de Barcelona; 2023.
76. Estefania Quesada. Diferencias inmunológicas en la Artritis Idiopática Juvenil en relación a la actividad y la respuesta al tratamiento anti-TNF alpha entre población pediátrica y adulta joven. Universitat Autònoma de Barcelona; 2017.
77. Bethencourt-Baute JJ, Montero N, Zacarias AM, Nieto JC, López-Corbeto M, Boteanu A, et al. Juvenile idiopathic arthritis in the young adult. Methodology, objectives, and initial data from the JUVENSER registry. *Reumatol Clin*. 2023;19(6):328–33.
78. Bustaffa M, Koné-Paut I, Ozen S, Amaryan G, Papadopoulou-Alataki E, Gallizzi R, et al. The impact of the Eurofever criteria and the new InFever MEFV classification in real life: Results from a large international FMF cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2022 Feb;52:151957.
79. Guillemin, F, Bombardier C, Beaton D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. Vol. 46, *J Clin Epidemiol*. 1993.
80. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000 Dec 15;25(24):3186–91.
81. Bovis F, Consolaro A, Pistorio A, Garrone M, Scala S, Patrone E, et al. Cross-cultural adaptation and psychometric evaluation of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR) in 54 languages across 52 countries: review of the general methodology. *Rheumatol Int*. 2018 Apr 1;38:5–17.

82. Ruperto N, Ravelli A, Pistorio A, Malattia C, Cavuto S, Gado-West L, et al. Cross-cultural adaptation and psychometric evaluation of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ) in 32 countries. Review of the general methodology. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19(4 Suppl 23):S1-9.
83. García-García JJ, González-Pascual E, Pou-Fernández J, Singh G, Jiménez R. Development of a Spanish (Castilian) version of the Childhood Health Assessment Questionnaire. Measurement of health status in children with juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18(1):95–102.
84. de Inocencio J, Anton J, Calvo Penades I, Mesa del Castillo Bermejo P, Alcobendas R, Boteanu AL, et al. The Castilian Spanish version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *Rheumatol Int*. 2018 Apr 1;38:91–8.
85. Cruz-Domínguez MP, Casarrubias-Ramírez M, Gasca-Martínez V, Maldonado García C, Carranza-Muleiro RA, Medina G, et al. The Systemic Sclerosis Questionnaire (SySQ): Validation of the translation of the original German version into Spanish and its relationship to the disease and to quality of life. *Reumatol Clin*. 2019;15(5):282–8.
86. Salgado E, Fernández JRM, Vilas AS, Gómez-Reino JJ. Spanish transcultural adaptation and validation of the English version of the compliance questionnaire in rheumatology. *Rheumatol Int*. 2018 Mar 22;38(3):467–72.
87. Sengler C, Klotsche J, Niewerth M, Liedmann I, Föll D, Heiligenhaus A, et al. The majority of newly diagnosed patients with juvenile idiopathic arthritis reach an inactive disease state within the first year of specialised care: data from a German inception cohort. *RMD Open*. 2015;1(1):e000074.
88. Armaroli G, Klein A, Ganser G, Ruehlmann MJ, Dressler F, Hospach A, et al. Long-term safety and effectiveness of etanercept in JIA: an 18-year experience from the BiKeR registry. *Arthritis Res Ther*. 2020 Oct 29;22(1):258.
89. Zimmer A, Klein A, Kuemmerle-Deschner JB, Dressler F, Onken N, Brueck N, et al. Incident psoriasis under treatment with tumor necrosis factor- α inhibitors in juvenile idiopathic arthritis patients—analysis of the BiKeR registry. *Rheumatol Int*. 2023 Jun 9;43(9):1675–84.
90. Beukelman T, Ringold S, Davis TE, Dewitt EM, Pelajo CF, Weiss PF, et al. Disease-modifying Antirheumatic Drug Use in the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: A Cross-sectional Analysis of the CARRA Registry. *J Rheumatol*. 2012 Sep;39(9):1867–74.
91. Adriano LS, Fonteles MM de F, Azevedo M de FM, Beserra MPP, Romero NR. Adesão ao tratamento farmacológico em pacientes com artrite

- idiopática juvenil por meio de questionários. *Rev Bras Reumatol*. 2017 Jan 1;57(1):23–9.
92. Webb K, Wedderburn LR. Advances in the treatment of polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015 Sep;27(5):505–10.
93. Consolaro A, Ruperto N, Bracciolini G, Frisina A, Gallo MC, Pistorio A, et al. Defining criteria for high disease activity in juvenile idiopathic arthritis based on the juvenile arthritis disease activity score. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jul;73(7):1380–3.
94. Consolaro A, Bracciolini G, Ruperto N, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Malattia C, et al. Remission, minimal disease activity, and acceptable symptom state in juvenile idiopathic arthritis: defining criteria based on the juvenile arthritis disease activity score. *Arthritis Rheum*. 2012 Jul;64(7):2366–74.
95. Ringold S, Bittner R, Neogi T, Wallace CA, Singer NG. Performance of rheumatoid arthritis disease activity measures and juvenile arthritis disease activity scores in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: Analysis of their ability to classify the American College of Rheumatology pediatric measures of response and the preliminary criteria for flare and inactive disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Aug;62(8):1095–102.
96. Horneff G, Becker I. Definition of improvement in juvenile idiopathic arthritis using the juvenile arthritis disease activity score. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Jul;53(7):1229–34.
97. Nordal EB, Zak M, Aalto K, Berntson L, Fasth A, Herlin T, et al. Validity and predictive ability of the juvenile arthritis disease activity score based on CRP versus ESR in a Nordic population-based setting. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jul;71(7):1122–7.
98. Mcerlane F, Beresford MW, Baildam EM, Chieng SEA, Davidson JE, Foster HE, et al. Validity of a three-variable Juvenile Arthritis Disease Activity Score in children with new-onset juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Dec;72(12):1983–8.
99. Chang MH, Shantha JG, Fondriest JJ, Lo MS, Angeles-Han ST. Uveitis in Children and Adolescents. *Rheum Dis Clin North Am*. 2021 Nov;47(4):619–41.
100. Sen ES, Ramanan A V. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Clin Immunol*. 2020 Feb;211:108322.
101. Antón J, Moreno Ruzafa E, Lopez Corbeto M, Bou R, Sánchez Manubens J, Carriquí Arenas S, et al. Real-World Health Care Outcomes and Costs Among Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis in Spain. *J Health Econ*. 2023;10(2):141–9.

102. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986 Jan;24(1):67–74.

9. Anexos

Taking medication : If not prescribed, check here

Never

Always

Doing exercises : If not prescribed, check here

Never

Always

Wearing splints : If not prescribed, check here

Never

Always

1. For each treatment prescribed, place a vertical mark (|) on the lines below where it represents the best how often you showed any negative reactions (e.g., crying, complaining, refusing to cooperate) **in the past 3 months**:

Taking medication : If not prescribed, check here

Never

Always

Doing exercises : If not prescribed, check here

Never

Always

Wearing splints: If not prescribed, check here

Never

Always

2. **In the past 3 months**, did you ever forget to take your medicine or did the person that usually gives it to you forget?

Yes

No

10.2 Cuestionario PARQ original

Participant ID: _____

Date: ____ / ____ / ____
 dd mm yy

Parent Adherence Report Questionnaire

INSTRUCTIONS: The following questions ask about your child's adherence to treatment regimens as well as your child's use of alternative treatments. Please read each one carefully. If you do not understand a question, please ask the research assistant.

Please identify your relationship to the child being seen for treatment today (e.g., mother):

Part I: In the past 3 months, who has been primarily responsible for making sure that your child follows his/her treatment recommendations? (for each treatment, check ✓ the appropriate box)



	Mostly mother's responsibility	Mostly father's responsibility	Mostly child's responsibility	Mostly someone else's responsibility
Taking medication	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doing exercises	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wearing splints	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Part II: Questions 1-7 ask about your child's ability **in the past 3 months** to follow the treatments recommended.

1. For each treatment prescribed to your child, please place a single vertical mark (|) on the lines below at the level which best describes your child's general level of difficulty in following treatment recommendations:

Taking medication: If not prescribed, check (✓) here

_____ |
 Very Easy Very Hard

Doing exercises: If not prescribed, check (✓) here

_____ |
 Very Easy Very Hard

Never _____ Always

4. During **the past 3 months**, did your child ever forget to take his/her medicine OR did you ever forget to give your child his/her medicine?
 Yes No
5. During **the past 3 months**, was your child careless at times about taking his/her medicine OR were you careless at times about giving your child his/her medicine?
 Yes No
6. During **the past 3 months**, when your child felt better, did he/she sometimes stop taking the medicine OR do you sometimes stop giving your child his/her medicine?
 Yes No
7. During **the past 3 months**, if your child felt worse when he/she took the medicine, did he/she sometimes stop taking it OR do you sometimes stop giving your child his/her medicine?
 Yes No

Part III. The following questions ask about your opinion concerning the helpfulness of therapies used and about any problems your child may have encountered during his/her treatment in the past 3 months.

8. Please place a single vertical mark (|) on the lines below at the level which best describes your opinion concerning the helpfulness of therapies used in the past 3 months.

Medications prescribed by the rheumatologist **If not prescribed, check (✓) here**

Not helpful _____ Very helpful

Exercises **If not prescribed, check (✓) here**

Not helpful _____ Very helpful

Splints **If not prescribed, check (✓) here**

Not helpful |-----| Very helpful

9. If you had to choose only one treatment for your child, what would it be and why?

10. Were any of the following problematic with regard to your child's treatment **in the last 3 months?**

(You make check (✓) more than one)

- A change in child's rheumatologist
- Medication side effects
- Treatment recommendations too hard to follow
- Follow-up appointments too infrequent
- Poor coordination with other services
- Too long a wait at each appointment
- The doctor does not explain issues related to my child's condition or treatment adequately
- The physiotherapist does not explain the exercises adequately
- The occupational therapist does not explain the splints/exercises adequately
- Other problems (please specify): _____

If none of these were problematic, **check (✓) here**



Comments: We want to know what you think about this questionnaire. Please use the space below to describe your thoughts or feelings.

Thank you for your help with this study.