

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

**Sensibilidad al cambio de las lesiones elementales
de gota por ultrasonido, durante un año de
tratamiento regular.**

TESIS PARA OPTAR POR
EL GRADO DE MAESTRO
EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:

DRA. CITLALLYC JOSEFINA GÓMEZ RUIZ

TUTOR:

DRA. JANITZIA VÁZQUEZ-MELLADO CERVANTES
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

COTUTORES:

DR. RUBEN BURGOS -VARGAS

Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

DR. CARLOS PINEDA-VILLASEÑOR

Instituto Nacional de Rehabilitación “Luis Guillermo Ibarra Ibarra”

CIUDAD DE MÉXICO. MAYO 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice

	Página
1. Resumen estructurado.....	2
2. Introducción.....	3
3. Planteamiento del problema.....	5
4. Justificación.....	6
5. Objetivos.....	7
5. Hipótesis.....	7
4. Material y métodos.....	8
4.1 Recursos asignados.....	8
4.2 Tipo de estudio.....	8
4.3 Universo de trabajo.....	9
4.31 Criterios de inclusión.....	9
4.32 Criterios de exclusión.....	9
4.33 Criterios de eliminación.....	9
4.34 Muestra y cálculo de la muestra.....	10
4.4 Técnica ultrasonográfica.....	11
4.5 Definición de Variables y.....	12
4.6 Análisis estadístico.....	13
5. Resultados.....	14
6. Discusión	20
7. Conclusiones.....	23
7. Bibliografía.....	24
8. Anexos	29
8.1 Definiciones operacionales.	29
8.2 Hoja de recolección de datos.....	34

Sensibilidad al cambio de las lesiones elementales de gota por ultrasonido, posterior al tratamiento regular.

Resumen

Introducción: El Ultrasonido (US) es una herramienta completa y eficaz en el diagnóstico de gota al compararlo con el estándar de oro, que es la visualización de cristales de urato monosódico en el líquido sinovial. Las lesiones elementales de gota US son doble contorno (DC), tofo, agregados y erosiones óseas. Nuestro objetivo es determinar la sensibilidad al cambio de las lesiones elementales de gota después del tratamiento regular y su comparación con los parámetros clínicos de mejoría.

Material y métodos. Estudio longitudinal prospectivo ambilectivo anidado en una cohorte (GRESGO del Hospital General de México) de pacientes ambulatorios con diagnóstico de gota (criterios CGD del 2010 y/o criterios ACR/EULAR 2015).

Resultados. Incluimos 40 pacientes con gota a los cuales se les realizó evaluación clínica y ultrasonido basal de rodillas, pies y codos basal, y un segundo US en promedio 22 ± 2.1 meses después de iniciar tratamiento regular, el 99% de los pacientes tenía DC, 86% tofos, 100% agregados y 75 % erosiones en el US basal. En comparación con la visita inicial encontramos cambios positivos en la evaluación de 160 articulaciones el DC disminuyó en 12%, las erosiones aumentaron 36%, el tofo blando aumentó 15%, pero el tofo duro disminuyó 5%, los agregados disminuyeron 24%, similar a la disminución del derrame e hipertrofia sinovial. El porcentaje de cambio del ultrasonido en los pacientes que presentaron mejoría fue de -57.9 ± 20.7 , y en los pacientes que empeoraron de 96.7 ± 82.9 . Específicamente del doble contorno la sensibilidad al cambio externa del DC, tomando como estándar de oro a la respuesta del ácido úrico sérico tuvo un AUC de 0.72.

Conclusión: El ultrasonido es útil en el seguimiento y respuesta a tratamiento de los pacientes con gota.

Introducción

La gota es una enfermedad causada por el depósito de cristales de urato monosódico en las articulaciones y tejidos subyacentes, que resulta en crisis de inflamación y dolor. La gota la artritis con mayor prevalencia en hombres, en la actualidad los criterios ACR/EULAR han mejorado su desempeño diagnóstico gracias a la inclusión de nuevas técnicas de imagen, específicamente el ultrasonido. (1-5)

El avance tecnológico ha convertido al ultrasonido en una herramienta importante para el diagnóstico y evaluación de la eficacia terapéutica de las enfermedades reumáticas. Particularmente en gota el ultrasonido ha demostrado su eficacia diagnóstica al compararlo con el estándar de oro, que es la visualización de cristales de urato monosódico en líquido sinovial, con una sensibilidad del 96 al 100%, especificidad del 68 al 76%, con un valor predictivo positivo del 74-82% y un valor predictivo negativo del 95-100%.

Además, ha demostrado ser una herramienta completa ya que es capaz de explorar tanto daño estructural establecido como actividad inflamatoria en diversas áreas implicadas en la enfermedad (articulación, tejidos periarticulares, tendones y tejidos blandos).

También se ha comprobado su utilidad para diferenciar gota de otras enfermedades como espondiloartritis, artritis reumatoide, osteoartrosis, y enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato de calcio, y como método de estudio inicial en oligoartritis y monoartritis agudas. (6-11)

Desde el inicio del uso del ultrasonido en gota las medidas de desenlace y su descripción han sido diversas, pero recientemente, con el objetivo de uniformar las

definiciones y darle mayor peso al ultrasonido, el grupo OMERACT (“Outcome measure in Rheumatology”) ha establecido como lesiones elementales de gota por Ultrasonido al doble contorno, al tofo, a los agregados y a las erosiones, todas estas han demostrado ser complicaciones por el depósito de cristales de urato monosódico.

Ellos definen ultrasonográficamente al doble contorno como una banda hiperecoica anormal sobre el margen superficial del cartílago articular, independiente del ángulo de insonación, el cual puede ser regular o irregular, continuo o intermitente y que se distingue del signo de interfase del cartílago; al tofo como un agregado circunscrito heterogéneo, hiperecoico y/o hipoecoico que puede estar rodeado de un pequeño halo anecoico y puede o no tener sombra acústica posterior, independientemente de su localización; a los agregados como focos hiperecoicos heterogéneos que mantienen un alto grado de reflectividad aún cuando la ganancia se reduce al mínimo o cuando el ángulo de insonación es cambiado, independientemente de su localización, y que ocasionalmente pueden generar sombra acústica posterior, y por último a la erosión como una discontinuidad de la superficie ósea intra y/o extraarticular vista en dos planos perpendiculares. (37)

Así también se ha evaluado la reproducibilidad en la adquisición y/o lectura de las imágenes para detectar daño estructural y/o actividad por ultrasonido demostrando correlación buena a excelente tanto inter-observador como intra-observador.

Hasta aquí el ultrasonido ha demostrado ser una herramienta prometedora en el diagnóstico de la gota, pero la información de la asociación entre las lesiones ultrasonográficas de gota con el tiempo de evolución, los niveles de ácido úrico, los parámetros clínicos y la respuesta al tratamiento y sensibilidad al cambio es escasa e imprecisa. La sensibilidad al cambio es una característica fundamental de los instrumentos de evaluación, el cambio en una medida puede reflejar una

modificación de la situación clínica del paciente, lo que es importante no sólo para los estudios de intervención sino para el seguimiento y tratamiento del paciente.

De las lesiones elementales de gota por ultrasonido se desconoce tanto su sensibilidad al cambio interna, es decir, su capacidad de cambiar en un lapso determinado de tiempo, como su sensibilidad al cambio externa que es el grado en que estos cambios se relacionan con cambios correspondientes en una medida estándar del estado de salud, que generalmente es la clínica.

Planteamiento Del Problema

El tratamiento de la gota debe ser completo tomando en cuenta dos objetivos, uno a corto plazo que es controlar el ataque agudo disminuyendo su gravedad y duración y otro a largo plazo con hipouricemiantes al disminuir la frecuencia de los ataques agudos y prevenir o limitar la lesión articular y la discapacidad.

Las medidas de desenlace actuales no son capaces de evaluar estas dos esferas de la enfermedad de manera completa y el ultrasonido parece ser una herramienta útil en ambos aspectos.

En base a una búsqueda en bases de datos y páginas electrónicas especializadas combinando los términos “gota”, “ultrasonido” y “ecografía” en inglés y español, en los últimos 20 años, los estudios de ultrasonido en gota están orientados hacia su descripción en general y su poder diagnóstico.

A pesar de que existen estudios que describen cambios en el volumen de los tofos tanto por clínica como por tomografía computarizada de energía dual y reportes de disminución de las lesiones ultrasonográficas en pacientes con gota posterior a

tratamiento, Thiele describió en 5 casos la disminución y desaparición del doble contorno en un paciente tratado con hipouricemiantes, y Pérez-Ruiz demostró por ultrasonido, la disminución del tamaño del tofo; ambos estudios sugieren que los cambios ultrasonográficos dependen del nivel de ácido úrico sérico alcanzado con el tratamiento, son escasos los estudios diseñados para comprobar la sensibilidad al cambio de las recientemente definidas lesiones elementales de gota por ultrasonido que establezcan su utilidad como herramienta de seguimiento, y su relación con los parámetros clínicos de mejoría.

El presente trabajo pretende aportar información a la comunidad médica en relación a la siguiente pregunta: ¿Existirá un cambio en las lesiones elementales de gota por ultrasonido posterior al tratamiento regular? y ¿en qué medida se relaciona con los parámetros clínicos y de laboratorio de mejoría en pacientes con gota?

Justificación

La prevalencia de la gota ha aumentado en las últimas décadas. En México, la prevalencia de la enfermedad se ha estimado en 0.3%. (4)

Es necesario identificar herramientas capaces de detectar cambios no observables clínicamente para tener un mejor y más estricto monitoreo del tratamiento de los pacientes con gota, ya que es una enfermedad incapacitante y progresiva, que generar altos costos al sistema de salud.

Objetivos:

- Determinar la sensibilidad al cambio de las lesiones elementales de gota por ultrasonido (doble contorno, tofo, agregados y erosiones) posterior al tratamiento regular.
- Determinar la relación entre los cambios ultrasonográficos de las lesiones elementales de gota y los parámetros clínicos de mejoría.

Hipótesis

Si las lesiones elementales de gota por ultrasonido son una herramienta sensible al cambio útil para el seguimiento de los pacientes con gota, entonces la proporción de pacientes en los que se encuentre doble contorno disminuirá al menos 20%, al igual que el resto de las lesiones elementales por ultrasonido de gota después del tratamiento regular (se define como tratamiento regular al uso de hipouricemiantes y antiinflamatorios no esteroideos).

Material y métodos:

Recursos asignados a este proyecto

Personas: 1 Ultrasonografista, 1 Evaluador clínico

Equipamiento: Equipo Esaote MyLab 25 con dos transductores lineales de alta frecuencia (una con frecuencia de 7.5 a 12 mHz y otra de 10-18 mHz).

Consulta externa de reumatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

Soporte y servicios externos: El ultrasonido fue un préstamo del Dr. Lucio Ventura reumatólogo ultrasonografista adscrito al laboratorio de ultrasonido músculo esquelético y articular del Instituto Nacional de Rehabilitación.

Material y reactivos: Memoria USB para guardar imágenes

Tipo de estudio:

Estudio longitudinal, prospectivo, ambilectivo, analítico, parte de una cohorte dinámica (DI/10/404/3/39) “Factores asociados a respuesta al tratamiento regular en una Cohorte de pacientes con Gota seguidos durante 2 años”.

Universo de trabajo:

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de gota (criterios clínicos de gota CGD del 2010 y/o criterios clínicos ACR/EULAR 2015) que acudieron a la clínica del Hospital General de México que pertenezcan a una cohorte dinámica (DI/10/404/3/39) “Factores asociados a respuesta al tratamiento regular en una Cohorte de pacientes con Gota seguidos durante 2 años”.
- Se incluyeron tanto pacientes que ya contaban con estudio ultrasonográfico basal, así como pacientes que ingresaron a la cohorte y aceptaron la realización del mismo.

Criterios de exclusión

- Tener otra enfermedad inflamatoria articular

Criterios de eliminación

- Pacientes que en el 1er ultrasonido no se encuentren lesiones elementales de gota.
- Estudio ultrasonográfico incompleto

Muestra

La evaluación de estos pacientes incluyó datos demográficos, clínicos y de estudios para-clínicos convencionales, historia de la enfermedad y enfermedades asociadas. En 2011 se realizó una enmienda (Of. No. CE/012/358) al proyecto original, que implicó la inclusión del estudio de ultrasonido músculo-esquelético y, por ende, la modificación de la carta de consentimiento informado, la enmienda fue autorizada por la Dirección de Investigación del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Cálculo de la muestra

En cuanto al doble contorno esperando una diferencia de proporción con un tamaño del efecto grande, con un poder estadístico del 80% y una significancia del 95% se calculó una muestra de 30 pacientes.

En cuanto a tofo basándonos en el artículo de Pérez –Ruiz con un tamaño del efecto de 0.57, con un poder estadístico del 80% y una significancia del 95% se calculó una muestra de 26 pacientes.

En total se incluyeron 40 pacientes que acudieron a valoración inicial y estudio de ultrasonido de seguimiento.

A todos se les realizó ultrasonido de las rodillas, los pies y los codos y valoración clínica basal y un segundo US después de iniciar tratamiento regular.

La Técnica ultrasonográfica utilizada fue:

Las superficies articulares a evaluar son: 1ª metatarsofalángica, y rodilla bilateral cortes longitudinales y trasversales tanto en la cara ventral como dorsal.

Los tendones y bursas se examinarán de la siguiente manera:

- Codo: flexionado a 90° con la palma de la mano descansando sobre la mesa de exploración se evaluará la porción distal del tendón del tríceps.
- Rodilla: polo superior de la rótula (inserción del tendón cuádriceps), polo inferior de la rótula (tendón patelar) y la inserción del tendón patelar en la tuberosidad tibial; paciente en posición supina con las rodillas flexionadas a 30 grados.
- Tobillo: el tendón de Aquiles se examinará con el paciente en decúbito prono con los pies colgando sobre el borde de la mesa de exploración con una flexión de 90 grados, si el paciente no pudiera permanecer en decúbito prono, los talones se examinarán con el paciente en decúbito supino con las rodillas y los talones flexionados a 90 grados.

Definición de Variables de Estudio

Se describe el tipo de variable, su definición y unidad de medida en el ANEXO 1.

El tratamiento regular de los pacientes en la Cohorte GRESGO incluye hipouricemiante, generalmente alopurinol, antiinflamatorio no esteroideo, colchicina y tratamiento de las comorbilidades, es importante mencionar que el tratamiento no se consideró una variable de este estudio, porque nuestro objetivo no era evaluar la efectividad o apego del tratamiento sino el comportamiento de las lesiones elementales de gota por ultrasonido en pacientes que tuvieran a los que se les hubiera indicado un tratamiento regular.

La sensibilidad al cambio es la capacidad de un instrumento de obtener diferentes resultados en aplicaciones repetidas del mismo instrumento cuando se ha producido un cambio en el estado de salud. La sensibilidad al cambio interna se define como la capacidad de una medida para cambiar en un lapso determinado es decir la posibilidad de detectar cualquier cambio de tipo estadístico. La sensibilidad al cambio externa se define como el grado con que los cambios en una medida en tiempo se relacionan con cambios correspondientes en una medida estándar, es decir, la relación entre el cambio en la medida y el cambio en el estándar de salud externo.

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva para caracterizar a las variables de interés. Se determinó la sensibilidad al cambio interna mediante tamaño del efecto estandarizado para variables cuantitativas y prueba de rangos con signos de Wilcoxon o prueba de McNemar para variables cualitativas a si como el porcentaje de cambio; para la sensibilidad al cambio externa se compararon las variables clínicas y de imagen con Curvas ROC, previamente se realizó un ejercicio de fiabilidad con una muestra de estos pacientes con una Kappa Interobservador de 0.71 a 0.87 ($p=0.0003$) y una Kappa intraobservador de 0.80 ($p=0.0000$).

Resultados

Se les realizó US inicial y de seguimiento a 40 pacientes. En la Tabla 1 y 2 se describen sus características basales tanto clínicas como ultrasonográficas.

Tabla 1. Características Demográficas (n=40)	
Edad (años)	51.9 ± 14.2
Hombres	98%
Gota tofácea clínico	62.5%
Edad de inicio (años)	36.7 ± 13.3
Duración de la enfermedad (años)	13.3 ± 9.7
Duración de la enfermedad previo al diagnóstico (años)	6.5 RIQ 2-10
Ácido Úrico sérico mg/dL	6.5 ± 1.7

Se detectaron datos de cronicidad relacionado a daño estructural (erosiones y tofos) en el 60% de los pacientes aunque 19% de estos tenía menos de 3 años de evolución.

Al comparar actividad por Ultrasonido con la clínica, el 53% presentó señal Doppler 37% a nivel articular y 32% en tejidos blandos frente al 10% que tenían clínicamente ataque agudo de gota en ese momento con una diferencia significativa $p < 0.01$. Se detectaron Tofos por Ultrasonido en el 87% de los pacientes mientras que clínicamente sólo en el 60% con una diferencia significativa $p < 0.001$. (Tabla 2.)

Tabla 2. Alteraciones clínicas y ultrasonográficas basales	
Variable	Grupo total (%)
Por número de pacientes:	
Doble Contorno en alguna articulación	100
Presencia de tofos clínicamente	60
Presencia de tofos por Ultrasonido	87.5
Ataque agudo de gota (con criterios clínicos)	10
Pacientes con Doppler en cualquier región (actividad por Ultrasonido)	52.5
Presencia de erosiones en alguna articulación	29.4
Presencia de agregados en alguna articulación o tendón	100
Pacientes con alteración de tejidos blandos por ultrasonido	98

En el seguimiento la diferencia media entre la realización del primero y segundo ultrasonido fue de 22 ± 2.1 meses con los siguientes hallazgos:

El número total de articulaciones revisadas fueron 160, en base a esto se encontró una diferencia en el porcentaje de doble contorno del 12%, las erosiones aumentaron 36%, el tofo blando aumentó 15%, pero el tofo duro disminuyó 5%, los agregados disminuyeron 24%, similar a la disminución del derrame e hipertrofia sinovial. Otra variable importante a evaluar es que en la primera observación el 7% de las articulaciones observadas no era evaluable debido a la presencia de un tofo duro sobre ellas, lo cual disminuyó a un 1.9% en el seguimiento, permitiendo evaluar la alteración o daño en la articulación (Gráfico 1).



Específicamente en el doble contorno en base al número de articulaciones afectadas en cada individuo encontramos que el ultrasonido detecta un cambio significativo como lo resume la Tabla 3.

Gráfico 1.

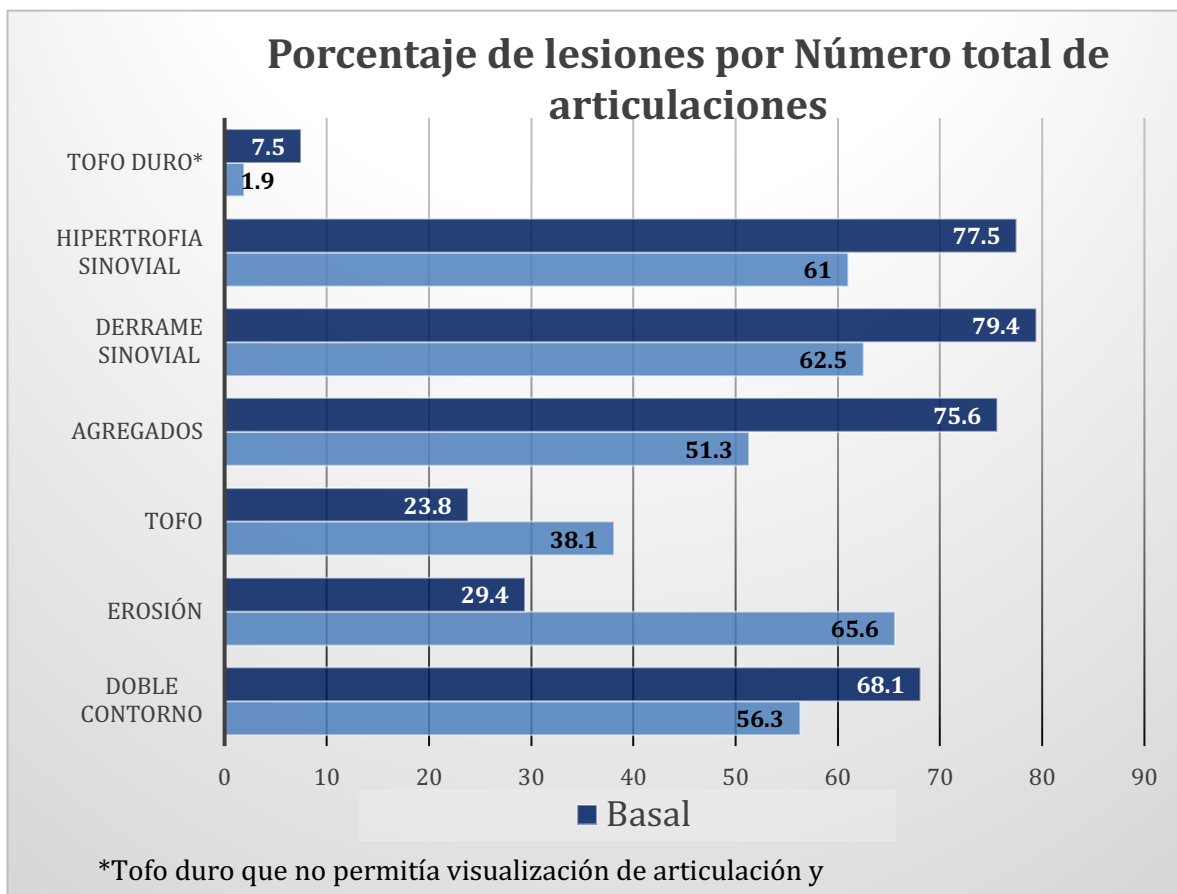


Tabla 3. Sensibilidad al cambio del Doble Contorno, por número de articulaciones, por individuo.

(n)	DC inicial	DC final	p*	% de cambio	TEE	DMS	Guyatt
Mejoría (18)	3±1	1±1	.000	-57.9 ± 20.7	2.9	1.2	1.5
Empeoramiento (10)	2±1	4±1	.000	96.7 ± 82.9	-2.4	1.3	1.9
Sin cambio (12)							

Valores de DC son medias ±DE *Prueba t pareada. DC = Doble contorno
 TEE= Tamaño del Efecto Estandarizado: fue considerado grande si era >0.8
 DMS = Diferencia Mínima Significativa

Comparación con los parámetros clínicos.

La disminución del número de articulaciones con Doble Contorno se asoció significativamente con la disminución de ácido úrico sérico, la disminución en el número de articulaciones dolorosas, la evaluación del estado general de salud, y el HAQ. (Tabla 4.)

Tabla 4. Comparación clínica

DC	Sin Mejoría	Mejoría	
Adherencia Farmacológica (%)	90 (30-100)	100 (50-100)	NS
Duración de la enfermedad (años)	12.9±9.4	13.8±10.3	NS
AU sérico seguimiento mg/dL	5.9±1.4	5.7±1.8	NS
Mejoría en el AU sérico (%)	36.4%	72.2%	p=0.025
Articulaciones dolorosas (n)	0(0,11)	1(0-20)	NS
ΔAD	0 (-11, 1)	0(-17, 4)	P=0.30
Articulaciones inflamadas (n)	0(0-1)	0	NS
Articulaciones limitadas (n)	0 (0-9)	0 (0-4)	NS
EVA dolor (0-10)	3.4±3.3	1.8±2	NS
EGS (0-10)	2.8±2.1	3.1±2.9	NS
ΔEGS	0 (-6, 5)	2(-3,5)	p=0.034
EVAm (0-10)	3.9±2.9	2.1±1.9	NS
HAQ	0.3±0.3	0.3±0.7	NS
ΔHAQ	0(-1, 1.95)	0.25(-3,1.5)	P=0.006

DC: Doble contorno; AU: ácido úrico; EVA: escala visual análoga del paciente; EGS estado general de salud del paciente; EVAm: escala visual análoga del médico; HAQ Health Assessment Questionnaire

Por último, determinamos una buena sensibilidad al cambio externa del DC, tomando como estándar de oro a la respuesta del ácido úrico sérico, observando un área bajo la curva de 0.72 (Gráfico 2.)

Gráfico 2. Sensibilidad al cambio externa de DC frente a la respuesta de AU sérico.

AUC: 0.72

Discusión

Comprobamos nuestra hipótesis al encontrar un porcentaje de cambio del doble contorno mayor del 20% tanto en aquellos pacientes que empeoran como en aquellos que mejoran, por lo que el doble contorno parece ser una lesión ultrasonográfica útil en el seguimiento de los pacientes. A comparación de otros estudios esta disminución fue mucho menor a la publicada, en el estudio recientemente publicado por Peiteado disminuyó de 74 a 28.6%, probablemente esta diferencia se deba a que los pacientes de gota de nuestra clínica tienen un alto índice de desapego y abandono del tratamiento y seguimiento (Aproximadamente el 30% abandona la consulta), además en base a la información basal de nuestros pacientes, la clínica de gota del Hospital General de México se caracteriza por tener pacientes con mayor gravedad en cuanto al tiempo de evolución, niveles de ácido úrico, número y consistencia de tofos comparada con otras partes del mundo incluso de México, ejemplo de esto es la presencia del doble contorno y derrame sinovial, frente a la de otros estudios donde a pesar de que su prevalencia es alta (60-85%) es menor a la nuestra, además de que nosotros incluimos pacientes que mejoraban y empeoraban, haciendo un subanálisis el porcentaje de cambio en aquellos que mejoraron es equivalente al estudio realizado por Peiteado, con la fortaleza de que nosotros también calculamos el porcentaje de cambio en los pacientes que empeoraron (96.7%).(39)

Al igual que en este estudio observamos asociación de la disminución del doble contorno con la mejoría en el ácido úrico sérico, pero además nosotros demostramos existe asociación entre la disminución del doble contorno y el cambio en el número de articulaciones dolorosas, HAQ y evaluación del paciente de su estado general de salud.

Al igual que los estudios clínicos donde se midió el diámetro del tofo antes y después del tratamiento observamos una reducción del área de éste, pero los estudios clínicos reportan una disminución del 50 al 83% mientras que nosotros observamos del 12%, esto es probablemente debido a que con el ultrasonido se puede precisar mejor el área ya que se puede observar profundidad a diferencia de la clínica donde solo se puede medir longitud y elevación sobre la piel.

Otro beneficio del Ultrasonido que podemos observar en este estudio es la presencia de agregados, tanto en articulación como tendón los cuales son considerados depósitos de cristales, aquí pudimos observar su desaparición en el 10% de regiones.

Comparando con otros estudios de imagen tanto la radiografía como la tomografía de energía dual (DECT) no se ha validado como una herramienta sensible al cambio. Sino en cambio el estudio de Rajan demuestra que en DECT el error de medida es grande (0.91cm^3), mientras que el error de medida del ultrasonido calculado en este estudio es de 0.38 (40).

Llama la atención se observó un incremento de las erosiones sugiriendo otros factores además de la hiperuricemia implicados en la inflamación y destrucción articular en gota.

Dentro de las fortalezas de nuestro estudio es el tamaño de muestra ya que es el estudio que ha presentado mayor número de pacientes y articulaciones revisadas, además de que consideramos importante evaluar tejidos blandos (tendones y bursas) en el seguimiento de nuestros pacientes y que pudimos incluir pacientes que mejoraban como empeoraban, pudiendo así comparar su sensibilidad al cambio externa frente al cambio del ácido úrico sérico (AUC 0.72).

Es el primer estudio que demuestra la sensibilidad al cambio externa del doble contorno (AUC.72), así como la disminución de los agregados de un 75 a un 51%.

Como limitaciones en nuestro estudio a comparación del estudio recientemente publicado de Peiteado la evaluación ultrasonográfica sólo se realizó al inicio y al final del estudio y no existieron evaluaciones intermedias para observar la velocidad de cambio, y tener un control más estricto en el tratamiento y seguimiento de los pacientes. Es importante estudiar la sensibilidad al cambio del resto de lesiones por ultrasonido, y realizar un constructo para mejorar su área bajo la curva y posteriormente creemos es necesario se realicen estudios de costo - efectividad, y costo - beneficio para saber si el ultrasonido es una herramienta viable en el seguimiento de los pacientes con gota.

Conclusiones

Este estudio sugiere que el ultrasonido es una herramienta útil como medida de desenlace para la evaluación de respuesta a largo plazo en pacientes con gota, ya que se observó una disminución de más del 20% en el doble contorno y del 10% en tofo asociado al control de la hiperuricemia. Además de demostrar la sensibilidad externa del doble contorno comparada con el cambio en los niveles séricos de ácido úrico.

En este estudio el Ultrasonido detectó mayor actividad de la enfermedad que la clínica además de un involucro importante a nivel de tejidos blandos sugiriendo se realice su revisión rutinaria por ultrasonido.

Bibliografía

1. Roddy E, Choi H. Epidemiology of gout. *Rheum Dis Clin N Am*. 2014; 40: 155-175.
2. Kim KY, Ralph Schumacher H, Hunsche E, Wertheimer AI, Kong SX. A literature review of the epidemiology and treatment of acute gout. *Clin Ther*. 2003; 25:1593–617.
3. Zhang W, Doherty M, Pascual E, Bardin T, Barskova V, Conaghan P, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2006; 65:1301-11.
4. Vázquez-Mellado J, Hernández-Cuevas CB, Alvarez-Hernández E, Ventura-Rios L, Peláez-Ballestas I, Casasola-Vargas J, et al. The diagnostic value of the proposal for clinical gout diagnosis (CGD). *Clin Rheumatol*. 2012; 31:429-34.
5. Gaffo AL, Schumacher HR, Saag KG, Taylor WJ, Dinnella J, Outman R, et al. Developing a provisional definition of flare in patients with established gout. *Arthritis Rheum*. 2012; 64:1508-17.
6. Dalbeth N, Doyle AJ. Imaging in gout: an overview. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012; 26:823-38.
7. Gerster JC, Landry M, Dufresne L, Meuwly JY. Imaging of tophaceous gout: computed tomography provides specific images compared with magnetic resonance imaging and ultrasonography. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:52-4.
8. Thiele RG, Schlesinger N. Diagnosis of gout by ultrasound. *Rheumatology*. 2007;46:1116-21
9. Wright SA, Filippucci E, McVeigh C, Grey A, McCarron M, Grassi W, et al. High-resolution ultrasonography of the first metatarsal phalangeal joint in gout: a controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66:859-64.

10. Schueller-Weidekamm C, Schueller G, Aringer M, Weber M, Kainberger F. Impact of sonography in gouty arthritis: comparison with conventional radiography, clinical examination, and laboratory findings. *Eur J Radiol.* 2007;62:437-43.
11. Pérez-Ruiz, F, Martin, I.; Canteli, B. Ultrasonographic measurement of tophi as an outcome measure for chronic gout. *J. Rheumatol.* 2007;34, 1888–1893.
12. Rettenbacher T, Ennemoser S, Weirich H, Ulmer H, Hartig F, Klotz W, et al. Diagnostic imaging of gout: comparison of high-resolution US versus conventional X-ray. *Eur Radiol.* 2008; 18:621–30.
13. Filippucci E, Riveros MG, Georgescu D, Salaffi F, Grassi W. Hyaline cartilage involvement in patients with gout and calcium pyrophosphate deposition disease. An ultrasound study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2009; 17:178–81
14. Carter JD, Kedar RP, Anderson SR, Osorio AH, Albritton NL, Gnanashanmugam S, et al. An analysis of MRI and ultrasound imaging in patients with gout who have normal plain radiographs. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:1442-6.
15. Filippucci E, Scire CA, Delle Sedie A, Iagnocco A, Riente L, Meenagh G, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist XXV: sonographic assessment of the knee on patients with gout and calcium pyrophosphate deposition disease. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:2–5.
16. Thiele RG, Schlesinger N. Ultrasonography shows disappearance of monosodium urate crystal deposition on hyaline cartilage after sustained normouricemia is achieved. *Rheumatol Int.* 2010; 30:495–503
17. Pineda C, Amezcua-Guerra LM, Solano C, Rodriguez-Henríquez P, Hernández-Díaz C, Vargas A, et al. Joint and tendon subclinical involvement suggestive of gouty arthritis in asymptomatic hyperuricemia: an ultrasound controlled study. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R4.
18. Ottaviani S, Allard A, Bardin T, Richette P. An exploratory ultrasound study of early gout. *Clin Exp Rheumatol.* 2011; 29:816-21.

19. Filippucci E, Meenagh G, Delle Sedie A, Sakellariou G, Iagnocco A, Riente L, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist XXXVI. Sonographic assessment of the foot in gout patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29:901-5.
20. Howard RG, Pillinger MH, Gyftopoulos S, Thiele RG, Swearingen CJ, Samuels J. Reproducibility of musculoskeletal ultrasound for determining monosodium urate deposition: concordance between readers. *Arthritis Care Res*. 2011;63:1456–62.
21. Kuo-Lung Lai, Ying-Ming Chiu. Role of Ultrasonography in Diagnosing Gouty Arthritis. *J Med Ultrasound*. 2011;19:7–13.
22. Ottaviani S, Richette P, Allard A, Ora J, Bardin T. Ultrasonography in gout: a case-control study. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30:499-504.
23. Peiteado D, De Miguel E, Villalba A, Ordóñez MC, Castillo C, Martín-Mola E. Value of a short four-joint ultrasound test for gout diagnosis: a pilot study. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30:830-7.
24. Gutiérrez M, Di Geso L, Rovisco J, Di Carlo M, Ariani A, Filippucci E, et al. Ultrasound learning curve in gout: a disease-oriented training program. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:1265-74.
25. Filippucci E, Delle Sedie A, Riente L, Di Geso L, Carli L, Ceccarelli F, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist. XLVII. Ultrasound of the shoulder in patients with gout and calcium pyrophosphate deposition disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2013; 31:659-64.
26. Roddy E, Menon A, Hall A, Datta P, Packham J. Polyarticular sonographic assessment of gout: a hospital-based cross-sectional study. *Joint Bone Spine*. 2013;80:295-300.
27. Naredo E, Uson J, Jiménez-Palop M, Martínez A, Vicente E, Brito E, et al. Ultrasound-detected musculoskeletal urate crystal deposition: which joints and what findings should be assessed for diagnosing gout? *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1522-8.

28. Huppertz A, Hermann KG, Diekhoff T, Wagner M, Hamm B, Schmidt WA. Systemic staging for urate crystal deposits with dual-energy CT and ultrasound in patients with suspected gout. *Rheumatol Int.* 2014;34:763-71.
29. Gruber M, Bodner G, Rath E, Supp G, Weber M, Schueller-Weidekamm C. Dual-energy computed tomography compared with ultrasound in the diagnosis of gout. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:173-9.
30. Lamers-Karnebeek FB, Van Riel PL, Jansen TL. Additive value for ultrasonographic signal in a screening algorithm for patients presenting with acute mono-/oligoarthritis in whom gout is suspected. *Clin Rheumatol.* 2014;33:555-9.
31. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D'Agostino MA, et al; OMERACT 7 Special Interest Group. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol.* 2005;32:2485-7. Erratum in: *J Rheumatol.* 2006;33:440.
32. Schueller-Weidekamm C, Krestan C, Schueller G, Kapral T, Aletaha D, Kainberger F. Power Doppler sonography and pulse-inversion harmonic imaging in evaluation of rheumatoid arthritis synovitis. *Am J Roentgenol.* 2007;188:504e8
33. Backhaus M, Burmester GR, Gerber T, Grassi W, Machold KP, Swen WA, et al. Group for Musculoskeletal Ultrasound in the EULAR Standing Committee on International Clinical Studies including Therapeutic Trials: Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2001, 60:641-649.
34. Rubin JM, Adler RS, Fowlkes JB, Spratt S, Pallister JE, Chen JF, et al. Fractional moving blood volume: estimation with power Doppler US. *Radiology.* 1995; 197:183-90.
35. de Miguel E, Puig J, Castillo C, Peiteado D, Torres R, Martín-Mola E. Diagnosis of gout in patients with asymptomatic hyperuricaemia: a pilot ultrasound study. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71: 157-8

36. Peiteado D, Villalba A, Martín-Mola, de Miguel E. Reduction but no disappearance of Doppler signal after two years of treatment for gout. Do we need a more intensive treatment? *Clin Exp Rheum* 2015; 33:385-90
37. Gutierrez M, Schmidt W, Thiele R, Keen H, Kaeley G, Naredo E et al. International Consensus for ultrasound lesions in gout: results of Delphi process and web-reliability exercise. *J. Rheumatol.* 2015; 54:1797-805.
38. Wallace SL, Robinson H, Masi AT et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum* 1977; 20:895-900.
39. Peiteado D, Villalba A, Martín-Mola E, Balsa A, De Miguel E. Ultrasound sensitivity to changes in gout: a longitudinal study after two years of treatment. *Clin Exp Rheumatol.* 2017. [Epub ahead of print]
40. Rajan A, Aati O., Kalluru R., Gamble G., Horne A., Doyle A., et al. Lack of change in urate deposition by dual-energy computed tomography among clinically stable patients with long-standing tophaceous gout: a prospective longitudinal study. *Arthritis Research & Therapy* 2013, 15:R160 .

Anexos relacionados con formatos de recolección de datos, etc.

- 1) Definiciones operacionales.
- 2) Hoja de recolección de datos

ANEXO 1

Variable	Tipo	Definición	Unidad de medida
Independiente			
Ataque agudo de gota	Nominal	3 de 4 de los siguientes criterios: reporte de ataque agudo por el paciente, al menos una articulación inflamada, al menos una articulación caliente, y dolor en reposo >3 (EVA)	0. Ausente 1. Presente
	Discreta	Número de ataques agudos en último año	
Tiempo de evolución gota	Discreta	Desde el primer ataque agudo de gota hasta la fecha en que se realiza US	Años
Tiempo con el tratamiento	Discreta	Tiempo en meses con el tratamiento	Meses
Tiempo desde último US	Discreta	Tiempo en meses desde último Ultrasonido	Meses
Dosis de alopurinol	Discreta	Dosis máxima de alopurinol	mg/día
Ácido Úrico	Continua	Nivel sérico de Ácido úrico	mg/dL
Clase funcional	Ordinal	Clase funcional Steinbrocker modificada, manifestada por el paciente	1 al 4

		1. Sin limitación funcional. 2.Limitado para actividades sociales o recreacionales, pero realiza actividades de la vida diaria 3. Limitado en actividades de la vida diaria pero sin dificultad en las tareas de autocuidado 4. Limitado en todas sus actividades.	
Número de articulaciones dolorosas	Discreta	Número de articulaciones dolorosas a la exploración en cada visita	
Número de articulaciones inflamadas	Discreta	Número de articulaciones inflamadas a la exploración en cada visita	
Presencia de tofos	Nominal	Presencia de tofos clínicamente	2. Ausente 3. Presente
Tamaño de tofo mayor	Continua	Tamaño de tofo mayor medido con cinta métrica, vernier y compás	mm
EVA del médico	Discreta	Escala visual análoga de salud medida por médico	cm (0-10)
EVA del paciente	Discreta	Escala visual análoga de salud y de dolor medida por el paciente	cm (0-10)
Dependiente			
Doble contorno:	Ordinal	Definición OMERACT: Banda hiperecoica anormal sobre el margen superficial del cartílago articular hialino, independiente del ángulo de insonación, el cual puede ser irregular o regular, continuo o	0 al 4.

		intermitente y puede distinguirse del signo de interfase del cartílago. Porcentaje cubierto del cartílago articular observable por USG <ul style="list-style-type: none"> • ausente • presente pero $\leq 25\%$ • presente pero $> 25\%$ y $\leq 50\%$ • presente pero $> 50\%$ y $< 80\%$ • presente pero $\geq 80\%$ 	
Erosión ósea	Nominal	Definición OMERACT: interrupción intraarticular del perfil óseo que se detecta en al menos 2 planos perpendiculares	0. Ausente 1. Presente
Tofo	Nominal	Definición OMERACT: Agregado hipo o hiperecoico circunscrito, heterogéneo que puede ir acompañado de sombra acústico o por un pequeño halo anecoico.	0. Ausente 1. Presente
	Nominal	Consistencia 1. Blando, lesión heterogénea, hiper o hipoecoica de bordes delimitados, generalmente rodeada de un halo hipoecoico. 2. Duro, lesión hiperecoica con sombra acústica que no permite observar por debajo de ella.	1. Blando 2. Duro
	Continua	Medida en área del tofo	mm ²
Agregados	Nominal	Definición OMERACT: Focos heterogéneos hiperecoicos que	0. Ausente 1. Presente

		mantienen un alto grado de reflectividad incluso cuando los ajustes de la ganancia se disminuyen o si el ángulo de insonación se cambia, en ocasiones pueden reflejar sombra acústica.	
Derrame sinovial	Nominal	Definición OMERACT: Material anormal hipoecoico o anecoico intraarticular, que es desplazable y compresible.	0. Ausente 1. Presente
Hipertrofia sinovial	Nominal	Definición OMERACT: Tejido hipoecoico poco compresible que puede tener señal Doppler	0. Ausente 1. Presente
Señal Doppler de poder en articulación	Ordinal	La ganancia Doppler se ajustará a un nivel justo cuando no se observe señal debajo de la cortical. Grado 0: sin flujo en la sinovial, Grado 1: señal solitaria, Grado 2: señal confluyente en menos de la mitad del área articular Grado 3: señal en más de la mitad del área articular.	Grado 0 a 3
Entesopatía	Nominal	Anormalidad hipoecoica y/o engrosamiento del tendón o ligamento en su inserción ósea (puede ocasionalmente contener focos hiperecoicos consistentes con calcificaciones), visto en 2 planos perpendiculares que puede tener	0. Ausente 1. Presente

		señal Doppler y /o cambios óseos incluyendo entesofitos erosiones o irregularidades.	
Calcificación en tendón	Nominal	Presencia de lesión hiperecoica con sombra acústica en tendón.	0. Ausente Presente
Tofo en tendón	Nominal	Presencia de tofo (previamente definido) en tendón.	0. Ausente 1. Presente
Señal Doppler en tendón	Nominal	Visualización por ecografía de imágenes en color en el sitio donde hay flujo de pequeños vasos. En este caso dentro de tendón.	0. Ausente 1. Presente
Bursitis	Nominal	Se define como un área circunscrita, bien delimitada, hipo o anecoica localizada en el sitio anatómico de la bursa; la cual puede comprimirse. Las dimensiones de las bursas se obtendrán en un eje corto y un eje largo, considerándose normal ≤ 2 mm en el eje corto	0. Ausente 1. Presente
Señal Doppler en bursa	Nominal semicuantitativa	Visualización por ecografía de imágenes en color en el sitio donde hay flujo de pequeños vasos. En este caso dentro de bursa.	0. Ausente 1. Presente

ANEXO 2 Hoja de Recolección de datos

Paciente:

Fecha:

Articulación	Rodilla der	Rodilla izq
Doble Contorno	(0) (1) (2) (3) (4)	(0) (1) (2) (3) (4)
Erosión	(0) (1)	(0) (1)
Tofo presencia	(0) (1)	(0) (1)
Consistencia (1 blando, 2 duro)	(1) (2)	(1) (2)
Área		
Agregados	(0) (1)	(0) (1)
Derrame Sinovial	(0) (1)	(0) (1)
Hipertrofia Sinovial	(0) (1)	(0) (1)
Señal Doppler	(0) (1) (2) (3)	(0) (1) (2) (3)
	1ª MTF der	1ª MTF izq
Doble Contorno	(0) (1) (2) (3) (4)	(0) (1) (2) (3) (4)
Erosión	(0) (1)	(0) (1)
Tofo presencia	(0) (1)	(0) (1)
Consistencia (1 blando, 2 duro)	(1) (2)	(1) (2)
Area		
Agregados	(0) (1)	(0) (1)
Derrame Sinovial	(0) (1)	(0) (1)
Hipertrofia Sinovial	(0) (1)	(0) (1)
Señal Doppler	(0) (1) (2) (3)	(0) (1) (2) (3)

Articulación	Cualquiera
Doble Contorno	(0) (1)
Erosión	(0) (1)
Tofo presencia	(0) (1)
Agregados	(0) (1)
Derrame Sinovial	(0) (1)
Hipertrofia Sinovial	(0) (1)
Señal Doppler	(0) (1)

Tejidos Blandos

Rodilla der		Rodilla	izq
Tendón cuádriceps		Tendón	cuádriceps
Entesopatía	(0) (1)	Entesopatía	(0) (1)
Calcificación	(0) (1)	Calcificación	(0) (1)
Tofo	(0) (1)	Tofo	(0) (1)
Señal Doppler	(0) (1)	Señal Doppler	(0) (1)
Tendón rotuliano prox		Tendón	Rotuliano prox
Entesopatía	(0) (1)	Entesopatía	(0) (1)
Calcificación	(0) (1)	Calcificación	(0) (1)
Tofo	(0) (1)	Tofo	(0) (1)
Señal Doppler	(0) (1)	Señal Doppler	(0) (1)
Tendón rotuliano dist		Tendón	Rotuliano dist
Entesopatía	(0) (1)	Entesopatía	(0) (1)
Calcificación	(0) (1)	Calcificación	(0) (1)
Tofo	(0) (1)	Tofo	(0) (1)
Señal Doppler	(0) (1)	Señal Doppler	(0) (1)
Bursa suprapatelar		Bursa suprapatelar	
Bursitis	(0) (1) mm ²	Bursitis	(0) (1) mm ²
Señal Doppler	(0) (1)	Señal Doppler	(0) (1)

Bursa infrapatelar			Bursa infrapatelar		
Bursitis	(0) (1)	mm ²	Bursitis	(0) (1)	mm ²
Señal Doppler	(0) (1)		Señal Doppler	(0) (1)	
Pie der			Pie izq		
Tendón Aquileo			Tendón Aquileo		
Entesopatía	(0) (1)		Entesopatía	(0) (1)	
Calcificación	(0) (1)		Calcificación	(0) (1)	
Tofo	(0) (1)		Tofo	(0) (1)	
Señal Doppler	(0) (1)		Señal Doppler	(0) (1)	
Bursa retro			Bursa retro		
Bursitis	(0) (1)	mm ²	Bursitis	(0) (1)	mm ²
Señal Doppler	(0) (1)		Señal Doppler	(0) (1)	
Bursa infra			Bursa infra		
Bursitis	(0) (1)	mm ²	Bursitis	(0) (1)	mm ²
Señal Doppler	(0) (1)		Señal Doppler	(0) (1)	
Tendón tríceps der			Tendón tríceps izq		
Entesopatía	(0) (1)		Entesopatía	(0) (1)	
Calcificación	(0) (1)		Calcificación	(0) (1)	
Tofo	(0) (1)		Tofo	(0) (1)	
Señal Doppler	(0) (1)		Señal Doppler	(0) (1)	
Bursa olecraneana der			Bursa olecraneana izq		
Bursitis	(0) (1)	mm ²	Bursitis	(0) (1)	mm ²
Señal Doppler	(0) (1)		Señal Doppler	(0) (1)	

Tendón	Cualquiera
Entesopatía	(0) (1)
Calcificación	(0) (1)
Tofo	(0) (1)
Señal Doppler	(0) (1)
Bursa	Cualquiera
Bursitis	(0) (1)
Señal Doppler	(0) (1)

Tiempo de evolución gota	Meses
Tiempo con el tratamiento	Meses
Tiempo desde último US	Meses
Dosis de alopurinol	mg/día
Acido Úrico	mg/dL
Clase funcional	(1) (2) (3) (4)
Ataque agudo	(0) (1)
Número en último año	
Número de articulaciones dolorosas	
Número de articulaciones inflamadas	
Presencia de tofos	(0) (1)
Tamaño de tofo mayor	mm
EVA del médico	cm (0-10)
EVA del paciente	cm (0-10)