

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ

**“Pacientes con artritis reumatoide seronegativa tienen
diferente fenotipo articular que los pacientes
seropositivos.”**

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA PODER OBTENER EL TÍTULO EN REUMATOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. NATALIA CARBONELL BOBADILLA

ASESOR DE TESIS:

Luis H. Silveira Torre

COASESOR DE TESIS:

Luis Manuel Amezcua Guerra



Dirección de Enseñanza

CIUDAD DE MÉXICO, 19 DE JULIO DE 2022



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.



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez
Renacimiento de la excelencia

Ciudad de México, 20 de julio 2022


Dr. Gerhard Heinze Martin

Jefe de la Subdivisión de Especializaciones Médicas de Posgrado
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México
Presente.

Por medio de la presente hago constar que el Proyecto de Investigación titulado: **PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE SERONEGATIVA TIENEN DIFERENTE FENOTIPO ARTICULAR QUE LOS PACIENTES SEROPOSITIVOS**, presentado por la Dra. Natalia Carbonell Bobadilla, médico residente que cursa la Especialidad en Reumatología, ha sido aceptado por el Comité de Investigación de la Dirección de Enseñanza de este Instituto, cumpliendo con los requisitos para la titulación.

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

Atentamente,


Dr. Carlos R. Sierra Fernández
Director de Enseñanza



Dirección de Enseñanza

CSF/mmhm

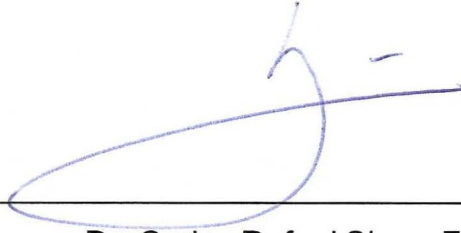
Juan Badiano No.1, Cx.1. Sección XVI, CP. 14080, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México.

Tel: (55) 5573 2011 www.cardiologia.org.mx



2022 Flores
Año de **Magón**
PRECURSOR DE LA REVOLUCIÓN MEXICANA

“Pacientes con artritis reumatoide seronegativa tienen diferente fenotipo articular que los pacientes seropositivos.”



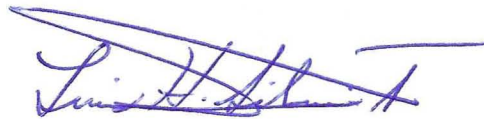
Dr. Carlos Rafael Sierra Fernández
Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez



Dirección de Enseñanza



Dr. Manuel Martínez-Lavín
Jefe de Departamento de Reumatología
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez



Dr. Luis Humberto Silveira Torre
Médico adjunto del Departamento de Reumatología
Asesor de tesis
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Dr. Luis Manuel Amezcua Guerra
Jefe de Inmunología
Coasesor de tesis
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Dra. Natalia Carbonell Bobadilla
Residente de segundo año de Reumatología
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez



Dirección de Enseñanza

ÍNDICE

Introducción.....	5
Material y métodos.....	7
Pacientes.....	7
Valoración clínica y de laboratorio.....	8
Valoración del ultrasonido.....	8
Interpretación del ultrasonido.....	9
Análisis estadístico.....	10
Resultados.....	10
Valoración clínica.....	11
Escala de riesgo cardiovascular.....	17
Valoración por ultrasonido.....	18
Discusión.....	24
Conclusiones.....	29
Referencias.....	30

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica que afecta aproximadamente el 1% de la población. En México, la prevalencia ha sido estimada hasta de 1.6%, según la metodología COPCORD (1). La AR se clasifica según la positividad del factor reumatoide (RF) y/o los anticuerpos antiproteínas citrulinadas (AAPC). Aunque la AR seronegativa (ARSN) parece ser menos grave en su curso clínico que la AR seropositiva (ARSP), existe controversia porque hay estudios en que estas diferencias no existen. Además, el 20-30% de los pacientes con AR no tiene FR o AAPC, y la AR erosiva puede ocurrir sin estos anticuerpos. Mouterde et. al. describieron el curso de la enfermedad en pacientes sin FR o AAPC en una cohorte de pacientes con artritis inflamatoria. Este estudio de cohorte ESPOR incluyó 748 pacientes y mostró que, en su seguimiento en 3 años, los pacientes seronegativos tienen un promedio de actividad de la enfermedad y calidad de vida similar a los observados en los pacientes seropositivos. En contraste, la proporción de pacientes que lograron remisión de la enfermedad fue similar. A pesar de esto, la escala modificada de Sharp y la progresión radiográfica a 3 años fue menor en el grupo de ARSN. Estos pacientes usaron menos fármacos modificadores de la enfermedad (FARME) convencionales y biológicos, así como glucocorticoides, que los pacientes seropositivos (2).

Actualmente no está claro si los pacientes seropositivos tienen un peor curso de la enfermedad que los seronegativos en las mediciones de actividad de la enfermedad y en los desenlaces radiológicos. Algunos estudios han reportado mayor gravedad de la enfermedad y alteración en la función en pacientes seropositivos, tanto en la presentación

de la enfermedad como después del tratamiento con FARME (3). En contraste, otros estudios han reportado que los pacientes seronegativos tienen mayor actividad inflamatoria que los seropositivos, valorado por ultrasonido (US) y radiografías (4,5). Estas discrepancias pueden ser atribuidas a las diferencias en las poblaciones de los pacientes estudiados, los criterios de inclusión, y las medidas de actividad de la enfermedad en los diferentes estudios. Choi et. al. demostraron que los pacientes seronegativos manifestaron mayor actividad en el inicio de la enfermedad, con mejor respuesta a FARME que los pacientes seropositivos (6).

Los pacientes con AR tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) que la población general (7). La dislipidemia, la diabetes, los antecedentes familiares de ECV y un índice de masa corporal aumentado, son factores de riesgo adicionales en pacientes con AR (8). Los datos sugieren que los factores relacionados con la AR, como la inflamación sostenida, también aumenta el riesgo en estos pacientes (9). La mortalidad cardiovascular se ha asociado con los niveles de inflamación, el alelo HLA-DRB1*0404 (10), el uso de glucocorticoides (11), y la presencia de los anticuerpos característicos de AR (12). Los niveles altos de proteína C reactiva (PCR) en los pacientes con AR correlacionan con los niveles bajos de colesterol total, el colesterol LDL y el colesterol HDL; asimismo, la elevación de la PCR está asociada con aumento del riesgo cardiovascular (13). Existen varios algoritmos que cuantifican el riesgo cardiovascular, que se pueden usar en la población general, y que se pueden aplicar en pacientes con AR. Estas calculadoras usan parámetros tradicionales como la edad, el género, la presión arterial, el tabaquismo, los

niveles de colesterol y la diabetes, para calcular el riesgo cardiovascular (14). Los modelos de predicción de riesgo proveen un punto de inicio importante para iniciar la prevención primaria del riesgo cardiovascular.

Este estudio intenta valorar si los pacientes seronegativos tienen menor gravedad de la enfermedad que los pacientes seropositivos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Estudio observacional, transversal, que incluyó a pacientes consecutivos diagnosticados con AR según los criterios de clasificación del Colegio Estadounidense de Reumatología y la Alianza Europea de Asociaciones para la Reumatología (ACR/EULAR por sus siglas en inglés) de 2010 (15), que acudieron a la consulta de reumatología en un centro de atención terciaria. Los pacientes se dividieron en dos grupos según su estatus de anticuerpos. Pacientes con síndrome de superposición, neoplasias malignas, infección por virus de hepatitis B o C, HIV, otras infecciones activas, o que recibieron rituximab en el último año, fueron excluidos.

El comité de ética local aprobó el protocolo. El estudio se realizó siguiendo la Declaración de Helsinki. Los pacientes aceptaron participar, autorizando el uso de datos clínicos, de laboratorio y de imagen para propósitos de investigación.

Valoración clínica y de laboratorio

Todos los pacientes tuvieron evaluación detallada, incluyendo la realización del historial médico, el examen musculoesquelético, la evaluación por ultrasonido y los estudios de laboratorio. Los pacientes se clasificaron como seropositivos si tenían FR o AAPC positivos, y seronegativos, si ambos anticuerpos se encontraban negativos. Además, se registraron las variables sociodemográficas, la edad del inicio de los síntomas articulares, la edad al diagnóstico, el hábito tabáquico y el índice de masa corporal. Los estudios de laboratorio se recolectaron, incluyendo plaquetas, leucocitos, PCR y velocidad de sedimentación globular (VSG). Finalmente, se registraron las terapias farmacológicas al tiempo del estudio. La extensión de la actividad de la enfermedad se evaluó usando la escala de actividad DAS28-PCR de 3 elementos, el índice de actividad clínica de la enfermedad (CDAI), y el índice simplificado de actividad de la enfermedad (SDAI).

SE calculó el riesgo cardiovascular a diez años, utilizando las calculadoras en línea *QRISK*[®]3-2018, la escala de riesgo de Framingham, la escala de riesgo de Reynolds y el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica de 2013 (ASCVD).

Valoración por ultrasonido

El ultrasonido musculoesquelético (US) se realizó utilizando un sistema MyLab-X7 (Esaote Biomédica, Génova, Italia) equipado con un transductor lineal de banda ancha de 6-18 MHz. Dos reumatólogos (CP y CSF) entrenados en US, cegados a los datos clínicos y de laboratorio, realizaron los estudios. El examen bilateral de US se realizó en los carpos, la segunda y la tercera articulación metacarpofalángicas (MCF), el codo (recesos anterior y

posterior), la rodilla (recesos suprapatelar y lateral parapatelar) y el tobillo (receso anterior, tendón peroneo y tibial posterior) (16).

Todos los estudios de ultrasonido se realizaron utilizando una técnica multiplanar según las guías de la EULAR (17). La valoración de la inflamación y la neovascularidad de las articulaciones y los tendones fue lograda por *Doppler Poder* (DP) con la frecuencia de repetición de pulso de 750 kHz y una frecuencia de Doppler entre 6-8 MHz. Se puso especial atención en evitar colocar presión innecesaria con la sonda y en mantener el relajamiento de los tendones.

Interpretación del ultrasonido

Se utilizaron las definiciones actuales de OMERACT (Medidas de resultados en reumatología), por patología ultrasonográfica y lesiones elementales de trastornos reumáticos (18). Además, las imágenes se calificaron para sinovitis y escala de grises (EG) y DP según el sistema de puntaje de EULAR-OMERACT, que divide la gravedad de la sinovitis y la intensidad de las señales de DP de normal (grado 0) a grave (grado 3) (19). Se calculó un puntaje global de EG y señal DP con la suma de sinovitis en EG, sinovitis en el DP y tenosinovitis en la EG y tenosinovitis en el DP, con un rango de puntajes de 0-36 para sinovitis por EG, 0-36 para sinovitis por DP, 0-12 para tenosinovitis por EG y 0-12 para tenosinovitis por DP.

Análisis estadístico

Las variables discretas fueron descritas usando proporciones y porcentajes, y las diferencias fueron evaluadas utilizando la prueba de la Chi-cuadrada. Las medias \pm desviaciones estándar (DE) o las medianas con rango intercuartílico (RIC) fueron usadas para describir las variables continuas; las diferencias fueron evaluadas utilizando la prueba de T de Student o la prueba de U de Mann-Whitney, respectivamente.

Los análisis fueron de dos colas, y el valor de $p < 0.05$ se estableció para la significancia. La versión del programa de Graph Pad Prism 9.3.1 (Graph Pad Inc, La Jolla, CA, USA) fue utilizado para los cálculos.

RESULTADOS

Se enrolaron 114 pacientes entre el 1 de julio de 2019 y el 28 de mayo de 2022 (Tablas 1 y 2). De ellos, 85 pacientes fueron seropositivos (76% mujeres) y 29 pacientes fueron negativos (93% mujeres). Los pacientes seronegativos tuvieron mayor edad al inicio de la enfermedad (54 ± 11 años vs. $43 \pm$ años; $p < 0.001$), aunque tenían una duración similar, por lo que el promedio de edad al reclutamiento fue significativamente mayor (63 ± 9 años vs. 54 ± 13 años; $p < 0.001$). En contraste, la frecuencia de diabetes, sobrepeso y obesidad, hipertensión e historia de enfermedad arterial coronaria, fue similar. Tampoco encontramos diferencias en el grado de actividad de la enfermedad o en el uso de FARME, a excepción del mayor uso de sulfasalazina en seropositivos (47% vs. 17%; $p = 0.004$). La frecuencia de uso (36% vs. 10%; $p = 0.007$) y el promedio de la dosis de prednisona (7.5 mg/día vs 2.5 mg/día; $p = 0.033$) fue mayor en los pacientes seropositivos.

Valoración clínica

La extensión de la actividad de la enfermedad y las manifestaciones extraarticulares fueron similares en ambos grupos de estudio (Tablas 1 y 2). Los estudios de laboratorio mostraron que los pacientes seropositivos tuvieron mayores cuentas de leucocitos ($6.9 \pm 2.0 \times 10^3$ vs. $5.8 \pm 1.5 \times 10^3$; $p = 0.009$) y neutrófilos ($4.4 \pm 1.8 \times 10^3$ vs. $3.5 \pm 1.2 \times 10^3$; $p = 0.011$), resultando en una relación de neutrófilos /linfocitos mayor (2.9 ± 1.7 vs. 2.1 ± 0.8 ; $p = 0.036$). En contraste, otros tipos celulares además de los leucocitos, la glucosa, creatinina, albúmina, y lípidos fueron similares entre los pacientes. No hubo diferencias observadas en las proteínas de fase aguda.

Tabla 1. Características clínicas y de laboratorio de pacientes con artritis reumatoide.

	Pacientes seropositivos (n=85)	Pacientes seronegativos (n=29)	<i>p</i>
Edad, años	54 ± 13	63 ± 9	<0.001
Mujeres, n (%)	65 (76)	27 (93)	0.050
Edad de inicio, años	43 ± 14	54 ± 11	<0.001
Duración de la enfermedad, años	3.7 ± 5.0	3.1 ± 3.6	0.550
IMC, kg/m ²	26.8 ± 4.7	26.3 ± 4.4	0.631
Tabaquismo, n (%)	8 (9)	1 (3)	0.303
Diabetes, n (%)	23 (27)	9 (31)	0.680
Hipertensión, n (%)	24 (28)	13 (44)	0.099
EAC, n (%)	9 (10)	2 (6)	0.561

Actividad de la enfermedad

• DAS28-PCR, mediana (IQR)	2.9 (2.1–3.7)	2.5 (1.7–3.5)	0.199
• SDAI, mediana (IQR)	12.6 (6.7–22.8)	10.6 (3.5–20.0)	0.363
• CDAI, mediana (IQR)	9 (4–17)	8 (3–18)	0.383
• Manifestaciones extraarticulares, n (%)	9 (10)	2 (6)	0.561

Terapia farmacológica, n (%)

• Metotrexato	66 (77)	26 (89)	0.157
• Dosis mg a la semana	13.8 ± 7.8	12.1 ± 6.6	
• Sulfasalazina	40 (47)	5 (17)	<0.004
• Dosis gramos al día	0.93 ± 0.73	0.29 ± 0.76	
• Azatioprina	5 (5)	0	
• Dosis mg al día	6.85 ± 0	0	
• Leflunomida	15 (17)	4 (13)	0.630
• Dosis mg al día	3.1 ± 7.4	2.4 ± 6.3	
• Hidroxicloroquina	47 (55)	14 (48)	0.512
• Dosis mg al día	111.9 ± 102.6	96.5 ± 101.7	
• Terapia combinada	59 (69)	18 (62)	
• Estatinas	12 (14)	7 (24)	0.211
• PDN	31 (36)	3 (10)	0.007
• Dosis mg al día, mediana (IQR)	7.5 (5–10)	2.5 (2.5–3.75)	0.033

Estudios de laboratorio

• LT, 1x10 ³ por mm ³	6.9 ± 2.0	5.8 ± 1.5	0.009
• Neutrófilos, 1x10 ³ por mm ³	4.4 ± 1.8	3.5 ± 1.2	0.011

• Linfocitos, 1×10^3 por mm^3	1.6 ± 0.5	1.6 ± 0.4	0.994
• RNL	2.9 ± 1.7	2.1 ± 0.8	0.036
• Hemoglobina, g/dL	13.8 ± 1.6	13.4 ± 1.7	0.348
• Plaquetas, 1×10^3 por mm^3	277 ± 81	279 ± 116	0.923
• Glucosa, mg/dL	98.7 ± 28.9	98.8 ± 17.3	0.981
• Creatinina, mg/dL	0.74 ± 0.23	0.75 ± 0.19	0.791
• Albúmina, g/dL	4.1 ± 0.2	4.1 ± 0.2	0.967
• Colesterol, mg/dL	168 ± 34	177 ± 34	0.232
• HDL-C, mg/dL	49 ± 13	53 ± 12	0.160
• Triglicéridos, mg/dL	137 ± 74	129 ± 48	0.304
• VSG, mm/h	20.7 ± 17.9	19.6 ± 16.5	0.790
• PCR-as, mg/L	11.4 ± 15.1	6.7 ± 9.1	0.118

Los datos son presentados como promedio \pm desviaciones estándar, el resto está especificado. Valores significativos de p están en negritas.

Definiciones: IMC, índice de masa corporal; EAC, enfermedad arterial coronaria; CDAI, Clinical Disease Activity Index (Índice clínico de actividad de la enfermedad); DAS28-PCR, Disease Activity Score 28-joint counts (Actividad de la enfermedad con conteo de 28 articulaciones y PCR); VSG, velocidad de sedimentación globular; HDL-C, colesterol de lipoproteína de alta densidad; PCR-as, Proteína C reactiva de alta sensibilidad; RNL; radio neutrófilos-linfocitos; PDN, prednisona; SDAI, Simple Disease Activity Index (índice de actividad simplificado); LT, leucocitos.

Tabla 2. Características clínicas y de laboratorio de los pacientes con artritis reumatoide con ultrasonido musculoesquelético.

	Pacientes seropositivos con US (n= 49)	Pacientes seronegativos con US (n= 21)
Edad, años	54 ± 12	62 ± 10
Mujeres, n (%)	39 (79)	20 (95)
Edad de inicio de la enfermedad, años	44 ± 13	55 ± 11
IMC, kg/m ²	27 ± 4.1	26.4 ± 4.6
Tabaquismo, n (%)	4 (8)	1 (4)
Diabetes, n (%)	15 (30)	5 (23)
Hipertensión, n (%)	14 (28)	10 (47)
EAC, n (%)	3 (6)	1(4)
<i>Actividad de la enfermedad</i>		
• DAS28-PCR, mediana (IQR)	3.01 (2.25-3.76)	2.9 (1.9-4)
• SDAI, mediana (IQR)	12.45 (7.6-22.1)	12.6 (3.2-3)
• CDAI, mediana (IQR)	9.5 (5-15.7)	9 (3-20.9)
• Manifestaciones extraarticulares, n (%)	3 (6)	2 (9)
<i>Terapia farmacológica, n (%)</i>		
• Metotrexato	40 (81)	18 (85)
• Dosis mg a la semana	14.5 ± 8.9	11.5 ± 7.04

• Sulfasalazina	20 (40)	5 (23)
• Dosis gramos al día	0.88 ± 1.17	0.4 ± 0.87
• Azatioprina	2 (4)	0
• Dosis mg al día	6.12 ± 30.4	0
• Leflunomida	10(20)	3 (14)
• Dosis mg al día	3.6 ± 7.5	2.8 ± 7.1
• Hidroxicloroquina	27 (55)	12 (57)
• Dosis mg al día	110.2 ± 100.5	114.29 ± 101.41
• Estatinas	4 (8)	5 (23)
• PDN	18 (36)	2 (9)
• PDN dosis, mg al día	3.47 ± 6.92	0.36 ± 1.19
• Terapia combinada	33 (67)	15 (71)

Estudios de laboratorio

• LT, 1x10 ³ por mm ³	6.8 ± 1.8	5.8 ± 1.6
• Neutrófilos, 1x10 ³ por mm ³	4.3 ± 1.6	3.4 ± 1.2
• Linfocitos, 1x10 ³ por mm ³	1.7 ± 0.5	1.7 ± 0.5
• RNL	0.6 ± 0.1	0.58 ± 0.09
• Hemoglobina, g/dL	13.8 ± 1.5	13.6 ± 1.8
• Plaquetas, 1x10 ³ por mm ³	284 ± 83	274 ± 126
• Glucosa, mg/dL	100 ± 30.6	95.8 ± 10.2
• Creatinina, mg/dL	0.74 ± 0.23	0.78 ± 0.19
• Albúmina, g/dL	4.2 ± 0.2	4.2 ± 0.2
• Colesterol, mg/dL	165 ± 30	175 ± 34

• HDL-C, mg/dL	49 ± 14	55 ± 13
• Triglicéridos, mg/dL	135 ± 76	129 ± 43
• VSG, mm/h	18.7 ± 16.1	15.9 ± 14.9
• PCR-as, mg/L	11.2 ± 16	7 ± 10.4

Los datos son presentados como promedio ± desviaciones estándar, el resto está especificado.

Definiciones: IMC, índice de masa corporal; EAC, enfermedad arterial coronaria; CDAI, Clinical Disease Activity Index (Índice clínico de actividad de la enfermedad); DAS28-PCR, Disease Activity Score 28-joint counts (Actividad de la enfermedad con conteo de 28 articulaciones y PCR); VSG, velocidad de sedimentación globular; HDL-C, colesterol de lipoproteína de alta densidad; PCR-as, Proteína C reactiva de alta sensibilidad; RNL; radio neutrófilos-linfocitos; PDN, prednisona; SDAI, Simple Disease Activity Index (índice de actividad simplificado) ; LT, leucocitos.

Escalas de riesgo cardiovascular

La tabla 3 resume las escalas de riesgo cardiovascular a 10 años. Hay una notable tendencia en los pacientes seronegativos a tener mayor riesgo en comparación con los seropositivos, aunque ninguna de estas diferencias alcanzó significancia estadística. El riesgo cardiovascular, medido por diferentes escalas, se correlacionó únicamente con los valores de PCR (rho de Spearman: QRISK®3-2018, 0.53, $p < 0.001$; puntaje de riesgo de Framingham, 0.4, $p = 0.001$); puntaje de riesgo de Reynolds, 0.53, $p < 0.001$; y el estimador de riesgo ASCVD, 0.52, $p < 0.001$), mientras que el resto de las variables, incluyendo la sinovitis en EG y DP, AAPC y FR, entre otros, no correlacionó con el riesgo cardiovascular.

Tabla 3. Riesgo de enfermedad coronaria o evento vascular cerebral a 10 años.

	Pacientes seropositivos (n=85)	Pacientes seronegativos (n=29)	<i>p</i>
QRISK®3-2018	8.0 (1.8–20.5)	9.6 (5.5–20.1)	0.12 2
Escala de riesgo de Framingham	4 (2–10)	4 (3–6)	0.46 8
Escala de riesgo de Reynolds	1.7 (0.6–4.5)	2.5 (1.1–4.6)	0.30 3
Estimador de riesgo ASCVD	2.7 (0.6–10.1)	4.6 (2.0–9.7)	0.12 4

Los datos son presentados como medianas (rango intercuartílico).

Definiciones: ASCVD, Enfermedad aterosclerótica cardiovascular

Valoración por ultrasonido

El US musculoesquelético fue realizado en 49 pacientes seropositivos y 21 pacientes seronegativos. Se evaluó un total de 21 articulaciones por paciente, que fueron los codos, los carpos, la 2ª y la 3ª MCF, las rodillas, los tobillos, así como los tendones tibial posterior y peroneo. La tabla 4 y la tabla 5 sintetiza los principales hallazgos en las articulaciones. La inflamación articular por US fue encontrada con mayor frecuencia en los pacientes seropositivos, en la 2ª MCF, tanto en EG (71% vs. 38%; $p = 0.008$) como en DP (vs. 9%; $p < 0.001$); el daño estructural manifestado como erosiones óseas (36% vs. 9%; $p = 0.020$) fue también más frecuente. En contraste, no se observaron diferencias en la frecuencia de hallazgos patológicos en ninguna de las otras áreas articulares, a pesar de la tendencia persistente a tener mayor daño en los pacientes seropositivos. No hubo diferencias en la afectación de los tendones tibial posterior y peroneo entre los grupos, tanto en la EG como en el DP.

Posteriormente, se analizaron los hallazgos de US según la gravedad de las lesiones elementales en las articulaciones pequeñas de las manos (Tabla 5). Encontramos mayor gravedad en las señales de DP en la 2ª MCF (mediana 0, RIC 0-0.25 vs. 0, 0-0; $p < 0.001$) y la 3ª MCF (0, 0-0 vs. 0, 0-0; $p = 0.011$) de los pacientes seropositivos, mientras que la EG fue mayor solamente en la 2ª MCF (0, 0-2 vs. 0, 0-0; $p < 0.001$). No hubo diferencias en los carpos. El porcentaje del total de las articulaciones que mostraron evidencia de daño estructural (enfermedad erosiva) (9% vs. 1%; $p < 0.001$) y la 2ª MCF (25% vs. 7%; $p < 0.001$) fue significativamente mayor en los pacientes seropositivos (Figura 1).

Tabla 4. Hallazgos patológicos observados por ultrasonido en 12 áreas articulares principales.

	Pacientes seropositivos (n=49)	Pacientes seronegativos (n=21)	<i>p</i>
2 ^{da} MCF			
·Escala de grises	35 (71)	8 (38)	0.008
·Poder Doppler	26 (53)	2 (9)	<0.001
·Erosiones	18 (36)	2 (9)	0.020
3 ^{ra} MCF			
·Escala de grises	30 (61)	10 (47)	0.291
·Poder Doppler	21 (42)	4 (19)	0.056
·Erosiones	4 (8)	0	0.138
Carpó			
·Escala de grises	36 (73)	14 (66)	0.563
·Poder Doppler	29 (59)	9 (42)	0.208
·Erosiones	10 (20)	1 (4)	0.099
Codo			
·Escala de grises	25 (51)	10 (47)	0.794
·Poder Doppler	5 (10)	1 (4)	0.456
·Erosiones	5 (10)	0	0.128
Rodilla			
·Escala de grises	28 (57)	16 (76)	0.130
·Poder Doppler	9 (18)	8 (38)	0.077
·Erosiones	1 (2)	0	0.509
Tobillo			
·Escala de grises	23 (46)	10 (47)	0.958
·Poder Doppler	10 (20)	2 (9)	0.268
·Erosiones	3 (6)	0	0.246

MCF, articulación metacarpofalángica. Valores significativos de la *p* están en negritas.

Figura 1. Número total y porcentaje de articulaciones con daño estructural (erosions) detectadas por ultrasonido.

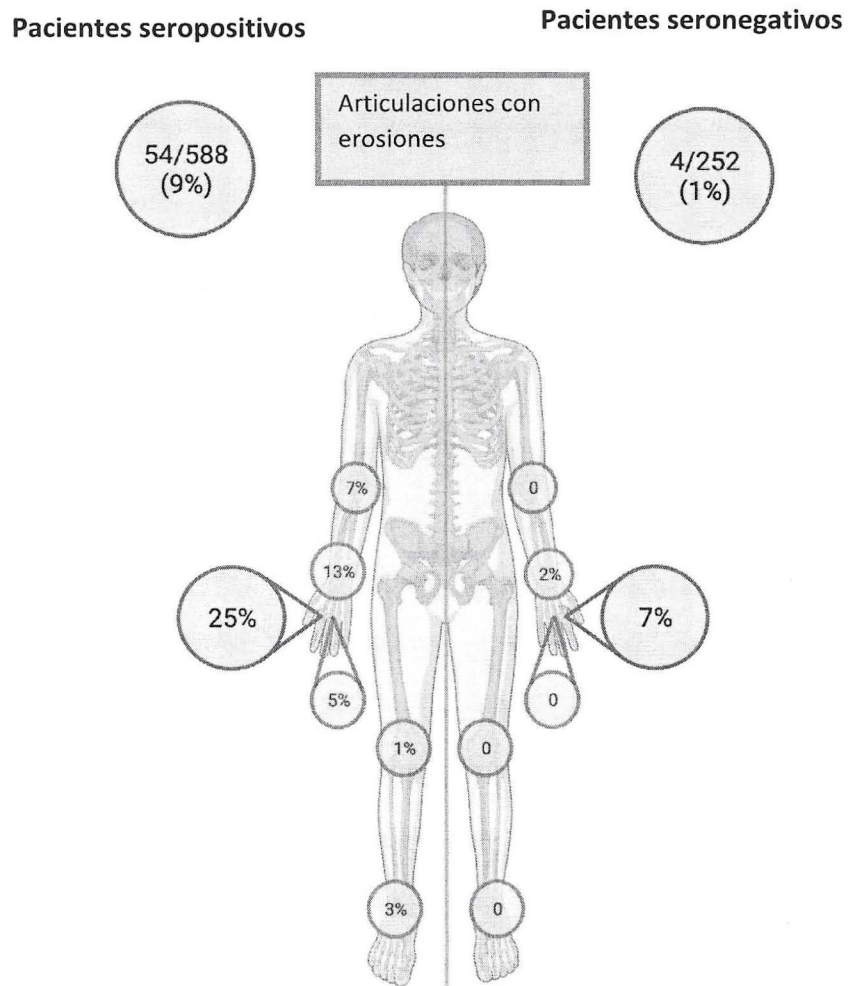


Tabla 5. Hallazgos ultrasonográficos, según la gravedad de lesiones en articulaciones de la mano.

Tabla 5. Hallazgos ultrasonográficos, según la gravedad de lesiones en articulaciones de la mano.

	Pacientes seropositivos (n=49)	Pacientes seronegativos (n=21)	<i>p</i>
2 ^{da} MCF			
·Escala de grises	0 (0–2)	0 (0–0)	<0.001
·Poder Doppler	0 (0–0.25)	0 (0–0)	<0.001
3 ^{da} MCF			
·Escala de grises	0 (0–1)	0 (0–0.25)	0.058
·Poder Doppler	0 (0–0)	0 (0–0)	0.011
Carpos			
·Escala de grises	1 (0–2)	1 (0–1)	0.116
·Poder Doppler	0 (0–1)	0 (0–1)	0.142

Los datos son presentados como medianas (rango intercuartílico). Los valores significativos de *p* están en negritas.

En el análisis multivariado, solo la seropositividad y la duración de la enfermedad se asociaron con las erosiones óseas (daño)(Tabla 6). Con respecto a la sinovitis, solo se encontraron diferencias en la 2^a articulación MCF, mientras que la seropositividad y el DAS-28 PCR se asociaron con sinovitis en esa articulación, tanto en la EG como en el DP (Tabla 7). En otras variables como género, fármacos utilizados y HAQ, no se encontraron diferencias significativas.

Tabla 6. Resultados de regresión lineal en el análisis del estado de seropositividad en relación al daño articular (erosiones).

Tabla 6. Resultados de regresión lineal en el análisis del estado de seropositividad en relación al daño articular (erosiones).

Variable independiente	Beta (95% CI)	<i>p</i> -value
Análisis univariado		
Constante	0.2 (-0.35 a 0.75)	0.4
Seropositividad	0.29 (0.16 a 1.47)	0.015
Análisis multivariado		
Constante	-0.10 (-0.7 a 0.5)	0.7
Seropositividad	0.28 (0.14 a 1.42)	0.016
Duración de la enfermedad	0.24 (0.003 a 0.082)	0.03

Tabla 6. Resultados de regresión lineal del análisis de la seropositividad en relación a la sinovitis en EG y PD.

Variable independiente		Beta (95% CI)	p-value
PD en 2. ^{da} MCF	Análisis univariado		
	Constante	0.25 (-0.22 a 0.72)	0.4
	Seropositividad	0.34 (0.27 a 1.39)	0.004
	Análisis multivariado		
	Constante	-0.13 (-0.64 a 0.38)	0.6
	Seropositividad	0.33 (0.28 a 1.34)	0.003
	DAS28PCR	0.32 (0.12 a 0.58)	0.004
Sinovitis (EG) en 2. ^{da} MCF	Análisis univariado		
	Constante	0.25 (-0.22 a 0.72)	0.4
	Seropositividad	0.34 (0.27 a 1.39)	0.004
	Análisis multivariado		
	Constante	-0.13 (-0.64 a 0.38)	0.6
	Seropositividad	0.33 (0.28 a 1.34)	0.003
	DAS28PCR	0.32 (0.12 a 0.58)	0.004

MCF: metacarpofalángica; PD: Poder Doppler; EG: Escala de grises

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

La ARSN generalmente es considerada una enfermedad menos grave que la ARSP, sin embargo, la controversia continúa existiendo (2,4,5). En este estudio, se analizaron las diferencias en la ARSN como una enfermedad menos grave que la ARSP. Se encontró que hubo diferencias significativas en la edad de inicio de la enfermedad, los pacientes seronegativos fueron mayores (54 ± 11 años), comparado con el grupo de pacientes seropositivos (43 ± 14 años). No hubo diferencias en la presencia de manifestaciones extraarticulares y en las escalas de actividad clínica.

Hay algunas similitudes y algunas discrepancias en la literatura con nuestros hallazgos. Mouterde et al describieron el curso de la enfermedad de pacientes sin FR y AAPC en una cohorte de inicio de pacientes con artritis inflamatoria precoz y determinaron los predictores al inicio para cumplir en 3 años los criterios de 2010 del ACR/EULAR para AR. Ellos utilizaron una cohorte grande, prospectiva, de artritis precoz de la comunidad. La enfermedad fue menos activa basada en el DAS28-VSG y también menos grave en términos de índices funcionales y puntajes radiográficos basales, en pacientes seronegativos que en seropositivos (20). Estos resultados coinciden con aquellos en el registro de artritis de Norfolk (NOAR) (3), pero no con la cohorte canadiense de artritis precoz (CATCH), que muestra a los pacientes seronegativos con mayores conteos de articulaciones inflamadas, DAS28, y enfermedad erosiva, lo que sugiere que estos pacientes son más frecuentemente referidos a reumatología si tienen enfermedad más activa y grave. La progresión de la enfermedad fue menos grave y el uso de FARME y glucocorticoide fue menos frecuente en los pacientes seronegativos que en los

seropositivos durante el seguimiento en la cohorte ESPOIR, que coincide con otras cohortes de artritis precoz (21).

Choi et al encontraron que los pacientes seronegativos manifestaron mayor actividad de la enfermedad al inicio comparada con los seropositivos (6). Esto puede ser parcialmente explicado por el hecho de que el 99.5% de los pacientes seropositivos cumplen los criterios de 2010 ACR/EULAR, mientras que solamente el 27.5% de los pacientes seronegativos los cumplieron. Estos criterios dan mucho peso a la serología, para detectar a los pacientes con AR precoz en el curso de la enfermedad. Entonces, los pacientes seropositivos con solamente una o dos articulaciones afectadas pueden ser diagnosticados con AR (21). Esto podría explicar la mayor edad reportada en los pacientes seronegativos en nuestro estudio.

También hubo diferencias en el tratamiento farmacológico. El grupo seronegativo necesitó menos combinaciones de fármacos que el grupo de seropositivos, siendo esto más evidente con la sulfasalazina, ya que solo el 17% de los seronegativos tomó el fármaco, en comparación con el 47% de los pacientes seropositivos que lo tomaron. La necesidad de glucocorticoides fue menor en los seronegativos, solamente 3 pacientes (10%) necesitaron prednisona, con dosis promedio de 2.5 mg al día (2.5-3.75 RIQ), comparado con el grupo seropositivo, en el que 31 (36%) pacientes que tomaban prednisona con dosis promedio de 7.5 mg al día (5-10 RIC; $p = 0.007$). Se ha considerado a la ARSN una enfermedad menos grave que la ARSP, con menos daño radiográfico (22). Se ha sugerido que los pacientes seronegativos deberían ser tratados menos agresivamente

que los pacientes seropositivos, lo que se refleja también en las recomendaciones de 2016 de la EULAR (23). Nordberg y colaboradores encontraron que en los pacientes con AR clasificados con los nuevos criterios, la ARSN no es una forma leve de la enfermedad, y requiere tratamiento intensivo por objetivos, similar al tratamiento en ARSP. En su estudio, hubo una tendencia a tener mayor daño radiográfico en los pacientes seronegativos, en comparación con los seropositivos, tanto al inicio como a los 24 meses. La respuesta al tratamiento a los 3 meses fue mejor en los seropositivos que en los seronegativos, mientras que el número de pacientes en remisión al final del estudio fue similar entre los grupos. Esta observación puede indicar que los pacientes seronegativos pueden responder bien a las estrategias guiadas por objetivos, aún si la respuesta al tratamiento inicial se retrasa, al comparar con los pacientes seropositivos (24).

Nuestros resultados difieren de los resultados presentado por Choi et al y Nordberg et al (4,6), sin embargo, ambos estudios incluyeron pacientes vírgenes a FARME, y en el estudio de Choi et al, al seguir a los pacientes, ellos observaron que los pacientes con ARSN tuvieron mejor respuesta al tratamiento. Con estos resultados, nosotros podríamos concluir que los pacientes con ARSN tuvieron menor frecuencia y grado de sinovitis durante su seguimiento.

Evaluamos el riesgo cardiovascular utilizando sistemas de puntaje para analizar el riesgo de enfermedad coronaria o enfermedad vascular cerebral a los 10 años. Los AAPC se han asociado a enfermedad arterial coronaria en estudios previos (25). Otros estudios han mostrado que los pacientes seropositivos tienen mayor actividad inflamatoria grave que

los pacientes con ARSN (26). La mortalidad por enfermedad cardiovascular ha sido asociada con inflamación sostenida, el nivel de inflamación (9) y con la presencia de los anticuerpos característicos de la AR (12). Además, un aumento en el riesgo de enfermedad coronaria en AR se asocia con PCR y VSG elevadas, la presencia de FR y/o AAPC, así como con AR altamente activa o grave (29). Inclusive, el FR y los anticuerpos antinucleares se han asociado con enfermedad cardíaca y mortalidad global en pacientes sin enfermedades reumáticas (30). Al considerar todos estos hallazgos, esperábamos encontrar diferencias entre la ARSN y la ARSP, sin embargo, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en los puntajes de riesgo cardiovascular a 10 años.

En general, los resultados del US musculoesquelético mostraron mayor porcentaje de afectación en general y mayor involucramiento en la 2ª articulación MCF tanto por EG como por DP en los pacientes con ARSP. En el resto de las articulaciones, se encontraron algunas diferencias en ambas escalas, con mayor grado de afectación del tobillo izquierdo y la 2ª articulación MCF izquierda en la EG, y con mayor frecuencia en la presencia de PD a en la 2ª MCF izquierda y la 3ª MCF derecha en los pacientes con ARSP. Solamente en las rodillas, los pacientes con ARSN tuvieron mayor grado de afectación en la EG y mayor frecuencia de DP. Podemos concluir, con estos hallazgos, que los pacientes con ARSP muestran más sinovitis, tanto por EG como por DP. Estos hallazgos concuerdan con lo publicado recientemente por Ramírez y colaboradores, quienes encontraron que sus pacientes con AAPC tuvieron mayor presencia de sinovitis proliferativa (27).

Con respecto a la presencia de erosiones, recientemente, en el estudio de Grose et al, en el que los pacientes fueron comparados según el estado de los AACP, se encontró que los pacientes con los anticuerpos positivos tuvieron mayor proporción de erosiones por US (28). Nuestros resultados coinciden con los descritos en este estudio, ya que encontramos mayor frecuencia de erosiones en el grupo de ARSP, principalmente debido a la mayor proporción de erosiones en la 2ª articulación MCF, sin diferencias en el resto de las articulaciones; sin embargo, creemos que esto se debe al hecho que utilizamos una escala simplificada, que tiene la desventaja de que no incluye las articulaciones con la mayor frecuencia de erosiones (5ª MCF y 2ª, 3ª y 5ª MTF).

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. La principal es el tamaño de la muestra. Además, no se les pudo realizar US a todos los pacientes incluidos en el estudio, principalmente por complicaciones derivadas de la pandemia. Otra limitación es la utilización de una escala simplificada para evaluar las articulaciones, que aunque tiene muy buena sensibilidad para determinar sinovitis en EG y DP, no evalúa todas las articulaciones en las que ocurren erosiones. Una tercera limitación es que no incluimos la evaluación radiográfica de erosiones.

Nuestro estudio tiene también algunas fortalezas. Realizamos una buena correlación de hallazgos clínicos, serológicos y ultrasonográficos en nuestros pacientes. En el aspecto ultrasonográfico, proponemos un método de evaluación de erosiones para correlación con las mediciones de EG y DP.

CONCLUSIONES

Los pacientes con AR muestran un fenotipo diferente de acuerdo a su estatus de FR y AAPC. En los pacientes seronegativos, la AR inicia a una mayor edad y tiene un menor requerimiento de tratamiento antirreumático. En la evaluación por US, los pacientes seropositivos tuvieron mayor daño articular, especialmente en las articulaciones metacarpofalángicas. El riesgo cardiovascular a largo plazo es similar entre los pacientes con AR, sin importar su estado serológico.

REFERENCIAS

1. Peláez-Ballestas I, Sanin L, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M, et al. Epidemiology of the Rheumatic Diseases in Mexico. A Study of 5 Regions Based on the COPCORD Methodology. *J Rheumatol Suppl* [Internet]. 2011;86(SUPPL. 86):3–8. Available from: <http://www.jrheum.org/cgi/doi/10.3899/jrheum.100951>
2. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2005;65(7):845–51. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/ard.2006.051391>
3. Farragher TM, Lunt M, Plant D, Bunn DK, Barton A, Symmons DPM. Benefit of early treatment in inflammatory polyarthritis patients with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies versus those without antibodies. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2010;62(5):664–75. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.20207>
4. Nordberg LB, Lillegraven S, Lie E, Aga A-B, Olsen IC, Hammer HB, et al. Patients with seronegative RA have more inflammatory activity compared with patients with seropositive RA in an inception cohort of DMARD-naïve patients classified according to the 2010 ACR/EULAR criteria. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2017;76(2):341–5. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2015-208873>
5. Geng Y, Zhou W, Zhang Z-L. A comparative study on the diversity of clinical features between the sero-negative and sero-positive rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int* [Internet]. 2012;32(12):3897–901. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00296-011-2329-5>
6. Choi S-T, Lee K-H. Clinical management of seronegative and seropositive rheumatoid arthritis: A comparative study. *PLoS One*. 2018;13(4):1–10.
7. Radner H, Lesperance T, Accortt NA, Solomon DH. Incidence and Prevalence of Cardiovascular Risk Factors Among Patients With Rheumatoid Arthritis, Psoriasis, or Psoriatic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2017;69(10):1510–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.23171>
8. Gonzalez A, Kremers HM, Crowson CS, Ballman K V., Roger VL, Jacobsen SJ, et al. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2008;67(1):64–9. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/ard.2006.059980>
9. Zhang J, Chen L, Delzell E, Muntner P, Hillegass WB, Safford MM, et al. The association between inflammatory markers, serum lipids and the risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2014;73(7):1301–8. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2013-204715>

10. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Lopez-Diaz MJ, Piñeiro A, Garcia-Porrúa C, Miranda-Filloy JA, et al. HLA-DRB1 and persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2007;57(1):125–32. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.22482>
11. del Rincón I, Battafarano DF, Restrepo JF, Erikson JM, Escalante A. Glucocorticoid Dose Thresholds Associated With All-Cause and Cardiovascular Mortality in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2014;66(2):264–72. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.38210>
12. Humphreys JH, Warner A, Chipping J, Marshall T, Lunt M, Symmons DPM, et al. Mortality Trends in Patients With Early Rheumatoid Arthritis Over 20 Years: Results From the Norfolk Arthritis Register. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2014;66(9):1296–301. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.22296>
13. Toms TE, Panoulas VF, Douglas KMJ, Nightingale P, Smith JP, Griffiths H, et al. Are Lipid Ratios Less Susceptible to Change With Systemic Inflammation Than Individual Lipid Components in Patients With Rheumatoid Arthritis? *Angiology* [Internet]. 2011;62(2):167–75. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0003319710373749>
14. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D’Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2014;63(25):2935–59. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109713060312>
15. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2010;62(9):2569–81. Available from: <https://sci-hub.tw/https://doi.org/10.1002/art.27584>
16. Naredo E, Rodríguez M, Campos C, Rodríguez-heredia JM, Medina JA, Giner E, et al. Validity, reproducibility, and responsiveness of a twelve-joint simplified power doppler ultrasonographic assessment of joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2008;59(4):515–22. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.23529>
17. Möller I, Janta I, Backhaus M, Ohrndorf S, Bong DA, Martinoli C, et al. The 2017 EULAR standardised procedures for ultrasound imaging in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(12):1974–9.
18. Bruyn GA, Iagnocco A, Naredo E, Balint P V., Gutierrez M, Hammer HB, et al. OMERACT Definitions for Ultrasonographic Pathologies and Elementary Lesions of Rheumatic Disorders 15 Years On. *J Rheumatol* [Internet]. 2019;46(10):1388–93. Available from: <http://www.jrheum.org/lookup/doi/10.3899/jrheum.181095>

19. D'Agostino M-A, Terslev L, Aegerter P, Backhaus M, Balint P, Bruyn GA, et al. Scoring ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis: a EULAR-OMERACT ultrasound taskforce — Part 1: definition and development of a standardised, consensus-based scoring system. *RMD Open* [Internet]. 2017;3(1):e000428. Available from: <https://rmdopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/rmdopen-2016-000428>
20. Mouterde G, Rincheval N, Lukas C, Daien C, Saraux A, Dieudé P, et al. Outcome of patients with early arthritis without rheumatoid factor and ACPA and predictors of rheumatoid arthritis in the ESPOIR cohort. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2019;21(1):140. Available from: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-019-1909-8>
21. Barra L, Pope JE, Orav JE, Boire G, Haraoui B, Hitchon C, et al. Prognosis of seronegative patients in a large prospective cohort of patients with early inflammatory arthritis. *J Rheumatol* [Internet]. 2014;41(12):2361–9. Available from: <http://www.jrheum.org/lookup/doi/10.3899/jrheum.140082>
22. Syversen SW, Goll GL, Van Der Heijde D, Landewé R, Lie BA, Ødegård S, et al. Prediction of radiographic progression in rheumatoid arthritis and the role of antibodies against mutated citrullinated vimentin: Results from a 10-year prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(2):345–51.
23. De Punder YMR, Hendriks J, Den Broeder AA, Pascual EV, Van Riel PL, Fransen J. Should we redefine treatment targets in rheumatoid arthritis? Low disease activity is sufficiently strict for patients who are anticitrullinated protein antibody-negative. *J Rheumatol*. 2013;40(8):1268–74.
24. Nordberg LB, Lillegraven S, Aga AB, Sexton J, Olsen IC, Lie E, et al. Comparing the disease course of patients with seronegative and seropositive rheumatoid arthritis fulfilling the 2010 ACR/EULAR classification criteria in a treat-to-target setting: 2-year data from the ARCTIC trial. *RMD Open*. 2018;4(2):11–7.
25. Cambridge G, Acharya J, Cooper JA, Edwards JC, Humphries SE. Antibodies to citrullinated peptides and risk of coronary heart disease. *Atherosclerosis* [Internet]. 2013;228(1):243–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.02.009>
26. Arnab B, Biswadip G, Arindam P, Shyamash M, Anirban G, Rajan P. Anti-CCP antibody in patients with established rheumatoid arthritis: Does it predict adverse cardiovascular profile? *J Cardiovasc Dis Res* [Internet]. 2013;4(2):102–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcdr.2012.09.003>
27. Ramírez J, Azuaga-Piñango AB, Frade-Sosa B, Gumucio-Sanguino R, Cajiao-Sánchez K, Cuervo AM, et al. Proliferative synovitis, an ultrasound pattern associated with ACPA-positive patients and erosive disease in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2021; Available from: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=16966>
28. Grosse J, Allado E, Roux C, Pierreisnard A, Couderc M, Clerc-Urmes I, et al. ACPA-positive versus ACPA-negative rheumatoid arthritis: two distinct erosive disease entities on