

11242
61



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO
SEPULVEDA G." CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
I.M.S.S.

UTILIDAD DE LOS ECORREALZADORES PARA
EVALUAR LA VASCULARIDAD INTRA-ARTICULAR
(MUÑECAS Y RODILLAS), EN PACIENTES CON
ARTRITIS REUMATOIDEA EN FASE AGUDA Y
POST-TRATAMIENTO, EMPLEANDO ULTRASONIDO

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN RADIOLOGÍA E IMAGEN

P R E S E N T A :

DR. JUAN JORGE MENDOZA RUIZ

L



IMSS

MÉXICO, D.F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2002



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.

DR. JOSE HUALDE CHEREM
JEFE DE LA COORDINACION DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD
DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G." CENTRO
MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

DR. FRANCISCO AVELAR GARNICA.
JEFE DEL SERVICIO DE RADIOLOGÍA E IMAGEN DEL HOSPITAL DE ESPECIALI-
DADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G " CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

DRA. JANET TANUS HAJJ.
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE RADIOLOGÍA E IMAGEN DEL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G." CENTRO MEDICO NACIONAL
SIGLO XXI

ESPECIALIZACION
PROGRAMAS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

DELEGACION 3 SUROESTE D.F.
C. M. N. SIGLO XXI
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
DIV EDUCACION E INVESTIG. MEDICA

INDICE

	Página
➤ ARTRITIS REUMATOIDE	1
▪ EPIDEMIOLOGIA	1
▪ FISIOPATOLOGÍA	2
▪ ANATOMIA PATOLÓGICA	3
▪ CUADRO CLINICO	4
▪ DIAGNOSTICO	6
✓ LABORATORIO	6
✓ IMAGEN	7
➤ ECORREALZADORES	10
➤ PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
➤ HIPÓTESIS	15
➤ OBJETIVOS	16
➤ MATERIAL, PACIENTES Y METODOS	17
➤ RESULTADOS	19
➤ CONCLUSIONES	23
➤ BIBLIOGRAFÍA	25

ARTRITIS REUMATOIDE

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica, inflamatoria crónica, predominantemente articular, de forma simétrica. Que resulta en la destrucción de cartilago y hueso. Caracterizándose por un patrón y distribución típica de afectar la articulación sinovial. El curso es variable, ya que la desorganización de la articulación conlleva a deformidades y pérdida de la función.

Se caracteriza por afectar con notable simetría tanto las pequeñas como a las grandes articulaciones y por tener frecuentemente manifestaciones sistémicas. En ausencia de un tratamiento adecuado, esta puede conducir finalmente a la invalidez, la cual puede ser temporal o permanente.

Epidemiología

La artritis reumatoide tiene una distribución mundial y afecta a todos los grupos étnicos y raciales. En México, específicamente en el Instituto Mexicano del Seguro Social ⁽¹⁾, se han realizado estudios valorando la repercusión laboral de las enfermedades reumáticas, en un periodo de más de 25 años, demostrándose que las incapacidades temporales son mucho más frecuentemente requeridas en el Servicio de Reumatología en comparación con otros servicios médicos y con los servicios quirúrgicos. De acuerdo a estudios realizados en Argentina, Brasil, Chile, México, Uruguay y Venezuela, con el auspicio de la Organización Panamericana de la Salud, la AR representa la segunda entidad reumatológica diagnosticada con mayor frecuencia en la consulta del especialista ⁽²⁾.

En un estudio cohorte realizado en Gran Bretaña, en pacientes con AR temprana, la prevalencia observada fue de 54 por cada 100,000 en mujeres, y de 24.5 por cada 100,000 en hombres ⁽³⁾. En los Estados Unidos la prevalencia es aproximadamente del 1% de la población ⁽⁴⁾, con un rango del 0.3-2.1%, sin embargo una prevalencia del 5% ha sido reportada en algunos grupos indios del Norte de América, especialmente las tribus Yakima, Pima y Chippewa. Porcentajes similares de 0.3-1% se observan en gran parte de Europa y Asia, y en menor frecuencia en África.

En Latinoamérica únicamente se cuenta con estudios realizados en Chile y Puerto Rico donde la prevalencia es menor, variando entre 0.4-0.9% ⁽²⁾.

La frecuencia en mujeres es de 2.3:1 en relación con los hombres. En algunos grupos, la preponderancia en mujeres es aún mayor, como lo es en indios Asiáticos donde la relación mujer-hombre es tan alta como 9:1.

La edad de aparición en las mujeres es mucho más temprana que en los hombres, y en las mujeres inicia a mediados de la 3ª década. La AR rara vez ocurre en hombres menores de 30 años. En ambos sexos, el pico más alto de incidencia es entre los 60 y 70 años de edad.

La naturaleza familiar de la AR ha sido reconocida ^(5,6), sugiriendo que el factor de riesgo genético es importante en la etiología de esta enfermedad. Estudios genéticos de AR se han enfocado principalmente al papel que juega el complejo mayor de histocompatibilidad de clase II, en la AR. Varios investigadores han demostrado asociaciones importantes entre alelos del antígeno leucocítico humano específico (HLA), como lo son el HLA-DR4 y HLA-DR1, y su susceptibilidad a AR ^(7,8,9). La AR grave se observa con una frecuencia aproximadamente cuatro veces mayor de la esperada en los familiares en primer grado de los pacientes con AR seropositivas. Además el 30% de los gemes-

los monocigotos son concordantes para AR, mientras que únicamente lo son el 5 % de los gemelos dicigotos ⁽⁴⁾

Existe evidencia de que en las últimas décadas la AR ha disminuido tanto en la frecuencia como en su gravedad en el sexo femenino. Los mecanismos para explicar esta disminución no se conocen. Algunos investigadores han propuesto que el uso de hormonas anticonceptivas ofrece un efecto protector contra el desarrollo de AR ⁽¹⁰⁾, así como la terapia de reemplazo hormonal con estrógenos, aunque esta última propuesta ha generado mayores desacuerdos entre los investigadores ^(11 12 13 14), sin poderse aún demostrar.

Fisiopatología

La AR es el resultado de una respuesta inmune celular hacia un antígeno presente en la membrana sinovial, en un individuo que tiene una base genética adecuada.

La predisposición genética está indicada por la tendencia a la agregación familiar, la elevada concordancia para la AR en los gemelos monocigóticos ⁽⁴⁾ y a la asociación significativa con el HLA DR4, concretamente con los subtipos DRB1 *0401 (DW4) y DRB1 *0404 (DW14), y con el DRB1 *101 (DR1) en enfermos caucásicos. La activación de los linfocitos T implica el reconocimiento del antígeno asociado al HLA. Dicho reconocimiento está supeditado a la formación de un complejo entre el antígeno, las moléculas del HLA de clase II y los receptores de los linfocitos T. El HLA-DR4 es una molécula del HLA clase II situado en el cromosoma 6 humano.

La naturaleza del factor desencadenante es desconocida, pudiéndose tratar de un antígeno exógeno o de un autoantígeno. El antígeno provoca una respuesta inmune en el huésped, de la cual se deriva una reacción inflamatoria. Siendo el linfocito T la célula infiltrante predominante. Las células T4 (auxiliares-inductoras) predominan sobre las T8 (supresoras-citotóxicas), éstas últimas tienen básicamente un fenotipo citotóxico y no supresor ⁽⁴⁾. Los macrófagos y las células dendríticas tienen, entre otras, la función de presentar el antígeno a los linfocitos T, que a su vez activan las clonas de los linfocitos B. Como consecuencia de tal activación, dichas células proliferan y se diferencian en células plasmáticas, secretoras de anticuerpos. Entre los anticuerpos formados destaca el **factor reumatoide (FR)**, el cual es una inmunoglobulina, habitualmente IgM o IgG, con especificidad por un determinante en la fracción Fc de la IgG. Aparentemente, al autoagregarse la IgG con especificidad de FR forma complejos inmunes que se depositan en diferentes sitios ⁽²⁾. Al mismo tiempo, la activación de los linfocitos T motiva la producción de linfocinas como la interleucina 2, el interferón gama, el factor inhibidor de la migración de los macrófagos, el factor quimiotáctico de los monocitos y el factor inhibidor de la migración de los leucocitos. En el líquido sinovial se halla la interleucina 1, citosina derivada de los macrófagos, con un amplio espectro de funciones, inmunológicas y de otro tipo que explican algunas de las manifestaciones locales y sistémicas de la artritis reumatoide.

Las células T infiltrantes expresan una mayor cantidad de moléculas, como el antígeno I asociado a la función leucocitaria (LFA-1, CD11a/CD18) que se han implicado en diferentes interacciones intercelulares, como la fijación de células circulantes a vénulas poscapilares inmediatamente antes de su llegada a las zonas de inflamación tisular ⁽⁴⁾.

El depósito de complejos inmunes en sitios distintos de la cavidad articular puede ser responsable de muchas de las manifestaciones extraarticulares de la AR, la mayoría de las cuales tienen como substrato histopatológico a la vasculitis (de varios tipos), que es característica de las enfermedades por complejos inmunes ⁽²⁾.

Los polimorfonucleares, atraídos por factores quimiotácticos liberados en el proceso de activación del complemento (C5a), por las linfocinas de las células T y por el leucotrieno B₄, atraviesan el endotelio y emigran hacia el líquido sinovial, donde fagocitan los complejos inmunes y se autodestruyen. Con ello se liberan enzimas lisosómicas que perpetúan la respuesta inflamatoria. También se liberan radicales de oxígeno derivados de la explosión respiratoria, en especial el peróxido de hidrógeno (H₂O₂). Las prostaglandinas tienen una gran influencia en el desarrollo del proceso inflamatorio aunque algunas, como la PGE₂, inhiben la proliferación de las células sinoviales y la formación de radicales libres.

En la inflamación desencadenada por la respuesta inmune en el medio sinovial se activan numerosos procesos que perpetúan la inflamación: sistemas del complemento, de cininas, de coagulación y de fibrinólisis. El resultado de la activación de la coagulación es la formación de fibrina. Los mediadores de la inflamación estimulan las células sinoviales, las cuales proliferan, y en las capas profundas activan los fibroblastos para producir más tejido conjuntivo. Asimismo, se estimula la proliferación vascular. El hueso yuxtarticular se reabsorbe por acción de los osteoclastos activados por las prostaglandinas o por productos solubles de las células mononucleadas.

Las citocinas localizadas en el líquido sinovial reumatoide, comprenden las que provienen de los linfocitos T, como la interleucina 2 (IL-2), IL-6, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), factor de necrosis tumoral alfa, y factor transformador del crecimiento β. Citocinas que proceden de los macrófagos activados, como IL-1, factor de necrosis tumoral α, IL-6, GM-CSF, CSF macrófagos, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento de tipo insulínico y factor transformador del crecimiento β, y citocinas agregadas por otros tipos celulares en la sinovial, como los fibroblastos y las células endoteliales, que comprenden IL-1, IL-6, GM-CSF y CSF macrófágico⁽⁴⁾.

Anatomía Patológica

La lesión microvascular y el aumento en el número de células de revestimiento sinovial parecen ser las lesiones más precoces en la sinovitis reumatoide⁽⁴⁾.

La sinovial reumatoide, engrosada y edematosa, presenta vellosidades que hacen relieve en la cavidad articular. En las zonas de contacto con el cartilago hialino, el tejido sinovial se adhiere a los bordes del cartilago hialino y se transforma en un tejido de granulación o *pannus*, es decir, tejido compuesto por fibroblastos proliferantes, vasos y células redondas, que invaden y progresivamente destruyen y reemplaza al cartilago. El hueso subcondral se desmineraliza y en él aparecen erosiones en las zonas de reflexión de la sinovial, formaciones pseudoquisticas y, en fases avanzadas, destrucción epifisaria. La cápsula y los ligamentos se retraen o se relajan. Por último, la sinovial puede experimentar una transformación fibrosa que a veces se osifica.

Por otro lado, las superficies opuestas quedan conectadas por masas de fibrina que puede organizarse y provocar anquilosis fibrosa u ósea. Si hay grandes destrucciones epifisarias, los segmentos óseos pierden su alineación normal y se producen desviaciones y luxaciones, estas formas destructivas y deformantes pueden afectar cualquier articulación, pero son más frecuentes en las pequeñas articulaciones de manos y pies.

Otras veces el cartilago se destruye, el hueso subcondral se esclerosa y se desarrollan osteófitos en sus bordes (artrosis secundaria). En los casos en que la enfermedad remite o se atenúa, la sinovial palidece y adelgaza.

La sinovial de las *vainas tendinosas* se comporta de manera similar a la de las articulaciones (tendosinovitis). Los tendones se deterioran por propagación de la sinovitis, y esta alteración puede causar necrosis y rotura.

Las alteraciones histológicas de la *membrana sinovial* son bastante características, pero no específicas:

- a) hipertrofia vellosa,
- b) hiperplasia de los sinoviocitos que se disponen en varias capas, en general más de tres, cuando en la sinovial normal sólo hay una,
- c) vasodilatación y edema;
- d) infiltración a expensas de linfocitos y células plasmáticas, los linfocitos se distribuyen alrededor de los vasos, difusamente o en grupos con el aspecto de folículos linfoides, a veces con un centro claro (centro germinativo),
- e) focos de necrosis fibrinoide tanto en la superficie como en el espesor de la sinovial,
- f) depósitos de fibrina en la superficie, y
- g) depósitos de hemosiderina en las zonas profundas, secundarios a hemorragia.

Al examen con microscopía óptica pone en evidencia alteraciones vasculares focales o segmentarias, como es lesión microvascular, trombosis y neovascularización. Así mismo, la infiltración por células mononucleares y el edema, con frecuencia forman acúmulos alrededor de los vasos sanguíneos de pequeño calibre⁽⁴⁾.

La *vasculitis* de tipo diverso es una alteración común en la artritis reumatoide. La endarteritis fibrosa obliterante es una variedad de vasculitis que se localiza en las arterias digitales. La vasculitis necrosante es una variedad multisistémica con alteraciones similares a las de la poliarteritis nudosa, se localiza en las arterias de mediano tamaño en forma de infiltración leucocitaria, necrosis y fibrosis de la pared con posible obliteración de la luz. Existe una vasculitis menos grave, reversible, y que afecta los nervios periféricos. La artritis reumatoide también se puede acompañar de vasculitis leucocitoclástica.

La alteración histológica del *nódulo reumatoide* es muy característica. Sus elementos se distribuyen en tres zonas: una central, necrótica, con material fibrinoide, una intermedia constituida por histiocitos dispuestos en empalizada y, a su alrededor, una zona de límites imprecisos, con gran infiltración de células redondas, tejido fibroso y vasos sanguíneos. Todo ello constituye el denominado *granuloma reumatoide*.

La estructura histológica del nódulo no es totalmente específica, se han hallado nódulos de estructura similar en el granuloma anular, en la fiebre reumática, en el reumatismo palindrómico, en el lupus eritematoso sistémico, y se han descrito casos de nódulos reumatoides múltiples sin evidencia clínica de artritis y con los caracteres del *granuloma reumatoide (nodulosis reumatoide)*.

Cuadro clínico

En la evolución anatomoclínica se distinguen tres períodos: de comienzo, de estado y de secuelas. No hay una separación neta entre ellos, más bien se superponen y se pasa de forma imperceptible de uno a otro. No todas las articulaciones se hallan necesariamente en el mismo período evolutivo.

Período de comienzo En la forma de comienzo más frecuente, ya desde las primeras semanas, la artritis afecta varias articulaciones de manera simultánea o aditiva, preferentemente las de las muñecas, las manos, los pies y las rodillas, con tendencia a la simetría y evolución lentamente progresiva. En otros casos la enfermedad empieza siendo biarticular y simétrica o monoarticular, de forma

que la artritis permanece aislada en una sola articulación (rodilla, muñeca, hombro) durante semanas, meses o más de un año antes de que se generalice. Otras posibles formas de comienzo son la tendosinovitis, en especial de los flexores de los dedos –que puede causar un síndrome del túnel carpiano– la localización en articulaciones de una sola extremidad o en las grandes articulaciones proximales, el reumatismo palindrómico, las poliartralgias sin hinchazón articular evidente, las manifestaciones viscerales como pleuritis o pericarditis y los nódulos subcutáneos.

Período de estado El período de estado se caracteriza por la plena afirmación de todos los caracteres clínicos y radiológicos típicos de la enfermedad. Clínicamente, la sinovitis se manifiesta por dolor, tumefacción y disminución de la movilidad articular. El dolor varía desde una pequeña molestia hasta un dolor intenso y persistente. Se exagera con la presión y la movilización. La tumefacción articular se desarrolla a expensas de la inflamación de las partes blandas y por la presencia de líquido intrarticular. Hay aumento de calor local pero no enrojecimiento. La movilidad articular está disminuida, en parte por el dolor y en parte por la tensión intrarticular. La rigidez articular después de la inactividad es otro síntoma muy frecuente. Es característica la rigidez matutina, sensación de entumecimiento de las manos que se nota al despertarse por la mañana y que puede durar más de una hora. Al cabo de algunos meses de evolución se aprecia atrofia en los músculos próximos a las articulaciones afectas, como los interóseos en la artritis de la mano y muñecas o el cuádriceps en la artritis de rodilla o cadera.

Las muñecas se afectan en casi todos los casos, también es casi constante la afección de las articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas proximales de las manos, metatarsofalángicas y rodillas, siguen por su frecuencia los tobillos, los hombros, los codos, las caderas, las temporomandibulares, las esternoclaviculares y las acromioclaviculares.

Hay que destacar la escasa frecuencia de la afectación de las interfalángicas distales de las manos y de las interfalángicas de los dedos de los pies, excepto la del primer dedo. Otra característica fundamental es la simetría casi constante en las muñecas y las pequeñas articulaciones de las manos y de los pies, aunque se afecten dedos o articulaciones en diferente situación. No es raro que en las caderas y rodillas la artritis sea unilateral.

Período de secuelas Las deformaciones articulares son consecuencia de la destrucción del cartilago y del hueso, de la hiperlaxitud o de la retracción de las formaciones capsulo-ligamentarias, de alteraciones tendinosas y de contractura o atrofia muscular. Las deformaciones más características en la mano son:

- a) desviación cubital de los dedos, a menudo con subluxación palmar de las falanges proximales
- b) hiperextensión de las interfalángicas proximales, con flexión compensadora de las interfalángicas distales (deformación en cuello de cisne),
- c) flexión de la interfalángica proximal y extensión de la distal (deformidad en *boutonnière* o en ojal), y
- d) en el primer dedo, hiperextensión de la interfalángica y flexión de la metacarpofalángica.

Las muñecas tienden a colocarse en flexión, con lo cual disminuye la capacidad de prensión, los codos en semiflexión y los hombros en aducción. En el pie la deformación más característica consiste en el hundimiento del antepié, ensanchamiento del metatarso, *hallux valgus*, subluxación plantar de la cabeza de los metatarsianos, dedos en martillo y con desviación lateral, de manera que a veces el primero se sitúa por encima o por debajo del segundo. En la rodilla, la deformación más frecuente es la actitud en flexión. En las grandes destrucciones puede haber actitud en varo o en valgo e inestabilidad lateral. En la cadera puede haber una actitud fija en flexión y rotación externa que es muy invalidante. La afectación de las articulaciones temporomandibulares puede limitar la abertura de la boca. La columna cervical es el único segmento vertebral que se afecta en la artritis reumatoide. La sinovitis y la espondilitis son las alteraciones básicas que producen destrucciones en

las articulaciones, en los huesos y en los ligamentos, a cualquier nivel. La evidencia radiográfica de subluxación atlantoaxoidea anterior, provocada por la rotura o laxitud del ligamento transversal del atlas, debida a la inflamación reumatoide de la bolsa serosa situada entre el ligamento y la apófisis odontoides, es frecuente en casos de larga duración y enfermedad periférica grave, también pueden producirse subluxaciones en los planos vertical, lateral y rotacional, que son debidas a la destrucción de las articulaciones atlanto-axoideas y occipitoatlóideas. También son frecuentes las subluxaciones a otros niveles, la artritis interapofisaria y la espondilitis. Todas estas alteraciones pueden ser asintomáticas, pero es frecuente que se manifiesten por dolor cervical y limitación de la movilidad. Las manifestaciones neurológicas son poco frecuentes, aunque en algún caso son graves, sobre todo la mielopatía, y pueden ser causa de muerte.

DIAGNOSTICO

Con la finalidad de dar uniformidad a los estudios que se realizan en esta enfermedad, se han establecido criterios de diagnóstico, siendo los más aceptados los del *American College of Rheumatology*, revisados en 1988, que son los siguientes:

- a) rigidez matutina articular de al menos una hora de duración antes de su mejoría máxima,
- b) artritis de tres o más áreas articulares; al menos tres de ellas tienen que presentar simultáneamente hinchazón de tejidos blandos o líquido sinovial (no sólo crecimiento óseo) observados por un médico, las 14 posibles áreas articulares son las interfalángicas proximales, las metacarpofalángicas, las muñecas, los codos, las rodillas, los tobillos y las metatarsofalángicas,
- c) artritis de las articulaciones de las manos, manifestada por hinchazón en al menos una de las siguientes áreas articulares: muñeca, metacarpofalángicas o interfalángicas proximales,
- d) artritis simétrica, con afectación simultánea de las mismas áreas articulares (como se exige en b) en ambos lados del cuerpo (se acepta la afectación bilateral de interfalángicas proximales, metacarpofalángicas o metatarsofalángicas aunque la simetría no sea absoluta),
- e) nódulos reumatoides, subcutáneos, sobre prominencias óseas o en superficies extensoras o en regiones yuxtarticulares, observados por un médico;
- f) demostración de cantidades anormales de "factor reumatoide" sérico por cualquier método, que sea positivo en menos del 5% de los controles normales, y
- g) alteraciones típicas de artritis reumatoide en las radiografías posteroanteriores de las manos y de las muñecas, que pueden incluir erosiones o descalcificación ósea indiscutible localizada o más intensa junto a las articulaciones afectas (la presencia única de alteraciones artrósicas no sirve como criterio).

Se afirma que un enfermo tiene una artritis reumatoide si satisface al menos cuatro de los siete criterios. Los criterios a a d deben estar presentes al menos durante 6 semanas. No se excluyen los enfermos con dos diagnósticos clínicos.

Laboratorio

La mayoría de los sueros de enfermos con artritis reumatoide contienen anticuerpos dirigidos contra determinantes antigénicos Fc de las moléculas de IgG, son los denominados *factores reumatoides*. Hay factores reumatoides entre la IgM, la IgG y la IgA. El factor reumatoide IgM se ha medido tradicionalmente por las pruebas clásicas de Waaler-Rose y del látex, pero en la actualidad se va imponiendo la técnica de la nefelometría automatizada. En la población sana el factor reumatoide es positivo en el 5% de los individuos, y por encima de los 65 años en alrededor del 20%. En la artritis reumatoide es positivo entre el 60 y 70% de los enfermos.

Existen casos falsamente seronegativos, dado que estas pruebas no detectan los factores reumatoides IgG e IgA. El factor reumatoide no es específico de la artritis reumatoide, se halla también en

las enfermedades sistémicas o del colágeno y en el síndrome de Sjögren y, con menos frecuencia, en las hepatopatías crónicas, en la endocarditis bacteriana subaguda en familiares de enfermos con artritis reumatoide, en la fibrosis intersticial pulmonar y, más raras veces, en la sarcoidosis, infecciones bacterianas crónicas y parasitarias, enfermedad de Waldenström, mieloma, leucemias, crioglobulinemia mixta, púrpura hiperfibrinogénica y tumores malignos

En clínica la presencia o la ausencia del factor reumatoide permite dividir la artritis reumatoide en dos grupos, las seropositivas y las seronegativas. Globalmente, las seronegativas tienen mejor pronóstico. Los casos con nódulos, vasculitis, síndrome de Felty y otras manifestaciones extrarticulares son casi siempre seropositivos.

En el 15-40% de los casos se hallan anticuerpos antinucleares, generalmente a títulos bajos, con patrón homogéneo. No se hallan anticuerpos anti-DNA. La tasa de complemento sérico total suele ser normal; sólo en casos graves, seropositivos, con serositis o vasculitis puede estar disminuida.

La VSG está acelerada y la proteína C reactiva es positiva en casi todos los enfermos.

Es habitual hallar anemia normocítica y normocrómica que guarda relación con el grado de actividad. En general la tasa de hemoglobina no es inferior a 90 g/L. Se trata de una anemia por enfermedad crónica, refractaria al tratamiento con hierro. Ante anemias más intensas hay que descartar hemorragias digestivas, generalmente yatrógenas, las cuales sí responden al tratamiento con hierro. En una tercera parte de los enfermos con artritis reumatoide la cantidad de plaquetas es superior a las cifras consideradas normales. En fases de agudización puede haber leucocitosis y en casos de complicaciones viscerales la leucopenia puede estar relacionada con el síndrome de Felty o con alguna medicación.

El líquido sinovial es de tipo inflamatorio opaco, poco viscoso, con un número total de células superior a $3 \times 10^9/L$ y un porcentaje de polimorfonucleares superior a 50. La actividad del complemento hemolítico total, del C3, del C2 y del C4 está disminuida en relación con la concentración de proteínas.

Imagen

La acumulación de tejido inflamatorio sinovial en el interior de la articulación, el incremento en el líquido intra-articular, la distensión capsular, y el edema del tejido blando circundante, conllevan a un hallazgo radiográfico temprano de la enfermedad (¹⁵X¹⁶X¹⁷X¹⁸X¹⁹), el aumento de volumen fusiforme de los tejidos blandos en la articulación afectada. En respuesta a la hiperemia provocada por inflamación sinovial, la osteoporosis periarticular o regional, pueden ser demostradas en etapas tardías.

Las placas de rayos X únicamente muestran signos tardíos de la enfermedad activa precedida ⁽²⁰⁾

El diagnóstico inicial de la enfermedad reumatoidea usualmente requiere de una buena historia clínica, exploración física, pruebas de laboratorio, y hallazgos radiológicos. Un diagnóstico definitivo de artritis reumatoidea puede ser hecho cuando las erosiones marginales son identificadas en la distribución característica en las radiografías convencionales. El ultrasonido ha sido utilizado en la valoración de las articulaciones reumatoideas (Fornage, 1989, Iagnocco et al, 1992, Chhem et al 1993; Alaasarela and Alaasarela, 1994, Coakley et al, 1994, Andronopoulos et al, 1995) y en la artritis reumatoide juvenil (Sureda et al, 1994).

El ultrasonido ha demostrado ser extremadamente útil en el diagnóstico temprano de la enfermedad reumatoidea ⁽²¹⁾⁽²²⁾⁽²³⁾⁽²⁴⁾, permitiendo detectar fácilmente la presencia de un incremento en la cantidad de líquido intra articular ⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾, y es capaz de detectar proliferación sinovial ⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾ antes de que se desarrollen erosiones marginales ⁽³⁰⁾⁽³¹⁾⁽³²⁾. La detección de sinovitis ayuda a la diferenciación clínica entre artritis inflamatoria primaria o mecánica, la identificación y supresión de dicha sinovitis limita el progreso de la enfermedad mejorando el pronóstico a largo tiempo ⁽³³⁾.

Es importante notar que una membrana sinovial normal no puede demostrarse por ultrasonido, debido a que esta se mezcla imperceptiblemente con la cápsula articular y los ligamentos periarticulares. En etapas tempranas de la artritis reumatoide activa, se presenta edema en el cartilago articular el cual puede ser detectado por ultrasonido como un engrosamiento del mismo, considerándose patológico cuando su grosor es igual o mayor de 2.5 mm. La inflamación crónica del cartilago resulta en una demanda permanente de la superficie articular. Lo cual se observa ultrasonográficamente haciéndose borrosa la superficie articular. La destrucción continua del cartilago es vista como la formación de hoyos y un marcado adelgazamiento del cartilago ⁽³⁴⁾.

El incremento de líquido intra-articular es un hallazgo inespecífico indicativo de patología articular. Aunque éste es inespecífico, el derrame articular es un indicador valioso de enfermedad articular activa. El ultrasonido ha mostrado ser incuestionablemente el mejor método para la detección de líquido intra-articular incrementado y de proliferación sinovial, pudiéndose detectar derrames tan pequeños como de 1 ml ⁽³⁴⁾.

La sinovitis vista en artritis reumatoide aparece como un engrosamiento de la membrana sinovial. La grasa que rodea la sinovia inflamada esta incrementada en su ecogenicidad. Además, el engrosamiento de la membrana sinovial tiene una apariencia hipoecoica. En un contorno muy irregular de la membrana sinovial, la sinequia entre las paredes de los recesos articulares pueden ser observados en la artritis reumatoide tardía. El pannus encontrado en las articulaciones afectadas tienen la apariencia de masas de tejido blando hipoecoico, una apariencia pseudotumoral. Muchas veces tienen una configuración vellosa y están continuos con la cápsula articular.

La bursitis es también una entidad común en la artritis reumatoide. La bursitis subacromio-subdeltoidea es el hallazgo ultrasonográfico más común en el hombro reumatoideo doloroso ⁽²⁶⁾.

Las erosiones en asociación con proliferación sinovial son más fácilmente detectadas utilizando ultrasonido. Se ha demostrado que por ultrasonido pueden detectarse entre el 20 y 25 % de erosiones más que por radiología convencional. Y se identifican como cráteres, defectos en el contorno óseo a lo largo de la superficie del cartilago articular afectando la llamada área desnuda del hueso. Viéndose por ultrasonido una interrupción de la línea ecogénica continua, y lisa del hueso. El pannus es reconocido como una masa de tejido blando hipoecoico llenando estas erosiones. En enfermedades más avanzadas, los quistes subcondrales pueden ser demostrados en la epifisis. Estos pueden contener pannus hipoecoico.

Muchas publicaciones se han centrado en la examinación por ultrasonido de articulaciones mayores, siendo la cadera ⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾, hombro ⁽³⁷⁾⁽³⁸⁾ y rodilla ⁽³⁹⁾⁽⁴⁰⁾⁽⁴¹⁾⁽⁴²⁾⁽⁴³⁾ las más frecuentemente estudiadas. El ultrasonido también ha sido utilizado para demostrar derrames y sinovitis en muchas articulaciones complejas periféricas, tales como la muñeca ⁽⁴⁴⁾, articulaciones talar y subtalar ⁽⁴⁵⁾. En estas articulaciones el ultrasonido permite distinguir entre derrames e hipertrofias sinoviales. Más recientemente con el desarrollo de transductores más pequeños y con mayor frecuencia, las articulaciones pequeñas han comenzado a ser estudiadas, particularmente las articulaciones metacarpofalángicas (MCF). Estas articulaciones pequeñas de las manos y los pies son especialmente importantes en AR.

debido a que en estas articulaciones es donde la enfermedad por si misma tiene sus primeras manifestaciones

La participación de rodillas ocurre en prácticamente todos los casos, muchas veces hacia una etapa temprana de la enfermedad. Habitualmente se observan flogosis e hipertrofia sinovial. El incremento en la acumulación de líquido en la articulación puede acompañarse de pequeños o grandes quistes sinoviales, especialmente en la cara posterior de la rodilla.

En manos la inflamación de las interfalángicas proximales produce el aspecto fusiforme de los dedos. Es muy común la inflamación bilateral y simétrica de las articulaciones metacarpofalángicas, principalmente la segunda y tercera y es más persistente que la de las interfalángicas proximales. Las muñecas se afectan en la mayoría de los casos, observándose la sinovitis aguda como un aumento de volumen de los tejidos blandos en el dorso de la misma.

La examinación ultrasonográfica de la muñeca y mano en pacientes con AR definitiva o probable mostrando algún edema de los tejidos blandos de los dedos corresponde bien con una sinovitis oculta. Y, aunque muchos autores sugieren que el ultrasonido no es de utilidad para definir bien la corteza debido a la dispersión anormal de las ondas sonoras por la interfase con el tejido óseo, estudios recientes sin embargo, sugieren otra cosa⁽⁴⁶⁾⁽⁴⁷⁾, reflejando finalmente dichos reportes las experiencias de los autores. Aunque no existe una definición estándar de erosiones óseas por ultrasonido, estas pueden considerarse como un defecto irregular sobre la superficie de la corteza ósea observada en ambos planos, longitudinal y transversal (excluyendo pseudodefectos artificiales producidos por una angulación subóptima del transductor).

Las articulaciones MCF anormales en pacientes con AR por ultrasonido, aproximadamente el 80 % tiene una cavidad articular amplia debido a un engrosamiento sinovial, con o sin derrame, y además un 80 % presenta erosiones óseas en aquellas manos sintomáticas. Un espacio articular engrosado mayor de 3 mm se observa en un 4 % de las articulaciones metatarsofalángicas en adultos sanos comparados con el 78 % de las articulaciones artríticas en pacientes con AR. También existe una pérdida de la definición del cartilago articular metacarpal en el 65 % de las articulaciones afectadas en pacientes con AR por ultrasonido.

En estudios recientes donde han hecho comparaciones entre el ultrasonido en escala de grises y la Resonancia Magnética con medio de contraste (gadolinio), se ha demostrado que el ultrasonido detecta más sinovitis en las segunda y quinta articulaciones MCF que la examinación clínica y el mismo número de articulaciones sinovíticas que el estudio de Resonancia Magnética⁽⁴⁸⁾⁽⁴⁹⁾⁽⁵⁰⁾.

La hiperemia presente en áreas de intensa inflamación dentro de la sinovia o el tendón⁽⁴⁸⁾⁽⁴⁹⁾, en pacientes con AR, puede ser valorada con imagen de ultrasonido doppler poder⁽⁵²⁾ y en menor grado con imagen doppler color⁽⁵¹⁾, con la finalidad de valorar dicha actividad. Sin embargo, aún con la imagen de doppler poder de alta sensibilidad, es en ocasiones insuficiente para demostrar la actividad vascular en tejido sinovial no inflamado. Sin embargo es posible que los ecorrelizadores intravenosos⁽⁵³⁾⁽⁵⁴⁾⁽⁵⁵⁾ puedan tener un papel en la evaluación de la actividad sinovial. El gradiente y aspecto de los ecorrelizadores pueden ayudar a producir un fuerte método de actividad sinovial objetiva.

ECORREALZADORES

En la década de los años 60 s las aplicaciones clínicas del ultrasonido fueron severamente impedidos debido a las características propias de los equipos en esos momentos

El primer encuentro con el fenómeno de los contrastes en ultrasonido se dio en la década de los 60 s, cuando Gramiak y Shah concibieron una imagen ecocardiográfica realizada con delgadas burbujas creadas por agitación en la jeringa previo a la inyección durante una cateterización cardíaca. Debido a una diferencia en la impedancia acústica entre las delgadas burbujas de gas y el tejido, la sangre cubierta con el medio de contraste produjo un distinto eco del producido por estructuras de tejido sólido del corazón, lo cual de este modo se hizo más claramente delineable

En abril de 1967, en un laboratorio de cateterización cardíaca durante el estudio de un paciente con regurgitación aórtica. Primeramente tuvieron lista la imagen de la apariencia normal de la válvula mitral en movimiento, posteriormente tras la inyección de indocianina verde a través de un catéter colocado en el corazón izquierdo por punción transeptal se obtuvo instantáneamente un patrón intenso ecográfico asociado con cada inyección. Esto represento la llave que pudo cerrar los misterios anatómicos contenidos en los registros en Modo-M⁽⁵⁶⁾

Cabe mencionar que Claude Joyner utilizó la inyección de solución salina fría en su trabajo con la válvula mitral casi al mismo tiempo, pero nunca publicó algún dato (comunicación personal de CR Joyner)

El efecto de contraste, inicialmente visto con la inyección de indocianina verde, fue también obtenida con la inyección de dextrosa al 5 % en agua, solución salina, o la propia sangre de los pacientes. Fred Kremkau, un estudiante graduado en ingeniería eléctrica y el Dr. Edwin Carstensen, profesor de la Ingeniería Eléctrica, inventaron un aparato faccionando una cámara de presión y mostrando que el efecto del contraste podía ser suprimido o eliminado cuando las inyecciones eran hechas bajo condiciones de alta presión en la cámara. Esto sostuvo la impresión original que se tenía, acerca de que las burbujas eran la fuente del contraste

Hacia el año de 1983, Femstein et al, realizan estudios por primera vez con burbujas encapsuladas de 10 nm

Finalmente, no fue sino hasta 1986, cuando Matsuda y Yabuchi⁽⁵⁷⁾ reportaron por primera vez el uso de microburbujas de CO₂ como un medio de contraste ultrasonográfico para la evaluación de tumores hepáticos, que se dio el advenimiento importante de los medios de contraste

Varias investigaciones se han realizado en busca de mejorar la ecogenicidad de tejidos sólidos también como estructuras vasculares utilizando burbujas de gas libre^{(58) (59)(60)(61)}, burbujas de gas encapsulado, suspensión coloidal, y emulsiones y soluciones acuosas

No obstante, la primer microburbuja que produjo un realce útil después de su paso a través de la circulación fue el agente basado en galactosa, SH U 508 A (Levovist Schering, Berlín, Alemania)⁽⁶²⁾ en el año de 1991, y que consiste en microburbujas de aire cubiertas por una delgada capa de ácido palmítico. Siendo aprobado en Europa hasta el año de 1996, y posteriormente ha sido aprobado en Canadá, Brasil y México. Este medio de contraste es una suspensión manufacturado específicamente de microparticulas de galactosa en una solución de agua estéril, que incluye ácido palmítico (0.1%) como un aditivo. Esta pequeña cantidad de ácido graso le proporciona a las microburbujas la suficiente estabilidad para que transiten a través del pulmón y entren a la circulación arterial

Inmediatamente después de la inyección intravenosa los sitios estabilizados que se formaron dentro de las micro partículas de galactosa comienzan a disolverse, realizando las microburbujas el eco-realce dentro del torrente sanguíneo. Las burbujas del **SH U 508 A** tienen un diámetro promedio de $3 \mu\text{m}$ ⁽⁶³⁾. La viscosidad depende de su concentración y temperatura –los valores para las concentraciones de uso clínico del medio de contraste no deben exceder el rango del medio de contraste para rayos X. Después de preparar la suspensión blanco-lechosa homogénea conteniendo las micro burbujas dispersas están listas para utilizarse. Las proporciones relativas de líquido suspendido y micro partículas determinan el número de micro burbujas. La limitación predominante para concentraciones menores a los 200 mg/ml es que disminuye su estabilidad, mientras que las concentraciones que exceden los 40 mg/ml están limitadas por un rápido incremento en su viscosidad.

Posteriormente en el año de 1994, se comienzan a utilizar microburbujas basadas en albúmina humana 1 %, formulación Octafluoropropano (OFP) (gas), FS069 (Optison Mallinckrodt), el cual fue aprobado finalmente por la FDA el 31 de diciembre de 1997. Microburbuja recubierta, saturada con flúor, no reactivo y que no se metaboliza. Estable por sus fuertes enlaces químicos. Cuyas partículas tienen un tamaño promedio de 2.0 a 4.5 μm (93 % < 10 μm), con una duración en el efecto del contraste de 2 a 5 minutos (> 4 minutos a una dosis de 3.0 ml). La baja solubilidad del OFP en la sangre, también actúa como una barrera que previene el contacto entre las enzimas potencialmente metabólicas y el OFP. El OFP no se detecta en heces y no se encuentra transformación metabólica. El 100 % del OFP es exhalado del pulmón en 6 minutos. El rango de perfusión tiene un papel crítico en la excreción del contraste.

Los agentes perfluorocarbonados (p.e. Optison, Echogen), tienen una baja solubilidad en solución comparados con el CO_2 y por lo tanto tienen una mayor persistencia en solución. Por la alta densidad del gas y la compresibilidad, el backscattered realza más.

El Echogen (emulsión de dodecafluoropentano) después de una activación hiperbárica y la inyección I.V. permiten que las burbujas sean ecogénicas.

El realce más significativo de la intensidad de señal ocurre para los medios de contraste que se basan en el gas.

Los agentes acarreadores se emplean como vehiculos de transporte para microburbujas de aire (Figura 1). Estos pueden aumentar la estabilidad de las microburbujas y por lo tanto, aumentan su vida media en la sangre. Pueden incrementar la señal doppler reflejada por la burbuja (p.e. Albunex, Echovist, Levovist).

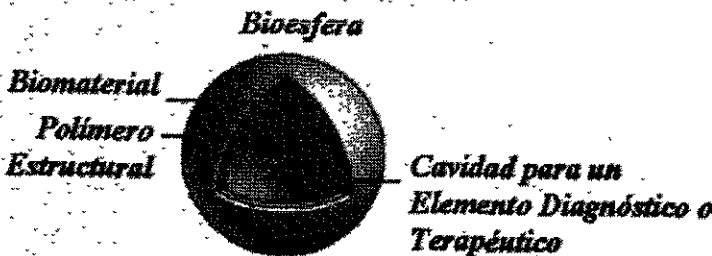


Fig. 1 Esquema de una "bioesfera". Una cavidad en una microesfera de doble pared que circula libremente en el torrente sanguíneo para liberar agentes diagnósticos o terapéuticos.

Debido a que las propiedades del aire son diferentes a aquellas de la sangre, los medios de contraste de ultrasonido basados en microburbujas pueden realzar las señales Doppler significativamente. El máximo realce en el rango de 8.5-23 dB, dependiendo del agente particular, ha sido reportado. El típico realce después de 3-8 minutos, indica que el medio de contraste recircula a través del corazón también como de la circulación capilar pulmonar y sistémica. Por lo tanto, deben utilizarse burbujas en el rango de 1-10 micras en diámetro desde que las burbujas arriba de 10 micras son removidas en la circulación pulmonar (lo cual, básicamente, actúa como un filtro). Sin embargo, burbujas pequeñas como 10 micras únicamente persisten por escasos segundos en un fluido con valor normal de tensión superficial. Esto es mucho menos que la duración requerida para que un medio de contraste pase desde una vena periférica (p.e. el sitio de inyección) hasta el final del órgano bajo insonación.⁽³⁸⁾

PERSISTENCIA REQUERIDA PARA UN ECORREALZADOR INYECTADO INTRAVENOSAMENTE.

RUTA	TIEMPO (seg)
Vena periférica hacia el lado derecho del corazón	2
Lado derecho del corazón hacia el atrio izquierdo	4-10
Atrio izquierdo hacia el órgano final	8-15
Duración total	12-27

Estos ecorrealzadores, incrementan la reflectividad de la sangre, así como el realce espectral y la señal doppler color.⁽⁶⁴⁾

La cantidad de señal del realce está relacionada con varios factores como son: la densidad y concentración del agente, la compresibilidad de la microburbuja, el tamaño de la partícula, y la frecuencia de la insonación tisular.⁽⁵³⁾⁽⁵⁴⁾

La causa del aumento de la señal (aumento de ecogenicidad) es el backscatter de la microburbuja, causada por la gran diferencia de compresibilidad de la microburbuja y la compresibilidad de la sangre. El aumento de ecogenicidad se puede manifestar como un aumento o disminución de la fuerza de la señal doppler color o espectral, o bien por cambios en la escala de grises o en ambos tipos de espectro.

La persistencia o, vida media de un agente ecorrealzador depende de varios factores como son: el tamaño de las microburbujas (las burbujas necesitan ser de menos de 7 μm para poder pasar a través de la circulación pulmonar), la difusión del gas a través de la cubierta (Figura 2) (si éste es lento, las burbujas tienden a romperse más lentamente), y la tensión superficial, así como la frecuencia y poder del transductor, entre otros.⁽⁵³⁾⁽⁵⁴⁾



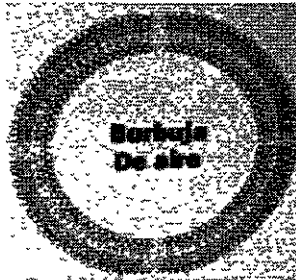


Fig 2 Esquema de una burbuja de aire

Así, los estos agentes han sido divididos en generaciones

- PRIMERA GENERACION Vida corta y realce transitorio de varios segundos
- SEGUNDA GENERACION Se estabilizan las burbujas alargando el tiempo de vida
- TERCERA GENERACION Tienen mayor reflectividad Son agentes de cambio de fases y se detectan en la circulación periférica

Una vez que el eco-realizador (cualquiera que éste sea) se ha inyectado como un bolo, en pocos segundos, se ha visto una curva de realce caracterizada por un incremento rápido seguido por un pico corto de fuerte realce, con una subsecuente decaída a unos cuantos minutos posteriores a la administración, siendo corto el tiempo de realce verdaderamente útil (2-5 minutos), motivo por el cual la repetición de inyecciones en bolo podrían ser requeridas cuando una duda clínica no puede ser contestada dentro de éste tiempo. Además, los artefactos de saturación indeseables como son el efecto blooming, la elevación del pico sistólico y el ruido, que comprometen la calidad diagnóstica, no es raro encontrarlos durante el pico del realce⁽⁶⁴⁾

Los eco-realizadores por vía endovenosa tienen un gran potencial para mejorar las habilidades diagnósticas y confianza diagnóstica. El uso potencial del contraste tiene una diversa y amplia gama de aplicaciones que incluyen

- Evaluación de la vascularidad normal, incrementada y disminuida
- Detección de estenosis y oclusiones vasculares
- Mejorar la detección de neoplasias
- Análisis y caracterización de neovascularidad tumoral
- Diferenciación de variantes normales tales como una columna renal de Bertin de una neoplasia⁽⁶⁵⁾

Finalmente podemos decir que el eco-realizador ideal debe requerir una pequeña preparación, ser inyectado por una vena periférica, y ser no tóxico. Debe de ser lo suficientemente pequeño como para pasar a través de los sistemas pulmonar (< 7 mm), cardíaco y capilar. Y necesita ser lo suficientemente estable para soportar fuerzas cortantes, cambios de presión hidrostática, y cambios en el diámetro inducidos por la presión acústica del pulso del ultrasonido sin destruirse. Que una vez inyectado, la utilidad de su vida media debe de ser lo suficiente que nos permita una examinación completa de los vasos o el órgano de interés, sin la necesidad de una segunda inyección⁽⁶⁵⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿ Qué papel pueden tener los ecorrealzadores intravenosos en la evaluación de la actividad sinovial tanto en pacientes con artritis reumatoide en la fase aguda como post-tratamiento ?

¿ Qué ventajas tiene el utilizar ecorrealzadores para evaluar la vascularidad intra-articular (muñecas y rodillas) en pacientes con artritis reumatoide en la fase aguda y post-tratamiento ?

¿Cuál es el comportamiento vascular, por ultrasonido, de la artritis reumatoide en la fase aguda y post-tratamiento a nivel intra-articular (muñecas y rodillas) ?

¿ Qué características tiene el flujo sanguíneo en la vascularidad a nivel de los espacios articulares en muñecas y rodillas, de la artritis reumatoide en la fase aguda y post-tratamiento ?

¿ Qué beneficios pronósticos puede tener el determinar las características del flujo sanguíneo en la vascularidad a nivel de los espacios articulares de muñecas y rodillas, tanto en la fase aguda como post-tratamiento ?

HIPÓTESIS

Si en la fase post-tratamiento la actividad inflamatoria existente esta por debajo de la sensibilidad de los sistemas Doppler color y poder, entonces, la utilización de ecorrealzadores nos permitirá identificar dicha vascularidad, y poderla registrar

Si con la ayuda de los ecorrealzadores, se puede valorar la hiperemia a nivel del tejido sinovial, entonces, podremos valorar los cambios vasculares durante la fase clínicamente aguda de la artritis reumatoidea en relación con la fase post-tratamiento, y correlacionarlos con las manifestaciones clínicas

Si podemos establecer una relación entre los cambios vasculares de la artritis reumatoide a nivel sinovial tanto en la fase aguda como post-tratamiento por ultrasonido, entonces podremos valorar los beneficios y modificaciones post-tratamiento, y con ello a su vez poder hacer un pronóstico en particular



OBJETIVOS

- Poder determinar el comportamiento vascular intra-articular a nivel de muñecas y rodillas, durante la fase clínicamente aguda de la artritis reumatoide, apoyándonos en la utilización de los ecorrealzadores
- Poder valorar los cambios vasculares intra-articulares a nivel de muñecas y rodillas, en la fase post-tratamiento, y poder determinar la relación que tiene con las manifestaciones clínicas
- Poder determinar los beneficios pronósticos que tiene el valorar las características del flujo sanguíneo en la vascularidad a nivel de los espacios articulares de muñecas y rodillas, tanto en la fase aguda como post-tratamiento

MATERIAL, PACIENTES Y METODOS

Se seleccionaron 20 pacientes (16 mujeres y 4 hombres, con un rango de edad entre los 45 y 65 años) de aquellos que acudían a la consulta externa del Servicio de Reumatología, del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, con manifestaciones clínicas de artritis reumatoidea en fase aguda, con afección en muñecas y rodillas. Siendo posteriormente canalizados al Departamento de Ultrasonido del Servicio de Radiología e Imagen del mismo hospital.

La duración promedio de la enfermedad en los pacientes con AR fue de 14 años (rango de los 2 a los 20 años). El diagnóstico clínico se basó en los criterios aceptados por *the American College of Rheumatology*, revisados en 1988. Y todos los pacientes contaron con velocidad de sedimentación globular. Ninguno de los pacientes seleccionados padecía de diabetes de algún tipo. El consentimiento para realizarse el estudio (previa información explícita) con la respectiva administración del medio de contraste por vía endovenosa, fue obtenido por cada paciente.

De estos 20 pacientes, a 16 rodillas y 10 muñecas con AR en fase activa y post tratamiento, se les realizó estudio de ultrasonido con eco-realizador de los espacios intra-articulares de muñecas y manos. Todos los pacientes recibieron tratamiento con metotrexate con (dosis entre 7.5 y 15 mg vía oral una vez a la semana). El intervalo de tiempo entre el estudio realizado en fase activa y el de post-tratamiento varía entre 4 y 11 semanas (con un promedio de 8 semanas).

El estudio de ultrasonido se realizó con un equipo ATL 5500, con un transductor lineal de banda ancha, multifrecuencia. Previo a la administración del medio de contraste por vía endovenosa, se realizó exploración en escala de grises de la(s) articulación(es) correspondiente(s) a muñeca(s) o rodilla(s) que presentaron manifestaciones clínicas de AR en fase aguda, realizándose cortes axiales y sagitales de dichas regiones. La presencia de quistes sinoviales, derrames articulares, sinovitis, erosiones óseas y edema de partes blandas, fueron registrados. Posteriormente se aplicó Doppler Poder y Pulsado con la finalidad de valorar la vascularidad presente en dichas articulaciones, así como las características de dicho flujo sanguíneo; ajustándose las respectivas ganancias con la finalidad de disminuir el ruido, y modificando el PRF (Frecuencia de Repetición de Pulsos), en su caso, para evitar aliasing. Una vez hecho lo anterior, se les administró a cada paciente por vía endovenosa, a través de una aguja 21-gauge aplicada en una vena de la fosa antecubital, una dosis de 10 ml de SH U 508 A (concentración de 400 mg/ml), siendo aplicado en 4 segundos, y seguido de 10 ml de solución salina 0.9 %, administrándose este relativamente lento, durante 5 a 10 segundos. Ajustándose nuevamente las ganancias así como el PRF en su caso, con la finalidad de evitar el efecto blooming, la elevación del pico sistólico y el ruido causados frecuentemente por el eco-realizador, valorando nuevamente la vascularidad presente en dichas articulaciones, así como las características del mismo, las cuales se registraron previo a la aplicación del medio de contraste en cada paciente, así como a los 20 segundos después de la misma, cada 30 segundos hasta los 3 minutos, y posteriormente cada minuto hasta que la velocidad del pico sistólico regresa al valor basal. El total de la duración del realce se anotó después de cada inyección.

Cuando los pacientes regresaron a su estudio ultrasonográfico de control (post-tratamiento), el mismo protocolo antes de escrito fue empleado para todos los pacientes. Todos los estudios ultrasonográficos fueron realizados por el mismo médico radiólogo, quien tiene una amplia experiencia en ultrasonido musculoesquelético.

El grado de vascularidad en ambos (fase activa y post-tratamiento) fue graduado como ausente, + (uno o dos vasos periféricos), ++ (de 2 a 3 vasos periféricos), +++ (más de 3 vasos periféricos). Una comparación de imágenes en color del mismo sitio fue también realizada en cada caso, con la finalidad de determinar el grado de perfusión y comparar las imágenes pre y post-tratamiento, tanto en fase activa como post-tratamiento.

RESULTADOS

Se revisaron 16 rodillas y 10 muñecas con AR en fase activa y post-tratamiento. En 6 de los 20 pacientes, se les realizó estudio comparativo (4 rodillas, 2 muñecas), debido a que los pacientes las referían también como sintomáticas, sin embargo solamente en un caso (rodilla) se encontraron también manifestaciones

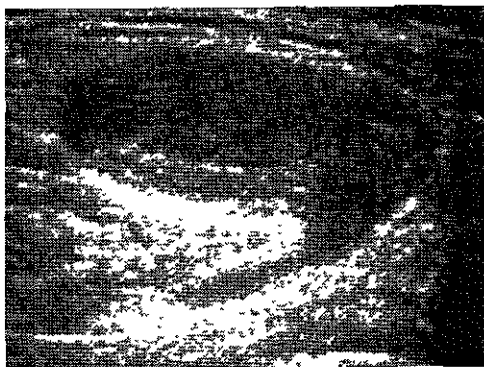


Figura 3 Femenino de 52 años, con AR activa con dolor referido en hueso poplíteo de la rodilla izquierda. Ultrasonido en escala de grises donde se observa imagen ovoidea, hipocóica, bien delimitada, que condiciona efecto de masa localizada entre los músculos gastrocnemio y semimembranoso y que correspondió a quiste de Baker

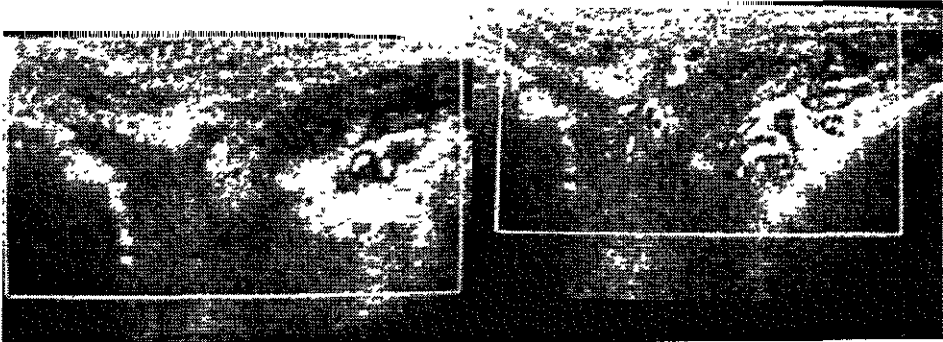
El estudio ultrasonográfico en escala de grises previo a la administración del ecorrealzador, demostró la presencia de derrame articular en 10 casos (62 % de las rodillas), sinovitis en 2 casos (ambos en regiones metacarpofalángicas), predominando los hallazgos en el lado derecho. Además 2 quistes de Baker (Figura 3) fueron también documentados, uno de ellos con datos de complicación (con ruptura). Las erosiones óseas se observaron en dos pacientes, ambas afectando la región metacarpofalángica. Solamente en un caso se identificó edema de partes blandas. Todos los hallazgos antes descritos, a excepción de los quistes de Baker, remitieron satisfactoriamente posterior al tratamiento.

Intensidad del flujo	Sin ecorrealzador	Con ecorrealzador
	Rodillas	Rodillas
Ausente	11 (69%)	3 (19%)
+	5 (31%)	6 (37%)
++	0	2 (13%)
+++	0	5 (31%)
Total	16 (100%)	16 (100%)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 1 Resultados de la evaluación del flujo en la membrana sinovial de rodillas en pacientes con AR en fase activa con y sin ecorrealzador

La hipervascularidad en las rodillas predominó en la región suprapatelar, y en las muñecas en región metacarpiana, caracterizándose por la presencia de estructuras vasculares en el interior del tejido sinovial y pericapsular (Figura 4)



a) b)
 Figura 4 Paciente con AR en fase activa femenino de 50 años de edad, con dolor en región de rodilla derecha. A) Estudio de ultrasonido Doppler con eco-realizador donde se identifica intensidad del flujo + y b) posteco-realizador existe un incremento en la intensidad del flujo +++

La hiperemia se identificó en 5 (31 %) de 16 rodillas sintomáticas en la fase activa, sin eco-realizador, sin embargo dicho número se incrementó posterior a la administración del eco-realizador a 13 (81%) (ver tabla 1) Y en la fase post-tratamiento, no se identificó hiperemia sin eco-realizador, y sólo en 6 (37%) de ellos posterior a la administración del mismo (Ver tabla 3)

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Intensidad del flujo	Sin eco-realizador	Con eco-realizador
	Muñecas	Muñecas
Ausente	8 (80%)	2 (20%)
+	2 (20%)	1 (10%)
++	0	2 (20%)
+++	0	5 (50%)
Total	10 (100)	10 (100%)

Tabla 2 Resultados de la evaluación del flujo en la membrana sinovial de muñecas en pacientes con AR en fase activa, con y sin eco-realizador

A nivel de muñecas, la hiperemia se identificó en 2 (20%) de 10 muñecas sintomáticas en la fase activa, sin eco-realizador, sin embargo dicho número se incrementó posterior a la administración del eco-realizador a 8 (80 %) (ver tabla 2) Y en la fase post-tratamiento, no se identificó hiperemia sin eco-realizador, y sólo en 3 (30 %) de ellos posterior a la administración del mismo (Ver tabla 4)

Intensidad del flujo	Sin ecorrealizador	Con ecorrealizador
	Rodillas	Rodillas
Ausente	16 (100 %)	10 (63%)
+	0	5 (31%)
++	0	1 (6%)
+++	0	0
Total	16 (100%)	16 (100%)

Tabla 3 Resultados de la evaluación del flujo en la membrana sinovial de rodillas en pacientes con AR post-tratamiento con y sin eco-realizador

Durante la fase activa, el incremento en la intensidad del flujo +++ únicamente se observó posterior a la administración del eco-realizador en todos los casos (ver figura 5), siendo en el 31% de las rodillas estudiadas, y del 50% a nivel de muñecas. Mientras que la ausencia de flujo aún posterior a la administración del eco-realizador persistió en el 19 % de las rodillas, y en el 20 % de las muñecas

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Intensidad del flujo	Sin ecorrealizador	Con ecorrealizador
	Muñecas	Muñecas
Ausente	10 (100%)	7 (70%)
+	0	1 (10%)
++	0	2 (20%)
+++	0	0
Total	10	10 (100%)

Tabla 4 Resultados de la evaluación del flujo en la membrana sinovial de muñecas en pacientes con AR post-tratamiento con y sin eco-realizador

En la fase de post-tratamiento, posterior a la administración de eco-realizador en ningún caso se registró intensidad del flujo +++ El tipo de intensidad de flujo que se registró en pacientes en fase post-tratamiento fue de + (31% rodillas, y 10 % muñecas) y ++ (6% rodillas y 20% muñecas)

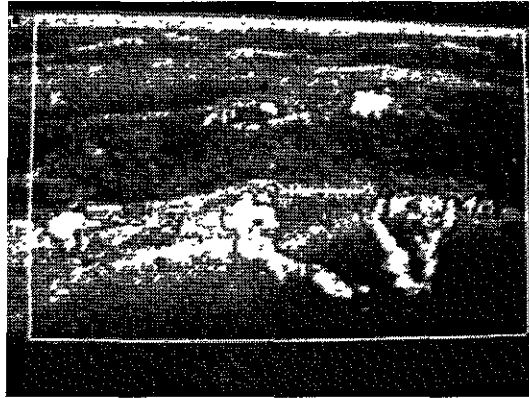


Figura 5 Paciente masculino de la cuarta década de la vida, con aumento de volumen y dolor en rodilla derecha Imagen Doppler poder con eco-realizador, donde se observan más de 3 vasos periféricos, en este caso con extensión intra-óseo, acompañado de aumento de volumen de partes blandas

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES

Algunos casos no mostraron cambios vasculares aún posterior a la administración del ecorrealizador. Sin embargo, también se observó un incremento en la vascularidad en pacientes con AR activa, tanto en vasos arteriales como venosos, cuyo comportamiento morfológico nunca se alteró (Ver tablas 5 y 6), y sin identificarse datos de neoformación vascular. Predominando un flujo arterial, de baja resistencia, con pico sistólico no inmediato, descenso diastólico paulatino, y presencia de flujo telediastólico (Figura 5). Dicho flujo puede estar condicionado por los cambios inherentes a su padecimiento a nivel de la micro circulación, donde existen cambios por vasodilatación.

Vascularidad	Normal		Alterada	
	Rodillas	Muñecas	Rodillas	Muñecas
Arterial	16	10	0	0
Venosa	16	10	0	0

Tabla 5 Resultados del comportamiento vascular arterial y venoso en la membrana sinovial de muñecas y rodillas en pacientes con AR en fase activa con y sin eco-realizador

Vascularidad	Normal		Alterada	
	Rodillas	Muñecas	Rodillas	Muñecas
Arterial	16	10	0	0
Venosa	16	10	0	0

Tabla 6 Resultados del comportamiento vascular arterial y venoso en la membrana sinovial de muñecas y rodillas en pacientes con AR post-tratamiento con y sin eco-realizador

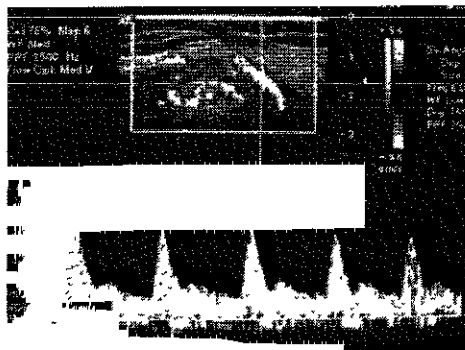


Fig 5 Paciente femenino de 54 años de edad, con AR activa. Estudio de ultrasonido Doppler pulsado donde se observan más de 3 estructuras vasculares periféricas las cuales registran flujo cuyo espectro es de baja resistencia con presencia de flujo telediastólico y con pico sistólico máximo de 17 cm/seg

El diagnóstico de artritis reumatoide no ofrece dificultad cuando la enfermedad es de larga evolución y presenta las deformidades y complicaciones características de esta etapa ⁽²⁰⁾ Sin embargo, el diagnóstico correcto debe de hacerse en las fases tempranas de la enfermedad, cuando predomina la inflamación sobre la fibrosis y los cambios estructurales ⁽¹⁾ En etapas tempranas de la enfermedad, la detección oportuna de pequeñas erosiones puede verse retrasada significativamente con la radiografía convencional ⁽²⁰⁾, debido a sobre-exposición radiológica por factores técnicos. Motivo por el cual el diagnóstico puede retrasarse varios meses y la destrucción articular continua sin tratamiento.

Por otra parte, el valorar la respuesta al tratamiento de la enfermedad en una fase aguda, en base a los cambios observados en las articulaciones afectadas, es de vital importancia para el manejo posterior de esta entidad.

La mayoría de los enfermos deben ser tratados mediante un programa médico, de rehabilitación y quirúrgico diseñado con tres objetivos muy claros: suprimir la inflamación articular y de otros tejidos, mantener la función articular y muscular y prevenir las deformidades, y reparar las lesiones articulares para aliviar el dolor o mejorar la función ⁽⁶⁶⁾

En resumen, el estudio de ultrasonido con ecorrealzadores es de gran utilidad e importancia en la evaluación de articulaciones en pacientes con AR en fase activa, siendo este método más sensible en el registro del flujo vascular que la examinación con ultrasonido doppler. Así mismo, la exploración ultrasonográfica después de la modificación del tratamiento médico sugieren que el ultrasonido es bastante sensible para detectar cambios en la actividad sinovial, pudiendo valorar con ello la respuesta terapéutica, y que en caso de ser necesario se modifique la misma en un momento oportuno.

Faltara realizar estudios comparativos en un futuro, con la finalidad de poder determinar si las curvas de realce producidas por los ecorrealzadores pueden ser similares a los datos de hiperemia observados en estudios de Resonancia Magnética con gadolinio.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Lavallo Montalvo Carlos, et al *Reumatología Clínica* Edit Noriega Limusa, México D F, 1990
- 2 Martínez-Ehzone Píndaro *Introducción a la Reumatología* 2ª edición, Publicado por Sociedad Mexicana de Reumatología A C, México, D F 1997
- 3 Wiles N Symmons DPM, Harrison B, Barret E, Barret JH, Scott DGI, et al Estimating the incidence of rheumatoid arthritis trying to hit a moving target? *Arthritis Rheum* 1999, 42 1239-46
- 4 Wilson Jean D, Braunwald Eugene, Isselbacher Kurt J, Petersdorf Robert G, Martin Joseph b, Fauci Anthony S, and Root Richard k *Harrison Principios de Medicina Interna* 13a edición Edit Interamericana-McGraw-Hill
- 5 Deighton CM, Cavanagh G, Rigby AS, et al Both inherited HLA-haplotypes are important in the predisposition to rheumatoid arthritis *Br J Rheumatol* 32 893-898, 1993
- 6 Hochberg MC. Adult and juvenile rheumatoid arthritis Current epidemiologic concepts *Epidemiol Rev* 3 27-44, 1981
- 7 Gregerson P, Silver J, Winchester R. The shared epitope hypothesis An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis *Arthritis Rheum* 30:1205-1213, 1987
- 8 Nepom GI, Hansen JA, Nepom BS The molecular basis for HLA class II associations with rheumatoid arthritis *J Clin Immunol* 7 1-7, 1987
- 9 Stastny P Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis *N Engl J Med* 298 869-871, 1978
- 10 Brennan P, Bankhead C, Silman A, et al Oral contraceptives and rheumatoid arthritis Results from a primary care-based incident case-control study *Sem Arthritis Rheum* 26 817-823, 1997
- 11 Carotte S, Marcoux S, Guéras S Postmenopausal hormones and the incidence of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 16:911-913, 1989
- 12 Vandenbroucke JP, Witterman JC, Valkenburg HA, et al Noncontraceptive hormones and rheumatoid arthritis in perimenopausal and postmenopausal women *JAMA* 255 1299-1303, 1986
- 13 Hernandez-Avila M, Liang MH, Willett WC, et al Oral contraceptives, replacement oestrogens and the risk of rheumatoid arthritis *Br J Rheumatol* 28(Suppl 1) 31,42-45, 1989
- 14 Spector TD, Brennan P, Harris P, et al Does estrogen replacement therapy protect against rheumatoid arthritis? *J Rheumatol* 18 1473-1476, 1991
- 15 Solbiati Luigi, and Rizzatto Giorgio. *Ultrasound of Superficial structures* Edit Churchill Livingstone New York, United States of North America 1995
- 16 Chhem Rethy K and Cardinal Etienne *Ecografía musculoesquelética* Ediciones Journal Buenos Aires, Argentina 2000
- 17 Fornage Bruno D *Musculoskeletal Ultrasound* Edit Churchill Livingstone New York, United States of North America. 1995
- 18 Sherine E Gabriel *Rheumatic Diseases Clinics of North America* Vol 27 Number 2 W B Saunders Company Philadelphia, Pennsylvania, US A May 2001
- 19 Christoph G O Baerwald, Gerd R Burmester and Andreas Krause *Rheumatic Diseases Clinics of North America* Volume 26 Number 4 W B Saunders Company Philadelphia, Pennsylvania, US A November 200
- 20 Kaye JJ Arthritis roles of radiography and other imaging techniques in evaluation *Radiology* 1990, 177: 601-608

- 21 Cunnane G, Brophy DP, Gibney RG, et al Diagnosis and treatment of heel pain in chronic inflammatory arthritis using ultrasound *Semin Arthritis Rheum* 25 383-389, 1996
- 22 De flavius L, Scaglione P, Nessi R et al, ultrasonography of the hand in the rheumatoid arthritis *Acta Radiol* 29 457-460, 1988.
- 23 Shih-chang Wang, Rethy K Chhem, Etienne Cardinal and Kil-Ho Cho *Radiologic Clinics of North America* Volume 37 Number 4 W B Saunders Company Philadelphia, Pennsylvania, US A July 1999
- 24 David P Fessell, and Marnix I van Holsbeeck *Radiologic Clinics of North America* Volume 37 Number 4 W B Saunders Company Philadelphia, Pennsylvania, US A July 1999
- 25 Michael W Johnson Maj Acute Knee Effusion A systematic Approach to diagnosis *American Family Physician* 61 8 April 2000
- 26 Hollister MS Mack LA, Patten RM, et al Association of sonographically detected subacromial/subdeltoid bursa effusion and intraarticular fluid with rotator cuff tear *American Journal Roentgenology* 165 605-608, 1995
- 27 Wakefield RJ, Green MJ, Gibbon WW, et al High resolution ultrasound defined subclinical synovitis--A predictor outcome in early oligoarthritis *Arthritis Rheum* 41 S246, 1998
- 28 Schechter WP, Markison RE, Jeffrey RB, et al. Use of sonography in the early detection of suppurative flexor tenosynovitis. *J Hand Surg [Am]* 14 307-310, 1989
- 29 Yang P-Y, Wang C-L, Wu C-T, et al Sonography of pigmented villonodular synovitis in the ankle joint *J Clin Ultrasound* 26 166-170, 1998
- 30 McGonagle D Gibbon WW, O'Connor P, et al A preliminary study of ultrasound of bone erosion in early rheumatic arthritis *Rheumatology* 38 329-331, 1999
- 31 Wakefield RJ, Gibbon WW, O'Connor P, et al High resolution ultrasound A superior method to radiography for detecting cortical erosions in RA *Br J Rheumatol* 7 S197, 1998
- 32 Wakefield RJ, McGonagle D, Green MJ, et al A comparison of high resolution sonography with MRI and conventional radiography for the detection of erosions in early rheumatoid arthritis *Arthritis Rheum* 40 S511, 1997
- 33 Emery P Therapeutic approaches for early rheumatoid arthritis How early? How aggressive? *Br J Rheumatol* 34(suppl 2) 87 90, 1995
- 34 Holsbeeck Marnix T van, and Introcaso Joseph H *Musculoskeletal Ultrasound* 2a edic Edit Mosby St Louis, Missouri, United States of North America 2001
- 35 Koski JM. Ultrasonographic evidence of hip synovitis in patients with rheumatoid arthritis *Scand J Rheumatol* 18 127 131, 1989
- 36 Seltzer S, Finberg H, Weissman B: Arthrosonography. Technique, sonographic anatomy and pathology *Invest Radiol* 15:19-28, 1980
- 37 Koski JM Axillary ultrasound of the glenohumeral joint *Journal Rheumatol* 16 664-667, 1989
- 38 Alaasarela EM, Alaasareda EL. Ultrasound evaluation of painful rheumatoid shoulders *J Rheumatol* 21 1642-1648, 1994
- 39 Cooperberg PL, Tsang L, Truelove L, et al. Gray scale ultrasound in the evaluation of rheumatoid arthritis of the knee *Radiology* 126 759-763, 1978
- 40 Fiocco U, Cozzi L, Rubaltelli L, et al. Long-term sonographic follow up of rheumatoid and psoriatic proliferative knee joint synovitis *Br J Rheumatol* 35:155 163, 1996
- 41 Hammer M Miekle H, Wagener P, et al Sonography and NMR imaging in rheumatoid arthritis *Scand J Rheumatol* 15 157-164, 1986
- 42 Sureda D, Quiroga S, Arnal C, et al: Juvenile rheumatoid arthritis of the knee Evaluation with ultrasound *Radiology* 190.403 406, 1994
- 43 Van Holsbeeck M, van Holsbeeck K, Gevers G , et al Staging and follow up of rheumatoid arthritis of the knee Comparasion of sonography, and clinical assessment *J Ultrasound Med* 7 561-566,1988
- 44 Koski JM Ultrasonography in detection of effusion in the radiocarpal midcarpal joints *Scand J Rheumatol* 21 79-81, 1992

- 45 Koski JM: Ultrasonography of the sub-talar and mid tarsal joints Br J Rheumatol 31 S53, 1992
- 46 Lund PI, Heikal A, Maricic MJ, et al Ultrasonographic imaging of the hand and wrist in rheumatoid arthritis Skeletal Radiol 24 591-596, 1995
- 47 Grassi W, Tittarelli E, Pirani O, et al Ultrasound examination of metacarpophalangeal joints in rheumatoid arthritis Scan J Rheumat 22 243-247, 1993
- 48 Wayne W, Gibbon and Richard J Wakefield Radiologic Clinics of North America Vol 37 No 4 Mc WB Saunders Company Philadelphia, Pennsylvania, US A July 1999
- 49 Newman JS, Lang TJ, McCarthy CJ, et al Power Doppler sonography of synovitis: Assessment of therapeutic response-preliminary observations Radiology 198:582-584, 1996
- 50 Giovagnorio F, Andreoli C, De Cicco ML Ultrasonographic evaluation of de Quervain disease J Ultrasound Med 16 685-689, 1997
- 51 Troltzsch M Color Doppler study in patients with rheumatoid arthritis and scleroderma Z Rheumatol 53:2-6, 1994
- 52 Breidahl WH, Newman JS, Taljanovic MS, et al Power doppler sonography in the assessment of musculoskeletal fluid collections American Journal Roentgenology 166:1443-1446, 1996
- 53 Balen FG, Allen CM, Lees WR Ultrasound contrast agents Clin Radiol 49,77, 1994
- 54 Melany ML, Grant EG. Clinical experience with sonographic contrast agents Semin Ultrasound CT MR 18,3, 1997
- 55 Fabrice Basseau, Nicolas Grenier, Hervé Trillaud, Catherine Douws and Alain Saint-Amon Doppler Frequency shift and time domain velocity enhancement induced by an ultrasonographic contrast agent J Ultrasound Med 19:171-176 2000
- 56 Barry B Goldberg et al Ultrasound Contrast Agents Edit Mosby St Louis, Missouri, United States of North America, 1997
- 57 Hepatic tumors: US contrast enhancement with CO2 microbubbles Radiology 161 701, 1986
- 58 Ziskin MC, Bonakdarpour A, Weinstein DP, et al. Contrast Agents for diagnostic ultrasound Invest Radiol 7 500, 1972
- 59 Feinstein SB, Ten Cate FJ, Zwehl W, et al Two-dimensional contrast echocardiography. I In vitro development and quantitative analysis of echo contrast agents J Am Coll Cardiol 3, 14, 1984
- 60 Rizayev MN, Azatyan IS. Contrast echocardiography by protein carbonate foam Heart J 10 1308, 1985
- 61 Chiang CW, Lin FC, Fu M, et al Importance of adequate gas-mixing in contrast echocardiography Chest 89 723, 1986
- 62 Blomley Martin JK, Albrecht Thomas, Cosgrove David O et al Liver Vascular Transit Time Analyzed with Dynamic Hepatic Venography with Bolus Injections of an US Contrast Agent Early Experience in Seven Patients with Metastases Radiology 209, 862, 1998
- 63 U Bogdahn, G.Becker and F Schlachetzky Echoenhancers and Transcranial Color Dupler Sonography Edit Blackwell Science, Berlin 1998
- 64 Albrecht Thomas, Urbank Albrecht, Mahler Marianne, et al Prolongation and Optimization of Doppler Enhancement with a Microbubble US Contrast agent by Using Continuous Infusion: Preliminary Experience Radiology 207:309, 1998
- 65 Michelle L Robbin Radiologic Clinics of North America. Volume 39 Number 3 W B Saunders Company Philadelphia, Pennsylvania, US A May 2001
- 66 Woodley and Whelan Manual of Medical Therapeutics of Department of Washington Unniversity 27a edic Spiral Manual by Little, Brown and Company from Boston 1993