



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"**

TÍTULO DEL PROYECTO:

**ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD DE LA ARTRITIS REUMATOIDE POR LA ESCALA CLÍNICA DAS-28 Y
ULTRASONIDO EN PACIENTES DE LA CONSULTA EXTERNA DE REUMATOLOGÍA EN EL HOSPITAL
GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ" EN EL PERIODO DE 2013 AL 2018**

TESIS:

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

GERARDO OROZCO LÓPEZ

ASESOR:

**PEDRO JOSÉ ALBERTO RODRÍGUEZ HENRÍQUEZ
MÉDICO DE REUMATOLOGÍA Y ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA**

CIUDAD DE MÉXICO A FEBRERO DE 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

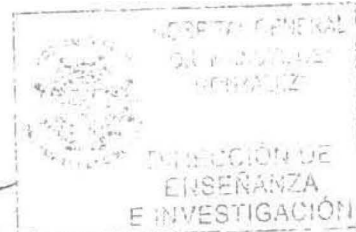
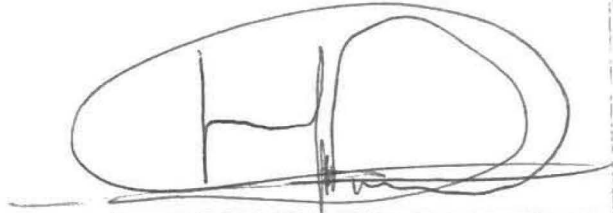
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

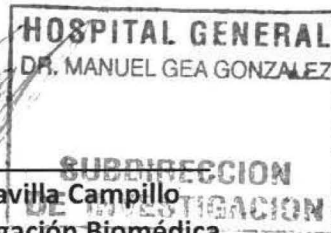
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

AUTORIZACIONES



Dr. Héctor Manuel Prado Calleros
Director de Enseñanza e Investigación.



Dr. José Pablo Maravilla Campillo
Subdirector de Investigación Biomédica



Dra. Erika Karina Tenorio Aguirre
Jefe del Servicio de Medicina Interna

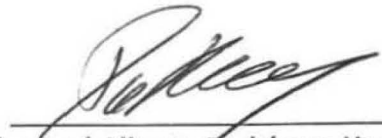


Dr. Pedro José Alberto Rodríguez Henríquez
Asesor de Tesis
Médico Adscrito de Reumatología

Este trabajo de tesis con número de registro: **14-45-2019** presentado por la ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA y se presenta en forma con visto bueno por el tutor principal de la tesis **DR. PEDRO JOSÉ ALBERTO RODRÍGUEZ HENRÍQUEZ** con fecha 14 de junio de 2019 para su impresión final.



Dr. José Pablo Maravilla Campillo
Subdirector de Investigación Biomédica

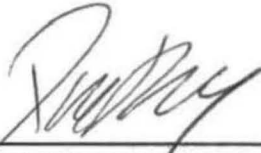


Dr. Pedro José Alberto Rodríguez Henríquez
Investigador Principal

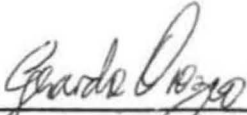
“Estudio de la actividad de la Artritis Reumatoide por la escala clínica DAS-28 y Ultrasonido en pacientes de la Consulta Externa de Reumatología en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” en el periodo de 2013 al 2018”

Este trabajo fue realizado en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” en la División de Medicina Interna bajo la dirección del Dr. Pedro Rodríguez Henríquez con el apoyo de la Dra. Erika Karina Tenorio Aguirre y adscritos de la División quienes orientaron y aportaron a la conclusión de este trabajo.

COLABORADORES:



Dr. Pedro José Alberto Rodríguez Henríquez
Investigador Principal



Dr. Gerardo Orozco López
Investigador Asociado Principal

AGRADECIMIENTOS

Se agradece al departamento de Medicina Interna del Hospital General Dr. Manuel Gea González por la enseñanza impartida durante el curso de la especialidad. Merece un agradecimiento especial la Dra. Cristina Hernández Díaz, Reumatóloga del Instituto Nacional de Rehabilitación, debido a la orientación para realizar la metodología, discusión y conclusiones del proyecto, así como en la realización de los ultrasonidos, sin su apoyo no hubiera sido posible realizar este trabajo. De igual forma se agradece a la Dra. Ana Victoria Meza Sánchez por su apoyo para la actualización de base de datos y al Dr. Lucio Ventura Ríos por la realización de los ultrasonidos.

ÍNDICE

1. RESUMEN
2. INTRODUCCIÓN
3. MATERIALES Y MÉTODOS
4. RESULTADOS
5. DISCUSIÓN
6. CONCLUSIÓN
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS
8. TABLAS Y FIGURAS

RESUMEN

Rodríguez Pedro, Orozco Gerardo

INTRODUCCIÓN: La Artritis Reumatoide (AR) es la artritis inflamatoria más común, afecta principalmente a mujeres en edad productiva, y sin un manejo adecuado puede llegar a ser una enfermedad incapacitante. Un seguimiento estrecho clínico con herramientas de medición de la actividad de la enfermedad como la escala clínica DAS-28, es indispensable para evitar la progresión de la enfermedad. Recientemente se ha demostrado la presencia de actividad subclínica en pacientes con AR en remisión clínica por la escala de DAS 28, por lo que se ha planteado que el ultrasonido podría ser una mejor herramienta para valorar la actividad de la enfermedad. Los estudios recientes reportan la presencia de actividad por ultrasonido en pacientes que se encuentran en remisión clínica aproximadamente en un tercio de los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio observacional descriptivo, retrospectivo y transversal, se incluyeron 90 expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide de la Consulta Externa de Reumatología con un reporte de ultrasonido musculoesquelético realizado en el Instituto Nacional de Rehabilitación durante el periodo del 1 enero 2013 al 31 diciembre 2018. Los criterios de inclusión fueron pacientes mayores de 18 años de edad, de ambos sexos con diagnóstico de Artritis Reumatoide y la presencia de un reporte oficial de ultrasonido osteomuscular realizado en el Instituto Nacional de Rehabilitación.

RESULTADOS: La edad promedio de los pacientes fue de 52.7 años (DE 13.7) con un mínimo de 21 años y un máximo de 82 años con un predominio mayor de mujeres (n=88, 97.7%) y 2 hombres (2.3%). Con respecto a las comorbilidades la más frecuente fue hipertensión arterial sistémica en 11 pacientes (12.2%), diabetes mellitus en 7 (7.7%), hipotiroidismo en 6 (6.6%) y Síndrome de Sjögren en 3 (3.3%). El tiempo de evolución de la AR fue en promedio de 10.9 años (DE 8.3), la mayoría de los pacientes presentaron una evolución mayor de 2 años (n=77, 85.6%). En cuanto al tratamiento la mayoría de los pacientes utilizaba metotrexate (87 pacientes, 93.4%), 59 pacientes (65.5%) sulfasalazina, 31 pacientes (34.4%) leflunomida, 11 pacientes (12.2%) hidroxicloroquina y 5 pacientes (5.5%) prednisona. Es importante mencionar que 10 pacientes (11.1%) contaban con triple terapia de FARME (metotrexate, sulfasalazina y leflunomida) a dosis máximas. El puntaje promedio del DAS 28 fue de 2.67 (DE 1.15), 56 pacientes (62.2%) se encontraban en remisión clínica y 34 (37.7%) presentaban algún grado de actividad. Por ultrasonido 42 pacientes (46.6%) se encontraban inactivos y 48 (53.4%) con actividad. De los casos que se encontraban en remisión clínica por DAS 28 (56 pacientes), el 30.3% (17 pacientes) presentó actividad por Ultrasonido.

CONCLUSIÓN: La presencia de actividad subclínica identificada por ultrasonido en pacientes en remisión clínica por DAS 28 fue del 30.3% Esto coincide con los estudios reportados en otras series. Los resultados refuerzan la utilidad del ultrasonido para el seguimiento y adecuada valoración de la enfermedad.

Palabras clave: Artritis Reumatoide; DAS 28; ultrasonido; sinovitis subclínica

INTRODUCCIÓN

La Artritis Reumatoide (AR) es una de las enfermedades inflamatorias autoinmunes crónicas más comunes (1). En los países occidentales se ha reportado una prevalencia del 0.5-1% (2). Afecta más a mujeres con una relación de 3:1 con edad de inicio de 40 a 65 años (3). En un estudio mexicano realizado en el 2011 la prevalencia de la AR en general se reportó en 1.6%, en mujeres 2.09% y en hombres 0.85%, en el estado de Yucatán fue mayor (2.8%) (4).

El dolor, la fatiga crónica y la discapacidad que produce la enfermedad resulta en una reducción significativa de la calidad de vida (5). Debido a la afectación de la calidad de vida y a la discapacidad física se produce un impacto económico para la sociedad debido al costo de los cuidados médicos y del aumento de ausencias laborales durante edades productivas (6).

Se conocen múltiples **factores de riesgo**, de los cuales se incluyen el sexo femenino, factores genéticos y ambientales. Los genéticos se consideran un componente importante, con una heredabilidad del 60% (7). El epítoto compartido aumenta el

riesgo de desarrollar AR, este es un aminoácido específico codificado por alelos del locus relacionado al antígeno-HLA (antígeno leucocitario humano clase II), específicamente HLA-DRB1*01 y HLA-DRB1*04 (8). Alteraciones epigenéticas influenciadas por factores ambientales, como el tabaquismo, pueden estar implicados en el desarrollo de la AR por la metilación del DNA y la acetilación de histonas (9) (10).

La **patogénesis** de la AR surge a partir de la desregulación de las respuestas inmunes innatas y adaptativas. Los anticuerpos principales presentes son los anti-PCC, los cuales activan directamente a macrófagos y osteoclastos y el factor reumatoide (FR) que está involucrado en la activación de macrófagos y producción de citocinas inflamatorias (11).

La hiperplasia de la membrana sinovial se caracteriza por infiltración leucocitaria. El medio inflamatorio en el compartimiento sinovial es regulado por una red compleja de citocinas y quimiocinas, de los que destacan el factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina 6 (IL-6), factor estimulante de colonias de granulocitos-monocitos (GM-CSF) e interleucina 1 (IL-1) (11,12).

La **manifestación** más común es una poliartritis de pequeñas y grandes articulaciones, crónica, simétrica, erosiva y destructiva, acompañada de elevación de reactantes de fase aguda. Las articulaciones involucradas más afectadas son las metacarpofalángicas e interfalángicas proximales de las manos y los carpos, otras menos afectadas son las metatarsofalángicas de los pies, codos, hombros, tobillos, rodillas y cadera (8,10).

La AR puede tener manifestaciones extra-articulares como: síntomas constitucionales y nódulos reumatoides subcutáneos. Presentaciones severas se reportan en un 15%, con afectación de serosas, sistema nervioso periférico, pulmones, riñones y la médula ósea (13,14).

El **diagnóstico** de AR debe ser individualizado. Aunque no hay criterios diagnósticos, existen criterios de clasificación propuestos por el Colegio Americano de Reumatología y la Liga Europea contra Reumatismos (ACR/EULAR), los primeros propuestos en 1987, actualizados en 2010. Las variables que se incluyen son:

manifestaciones clínicas (número y tipo de articulaciones afectadas), duración de los síntomas (mayor o menor a 6 semanas) y pruebas serológicas (presencia de autoanticuerpos y reactantes de fase aguda), el puntaje máximo es de 10 y el necesario mínimo para considerar el diagnóstico de AR es de 6 puntos (15).

ESCALAS DE ACTIVIDAD CLÍNICA

Las asociaciones americanas de reumatología han seleccionado 3 escalas clínicas para su utilización en la práctica clínica:

1. *Disease Activity Score with 28-joint counts* (DAS-28)
2. *Clinical Disease Activity Index* (CDAI)
3. *Simplified Disease Activity Index* (SDAI) (16)

El más utilizado es el DAS-28, se validó en 1995 y dentro de sus 4 variables toma en cuenta el número de articulaciones inflamadas (de 28 articulaciones establecidas), el número de articulaciones dolorosas, la evaluación global por el paciente y la Proteína C Reactiva (PCR) o la Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) (reactantes de fase aguda). Para obtener el puntaje es necesario una calculadora *en línea* debido a que se requiere de cálculos complejos. La fórmula le confiere mayor importancia al número de articulaciones dolorosas que a las inflamadas y también a los reactantes de fase aguda. La actividad de la enfermedad se clasifica en remisión con un puntaje ≤ 2.6 , actividad leve $>2.6-3.2$, actividad moderada $>3.2-5.1$ y actividad elevada >5.1 (17).

Debido a que el DAS-28 requería de una fórmula compleja, en el año de 2004 se validó el SDAI, una escala simplificada, en el que se toman en cuenta 5 variables, el número de articulaciones inflamadas (de 28 articulaciones establecidas), el número de articulaciones dolorosas, la evaluación global por el paciente, la evaluación global por el médico y el valor de PCR. Para obtener el puntaje sólo se requiere de la suma de las variables. La actividad de la enfermedad se clasifica en remisión con un puntaje ≤ 3.3 , actividad leve $>3.3-11$, actividad moderada $>11-26$ y actividad elevada >26 .

Después para lograr obtener una escala que no tomara en cuenta estudios de laboratorio y sólo se consideraran variables clínicas, en 2005 se creó el CDAI, el cual toma en cuenta las mismas variables clínicas que el SDAI, omitiendo el valor del reactante de fase aguda. La actividad de la enfermedad se clasifica en remisión con un puntaje ≤ 2.8 , actividad leve $>2.8-10$, actividad moderada $>10-22$ y actividad elevada >22 (18) (19).

ULTRASONIDO EN ARTRITIS REUMATOIDE

Evaluar la actividad con precisión de la AR continúa siendo un reto para los clínicos, a pesar de los múltiples instrumentos clínicos para medir la actividad. Marcadores más objetivos, como estudios de imagen para detectar fases tempranas de inflamación y con mayor precisión son tema de interés en la actualidad. La Resonancia magnética nuclear (RMN) y el Ultrasonido (US) son instrumentos que han aumentado su disponibilidad y utilización por los reumatólogos. La evidencia ha reportado que pueden aportar beneficios en el diagnóstico temprano y seguimiento, no obstante, se requiere de mayor información para su uso apropiado rutinario (20).

Las escalas clínicas pueden tener muchos sesgos para la valoración de la actividad, debido a que muchas de sus variables son subjetivas, los comórbidos como la fibromialgia también pueden alterar sus interpretaciones y como consecuencia puede ocurrir tratamientos caros e inapropiados, o por el contrario, tratamientos subóptimos por una infraestimación de la actividad de la enfermedad. La RMN y el US podrían mejorar las evaluaciones clínicas, reducir los costos y mejorar los resultados. Se han realizado estudios en los que se compara el uso del US con la RMN y se ha visto que ambos son útiles para evaluar la actividad de la enfermedad, sin embargo, las grandes limitantes de la RMN son el costo y la disponibilidad (20).

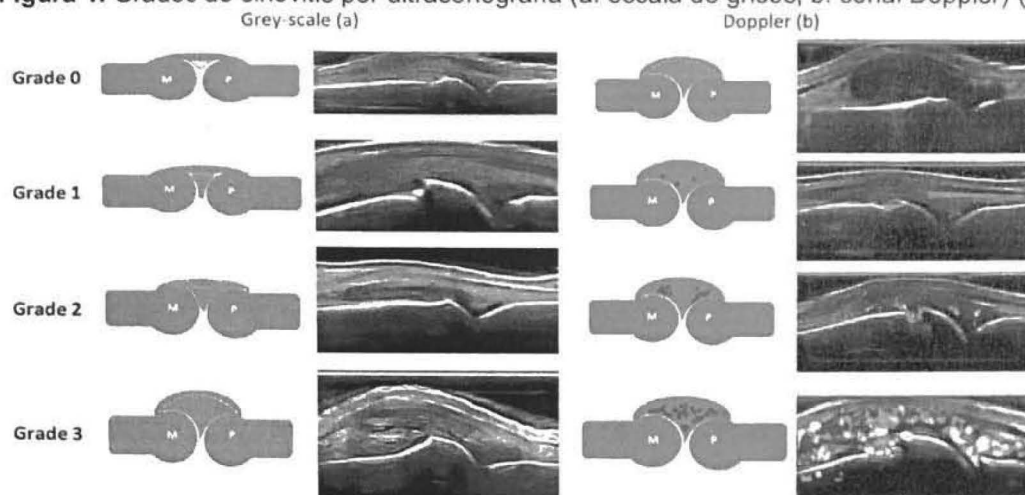
El US puede evaluar daño estructural, tenosinovitis y sinovitis. Tiene múltiples ventajas como el bajo costo, es un estudio no invasivo y no requiere de radiación iónica. Cuenta con una mayor sensibilidad para detectar erosiones en comparación de las radiografías y puede identificar inflamación en etapas tempranas de la enfermedad (21).

En 2001 la EULAR estableció la primera guía protocolizada para la realización de US articular (22). En 2005, el grupo de "Mediciones Reumatológicas" (OMERACT) propuso las primeras definiciones de sinovitis identificada por ecografía: la hipertrofia sinovial (HS) y el derrame sinovial (DS) evaluadas por escala de grises y la vascularización sinovial valorada por señal Doppler. Se utiliza un puntaje semicuantitativo que va del 0 al 3 para determinar el grado de sinovitis descritas en la tabla 1 y representadas en la Figura 1 (23).

Tabla 1. Definición de los grados de sinovitis por escala de grises y señal Doppler (24)

| Sinovitis | Escala de Grises | Señal Doppler |
|---------------------------|--|--|
| Grado 0 (normal) | Sin HS independiente de la presencia de DS | Sin señal doppler |
| Grado 1 (mínimo) | HS leve (mínima área hipoeoica intraarticular que desplaza discretamente la cápsula articular) | Hasta 3 puntos de señal independientes; O 1 punto confluyente y 2 independientes, O hasta 2 puntos confluentes |
| Grado 2 (moderado) | HS moderada (área hipoeoica intraarticular que desplaza discretamente la cápsula articular sin abombarla) | > Grado 1, pero <50% de las señales Doppler en el fondo total en escala de grises |
| Grado 3 (severo) | HS severa (área hipoeoica intraarticular que desplaza discretamente la cápsula articular generando abombamiento de la misma) | > Grado 2 (> 50% del fondo total en escala de grises) |

Figura 1. Grados de sinovitis por ultrasonografía (a: escala de grises, b: señal Doppler) (24)



Se han realizado intentos para establecer un método consensado para la evaluación ecográfica, algunos propuestos han sido el GUS7 score, y el GLOESS score. El score Alemán US7 (GUS7 score) se propuso en 2009, incluye la evaluación de la mano y pie dominante del paciente, las articulaciones del carpo, metacarpofalángicas (MCP) e interfalángicas proximales (IFP) del segundo y tercer dedo de la mano, y segunda y quinta metatarsfalángicas del pie. Se valoran mediante la escala semicuantitativa (0-3) por escala de grises y señal Doppler. También evalúa la presencia de tenosinovitis y erosiones. Los rangos de puntajes son: sinovitis por escala de grises 0-27 puntos, sinovitis por señal Doppler 0-39 puntos, tenosinovitis por escala de grises 0-7 puntos, tenosinovitis por señal Doppler 0-7 puntos, erosiones 0-14 puntos (25).

En 2011 el grupo OMERACT con fondos de la EULAR propuso el puntaje global de sinovitis (GLOESS score), el cual combina la escala de grises y la señal Doppler para determinar el grado de sinovitis, considera sólo la hipertrofia sinovial y la señal Doppler intrasinovial, independientemente del derrame sinovial, se toma en cuenta la puntuación más alta de la escala de grises o de la señal Doppler para definir el grado de sinovitis de una articulación (0-3 puntos), para obtener el puntaje final se suma el puntaje de todas las articulaciones evaluadas. No se ha establecido el número exacto de articulaciones a evaluar, los sitios comúnmente examinados son el hombro, codo, carpos, manos, rodilla, tobillo y pie. Diferentes estudios han demostrado que se podría proponer una evaluación reducida (7 articulaciones) con una buena correlación a las evaluaciones más extensas (44 articulaciones), con la ventaja de que requiere menos tiempo (26). En 2017 Ventura-Ríos *et al.* En un estudio mexicano para la interpretación ecográfica, reportaron que la fiabilidad del GLOESS score en imágenes estáticas o en videos intra e inter-observador en general es de moderada a buena (27).

Tabla 2. Grados de sinovitis por el GLOESS score (26)

| Sinovitis | Escala de grises + Señal Doppler (GLOESS) |
|---------------------------|---|
| Grado 0 (normal) | Sin HS ni señal Doppler |
| Grado 1 (mínimo) | HS grado 1 y señal Doppler ≤ grado 1 |
| Grado 2 (moderado) | HS grado 2 y señal Doppler ≤ grado 2; O HS grado 1 y PD grado 2 |
| Grado 3 (severo) | HS grado 3 y señal Doppler ≤ grado 3; O HS grado 1 o 2 y PD grado 3 |

Aún no se ha determinado el corte para considerar patológico el grado de sinovitis por US, se ha visto en estudios que hasta el 52% de pacientes jóvenes sanos pueden presentar un grado bajo de sinovitis, principalmente por derrame sinovial, en menor proporción hipertrofia sinovial grado 1 y pocos por señal Doppler grado 1 (28). Recientemente en la reunión de la OMERACT en 2016, sugirieron el corte para considerar patológico la sinovitis la señal Doppler grado 2 o 3 (29). El US tiene una fiabilidad elevada para los reumatólogos bien entrenados para su uso y puede ser útil para monitorear si existe incertidumbre clínica sobre la actividad de la enfermedad y en los pacientes con actividad baja de la enfermedad. No obstante, algunos estudios aún no han demostrado su beneficio rutinario para el seguimiento (30).

La piedra angular del **tratamiento** son los inmunomoduladores, se utiliza el nombre de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME). La meta de tratamiento es lograr la remisión, y el seguimiento inicialmente es cada 3 meses. Para lograr la meta de remisión más pronto recomiendan tratamiento corto con glucocorticoides a dosis bajas (7.5 mg/día) como terapia puente (31,32).

Los FARMEs se clasifican en sintéticos y biológicos; los sintéticos se subclasifican en convencionales y en los inhibidores de Jak (*target*), de los convencionales los más utilizados son el Metotrexate, Sulfasalazina, Leflunomida e Hidroxicloroquina (31,32).

El Metotrexate es el FARME de elección debido al bajo costo, perfil de seguridad y su eficacia. Es un análogo del ácido fólico que inhibe a la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR) Puede utilizarse por vía oral o parenteral, hasta una dosis de 15 mg. Los efectos secundarios más frecuentes son gastrointestinales, puede ocasionar mielotoxicidad (33).

La Sulfasalazina surge de la combinación del ácido salicílico (antiinflamatorio) y sulfapiridina (antibiótico), la sulfapiridina es el componente activo en la AR. La administración es vía oral, la dosis es de 1 a 3 g al día. Los efectos secundarios más frecuentes son gastrointestinales (34).

La Leflunomida es un profármaco derivado isoxazólico, es un inhibidor de la síntesis de pirimidinas, su mecanismo de acción se conoce parcialmente, la dosis habitual es de 20 mg al día. Los efectos adversos son gastrointestinales (35).

Los antimaláricos como la Hidroxicloroquina han demostrado eficacia en el tratamiento de la AR, aunque su uso como monoterapia es menor que otros FARME, por lo que frecuentemente se utilizan en combinación. La dosis es de 200 mg al día. Los efectos adversos más comunes son gastrointestinales y oftalmológicos, debido a depósitos corneales, para evitar la retinopatía se sugiere una dosis < 5 mg/Kg/día (36).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional descriptivo, retrospectivo y transversal, se incluyeron 90 expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide de la Consulta Externa de Reumatología con un reporte de ultrasonido musculoesquelético realizado en el Instituto Nacional de Rehabilitación durante el periodo del 1 enero 2013 al 31 diciembre 2018.

Los criterios de inclusión fueron expedientes con pacientes mayores de 18 años de edad, de ambos sexos con diagnóstico de Artritis Reumatoide por los criterios de clasificación ACR 2010 y la presencia de un reporte oficial de ultrasonido musculoesquelético realizado en el Instituto Nacional de Rehabilitación.

Los criterios de exclusión fueron expedientes de pacientes con diagnóstico de Fibromialgia asociado a Artritis Reumatoide. Los criterios de eliminación fueron expedientes que no cuenten con los datos completos necesarios en la nota de evolución para calcular la escala de actividad (DAS-28) y expedientes con reporte de Ultrasonido con un periodo mayor de 14 días al día de la consulta de Reumatología. Se describió la actividad de la Artritis Reumatoide por la escala DAS-28 y por Ultrasonido, así como las características clínicas (edad, sexo, tiempo de diagnóstico de la Artritis Reumatoide, comorbilidades y tratamiento). Se definió actividad por ultrasonido la presencia de sinovitis en escala de grises de cualquier grado (1-3) en cualquier número de articulaciones, con presencia de señal Doppler grado 2 o 3 en al menos una articulación de 7 evaluadas (evaluación de la mano y pie dominante del paciente, las articulaciones del carpo, metacarpofalángicas (MCP) e interfalángicas proximales (IFP) del segundo y tercer dedo de la mano, y segunda y quinta metatarsofalángicas del pie).

Se realizó el análisis mediante estadística descriptiva con medidas de tendencia central (medias y desviación estándar) en las variables cuantitativas, así como frecuencias y porcentajes en variables cualitativas.

RESULTADOS

Se solicitaron 121 expedientes de pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide y la presencia de un reporte oficial de ultrasonido musculoesquelético realizado en el Instituto Nacional de Rehabilitación. Se incluyeron datos de 90 expedientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Se excluyeron 30 expedientes. **(Diagrama de flujo 1.)**

La edad promedio de los pacientes fue de 52.7 años (DE \pm 13.7) con un mínimo de 21 años y un máximo de 82 años con un predominio de mujeres (n=88, 97.7%) y 2 hombres (2.3%). Con respecto a las comorbilidades la más frecuente fue hipertensión arterial sistémica en 11 pacientes (12.2%), diabetes mellitus en 7 (7.7%), hipotiroidismo en 6 (6.6%) y síndrome de Sjögren en 3 (3.3%). El tiempo de evolución de la AR fue en promedio de 10.9 años (DE \pm 8.3), la mayoría de los pacientes presentaron una evolución mayor de 2 años (n=77, 85.6%). **(tabla 3)**

En cuanto al tratamiento la mayoría de los pacientes utilizaba metotrexate (87 pacientes, 93.4%), 59 pacientes (65.5%) sulfasalazina, 31 pacientes (34.4%) leflunomida, 11 pacientes (12.2%) hidroxicloroquina y 5 pacientes (5.5%) prednisona. Es importante mencionar que 10 pacientes (11.1%) contaban con triple terapia de FARME (metotrexate, sulfasalazina y leflunomida) a dosis máximas. **(tabla 4).**

El puntaje promedio del DAS 28 fue de 2.67 (DE \pm 1.15), 56 pacientes (62.2%) se encontraban en remisión clínica y 34 (37.7%) presentaban algún grado de actividad. **(tabla 4 y Figura 2)**

De los pacientes que presentaban actividad por DAS 28 la mayoría fue de grado moderado (n=18, 52.9%), con menor frecuencia grado leve (n=10, 29.4%) y elevado (n=6, 17.6%). **(tabla 4 y Figura 3)**

Mediante la valoración por ultrasonido 42 pacientes (46.6%) se encontraban inactivos y 48 (53.4%) con actividad. **(tabla 4 y Figura 4)**

Tomando en cuenta ambas variables (actividad por DAS 28 y ultrasonido) el grupo con mayor frecuencia fue el de los pacientes que estaban inactivos por DAS 28 y ultrasonido (n=39, 43.3%), después los que tenían actividad por DAS 28 y ultrasonido (n=31, 31.4%), con menor frecuencia los que presentaban inactividad por DAS 28 y actividad por ultrasonido (n=17, 18.8%) y por último los que tenían actividad por DAS 28 y ultrasonido inactivo (n=3, 3.3%). **(tabla 3 y Figura 5)**

De todos los casos que se encontraban en remisión clínica por DAS 28 (56 pacientes), el 30.3% (17 pacientes) presentó actividad por ultrasonido, considerando que este grupo tiene una inflamación subclínica. **(tabla 3 y Figura 6)**

DISCUSIÓN

La frecuencia de afectación al sexo femenino fue mayor en nuestro estudio (97.7%) de lo que reporta la literatura (75%) (3). La mayoría de los pacientes se encontraba en tratamiento con metotrexate, lo cual es similar a lo reportado en la literatura. El 11.1% de los pacientes con dosis máxima de metotrexate, sulfasalazina y leflunomide, los cuales como última alternativa se beneficiarían de recibir terapia con fármacos biológicos, sin embargo, en nuestra institución no se cuenta con estos.

El mayor porcentaje de pacientes se encontró en remisión clínica por DAS 28 (62.2%), incluso en mayor frecuencia de lo que reportaron Scire *et al* (40%) y Zufferey *et al* (42%) en 2009 y 2014 respectivamente (37, 38).

Como previamente se ha mencionado aún no existe un consenso del grado de sinovitis para considerar patológico ni el número de articulaciones a evaluar en la valoración por ultrasonido. En nuestro estudio se consideró actividad por ultrasonido la presencia de sinovitis en escala de grises de cualquier grado (derrame sinovial, hipertrofia sinovial) con señal Doppler grado 2 o 3 en al menos una articulación de las 7 valoradas.

En los estudios previos evaluaron desde 5 hasta 44 articulaciones y toman en cuenta cualquier grado de sinovitis por Doppler para considerar la presencia de actividad. Debido a que hay pacientes sanos que presentan sinovitis grado 1 con Doppler en nuestro estudio establecimos el corte previamente comentado (37-40).

Encontramos la presencia de sinovitis subclínica en el 30.3% de los pacientes que se encontraban en remisión por DAS 28, un poco menor a lo que reportaron Scire *et al* (41%), Zufferey *et al* (44%) y Nguyen *et al* (44%), esto debido probablemente a nuestra definición más estricta para considerar con actividad el ultrasonido. No obstante, Karimzadeh *et al* reportó en su estudio una presencia menor de artritis subclínica (21.4%), por lo que nuestro estudio se encuentra dentro del rango de artritis subclínica reportada en la literatura (37-40).

Los resultados de nuestro estudio y de los previamente citados refuerzan la utilidad del ultrasonido para el seguimiento y adecuada valoración de la enfermedad debido a que identifica a un gran porcentaje de pacientes en remisión clínica y que realmente presentan actividad de la enfermedad.

La limitante más importante de nuestro trabajo es que debido al tipo de estudio no es posible determinar el significado clínico de la inflamación subclínica. En nuestro estudio sólo describimos los hallazgos por ultrasonido en los pacientes con remisión o actividad clínica de la enfermedad. Para poder demostrar el significado clínico de la sinovitis subclínica es necesario realizar estudios longitudinales aleatorizados que incluya un grupo control para determinar si existe diferencia en la progresión de la enfermedad en los pacientes que se encuentran con inactividad por DAS 28 y por ultrasonido comparado con los pacientes que presenten inactividad por DAS 28 y actividad por ultrasonido.

CONCLUSIONES

La presencia de actividad subclínica identificada por ultrasonido en pacientes en remisión clínica por DAS 28 fue del 30.3%. Esto coincide con los estudios reportados en otras series. Los resultados refuerzan la utilidad del ultrasonido para el seguimiento y adecuada valoración de la enfermedad. Sin embargo, con nuestros datos no podemos concluir el significado clínico de la sinovitis subclínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova E, Michet CJ, Ernste FC, Warrington KJ, et al. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 2011;63(3):633–9.
2. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: Results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. *Arthritis Rheum.* 2010 26;62(6):1576–82.
3. Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(7):1316–22.
4. Pelaez-Ballesteros I, Sanin LH, 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.* Jan 1;86(0):3–8.
5. Dominick KL, Ahern FM, Gold CH, Heller DA. Health-related quality of life among older adults with arthritis. *Health Qual Life Outcomes.* Jan 13;2:5.
6. Sokka T, Kautiainen H, Pincus T, Verstappen SM, Aggarwal A, Alten R, et al. Work disability remains a major problem in rheumatoid arthritis in the 2000s: data from 32 countries in the QUEST-RA Study. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(2):R42.
7. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum.* 2000 Jan;43(1):30–7.
8. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primer.* 2018 8;4:18001.
9. Meng W, Zhu Z, Jiang X, Too CL, Uebe S, Jagodic M, et al. DNA methylation mediates genotype and smoking interaction in the development of anti-citrullinated peptide antibody-positive rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2017
10. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *The Lancet.* 2016;388(10055):2023–38.
11. McInnes IB, Schett G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2011 8;365(23):2205–19.
12. Angelotti F, Parma A, Cafaro G, Capecchi R, Alunno A, Puxeddu I. One year in review 2017: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(3):368–78.
13. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol.* 1998;27:S18–24.
14. Turesson C. Extra-articular rheumatoid arthritis: *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25(3):360–6.
15. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569–81.

16. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, Robbins ML, Neogi T, Michaud K, et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice: ACR RA Disease Activity Measures Recommendations. *Arthritis Care Res.* 2012;64(5):640-7.
17. Prevoo MLL, Van't Hof MA, Kuper HH, Van Leeuwen MA, Van De Putte LBA, Van Riel PLCM. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis: MODIFIED DISEASE ACTIVITY SCORE. *Arthritis Rheum.* 1995;38(1):44-8.
18. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(5 Suppl 39):S100-108.
19. Dhaon P, Das SK, Srivastava R, Dhakad U. Performances of Clinical Disease Activity Index (CDAI) and Simplified Disease Activity Index (SDAI) appear to be better than the gold standard Disease Assessment Score (DAS-28-CRP) to assess rheumatoid arthritis patients. *Int J Rheum Dis.* 2018;21(11):1933-9.
20. Baker JF, Conaghan PG, Gandjbakhch F. Update on magnetic resonance imaging and ultrasound in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36 Suppl 114(5):16-23.
21. Xu H, Zhang Y, Zhang H, Wang C, Mao P. Comparison of the clinical effectiveness of US grading scoring system vs MRI in the diagnosis of early rheumatoid arthritis (RA). *J Orthop Surg.* 2017
22. Backhaus M, Burmester GR, Gerber T, Grassi W, Machold KP, Swen WA, et al. Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(7):641-9.
23. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D'Agostino M-A, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol.* 2005;32(12):2485-7.
24. Terslev L, Naredo E, Aegerter P, Wakefield RJ, Backhaus M, Balint P, et al. Scoring ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis: a EULAR-OMERACT ultrasound taskforce-Part 2: reliability and application to multiple joints of a standardised consensus-based scoring system. *RMD Open.* 2017;3(1):e000427.
25. Backhaus M, Ohrndorf S, Kellner H, Strunk J, Backhaus TM, Hartung W, et al. Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: A pilot project. *Arthritis Rheum.* 2009 Sep 15;61(9):1194-201.
26. Naredo E, Wakefield RJ, Iagnocco A, Terslev L, Filippucci E, Gandjbakhch F, et al. The OMERACT Ultrasound Task Force — Status and Perspectives. *J Rheumatol.* 2011;38(9):2063-7.
27. on behalf of the Grupo Mexicano de Ecografía Musculoesquelética AC (ECOMER), Ventura-Rios L, Hernández-Díaz C, Ferrusquia-Toriz D, Cruz-Arenas E, Rodríguez-Henríquez P, et al. Reliability of ultrasound grading traditional score and new global OMERACT-EULAR score system (GLOESS): results from an inter- and intra-reading exercise by rheumatologists. *Clin Rheumatol.* 2017;36(12):2799-804.
28. Padovano I, Costantino F, Breban M, D'Agostino MA. Prevalence of ultrasound synovial inflammatory findings in healthy subjects. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(10):1819-23.
29. Terslev L, Iagnocco A, Bruyn GAW, Naredo E, Vojinovic J, Collado P, et al. The OMERACT Ultrasound Group: A Report from the OMERACT 2016 Meeting and Perspectives. *J Rheumatol.* 2017;44(11):1740-3.
30. Hassan S. Overview of musculoskeletal ultrasound for the clinical rheumatologist. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36 Suppl 114(5):3-9.
31. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: ACR RA Treatment Recommendations. *Arthritis Care Res.* 2016;68(1):1-25.
32. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):960-77.
33. Restrepo LF, Giraldo R, Londoño J, Pinzón C, Cortes A, Ballesteros G, et al. Farmacogenética del metotrexato en artritis reumatoide. Revisión sistemática. *Rev Colomb Reumatol.* 2016;23(2):102-14.
34. Plosker GL, Croom KF. Sulfasalazine: A Review of its Use in the Management of Rheumatoid Arthritis. *Drugs.* 2005;65(13):1825-49.
35. Cannon GW, Kremer JM. Leflunomide. *Rheum Dis Clin N Am.* 2004;30(2):295-309.
36. Rempenault C, Combe B, Barnetche T, Gaujoux-Viala C, Lukas C, Morel J, et al. Metabolic and cardiovascular benefits of hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(1):98-103.
37. Scire CA, Montecucco C, Codullo V, Epis O, Todoerti M, Caporali R. Ultrasonographic evaluation of joint involvement in early rheumatoid arthritis in clinical remission: power Doppler signal predicts short-term relapse. *Rheumatology.* 2009;48(9):1092-7.
38. Zufferey P, Möller B, Brulhart L, Tamborrini G, Scherer A, Finckh A, et al. Persistence of ultrasound synovitis in patients with rheumatoid arthritis fulfilling the DAS28 and/or the new ACR/EULAR RA remission definitions: Results of an observational cohort study. *Joint Bone Spine.* 2014;81(5):426-32.
39. Nguyen H, Ruysse-Witrand A, Gandjbakhch F, Constantin A, Foltz V, Cantagrel A. Prevalence of ultrasound-detected residual synovitis and risk of relapse and structural progression in rheumatoid arthritis patients in clinical remission: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology.* 2014;53(11):2110-8.
40. Karimzadeh H, Karami M, Bazgir N, Karimifar M, Yadegarfar G, Mohammadzadeh Z. Ultrasonographic findings of rheumatoid arthritis patients who are in clinical remission. *J Res Med Sci.* 2018;23(1):38.

TABLAS Y FIGURAS

Diagrama de Flujo 1. Selección de expedientes

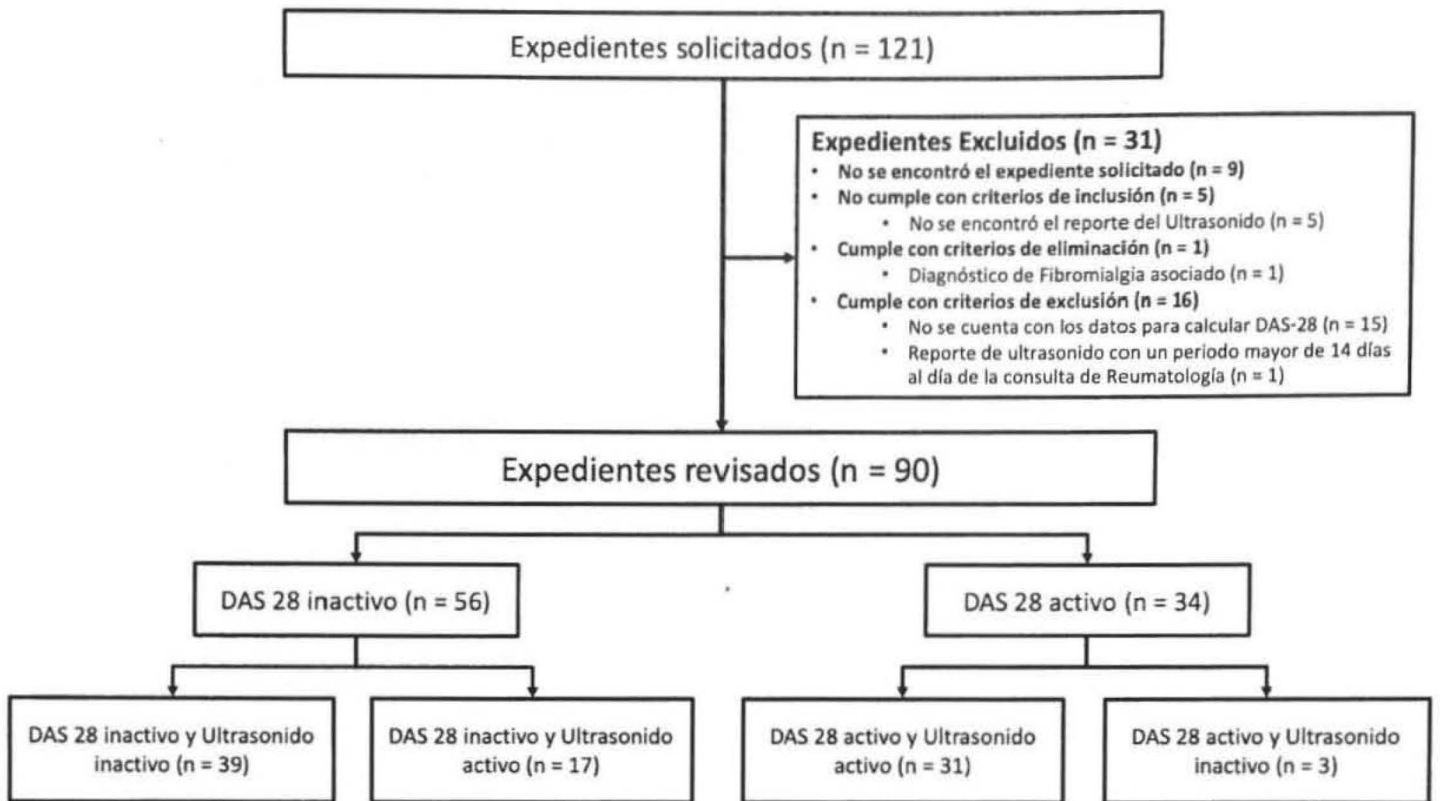


Tabla 3. Características clínicas de los pacientes

| | n | % |
|---|-----------------|-------|
| Características clínicas | | |
| Número de expedientes | 90 | 100% |
| Edad (años) | | |
| • Media \pm DE | 52.7 \pm 13.7 | |
| • Mediana | 53 | |
| • Edad mínima | 21 | |
| • Edad máxima | 82 | |
| Sexo (n) | | |
| • Femenino | 88 | 97.7% |
| • Masculino | 2 | 2.3% |
| Comorbilidades (n) | | |
| • Hipertensión Arterial Sistémica | 11 | 12.2% |
| • Diabetes Mellitus tipo 2 | 7 | 7.7% |
| • Hipotiroidismo Primario | 6 | 6.6% |
| • Síndrome de Sjögren secundario | 3 | 3.3% |
| Tiempo de evolución de AR (años) | | |
| • Media \pm DE | 10.9 \pm 8.3 | |
| • Mediana | 9 | |
| • < 2 años | 13 | 14.4% |
| • > 2 años | 77 | 85.6% |
| Tratamiento (n) | | |
| • Metotrexate | 87 | 93.4% |
| • Sulfasalazina | 59 | 65.5% |
| • Leflunomida | 31 | 34.4% |
| • Hidroxicloroquina | 11 | 12.2% |
| • Prednisona | 5 | 5.5% |
| • Dosis máximas con 3 FARMES (Mtx, SFZ y Lef) | 10 | 11.1% |

Nota: Las variables continuas son representadas en media, mediana, desviación estándar (DE), valor máximo y mínimo. Las variables categóricas son representadas en porcentajes. (Mtx: Metotrexate, SFZ: Sulfasalazina, Lef: Leflunomide)

Tabla 4. Actividad clínica por DAS 28 y por Ultrasonido de los pacientes

| | n | % |
|--|-------------|-------|
| Actividad clínica por DAS 28 y por Ultrasonido | | |
| Número de expedientes | 90 | 100% |
| Puntaje de la actividad por DAS-28 | | |
| • Media ± DE | 2.67 ± 1.15 | |
| • Mediana | 2.4 | |
| • Puntaje mínimo | 1 | |
| • Puntaje máximo | 5.9 | |
| Estratificación de la actividad por DAS 28 (n) | 90 | 100% |
| • Inactivo (remisión) | 56 | 62.2% |
| • Actividad | 34 | 37.7% |
| Estratificación de la severidad de la actividad por DAS 28 (n) | 34 | 100% |
| • Actividad leve | 10 | 29.4% |
| • Actividad moderada | 18 | 52.9% |
| • Actividad elevada | 6 | 17.6% |
| Actividad por Ultrasonido (n) | 90 | 100% |
| • Inactivo (remisión) | 42 | 46.6% |
| • Activo | 48 | 53.4% |
| Actividad combinando DAS 28 y Ultrasonido (n) | 90 | 100% |
| • DAS 28 inactivo y Ultrasonido inactivo | 39 | 43.3% |
| • DAS 28 inactivo y Ultrasonido activo | 17 | 18.8% |
| • DAS 28 activo y Ultrasonido activo | 31 | 34.4% |
| • DAS 28 activo y Ultrasonido inactivo | 3 | 3.3% |
| Ultrasonido con DAS 28 inactivo (n) | 56 | 100% |
| • DAS 28 inactivo y Ultrasonido activo | 17 | 30.3% |
| • DAS 28 inactivo y Ultrasonido inactivo | 39 | 69.6% |

Nota: Las variables continuas son representadas en media, mediana, desviación estándar (DE), valor máximo y mínimo. Las variables categóricas son representadas en porcentajes

Figura 2. Actividad clínica por DAS 28

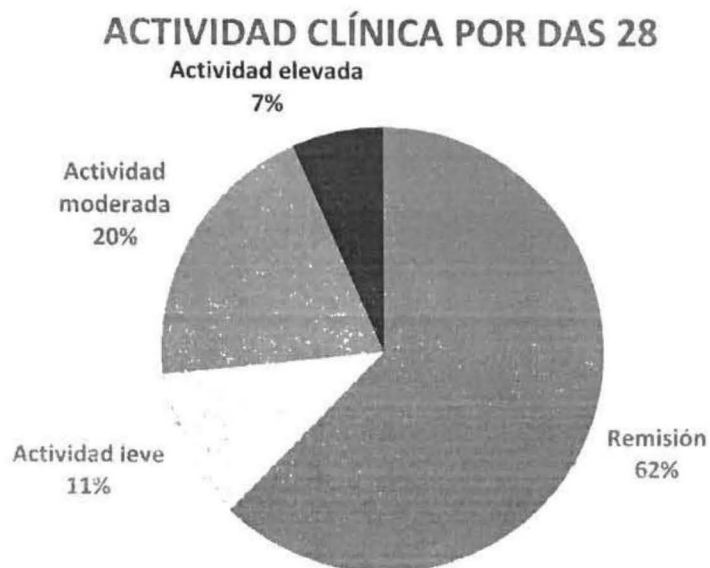


Figura 3. Severidad de la actividad clínica por DAS 28



Figura 4. Actividad por ultrasonido

ACTIVIDAD POR ULTRASONIDO

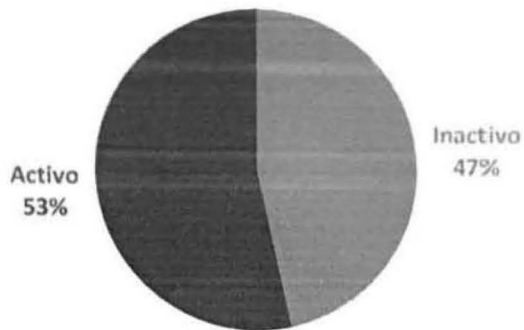


Figura 5. Actividad combinando DAS 28 y ultrasonido

ACTIVIDAD COMBINANDO DAS 28 Y ULTRASONIDO

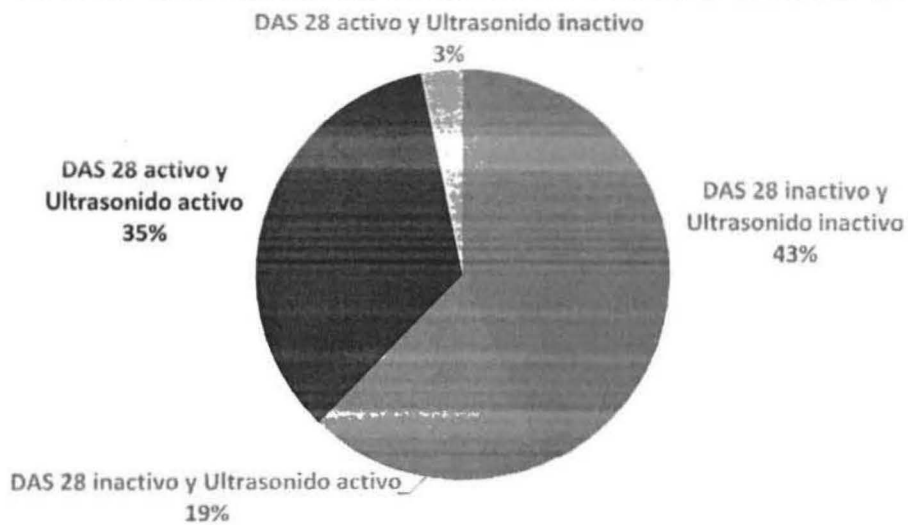


Figura 6. Ultrasonido en pacientes con DAS 28 inactivo (remisión)

ULTRASONIDO EN PACIENTES CON DAS 28 INACTIVO

