

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**"FRECUENCIA DE SINOVITIS SUBCLÍNICA EVALUADA POR ULTRASONIDO  
EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN REMISIÓN TRATADOS  
CON FARMES CONVENCIONAL"**

**TESIS**

**QUE PRESENTA:**

**DRA. MARÍA JOSÉ GARCÍA CEDEÑO**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
REUMATOLOGÍA**

**TUTORES DE TESIS:**

**DR. GUSTAVO ESTEBAN LUGO ZAMUDIO**

**DRA. ROSA ELDA BARBOSA COBOS**

**DR. RICARDO SABIDO SAURI**

**NÚMERO DE REGISTRO DE PROTOCOLO HJM 135/21-R  
CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX, 2022**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

**AUTORIZACIÓN DE TESIS**

**" FRECUENCIA DE SINOVITIS SUBCLÍNICA EVALUADA POR ULTRASONIDO  
EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN REMISIÓN TRATADOS  
CON FARMES CONVENCIONAL "**

**HJM 135/21-R**



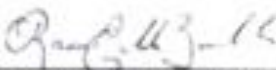
**DRA. MARÍA JOSÉ GARCÍA CEDENO  
TESISTA**



**DR. GUSTAVO ESTEBAN LUGO ZAMUDIO  
DIRECTOR DE TESIS**



**DR. RICARDO SABIDO SAURI  
DIRECTOR DE TESIS**



**DRA. ROSA ELDA BAROBOSA COBOS  
DIRECTORA METODOLÓGICA**



**DRA. ERIKA GÓMEZ ZAMORA  
SUB DIRECTORA DE ENSEÑANZA**



**DR. ERIK EFRAÍN SOSA DURAN  
JEFE DEL SERVICIO DE POSGRADO**

## **DEDICATORIA**

A Dios, forjador de mi camino, quien me acompaña y levanta de cada tropiezo.

A mi madre, por su amor y apoyo constante, lo cual ha sido fundamental para conseguir mis metas con determinación y fortaleza.

A mi esposo, por el sacrificio que ésta meta implicó y porque sin su ayuda, no hubiese sido posible.

A mis hermanas y sobrina, por creer en mí, y por brindarme los consejos adecuados, en los momentos precisos.

Y a todos mis familiares, propios y políticos, que, de una u otra manera, fueron parte de este proceso.

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi tutora, la Dra. Rosa Elda Barbosa Cobos por su valiosa y esmerada atención en la dirección de este proceso; así como mis adscritos el Dr. Ricardo Sabido, Dra. Lucía Maya y la Dra. Anna Vargas por la dedicación, guía de aprendizaje en reumatología y valores.

A mis compañeros, quienes me brindaron su apoyo, cariño y conocimientos.

A la UNAM, por haber permitido que este sueño se cristalice; y, sobre todo por haberme preparado para grandes desafíos.

## INDICE

1. Abreviaturas	6
2. Introducción	7
3. Justificación	14
4. Pregunta de investigación	15
5. Objetivos	15
Objetivo general	15
Objetivo específico	15
6. Hipótesis	15
7. Metodología	16
7.1. Diseño de la investigación	16
7.2. Definición de la población.	16
7.3. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	16
7.4. Tamaño de muestra y muestreo	17
7.5.Operacionalización de las variables	18
7.6 Técnica, instrumentos y procedimientos de recolección de información	19
8. Análisis estadístico	20
9.Resultados	21
10.Discusión	25
11.Conclusión	26
13.Referencias bibliográficas	27
14.Anexos	30
Instrumento de recolección	30
Consentimiento informado	31

**Texto de abreviaturas:**

ACR	Colegio americano de reumatología
AR	Artritis reumatoide
DAS	Puntuación de la actividad de la enfermedad
DP	Doppler de poder
EG	Escala de grises
EULAR	Liga europea contra las enfermedades reumáticas
SDAI	Índice de actividad de la enfermedad simplificado
US	Ultrasonido
Anti-CCP	Antipéptidos cíclicos citrulinados

## 2. INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria articular, la cual puede causar daño del cartílago y del hueso llegando a provocar discapacidad. Esta enfermedad puede incluir manifestaciones extra-articulares como nódulos reumatoides, compromiso pulmonar y vasculitis. La AR es de origen autoinmune y está asociada a la presencia de anticuerpos como factor reumatoide (FR) y antipéptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP).<sup>1,2</sup>

La AR a nivel mundial tiene una prevalencia de 5 por cada 1000 adultos, y una incidencia del 0.5% - 1% con una aparente reducción de norte a sur y de urbano a rural.<sup>1,2</sup>

En México existe una prevalencia variable de acuerdo a la geografía; en Nuevo León un 0.7% y en Yucatán 2.8%. Se ha descrito mayor afectación en mujeres que en hombres con una relación 3:1. El pico de incidencia ocurre en la sexta década de la vida, sin embargo, puede presentarse a cualquier edad.<sup>2,3</sup>

La fisiopatología está basada en la infiltración de linfocitos B y linfocitos T en la membrana sinovial, que conlleva a la activación de células endoteliales y formación de nuevos vasos sanguíneos. El ambiente inflamatorio generado por la activación de dichas células genera una expansión de sinoviocitos formando el pannus que produce los datos clínicos de la enfermedad articular.<sup>2</sup>

La AR es una enfermedad que suele ser poliarticular y simétrica, tal y como Palmezano *et al* describen en un estudio de 404 casos de pacientes con AR, con las siguientes frecuencias de articulaciones afectadas: interfalángicas (95,54%), metacarpofalángicas (94,8%), carpo (88,4%), rodillas (65,6%), codos (45,3%) y hombros (34,7%).<sup>4</sup>



Para el diagnóstico de AR se utilizan actualmente los criterios clasificatorios ACR/EULAR 2010 (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism) El objetivo de esta clasificación es muy claro; detectar a los pacientes con AR de corta evolución y el inicio del tratamiento lo antes posible.<sup>6,7</sup>

Estos criterios están basados en la presencia de al menos una articulación con sinovitis clínica (sin otra explicación aparente) y tener una puntuación igual o superior a 6 en el sistema de evaluación que se presentan en el cuadro 1:

Cuadro1. Criterios clasificatorios ACR/EULAR 2010 (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism)

<b>Afectación articular</b>	<b>Puntaje</b>
1 articulación grande afectada	0
2-10 articulaciones grandes afectadas	1
1-3 articulaciones pequeñas afectadas	2
4-10 articulaciones pequeñas afectadas	3
> 10 articulaciones pequeñas afectadas	5
<b>Serología</b>	
FR y ACPA negativos	0
FR y/o ACPA positivos bajos (< 3 VN)	2
FR y/o ACPA positivos alto (> 3 VN)	3
<b>Reactantes de fase aguda</b>	
VSG y PCR normales	0
VSG y PCR elevadas	1
<b>Duración</b>	
Menor a 6 semanas	0
Mayor a 6 semanas	1

American College of Rheumatology. Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. 2021.

**VN:** valor normal; **VSG:** velocidad de sedimentación globular; **PCR:** proteína C reactiva.

Una vez que el paciente ha sido diagnosticado el objetivo es tener un tratamiento integral para alcanzar la remisión o al menos actividad baja de la enfermedad, en búsqueda de prevenir el daño articular, discapacidad y las manifestaciones extraarticulares. La importancia del tratamiento temprano y dirigido en la AR se pone de manifiesto por el hecho que el 80% de los pacientes tratados insuficientemente tendrán cambios de alineación en sus articulaciones y el 40% será incapaz de trabajar dentro de los 10 años siguientes. Para alcanzar los objetivos del tratamiento se utilizan puntajes estandarizados (DAS28, PCR, VSG, CDAI Y SDAI) que clasifican a la actividad de la enfermedad en remisión leve, moderada y grave. <sup>8</sup>

Con base en consideraciones de validez nominal y predictiva, la necesidad de rigor, y la necesidad de incluir información para el paciente de sus resultados, el comité ACR/EULAR encargado de definir remisión en AR ha producido dos definiciones para evaluar remisión en ensayos clínicos. Una es una definición basada en booleanos, de estructura más categórica que la definición tradicional de Pinals et al, y el otro se basa en un índice compuesto de AR con actividad, el Índice de actividad de la enfermedad simplificado (SDAI).<sup>9</sup>

El SDAI, es una herramienta sencilla para la práctica clínica diaria, la versión simplificada llamada CDAI no requiere los niveles de proteína C reactiva, permite medir el nivel de actividad de la enfermedad.<sup>10</sup>

Así, basados en los resultados clínicos, el DAS se configuró utilizando un conteo de articulaciones dolorosas (el índice de Ritchie), el conteo de articulaciones inflamadas de 44 posibles, la VES y la valoración global de salud por el paciente en una escala visual analógica (0-100 mm), logra determinar sobre una escala continua cambios en el curso de la enfermedad y evaluar la respuesta terapéutica basados en estos cambios. Clasifica a los pacientes en buenos, moderados o no respondedores, utilizando la magnitud de cambio en el DAS y el nivel de actividad alcanzado según el DAS. El nivel de actividad de la enfermedad se interpreta como remisión ( $DAS28 \leq 2.6$ ), bajo ( $DAS28 \leq 3.2$ ), moderado ( $3.2 < DAS28 \leq 5.1$ ), o alto

(DAS28 > 5.1), teniendo en cuenta que dichos índices son utilizados para para valorar la actividad de la enfermedad, así como la presencia de otros para valorar la respuesta al tratamiento. Dentro de las opciones terapéuticas para los pacientes con AR incluyen los FARMEs (fármacos modificadores de la enfermedad); siendo de primera línea metotrexate, leflunomida, hidroxicloroquina y sulfazalazina. Los FARMEs reducen los signos y síntomas, mejoran la función física y los marcadores de laboratorio de actividad y reducen la progresión radiográfica. <sup>11</sup>

Los FARMEs son eficaces en el tratamiento a largo plazo de la AR establecida. Su uso continuo es necesario al presentarse evidencia de recaída al suspender este tratamiento. El principal objetivo terapéutico es una remisión sostenida. <sup>12</sup>

Los objetivos del tratamiento de la AR son disminuir la actividad de la enfermedad, prevenir el daño articular irreversible, disminuir el dolor y mejorar la calidad de vida, actualmente existen ocho agentes biológicos para el tratamiento de la AR como primea línea de terapia biológica: cinco medicamentos que bloquean el factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF): infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab y golimumab; un inhibidor de la IL-1: anakinra; una proteína de fusión moduladora de la activación de células T: abatacept y un anticuerpo monoclonal contra el receptor de la IL-6: tocilizumab. <sup>13</sup>

Las terapias moleculares dirigidas muestran una reducción significativa de los síntomas de la AR y proporcionan alivio del dolor a los pacientes con AR activa. Incluso si los pacientes no mostraron una mejoría clínica con la terapia combinada con biológicos y metotrexate (MTX), algunos pacientes mostraron una inhibición significativa del daño estructural. <sup>14</sup>

En un metanálisis, nueve estudios reportaron como desenlace la remisión de la enfermedad en un período igual o menor que un año de seguimiento; 3 de estos lograron demostrar diferencias estadísticamente significativas al comparar terapia biológica versus medicamentos antirreumáticos convencionales. <sup>15</sup>

Además de la valoración clínica la evaluación de la enfermedad se puede llevar a cabo mediante métodos de imagen como radiografía y ultrasonido. La ultrasonografía (US) es ampliamente utilizada en la evaluación y el seguimiento de las enfermedades reumáticas, siendo una herramienta válida, reproducible y capaz de demostrar sensibilidad al cambio. <sup>16</sup>

En las últimas tres décadas el ultrasonido articular (USME) ha tomado fuerza como método de imagen diagnóstico y de seguimiento. Es una herramienta accesible, de bajo costo que puede evaluar en tiempo real y de forma dinámica las estructuras musculoesqueléticas. Permite detectar la presencia de erosiones, neovascularización de la membrana sinovial y sinovitis. Su sensibilidad y especificidad están equiparadas con otros métodos de imagen como la tomografía computarizada y la resonancia magnética. <sup>17, 18</sup>

La mayoría de los estudios que utilizan las valoraciones de imagen con US y doppler poder (DP); se realizan en pacientes con algún grado de actividad. La evaluación de los pacientes con Artritis reumatoide (AR) combina la escala de grises (EG) con la DP. Las imágenes en EG sirven para describir las estructuras anatómicas, y la técnica DP permite visualizar el flujo sanguíneo de pequeños vasos y detectar el aumento anormal de la vascularización debido al compromiso inflamatorio. <sup>19</sup>

La presencia de inflamación sinovial, ya sea detectada por estudios de imagen o de histopatología, en pacientes sin sinovitis evidente al examen físico, define el concepto de sinovitis subclínica. **Brown y cols.** han colaborado en la introducción del concepto de sinovitis subclínica, luego de evaluar mediante RM y US a pacientes con AR en remisión, demostrando una alta prevalencia de edema óseo y señal DP, respectivamente. En un estudio posterior, los mismos autores demostraron una asociación entre la sinovitis subclínica y el desarrollo de daño radiológico, señalando la utilidad de la US y RM para predecir el daño articular. <sup>20, 21</sup>

En un metanálisis por Athan Baillet y cols., se incluyeron 21 estudios con 913 pacientes, donde el intra observador y la reproducibilidad inter observador de la ecografía para la detección de erosión fue buena. Las eficacias de la ecografía y la resonancia magnética fueron comparables, tanto en la articulación (OR = 1,19, P = 0,45; siete estudios, 869 articulaciones) como en el paciente (OR = 1,76, P = 0,22; nueve estudios, 338 pacientes) niveles. US detectó significativamente más erosión que la radiografía convencional (CR) en ambas articulaciones (OR = 0.30,  $p < 0,00001$ ). Observando que la US es más efectiva que la CR. <sup>22</sup>

En otro estudio el Ultrasonido Doppler (DP) y escalas grises de bajo grado, bajo estas señales pueden no reflejar necesariamente la presencia de sinovitis activas en articulaciones de artritis reumatoidea. Las señales de DP de alto grado se correlacionan bien con la presencia de tumefacción articular clínica y actividad clínica de la enfermedad y un grado más alto de señal de DP se asocia con mayores grados de deterioro funcional. <sup>23</sup>

En otro estudio Ventura L., et al., incluyó a 94 pacientes con AR mayores de 18 años que estaban en «remisión de acuerdo a DAS-28 < 2.6 inducida por DMARD sintético durante al menos 6 meses» La edad media de los pacientes fue de  $49,1 \pm 13,7$  años; el 83% eran mujeres. La duración media de la enfermedad fue de  $8 \pm 7$  años y la remisión duró  $27,5 \pm 31,8$  meses. La media de DAS-28 fue de  $1.9 \pm 0,66$ . La sinovitis en escala de grises estuvo presente en el 94% de los casos; fue leve en el 87.5% y moderada en el 12.5%. Solo el 12.8% de los pacientes tenían PD. Las articulaciones metatarsofalángicas, metacarpofalángicas y carpales de la mano dominante fueron las articulaciones más frecuentemente afectadas por la sinovitis. La tenosinovitis en escala de grises se observó en 9 pacientes (9.6%). <sup>24</sup>

Para establecer la correlación entre la actividad clínica medida por DAS-28 y la ecografía, en pacientes con artritis reumatoide, Uribe L., y cols., incluyeron a cuarenta pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide que iniciaron terapia biológica o leflunomida, mediante estudio descriptivo, longitudinal, prospectivo.

Observando que se encontró correlación entre el índice de actividad clínico de la enfermedad (DAS-28) y el índice de actividad ecográfico (DAS ecográfico), tanto por escala de grises ( $r=0,943$ ,  $p<0,01$ ) como por Power Doppler ( $r=0,946$ ,  $p<0,01$ ); también se encontró correlación entre el DAS ecográfico por escala de grises y el DAS ecográfico por Power Doppler ( $r=0,953$ ,  $p<0,01$ ).<sup>25</sup>

M. Backhaus et al., llevaron a cabo un estudio prospectivo de seguimiento de dos años que comparó la radiografía convencional, la gammagrafía ósea trifásica, la ultrasonografía (US) y la resonancia magnética (RM) tridimensional (3D) con el examen previo y posterior al contraste para detectar artritis temprana, observando que, a pesar de la mejoría clínica y una regresión de las lesiones inflamatorias de los tejidos blandos, las lesiones óseas erosivas aumentaron a los dos años de seguimiento, que fueron más pronunciadas con la resonancia magnética 3D y menos pronunciadas con la ecografía. Los resultados de nuestro estudio sugieren que, debido a la inadecuada representación de las erosiones y lesiones de partes blandas, la radiografía convencional por sí sola tiene limitaciones en el seguimiento a medio plazo del tratamiento. La ecografía tiene una alta sensibilidad para representar lesiones inflamatorias de tejidos blandos, pero la resonancia magnética 3D dinámica es más sensible para diferenciar erosiones más pequeñas.<sup>26</sup>

### **3. Justificación**

La AR es una de las enfermedades paradigmáticas en la reumatología, causa frecuente de consulta y discapacidad para los pacientes que no llevan tratamiento. Dentro de la última década gracias a los avances terapéuticos e introducción de nuevos criterios de clasificación se ha logrado un diagnóstico y tratamiento más temprano con impacto en el pronóstico del paciente.

En la actualidad, el objetivo terapéutico es la remisión o actividad baja de la enfermedad. Para llegar a estos objetivos los pacientes deben ser tratados con FARMEs, terapia biológica o pequeñas moléculas; y evaluados clínicamente y por imagen para confirmar la remisión.

La presente investigación se enfocará en el seguimiento por USME (ultrasonido musculoesquelético) del paciente con AR en remisión tratado con FARMEs, terapia biológica o pequeñas moléculas. La mayoría de los estudios de seguimiento por imagen están enfocados en pacientes con algún grado de actividad y existe escasez de información sobre la evolución radiográfica y ultrasonográfica de los pacientes con remisión sostenida. La importancia de este estudio radica en conocer si a pesar de la remisión clínica del paciente tratado con FARME convencionales o biológicas este continúa con inflamación subclínica evaluada por USME. Esta información es trascendental ya que se ha demostrado que un tratamiento insuficiente constituye un riesgo para presentar progresión de la enfermedad y discapacidad.

Esta vigilancia nos permitirá extender y aportar en el tratamiento de nuestros pacientes con resultados favorables en el pronóstico del paciente con AR.

#### **4. Pregunta de investigación**

¿Cuál es la frecuencia de sinovitis subclínica evaluada por USME en pacientes con artritis reumatoide en remisión tratados con FARMES convencional o biológico?

#### **5. Objetivos**

##### **Objetivo general**

Identificar la frecuencia de sinovitis subclínica evaluada por USME en pacientes con artritis reumatoide en remisión clínica tratados con FARMES convencional o biológico.

##### **Objetivos específicos**

- a) Determinar las características demográficas y tiempo de evolución de los pacientes con AR como edad, sexo y comorbilidad.
- b) Describir las características de la sinovitis subclínica evaluada por USME en los pacientes con AR.
- c) Correlacionar la presencia de sinovitis subclínica evaluada por USME y la remisión de los pacientes con AR.

#### **6. Hipótesis**

Al ser un estudio observacional descriptivo no requiere de hipótesis.



## **7. Metodología**

### **7.1 Diseño de la investigación**

Observacional, prospectivo, transversal y descriptivo.

### **7.2 Definición de la población**

Pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico de artritis reumatoide y criterios de remisión, atendidos en el Hospital Juárez de México.

### **7.3. Criterios de selección**

#### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes diagnosticados de AR a través de criterios de clasificación ACR/EULAR 2010
- Pacientes mayores de 18 años que acepten participar del estudio con firma del consentimiento informado
- Pacientes en remisión clínica a través del puntaje DAS28VSG y SDAI por al menos 6 meses.
- Pacientes sin terapia puente o uso de glucocorticoide.
- Paciente en tratamiento con FARMES convencionales o biológicos.

#### **Criterios de exclusión:**

- No completar todas las valoraciones clínicas o ultrasonográficas.
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes que retiren su consentimiento informado

#### **Criterios de eliminación**

Paciente con actividad leve, moderada o severa de la enfermedad al momento de la evaluación para inclusión.

Aquellos pacientes que decidan abandonar el estudio.

Pacientes no candidatos a FARME

**7.4. Tamaño de muestra y muestreo.**

Se realizará un muestreo no probabilístico, consecutivo, a conveniencia. Se incluirán a todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión del protocolo.

<b>Variable</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Escala de Medición</b>	<b>Nivel de Medición</b>
<b>FARME convencional</b>	Se llaman así a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad: Metrotexato, Leflunomida, Sulfasalazina e Hidroxicloroquina	1.Prescrito 2.No prescrito	Cualitativa	Nominal
<b>Terapia biológica</b>	Son un grupo de fármacos que suprimen el sistema inmunológico y reducen la inflamación en las articulaciones como abatacept, adalimumab, infliximab, rituximab.	1.Prescrito 2.No prescrito	Cualitativa	Nominal
<b>Terapia molecular</b>	Los fármacos de esta terapia molecular funcionan como inhibidores de una molécula que provoca el proceso inflamatorio de la	1.Prescrito 2.No prescrito	Cualitativa	Nominal

	articulación como tofacitinib			
<b>Remisión de artritis reumatoide</b>	DAS menor a 2.6	1- Remitida 2- No remitida	Cualitativa	Nominal
<b>Edad</b>	Tiempo de años transcurrido de vida.	Años	Cuantitativa	De razón
<b>Genero</b>	Género al que pertenece el paciente	1.Masculino 2.Femenino	Cualitativa	Nominal
<b>Días de evolución</b>	Es el número de días en que se presenta a tratamiento el paciente con AR	Días	Cuantitativo	De razón
<b>SDAI</b>	Herramienta sencilla que permite medir el nivel de actividad de la artritis reumatoide	Actividad moderada, baja, alta	Cualitativa	Ordinal
<b>Medición de sinovitis</b>	Es una combinación de escala de grises (EG) con la técnica Doppler de poder (DP).	Calificada con rango de 0 a 3 de acuerdo a la gravedad de la alteración, siendo 0 = ausente, 1 = leve, 2 =	Cualitativa	Ordinal

		moderado, y 3 = marcado.		
--	--	-----------------------------	--	--

## 7.6 Técnica, instrumentos y procedimientos de recolección de información

Una vez aprobado el presente protocolo por los comités de ética y de investigación, se identificaron a los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, a los cuales se les explicó la importancia de su participación en este proyecto y una vez que aceptaron, se procedió a la firma del consentimiento informado (Anexo).

La investigación clínica de la actividad consistió en la valoración del número de articulaciones afectadas, dolor, rigidez e inflamación, tomando un puntaje de DAS28VSG y SDAI; de imagen que se hizo, basado en el puntaje US, el mismo contempla un rango de 0 a 3 de acuerdo con la gravedad de la alteración, siendo 0 = ausente, 1 = leve, 2 = moderado, y 3 = marcado. Esta puntuación se calcula por lo general para cada variable analizada (líquido sinovial, hipertrofia sinovial, señal DP)

Se identificó a los medicamentos ingeridos en su tratamiento por FARMES, tanto en su dosis promedio como la frecuencia de administración.

Otras variables que fueron tomadas del expediente clínico fueron: edad, sexo, resultados bioquímicos, dosis de fármacos y tiempo de evolución que se vaciaron en un instrumento de recolección (Anexo) y de ahí codificados en Excel 2019 para su análisis estadístico.

## 8. Análisis estadístico

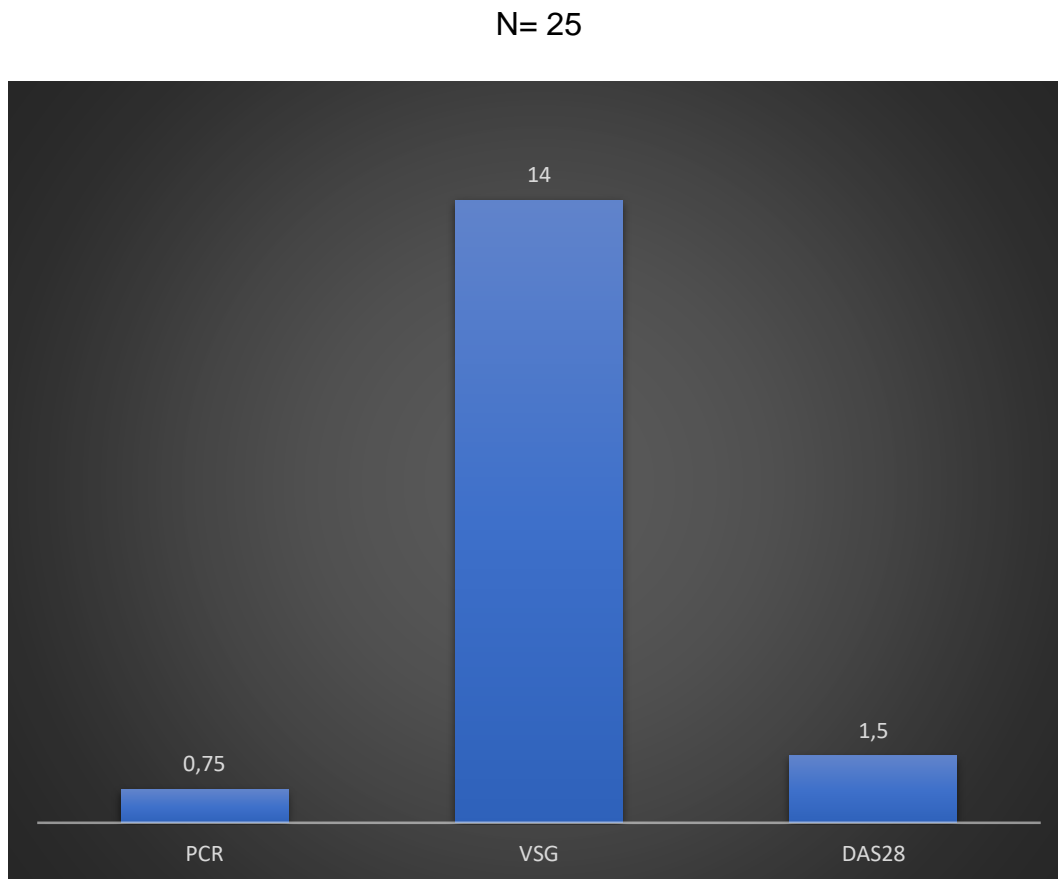
Una vez recolectados los datos, se hará el análisis descriptivo, mediante variables cuantitativas y variables cualitativas. Se utilizará medidas de tendencia central (media y moda) y desviación estándar para variables cuantitativas; para las variables cualitativas se determinarán por frecuencias, porcentaje. Utilizando el paquete estadístico SPSSv25.0.

## 9. Resultados

Aceptaron participar 62 pacientes en el estudio, de los cuales 25 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide con criterios de remisión; que fueron atendidos en el Hospital Juárez de México y cumplieron los criterios de selección, todos ellos del sexo femenino con edad media de  $54.8 \pm 12$ , con una moda de 41 años (edad min. 38, máx. 81), con una evolución en años de su padecimiento de  $16.7 \pm 7.6$ , moda de 23 (min. 1, màx.33).

Los resultados de PCR fueron  $0.75 \pm 0.84$ , moda 0.11. De DAS28 con  $1.5 \pm 0.73$  y moda de 1.6. Como se detalla en la gráfica 1.

Gràfica 1. Resultados de pruebas de remisión del paciente con artritis reumatoide tratados con FARMES

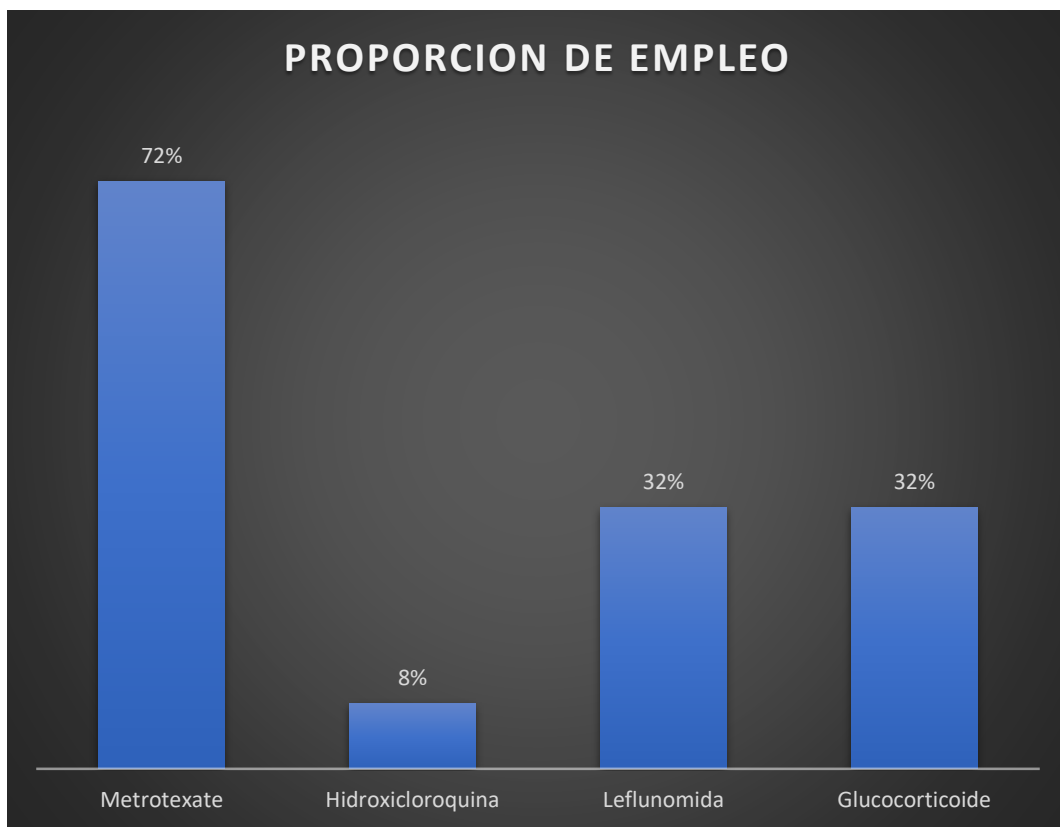


Fuente: Hospital Juárez de México.

Los medicamentos utilizados en proporción fueron metotrexate en 18 (72%), glucocorticoide con 8 (32%). Como se detalla en la gráfica 2.

Gràfica 2. Porcentaje de medicamentos utilizados en artritis reumatoide en remisi3n.

N= 25

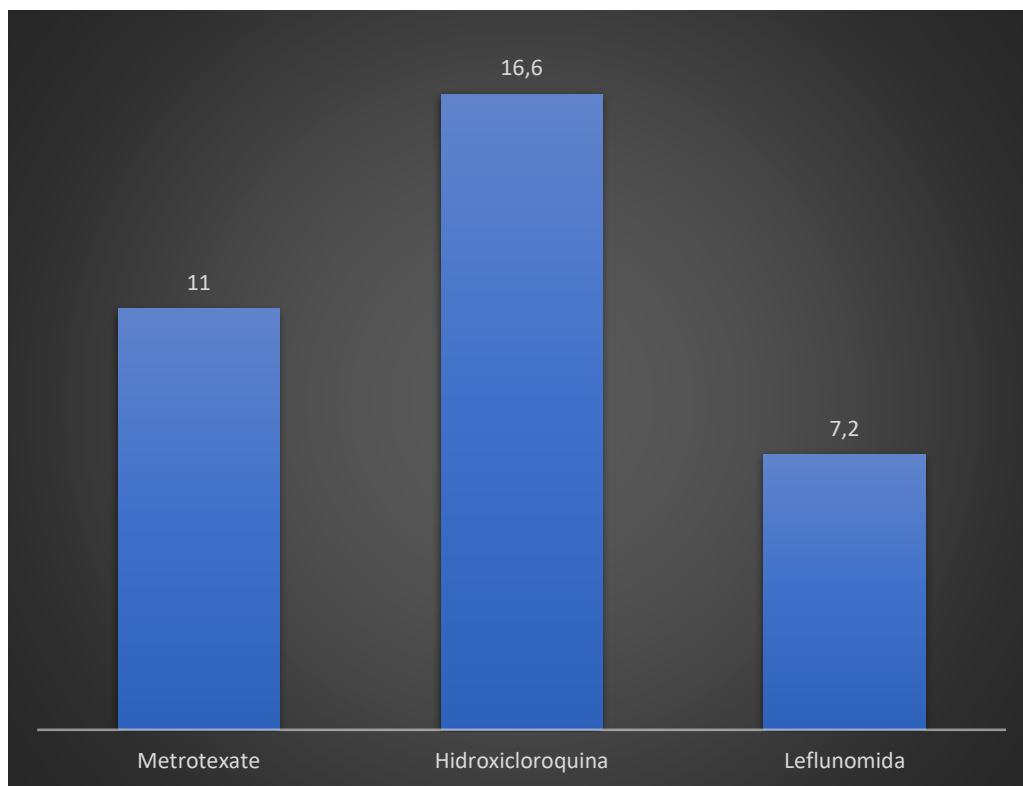


**Fuente: Hospital Juárez de México.**

El promedio de dosis de los medicamentos utilizados fueron metrotexato en  $11 \pm 7.3$  mgs., (72%), hidroxicloroquina con  $16.6 \pm 56.4$  mgs. Como se detalla en la gráfica 3.

Gráfica 3. Media de dosis de medicamentos utilizados en artritis reumatoide en remisión.

N= 25



**Fuente: Hospital Juárez de México.**



El nivel de actividad de la enfermedad medida con el SDAI se mostró baja en 1 paciente (4%), como se detalla en la gráfica 4.

Gráfica 4. Nivel de actividad de la artritis reumatoide de los pacientes del estudio  
N= 25



**Fuente: Hospital Juárez de México.**

## 10. Discusión.

Los estudios por ultrasonido músculo esquelético en pacientes con artritis reumatoide se ha vuelto un estándar diario para su valoración impartida por los reumatólogos; en la cual se ha podido establecer grados de actividad de la enfermedad en pacientes con remisión clínica en base a cambios anatómicos por escala de grises o neovascularización por doppler poder. En este estudio se estableció que 25 pacientes cumplieron los criterios de selección y firma de consentimiento informado, todos pertenecientes al género femenino de acuerdo con lo que se lo descrito en la literatura, con una relación 3:1 en mujeres versus hombres, con un pico de incidencia en la sexta década de la vida, sin embargo, pudiendo presentarse a cualquier edad, con mayor predominio a la edad de 41 años en nuestro grupo de estudio.<sup>3</sup>

Se tomaron en cuenta como criterios de inclusión a pacientes con remisión por datos arrojados por DAS 28 en base a valores de VSG y clasificación por criterios de la American College of Rheumatology.<sup>7</sup>

Los pacientes se encontraban bajo tratamiento con FARMES con mayor uso de metotrexate, leflunomida, hidroxicloroquina y terapia puente con glucocorticoide; siendo el de mayor prevalencia el metotrexate en el 72%, resaltando la importancia establecida a lo largo del tiempo en que reducen signos y síntomas, mejoran la función física y los marcadores de laboratorios de actividad y reducen la progresión radiográfica.<sup>11</sup>

Los resultados del estudio hacen referencia a la presencia de actividad subclínica en pacientes con remisión del cual se obtuvo que el 4% (N:1) de los pacientes presentó actividad moderada por ultrasonido con una evolución de la enfermedad de 20 años bajo tratamiento con metotrexate; de lo cual podemos corroborar a lo expuesto por Brown y cols. al establecer actividad subclínica en paciente con remisión por datos ultrasonográficos. Así mismo, podemos comparar estos

resultados de los estudios realizados por M. Backhaus et al., con un seguimiento de dos años, un número significativo de pacientes, mayor prevalencia en mujeres y con determinación de erosiones por US en pacientes con remisión, que a pesar de la mejoría clínica expuesta en el examen físico y la regresión de datos inflamatorios, las erosiones óseas pueden progresar a lo largo del tiempo lo que se podría acusar en relación a nuestro resultado en base a la larga evolución de nuestra paciente que demostró datos de actividad.

Por otro lado, también hacemos referencia al estudio realizado por Uribe L. y cols, con un número de muestra parecido al nuestro, en el que hace referencia a la correlación entre el índice de actividad clínico de la enfermedad (DAS28) y el índice de actividad ecográfico por EG y DP concordando la actividad de la enfermedad en ambos en un seguimiento de 6 meses; sin embargo, esto no fue lo observado en este estudio donde la actividad subclínica no se reflejó a la hora de la valoración física del paciente mediante el conteo articular; así como existieron limitaciones tanto en el número de la muestra, falta de adherencia al tratamiento que los excluyó en la inclusión y la disponibilidad de tiempo de los pacientes que limitó el seguimiento durante los 3 y 6 meses.

## **11. Conclusión**

Nuestro trabajo concluye que existe la presencia de actividad subclínica en el 4% de pacientes catalogados en remisión clínica, llegando a correlacionar su presencia con la larga evolución de la enfermedad con un promedio de 16 años, siendo su mejor método de estudio el US músculo esquelético mediante la escala de grises y doppler poder versus otros métodos imagenológicos.

### 13. Bibliografía

1. Josef S Smolen, Daniel Aletaha, Iain B McInnes. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016; 388: 2023–38
2. Aletaha D, Josef S. Smolen. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. *JAMA*. 2018;320(13):1360-1372
3. Pelaez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Epidemiology of the Rheumatic Diseases in Mexico. A Study of 5 Regions Based on the COPCORD Methodology. *Rheumatol*. 2011;38 Suppl 86:3–6
4. Palmezano Diaz, J., Figueroa Pineda, C., Amaya, R., Camargo Ariza, W., Galvis Blanco, S., Barba Castellanos, L., & Triana Cubillos, I. (2018, febrero 14). Caracterización clínica de los pacientes con artritis reumatoide en un Hospital Universitario en Colombia. *Medicina*, 40(1), 130-131.
5. Jezabel M, Salinas H, Rematozo S, et al. Anticuerpo anticitrulina y manifestaciones extra articulares en artritis reumatoidea. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2013; 73: 21-25
6. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, et al. La American Rheumatism Association 1987 revisó los criterios para la clasificación de la artritis reumatoide. *Arthritis reum*. 1988; 31(3): 315-324
7. D. Gamero García. Artritis reumatoide, epidemiología, fisiopatología, criterios diagnósticos y tratamiento. *Revista de Medicina e Investigación UAEMéx*. 2018; 53-61
8. Cardiel MH, et al. Actualización de las guías del tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide del Colegio Mexicano de Reumatología 2018. *Reumatol Clin*. 2019; 1-14
9. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981; 24:1308–15
10. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K, Smolen JS. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(4):R796-806

11. Diaz Coto JF., Monge Zeledòn P. Clinimetría, una herramienta indispensable. *Acta Médica Costarricense*. 2011; 53: 7-10.
12. Mody GM, Cardiel MH. Changes in the management of rheumatoid arthritis in developing countries. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22:621-641.
13. Castillo Muñoz MA., Ubago Pérez, R., Flores Moreno S., et al. Junta de Andalucía. Terapias biológicas en el tratamiento de la artritis reumatoide. *Consejería de Salud*. 2011; 1-66.
14. Camargo Barrios B., Rivas Ibarguen J., Quintana López G. Terapia biológica en la artritis reumatoide temprana: eficacia en la remisión de la enfermedad. *Rev. Colomb. reumatol* . 2017; 24(3):164–176.
15. Tatsuya Koike. Treatment of rheumatoid arthritis by molecular-targeted agents: efficacy and limitations. *Journal of Orthopaedic Science*. 2015; 20: 951-957.
16. Tomas Cazenave, Natalia Zamora, Marcos G. Rosemffet. Ultrasonografía en artritis reumatoidea. *Rev Arg Reumatol*. 2015;26(2): 36-44
17. Van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/Van der Heijde method. *J Rheumatol* 1999; 26:743-5
18. J. Ivorra, M. Belmonte, E. Batlle-Gualda y Grupo del Taller de Lectura Radiográfica en la AR de la Sociedad Valenciana de Reumatología. Evaluación de la progresión radiográfica en la artritis reumatoide según los métodos de Sharp/Van der Heijde (completo y simplificado) y de Larsen: resultados de un taller de lectura realizado por reumatólogos. *Rev Esp Reumatol*. 2002; 29:330-6
19. Alcalde M, D'Agostino MA, Bruyn GAW, et al. A systematic literature review of US definitions, scoring systems and validity according to the OMERACT filter for tendon lesion in RA and other inflammatory joint diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(7):1246-1260
20. Brown AK, Quinn MA, Karim Z, et al. Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission: evidence from an imaging study may explain structural progression. *Arthritis Rheum*. 2006;54(12):3761-3773

21. Brown AK, Conaghan PG, Karim Z, et al. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(10):2958-2967.
22. Athan Baillet, Cecile Gaujoux-Viala, Gael Mouterde, et al. Comparison of the efficacy of sonography, magnetic resonance imaging and conventional radiography for the detection of bone erosions in rheumatoid arthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology* 2011;50:1137\_1147
23. Miriam Gartner, Peter Mandl, Helga Radner, et al. Sonographic Joint Assessment in Rheumatoid Arthritis. *ARTHRITIS & RHEUMATISM.* 2013; 2055-2014.
24. Ventura Ríos L., Sánchez Bringas G., Cruz Arenas E., et al. Subclinical synovitis and tenosynovitis by ultrasonography (US) 7 score in patients with rheumatoid arthritis treated with synthetic drugs, in clinical remission by DAS28. *Reumatología clínica.* 2019; 5-9
25. Uribe L., Cerón C., Pedro Amarile P., et al. Correlación entre la actividad clínica por DAS-28 y ecografía en pacientes con artritis reumatoide. *Rev. Col. Reumatol.* 2016; 23: 150-169.
26. Backhaus M, Burmester GR, Sandrock D, Loreck D, Hess D, Scholz A, Blind S, Hamm B, Bollow M. Prospective two year follow up study comparing novel and conventional imaging procedures in patients with arthritic finger joints. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(10):895-904.

## 14. Anexo

### Instrumento de recolección

“Frecuencia de sinovitis subclínica evaluada por ultrasonido en pacientes con artritis reumatoide en remisión tratados con FARMES convencional”

ID: \_\_\_ número progresivo

**Edad** \_\_\_ años

**Sexo:** Masculino \_\_\_\_, Femenino \_\_\_\_

#### **Marcadores bioquímicos:**

VSG \_\_\_

PCR \_\_\_

**Fármaco utilizado:** \_\_\_\_\_

**Dosis empleada** \_\_\_\_\_

**Puntuación DAS28:** \_\_\_\_\_

**SDAI, ACTIVIDAD:** baja \_\_\_\_, moderada \_\_\_\_ alta \_\_\_\_

#### **Puntaje DP en articulaciones:**

0 = ausente \_\_\_

1 = leve \_\_\_

2 = moderado \_\_\_

3 = marcado \_\_\_

## Consentimiento informado

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACION EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

Cd de México A \_\_\_\_\_ DE \_\_\_\_\_ DEL 2021

#### **“Frecuencia de sinovitis subclínica evaluada por ultrasonido en pacientes con artritis reumatoide en remisión tratados con FARMES convencional”**

En el Hospital Juárez de la Cd. De México, se está realizando una investigación médica con el título indicado previamente en el cual se le informa que su participación en dicho estudio es de carácter voluntario, pudiendo rehusarse a participar o retirarse del estudio en cualquier momento, sin afectar su calidad en su atención.

Este estudio tiene como propósito: evaluar la evolución de su enfermedad llamada artritis reumatoide. El estudio está dirigido a conocer el efecto de medicamentos llamados FARME convencional, los cuales están indicados con éxito en esta enfermedad en base a estudios consultados en la literatura médica.

Por medio del presente le informamos que para este estudio se le invitará a su revisión de sus molestias y exploración física, así como una serie de radiografías al inicio, a los 3, 6, 9 y 12 meses que es el tiempo de duración de este padecimiento donde se buscará su alivio total llamado remisión.

Se le informará el resultado y en caso de ser adverso será de utilidad para tomar acciones y mejorar su salud.

Mediante esta firma de consentimiento informado usted dará permiso para acceder en forma directa a la investigación. Se le asegurará que su información respetará la normatividad vigente del IFAI que consiste en que sus datos de identificación se mantendrán en forma confidencial asegurando que, si los resultados del estudio se publican, la identidad se mantendrá en forma confidencial y resguardada.

Se me ha explicado que en el Hospital Juárez de la Cd. De México se está realizando el proyecto de investigación titulado: **“Frecuencia de sinovitis subclínica evaluada por**



**ultrasonido en pacientes con artritis reumatoide en remisión tratados con FARMES convencional”**, y con número de registro provisional \_\_\_\_\_, a lo cual he entendido bien en que consiste mi participación.

Lo cual, entiendo que mi participación consistirá en una serie de exploraciones de mis articulaciones afectadas por la enfermedad, el cual me será explicado cómo será cada exploración antes de ser realizada y además de tomar datos del expediente.

Se me informara el resultado y en caso de ser adverso se me canalizara a la consulta externa de la especialidad necesaria para resolver y tomar medidas para mejorar mi estado de salud.

Comprendo que puedo negarme a la participación del estudio en cualquier momento, sin que eso afecte el desarrollo o curso de la investigación ni la atención que me brindaran en el hospital. Se me ha asegurado que mi información personal no será dada a conocer y que los resultados obtenidos en esta investigación podrán utilizarse en eventos científicos, artículos científicos y foros de salud, sin que se me identifique de manera personal.

Me han explicado que no es necesario que pague adicionalmente a mi atención, por este estudio. Entiendo también que no recibiré ningún pago ni remuneración por participar en este estudio.

Para los fines que estime conveniente acepto firmar la presente Carta de Consentimiento Informado, junto al investigador que me informó y dos testigos, conservando una copia de este documento

Nombres y datos de contacto del investigador principal: Dr. Ricardo Sabido Sauri

Investigador asociado: Dra. María José García Cedeño, Médico Residente de la Especialidad de Reumatología. Teléfono: 987459756

Presidente del Comité de Ética en investigación: \_\_\_\_\_

Cd de México a \_\_\_\_\_ del mes de \_\_\_\_\_, del año 2022

PARTICIPANTE (Nombre y firma): \_\_\_\_\_

INVESTIGADOR: Dra. María José García Cedeño

Director de Tesis: Dr. Ricardo Sabido Sauri

Co-investigador que explica el contenido del consentimiento informado:

María José García Cedeño

Firma: \_\_\_\_\_

TESTIGO 1 (Nombre y firma)

\_\_\_\_\_

TESTIGO 2 (nombre y firma):

\_\_\_\_\_

“He sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento informado para potencial participante y quien ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que el participante ha dado su consentimiento libremente.”



**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



Dirección de Investigación y Enseñanza

Ciudad de México, 06 de diciembre de 2021.  
No. De Oficio: CI/394/2021.  
Asunto: Aceptación de proyecto de tesis.

**Dra. María José García Cedeño**  
Médico Residente  
Presente

Me permito informar a usted que el Subcomité de Protocolos de Tesis del Comité de Investigación del Hospital Juárez de México, evaluó y consideró solicitar modificaciones al proyecto de tesis titulado:

**"Frecuencia de sinovitis subclínica y progresión radiográfica en pacientes con artritis reumatoide en remisión clínica con FARMes convencional."**

Después de realizar y entregar las modificaciones solicitadas el día 09/11/2021, el Subcomité de Protocolos de Tesis del Comité de Investigación, dictamina su aceptación, con número de registro **HJM 135/21-R** bajo la dirección del Dr. Gustavo E. Lugo Zamudio,

A partir de esta fecha se podrá dar inicio al proyecto.

Le informo también que los pacientes que ingresen al estudio, solamente serán responsables de los costos de los estudios necesarios y habituales para su padecimiento, por lo que cualquier gasto adicional que sea necesario para el desarrollo de su proyecto deberá contar con los recursos necesarios para cubrir los costos adicionales generados por el mismo.

No omito mencionarle que cualquier enmienda o prorroga deberá ser justificada y solicitada oportunamente ante el Comité de Investigación.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

**Atentamente**

**Dr. Juan Manuel Bello López**  
Presidente del Comité de Investigación  
Hospital Juárez de México

C.c.p. Dirección de Investigación y Enseñanza, HJM.- Archivo

JMBL/egr





**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



Dirección de Investigación y Enseñanza

Comité de Investigación

Ciudad de México, a 06 de Diciembre de 2021

**Protocolo de Tesis 135/21-R "Frecuencia de sinovitis subclínica y seguimiento por imagen en pacientes con artritis reumatoide en remisión clínica tratados con FARMES convencional".**

**Responsables del protocolo:**

Dr. Gustavo Esteban Lugo Zamudio, Dr. María José García Cedeño

**"Protocolo Aceptado después de modificaciones"**

**APRECIACIÓN GLOBAL DEL PROTOCOLO**

- La residente cumplió con las observaciones realizadas.

CIEN





**Lista de Cotejo de Validación de Tesis de Especialidades Médicas**

<b>Fecha</b>	12	Julio	2022
	día	mes	año

INFORMACIÓN GENERAL (Para ser llenada por el área de Posgrado)				
No. de Registro del área de protocolos	Si	x	No	Número de Registro HJM135/21-I
<b>Título del Proyecto</b> FRECUENCIA DE SINOVITIS SUBCLÍNICA EVALUADA POR ULTRASONIDO EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN REMISIÓN TRATADAS CON FARMES CONVENCIONAL				
Nombre Residente	MARIA JOSE GARCIA CEDEÑO			
Director de tesis	GUSTAVO ESTEBAN LUGO ZAMUDIO			
Director metodológico	ROSA ELDA BARBOSA COBOS			
Ciclo escolar que pertenece	2021-2022	<b>ESPECIALIDAD</b>	REUMATOLOGIA	
INFORMACIÓN SOBRE PROTOCOLO/TESIS (Para ser validado por la División de Investigación/SURPROTEM)				
<b>VERIFICACIÓN DE ORIGINALIDAD</b>	<b>HERRAMIENTA</b>	<b>PLAGSCAN</b>	<b>PORCENTAJE</b>	3%
<b>COINCIDE TÍTULO DE PROYECTO CON TESIS</b>	SI	X	NO	
<b>COINCIDEN OBJETIVOS PLANTEADOS CON LOS REALIZADOS</b>	SI	X	NO	
<b>RESPONDE PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b>	SI	X	NO	
<b>RESULTADOS DE ACUERDO A ANÁLISIS PLANTEADO</b>	SI	X	NO	
<b>CONCLUSIONES RESPONDEN PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b>	SI	X	NO	
<b>PRETENDE PUBLICAR SUS RESULTADOS</b>	SI	X	NO	
VALIDACIÓN (Para ser llenada por el área de Posgrado)				
Si	X	Comentarios		
No				



*[Handwritten signature]*