

UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA  
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y ALIMENTARIAS  
Maestría en ciencias farmacéuticas y alimentarias-Farmacia

Correlación entre la actividad clínica (medida por DAS28 y ecografía) y la progresión radiológica (medida por radiografía convencional) en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con terapia biológica o leflunomida.

Tesis de Maestría presentada por:  
Liliana Uribe Botero  
1128269057

Tutor:  
Profesor Dr. Pedro Amariles Muñoz

2015

## TABLA DE CONTENIDO

LISTA DE TABLAS .....	4
LISTA DE GRÁFICAS .....	5
LISTA DE ANEXOS .....	6
ABREVIATURAS Y SIGLAS UTILIZADAS.....	7
RESUMEN .....	8
INTRODUCCIÓN.....	10
Artritis reumatoide: concepto.....	10
Manifestaciones clínicas: signos y síntomas.....	10
Diagnóstico, objetivo terapéutico y tratamiento .....	11
Herramientas de evaluación y seguimiento en la artritis reumatoide.....	16
<i>Índices de actividad clínica:</i> .....	17
<i>Índices de función física:</i> .....	19
<i>Índices radiológicos:</i> .....	20
JUSTIFICACIÓN .....	26
OBJETIVOS.....	28
Objetivo general.....	28
Objetivos específicos .....	28
MÉTODOS.....	29
Tipo de estudio.....	29
Población de estudio .....	29
Criterios de inclusión .....	29
Criterios de exclusión .....	29
Muestra .....	29
Variables y tiempo de seguimiento .....	29
Instrumentos.....	33
Análisis estadístico.....	33
Consideraciones éticas.....	34
Procedimiento general del estudio .....	34
RESULTADOS .....	36
1. Características de los pacientes:.....	36
2. Evolución de los parámetros clínicos, ecográficos y radiológicos: .....	37
3. Distribución y homogeneidad de las variables: .....	48

4. Correlación entre la actividad clínica, ecográfica y la progresión radiológica: ..... 50

DISCUSIÓN ..... 59

CONCLUSIONES ..... 63

RECOMENDACIONES..... 64

AGRADECIMIENTOS ..... 65

BIBLIOGRAFÍA..... 72

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Dosis y características principales de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) convencionales.....	12
<b>Tabla 2.</b> Dosis y características principales de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) biológicos.....	13
<b>Tabla 3.</b> Interpretación del DAS28 de acuerdo al puntaje obtenido y la interpretación de los cambios frente al valor basal:.....	18
<b>Tabla 4.</b> Interpretación de los resultados para los índices SDAI y CDAI.....	19
<b>Tabla 5.</b> Interpretación del HAQ (Health Assessment Questionnaire –cuestionario de evaluación en salud-). .....	20
<b>Tabla 6.</b> Ventajas y desventajas de la ecografía en la evaluación de pacientes con artritis reumatoide.....	25
<b>Tabla 7.</b> Variables relacionadas con los objetivos del estudio.....	33
<b>Tabla 8.</b> Características sociodemográficas de los pacientes.....	36
<b>Tabla 9.</b> Curso de los parámetros clínicos, ecográficos y de progresión radiológica en la evaluación basal y a los 4 meses.....	38
<b>Tabla 10.</b> Resultados evaluación ecográfica.....	42
<b>Tabla 11.</b> Validación de supuestos de normalidad.....	48
<b>Tabla 12.</b> Prueba de Wilcoxon para las variables clínicas, ecográficas y deprogresión radiológica.....	50
<b>Tabla 13.</b> Correlación de Spearman para las variables clínicas, ecográficas y radiológicas.....	51
<b>Tabla 14.</b> Correlación de Spearman para las variables clínicas, ecográficas y radiológicas en la medición basal.....	55
<b>Tabla 15.</b> Correlación de Spearman para las variables clínicas, ecográficas y radiológicas a los 4 meses.....	56

## LISTA DE GRÁFICAS

<b>Gráfica 1.</b> Procedimiento general del estudio. ....	35
<b>Gráfica 2.</b> Cambios de la clasificación de la actividad de la enfermedad clínica y ecográfica en la medición basal y a los 4 meses. ....	41
<b>Gráfica 3.</b> Correlación Spearman entre DAS28 y DAS ecográfico por escala de grises (DASECOEG).....	52
<b>Gráfica 4.</b> Correlación Spearman entre DAS28 y DAS ecográfico por Power Doppler (DASECOPD). ....	52
<b>Gráfica 5.</b> Correlación de Spearman entre DAS ecográfico por escala de grises (DASECOEG) y DAS ecográfico por Power Doppler (DASECOPD). ....	53
<b>Gráfica 6.</b> Correlación de Spearman entre el número de articulaciones inflamadas a la evaluación clínica (NAI) y el número de articulaciones con sinovitis detectada por escala de grises. ....	53
<b>Gráfica 7.</b> Correlación de Spearman entre el número de articulaciones inflamadas a la evaluación clínica (NAI) y el número de articulaciones con sinovitis detectadas por Power Doppler.....	54
<b>Gráfica 8.</b> Correlación de Spearman entre el número de articulaciones con sinovitis detectadas por escala de grises (NASEG) y el número de articulaciones con sinovitis detectadas por Power Doppler (PD).....	54
<b>Gráfica 9.</b> Correlación de Spearman entre el número de articulaciones inflamadas (NAI) a la evaluación clínica y el número de articulaciones con sinovitis a la evaluación ecográfica por escala de grises (NASECOEG) en la evaluación basal. ....	57
<b>Gráfica 10.</b> Correlación de Spearman entre el número de articulaciones inflamadas (NAI) a la evaluación clínica y el número de articulaciones con sinovitis a la evaluación ecográfica por Power Doppler (NASECOPD) en la evaluación basal. ....	57
<b>Gráfica 11.</b> Correlación de Spearman entre el número de articulaciones inflamadas (NAI) a la evaluación clínica y el número de articulaciones con sinovitis a la evaluación ecográfica por escala de grises (NASECOEG) a los 4 meses de seguimiento. ....	58
<b>Gráfica 12.</b> Correlación de Spearman entre el número de articulaciones inflamadas (NAI) a la evaluación clínica y el número de articulaciones con sinovitis a la evaluación ecográfica por Power Doppler (NASECOPD) a los 4 meses de seguimiento.....	58

**LISTA DE ANEXOS**

<b>Anexo 1.</b> Formato de recolección para el DAS28. ....	66
<b>Anexo 2.</b> Formato registro lectura ecografía .....	67
<b>Anexo 3.</b> Formato de registro índice Sharp Van der Heidje.....	69

## ABREVIATURAS Y SIGLAS UTILIZADAS

ACR: American College of Rheumatology (Colegio Americano de Reumatología).

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos.

Anti-CCP: Anticuerpos contra el péptido citrulinado cíclico.

Anti-TNF $\alpha$ : Antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa.

AIMS: Arthritis impact measurement scales (escalas de medida de impacto en la artritis).

AR: Artritis Reumatoide.

CDAI: Clinical disease activity index (índice clínico de actividad de la enfermedad).

CMC: Carpometacarpianas.

DAS: Disease activity score (puntaje de actividad de la enfermedad).

DASECOEG: DAS ecográfico por escala de grises.

DASECOPD: DAS ecográfico por Power Doppler.

DS: Desviación estándar.

ECO: Ecografía.

EG: Escala de grises.

EGP: Evaluación global de la salud por el paciente.

EULAR: European League Against Rheumatism (Liga Europea Contra el Reumatismo).

FAMES: Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

FR: Factor reumatoide.

HAQ: Health assessment questionnaire (cuestionario de evaluación en salud).

ILAR: International Leagues Against Rheumatism (Liga Internacional Contra el Reumatismo).

IF: Interfalángicas.

IFP: Interfalángicas proximales.

IR: Índice de Ritchie.

ISVDH: Índice de Sharp/van der Heidje.

MCF: Metacarpofalángicas.

MHAQ: Modified health assessment questionnaire (cuestionario de evaluación en salud modificado).

MTF: Metatarsofalángicas.

NAD: Número de articulaciones dolorosas.

NAI: Número de articulaciones inflamadas.

NASEG: Número de articulaciones con sinovitis por escala de grises.

NASPD: Número de articulaciones con sinovitis por Power Doppler.

OMERACT: Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials (medidas de resultado en los ensayos clínicos de artritis reumatoide).

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PCR: Proteína C reactiva.

PD: Power Doppler.

RM: Resonancia magnética.

RX: Rayos x.

SDAI: Simplified disease activity index (índice simplificado de actividad de la enfermedad).

VSG: velocidad de sedimentación globular.

## RESUMEN

**Introducción:** La Artritis reumatoide (AR) es una enfermedad multifactorial, sistémica, crónica, autoinmune e inflamatoria, que afecta las articulaciones. La ecografía (ECO) ha mostrado utilidad en la detección de sinovitis subclínica; sin embargo, la mayoría de evidencia disponible es en pacientes en remisión y la información sobre la correlación entre la actividad clínica y la progresión radiológica es limitada.

**Objetivo:** Establecer la correlación entre la actividad clínica (índice de actividad de la enfermedad -DAS28- y ECO) y la progresión radiológica (Rayos X), en pacientes con AR en tratamiento con terapia biológica o leflunomida.

**Métodos:** 40 pacientes con diagnóstico de AR que iniciaron terapia biológica o leflunomida, fueron incluidos en el estudio descriptivo, longitudinal, prospectivo para evaluar la correlación entre DAS28, ECO y progresión radiológica por rayos X, en la consulta basal y a los 4 meses.

**Resultados:** Se encontró correlación entre el DAS28 y el DAS ecográfico tanto por escala de grises ( $r=0.943$ ,  $p<0.01$ ) como 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 ( $r=0.953$ ,  $p<0.01$ ). Sin embargo, no se encontró correlación para los conteos articulares ni para la progresión radiológica.

**Conclusiones:** La ECO es de utilidad en la detección de inflamación subclínica y los resultados son concluyentes cuando se compara el número de articulaciones inflamadas en la evaluación clínica, con el conteo obtenido en la evaluación ecográfica. La evaluación ecográfica sugiere que las manos son las articulaciones que presentan mayor grado de sinovitis en la AR.

**Palabras Claves:** Artritis reumatoide, ecografía, hipertrofia sinovial, power Doppler.

## ABSTRACT

**Introduction:** Rheumatoid arthritis (RA) is a multifactorial, systemic, chronic, autoimmune and inflammatory disease that affects the joints. Ultrasound (US) has shown utility in detecting subclinical synovitis; however, most of the available evidence is in patients in remission and information on the correlation between clinical activity and radiological progression is limited.

**Objective:** To establish the correlation between clinical activity (Disease Activity Score - DAS28- and US) and radiographic progression (X-ray) in patients with RA treated with biological therapy or leflunomide.

**Methods:** 40 patients diagnosed with RA who initiated biological therapy or leflunomide were included in the descriptive, longitudinal, prospective study to evaluate the correlation between DAS28, US and X-ray radiographic progression in the basal consultation and 4 months later.

**Results:** Correlation between DAS28 and ultrasound DAS was found, both by grayscale ( $r = 0.943$ ,  $p < 0.01$ ) and Power Doppler ( $r = 0.946$ ,  $p < 0.01$ ); also, correlation between the ultrasound DAS by grayscale and ultrasound DAS by Power Doppler ( $r = 0.953$ ,  $p < 0.01$ ) was found. However, no correlation for joint counts or for radiographic progression was found.

**Conclusions:** US is useful in detecting subclinical inflammation and the results are conclusive when comparing the number of swollen joints in the clinical evaluation with the count obtained in the ultrasound evaluation. Ultrasound evaluation suggests that the hands are the joints that have a higher degree of synovitis in RA.

**Keywords:** *Rheumatoid arthritis, ultrasound, synovial hypertrophy, Power Doppler.*

## INTRODUCCIÓN

### **Artritis reumatoide: concepto**

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad multifactorial, sistémica, crónica, autoinmune e inflamatoria, que afecta las articulaciones con membrana sinovial<sup>1</sup>. Desde las fases iniciales de la enfermedad, la AR, afecta significativamente las actividades diarias de las personas que la padecen, no sólo en sus aspectos físicos, como son las actividades ocupacionales o de recreo, sino también en los aspectos sociales, psicológicos y económicos<sup>2</sup>. Su prevalencia en la mayoría de las poblaciones es cercana al 1% y su incidencia en mujeres es de 2 a 4 veces mayor que en hombres<sup>3</sup>. Aunque afecta personas de todas las edades, es más frecuente entre los 40-70 años de edad, con una edad típica de inicio cercana a los 55 años<sup>4</sup>.

La AR es característicamente una poliartritis inflamatoria simétrica, que afecta principalmente las articulaciones pequeñas de las manos y los pies; sin embargo, usualmente en etapas más avanzadas de la enfermedad, las articulaciones grandes también pueden estar comprometidas. La destrucción del cartílago y las erosiones óseas son comunes, especialmente en pacientes con factor reumatoide (FR) o anticuerpos contra el péptido citrulinado cíclico (Anti-CCP) positivos<sup>3</sup>. En pacientes con sinovitis de difícil control, se presentan deformidades graves y pérdida de la función, que disminuyen la calidad de vida e incrementan la mortalidad. Por tanto, la terapia temprana y orientada a modificar el curso de la enfermedad, mejora los desenlaces a largo plazo en estos pacientes<sup>5</sup>.

### **Manifestaciones clínicas: signos y síntomas**

Los signos y síntomas de la AR incluyen inflamación, dolor y rigidez articular, principal causa de discapacidad a corto plazo. La enfermedad tiene un curso progresivo, por tanto si no es tratada y si no se logra controlar la actividad de la misma, la inflamación sinovial conlleva a daño del cartílago, erosión del hueso y destrucción articular, principal causa de discapacidad a largo plazo. El deterioro físico y funcional a corto y largo plazo causa disminución de la calidad de vida y aumenta la morbi-mortalidad<sup>1:3:4</sup>.

Los pacientes con AR tienen diversas manifestaciones sistémicas extra-articulares, entre ellas, enfermedad pulmonar, vasculitis, serositis, enfermedad ocular, nódulos reumatoides y enfermedad cardiovascular (aterosclerosis acelerada). Estos pacientes, también presentan diversas comorbilidades asociadas a los medicamentos utilizados para el tratamiento de la AR, como por ejemplo osteoporosis, hipertensión arterial e infecciones<sup>3:6</sup>. Por otro lado, la carga de la AR impacta al paciente y a su familia y también tiene un efecto directo sobre la sociedad debido a las múltiples incapacidades debidas a la enfermedad, pérdida de productividad laboral, y utilización de los servicios de salud<sup>5</sup>.

## **Diagnóstico, objetivo terapéutico y tratamiento**

El diagnóstico de la AR se basa en los criterios de clasificación, que han mostrado sensibilidad y especificidad para el diagnóstico en fases avanzadas (criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología –ACR- de 1987)<sup>7</sup> y en fases tempranas de la enfermedad (criterios de clasificación EULAR- Liga Europea Contra el Reumatismo-/ACR de 2010)<sup>8</sup>. Estos criterios combinan: 1) La historia clínica del paciente; 2) el examen físico: dolor, inflamación -sinovitis- y rigidez articular; 3) los hallazgos radiológicos (incluidos en los criterios de 1987 en AR establecida); 4) los marcadores de inflamación (velocidad de sedimentación globular -VSG- y proteína C reactiva -PCR, incluidos en los criterios de clasificación de 2010 para AR temprana); 5) anticuerpos (FR y Anti-CCP-); y 6) la duración de los síntomas.

En general, el inicio temprano del tratamiento de la AR, se relaciona con una mayor probabilidad de controlar el proceso inflamatorio y reducir el daño estructural; por tanto, la artritis de comienzo temprano debe ser considerada una prioridad diagnóstica. Las características clínicas más importantes de la AR son la cronicidad y la destrucción articular y ambas necesitan algún tiempo para manifestarse. Diversos estudios, han demostrado que la mayoría de los pacientes tienen un daño radiológico significativo en los 2 primeros años de la enfermedad, siendo este periodo en el que el daño estructural avanza con más rapidez. Por lo tanto, cuanto antes se comienza el tratamiento, mayor es la probabilidad de controlar el proceso inflamatorio y reducir el daño estructural (“ventana terapéutica de oportunidad”)<sup>2</sup>.

El objetivo terapéutico ideal en la AR, supera el control de la inflamación y el dolor y una baja actividad de la enfermedad<sup>2,4</sup>; por ello, una meta realista es alcanzar y mantener la remisión clínica y detener la progresión radiológica. En consecuencia, el tratamiento busca conservar la función física y la movilidad del paciente, detener la progresión articular y preservar la funcionalidad de las articulaciones<sup>4,9</sup>.

El tratamiento farmacológico de la AR se basa en el uso de fármacos modificadores de los síntomas y fármacos anti-reumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs). Los FAMEs se caracterizan por su capacidad de reducir o revertir signos y síntomas, discapacidad, deterioro de calidad de vida, incapacidad para trabajar, y la progresión del daño articular. Por tanto, este grupo interfiere en todo el proceso de la enfermedad, mejorando los niveles séricos de los marcadores de inflamación, conservando la función articular y previniendo o disminuyendo el daño articular causado por la enfermedad. Los FAMEs se dividen en dos grupos principales: los agentes convencionales, elaborados por síntesis química (FAMEs sintéticos) tabla 1 y los agentes biológicos (Tabla 2), elaborados por procesos biotecnológicos (FAMEs Biológicos)<sup>2,10,11</sup>

Tabla 1. Dosis y características principales de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) convencionales<sup>10,11</sup>.

Medicamento	Dosis	Características
Metotrexato	7.5 mg-25 mg semana	Tratamiento inicial recomendado en pacientes que no hayan sido tratados con ningún FAME debido a su excelente perfil de eficacia y seguridad. (Gold standar)
Leflunomida	100 mg/día durante tres días (dosis de carga), seguida de una dosis de 20 mg/día (dosis de mantenimiento)	En monoterapia es tan eficaz como metotrexato y ciclosporina.
Sulfasalazina	500 mg/día durante la primera semana con aumentos de 500 mg/día cada semana hasta llegar a 2-3 g/día	Útil en pacientes con AR de inicio reciente sin marcadores de mal pronóstico y en pacientes sin respuesta a metotrexato.
Azatioprina	50-100 mg/d, dosis máxima 2.5 mg/kg/d	Útil en combinación con infliximab cuando no se puede metotrexato u otro inmunomodulador como leflunomida
Ciclosporina	2.5-5 mg/kg/día	En monoterapia es tan eficaz como metotrexato y leflunomida, sin embargo los problemas de seguridad limitan su uso.
Antimaláricos	Cloroquina: 4 mg/kg/día (250 mg/día). Hidroxicloroquina: 6 mg/kg/día (200-400 mg/día)	Útil en pacientes con AR de inicio reciente sin marcadores de mal pronóstico, que tengan alguna contraindicación para el uso de metotrexato, leflunomida o sulfasalazina.

Ciclofosfamida	1-2 mg/kg/día por vía oral o de 500 mg a 1 g por m <sup>2</sup> de superficie corporal en pulsos intravenosos	Además de sus problemas de seguridad, no es útil en combinación con Anti-TNF $\alpha$
D-Penicilamina	120/240 mg/día Dosis máxima 750 mg/día	Menos usada en el contexto Colombiano desde la entrada de los biológicos. Desventaja: inicio de acción lento.
Sales de oro	Parenteral: 10 mg/semana vía IM hasta 50 mg/semana. Oral 3 mg/día durante 15 días hasta un máximo de 9 mg/día.	Las sales de oro y los antimaláricos se destacan por su baja persistencia o retención terapéutica. Menos usados en el contexto Colombiano desde la entrada de los biológicos. Desventaja: inicio de acción lento.

Anti-TNF $\alpha$ : antagonista del factor de necrosis tumoral alfa; FAME: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad.

Tabla 2. Dosis y características principales de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES) biológicos<sup>2,10,11</sup>.

Grupo	Medicamento	Dosis	Presentaciones en Colombia	Algunas características
Anti-TNF $\alpha$	Adalimumab (ADA)	40 mg cada 14 días, en inyección subcutánea. Algunos pacientes requieren acortar el intervalo de aplicación a cada 7-10 días.	Humira®, jeringas precargadas de 40 mg.	Menor riesgo de inmunogenicidad que el infliximab por ser anticuerpo monoclonal humano.
	Etanercept (ETN)	25 mg en inyección subcutánea dos veces por semana (a intervalos de 72-96 horas) o 50 mg una vez por semana.	Enbrel®, Viales de 25 mg y 50 mg. Etanar® Viales de 25 mg.	Al ser una proteína de fusión tiene una menor incidencia de RAMs incluyendo TBC. Menor riesgo de inmunogenicidad comparado con los anticuerpos

			monoclonales
Infliximab (IFX)	3 mg/kg en infusión intravenosa durante un período de 2 horas semana 0, 2 6 y posteriormente cada 8 semanas. Puede aumentarse a 5 mg/kg o acortar el intervalo de infusión a 4-6 semanas.	Remicade®, Vial liofilizado 100 mg.	Mayor riesgo de RAM debido a su carácter murino. Se debe considerar en pacientes con AR establecida que requieran respuesta rápida. Favorable en pacientes que viven en lugares lejanos al sitio de aplicación.
Certolizumab (CTZ)	400 mg (2 inyecciones de 200 mg cada una en un día) en las semanas 0, 2 y 4, seguido de una dosis de mantenimiento de 200 mg cada 2 semanas o 4 mg cada 4 semanas.	Cimzia®, jeringas precargadas de 200 mg.	Su carácter pegilado le concede el valor de llegar a los sitios de inflamación más rápidamente y de manera sostenida. Si no hay respuesta a las 12 semanas, se debe suspender el tratamiento
Golimumab (GOL)	50 mg una vez al mes.	Simponi®, jeringas precargadas de 50 mg.	Útil en pacientes con AR de inicio reciente que no han utilizado otro FAME biológico (Naive) Menor riesgo de inmunogenicidad por ser anticuerpo monoclonal humano. Favorable en pacientes que viven en lugares lejanos al sitio de

	aplicación.			
Inhibidores de la co-estimulación de células T	Abatacept (ABT)	Intravenosa, se ajusta al peso corporal: <60 kg: 500 mg de 60 a 100 kg: 750 mg >100 kg: 1.000 mg Infusión intravenosa durante 30 minutos. Semana 0,2 y 4 y, posteriormente cada 4 semanas.  Subcutánea: 125 mg cada semana.	Orencia® viales liofilizados de 250 mg para reconstituir.  Jeringa precargada 125 mg en 1 ml	Útil en AR seropositiva, en pacientes con TBC tratada y curada y en pacientes con antecedente de neoplasia
Depletores selectivos de células B	Rituximab (RTX)	2 dosis de 1000 mg, en infusión IV, separadas 2 Semanas. Cada 12 meses o según actividad clínica.	Mabthera® viales de 100 y 500 mg.	Útil en AR seropositiva, pacientes con LES, síndrome de sjogren, antecedente de alteraciones hepáticas, EPOC, hepatitis C, insuficiencia cardiaca, enfermedad desmielinizante, neoplasia y TBC curada y tratada.
Inhibidores de la IL-6	Tocilizumab (TZC)	8 mg/kg Infusión intravenosa durante 1 hora cada 4 semanas.	Actemra® viales de 80 mg y 200 mg.	Útil en AR seropositiva, pacientes con alto compromiso sistémico, en pacientes con antecedente de neoplasia y TBC curada y tratada. Útil en pacientes

				intolerantes a metotrexato y que requieran monoterapia.
Inhibidores de la IL-1	Anakinra (ANK)	100 mg/día, en inyección subcutánea.	en Kineret®, jeringas precargadas de 100 mg*	No disponible en Colombia
Inhibidor de la janus quinasa	Tofacitinib (TFC)*	5 mg vía oral cada 12 horas	Xeljanz® 5 mg tabletas	Útil en AR seropositiva, y en pacientes con antecedente de TBC curada y tratada.

TBC: tuberculosis; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; LES: Lupus eritematoso sistémico. \*Tofacitinib no es un medicamento biológico y está clasificado como FAME sintético dirigido<sup>10</sup>.

La terapia con FAMEs debe ser iniciada tan pronto el paciente sea diagnosticado. Los biológicos, están indicados en pacientes con moderada o alta actividad de la enfermedad que no responden al tratamiento con los FAMEs convencionales o en pacientes con factores de mal pronóstico y pueden ser utilizados en monoterapia o en combinación con uno o más de los sintéticos<sup>2,10</sup>.

### Herramientas de evaluación y seguimiento en la artritis reumatoide

La evaluación inicial y el seguimiento de pacientes con AR deben apoyarse en la valoración sistemática de un conjunto mínimo de parámetros, que permitan evaluar el grado de actividad inflamatoria, discapacidad funcional y daño estructural residual.

En 1992, en la primera conferencia OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials –medidas de resultado en los ensayos clínicos de artritis reumatoide-), se pusieron en común las consideraciones norteamericanas<sup>12,13</sup> y europeas<sup>14</sup> sobre la evaluación de los pacientes con AR, con el fin de obtener un conjunto mínimo de parámetros que permitiera evaluar todos los aspectos relevantes de la enfermedad sin redundancias. De este modo, se alcanzó un consenso histórico sobre el conjunto mínimo de parámetros a utilizar en los estudios clínicos. Posteriormente, estas recomendaciones fueron ratificadas por el ACR, la Organización Mundial de la Salud (OMS), la EULAR y la liga internacional contra el reumatismo (International Leagues Against Rheumatism -ILAR-). Este conjunto mínimo de parámetros, seleccionado para su utilización en estudios clínicos, ha demostrado ser útil en la práctica clínica habitual, e incluye<sup>2,15</sup>:

- Número de articulaciones dolorosas –NAD-.
- Número de articulaciones inflamadas –NAI-.
- Dolor.
- Evaluación global de la enfermedad realizada por el paciente –EGP-.
- Evaluación global de la enfermedad realizada por el médico.
- Reactantes de fase aguda.
- Función física.
- Daño radiológico\*.

\*La evaluación del daño radiológico fue una recomendación para estudios con una duración igual o superior a 1 año. Aunque los resultados de investigaciones más recientes han demostrado que se pueden observar cambios en las radiografías de manos y pies, en periodos de 6 meses<sup>16</sup>.

Para evaluar la actividad de la enfermedad, la respuesta al tratamiento y progresión de la AR, se han validado diferentes herramientas clínicas (índices de actividad compuestos), biomarcadores sanguíneos y técnicas de evaluación radiológica<sup>33</sup> que son utilizados frecuentemente en los estudios clínicos y en la práctica clínica.

Se han publicado diferentes índices compuestos cuya validez fue revisada en el marco de la conferencia OMERACT<sup>15</sup>. Algunos ejemplos son el Pooled Index, el índice de Mallya and Mace, el índice de Stoke, el índice de Scott, y el índice de actividad de la enfermedad (Disease activity score -DAS-). Los índices difieren en el número de parámetros incluidos, así como en los métodos utilizados para su cálculo. Sus ventajas respecto a la evaluación convencional con parámetros aislados son evitar la duplicidad y aumentar la sensibilidad al cambio. Sus inconvenientes son cierta complejidad de cálculo, dificultad de interpretación y algunos problemas relacionados con su construcción.

### ***Índices de actividad clínica:***

- DAS<sup>17,18</sup>: este índice incluye los siguientes parámetros: índice de Ritchie (IR), número de articulaciones inflamadas (tumefactas) sobre 44 articulaciones (NAI44), VSG y evaluación global de la salud realizada por el paciente (EGP) sobre una escala analógica visual (0 “muy bien” – 100 mm “muy mal”). La evaluación global de la salud se puede sustituir por una evaluación global de la enfermedad por el paciente en una escala idéntica. El cálculo del DAS se realiza a partir de la siguiente fórmula:

$$\text{DAS} = 0,54(\sqrt{\text{IR}}) + 0,065 (\text{NAI44}) + 0,33 (\ln \text{VSG}) + 0,0072 (\text{EGP})$$

Existe un DAS modificado que combina el recuento de 28 articulaciones dolorosas (NAD28) e inflamadas (NAI28) con los reactantes de fase aguda (VSG) y la evaluación

global del paciente, en una escala visual analógica de 0-100<sup>19</sup>. Esta herramienta es mucho más útil en la práctica clínica y la recomienda la EULAR; evalúa la actividad de la enfermedad en cuatro categorías: remisión, leve, moderada y alta. El puntaje se calcula con la siguiente fórmula:

$$\text{DAS28} = (0.56 \times \sqrt{\text{NAD}}) + (0.28 \times \sqrt{\text{NAI}}) + (0.70 \times \ln \text{VSG}) + (0.014 \times \text{EGP})$$

Las 28 articulaciones que evalúa el DAS28 son las 10 metacarpofalángicas (MCF), 10 interfalángicas proximales (IFP), las 2 muñecas, 2 codos, 2 hombros y 2 rodillas.

Los valores del DAS y DAS28 varían entre 0 y 10 y tienen especial interés por ser la base de los criterios de mejoría de la EULAR.

El DAS28 permanece siendo una de las mejores herramientas clínicas para la evaluación de la actividad de la enfermedad; sin embargo, ha sido criticado debido a la subjetividad de la evaluación clínica, la poca concordancia entre el número de articulaciones inflamadas y los valores de la VSG, la omisión de las articulaciones del pie y la capacidad insuficiente para definir remisión de la enfermedad<sup>20,21</sup>. La Tabla 3, muestra la interpretación del DAS28 de acuerdo al puntaje obtenido y la interpretación de los cambios frente al valor basal.

Tabla 3. Interpretación del DAS28 de acuerdo al puntaje obtenido y la interpretación de los cambios frente al valor basal<sup>22,23</sup>.

DAS28: Evaluación basal y actividad de la enfermedad	DAS28: disminución con respecto al valor basal e interpretación		
	>1.2	>0.6 ≤1.2	≤0.6
<2.6 remisión	Sin interpretación	Sin interpretación	Sin interpretación
≥ 2.6 < 3.2 Leve	Respuesta buena	Respuesta Moderada	Sin respuesta
≥3.2 < 5.1 Moderada	Respuesta Moderada	Respuesta Moderada	Sin respuesta
≥5.1 Severa	Respuesta Moderada	Sin respuesta	Sin respuesta

DAS28: Disease activity score (puntaje de actividad de la enfermedad).

- SDAI (Simplified Disease Activity Index –índice simplificado de actividad de la enfermedad-)<sup>24</sup>: deriva de un índice desarrollado para la valoración de la actividad de la artritis reactiva. Este índice tiene la ventaja de que no necesita una fórmula matemática compleja para su determinación, sino que se calcula mediante una simple suma aritmética del número de articulaciones dolorosas e inflamadas, con índices reducidos de 28 articulaciones, valoración de la actividad por el paciente y el médico (medidos de 0 a 10) y la concentración de PCR en mg/L. La inclusión de la PCR en lugar de la VSG se basa en que la primera es una medida de inflamación más precisa que la segunda, se ha relacionado

con el daño estructural de manera más consistente y está menos influida por otras variables como la anemia o el factor reumatoide.

$$\text{SDAI} = \text{NAD28} + \text{NAI28} + \text{EGP} + \text{EGM} + \text{PCR (mg/dl)}$$

- CDAI (Clinical Disease Activity Index –índice clínico de actividad de la enfermedad-)<sup>25</sup>: es un índice que surge de ciertas modificaciones al SDAI, específicamente no se incluye la PCR y se ha desarrollado para su uso en los casos en los que no se puede disponer de los reactantes de fase aguda de forma inmediata o se dan en valores semicuantitativos. La tabla 4 muestra la interpretación de los resultados para los índices SDAI y CDAI.

Tabla 4. Interpretación de los resultados para los índices SDAI y CDAI<sup>26</sup>.

Herramienta	Interpretación: Actividad de la enfermedad			
	Remisión	Baja	Moderada	Alta
SDAI	< 3.3	<11	11-25	≥26
CDAI	<4	4-7	8-19	≥20

SDAI: Simplified Disease Activity Index –índice simplificado de actividad de la enfermedad;  
CDAI: Clinical Disease Activity Index –índice clínico de actividad de la enfermedad.

### *Índices de función física:*

Existen diversas formas de estimar la capacidad funcional basadas en la movilidad articular o en la capacidad para realizar determinadas tareas evaluadas por un observador. Los métodos más extendidos actualmente son los cuestionarios específicos para enfermedades reumáticas como el HAQ (Health Assessment Questionnaire –cuestionario de evaluación en salud-). Estos cuestionarios se basan en la opinión del paciente sobre su enfermedad y son instrumentos estandarizados de fiabilidad y validez contrastada, que evalúan aquellas dimensiones de la salud que se ven más afectadas por la AR, entre las cuales cabe destacar la discapacidad, sobre todo en relación con la función física y el dolor.

- HAQ<sup>27</sup>: es un cuestionario autoadministrado de 20 ítems que evalúa la discapacidad física autopercebida para realizar diversas actividades básicas de la vida diaria agrupadas en ocho áreas: vestirse y asearse, levantarse, comer, caminar y pasear, higiene personal, alcanzar, prensión y otras actividades. La tabla 5 muestra la interpretación del HAQ.

Tabla 5. Interpretación del HAQ (Health Assessment Questionnaire –cuestionario de evaluación en salud-).

Herramienta	Interpretación: Función física			
	Normal	Suficiente	Incapacidad	Invalidez
HAQ	0	<1	1<2	≥2

Interpretación del HAQ (Health Assessment Questionnaire –cuestionario de evaluación en salud-).

### *Índices radiológicos:*

Durante el primer año las erosiones radiográficas se identifican en un 15% a 30% de los pacientes, mientras que a los dos años se observan en casi un 90% de los mismos<sup>2</sup>. En este sentido, las ayudas radiológicas, son útiles en el diagnóstico y para establecer el curso y pronóstico de la enfermedad. Dentro de las ayudas radiológicas se encuentra la radiografía convencional –RX-, la ecografía –ECO- y la resonancia magnética –RM-.

- **Radiografía convencional (rayos x):** es el gold estándar en imagen para AR. La radiografía convencional es de utilidad en la evaluación inicial y en el seguimiento del daño articular en pacientes con AR, ya que la actividad inflamatoria intraarticular produce cambios que se evidencian en estas imágenes. Las ventajas incluyen su bajo costo, la disponibilidad y posibilidad de estandarización, la reproducibilidad razonable y la existencia de métodos de evaluación validados (Índice de Sharp/Van der Heijde –SVdH-). Sin embargo, no permite evaluar satisfactoriamente los tejidos blandos, sitios donde ocurren los cambios iniciales de la AR, como sinovitis, tenosinovitis, entesitis; por lo tanto, es incapaz de detectar manifestaciones tempranas de la enfermedad y estados tempranos de erosión ósea. Otras desventajas incluyen la superposición proyectual debido a la representación bidimensional de una patología tridimensional y el uso de radiación ionizante<sup>28</sup>.

En los estudios clínicos y en la práctica clínica, la evaluación de rayos X se enfoca en la valoración del estrechamiento del espacio articular y las erosiones óseas en manos, muñecas y pies, como medida de progresión del daño articular estructural. Se utilizan radiografías de manos y pies ya que el daño estructural en la AR se detecta en la mayoría de los casos en estas articulaciones. Además, la presencia de erosiones o la disminución del espacio articular en manos y pies se correlaciona con el grado de afección de otras articulaciones<sup>29</sup>.

En el momento, se dispone de métodos validados de puntuación de daño radiológico, uno de ellos es el método de Sharp modificado por Van der Heijde<sup>30,31</sup> el cual, es un índice que

evalúa la erosión y la disminución del espacio articular en manos y pies y es de utilidad en la determinación de la progresión radiológica y por ende en el efecto del tratamiento.

Relacionado con las erosiones, este índice evalúa 32 articulaciones de las manos y las muñecas y 12 articulaciones de los pies, asignando un puntaje a la erosión de 0-5 para las manos (total 0-160) y de 0 a 10 en los pies (total 0-120), para un puntaje total de erosiones que varía entre 0 y 280.

Las articulaciones evaluadas para erosiones son las siguientes:

- Manos y muñecas: 10 MCF, 8 IFP, 2 interfalángicas –IF-, 2 carpometacarpianas –CMC-, 2 radios, 2 cubitos, 2 trapeciotrapezoideas, 2 escafoides y 2 semilunares.
- Pies: 10 MTF (metatarsofalángicas) y 2 IF.

Relacionado con la disminución del espacio articular, evalúa 30 articulaciones de las manos y muñecas y 12 articulaciones de los pies, asignando un puntaje de 0-4 para manos (total 0-120) y para pies (total 0-48), para un puntaje total de disminución del espacio articular que varía entre 0 y 168.

Las articulaciones evaluadas para disminución del espacio articular son las siguientes:

- Manos y muñecas: 10 MCF, 8 IFP, 6 CMC, 2 trapecio-trapezoideas, 2 escafoides-semilunar y 2 radiocarpales.
- Pies: 10 MTF y 2 IF.

El puntaje total va de 0 a 448 y resulta de la suma de la calificación total de erosiones y la disminución del espacio articular. Este método es uno de los más empleados en los estudios clínicos controlados y en algunos estudios epidemiológicos<sup>32</sup>.

- **Ecografía (ECO):** conocida también como ultrasonografía. Ha sido ampliamente usada en la evaluación y seguimiento de enfermedades reumáticas, particularmente en la AR. Debido a su característica de validez, reproducibilidad, fiabilidad y sensibilidad al cambio, países como Estados Unidos, han sustituido otras modalidades de imagen de uso común, como la radiografía (rayos X), y el uso de la ECO se ha incluido en la práctica clínica de rutina en reumatología<sup>33</sup>.

La técnica de ECO incluye el uso de imágenes es escala de grises (EG) que evalúan las estructuras anatómicas y las modalidades de Doppler (Power Doppler –PD-) que muestran el flujo sanguíneo, permitiendo: 1) localizar el aumento de la vascularización sinovial relacionada con la actividad inflamatoria, y 2) detectar erosiones más fácilmente que la radiografía convencional. Por otro lado, es una técnica no invasiva, rápida y más económica que la resonancia magnética (RM) y puede ser llevada fácilmente en la práctica clínica habitual<sup>34</sup>. Su uso está indicado en la evaluación de las estructuras peri- e intra-articulares, proporcionando una descripción exacta de los tejidos blandos y los cambios de la corteza ósea en todas las etapas de la enfermedad<sup>33</sup>.

En el 2001, las guías de la EULAR, indicaron la exploraciones estándar a realizar en cada articulación para la evaluación de estructuras articulares y periarticulares. En 2005, el grupo OMERACT publicó un consenso de ECO, con las definiciones para lesiones patológicas comunes, observadas en pacientes con AR. De acuerdo con estas indicaciones, el fluido sinovial fue definido como un material anormal intraarticular hipoecoico o anecoico que es desplazable y compresible y que no exhibe señal Doppler. Por su parte, la hipertrofia sinovial es un tejido intraarticular anormal hipoecoico que no es desplazable y pobremente compresible y que puede exhibir señal Doppler. La tenosinovitis como tejido delgado hipoecoico o anecoico con y sin fluido dentro de la envoltura del tendón que es visto en dos planos perpendiculares y que puede exhibir señal Doppler. Finalmente, define la erosión del hueso como una discontinuidad intraarticular de la superficie del hueso, que es visible en dos planos perpendiculares<sup>33</sup>.

La ECO puede ser usada con utilidad en la evaluación y el seguimiento de los pacientes con AR. Varios estudios han demostrado una sensibilidad alta en la detección de signos de inflamación en comparación con la evaluación clínica<sup>35,36,37</sup> y en la evaluación de la erosión ósea, en comparación con rayos X<sup>38</sup>.

Dentro de los *cambios inflamatorios* se puede evaluar sinovitis, tenosinovitis y bursitis; por su parte, dentro de los *cambios estructurales* se pueden evaluar erosiones, cambios en el cartílago y ruptura del tendón<sup>33</sup>.

### **Cambios inflamatorios:**

- ***Sinovitis:*** Es la característica clave en la evaluación de pacientes con AR. Es un estado inflamatorio a nivel de las articulaciones que se caracteriza por la presencia de derrame sinovial y/o hipertrofia y por el aumento de la vascularización local. En la presencia de hipertrofia sinovial, la aplicación de técnicas PD y color Doppler pueden ser útiles en la diferenciación entre inflamación activa e inactiva.

El término sinovitis es usado para indicar la presencia de hipertrofia sinovial con señal PD y derrame articular. Cambios en la señal PD reflejan modificaciones en la actividad de la enfermedad y la presencia de señal PD ha sido asociada con el desarrollo de erosiones.

El grupo OMERACT (task force) sugiere la aplicación de un sistema de puntuación estandarizado que combine la EG y PD, basado en definiciones consensuadas y protocolos estandarizados. Además, se han desarrollado sistemas de puntuación semicuantitativos para evaluar los cambios a través del tiempo. Los más comunes son los rangos de 0 a 3 de acuerdo a la severidad de la alteración, siendo 0 = Ausente; 1= leve; 2= moderada; 3= severa. Este puntaje se calcula usualmente para cada variable analizada (fluido sinovial, hipertrofia sinovial, señal Doppler) y ha sido aplicado en la evaluación y monitorización de la respuesta al tratamiento con resultados alentadores. Sin embargo, existe una falta de consenso en cuanto a la definición de articulaciones que deben ser evaluadas y cual sistema de puntuación

debería ser adoptado. La mayoría de las investigaciones incluye la evaluación de al menos seis articulaciones, generalmente siempre se incluye la segunda MCF y las muñecas.

- **Tenosinovitis:** Es una característica común de los pacientes afectados con AR, y la evaluación de los tendones hace parte de la evaluación ecográfica. De acuerdo al OMERACT, la tenosinovitis es definida como tejido delgado hipoecoico o anaecoico con o sin fluido en el tendón, que es visto en dos planos perpendiculares y puede exhibir señal PD. Incluso para la evaluación de tenosinovitis, se ha propuesto un sistema de puntuación semicuantitativo de 0 a 3, siendo 0 = normal; 1= leve; 2= moderada; 3= severa. Al igual que para la sinovitis, la puntuación de tenosinovitis podría ser muy importante en la evaluación y monitorización de pacientes con AR durante el tratamiento. A pesar de esto no hay un consenso sobre cuales tendones deberían ser incluidos y cual sistema de puntuación usar.
- **Bursitis:** El amplio espectro de las manifestaciones de la AR, incluye daño de los tejidos suaves periarticulares incluyendo la bursa sinovial. Su inflamación determina importante dolor y disminución de calidad de vida. Por lo tanto, la identificación oportuna de bursitis asociada a pacientes con AR, es esencial a la hora de adoptar una terapia apropiada. El rol de la ECO en detectar bursitis en pacientes con AR se ha investigado poco y ha sido ampliamente enfocada en enfermedad del hombro y del pie. En resumen la ECO es una herramienta valiosa para detectar bursitis en diferentes sitios articulares de pacientes con AR<sup>33</sup>.

### **Daño estructural:**

- **Erosiones:** De acuerdo a las definiciones del OMERACT, las erosiones se definen como una discontinuidad de la superficie del hueso intraarticular, que es visible en dos planos perpendiculares. La ECO es superior a los rayos X, en términos de sensibilidad en la evaluación de daño óseo erosivo.  
En un estudio llevado a cabo en 100 pacientes con AR, Wakefield, documentó la capacidad de la ECO de detectar la presencia de daño erosivo óseo 6.5 veces más que los rayos X.  
No se dispone de sistemas de puntuación estandarizados para evaluar el daño erosivo óseo con ECO, debido a esto actualmente ha sido categorizado de acuerdo al número de erosiones, basado en el número de articulaciones o cuadrantes con erosiones o con la dimensión de las erosiones. Además Lopez-Ben et al sugirieron un sistema de puntuación semicuantitativo en un rango de 0 a 3 de acuerdo al número de erosiones.
- **Cartílago:** por técnicas de rayos X solo se pueden demostrar signos indirectos de daño del cartílago, mientras que con ECO, se pueden obtener en detalle imágenes del cartílago hialino, identificando pequeñas anomalías del cartílago en pacientes afectados por RA. Se necesitan estudios en poblaciones más grandes para

estandarizar un sistema de puntuación que permita evaluar el daño del cartílago en pacientes con AR.

- **Ruptura del tendón:** El compromiso de tendones es una característica común en pacientes con AR. Los episodios recurrentes de tenosinovitis asociados con proliferación del tenosinovio puede producir cambios estructurales en el tendón como adhesión del tendón y ruptura causando severo daño articular. Incluso, si la ECO ha sido indicada como la técnica de imagen de referencia para evaluar tendones, hasta la fecha, la mayoría de los estudios sobre la evaluación de ECO en la AR se han centrado en la detección de inflamación articular y en las erosiones de hueso más no en la patología del tendón. En este sentido, la ECO puede ser considerada una herramienta útil para evaluar el daño del tendón pero se requiere un mayor consenso sobre las definiciones, así como una cuidadosa consideración en la capacitación y estandarización de la evaluación de ECO en la patología tendinosa.

Dentro de las aplicaciones principales de la ECO, en la evaluación de pacientes con AR, se encuentra la monitorización de la respuesta al tratamiento y su utilidad como guía de procedimientos intraarticulares. Ha sido usada en la evaluación de la respuesta al tratamiento, especialmente en pacientes tratados con terapia biológica<sup>39</sup>. Desde 2005, cuando se publicaron las definiciones OMERACT, 12 estudios evaluaron la eficacia de los fármacos anti-TNF utilizando esta herramienta. Todos los estudios demostraron una reducción significativa de la puntuación de la ECO después del tratamiento con antagonistas del TNF, con independencia del seguimiento. Además, se identificó una correlación significativa con los índices de actividad de la enfermedad<sup>33</sup>.

Otras aplicaciones de la ECO incluyen la evaluación de pacientes con artritis temprana, siendo primordial en la ejecución de un diagnóstico temprano que permita adoptar una estrategia rápida para el control de la actividad de la enfermedad y de este modo modificar la historia natural de la AR. Actualmente la ECO ha mostrado ser superior a la evaluación clínica en la detección de sinovitis en AR temprana<sup>40,41</sup>. Dicho resultado, sugiere que el conteo de articulaciones inflamadas por ECO puede ser útil para discriminar oligoartritis de poliartritis con consecuentes implicaciones fundamentales en el pronóstico. Además en cuanto a la detección de erosiones óseas, la ECO es más sensible que los rayos X, representándolos ante la evidencia de radiogramas.

La tabla 6 relaciona las ventajas y las desventajas de la ECO musculoesquelética en la evaluación de pacientes con AR.

Tabla 6. Ventajas y desventajas de la ecografía en la evaluación de pacientes con artritis reumatoide.

Ventajas	Desventajas
Detecta inflamación con mayor sensibilidad, aún en articulaciones asintomáticas.	Técnica muy dependiente del operador.
Permite diferenciar entre derrame y sinovitis.	Tiempo necesario para su implementación.
Power Doppler permite localizar aumento de vascularización sinovial, relacionada con actividad inflamatoria.	Costo con respecto a la radiografía convencional.
Útil en el diagnóstico de la artritis reumatoide en fases tempranas.	
Permite detectar erosiones en fases más precoces.	
Accede a un mayor número de planos articulares y permite realizar una exploración más amplia.	
Inocuidad.	
Costo relativamente bajo frente a la resonancia magnética.	

- **Resonancia Magnética (RM):** es una técnica de imagen que se ha venido utilizando cada vez más en los ensayos clínicos de AR; especialmente, en la evaluación de las articulaciones periféricas (como las manos, las muñecas y los pies y en un menor grado las rodillas), aunque también se ha utilizado para estudiar las articulaciones axiales relevantes tales como la columna cervical<sup>32</sup>.

Tiene la ventaja de mostrar simultáneamente todos los componentes de la articulación y de ser más sensible en la detección de la inflamación y el daño articular. No obstante, debe tenerse en cuenta el tiempo requerido para el proceso y el aspecto económico el cual dificulta el acceso a este método<sup>34</sup>.

## JUSTIFICACIÓN

La AR es una enfermedad inflamatoria, crónica, sistémica y autoinmune que afecta principalmente la membrana sinovial de las articulaciones y causa una poliartritis simétrica. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad incluyen dolor articular, rigidez e inflamación, ocasionando diversos grados de alteraciones y limitaciones. La enfermedad tiene un curso progresivo, por tanto si no es tratada y si no se logra controlar la actividad de la enfermedad, conduce a lesión estructural articular, causando deformidad y finalmente destrucción de la articulación. El deterioro físico y funcional a corto y largo plazo causa disminución de la calidad de vida y aumenta la morbi-mortalidad<sup>42,43</sup>.

El tratamiento farmacológico de la AR consta de medicamentos modificadores de los síntomas y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs); los FAMEs a su vez se dividen en convencionales y biológicos; la rápida inclusión de estos últimos en el mercado han llevado a la necesidad de un entendimiento de la efectividad de cada medicamento y las indicaciones de uso incluyendo el inicio y la suspensión de los mismos.

Actualmente se ha establecido que el diagnóstico y el tratamiento temprano (ventana de oportunidad de la AR), conduce a una mejoría en los signos clínicos y aumenta la probabilidad de controlar el proceso inflamatorio y reducir el daño estructural<sup>42,44</sup>. En este sentido, el objetivo terapéutico en la AR, no busca solo la mejoría en cuanto a signos clínicos de dolor, inflamación y función, sino también la prevención del daño estructural articular y la discapacidad funcional a largo plazo.

Para la valoración del cumplimiento de estos objetivos terapéuticos se hace necesario determinar el nivel de actividad de la enfermedad, su progresión y la respuesta obtenida con una intervención particular. En este sentido, se han validado diferentes herramientas para la evaluación de la actividad clínica, biomarcadores sanguíneos y técnicas de evaluación radiológica<sup>42</sup>; estas herramientas, también son útiles para guiar el diagnóstico (principalmente los biomarcadores sanguíneos) y monitorizar y evaluar la efectividad del tratamiento.

El DAS28 es uno de los instrumentos clínicos más utilizados para la evaluación y monitoreo de los pacientes con AR. Dentro de los métodos de evaluación radiológica se encuentran principalmente: la radiografía convencional (rayos x), la ECO y la RM, otros métodos incluyen la tomografía axial computarizada y la gammagrafía ósea<sup>45</sup>. Como se ha mencionado, estas herramientas pueden ser usadas como medidas de progresión de la enfermedad a nivel articular y en la planeación de las estrategias terapéuticas, para modificar la actividad de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Algunos estudios han encontrado que los métodos clínicos de puntuación son de sensibilidad y reproducibilidad insuficiente, por ejemplo el DAS28 ha sido cuestionado por algunos inconvenientes<sup>46,47</sup>; entre ellos: 1) la subjetividad de la evaluación clínica, 2) la poca

concordancia entre el número de articulaciones inflamadas y los valores de la VSG, 3) la omisión de las articulaciones del pie, 4) la capacidad insuficiente para definir remisión de la enfermedad, 5) el alto conteo de articulaciones dolorosas con pequeños cambios en la VSG, lo que puede afectar de manera desproporcionada en el extremo inferior del rango de referencia y 6) el recuento de articulaciones es una evaluación indirecta de la inflamación en una articulación y difícilmente puede considerarse como una medida objetiva. Adicionalmente, se ha encontrado que pacientes en aparente remisión o baja actividad de la enfermedad por el DAS28, continúan presentando actividad y progresión radiológica al ser valorados por técnicas de imagen como la US o la RM<sup>20,48,49,50,51</sup>. En este sentido, cada vez se dispone de mayor evidencia de que los métodos de evaluación radiológica, especialmente la ECO de alta resolución y la RM, son más sensibles en la detección de sinovitis y en la evaluación de la progresión del daño articular<sup>47</sup>.

Las ventajas de la radiografía convencional son la disponibilidad y el bajo costo; sin embargo, la incapacidad para detectar lesiones articulares tempranas es una de sus principales desventajas. La ECO tiene la ventaja de detectar inflamación con mayor facilidad y, por tanto el daño articular de manera temprana, lo que permite evaluar la efectividad del tratamiento a nivel radiológico. Además, ha demostrado una mejor capacidad de discriminar entre los pacientes que tendrán una progresión en el daño estructural y los que no<sup>47</sup>. La RM tiene la ventaja de mostrar simultáneamente todos los componentes de la articulación y de ser más sensible en la detección de la inflamación y el daño articular. No obstante, el tiempo requerido para el proceso y alto costo económico limitan la utilización de este método<sup>47</sup>.

En la práctica clínica habitual para el seguimiento de pacientes con AR, se usan principalmente los biomarcadores sanguíneos, la evaluación clínica y los índices de actividad como el DAS28, el SDAI y el CDAI2.<sup>10</sup> Por su parte, la ECO ha mostrado ser útil en la detección de sinovitis subclínica, relacionada con la actividad clínica de la enfermedad<sup>52</sup>. Sin embargo, la mayoría de evidencia disponible, es en pacientes en remisión clínica de la enfermedad y la información relacionada con la correlación de la actividad medida por DAS28 y ECO con la progresión radiológica es limitada.

Por lo anterior, el propósito general de esta tesis de maestría fue evaluar la correlación entre la actividad clínica (medida por DAS-28 y ECO) y la progresión radiológica (medida por RX), de pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con terapia biológica o leflunomida, buscando establecer una propuesta para la evaluación y seguimiento a la efectividad del tratamiento en pacientes con AR, más acorde a las características de la historia natural de esta enfermedad.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Establecer la correlación existente entre la actividad clínica (DAS28 y ECO) y la progresión radiológica (Rayos X), en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con terapia biológica o leflunomida.

### **Objetivos específicos**

1. Establecer la actividad de la enfermedad en los pacientes con AR, mediante la aplicación del DAS28 y ECO, realizando una medición al inicio de la terapia y los 4 meses.
2. Establecer la progresión radiológica, en pacientes con AR, mediante la radiografía convencional (rayos X) y la aplicación del índice de SVdH modificado, realizando una medición al inicio de la terapia y a los 4 meses.
3. Calcular la correlación existente entre las medidas de actividad clínica (DAS28 y ECO) y la progresión radiológica (Rayos X), en el grupo de pacientes con terapia biológica o leflunomida.

## MÉTODOS

### Tipo de estudio

Estudio descriptivo, longitudinal, prospectivo en pacientes con AR, en una IPS de Medellín, Colombia, relacionado con la correlación entre las medidas de evaluación clínica DAS28 y ECO y el índice de progresión radiológica (índice SVdH).

### Población de estudio

Pacientes con diagnóstico de AR que acudieron a la IPS Medicarte, para el inicio de algún medicamento biológico o leflunomida.

### Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico de AR, que cumplieron los criterios de clasificación del ACR de 19877 (en pacientes con evolución de la AR  $\geq$  a 2 años) y/o los criterios del ACR y la EULAR del 20108 (en pacientes con evolución de la AR  $<$  a 2 años); pacientes mayores de 18 años, que se les suministró terapia Biológica o leflunomida en la IPS Medicarte y que firmaron el consentimiento informado.

Se incluyeron pacientes en tratamiento con terapia biológica y leflunomida ya estos medicamentos son dispensados en la IPS Medicarte y los pacientes ingresan a la institución luego de ser tratados previamente con los demás FARMES convencionales.

### Criterios de exclusión

Pacientes que presentaron algún evento adverso grave asociado al medicamento.

### Muestra

Se definió una muestra no probabilística por conveniencia, de acuerdo al número de pacientes que ingresaron a la IPS Medicarte, para iniciar tratamiento con terapia biológica o leflunomida, en el periodo comprendido entre el 15/12/2013 al 27/05/2015.

### Variables y tiempo de seguimiento

Las variables se definieron de acuerdo a las tres medidas de seguimiento estudiadas: actividad de la enfermedad por *DAS28*, actividad de la enfermedad por *ECO* y progresión radiológica de acuerdo al índice de *SVdH*. La tabla 7 resume las variables relacionadas con los objetivos del estudio.

Los pacientes ingresaron al estudio luego de cumplir los criterios de selección (cohorte dinámica) y fueron evaluados durante cuatro meses. Se les realizó dos mediciones a las variables de interés (basal y a los 4 meses). Se realizó medición a los 4 meses debido a que los medicamentos tienen un tiempo de respuesta que varía entre las 12 y 18 semanas por lo que en este periodo ya se podría esperar un cambio en las mediciones.

- **Valoración del DAS28:** Para determinar la actividad de la enfermedad, se realizó el DAS28 a todos los pacientes en la consulta basal y posteriormente a los 4 meses.

Para la realización del DAS28 se realizó una evaluación clínica por un reumatólogo de la IPS Medicarte, luego de la realización de las pruebas de laboratorio que incluyera la VSG en el laboratorio de referencia designado por la institución. Durante la evaluación clínica, se determinó el número de articulaciones dolorosas (*NAD*) y el número de articulaciones inflamadas –tumefactas- (*NAI*) mediante el recuento de 28 articulaciones, que incluyó las muñecas, metacarpofalángicas (MCF), interfalángicas proximales (IFP), codos, hombros y rodillas. Adicionalmente, se registró la evaluación global de la salud efectuada por el paciente (*EGP*) sobre una escala visual analógica de 0 a 100.

Con estas variables se procedió al cálculo del DAS28 con la siguiente fórmula:

$$\text{DAS28} = 0,56(\sqrt{\text{NAD28}}) + 0,28(\sqrt{\text{NAT28}}) + 0,70(\ln \text{VSG}) + 0,014 (\text{EGP})$$

Los resultados obtenidos se interpretaron de acuerdo a las siguientes categorías<sup>2,42</sup>:

- Resultados con valores <2.6 se definieron como remisión de la enfermedad.
  - Resultados con valores  $\geq 2.6$  y <3.2 se definieron como actividad baja de la enfermedad.
  - Resultados con valores  $\geq 3.2$  y <5.1 se definieron como actividad moderada de la enfermedad.
  - Resultados con valores  $\geq 5.1$  se definieron como alta actividad de la enfermedad.
- **Valoración de Ecografía:** A todos los pacientes se les realizó ECO en la consulta basal y a los 4 meses. La ECO fue realizada por un reumatólogo especializado en la técnica y certificado por la EULAR para la realización de ECO musculoesquelética.

Se utilizó un ecógrafo Esaote MyLab™ ClassC. Las imágenes se analizaron para sinovitis en EG para determinar el grado de hipertrofia sinovial y se asoció a técnica de PD para determinar el grado de actividad inflamatoria, relacionado con la actividad de la enfermedad. Las articulaciones evaluadas fueron las muñecas, MCF, IFP, codos y rodillas y se siguieron los lineamientos de las guías EULAR para la realización de ECO musculoesquelética en reumatología<sup>53,35</sup>.

**Manos:** Se ubicó al paciente sentado frente al examinador, con las manos en reposo, en posición neutra, apoyadas sobre una superficie firme. Se inició por la cara dorsal, usando una sonda de alta frecuencia lineal (6-18 MHz) y Se tomó una imagen por cada corte.

- ***Muñecas:*** la sonda se ubicó en posición longitudinal alineada entre el radio y el hueso grande, para la visualización de la articulación radiocarpiana (radioescafoidea) y la articulación escafoide con el hueso grande. La evaluación se llevo a cabo en la muñeca derecha e izquierda.

- **MCF:** la sonda se ubicó en posición longitudinal entre el metacarpiano y la articulación interfalángica. La evaluación se llevo a cabo en la segunda, tercera, cuarta y quinta MCF.
- **IF:** la sonda se ubicó en posición longitudinal entre la articulación interfalángica proximal y la interfalángica media. La evaluación se llevo a cabo en la segunda, tercera, cuarta y quinta IF.

Para la evaluación de codos, rodillas y tobillos se usó una sonda de alta frecuencia lineal (4-13 MHz).

**Codo:** Se ubicó al paciente sentado frente al examinador, con el codo en posición neutral, con supinación de la mano. Para las tomas anteriores, la sonda se ubicó en posición longitudinal para la visualización de la articulación humeroradial y la articulación humerocubital. Adicionalmente, se realizó una toma anterior transversa sobre la tróclea. Para la toma de los recesos se apoyó la mano en una superficie firme con flexión del codo a 90 grados y se realizó toma humeroradial longitudinal sobre el epicóndilo lateral. La evaluación se llevo a cabo en el codo derecho e izquierdo.

**Rodillas:** Se ubicó al paciente acostado con la rodilla en flexión de 30 grados. Para la toma del receso suprapatelar, la sonda se ubicó sobre la rótula, alineada con el tendón del cuádriceps. Posteriormente, se realizó extensión de la rodilla y se tomó la imagen del receso palapatelar medio y parapatelar lateral, ubicando la sonda entre la rótula y el fémur a cada lado. La evaluación se llevo a cabo en la rodilla derecha e izquierda.

**Tobillo:** Se ubicó al paciente acostado con la planta del pie apoyada en una superficie estable con la rodilla flexionada, la sonda se ubicó en posición longitudinal alineada entre la tibia y el astrágalo (articulación tibioastragalina). Para la toma de los recesos laterales, se ubicó la sonda en posición transversal. La evaluación se llevo a cabo en el tobillo derecho e izquierdo.

Las imágenes ecográficas fueron almacenadas digitalmente y posteriormente, el mismo reumatólogo que realizó la toma, realizó la lectura de las mismas. Para cada articulación se evaluó sinovitis tanto en EG (hipertrofia sinovial) como en PD (actividad inflamatoria). Para ambas técnicas se utilizó una escala de puntuación semicuantitativa<sup>33</sup> así:

**Escala de grises:** Escala semicuantitativa de 0 a 3, donde grado 0: normal, no hay hipertrofia sinovial; grado 1: leve hipertrofia sinovial (pequeña área anecóica o hipoecóica intraarticular que desplaza discretamente la capsula articular); grado 2: moderada hipertrofia sinovial (área anecóica o hipoecóica intraarticular que desplaza discretamente la capsula articular sin abombarla); grado 3: severa

hipertrofia sinovial (área anecóica o hipoecóica intraarticular que desplaza discretamente la capsula articular generando abombamiento de la misma).

**Power doppler:** Escala semicuantitativa de 0 a 3, donde grado 0: normal, ausencia de señal, asociada a ausencia de actividad inflamatoria; 1: leve, de uno a tres puntos de señal, asociada a leve actividad inflamatoria; grado 2: moderada, más de tres puntos que ocupen menos del 50% de la superficie sinovial articular, asociada a moderada actividad inflamatoria; grado 3: severa, ocupa más del 50% de la superficie sinovial articular, asociada a actividad inflamatoria alta.

Posterior a la puntuación semicuantitativa de cada articulación, se realizó el conteo ecográfico del número de articulaciones con sinovitis por escala de grises (NAG-EG), para hipertrofia sinovial, y el número de articulaciones con sinovitis por Power Doppler (NAG-PD), para actividad inflamatoria. Se considero articulación con sinovitis aquella a la que se le hubiera asignado un puntaje diferente de 0 (puntaje de 1 a 3).

Estas dos variables, NAG-EG y NAG-PD, fueron reemplazadas en la fórmula del DAS28 por el NAI; de este modo, se obtuvo el resultado de DAS ecográfico por escala de grises (DASECO-EG) y DAS ecográfico por Power Doppler (PD). Los resultados obtenidos se interpretaron de la misma manera que el DAS28<sup>54,55</sup>.

- **Valoración de radiografía convencional (rayos x):** Se realizó rayos x de manos y pies oblicuos, comparativos, bilateral en la consulta basal y a los 4 meses de seguimiento, en el laboratorio de referencia designado por la institución. Se utilizó un equipo de rayos x, en el laboratorio de referencia designado por la institución. Las lecturas radiográficas digitalizadas fueron analizadas e interpretadas por un radiólogo que asignó la puntuación del índice de SVdH y que desconocía los resultados clínicos y ecográficos de los pacientes.

Las erosiones se evaluaron en 32 articulaciones de las manos y las muñecas y en 12 articulaciones de los pies. Lo puntajes de las erosiones por articulación fueron de 0 a 5 en las manos y en las muñecas y de 0 a 10 en los pies, con un puntaje total máximo de 280. La disminución del espacio articular se evaluó en 30 articulaciones de las manos y las muñecas y en 12 articulaciones de los pies. Los puntajes se asignaron por articulación en un rango de 0 a 4 con un puntaje total máximo de 168.

Tabla 7. Variables relacionadas con los objetivos del estudio.

<b>DAS28</b>	<b>Ecografía</b>	<b>Rayos x</b>
Velocidad de sedimentación globular (VSG)*	Número de articulaciones con sinovitis por escala de grises (NAS-EG)	Índice SVdH
Numero articulaciones dolorosas (NAD)	Número de articulaciones con sinovitis por Power Doppler (NAS-PD)	
Número articulaciones inflamadas (NAI)	DAS ecográfico por EG (DASECOEG)†	
Evaluación global del paciente (EGP)	DAS ecográfico por PD† (DASECOPD)	

\*VSG: velocidad de sedimentación globular, parámetro de laboratorio (biomarcador sanguíneo). † El DAS ecográfico por EG (DASECOEG) y el DAS ecográfico por PD (DASECOPD) se obtuvo al sustituir en la fórmula del DAS28 el número articulaciones inflamadas (NAI), con el número de articulaciones con sinovitis por escala de grises (NAS-EG) y el número de articulaciones con sinovitis por Power Doppler (NAS-PD) respectivamente.

### **Instrumentos**

- Formato de recolección para el DAS28 (Anexo 1).
- Formato de recolección para ecografía (Anexo 2).
- Formato de recolección para índice de SVdH (Anexo 3).
- Ecógrafo Esaote MyLab™ ClassC.
- Equipo de rayos X, laboratorio de referencia designado por la institución.
- Programa estadístico SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) para tabular y analizar la información.

### **Análisis estadístico**

La puntuación descrita para el DAS28, la ECO y el índice de SVdH se registró y fue tabulada en una plantilla de Excel. El análisis estadístico fue realizado usando el software estadístico SPSS, versión 22.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

Se realizó el análisis descriptivo de las variables cuantitativas (NAD, NAI, VSG, EGP, DAS28, NASEG, NASPD, DASECOEG, DASECOPD, ISVdH). Posteriormente, se realizó la validación de supuestos de normalidad y homogeneidad de varianzas usando el test de Shapiro Wilk para  $n < 50$  o Kolmogorov-Smirnov si  $n > 50$ . La prueba de Levene para evaluar la igualdad de las varianzas se aplica en caso de distribución normal.

Posteriormente se aplicó la prueba no paramétrica de Wilcoxon para dos muestras relacionadas (medidas repetidas). Finalmente se realizó la correlación entre las variables clínicas, ecográficas y radiológicas mediante la prueba de correlación de Spearman de acuerdo a la distribución de las variables y al número de muestra (muestras menores o iguales a 50).

Considerando que el coeficiente de correlación oscila entre  $-1$  y  $+1$ , el valor  $0$  que indica que no existe asociación lineal entre las dos variables en estudio. Para la interpretación de las correlaciones se utilizaron los siguientes rangos<sup>56</sup>:

#### Correlación positiva

- Valores menores a  $0.5$ , se relacionan con mala correlación.
- Valores  $\geq 0.5$  y  $< 0.8$ , se relacionan con correlación regular.
- Valores  $\geq 0.8$  y  $< 0.9$ , se relacionan con buena correlación.
- Valores  $\geq 0.9$  y  $< 1$ , se relacionan con excelente correlación.
- Valores  $= 1$ , se relacionan con correlación perfecta.

#### Correlación negativa

Correlación negativa perfecta=  $-1$

Correlación negativa fuerte moderada débil=  $-0,5$

Ninguna correlación=  $0$

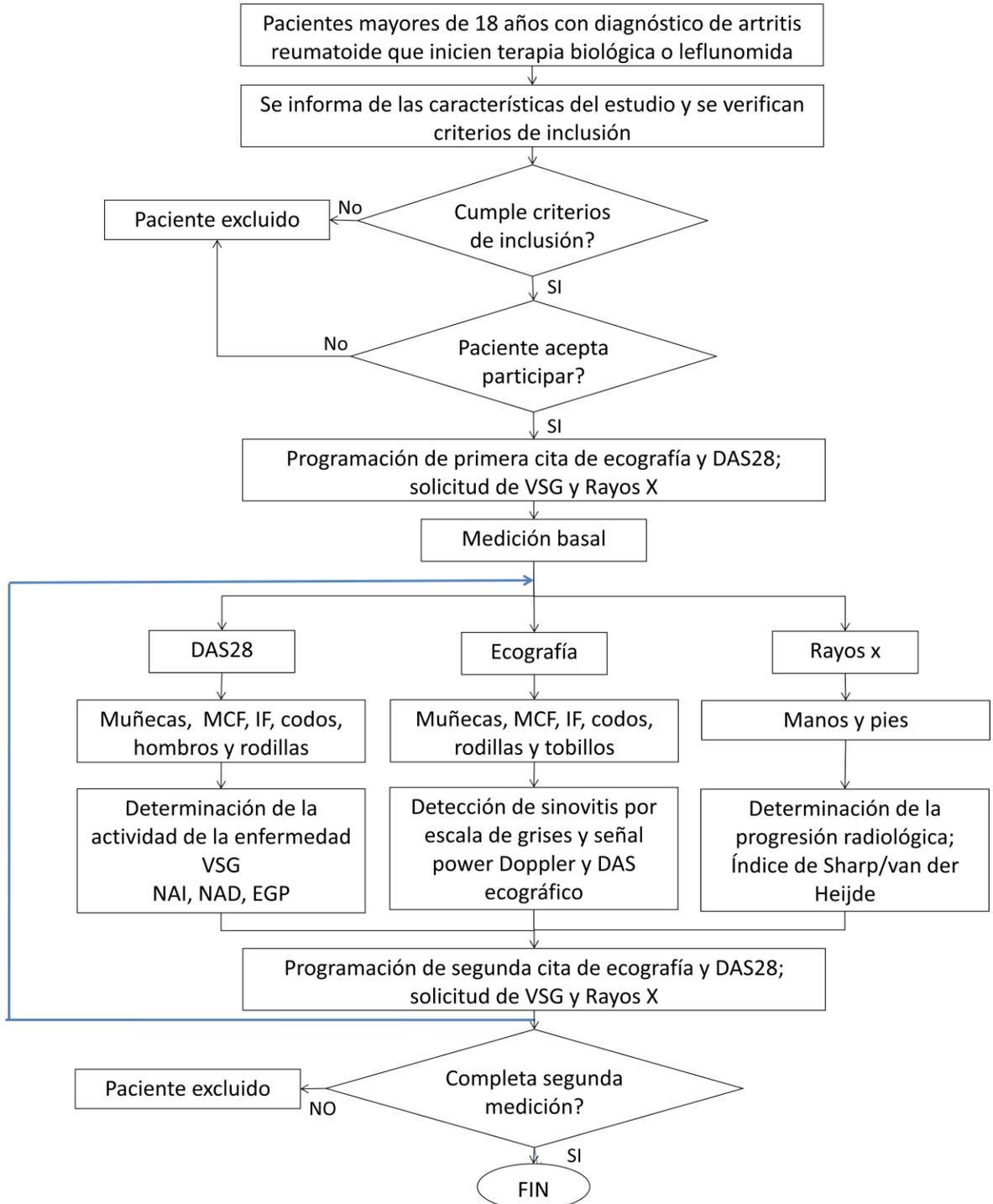
#### **Consideraciones éticas**

El protocolo de este estudio fue aprobado por el comité técnico de investigaciones de la facultad de ciencias farmacéuticas y alimentarias de la universidad de Antioquia, por comité técnico de investigaciones de EPS SURA y el comité de Ética de la institución donde se atendieron los pacientes y se ajusta a la resolución 2378 de 2008. La participación en el estudio fue voluntaria, para lo cual los pacientes firmaron un consentimiento informado. Se le explicó el estudio a cada paciente de forma personalizada.

#### **Procedimiento general del estudio**

En la gráfica 1 se presenta el algoritmo general para el estudio el cual se fundamenta en las consideraciones descritas previamente.

Gráfica 1. Procedimiento general del estudio.



DAS28: Disease activity score; VSG: velocidad de sedimentación globular; MCF: metacarpofalángicas; IF: interfalángicas; NAI: número articulaciones inflamadas; NAD: número articulaciones dolorosas; EGP: evaluación global del paciente.

## RESULTADOS

### 1. Características de los pacientes:

Se incluyeron 48 pacientes en el estudio, los cuales ingresaron al estudio en el periodo comprendido entre el 15/12/2013 y el 27/05/2015.

Los datos del seguimiento completo para DAS28 y ECO se obtuvieron en 40 pacientes. Los 8 pacientes restantes solo completaron una medición de DAS28 y ECO y fueron excluidos debido a que la evaluación a los 4 meses era necesaria para determinar la correlación. En este sentido, el análisis de datos se realizó con los pacientes que completaron la evaluación clínica y ecográfica.

Los datos de seguimiento completo para progresión radiológica (ISVdH) se obtuvieron en 18 pacientes (2 mediciones), 16 pacientes solo tuvieron una medición de rayos X (7 medición basal y 9 medición a los 4 meses). Los seis pacientes restantes no tuvieron ninguna medición. La diferencia entre el número de mediciones clínicas y ecográficas con respecto a las mediciones de rayos X se debió a dificultades logísticas en la programación de cita y realización de las radiografías.

La tabla 8 muestra el resumen de las características sociodemográficas de los pacientes. En el análisis estadístico se incluyeron los 40 pacientes que completaron el seguimiento de ECO y DAS y se incluye los pacientes con seguimiento a la progresión radiológica. El 87.5% de los pacientes fueron mujeres y el 12.5% hombres, con una edad promedio de 51.5 años y un tiempo de duración de la enfermedad de 10.4 años  $\pm$  7.22 (media  $\pm$  DS). En cuanto al tratamiento farmacológico, 23 pacientes (57.5%) se encontraban en tratamiento con terapia biológica y 17 pacientes (42.5%) en tratamiento con leflunomida.

Tabla 8. Características sociodemográficas de los pacientes.

Número de pacientes	40
Promedio de edad (años)	51.5
Mínimo de edad (años)	26
Máximo de edad (años)	78
Sexo, femenino (%)	35 (87.5%)
Sexo, masculino (%)	5 (12.5%)
Duración de la enfermedad (años), media $\pm$ DS	10.4 $\pm$ 7.22
<b><i>Número de pacientes en terapia biológica (%)</i></b>	<b><i>23 (57.5%)</i></b>
Tocilizumab (número, %)	7 (30,5)
Etanercept (número, %)	7 (30,5)
Rituximab (número, %)	5 (21,8)

Abatacept (número, %)	1 (4,3)
Certolizumab (número, %)	1 (4,3)
Adalimumab (número, %)	1 (4,3)
Golimumab (número, %)	1 (4,3)
<b><i>Número de pacientes en terapia con leflunomida (%)</i></b>	<b><i>17 (42.5%)</i></b>

<b><i>Terapias concomitantes</i></b>	
Leflunomida <sup>‡</sup>	1 (2,5)
Leflunomida <sup>‡</sup> /AINES	1 (2,5)
Leflunomida <sup>‡</sup> /corticoesteroides	2 (5)
Leflunomida <sup>‡</sup> /corticoesteroides/AINES	1 (2,5)
Leflunomida <sup>‡</sup> /metotrexato/corticoesteroides	<b>4 (10)</b>
Leflunomida <sup>‡</sup> /metotrexato/antimaláricos	1 (2,5)
Leflunomida <sup>‡</sup> /metotrexato/corticoesteroides/AINES	1 (2,5)
Leflunomida <sup>‡</sup> /metotrexato/antimaláricos/corticoesteroides	1 (2,5)
Leflunomida <sup>‡</sup> /antimaláricos/sulfasalazina/corticoesteroides	1 (2,5)
Leflunomida <sup>‡</sup> /metotrexato/antimaláricos/corticoesteroides/AINES	<b>3 (7,5)</b>
Metotrexato	2 (5)
Metotrexato/corticoesteroides	<b>4 (10)</b>
Metotrexato/AINES	1 (2,5)
Metotrexato/antimaláricos	1 (2,5)
Metotrexato/corticoesteroides/AINES	2 (5)
Metotrexato/antimaláricos/corticoesteroides	2 (5)
Metotrexato/antimaláricos/corticoesteroides/AINES	2 (5)
Antimaláricos/corticoesteroides	2 (5)
Antimaláricos/corticoesteroides/AINES	1 (2,5)
Corticoesteroides	2 (5)
Corticosteroides/AINES	<b>3 (7,5)</b>
Ninguna	2 (5)

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos. \* Los antimaláricos incluyen a la cloroquina e hidroxiclороquina; † corticoesteroides incluyen prednisolona y deflazacort; ‡ Pacientes con leflunomida como terapia concomitante pertenecen al grupo de los bilógicos.

## 2. Evolución de los parámetros clínicos, ecográficos y radiológicos:

La tabla 9 muestra el curso de los parámetros clínicos, ecográficos y de progresión radiológica en la evaluación basal y a los 4 meses. Al evaluar el índice de actividad de la enfermedad se encontró una media  $\pm$  DS, para el DAS28, de  $3.33 \pm 1.97$  en la medición basal y de  $2.35 \pm 1.55$  a los 4 meses; para el DASECOEG de  $3.75 \pm 1.68$  en la medición basal y de  $2.90 \pm 1.45$  a los 4 meses y para el DASECOPD de  $3.38 \pm 1.76$  en la medición basal y de  $2.63 \pm 1.65$  a los 4 meses. En general, se observa una mejoría en la puntuación

de estas escalas a los 4 meses y cambio favorable en cuanto a la clasificación de la actividad de la enfermedad, encontrando que, a los 4 meses, la mayoría de pacientes se encuentran en remisión y baja actividad de la enfermedad (gráfica 2).

En cuanto al conteo articular, la media  $\pm$  DS del NAI en la evaluación clínica fue de  $2.63 \pm 3.86$  en la medición basal y de  $1.15 \pm 2.14$  a los 4 meses de seguimiento; mientras que la media  $\pm$  DS para el NASEG y NASPD fue de  $7.43 \pm 3.53$  y  $3.58 \pm 3.21$  respectivamente en la medición basal y de  $6.15 \pm 3.89$  y  $3.03 \pm 2.80$  respectivamente a los 4 meses de seguimiento.

En cuanto al índice la SVdH la media  $\pm$  DS fue de  $41.44 \pm 37.71$  en la medición basal y de  $34.30 \pm 40.06$  a los 4 meses de seguimiento.

Tabla 9. Curso de los parámetros clínicos, ecográficos y de progresión radiológica en la evaluación basal y a los 4 meses

Variable	Estadística descriptiva	Medición basal	Medición a los 4 meses
<b>DAS28</b>	Media	3.33	2.35
	Mediana	3	2
	Desviación estándar	1.97	1.55
	Rango	6	6
	Mínimo	1	0
	Máximo	7	6
	n (%) remisión	14 (35)	21 (52.5)
	n (%) baja	6 (15)	4 (10)
	n (%) moderada	9 (22.5)	11 (27.5)
n (%) alta	11 (27.5)	4 (10)	
<b>DASECOEG</b>	Media	3.75	2.90
	Mediana	3.50	3
	Desviación estándar	1.68	1.45
	Rango	6	6
	Mínimo	1	0
	Máximo	7	6
	n (%) remisión	10 (25)	11 (27.5)
	n (%) baja	4 (10)	9 (22.5)
	n (%) moderada	14 (35)	13 (32.5)
n (%) alta	12 (30)	7 (17.5)	
<b>DASECOPD</b>	Media	3.38	2.63
	Mediana	3	2
	Desviación estándar	1.76	1.55
	Rango	6	6

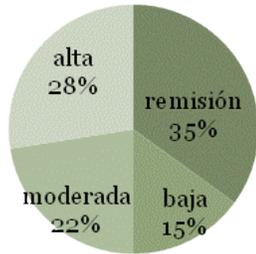
	Mínimo	1	0
	Máximo	7	6
	n (%) remisión	13 (32.5)	16 (40)
	n (%) baja	3 (7.5)	5 (12.5)
	n (%) moderada	14 (35)	15 (37.5)
	n (%) alta	10 (25)	4 (10)
<b>NAD</b>	Media	8.03	3.83
	Mediana	2.50	0.50
	Desviación estándar	10.41	7.35
	Rango	28	28
	Mínimo	0	0
	Máximo	28	28
<b>NAI</b>	Media	2.63	1.15
	Mediana	0.50	0
	Desviación estándar	3.86	2.14
	Rango	15	8
	Mínimo	0	0
	Máximo	15	8
<b>NASEG</b>	Media	7.43	6.15
	Mediana	7	6
	Desviación estándar	3.53	3.89
	Rango	14	15
	Mínimo	0	0
	Máximo	14	15
<b>NASPD</b>	Media	3.58	3.03
	Mediana	3	2
	Desviación estándar	3.21	2.80
	Rango	11	11
	Mínimo	0	0
	Máximo	11	11
<b>VSG</b>	Media	18.83	16.50
	Mediana	15	14.5
	Desviación estándar	18.36	15.64
	Rango	102	72
	Mínimo	2	2
	Máximo	104	74
<b>EGP</b>	Media	36.63	26.75
	Mediana	30	25.00
	Desviación estándar	35.04	26.64
	Rango	100	80

	Mínimo	0	0
	Máximo	100	80
<b>ISVdH</b>	Media	41.44	34.30
	Mediana	29	22
	Desviación estándar	37.71	40.06
	Rango	156	159
	Mínimo	5	1
	Máximo	161	160

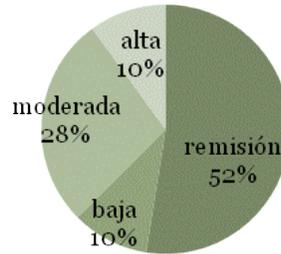
DAS28: disease activity score; DASECOEG: DAS ecográfico por escala de grises; DASECOPD: DAS ecográfico por Power Doppler; NAD: número de articulaciones dolorosas; NAI: número de articulaciones dolorosas; NASEG: número de articulaciones con sinovitis (hipertrofia sinovial) por escala de grises; NASPD: número de articulaciones con sinovitis (actividad inflamatoria) por Power Doppler; VSG: velocidad de sedimentación globular; EGP: evaluación global del paciente; ISVdH: índice de Sharp/Van der Heijde.

Grafica 2. Cambios de la clasificación de la actividad de la enfermedad clínica y ecográfica en la medición basal y a los 4 meses.

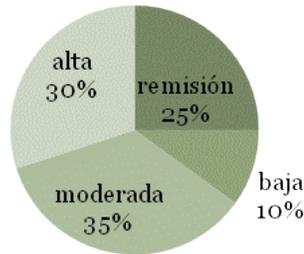
**DAS28 basal**



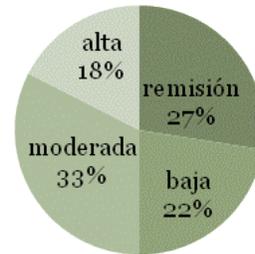
**DAS28 a los 4 meses**



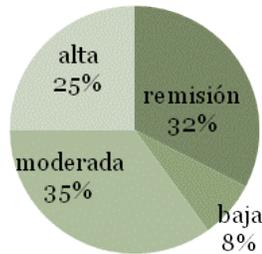
**DASECOEG basal**



**DASECOEG a los 4 meses**



**DASECOPD basal**



**DASECOPD a los 4 meses**



DAS28: Disease activity score – puntaje de actividad de la enfermedad-; DASECOEG: DAS ecográfico por escala de grises; DASECOPD: DAS ecográfico por Power Doppler.

La tabla 10 muestra los resultados de la evaluación ecográfica, relacionado con la puntuación semicuantitativa asignada a las articulaciones evaluadas tanto en escala de grises como en Power Doppler. Se observa que las muñecas son las articulaciones con mayor puntuación ecográfica por EG con una media  $\pm$  DS de  $1.73 \pm 1.109$  para la muñeca derecha y de  $1.93 \pm 1.118$  para la muñeca izquierda en la medición basal y de  $1.80 \pm 1.043$  para la muñeca derecha y de  $1.80 \pm 1.203$  para la muñeca izquierda a los 4 meses. Similar ocurre a la evaluación por PD en donde se encontró una media  $\pm$  DS de  $0.65 \pm 0.802$  para la muñeca derecha y de  $0.75 \pm 0.809$  para la muñeca izquierda en la medición basal y de  $0.70 \pm 0.853$  para la muñeca derecha y de  $0.78 \pm 0.832$  para la muñeca izquierda a los 4 meses. Dentro de las articulaciones MCF, se observa, que la 2da MCF, tanto izquierda como derecha son a las que se les asignó mayor puntuación tanto en EG como PD.

Tabla 10. Resultados evaluación ecográfica

Variable	Estadística descriptiva	Puntaje escala de grises		Puntaje Power Doppler	
		Medición basal	Medición a los 4 meses	Medición basal	Medición a los 4 meses
<b>Muñeca derecha</b>	Media	1.73	1.80	0.65	0.70
	Mediana	2	2	0	0.50
	Desviación estándar	1.109	1.043	0.802	0.853
	Rango	3	3	2	3
	Mínimo	0	0	0	0
	Máximo	3	3	2	3
	n (%) normal	7 (17,5)	5 (12,5)	22 (55)	20 (50)
	n (%) leve	10 (25)	11 (27,5)	10 (25)	14 (35)
	n (%) moderada	10 (25)	11 (27,5)	8 (20)	4 (10)
	n (%) severa	13 (32,5)	13 (32,5)	0 (0)	2 (5)
<b>Muñeca izquierda</b>	Media	1.93	1.80	0.75	0.78
	Mediana	2	2	1	1
	Desviación estándar	1.118	1.203	0.809	0.832
	Rango	3	3	3	3
	Mínimo	0	0	0	0
	Máximo	3	3	3	3
	n (%) normal	6 (15)	9 (22,5)	18 (45)	18 (45)
	n (%) baja	8 (20)	6 (15)	15 (37,5)	14 (35)
	n (%) moderada	9 (22,5)	9 (22,5)	6 (15)	7 (17,5)
	n (%) alta	17 (42,5)	16 (40)	1 (2,5)	1 (2,5)
<b>2da MCF derecha</b>	Media	1.38	0.90	0.60	0.35
	Mediana	1.50	0.50	0	0

	Desviación estándar	1.192	1.105	0.928	0.770
	Rango	3	3	3	3
	Mínimo	0	0	0	0
	Máximo	3	3	3	3
	n (%) remisión	14 (35)	20 (50)	26 (65)	31 (77,5)
	n (%) baja	6 (15)	10 (25)	6 (15)	6 (15)
	n (%) moderada	11 (27,5)	4 (10)	6 (15)	1 (2,5)
	n (%) alta	9 (22,5)	6 (15)	2 (5)	2 (5)
<b>3ra MCF derecha</b>	Media	1.28	0.98	0.50	0.63
	Mediana	1	0	0	0
	Desviación estándar	1.154	1.187	0.877	1.125
	Rango	3	3	3	3
	Mínimo	0	0	0	0
	Máximo	3	3	3	3
	n (%) remisión	15 (37,5)	21 (52,5)	28 (70)	29 (72,5)
	n (%) baja	6 (15)	6 (15)	6 (15)	3 (7,5)
	n (%) moderada	12 (30)	6 (15)	4 (10)	2 (5)
n (%) alta	7 (17,5)	7 (17,5)	2 (5)	6 (15)	
<b>4ta MCF derecha</b>	Media	0.88	0.78	0.38	0.38
	Mediana	0	0	0	0
	Desviación estándar	1.114	1.074	0.774	0,868
	Rango	3	3	3	3
	Mínimo	0	0	0	0
	Máximo	3	3	3	3
	n (%) remisión	22 (55)	23 (57,5)	31 (77,5)	33 (82,5)
	n (%) baja	6 (15)	8 (20)	4 (10)	1 (2,5)
	n (%) moderada	7 (17,5)	4 (10)	4 (10)	4 (10)
n (%) alta	5 (12,5)	5 (12,5)	1 (2,5)	2 (5)	
<b>5ta MCF derecha</b>	Media	0.85	0.55	0.30	0.25
	Mediana	0.50	0	0	0
	Desviación estándar	1.001	0.959	0.723	0.670
	Rango	3	3	3	3
	Mínimo	0	0	0	0
	Máximo	3	3	3	3
	n (%) remisión	20 (50)	28 (70)	33 (82,5)	34 (85)
	n (%) baja	9 (22,5)	5 (12,5)	3 (7,5)	3 (7,5)
	n (%) moderada	8 (20)	4 (10)	3 (7,5)	2 (5)
n (%) alta	3 (7,5)	3 (7,5)	1 (2,5)	1 (2,5)	
<b>2da MCF izquierda</b>	Media	1	0.83	0.43	0.30
	Mediana	1	0	0	0
	Desviación estándar	1.038	1.010	0.903	0.758

	Rango	3	3	3	3
	Mínimo	0	0	0	0
	Máximo	3	3	3	3
	n (%) remisión	17 (42,5)	21 (52,5)	31 (77,5)	33 (82,5)
	n (%) baja	10 (25)	8 (20)	4 (10)	4 (10)
	n (%) moderada	9 (22,5)	8 (20)	2 (5)	1 (2,5)
	n (%) alta	4 (10)	3 (7,5)	3 (7,5)	2 (5)
<b>3ra MCF izquierda</b>	Media	0.98	0.48	0.53	0.18
	Mediana	0	0	0	0
	Desviación estándar	1.165	0.816	0.987	0.385
	Rango	3	3	3	1
	Mínimo	0	0	0	0
	Máximo	3	3	3	1
	n (%) normal	21 (52,5)	28 (70)	29 (72,5)	33 (82,5)
	n (%) baja	5 (12,5)	6 (15)	5 (12,5)	7 (17,5)
	n (%) moderada	8 (20)	5 (12,5)	2 (5)	0 (0)
	n (%) alta	6 (15)	1 (12,5)	4 (10)	0 (0)
<b>4ta MCF izquierda</b>	Media	0.63	0.33	0.45	0.15
	Mediana	0	0	0	0
	Desviación estándar	1.005	0.656	1.037	0.580
	Rango	3	2	3	3
	Mínimo	0	0	0	0
	Máximo	3	2	3	3
	n (%) normal	27 (67,5)	31 (77,5)	33 (82,5)	37 (92,5)
	n (%) baja	4 (10)	5 (12,5)	1 (2,5)	1 (2,5)
	n (%) moderada	6 (15)	4 (10)	1 (2,5)	1 (2,5)
	n (%) alta	3 (7,5)	0 (0)	5 (12,5)	1 (2,5)
<b>5ta MCF izquierda</b>	Media	0.28	0.25	0.05	0.20
	Mediana	0	0	0	0
	Desviación estándar	0.679	0.630	0.221	0.608
	Rango	3	3	1	3
	Mínimo	0	0	0	0
	Máximo	3	3	1	3
	n (%) normal	33 (82,5)	33 (82,5)	38 (95)	35 (87,5)
	n (%) baja	4 (10)	5 (12,5)	2 (5)	3 (7,5)
	n (%) moderada	2 (5)	1 (2,5)	0 (0)	1 (2,5)
	n (%) alta	1 (2,5)	1 (2,5)	0 (0)	1 (2,5)
<b>2da IF derecha</b>	Media	0.15	0.10	-	0.08
	Mediana	0	0	-	0
	Desviación estándar	0.540	0.496	-	0.474
	Rango	3	3	-	3

	Mínimo	0	0	-	0
	Máximo	3	3	-	3
	n (%) normal	35 (89,7)	38 (95)	39 (100)	39 (97,5)
	n (%) baja	3 (7,7)	1 (2,5)	0 (0)	0 (0)
	n (%) moderada	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	n (%) alta	1 (2,6)	1 (2,5)	0 (0)	1 (2,5)
<b>3ra IF derecha</b>	Media	0.05	0.18	0.03	0.08
	Mediana	0	0	0	0
	Desviación estándar	0.320	0.594	0.160	0.350
	Rango	2	3	1	2
	Mínimo	0	0	0	0
	Máximo	2	3	1	2
	n (%) normal	38 (97,4)	36 (90)	38 (97,4)	38 (95)
	n (%) baja	0 (0)	2 (5)	1 (2,6)	1 (2,5)
	n (%) moderada	1 (2,6)	1 (2,5)	0 (0)	1 (2,5)
	n (%) alta	0 (0)	1 (2,5)	0 (0)	0 (0)
<b>4ta IF derecha</b>	Media	0.05	0.08	-	-
	Mediana	0	0	-	-
	Desviación estándar	0.223	0.267	-	-
	Rango	1	1	-	-
	Mínimo	0	0	-	-
	Máximo	1	1	-	-
	n (%) normal	37 (94,9)	31 (91,2)	39 (100)	40 (100)
	n (%) baja	2 (5,1)	3 (8,8)	0 (0)	0 (0)
	n (%) moderada	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	n (%) alta	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>5ta IF derecha</b>	Media	0.10	0.10	0.10	-
	Mediana	0	0	0	-
	Desviación estándar	0.502	0.379	0.502	-
	Rango	3	2	3	-
	Mínimo	0	0	0	-
	Máximo	3	2	3	-
	n (%) normal	37 (94,8)	37 (92,5)	37 (94,8)	40 (100)
	n (%) baja	1 (2,6)	2 (5)	1 (2,6)	0 (0)
	n (%) moderada	0 (0)	1 (2,5)	0 (0)	0 (0)
	n (%) alta	1 (2,6)	0 (0)	1 (2,6)	0 (0)
<b>2da IF izquierda</b>	Media	0.13	0.08	0.10	-
	Mediana	0	0	0	-
	Desviación estándar	0.570	0.350	0.447	-
	Rango	3	2	2	-
	Mínimo	0	0	0	-

	Máximo	3	2	2	-
	n (%) normal	37 (94,8)	38 (95)	37 (94,9)	40 (100)
	n (%) baja	0 (0)	1 (2,5)	0 (0)	0 (0)
	n (%) moderada	1 (2,6)	1 (2,5)	2 (5,1)	0 (0)
	n (%) alta	1 (2,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>3ra IF izquierda</b>	Media	0.05	0.08	0.08	0.05
	Mediana	0	0	0	0
	Desviación estándar	0.320	0.350	0.480	0.316
	Rango	2	2	3	2
	Mínimo	0	0	0	0
	Máximo	2	2	3	2
	n (%) normal	38 (97,4)	38 (95)	38 (97,4)	39 (97,5)
	n (%) baja	0 (0)	1 (2,5)	0 (0)	0 (0)
	n (%) moderada	1 (2,6)	1 (2,5)	0 (0)	1 (2,5)
	n (%) alta	0 (0)	0 (0)	1 (2,6)	0 (0)
<b>4ta IF izquierda</b>	Media	0.05	0.03	0.05	-
	Mediana	0	0	0	-
	Desviación estándar	0.320	0.158	0.320	-
	Rango	2	1	2	-
	Mínimo	0	0	0	-
	Máximo	2	1	2	-
	n (%) normal	38 (97,4)	39 (97,5)	38 (97,4)	40 (100)
	n (%) baja	0 (0)	1 (2,5)	0 (0)	0 (0)
	n (%) moderada	1 (2,6)	0 (0)	1 (2,6)	0 (0)
	n (%) alta	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>5ta IF izquierda</b>	Media	-	0.03	-	-
	Mediana	-	0	-	-
	Desviación estándar	-	0.158	-	-
	Rango	-	1	-	-
	Mínimo	-	0	-	-
	Máximo	-	1	-	-
	n (%) normal	39 (100)	39 (97,5)	39 (100)	40 (100)
	n (%) baja	0 (0)	1 (2,5)	0 (0)	0 (0)
	n (%) moderada	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	n (%) alta	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Codo derecho</b>	Media	0.54	0.50	0.38	0.18
	Mediana	0	0	0	0
	Desviación estándar	0.822	0.923	0.747	0.512
	Rango	3	3	3	2
	Mínimo	0	0	0	0
	Máximo	3	3	3	2

	n (%) normal	25 (64,1)	28 (73,7)	29 (74,3)	33 (86,8)
	n (%) baja	8 (20,5)	3 (7,8)	6 (15,4)	3 (7,9)
	n (%) moderada	5 (12,8)	5 (13,2)	3 (7,7)	2 (5,3)
	n (%) alta	1 (2,6)	2 (5,3)	1 (2,6)	0 (0)
<b>Codo izquierdo</b>	Media	0.36	0.26	0.21	0.11
	Mediana	0	0	0	0
	Desviación estándar	0.707	0.644	0.570	0.311
	Rango	2	2	2	1
	Mínimo	0	0	0	0
	Máximo	2	2	2	1
	n (%) normal	30 (76,9)	32 (84,2)	34 (87,2)	34 (89,5)
	n (%) baja	4 (10,3)	2 (5,3)	2 (5,1)	4 (10,5)
	n (%) moderada	5 (12,8)	4 (10,5)	3 (7,7)	0 (0)
	n (%) alta	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Rodilla derecha</b>	Media	0.95	0.74	0.23	0.16
	Mediana	0	0	0	0
	Desviación estándar	1123	1057	0.485	0.437
	Rango	3	3	2	2
	Mínimo	0	0	0	0
	Máximo	3	3	2	2
	n (%) normal	20 (51,3)	24 (63,2)	31 (79,5)	33 (86,8)
	n (%) baja	6 (15,4)	3 (7,9)	7 (17,9)	4 (10,5)
	n (%) moderada	8 (20,5)	8 (21,1)	1 (2,6)	1 (2,6)
	n (%) alta	5 (12,8)	3 (7,8)	0 (0)	0 (0)
<b>Rodilla izquierda</b>	Media	0.67	0.53	0.15	0.18
	Mediana	0	0	0	0
	Desviación estándar	1060	1033	0.432	0.563
	Rango	3	3	2	3
	Mínimo	0	0	0	0
	Máximo	3	3	2	3
	n (%) normal	26 (66,7)	29 (76,3)	34 (87,2)	33 (86,8)
	n (%) baja	4 (10,3)	2 (5,3)	4 (10,3)	4 (10,5)
	n (%) moderada	5 (12,8)	3 (7,9)	1 (2,5)	1 (2,7)
	n (%) alta	4 (10,2)	4 (10,5)	0 (0)	0 (0)
<b>Tobillo derecho</b>	Media	0.25	0.29	-	0.03
	Mediana	0	0	-	0
	Desviación estándar	0.543	0.768	-	0.162
	Rango	2	3	-	1
	Mínimo	0	0	-	0
	Máximo	2	3	-	1
	n (%) normal	32 (80)	32 (84,2)	40 (100)	38 (97,4)

	n (%) baja	6 (15)	3 (7,9)	0 (0)	1 (2,6)
	n (%) moderada	2 (5)	1 (2,6)	0 (0)	0 (0)
	n (%) alta	0 (0)	2 (5,3)	0 (0)	0 (0)
<b>Tobillo izquierdo</b>	Media	0.18	0.11	0.03	-
	Mediana	0	0	0	-
	Desviación estándar	0.501	0.388	0.158	-
	Rango	2	2	1	-
	Mínimo	0	0	0	-
	Máximo	2	2	1	-
	n (%) normal	35 (87,5)	35 (92,1)	39 (97,5)	39 (100)
	n (%) baja	3 (7,5)	2 (5,3)	1 (2,5)	0 (0)
	n (%) moderada	2 (5)	1 (2,6)	0 (0)	0 (0)
	n (%) alta	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

MCF: Metacarpofalángica; IF: Interfalángica. Los valores en los que se indica (-) corresponden a variables que tuvieron puntuación de 0 para todas las mediciones.

### 3. Distribución y homogeneidad de las variables:

Se comprobaron los supuestos de normalidad de las variables mediante el test de Shapiro-Wilk usada para  $n < 50$ . Para tal fin, se definieron las siguientes hipótesis:

**Hipótesis nula (Ho):** la variable tiene distribución normal

**Hipótesis alternativa (Ha):** la variable no tiene distribución normal

Si el valor  $p < \alpha$  (0.05), se rechaza la Ho y se define a favor de la Ha.

El número de articulaciones con sinovitis por EG (NASEG) fue la única variable que cumplió con el supuesto de normalidad ( $p = 0.222$  en la medición basal y  $p = 0.075$  a los 4 meses). Las demás variables analizadas no mostraron distribución normal (tabla 11). No se evaluó la homegeneidad por la prueba de Levene debido a que no se cumplió el supuesto de normalidad.

Tabla 11. Validación de supuestos de normalidad.

Variable	Shapiro-Wilk (p)	
	Medición basal	Medición a los 4 meses
DAS28	0.002	0.016
DASECOEG	0.005	0.026
DASECOPD	0.006	0.037
NAD	< 0.01	< 0.01

NAI	< 0.01	< 0.01
NASEG	0.222	0.076
NASPD	< 0.01	< 0.01
VSG	< 0.01	< 0.01
EGP	< 0.01	< 0.01
ISVdH	< 0.01	< 0.01

DAS28: disease activity score; DASECOEG: DAS ecográfico por escala de grises; DASECOPD: DAS ecográfico por Power Doppler; NAD: número de articulaciones dolorosas; NAI: número de articulaciones inflamadas; NASEG: número de articulaciones con sinovitis (hipertrofia sinovial) por escala de grises; NASPD: número de articulaciones con sinovitis (actividad inflamatoria) por Power Doppler; VSG: velocidad de sedimentación globular; EGP: evaluación global del paciente; ISVdH: índice de Sharp/Van der Heijde.

Debido a que la mayoría de variables no cumplieron el supuesto de normalidad, se aplicó la prueba no paramétrica de Wilcoxon para muestras relacionadas (medidas repetidas). Para tal fin, se definieron las siguientes hipótesis:

**Hipótesis nula (Ho):**  $\bar{X}_1 = \bar{X}_2$ , no hay diferencia de medias.

**Hipótesis alternativa (Ha):**  $\bar{X}_1 \neq \bar{X}_2$ , hay diferencia de medias.

Si el valor  $p < \alpha$  (0.05), se rechaza la Ho y se define a favor de Ha.

La tabla 12 muestra los resultados de la prueba de Wilcoxon. Se encontraron resultados estadísticamente significativos para el DAS28 clínico, el DASECOEG, el DASECOPD y el NAI ( $p=0.009$ ;  $p= 0.009$ ,  $p= 0.026$  y  $p= 0.017$  respectivamente). Por su parte, en el conteo de articulaciones con sinovitis por EG (NASEG) y por PD (NASPD) no hubo diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.071$  y  $p= 0.132$ , respectivamente).

Tabla 12. Prueba de Wilcoxon para las variables clínicas, ecográficas y de progresión radiológica

Variable	medición basal		4 meses		Wilcoxon (p)
	Mediana	Rango intercuartil (25%-75%)	Mediana	Rango intercuartil (25%-75%)	
DAS28	3	1-4	2	1-4	0.009
DASECOEG	3.5	2-5	3	2-5	0.009
DASECOPD	3	2-4	2	2-4	0.026
NAI	0.50	0-2	0	0-2	0.017
NASEG	7	4-9	6	4-9	0.071
NASPD	3	1-5	2	1-5	0.132
VSG	15	7-21	14.5	7-21	0.472
ISVdH	29	16.25-43.50	22	16.25-43.50	0.407

DAS: disease activity score; EG: escala de grises; PD: Power Doppler; NAI: número de articulaciones inflamadas; VSG: velocidad de sedimentación globular; SVdH: Sharp/Van der Heijde.

#### 4. Correlación entre la actividad clínica, ecográfica y la progresión radiológica:

Se determinó la correlación de Spearman para las variables clínicas, ecográficas y radiológicas en el tiempo total. Se encontró correlación positiva excelente entre el DAS28 y el DAS ecográfico en escala de grises (DASECOEG),  $r=0.943$ ,  $p < 0.01$ ; entre el DAS28 el DAS ecográfico por Power Doppler (DASECOPD),  $r= 0.946$ ,  $p < 0.01$  y entre el DASECOEG y el DASECOPD,  $r=0.953$ ,  $p < 0.01$ . Se encontró correlación positiva regular entre el DAS28 y el número de articulaciones inflamadas (NAI) detectadas en la evaluación clínica,  $r=0.740$ ,  $p < 0.01$  y el numero de articulaciones con sinovitis por EG (NASEG) y por PD (NASPD),  $r=0.570$ ,  $p<0.01$ .

En cuanto a la correlación con la progresión radiológica medida por el ISVdH, no se encontró correlación con ninguna de las variables clínicas ni ecograficas. La tabla 13 muestra los resultados de la correlación de Spearman en el tiempo total para las variables clínicas, ecográficas y de progresión radiológica.

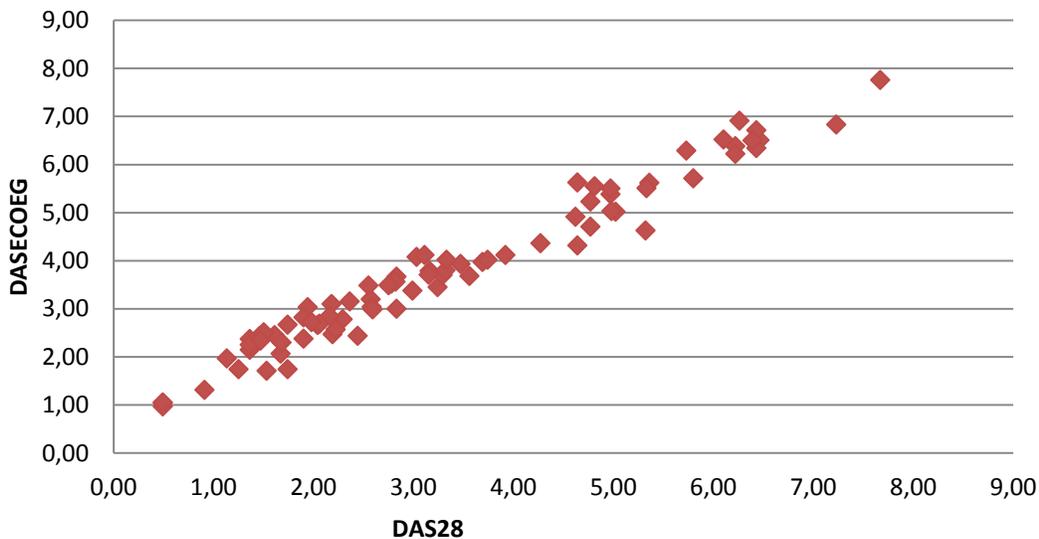
Tabla 13. Correlación de Spearman para las variables clínicas, ecográficas y radiológicas.

Variable		Variable						
		DAS28	DASECOEG	DASECOPD	ISVDH	NAI	NASEG	NASPD
DAS28	Coeficiente de correlación (r)	1	<b>0.943</b>	<b>0.946</b>	-0.069	<b>0.740</b>	0.082	0.071
	Valor p		<b>&lt; 0.01*</b>	<b>&lt; 0.01*</b>	0.628	<b>&lt; 0.01*</b>	0.467	0.529
	N	80	<b>80</b>	<b>80</b>	52	<b>80</b>	80	80
DASECOEG	Coeficiente de correlación (r)		1	<b>0.953</b>	0.000			
	Valor p			<b>&lt; 0.01*</b>	0.999			
	N		80	<b>80</b>	52			
DASECOPD	Coeficiente de correlación (r)			1	-0.020			
	Valor p				0.889			
	N			80	52			
ISVDH	Coeficiente de correlación (r)				1	-0.105	0.153	0.133
	Valor p					0.461	0.279	0.349
	N				80	52	52	52
NAI	Coeficiente de correlación (r)					1	0.115	0.211
	Valor p						0.308	0.060
	N					80	80	80
NASEG	Coeficiente de correlación (r)						1	<b>0.570</b>
	Valor p							<b>&lt; 0.01*</b>
	N						80	<b>80</b>
NASPD	Coeficiente de correlación (r)							1
	Valor p							
	N							80

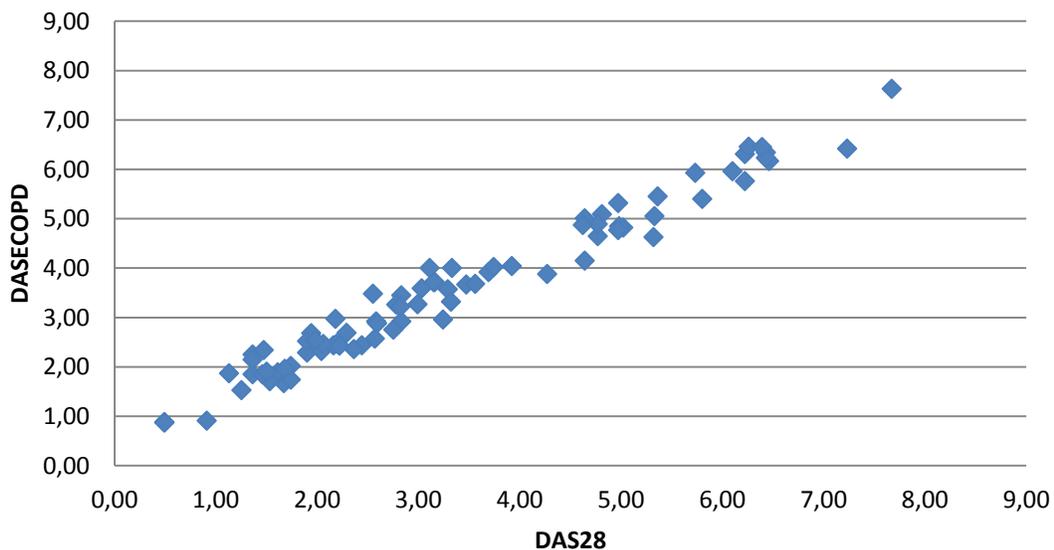
DAS28: disease activity score; DASECOEG: DAS ecográfico por escala de grises; DASECOPD: DAS ecográfico por Power Doppler; NAI: número de articulaciones inflamadas; NASEG: número de articulaciones con sinovitis (hipertrofia sinovial) por escala de grises; NASPD: número de articulaciones con sinovitis (actividad inflamatoria) por Power Doppler; ISVDH: índice de Sharp/Van der Heijde. \*correlación estadísticamente significativa para  $p < 0.01$ .

Las gráficas 3,4 y 5 muestran el diagrama de dispersión de las variables DAS28 y DASECOEG; DAS28 y DASECOPD; DASECOEG y DASECOPD que presentaron una correlación positiva excelente.

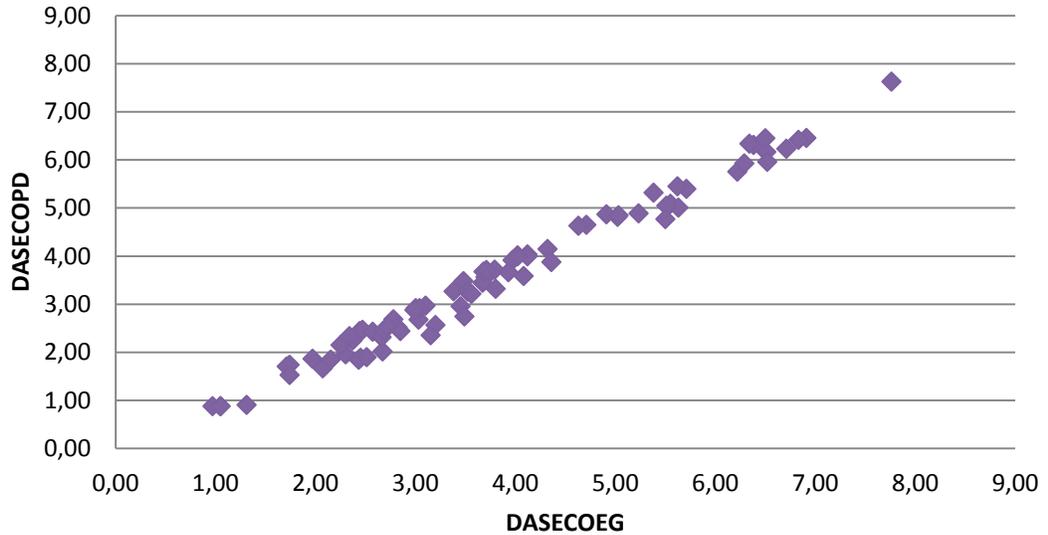
Grafica 3. Correlación Spearman entre DAS28 y DAS ecográfico por escala de grises (DASECOEG)



Grafica 4. Correlación Spearman entre DAS28 y DAS ecográfico por Power Doppler (DASECOPD).

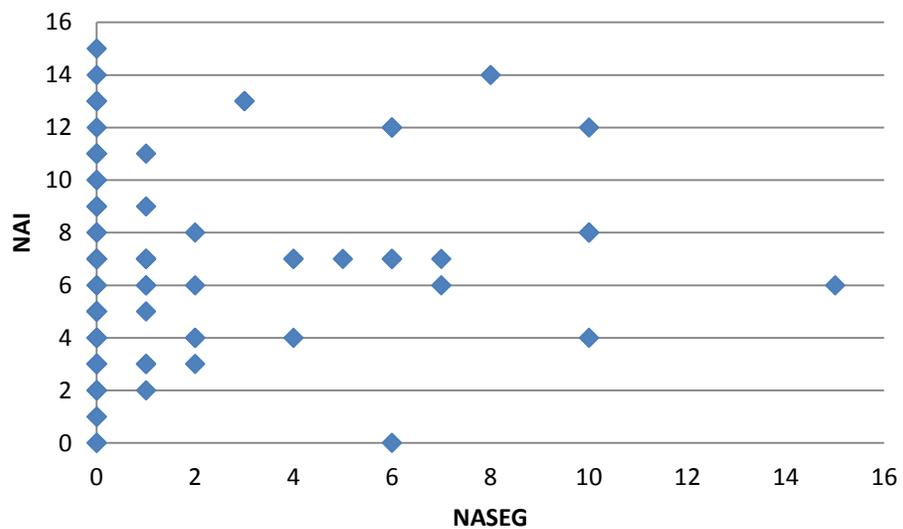


Grafica 5. Correlación de Spearman entre DAS ecográfico por escala de grises (DASECOEG) y DAS ecográfico por Power Doppler (DASECOPD).

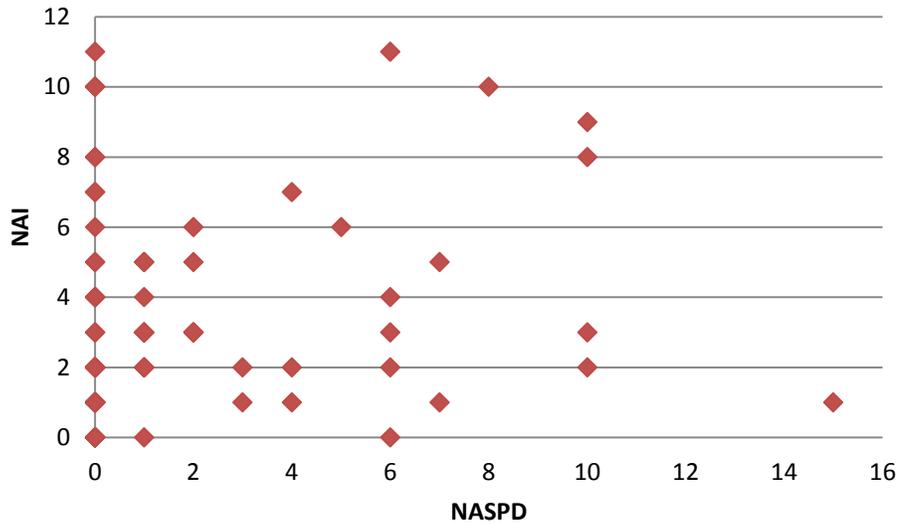


Por otra parte, en las gráficas 6, 7 y 8 se muestran los diagramas de dispersión de las variables relacionadas con el conteo articular clínico y el conteo articular ecográfico por EG y PD.

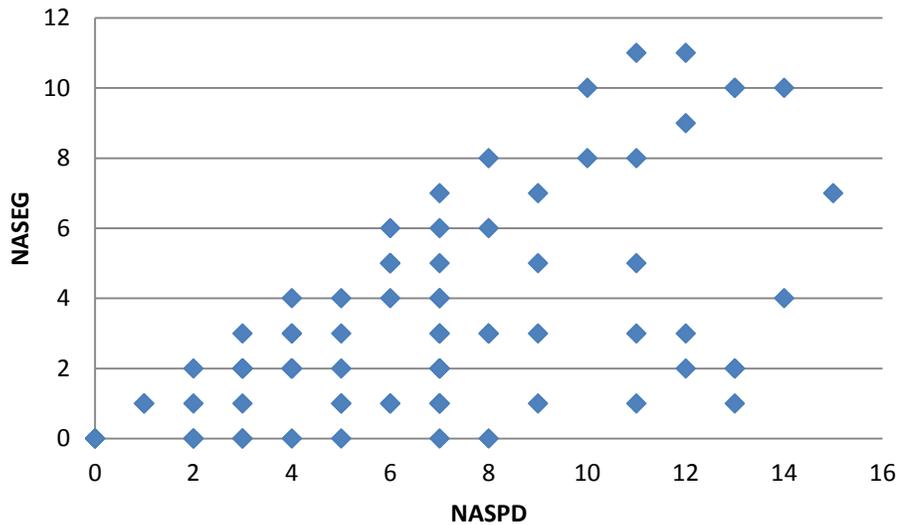
Grafica 6. Correlación de Spearman entre el número de articulaciones inflamadas a la evaluación clínica (NAI) y el número de articulaciones con sinovitis detectada por escala de grises.



Grafica 7. Correlación de Spearman entre el número de articulaciones inflamadas a la evaluación clínica (NAI) y el número de articulaciones con sinovitis detectadas por Power Doppler.



Grafica 8. Correlación de Spearman entre el número de articulaciones con sinovitis detectadas por escala de grises (NASEG) y el número de articulaciones con sinovitis detectadas por Power Doppler (PD).



Adicionalmente se determinó la correlación de Spearman para las variables clínicas, ecográficas y radiológicas en el tiempo basal y a los 4 meses. En la medición basal, se encontró correlación positiva regular entre el DAS28 y el número de articulaciones inflamadas (NAI) detectadas en la evaluación clínica,  $r=0.710$ ,  $p < 0.01$ ; también se encontró correlación positiva regular para el número de articulaciones con sinovitis por EG (NASEG) y por PD (NASPD),  $r=0.495$ ,  $p<0.01$ .

En el seguimiento a los 4 meses, se encontró correlación positiva regular entre el DAS28 y el número de articulaciones inflamadas (NAI) detectadas en la evaluación clínica,  $r=0.749$ ,  $p < 0.01$ ; también se encontró correlación positiva regular para el número de articulaciones con sinovitis por EG (NASEG) y por PD (NASPD),  $r=0.570$ ,  $p<0.01$ .

En cuanto a la correlación con la progresión radiológica medida por el ISVDH, no se encontró correlación con ninguna de las variables clínicas ni ecográficas, ni en la medición basal, ni a los 4 meses. Las tablas 14 y 15 muestran los resultados de la correlación de Spearman en el tiempo basal y a los 4 meses para las variables clínicas, ecográficas y de progresión radiológica.

Tabla 14. Correlación de Spearman para las variables clínicas, ecográficas y radiológicas en la medición basal.

Variable		Variable			
		TotISVDH	NAI	NASEG	NASPD
DAS28	Coeficiente de correlación (r)	-0.065	<b>0.710</b>	-0.163	-0.075
	Valor p	0.757	<b>&lt; 0.01*</b>	0.315	0.647
	N	25	<b>40</b>	40	40
ISVDH	Coeficiente de correlación (r)		-0.028	0.300	0.186
	Valor p		0.894	0.145	0.372
	N		25	25	25
NAI	Coeficiente de correlación (r)			-0.161	0.152
	Valor p			0.321	0.348
	N			40	40
NASEG	Coeficiente de correlación (r)				<b>0.495</b>
	Valor p				<b>&lt;0.01*</b>
	N				<b>40</b>
NASPD	Coeficiente de correlación (r)				
	Valor p				
	N				

DAS28: disease activity score; NAI: número de articulaciones inflamadas; NASEG: número de articulaciones con sinovitis (hipertrofia sinovial) por escala de grises; NASPD: número de articulaciones con sinovitis (actividad inflamatoria) por Power Doppler; ISVDH: índice de Sharp/Van der Heijde. \*correlación estadísticamente significativa para  $p<0.01$ .

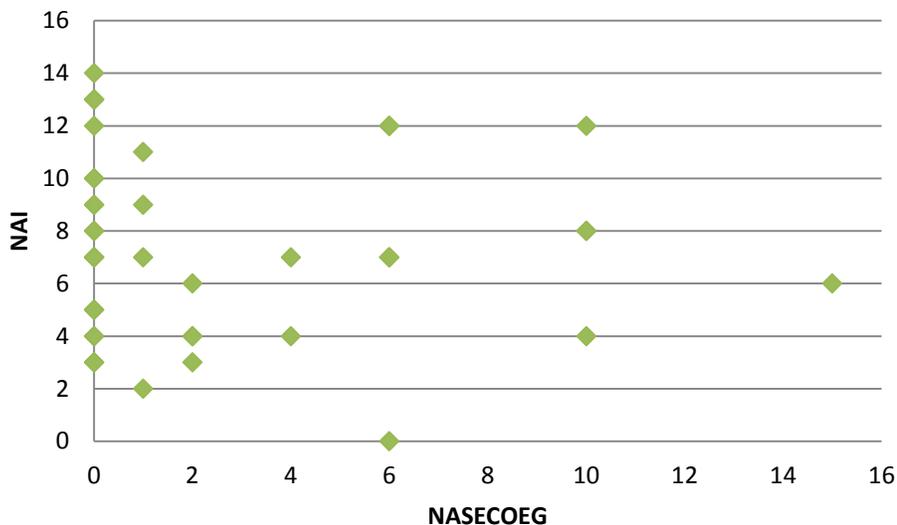
Tabla 15. Correlación de Spearman para las variables clínicas, ecográficas y radiológicas a los 4 meses.

Variable		Variable			
		TotISVDH	NAI	NASEG	NASPD
<b>DAS28</b>	Coeficiente de correlación (r)	-0.160	<b>0.749</b>	0.275	-0.160
	Valor p	0.426	<b>&lt;0.01*</b>	0.086	0.426
	N	27	<b>40</b>	40	27
<b>TotISVDH</b>	Coeficiente de correlación (r)		-0.324	-0.067	-0.017
	Valor p		0.099	0.738	0.933
	N		27	27	27
<b>NAI</b>	Coeficiente de correlación (r)			<b>0.381</b>	0.231
	Valor p			<b>0.015**</b>	0.151
	N			<b>40</b>	40
<b>NASEG</b>	Coeficiente de correlación (r)				<b>0.666</b>
	Valor p				<b>&lt;0.01*</b>
	N				<b>40</b>
<b>NASPD</b>	Coeficiente de correlación (r)				
	Valor p				
	N				

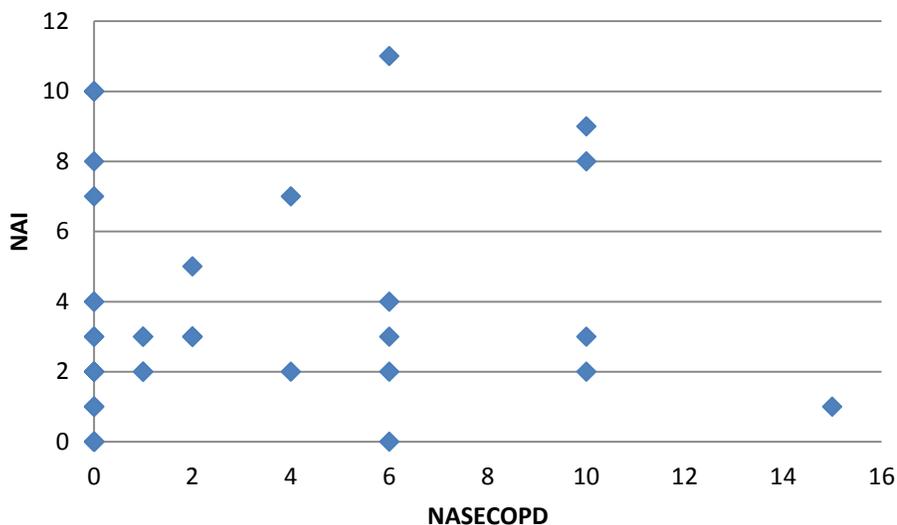
DAS28: disease activity score; NAI: número de articulaciones inflamadas; NASEG: número de articulaciones con sinovitis (hipertrofia sinovial) por escala de grises; NASPD: número de articulaciones con sinovitis (actividad inflamatoria) por Power Doppler; ISVDH: índice de Sharp/Van der Heijde. \* Correlación estadísticamente significativa para  $p < 0.01$ ; \*\* correlación estadísticamente significativa para  $p < 0.05$ .

Las gráficas 9 - 12 muestran el diagrama de dispersión de las variables relacionadas con el conteo articular clínico y ecográfico en el tiempo basal y a los 4 meses.

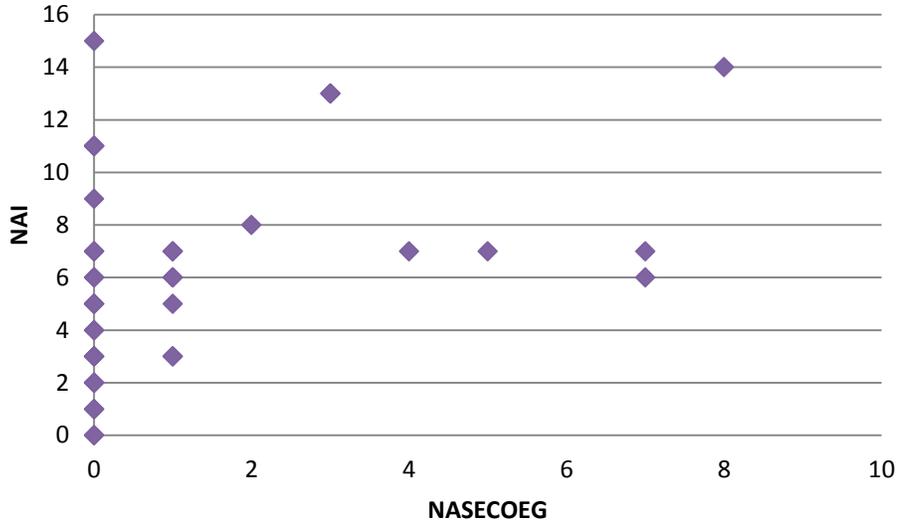
Grafica 9. Correlación de Spearman entre el número de articulaciones inflamadas (NAI) a la evaluación clínica y el número de articulaciones con sinovitis a la evaluación ecográfica por escala de grises (NASECOEG) en la evaluación basal.



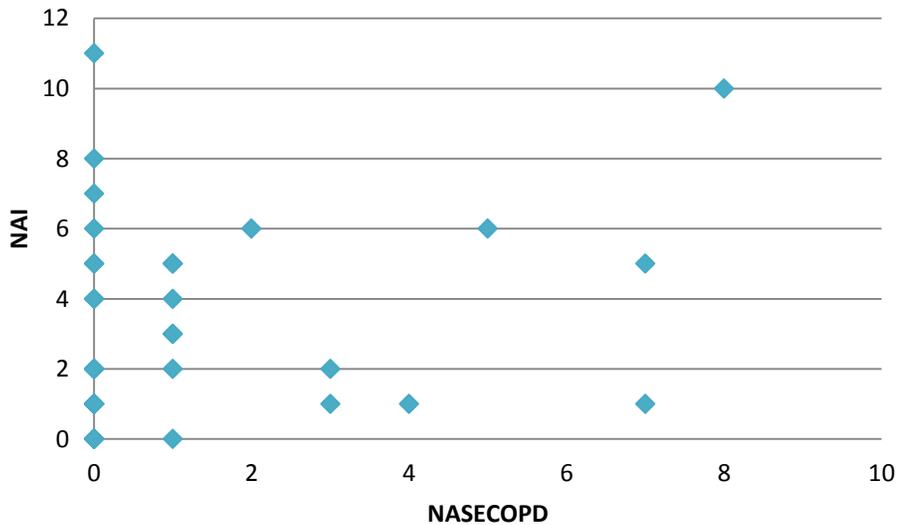
Grafica 10. Correlación de Spearman entre el número de articulaciones inflamadas (NAI) a la evaluación clínica y el número de articulaciones con sinovitis a la evaluación ecográfica por Power Doppler (NASECOPD) en la evaluación basal.



Grafica 11. Correlación de Spearman entre el número de articulaciones inflamadas (NAI) a la evaluación clínica y el número de articulaciones con sinovitis a la evaluación ecográfica por escala de grises (NASECOEG) a los 4 meses de seguimiento.



Grafica 12. Correlación de Spearman entre el número de articulaciones inflamadas (NAI) a la evaluación clínica y el número de articulaciones con sinovitis a la evaluación ecográfica por Power Doppler (NASECOPD) a los 4 meses de seguimiento.



## DISCUSIÓN

El desarrollo de nuevos métodos fiables para evaluar la inflamación sinovial y la respuesta al tratamiento en pacientes con AR, es un reto en la práctica clínica habitual y un campo relevante de investigación en reumatología. En la última década ha habido un uso creciente de la ECO musculoesquelética en la evaluación de pacientes con AR, y especialmente el uso de técnicas de PD para evaluar la actividad inflamatoria articular en pacientes con AR<sup>35</sup>.

Cómo se ha mencionado, el DAS28 es el instrumento clínico más utilizado para la evaluación y monitoreo de los pacientes con AR. Dentro de los métodos de evaluación radiológica se destacan las ventajas y la utilidad del la ECO en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con AR y su uso en la práctica clínica es actualmente común en países como Estados Unidos y España<sup>57</sup>. Estas herramientas pueden ser usadas como medidas de progresión de la enfermedad a nivel articular y en la planeación de las estrategias terapéuticas para modificar la actividad de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

En este estudio, se incluyeron 40 pacientes que completaron el seguimiento basal y a los 4 meses; se observa que la mayoría de pacientes son mujeres (87.5%), lo que se relaciona con la incidencia de la AR que ha mostrado ser mayor en mujeres. En España, los datos indican que la enfermedad afecta al 0.5% de la población general, 0.8% afecta a las mujeres y 0.2% afecta a los hombres<sup>58</sup>. Se encontró una duración de la enfermedad en años de  $10.4 \pm 7.22$  (media  $\pm$  DS) que indica que los pacientes incluidos en el estudio son pacientes con AR establecida en los que se espera que hay una extensión superior de las secuelas y de la proliferación sinovial, y se hace importante determinar el grado de actividad de las lesiones<sup>2</sup>.

Se realizó el DAS28 para establecer la actividad clínica de la enfermedad a la consulta basal y a los 4 meses y se realizó evaluación ecográfica tanto por escala de grises (para determinar la presencia de derrame articular y/o hipertrofia sinovial) y por Power Doppler (para evaluar la actividad inflamatoria). En cuanto a la evaluación clínica de la actividad de la enfermedad por medio del DAS28 se encontró en la consulta basal que el 50% de los pacientes se encontraba en remisión y en baja actividad de la enfermedad en la medición basal y a los 4 meses el 62% de los pacientes ya se encontraban en estado de remisión y baja actividad de la enfermedad. Se obtuvieron resultados similares para los DAS ecográficos observando que, en general, los pacientes presentan mejoría en dicha escala a los 4 meses de seguimiento. Sin embargo, aunque los parámetros clínicos y ecográficos mejoraron a los 4 meses de seguimiento, el test de Wilcoxon solamente arrojó resultados estadísticamente significativos para el DAS28, el DASECOEG, el DASECOPD y el NAI, lo que sugiere que estas herramientas de seguimiento fueron sensibles al cambio y por lo tanto son de utilidad en la evaluación de mejoría, en cuanto a la actividad clínica, a los 4 meses de seguimiento. Estos resultados difieren a lo encontrado para las variables

relacionadas con el número de articulaciones con sinovitis por EG y PD, las cuales no mostraron resultados estadísticamente significativos en la prueba de Wilcoxon, lo que sugiere que el conteo articular ecográfico podría ser de utilidad en la identificación de pacientes con articulaciones refractarias y brindaría al especialista las herramientas para las intervenciones terapéuticas necesarias para alcanzar los objetivos terapéuticos. No obstante, se resalta la necesidad de un número mayor de pacientes y un periodo de seguimiento más amplio que permita establecer conclusiones más certeras frente a este aspecto.

Adicionalmente, y como objetivo principal de este estudio, se evaluó la correlación entre las variables de actividad de la enfermedad medidas por DAS28 y ECO y la progresión radiológica medida por el ISVdH y se encontró correlación positiva excelente entre el DAS28 y el DAS ecográfico tanto en escala de grises (DASECOEG) como por Power Doppler (DASECOPD). Resultados similares se encontraron en el estudio de Mandl P, et al<sup>54</sup>, el cual evaluó las propiedades metrológicas de los índices compuestos de actividad de enfermedad para AR, utilizando información derivada de la evaluación clínica y la evaluación ecográfica en escala de grises y Power Doppler, y clasificó a los pacientes según la actividad de la enfermedad utilizando estos índices. Este estudio tampoco encontró diferencia significativa entre el DAS28 clásico y los índices ecográficos en los cuales el conteo de articulaciones inflamadas fue remplazado por el conteo de articulaciones con sinovitis por EG y PD. Esto podría explicarse por los inconvenientes que se le han cuestionado al DAS8 en donde cambios en el conteo de articulaciones inflamadas y dolorosas no generan grandes modificaciones al resultado final del DAS<sup>20,21</sup>.

Por otro lado, cuando se realizó la correlación entre el número de articulaciones inflamadas a la evaluación clínica (NAI), con el conteo ecográfico de articulaciones con sinovitis no hay correlación entre dichas variables, encontrando que la ECO es capaz de detectar articulaciones con sinovitis (tanto a la evaluación por EG como a la evaluación por PD) que no son detectadas durante la evaluación clínica. Esto es una de las principales ventajas que se le han atribuido a la ECO, ya que es una herramienta capaz de detectar inflamación con mayor facilidad que los índices compuestos y varios estudios han mostrado la utilidad de la ECO, especialmente asociada a PD, en la detección de sinovitis subclínica<sup>52</sup>, lo cual es útil en la toma de decisiones terapéuticas. Además, ha demostrado una mejor capacidad de discriminar entre los pacientes que tendrán una progresión en el daño estructural y los que no, actuando como instrumento predictor de recaída entre los pacientes con AR en remisión, lo que pudiera tener implicaciones muy importantes en ajustes de terapia, disminución de dosis de medicamentos y retiro de terapias en busca de una mejor relación de costo-efectividad<sup>59</sup>. De manera similar, se ha descrito que la presencia de un alto puntaje en la EG, señal PD y al menos una erosión en la etapa temprana de la enfermedad está asociado con un aumento en la probabilidad de artritis inflamatoria persistente, incluyendo AR<sup>33</sup>.

No se encontró correlación entre los resultados de DAS (clínico y ecográfico) con la puntuación del índice de SVdH; sin embargo es importante destacar la diferencia en el número de pacientes ya que solamente 18 pacientes completaron el seguimiento radiológico, comparado con 40 pacientes que completaron el seguimiento clínico y

ecográfico, estas diferencias se debieron a dificultades logísticas en la programación y realización de la cita para los rayos X. Naredo et al<sup>35</sup>, encontraron en su estudio longitudinal, que los hallazgos ecográficos por PD, acumulados en el tiempo y relacionados con la actividad inflamatoria, tuvieron una correlación fuerte con la progresión del daño radiológico, así como con la erosión radiográfica y el total de las puntuaciones después de un año de seguimiento en pacientes con AR temprana. Otro estudio que evaluó la validez, la sensibilidad y el valor predictivo de la ECO-PD en el seguimiento de la respuesta a los Anti-TNF en la AR<sup>60</sup>, establecieron la utilidad de la ECO para monitorizar la respuesta de la actividad inflamatoria y resaltan que la persistencia de señal PD sinovial, parece tener un valor predictivo en relación a la progresión radiológica en pacientes con AR establecida quienes son tratados con agentes anti-TNF $\alpha$ .

Dentro de los resultados encontrados durante la evaluación ecográfica se observó que las muñecas y la segunda MCF, son las articulaciones que presentaron mayor puntuación para sinovitis tanto por EG como por PD. Estos resultados concuerdan con el hecho de que la AR es una enfermedad inflamatoria que afecta principalmente articulaciones pequeñas de las manos y los pies<sup>2-5</sup>. Ceponis A, et al<sup>61</sup>. evaluaron la utilidad de la ECO en manos y muñecas de pacientes con AR para establecer la actividad inflamatoria en pacientes con AR y encontraron que la realización de ECO en las muñecas y en la segunda y tercera MCF es útil y clínicamente significativo en el seguimiento a la actividad de la enfermedad en pacientes con AR y en la toma de decisiones terapéuticas.

Por otro lado, signos tempranos de inflamación del extensor carpi ulnaris tiene un valor predictivo alto para el desarrollo de daño erosivo en la AR. Además, el uso de ECO en AR temprana puede ser útil en la definición de remisión clínica, demostrando identificar inflamación subclínica en pacientes considerados en remisión y la presencia de señal PD positiva indica un aumento en el riesgo de recaídas y progresión de la enfermedad. Lo que indica que la ECO puede ser de gran utilidad en la clasificación de pacientes en orden a elegir la mejor opción terapéutica<sup>33</sup>.

Aunque se ha descrito la utilidad de la ECO en la evaluación de cambios estructurales e inflamatorios, la mayoría de estudios se centran en la evaluación de sinovitis y erosiones y no en otros aspectos fundamentales en la AR como son la tenosinovitis, la bursitis, cartílago, entre otros. Además, actualmente no hay consenso sobre un sistema óptimo único de puntuación, ni sobre la definición de articulaciones que deben ser evaluadas para definir el estado inflamatorio de los pacientes con AR y la mayoría de estudios utilizan la escala semicuantitativa como sistema de puntuación e incluye la evaluación de al menos seis articulaciones, encontrando que en la mayoría de los estudios siempre se incluye la segunda metacarpofalangica y las muñecas<sup>33</sup>.

Esto demuestra otra ventaja de la ECO, al ser una herramienta con gran capacidad para la evaluación exacta de las anomalías articulares en orden a mejorar la clasificación de aparentes remisiones clínicas y con el fin de contribuir a la consecución de los objetivos terapéuticos. La presencia de sinovitis subclínica puede ser considerada como un signo de

posible progresión de la AR que necesita ser monitoreado con el fin de proporcionar información de utilidad al reumatólogo para la toma de decisiones<sup>60,61</sup>.

Se establecen como limitaciones de este estudio la dificultad para la coordinación de la toma de las tres medidas estudiadas (DAS28, ecografía y rayos X), esto debido a problemas con el agendamiento de los pacientes, espacio limitado en las agendas, viajes frecuentes de la reumatóloga encargada de realizar las ecografías, retraso en la habilitación del servicio de ecografía, retraso en las citas para los rayos x y la toma de muestra para la determinación de la VSG. Estas dificultades generaron pérdida de pacientes principalmente en la toma de rayos X. Se implementaron estrategias en la citación de pacientes y con el laboratorio donde se realizó la toma de muestras e imágenes de rayos X; sin embargo, a pesar de esto no fue posible completar la totalidad de mediciones.

El número de muestra fue pequeño, pero no estuvo relacionado con la prevalencia de pacientes con AR, si no con las dificultades logísticas descritas previamente. El corto periodo de seguimiento limita el análisis de los resultados estudiados ya que sería necesario evaluar el comportamiento de las variables en un periodo mayor de seguimiento y con un número mayor de pacientes, lo cual no fue posible realizar para este estudio debido a la limitación en el tiempo.

Es importante resaltar que este es un estudio descriptivo de dos mediciones y se hace necesario llevar a cabo estudios similares con seguimiento a largo plazo y que incluya un mayor número de pacientes para evaluar el comportamiento de estas variables, especialmente en relación a la progresión radiológica. Sin embargo, vale la pena destacar que es estudio innovador que incluye pacientes con AR independiente de su actividad clínica y los sigue durante un periodo de cuatro meses evaluando tres herramientas importantes en la práctica reumatológica.

## CONCLUSIONES

- Nuestros resultados muestran que la ECO en escala de grises y asociada a PD detectó un mayor número de articulaciones inflamadas (con sinovitis) que la evaluación clínica lo que podría ser de utilidad en la detección y seguimiento de articulaciones inflamadas en pacientes con AR establecida que no son detectadas en la evaluación clínica.
- En cuanto a la actividad clínica, no hay correlación cuando se compara el número de articulaciones inflamadas en la evaluación clínica con las articulaciones inflamadas por ecografía. Pero si hay correlación cuando las articulaciones inflamadas detectadas por ECO se reemplazan en la fórmula del DAS28.
- El DAS28, el DASECOEG, el DASECOPD y el NAI son herramientas útiles para evaluar el cambio en la actividad de la enfermedad a los 4 meses; sin embargo, se debe resaltar que este es un estudio observacional de 40 pacientes y de un seguimiento a corto plazo.
- No se presentó correlación entre los resultados clínicos y ecográficos y la progresión radiológica, es necesario estudios a largo plazo que evalúen esta relación.

## **RECOMENDACIONES**

- Las evaluaciones clínicas y de laboratorio realizadas en la práctica clínica habitual podrían asociarse a técnicas de ecografía para evaluar la actividad inflamatoria.
- Se requieren más estudios similares que incluyan un mayor número de pacientes y seguimiento a largo plazo para establecer la utilidad de la ECO en el seguimiento de pacientes con AR y establecer una aproximación a la mejor herramienta de seguimiento de este grupo de pacientes.

## **AGRADECIMIENTOS**

A la universidad de Antioquía y a la facultad de ciencias farmacéuticas y alimentarias por la oportunidad y el tiempo para cumplir adecuadamente con este logro personal y profesional.

A Medicate SA por el apoyo en la realización de este trabajo.

A la Dra. Carmen Cerón por su compromiso en la evaluación ecográfica de los pacientes.

Al Dr. Juan Fernando Llano por la colaboración en la lectura de la radiografías.

A toda persona o institución que se vea reflejado en este trabajo y que, por algún motivo, no haya quedado registrado.

## ANEXOS

Anexo 1. Formato de recolección para el DAS28.

Articulación	Izquierda		Derecha	
	Tumefacción	Dolor	Tumefacción	Dolor
Hombro				
Codo				
Muñeca				
	1			
	2			
MCF	3			
	4			
	5			
	1			
	2			
IFP	3			
	4			
	5			
Rodilla				
<b>Subtotal</b>				
<b>Total</b>	<b>Tumefacción:</b>		<b>Dolor:</b>	
Dolor (0-28)				
Tumefacción (0-28)				
VSG (mm 1/h)				
EGP Paciente (0-100 mm)				
<b>Resultado:</b>				



#### 4. En codos.

EGcodoDer	EGRecLatDer	EGTcodDer	EGcodolzq	EGRecLatIzq	EGTcodolzq

PDcodoDer	PDreclatDer	PDTcodoDer	PDcodolzq	PDreclatIzq	PDTcodoDer

#### 5. Rodillas

EGrodilla Der	EGrecesoLat Der	EGrecesoMedia Der	EGTRodilla Der	EGrodilla Izq	EGrecesoLat Izq	EGrecesoMedia Izq	EGTrodilla Izq

PDrodilla Der	PDrecesoLat Der	PDrecesoMedia Der	PDTrodilla Der	PDrodilla Izq	PDrecesoLat Izq	PDrecesoMedia Izq	PDTrodilla Izq

#### 6. Tobillos

EGtobillo	EGrecesoLat	EGrecesoMedia	EGTtobillo	EGtobillo	EGrecesoLat	EGrecesoMedia	EGTtobillo
PDtobillo Der	PDrecesoLat Der	PDrecesoMedia Der	PDTtobillo Der	PDtobillo Izq	PDrecesoLat Izq	PDrecesoMedia Izq	PDTtobillo Izq

**Total articulaciones comprometidas en EG:**

**Total articulaciones comprometidas en PD:**

## Anexo 3. Formato de registro índice Sharp Van der Heidje

Documento de identidad del paciente: \_\_\_\_\_

Fecha de los rayos X: \_\_\_\_\_

## 1. EROSIONES

<b>Mano Derecha</b>		<b>Mano Izquierda</b>	
<b>Articulación</b>	<b>Puntaje (0-5)</b>	<b>Articulación</b>	<b>Puntaje (0-5)</b>
1		1	
2		2	
3		3	
4		4	
5		5	
6		6	
7		7	
8		8	
9		9	
10		10	
11		11	
12		12	
13		13	
14		14	
15		15	
16		16	
<b>Total</b>		<b>Total</b>	
<b>Total general manos (Max 160)</b>			

<b>Pie Derecho</b>		<b>Pie izquierdo</b>	
<b>Articulación</b>	<b>Puntaje (0-10)</b>	<b>Articulación</b>	<b>Puntaje (0-10)</b>
1		1	
2		2	
3		3	
4		4	
5		5	
6		6	
<b>Total</b>		<b>Total</b>	
<b>Total general pies (Max 120)</b>			

**TOTAL EROSIONES** (suma del puntaje general de manos y pies):

## 2. ESPACIO ARTICULAR

<b>Mano Derecha</b>		<b>Mano Izquierda</b>	
<b>Articulación</b>	<b>Puntaje (0-4)</b>	<b>Articulación</b>	<b>Puntaje (0-4)</b>
1		1	
2		2	
3		3	

4	4
5	5
6	6
7	7
8	8
9	9
10	10
11	11
12	12
13	13
14	14
15	15
<b>Total</b>	<b>Total</b>
<b>Total general manos (Max 120)</b>	

<b>Pie Derecho</b>		<b>Pie izquierdo</b>	
<b>Articulación</b>	<b>Puntaje (0-4)</b>	<b>Articulación</b>	<b>Puntaje (0-4)</b>
1		1	
2		2	
3		3	
4		4	
5		5	
6		6	
<b>Total</b>		<b>Total</b>	
<b>Total general pies (Max 48)</b>			

**TOTAL ESPACIO ARTICULAR** (suma del puntaje general de manos y pies):

**INDICE DE SHARP VAN DER HEIDJE** (suma del puntaje de erosiones y espacio articular):

1. Articulaciones de las manos y los pies a evaluar para erosiones:



2. Articulaciones de las manos y pies a evaluar para disminución del espacio articular:



## BIBLIOGRAFÍA

- 
- <sup>1</sup> Kourilovitch M, Galarza-Maldonado C, Ortiz-Prado E. Diagnosis and classification of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun* 2014; 48-49: 26-30.
- <sup>2</sup> Sociedad española de Reumatología. Actualización de la guía de práctica clínica para el manejo de la artritis reumatoide en España [monograph on the Internet]. Madrid; 2011 [cited 2014 Aug 04] Available from: [http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/dicGUIPCAR\\_2011\\_V7.pdf](http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/dicGUIPCAR_2011_V7.pdf)
- <sup>3</sup> Jeffery RC. Clinical features of rheumatoid arthritis. *Medicine*. 2014; 42:231-6.
- <sup>4</sup> Davis JM 3rd, Matteson EL. My treatment approach to rheumatoid arthritis. *Mayo Clin Proc*. 2012; 87:659-73.
- <sup>5</sup> Shanahan EM , Smith MD. Rheumatoid arthritis, disability and the workplace. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 1999 ; 13: 675-88.
- <sup>6</sup> Michaud K. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2007; 21:885–906.
- <sup>7</sup> Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 31:315-24.
- <sup>8</sup> Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis & Rheumatism* 2010; 62: 2569–81.
- <sup>9</sup> Smolen JS, Aletaha, Bijlsma JWJ, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:631–637.
- <sup>10</sup> Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC *et al*. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:492-509.
- <sup>11</sup> Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology Recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis care & research*. 2012; 64: 625-39.

- 
- <sup>12</sup> Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum* 1993; 36:729-40.
- <sup>13</sup> Felson DT. Choosing a core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol* 1993; 20:531-4.
- <sup>14</sup> Scott DL, Panayi GS, van Riel PL, Smolen J, van de Putte LB. Disease activity in rheumatoid arthritis: preliminary report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10(5):521-525.
- <sup>15</sup> OMERACT. Conference on Outcomes measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. Proceedings. Maastricht, The Netherlands, April 29-May 3, 1992. *J Rheumatol* 1993; 20:527-91.
- <sup>16</sup> Sharp JT, Strand V, Leung H, Hurley F, Loew-Friedrich I. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arthritis Rheum* 2000; 43:495-505.
- <sup>17</sup> Van Der Heijde DM, Van 't Hof MA, van Riel PL, Theunisse LA, Lubberts EW, van Leeuwen MA et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis* 1990; 49:916-20.
- <sup>18</sup> van der Heijde D, van't Hof MA, van Riel PL, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Validity of single variables and composite indices for measuring disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51:177-81.
- <sup>19</sup> Fransen J. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23:S93-S99.
- <sup>20</sup> Moya Alvarado P, Laiz A. Is DAS a Profitable Score to Be Used for Rheumatoid Arthritis Patient Follow Up? *ReumatolClin*. 2011; 7:336-8.
- <sup>21</sup> M Backhaus, GR Burmester, D Sandrock, *et al*. Prospective two year follow up study comparing novel and conventional imaging procedures in patients with arthritic finger joints. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:895-904.
- <sup>22</sup> Lutt JR, Deodhar A. Rheumatoid arthritis: strategies in the management of patients showing an inadequate response to TNFalpha antagonists. *Drugs* 2008; 68:591-606.

- 
- <sup>23</sup>Agarwal SK. Core Management Principles in Rheumatoid Arthritis to Help Guide Managed Care Professionals. *J Manag Care Pharm.* 2011; 17(9-b):S3-S8.
- <sup>24</sup> Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42:244-257.
- <sup>25</sup> Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VP, Stamm T, Smolen JS. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum* 2005; 52:2625-36.
- <sup>26</sup>Agarwal SK. Core Management Principles in Rheumatoid Arthritis to Help Guide Managed Care Professionals. *J Manag Care Pharm.* 2011; 17(9-b):S3-S8.
- <sup>27</sup> Esteve-Vives J, Batlle-Gualda E, Reig A. Spanish version of the Health Assessment Questionnaire: reliability, validity and transcultural equivalency. Grupo para la Adaptacion del HAQ a la Poblacion Espanola. *J Rheumatol* 1993; 20: 2116-22.
- <sup>28</sup> Østergaard M. Imaging in rheumatoid arthritis – status and recent advances for magnetic resonance imaging, ultrasonography, computed tomography and conventional radiography. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 2008; 22:1019–44.
- <sup>29</sup> Almirall-Bernabé M, Maymó-Guarch J y Carbonell-Abelló J. Radiografía simple y artritis reumatoide. *Lectura sistemática de la progresión radiológica y aplicaciones. Semin Fund Esp Reumatol.* 2005; 6: 103-12.
- <sup>30</sup>Bruynsteyn K, van der Heijde D, Boers M, et al. The Sharp/van der Heijde method outperformed the Larsen/Scott method on the individual patient level in assessing radiographs in early rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Epidemiology* 2004; 57:502–12.
- <sup>31</sup> Vargas Guerrero A, Pineda Villaseñor C. Evaluación radiográfica del daño anatómico en la artritis reumatoide. *Rev.Colomb.Reumatol.* 2006; 13: 214-27.
- <sup>32</sup> Baillet A, Gaujoux-Viala C , Mouterde G , Pham T , Tebib J , Saraux A, 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: 1137-47.
- <sup>33</sup> Rizzo C, Ceccarelli F, Gattamelata A, et al. Ultrasound in Rheumatoid Arthritis. *Med Ultrason* 2013; 15:199-208.
- <sup>34</sup>Kiat Tan Y, Conaghan PG. Imaging in rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2011; 25:569–84.

- 
- <sup>35</sup> Naredo E, Bonilla G, Gamero F, Uson J, Carmona L, Laffon A. Assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: a comparative study of clinical evaluation with grey scale and power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 375–81.
- <sup>36</sup> Ozgocmen S, Ozdemir H, Kiris A, Bozgeyik Z and Ardicoglu O. Clinical Evaluation and Power Doppler Sonography in Rheumatoid Arthritis: Evidence for Ongoing Synovial Inflammation in Clinical Remission. *Southern Medical Journal*. 2008; 101: 240-5.
- <sup>37</sup> Damjanov N, Radunovic G, Prodanovic S, Vukovic V, Milic V, Simic Pasalic K, et al. Construct validity and reliability of ultrasound disease activity score in assessing joint inflammation in RA: comparison with DAS-28. *Rheumatology* 2012; 51: 120-8.
- <sup>38</sup> Rahmani M, Chegini H, Najafizadeh SR, Azimi M, Habibollahi P, Shakiba M. Detection of bone erosion in early rheumatoid arthritis: ultrasonography and conventional radiography versus non-contrast magnetic resonance imaging. *Clin Rheumatol*. 2010; 29: 883–91.
- <sup>39</sup> Reiche BE, Ohrndorf S, Feist E, Messerschmidt J, Burmester GR, Backhaus M. Usefulness of Power Doppler Ultrasound for Prediction of Re-Therapy With Rituximab in Rheumatoid Arthritis: A Prospective Study of Longstanding Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis Care & Research* 2014; 66: 204–16
- <sup>40</sup> Scire CA, Montecucco C, Codullo V, Epis O, Todoerti M and Caporali R. Ultrasonographic evaluation of joint involvement in early rheumatoid arthritis in clinical remission: power Doppler signal predicts short-term relapse. *Rheumatology* 2009; 48:1092–7.
- <sup>41</sup> Mendoca JA, Yasbek MA, Laurindo IMM, Bertolo MB. Wrist ultrasound analysis of patients with early rheumatoid arthritis. *Braz J Med Biol Res* 2011; 44:11-5.
- <sup>42</sup>Farheen K, Agarwal SK. Assessment of Disease Activity and Treatment Outcomes in Rheumatoid Arthritis. *J Manag Care Pharm*. 2011;17(9-b):S9-S13.
- <sup>43</sup>Rodríguez V, Cáliz R, Marengo J, *et al.* III Actualización del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre terapia biológica en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin* 2006; 2:52-9.
- <sup>44</sup>Actualización de la guía de práctica clínica para el manejo de la artritis reumatoide en España GUIPCAR 2011. Disponible en: [http://www.ser.es/practicaClinica/Guias\\_Practica\\_Clinica.php](http://www.ser.es/practicaClinica/Guias_Practica_Clinica.php) Consultada el 12/07/2012.
- <sup>45</sup>M Backhaus, GR Burmester, D Sandrock, *et al.* Prospective two year follow up study comparing novel and conventional imaging procedures in patients with arthritic finger joints. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:895-904.

- 
- <sup>46</sup>Moya Alvarado P, Laiz A. Is DAS a Profitable Score to Be Used for Rheumatoid Arthritis Patient Follow Up? *Reumatol Clin.* 2011; 7:336–8.
- <sup>47</sup>Damjanov N, Radunovic G, Prodanovic S, Et al. Construct validity and reliability of ultrasound disease activity score in assessing joint inflammation in RA: comparison with DAS-28. *Rheumatology* 2012;51:120\_128
- <sup>48</sup> Dejaco C, Duftner C, Wipfler-Freißmuth E, et al. Ultrasound-Defined Remission and Active Disease in Rheumatoid Arthritis: Association with Clinical and Serologic Parameters. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 25 (2011) 569–584.
- <sup>49</sup> Østergaard M. Imaging in rheumatoid arthritis – status and recent advances for magnetic resonance imaging, ultrasonography, computed tomography and conventional radiography. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 2008; 22:1019–44.
- <sup>50</sup>Hameed B, Pilcher J, Heron C et al. The relation between composite ultrasound measures and the DAS28 score, its components and acute phase markers in adult RA. *Rheumatology (Oxford, England)*2008; 47:476–80.
- <sup>51</sup>Salomon-Escoto KI, Gravallesse EM, Kay J, et al. Assessment of control of rheumatoid arthritis disease activity. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2011; 25:497–507.
- <sup>52</sup> Kawashiri Shin-ya, Suzuki T, Nakashima Y, Horai Y, Okada A, Iwamoto N, et al. Ultrasonographic examination of rheumatoid arthritis patients who are free of physical synovitis: power Doppler subclinical synovitis is associated with bone erosion. *Rheumatology* 2014; 53: 562-9.
- <sup>53</sup> Backhaus M, Burmester GR, Gerber T, Grassi W, Machold KP, Swen WA, et al. Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2001;60:641–9.
- <sup>54</sup> Mandl P, Balint PV, Brault Y, Backhaus M, D’agostino MA, Grassi W, et al. Clinical and Ultrasound-Based Composite Disease Activity Indices in Rheumatoid Arthritis: Results From a Multicenter, Randomized Study. *Arthritis Care & Research.* 2013; 65: 879:87.
- <sup>55</sup> Peluso G, Michelutti A, Bosello S, Gremese E, Tolusso B, Ferraccioli G. Clinical and ultrasonographic remission determines different chances of relapse in early and long standing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:172–5.
- <sup>56</sup> Martínez Ortega RM, Tuya Pendás LC, Martínez Ortega M, Pérez Abreu A, Cánovas AM. El coeficiente de correlación de los rangos de Spearman caracterización. *Rev haban cienc méd La Habana;* 2009; 8: 0-0.

---

<sup>57</sup>M Backhaus, GR Burmester, D Sandrock, *et al.* Prospective two year follow up study comparing novel and conventional imaging procedures in patients with arthritic finger joints. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:895-904.

<sup>58</sup> Martín E, Cantero S, Sánchez F, *et al.* Nuevas perspectivas en el tratamiento de la artritis reumatoide. *Farm Hosp (Madrid)* 2003; 27:360-70.

<sup>59</sup> Betancur JF, Martínez JP, Tobón GJ, Ochoa CD. El papel de la ultrasonografía para la evaluación subclínica de la artritis reumatoide en remisión. Revisión sistemática de la literatura. *REV COLOMB REUMATOL* 2015; 22:31-46.

<sup>60</sup> Naredo E, Möller I, Cruz A, Carmona L and Garrido J. Power Doppler Ultrasonographic Monitoring of Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2008; 58: 2248-56.

<sup>61</sup> Ceponis A, Onishi M, Bluestein HG, kalunian k, Townsend J, and kavanaugh A. Utility of the Ultrasound Examination of the Hand and Wrist Joints in the Management of Established Rheumatoid Arthritis . *Arthritis Care & Research*. 2014; 66: 236-44.