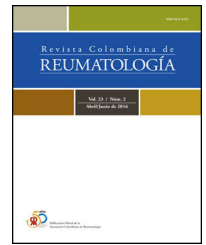




Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

www.elsevier.es/rcreuma



Investigación original

Correlación entre la actividad clínica por DAS-28 y ecografía en pacientes con artritis reumatoide



Liliana Uribe^{a,b,*}, Carmen Cerón^a, Pedro Amariles^b, Juan Fernando Llano^a, Margarita Restrepo^b, Nora Montoya^a, Luis Alonso González^{a,c}, Oscar Jair Felipe Díaz^a, Margarita Alejandra Saldarriaga^a y José A. Gómez-Puerta^{a,d}

^a Mediacarte S.A., Medellín, Colombia

^b Grupo de investigación, promoción y prevención farmacéutica, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

^c Sección de Reumatología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

^d Grupo de Inmunología Celular e Inmunogenética, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de febrero de 2016

Aceptado el 25 de mayo de 2016

On-line el 21 de agosto de 2016

Palabras clave:

Artritis reumatoide

Ultrasonografía

Hipertrofia sinovial

Power Doppler

R E S U M E N

Introducción: La artritis reumatoide es una enfermedad multifactorial, sistémica, crónica, autoinmune e inflamatoria, que afecta fundamentalmente las articulaciones. La ultrasonografía/ecografía ha demostrado utilidad en la detección de sinovitis subclínica; sin embargo, la mayoría de la evidencia disponible es en pacientes en remisión y la evidencia para la correlación con el índice de actividad clínica (DAS-28), en Colombia, es limitada.

Objetivos: Establecer la correlación entre la actividad clínica medida por DAS-28 y la ecografía, en pacientes con artritis reumatoide.

Materiales y métodos: Cuarenta pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide que iniciaron terapia biológica o leflunomida, fueron incluidos en el estudio descriptivo, longitudinal, prospectivo para evaluar la correlación entre el DAS-28 y la ecografía, en la consulta basal y a los 4 meses.

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

Conclusiones: La ecografía 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 con mejor rendimiento para la medición del grado de sinovitis en la artritis reumatoide.

© 2016 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: luribe@mediacarte.com.co (L. Uribe).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2016.05.002>

0121-8123/© 2016 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Correlation between clinical activity measured by DAS-28 and ultrasound in patients with rheumatoid arthritis

A B S T R A C T

Keywords:

Rheumatoid arthritis
Ultrasound
Synovial hypertrophy
Power Doppler

Introduction: Rheumatoid arthritis is a multifactorial, systemic, chronic, autoimmune, and inflammatory disease that mainly affects the joints. Ultrasound has shown to be useful in detecting subclinical synovitis; however, most of the available evidence is in patients on remission, and the evidence on a correlation with the clinical activity measured by DAS-28, in our midst, is limited.

Objective: To establish the correlation between clinical activity measured by DAS-28 and ultrasound in patients with rheumatoid arthritis.

Materials and methods: A total of 40 patients diagnosed with rheumatoid arthritis who were started on biological therapy or leflunomide were included in the descriptive, longitudinal, prospective study to evaluate the correlation between DAS-28 and ultrasound at baseline visit and 4 months later.

Results: A correlation was found between DAS-28 and ultrasound, both by using the gray-scale ($r=0.943$, $p<.01$) and the power Doppler ($r=0.946$, $p<.01$). There was also a correlation between the ultrasound DAS by grayscale and ultrasound DAS by power Doppler ($r=0.953$, $p<.01$).

Conclusions: Ultrasound is a useful tool for detecting sub-clinical inflammation and the results are conclusive when comparing the number of swollen joints in the clinical evaluation with the count obtained in the ultrasound assessment. Ultrasound evaluation suggests that the hands are the joints with better performance for measuring the grade of synovitis in rheumatoid arthritis.

© 2016 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U.

All rights reserved.

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad multifactorial, sistémica, crónica, autoinmune e inflamatoria, que afecta las articulaciones diartrodiales¹. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad incluyen artralgiás, rigidez matinal y sinovitis, ocasionando diversos grados de alteraciones y limitación funcional. La enfermedad tiene un curso progresivo; por tanto, la ausencia de tratamiento y control de la actividad de la enfermedad, conduce a lesión estructural articular, causando deformidad de la articulación. El deterioro físico y funcional, a corto y largo plazos, causa disminución de la calidad de vida y aumenta la morbimortalidad²⁻⁷.

El objetivo terapéutico ideal en la AR busca alcanzar y mantener la remisión clínica, y detener la progresión erosiva conservando la función física y la movilidad del paciente^{4,6,8}. En este contexto, la valoración del cumplimiento de los objetivos terapéuticos requiere de la determinación del nivel de actividad de la enfermedad, su progresión y la respuesta obtenida con una intervención particular. En este sentido, se han validado diferentes herramientas clínicas (índices de actividad compuestos), biomarcadores sanguíneos y técnicas de evaluación radiológica⁹, que son utilizados frecuentemente en los ensayos clínicos y en la práctica clínica, y que permiten evaluar el grado de actividad inflamatoria, la discapacidad funcional y el daño estructural residual.

Dentro de los índices compuestos de actividad clínica se encuentran el disease activity score (DAS-28), el Simplified

Disease Activity Index, el clinical disease activity score, entre otros. Dentro de las ayudas radiológicas se encuentra la radiografía convencional (rayos X), la cual es útil en el seguimiento a la progresión radiológica, mediante la aplicación de índices que evalúan las erosiones y la disminución del espacio articular. Por su parte, la ecografía (ECO) es una técnica de reciente uso que incluye el uso de imágenes en 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 realizada fácilmente en la práctica clínica habitual^{9,10}. Diferentes estudios han demostrado una alta sensibilidad en la detección de signos de inflamación en comparación con la evaluación clínica¹¹⁻¹³ y en la evaluación de la erosión ósea, en comparación con rayos X¹⁴.

La utilidad del DAS-28 ha sido cuestionada debido, entre otros aspectos, a 1) la subjetividad de la evaluación clínica, 2) la poca concordancia entre el número de articulaciones inflamadas (NAI) 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 y 6) el recuento de articulaciones es una evaluación indirecta de la inflamación en una articulación y difícilmente puede considerarse como una medida objetiva^{15,13}. Adicionalmente, en

algunos pacientes, en aparente remisión o baja actividad de la enfermedad por el DAS-28, se ha documentado actividad y progresión radiológica al ser valorados por técnicas de imagen como la ECO o la RM¹⁶⁻¹⁹. 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 articular¹³.

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 DAS-28, el Simplified Disease Activity Index y el clinical disease activity score^{4,20}. Por su parte, la ECO ha mostrado ser útil en la detección de sinovitis subclínica, relacionada con la actividad clínica de la enfermedad²¹. Sin embargo, la mayoría de la evidencia disponible proviene de pacientes en remisión clínica de la enfermedad^{12,22}; mientras que la información relacionada con la correlación de la actividad medida por DAS-28 y ECO con la progresión radiológica, en nuestro medio, es limitada⁹. Por ello, el objetivo de este trabajo fue evaluar la correlación entre la actividad clínica medida por DAS-28 y ECO, y como objetivo secundario la progresión radiológica (medida por rayos X) de pacientes con AR.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal, prospectivo en pacientes con AR, en la IPS Medicarte de Medellín, Colombia. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de AR, mayores de 18 años, que cumplieron los criterios de clasificación del ACR de 1987 (en pacientes con evolución de la AR \geq a 2 años) o los criterios del ACR y la EULAR del 2010 (en pacientes con evolución de la AR $<$ a 2 años) que acudieron a la IPS Medicarte en el periodo comprendido entre el 15/12/2013 al 27/05/2015, para iniciar terapia biológica o leflunomida dentro un programa de atención integral. Se excluyeron pacientes con síndromes de solapamiento, con procesos infecciosos activos, pacientes en embarazo o pacientes con procedimientos quirúrgicos recientes o programados.

Se definió una muestra no probabilística por conveniencia. Los pacientes ingresaron al estudio después de cumplir los criterios de selección (cohorte dinámica) y firmar el consentimiento informado.

Las variables se definieron de acuerdo con las 3 medidas de seguimiento estudiadas: actividad de la enfermedad por DAS-28, actividad de la enfermedad por ECO y progresión radiológica de acuerdo con el índice de Sharp/Van der Heijde (SVdH). Los pacientes fueron evaluados al ingreso del estudio y posteriormente a los 4 meses.

Valoración del DAS-28: para determinar la actividad de la enfermedad, se realizó el DAS-28 a todos los pacientes en la consulta basal y posteriormente a los 4 meses. El DAS-28 fue realizado por un reumatólogo de la IPS Medicarte que desconocía los resultados ecográficos. Durante la evaluación clínica, se determinó el número de articulaciones dolorosas (NAD) y el NAI mediante el recuento de 28 articulaciones, que incluyó las muñecas, metacarpofalángicas (MCF), interfalángicas proximales, 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 y la velocidad de sedimentación globular (VSG). Con estas variables se procedió al cálculo del DAS-28 según los lineamientos internacionales^{23,24}.

Los resultados obtenidos se interpretaron de acuerdo con las siguientes categorías^{2,4}: valores $<2,6$ se definieron como remisión de la enfermedad, valores $\geq 2,6$ y $<3,2$ se definieron como actividad baja de la enfermedad, valores $\geq 3,2$ y $<5,1$ se definieron como actividad moderada de la enfermedad, valores $\geq 5,1$ se definieron como alta actividad de la enfermedad.

Valoración de ecografía: a todos los pacientes se les realizó ultrasonografía (US) en la consulta basal y a los 4 meses. La ECO fue realizada por un reumatólogo especializado en la técnica (Carmen Cerón Villaquirán) y certificado por la EULAR para la realización de ECO musculoesquelética y que desconocía los resultados de DAS-28. Se utilizó un ecógrafo Esaote MyLab™ Class C. Las imágenes se analizaron para sinovitis por EG para determinar el grado de hipertrofia sinovial y se asoció a la técnica de PD para determinar el grado de actividad inflamatoria, relacionado con la actividad de la enfermedad.

Se realizó ECO a las articulaciones de las manos (muñecas, MCF e interfalángica proximal) usando una sonda de alta frecuencia lineal (6-18 MHz). Además, se realizó ECO de codos y rodillas usando una sonda de alta frecuencia lineal (4-13 MHz). Se siguieron los lineamientos de las guías EULAR para la realización de ECO musculoesquelética en reumatología^{11,25}.

Las imágenes fueron almacenadas digitalmente y posteriormente, el mismo reumatólogo que realizó la toma, efectuó 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 la siguiente escala de puntuación semicuantitativa⁹ (fig. 1).

Escala de grises: escala semicuantitativa de 0 a 3, donde grado 0: normal, no hay hipertrofia sinovial, ausencia de estructuras anecoicas, hiperecoicas o hipoecoicas; grado 1: leve hipertrofia sinovial (pequeña área anecoica o hipoecoica intraarticular que desplaza discretamente la cápsula articular); grado 2: moderada hipertrofia sinovial (área anecoica o hipoecoica intraarticular que desplaza discretamente la cápsula articular sin abombarla); grado 3: severa hipertrofia sinovial (área anecoica o hipoecoica intraarticular que desplaza discretamente la cápsula 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 3 puntos de señal, asociada a leve actividad inflamatoria; grado 2: moderada, más de 3 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 (NAS-EG), para hipertrofia sinovial, y el número de articulaciones con sinovitis por PD (NAS-PD), para actividad inflamatoria. Se consideró articulación con sinovitis aquella a la que se le hubiera asignado un puntaje diferente de 0 (puntaje de 1 a 3). Con el fin de calcular el DAS ecográfico por escala de grises (DASECO-EG) y DAS ecográfico por PD, las variables, NAS-EG y NAS-PD, fueron

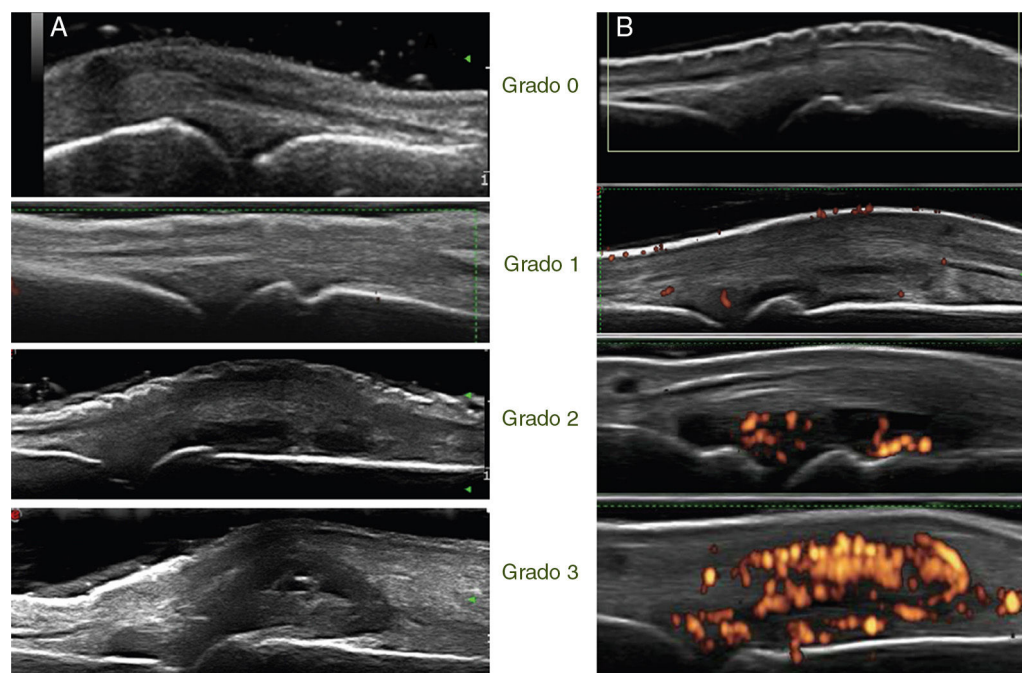


Figura 1 – Procedimiento general del estudio.

Imagen ecográfica de segunda MCF. A) Puntuación semicuantitativa en escala de grises. B) Puntuación semicuantitativa en Power Doppler.

reemplazadas en la fórmula del DAS-28 por el NAI. Los resultados obtenidos se interpretaron de la misma manera que el DAS-28^{26,27}.

Valoración de radiografía convencional (rayos X): como objetivo secundario se realizaron rayos X de manos y pies comparativos, bilateral en la consulta basal y a los 4 meses de seguimiento, en el centro 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. Los 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 168²⁸.

Análisis de datos: se realizó el análisis descriptivo de las variables cuantitativas (NAD, NAI, VSG, EGP, DAS-28, NAS-EG, NAS-PD, DASECOEG, DASECOPD, ISVdH). Posteriormente, se realizó la validación de supuestos de normalidad y homogeneidad de varianzas usando el test de Shapiro Wilk para $n < 50$. Se aplicó la prueba no paramétrica de Wilcoxon para 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 con la distribución de las variables y el número de muestra (muestras menores o iguales a 50). El análisis estadístico se realizó con el software estadístico SPSS, versión 22.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

Consideraciones éticas

El protocolo de este estudio se ajustó a lo establecido en la Resolución 8430 de 1993, del Ministerio de Salud de Colombia, siendo valorado como de riesgo bajo para los pacientes. En este sentido, el mismo fue aprobado por el Comité Técnico de Investigaciones de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias de la Universidad de Antioquia y por el Comité de Ética de la institución donde se atendieron los pacientes. La participación en el estudio fue voluntaria y los pacientes firmaron el consentimiento informado. La [figura 2](#) muestra el algoritmo general para el estudio, el cual se fundamenta en las consideraciones descritas previamente.

Resultados

Características de los pacientes

Se incluyeron 48 pacientes en el estudio, los cuales ingresaron al estudio entre el 15/12/2013 y el 27/05/2015. La data del seguimiento completo para DAS-28 y US se obtuvo en 40 pacientes. Los 8 pacientes restantes solo completaron una medición de DAS-28 y US, y fueron excluidos. En este sentido, el análisis de datos se realizó con los 40 pacientes que completaron la evaluación clínica y ecográfica.

Se realizaron radiografías de manos y pies en 34 pacientes; en 18 pacientes se obtuvo medición basal y a los 4 meses; 16 pacientes solo tuvieron una medición de rayos X basal y comparativas, y de seguimiento (7 medición basal y 9 medición a los 4 meses).

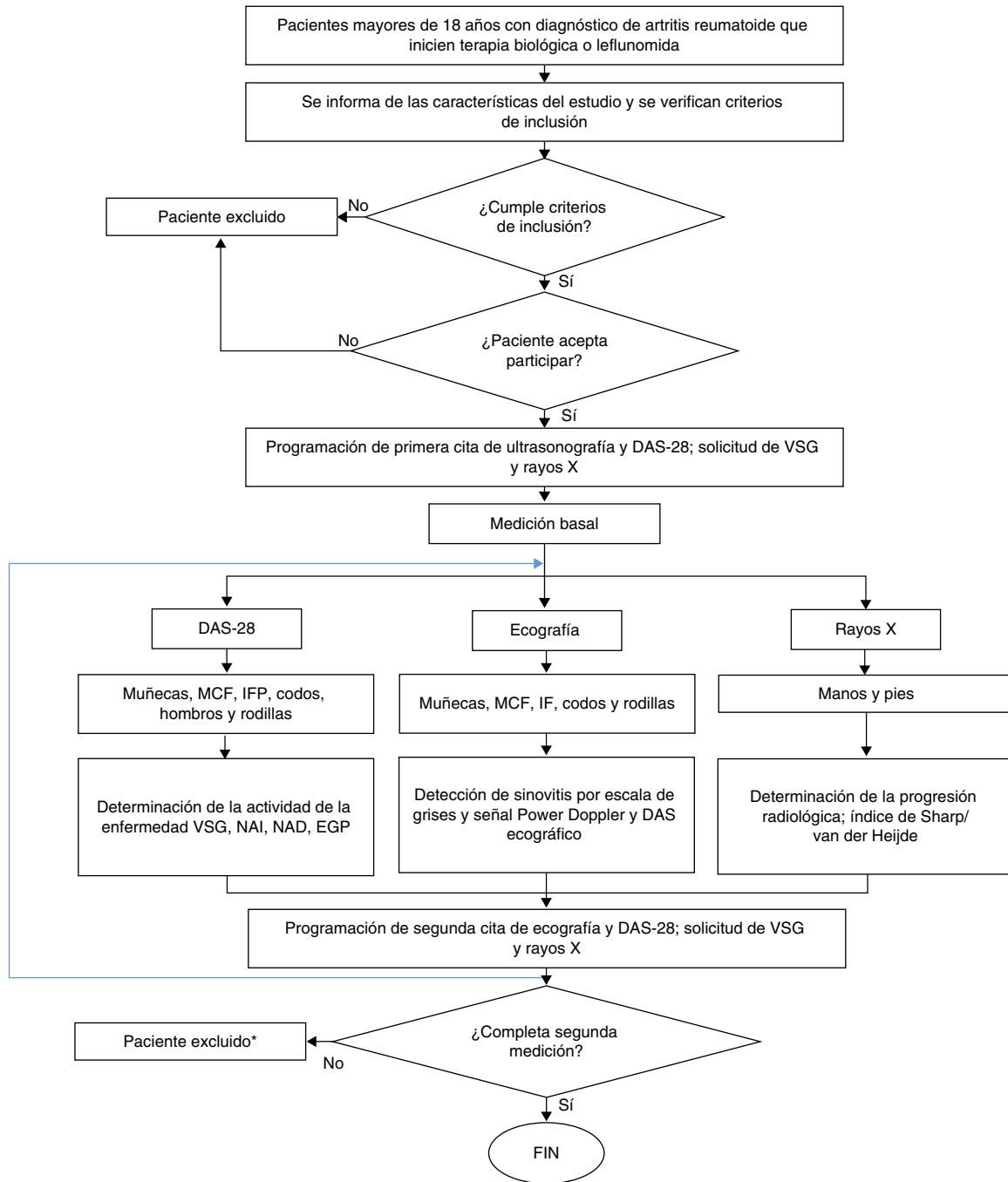


Figura 2 – Procedimiento general del estudio.

DAS-28: disease activity score; EGP: evaluación global del paciente; IFP: interfalángicas proximales; MCF: metacarpofalángicas; NAD: número articulaciones dolorosas; NAI: número articulaciones inflamadas; VSG: velocidad de sedimentación globular.

* Solamente se excluyeron los pacientes que no completaron las 2 mediciones de ecografía y DAS28.

La [tabla 1](#) muestra el resumen de las características socio-demográficas de los pacientes. El 87,5% de los pacientes eran mujeres y el 12,5% hombres, con una edad (media \pm DE) de $51,5 \pm 12,8$ años y un tiempo de duración de la enfermedad de (media \pm DE) $10,4$ años $\pm 7,2$. 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. De los pacientes en terapia biológica 4 (17,4%) se encontraban en monoterapia y 19 pacientes (82,6%) en terapia combinada con DMARD.

Evolución de los parámetros clínicos y ecográficos: la [tabla 2](#) 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

Tabla 1 – Características generales de los pacientes

Número de pacientes	40
Edad (años), media \pm DS	51,5 \pm 12,8
Sexo, femenino (%)	35 (87,5)
Duración de la enfermedad (años), media \pm DS	10,4 \pm 7,2
Número de pacientes que iniciaron terapia biológica (%)	23 (57,5)
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)
Número de pacientes que iniciaron leflunomida (%)	17 (42)
Terapias concomitantes	
Metotrexato número, (%)	24 (60)
Leflunomida número, (%)	16 (40)
Antimaláricos ^a número, (%)	14 (35)
AINE número, (%)	15 (37,5)
Corticosteroides ^b número, (%)	31 (77,5)

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; DS: desviación estándar.

^a Los antimaláricos incluyen a la cloroquina e hidroxicloroquina.

^b Corticosteroides incluyen prednisona y deflazacort.

una media \pm DS, para el DAS-28, 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 observó 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. En este sentido, a los 4 meses, la mayoría de los pacientes se encontraba en remisión y baja actividad de la enfermedad.

En cuanto al conteo articular, la media \pm DE 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.

A la evaluación ecográfica se observa que las muñecas son las articulaciones con mayor puntuación por EG con una media \pm DS de 1,73 \pm 1,11 para la muñeca derecha y de 1,93 \pm 1,12 para la muñeca izquierda en la medición basal y de 1,80 \pm 1,04 para la muñeca derecha y de 1,80 \pm 1,20 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 0,80 para la muñeca derecha y de 0,75 \pm 0,81 para la muñeca izquierda en la medición basal y de 0,70 \pm 0,85 para la muñeca derecha y de 0,78 \pm 0,83 para la muñeca izquierda a los 4 meses. Dentro de las articulaciones MCF, se observa que la segunda MCF, tanto izquierda como derecha son a las que se les asignó mayor puntuación tanto en EG como PD. La [tabla 3](#) muestra los resultados de la evaluación ecográfica relacionados con la puntuación semicuantitativa asignada a las articulaciones evaluadas tanto en escala de grises como en PD, se muestran los resultados de las articulaciones del

Tabla 2 – Curso de los parámetros clínicos y ecográficos en la evaluación basal y a los 4 meses

	Medición basal	Medición a los 4 meses
DAS-28		
Media \pm DS	3,33 \pm 1,97	2,35 \pm 1,55
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)
DASECOEG		
Media \pm DS	3,75 \pm 1,68	2,90 \pm 1,45
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)
DASECOPD		
Media \pm DS	3,38 \pm 1,76	2,63 \pm 1,55
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)
NAD		
Media \pm DS	8,03 \pm 10,41	3,83 \pm 7,35
NAI		
Media \pm DS	2,63 \pm 3,86	1,15 \pm 2,14
NASEG		
Media \pm DS	7,43 \pm 3,53	6,15 \pm 3,89
NASPD		
Media \pm DS	3,58 \pm 3,21	3,03 \pm 2,80
VSG		
Media \pm DS	18,83 \pm 18,36	16,50 \pm 15,64
EGP		
Media \pm DS	36,63 \pm 35,04	26,75 \pm 26,64

DAS-28: disease activity score; DASECOEG: DAS ecográfico por escala de grises; DASECOPD: DAS ecográfico por Power Doppler; EGP: evaluación global del paciente; 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.

lado derecho; se obtuvieron resultados similares para las articulaciones del lado izquierdo.

Se comprobaron los supuestos de normalidad de las variables mediante el test de Shapiro-Wilk usada para $n < 50$. 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). Debido a que la mayoría de las variables no cumplieron el supuesto de normalidad, se aplicó la prueba no paramétrica de Wilcoxon para muestras relacionadas (medidas repetidas).

La [tabla 4](#) muestra los resultados de la prueba de Wilcoxon. Se encontraron resultados estadísticamente significativos para el DAS-28 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 3 – Resultados evaluación ecográfica

	Puntaje escala de grises		Puntaje Power Doppler	
	Medición basal	Medición a los 4 meses	Medición basal	Medición a los 4 meses
Muñeca Media \pm DS	1,73 \pm 1,11	1,80 \pm 1,04	0,65 \pm 0,80	0,70 \pm 0,85
2. ^a MCF Media \pm DS	1,38 \pm 1,19	0,90 \pm 1,11	0,60 \pm 0,93	0,35 \pm 0,77
3. ^a MCF Media \pm DS	1,28 \pm 1,15	0,98 \pm 1,19	0,50 \pm 0,88	0,63 \pm 1,13
4. ^a MCF Media \pm DS	0,88 \pm 1,11	0,78 \pm 1,07	0,38 \pm 0,77	0,38 \pm 0,87
5. ^a MCF Media \pm DS	0,85 \pm 1,00	0,55 \pm 0,96	0,30 \pm 0,72	0,25 \pm 0,67
2. ^a IF Media \pm DS	0,15 \pm 0,54	0,10 \pm 0,50	-	0,08 \pm 0,47
3. ^a IF Media \pm DS	0,05 \pm 0,32	0,18 \pm 0,59	0,03 \pm 0,16	0,08 \pm 0,35
4. ^a IF Media \pm DS	0,05 \pm 0,22	0,08 \pm 0,27	-	-
5. ^a IF Media \pm DS	0,10 \pm 0,50	0,10 \pm 0,38	0,10 \pm 0,50	-
Codo Media \pm DS	0,54 \pm 0,82	0,50 \pm 0,92	0,38 \pm 0,75	0,18 \pm 0,51
Rodilla Media \pm DS	0,95 \pm 1,12	0,74 \pm 1,06	0,23 \pm 0,49	0,16 \pm 0,44

DS: desviación estándar; IF: interfalángica; MCF: metacarpofalángica. Los valores en los que se indica (-) corresponden a variables que tuvieron puntuación de 0 para todas las mediciones.

Tabla 4 – Prueba de Wilcoxon para las variables clínicas, ecográficas y de progresión radiológica

Variable	Medición basal		4 meses		Wilcoxon (valor de p)
	Mediana	Rango intercuartil (25%-75%)	Mediana	Rango intercuartil (25%-75%)	
DAS-28	3,0	1-4	2,0	1-4	0,009
DASECOEG	3,5	2-5	3,0	2-5	0,009
DASECOPD	3,0	2-4	2,0	2-4	0,026
NAI	0,50	0-2	0	0-2	0,017
NASEG	7,0	4-9	6	4-9	0,071
NASPD	3,0	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; ISVdH: índice de Sharp/Van der Heide; NAI: número de articulaciones inflamadas; PD: Power Doppler; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Se determinó la correlación de Spearman para las variables clínicas, ecográficas y radiológicas en el tiempo total. Se encontró una alta correlación positiva entre el DAS-28 y el DAS ecográfico en escala de grises (DASECOEG), $r=0,943$, $p<0,01$; entre el DAS-28 el DAS ecográfico por PD (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 DAS-28 y el NAI detectadas en la evaluación clínica, $r=0,740$, $p<0,01$ y el número de articulaciones con sinovitis por EG (NASEG) y por PD (NASPD), $r=0,570$, $p<0,01$.

Como medida adicional, se determinó la correlación con la progresión radiológica medida por el índice SVdH, en 34 pacientes. No obstante, no se encontró correlación con ninguna de las variables clínicas ni ecográficas.

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 DAS-28 y el 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 moderada entre el DAS-28 y el NAI detectadas en

la evaluación clínica, $r=0,749$, $p<0,01$; también se encontró correlación positiva moderada para el número de articulaciones con sinovitis por EG (NASEG) y por PD (NASPD), $r=0,570$, $p<0,01$.

La [tabla 5](#) muestra los resultados de la correlación de Spearman en el tiempo total, basal y a los 4 meses para las variables clínicas, ecográficas y de progresión radiológica.

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 AR¹¹.

El DAS-28 es la herramienta clínica más utilizada para la evaluación y monitorización 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

Tabla 5 – Correlación de Spearman para las variables clínicas, ecográficas y radiológicas

Variables	Total			Basal			A los 4 meses		
	r	p	N	r	p	N	r	p	N
DAS-28-DASECOEG	0,943	< 0,01*	80						
DAS-28-DASECOPD	0,946	< 0,01*	80						
DAS-28-NAI	0,740	< 0,01*	80	0,710	< 0,01*	40	0,749	< 0,01*	40
DAS-28-NASEG	0,082	0,467	80	-0,163	0,315	40	0,275	0,086	40
DAS-28-NASPD	0,071	0,529	80	-0,075	0,647	40	-0,160	0,426	40
DASECOEG-DASECOPD	0,953	< 0,01*	80						
NAI-NASEG	0,115	0,308	80	-0,161	0,321	40	0,381	0,015**	40
NAI-NASPD	0,211	0,060	80	0,152	0,348	40	0,231	0,151	40
NASEG-NASPD	0,570	< 0,01*	80	0,495	< 0,01*	40	0,666	< 0,01*	40
DAS-28-ISVDH	-0,069	0,628	52	-0,065	0,757	25	-0,160	0,426	27
DASECOEG-ISVDH	0,000	0,999	52						
DASECOPD-ISVDH	-0,020	0,889	52						
NAI-ISVDH	-0,105	0,461	52	-0,028	0,894	25	-0,324	0,099	27
NASEG-ISVDH	0,153	0,279	52	0,300	0,145	25	0,067	0,738	27
NASPD-ISVDH	0,133	0,349	52	0,186	0,372	25	-0,017	0,933	27

DAS-28: disease activity score; ISVDH: índice de Sharp/Van der Heijde; 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.

* Correlación estadísticamente significativa para $p < 0,01$.

** Correlación estadísticamente significativa para $p < 0,05$.

común en países como Estados Unidos y España²⁹. 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 los 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% a las mujeres y 0,2% a los hombres³⁰. Estudios realizados en Latinoamérica han mostrado prevalencias de 0,46% para Brasil, 0,3% para México y 0,2% para Argentina³¹. Actualmente, se está realizando un estudio sobre la prevalencia de enfermedades reumáticas en población colombiana con datos aún no publicados. 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 haya una extensión superior de las secuelas y de la proliferación sinovial, y se hace importante determinar el grado de actividad de las lesiones⁴.

El DAS-28 se calculó para establecer la actividad clínica de la enfermedad a la consulta basal y a los 4 meses y se realizó evaluación ecográfica, tanto por EG (para determinar la presencia de derrame articular o hipertrofia sinovial) y por PD (para evaluar la actividad inflamatoria) en la consulta basal y a los 4 meses.

Relacionado con la evaluación clínica de la actividad de la enfermedad por medio del DAS-28, en la consulta basal el 50% de los pacientes se encontraba en remisión y en baja actividad de la enfermedad; mientras que a los 4 meses el valor alcanzó el 62% de los pacientes. Los resultados para los DAS ecográficos fueron similares, destacándose un aumento en el porcentaje de pacientes con 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 DAS-28, el DASECOEG, el DASECOPD y el NAI, lo que sugiere que estas herramientas de seguimiento fueron sensibles al cambio y, por tanto, de utilidad en la evaluación de mejoría en 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 inflamadas que no son detectadas en la evaluación clínica, lo cual brindaría al especialista información para las intervenciones terapéuticas necesarias para alcanzar los objetivos terapéuticos. Sin embargo, este resultado requeriría ser verificado en un estudio con un número mayor de pacientes y un periodo de seguimiento más amplio.

Se evaluó la correlación entre las variables de actividad de la enfermedad, medidas por DAS-28 y US, y la progresión radiológica, medida por el índice SvDh, encontrándose una correlación positiva excelente entre el DAS-28 y el DAS ecográfico, tanto en escala de grises (DASECOEG) como por PD (DASECOPD), pero no se encontró correlación con la progresión radiográfica de la enfermedad, explicado, en parte, por el corto tiempo de seguimiento del estudio, que dificulta la detección de cambios radiológicos y al bajo número de pacientes incluidos en el estudio. Estos resultados son similares a los reportados por Mandl et al.²⁶, quienes evaluaron las propiedades metrológicas de los índices compuestos de actividad de enfermedad para AR, utilizando información de la evaluación clínica y ecográfica en EG y PD, y, con ello, clasificaron a los pacientes según la actividad de la enfermedad. Este estudio tampoco encontró diferencia significativa entre el DAS-28

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 DAS-28 y, por ello, el conteo de NAI y articulaciones dolorosas no generan grandes modificaciones al resultado final del DAS^{15,29}.

Por otro lado, cuando se realizó la correlación entre el NAI a la evaluación clínica, con el conteo ecográfico de articulaciones con sinovitis no se encontró correlación entre dichas variables. Por ello, se podría establecer que la US podría detectar articulaciones con sinovitis (tanto a la evaluación por EG como a la evaluación por PD) no detectadas durante la evaluación clínica; característica que ha sido reconocida como una de las principales ventajas de la US, favoreciendo la detección de inflamación con mayor facilidad que los índices compuestos. En esta dirección, varios estudios han mostrado la utilidad de la US, especialmente asociada a PD, en la detección de sinovitis subclínica²¹, lo cual es útil en la toma de decisiones terapéuticas. Además, ha demostrado una mejor capacidad de discriminar pacientes con una progresión en el daño estructural de los que no la presentan, 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-efectividad³². De manera similar, se han descrito en la US puntuaciones altas en la EG, la señal PD e incluso erosiones en etapas tempranas en artritis inflamatorias indiferenciadas, las cuales tienen un mayor riesgo de desarrollar AR ante la presencia de uno o más de estos signos ecográficos⁹.

Naredo et al.¹¹, 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 antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF α) en la AR, mostró la utilidad de la US para monitorizar la respuesta de la actividad inflamatoria. La persistencia de señal PD sinovial tendría un valor predictivo de la progresión radiológica en pacientes con AR establecida, quienes son tratados con agentes anti-TNF α ³³.

La evaluación ecográfica mostró que las muñecas y la segunda MCF son las articulaciones que presentaron mejor rendimiento para la evaluación de la sinovitis, tanto por EG como por PD. Estos resultados coinciden con la caracterización de la AR como una enfermedad inflamatoria que afecta principalmente articulaciones pequeñas de las manos y los pies^{4,7}. Ceponis et al.³⁴, evaluaron la utilidad de la US en manos y muñecas de pacientes con AR para establecer la actividad inflamatoria en pacientes con AR y encontraron que la realización de US en las muñecas y en la segunda y tercera MCF fue 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, los signos tempranos de inflamación del extensor carpi ulnaris tienen un valor predictivo alto para

el desarrollo de daño erosivo en la AR³⁵. Además, el uso de US en AR temprana puede ser útil en la definición de remisión clínica, debido a su capacidad de identificar inflamación subclínica en pacientes considerados en remisión; además, la presencia de señal PD positiva indica un aumento en el riesgo de recaídas y progresión de la enfermedad. Lo que indica que la US puede ser de gran utilidad en la clasificación de pacientes de acuerdo con su actividad inflamatoria, lo que permitirá la instauración de medidas farmacológicas en pro de dar cumplimiento a los objetivos terapéuticos de la enfermedad⁹.

Aunque se ha descrito la utilidad de la US en la evaluación de cambios estructurales e inflamatorios, la mayoría de los estudios se han centrado en evaluar sinovitis y erosiones, ignorando otros aspectos fundamentales en la AR, como son la tenosinovitis, la bursitis, los cambios en el cartílago, entre otros. Además, actualmente no hay consenso sobre un sistema óptimo único de puntuación ni en las articulaciones que deben ser evaluadas; la escala semicuantitativa es una de las más utilizadas en la mayoría de los estudios y las articulaciones comúnmente evaluadas incluyen la segunda metacarpofalángica y las muñecas. Por ello, la US, al ser una herramienta con gran capacidad para evaluar de forma más precisa las anomalías articulares, favorecería la clasificación de aparentes remisiones clínicas. La presencia de sinovitis subclínica puede ser considerada como un signo de posible progresión de la AR que necesita ser monitorizado, con el fin de proporcionar información de utilidad al reumatólogo para la toma de decisiones terapéuticas^{30,15}.

Los resultados y conclusiones de este trabajo deben interpretarse con precaución, debido a las limitaciones propias del estudio. En este sentido, nuestro estudio es observacional, con una cohorte de 40 pacientes y con un seguimiento a corto plazo a pesar de que la US no es una técnica diagnóstica ampliamente extendida en nuestro medio y que no es utilizada de forma rutinaria en la práctica clínica, nuestro estudio refleja la alta sensibilidad al cambio de esta técnica diagnóstica e invita a su utilización de forma más generalizada en la práctica ambulatoria de la reumatología.

Es importante resaltar que este es un estudio descriptivo de 2 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 con la progresión radiológica. Sin embargo, el presente estudio se destaca por la inclusión de pacientes con AR independiente de su actividad clínica y el seguimiento durante un periodo de 4 meses utilizando 3 herramientas importantes en la práctica reumatológica y con un rigor metodológico adecuado para las variables analizadas durante el seguimiento.

Conclusiones

La US en escala de grises y asociada a PD identifica un mayor NAI (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 correlación no se encontró correlación entre el número de articulaciones inflamadas en la evaluación

clínica con las articulaciones inflamadas por US. Pero sí hubo correlación cuando las articulaciones inflamadas detectadas por US se reemplazaron en la fórmula del DAS-28.

El DAS-28, el DASECOEG, el DASECOPD y el NAI son herramientas útiles para evaluar el cambio en la actividad de la enfermedad a los 4 meses. Por su parte, no se identificó correlación entre los resultados clínicos y ecográficos y la progresión radiológica, es necesario estudios a largo plazo que evalúen esta relación.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado.

José A. Gómez-Puerta recibe apoyo de Colciencias (convocatoria 656 de 2014).

BIBLIOGRAFÍA

- Kourilovitch M, Galarza-Maldonado C, Ortiz-Prado E. Diagnosis and classification of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* 2014;48-49:26-30.
- Farheen K, Agarwal SK. Assessment of disease activity and treatment outcomes in rheumatoid arthritis. *J Manag Care Pharm.* 2011;17(9-b):S9-13.
- Rodríguez V, Cáliz R, Álvaro-Gracia JM, Marengo JL, Mulero J, Tornero 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.
- 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 [citado 4 Ago 2015]. Disponible en: <http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/dicGUIPCAR.2011.V7.pdf>
- Jeffery RC. Clinical features of rheumatoid arthritis. *Medicine.* 2014;42:231-6.
- Davis JM 3rd, Matteson EL. American College of Rheumatology; European League Against Rheumatism. My treatment approach to rheumatoid arthritis. *Mayo Clin Proc.* 2012;87:659-73.
- Shanahan EM, Smith MD. Rheumatoid arthritis, disability and the workplace. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 1999;13:675-88.
- Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:631-7.
- Rizzo C, Ceccarelli F, Gattamelata A, Vavala C, Valesini G, Iagnocco A. Ultrasound in rheumatoid arthritis. *Med Ultrason.* 2013;15:199-208.
- Tan YK, Conaghan PG. Imaging in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011;25:569-84.
- 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.
- Ozdogmen S, Ozdemir H, Kiris A, Bozgeyik Z, Ardicoglu O. Clinical evaluation and power doppler sonography in rheumatoid arthritis: evidence for ongoing synovial inflammation in clinical remission. *South Med J.* 2008;101:240-5.
- 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 DAS28. *Rheumatology.* 2012;51:120-8.
- Rahmani M, Chegini H, Najafzadeh 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.
- 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.
- Dejaco C, Duftner C, Wipfler-Freissmuth E, Weiss H, Graninger WB, Schirmer M. Ultrasound-defined remission and active disease in rheumatoid arthritis: association with clinical and serologic parameters. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;41:761-7.
- Østergaard M. Imaging in rheumatoid arthritis—status and recent advances for magnetic resonance imaging, ultrasonography, computed tomography and conventional radiography. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22:1019-44.
- Hameed B, Pilcher J, Heron C, Kiely PD. The relation between composite ultrasound measures and the DAS28 score, its components and acute phase markers in adult RA. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47:476-80.
- Salomon-Escoto KI, Gravalles EM, Kay J. Assessment of control of rheumatoid arthritis disease activity. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011;25:497-507.
- Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, 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.
- Kawashiri SY, 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.
- Scire CA, Montecucco C, Codullo V, Epis O, Todoerti M, Caporali R. Ultrasonographic evaluation of joint involvement in early rheumatoid arthritis in clinical remission: power Doppler signal predicts short-term relapse. *Rheumatology.* 2009;48:1092-7.
- 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.
- 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.

25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Bruynesteyn K, van der Heijde D, Boers M, van der Linden S, Lassere M, van der Vleuten C. The Sharp/van der Heijde method out-performed the Larsen/Scott method on the individual patient level in assessing radiographs in early rheumatoid arthritis. *J Clin Epidemiol.* 2004;57:502-12.
29. Backhaus M, Burmester GR, Sandrock D, Loreck D, Hess D, Scholz A. 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.
30. Martín-Alcalde E, Cantero-Blanco S, Sánchez-García FJ, Gómez-Castillo JJ. Nuevas perspectivas en el tratamiento de la artritis reumatoide. *Farm Hosp (Madrid).* 2003;27:360-70.
31. Latin American Rheumatology Associations of the Pan American League of Associations for Rheumatology (PANLAR); Grupo Latinoamericano de Estudio de Artritis Reumatoide (GLADAR). First Latin American position paper on the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2006;45:ii7-ii22.
32. 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.
33. Naredo E, Möller I, Cruz A, Carmona L, 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.
34. Ceponis A, Onishi M, Bluestein HG, kalunian k, Townsend J, 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.
35. Lillegraven S, Bøyesen P, Hammer HB, Østergaard M, Uhlig T, Sesseng S, et al. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:2049-50.