

SINOVITIS SUBCLINICA DETECTADA POR ECOGRAFÍA COMO PREDICTOR DE PROGRESIÓN A ARTRITIS REUMATOIDE TEMPRANA EN PACIENTES CON ARTRALGIAS EN RIESGO DEFINIDAS POR EULAR, DESDE LA ATENCIÓN PRIMARIA

Oscar Sedano¹, Daphne Rivero¹, Karim Díaz¹, Aracely Mendoza¹,
Víctor Flores¹, Nohelia Boza¹, Jorge López¹, Jessica Sedano¹

¹ Escuela de ecografía ECOSERMEDIC. Hospital Marino Molina Scippa. EsSalud. PERÚ.

Correspondencia

Oscar Sedano
ecomsk777@gmail.com

OBJETIVO

Determinar si la sinovitis subclínica detectada por ecografía (ECO) se asocia a progresión a AR (Artritis Reumatoide) o AI (Artritis Inflamatoria), en pacientes con artralgia en riesgo de progresión a AR definida por EULAR, con factor reumatoide o ACCP positivo en centro de atención primaria en Perú.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio longitudinal prospectivo, donde pacientes consecutivos, con artralgias en riesgo de progresión a AR o AI definidas por EULAR (≥ 4) y anti péptidos citrulinados cíclicos (APCC) y/o factor reumatoide (FR) + (3N), fueron seguidos durante un año. El examen físico fue extendido con la ECO completa en escala de grises (EG) (Grado ≥ 1) y señal doppler de poder (Grado ≥ 2), con score G7, realizado para detectar sinovitis subclínica. Se aplicó el modelo para progresión a AI y algoritmo ecográfico focalizado.

RESULTADOS

62 pacientes con artralgias (48 mujeres, edad promedio, 31 años) fueron seguidos a los 3,6,8 y 12 meses; 24 casos (39%), desarrollaron AI después de 6 meses, 28 (45%) a 8 meses. Al año 31 (50 %), que tenían sinovitis con señal doppler de poder (Grado ≥ 2), cumplieron criterios ACR/EULAR del 2010 para AR.

CONCLUSIONES

Sinovitis subclínica detectadas por ecografía con señal doppler de poder (Grado ≥ 2), puede predecir la progresión a artritis inflamatoria o AR Temprana en pacientes con artralgias en riesgo, definidas por EULAR, con

artralgias en riesgo, definidas por EULAR, con anticuerpos anti-CCP positivos sin sinovitis clínica y ser útil para intervención terapéutica temprana, evitando discapacidad y carga de enfermedad a largo plazo. Se necesitan estudios longitudinales y multicéntricos para determinar validez del algoritmo ecográfico que proponemos desde la atención primaria en el Perú y Latinoamérica.

Objective: To determine if subclinical synovitis detected by ultrasound (US) is associated with progression to RA (Rheumatoid Arthritis) or IA (Inflammatory Arthritis), in patients with arthralgia at risk of progression to RA defined by EULAR, with positive rheumatoid factor or ACCP in a primary care center in Peru.

Material and Methods: Prospective longitudinal study, where consecutive patients, with arthralgia at risk of progression to RA or LA defined by EULAR (≥ 4) and anti-cyclic citrullinated peptides (APCC) and / or rheumatoid factor (RF) + (3N), they were followed for a year. The physical examination was extended with the complete ECHO in gray scale (GA) (Grade ≥ 1) and power Doppler signal (Grade ≥ 2), with a G7 score, is performed to detect subclinical synovitis. The model for progression to LA and a focused ultrasound algorithm was applied.

Results: 62 patients with arthralgia's (48 women, mean age, 31 years) were followed up at 3,6,8 and 12 months; 24 (39%) cases developed LA after 6 months, 28 (45%) after 8 months. At year 31 (50%, who had synovitis with power Doppler signal (Grade ≥ 2), met the 2010 ACR / EULAR criteria for RA.

Conclusions: Subclinical synovitis detected by ultrasound with power Doppler signal (Grade ≥ 2), can predict the progression to inflammatory arthritis or early RA in patients with arthralgia's at risk, defined by EULAR, with positive anti-CCP antibodies without clinical synovitis and be useful for early therapeutic intervention, avoiding disability and long-term disease burden. Longitudinal and multicenter studies are needed to determine the validity of the ultrasound algorithm that we propose from primary care in Peru and Latin America.

La artritis reumatoide (AR), como problema de salud en el mundo actual, es una enfermedad

inflamatoria autoinmune crónica con una predominancia por las mujeres, y se estima que afecta al 1% de la población. La inflamación de la sinovia conlleva a la destrucción del hueso, tendones y del cartílago, siendo las articulaciones de las manos y los pies las primeras en afectarse. La progresión de la AR es variable, algunas veces puede ser leve (con remisión espontánea) permaneciendo sin diagnosticar, o puede tener una evolución rápidamente progresiva y discapacitante. La mayoría de los pacientes se presentan a los hospitales con una forma intermedia de AR, en la que se producen episodios de exacerbación. El monitoreo frecuente de la actividad de la enfermedad permite la adopción de medidas terapéuticas apropiadas de manera oportuna. El control estrecho de la actividad de la enfermedad previene la progresión radiográfica. En el Reino Unido los reumatólogos son consultados frecuentemente por pacientes con anticuerpos anti péptidos citrulinados cíclicos (APCC) + en la fase de artralgias previa a la artritis y con frecuencia tratan a estos pacientes con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) sintéticos, guiados por los hallazgos de ECO (1) . Si este enfoque pragmático es apropiado, se debe probar en ensayos clínicos que evalúen su capacidad para prevenir complicaciones de AR, y aplicarse en nuestro país y otros países de Latinoamérica.

La señal doppler de poder (PD) de la ecografía articular es predictiva para el desarrollo de la artritis inflamatoria (AI) en pacientes con anticuerpos anticíclicos citrulinados proteína positivos (ACCP +), con síntomas musculoesqueléticos (MSK) pero sin sinovitis clínica (SC) (2). Datos anteriores mostraron un aumento tardío en la inflamación articular evidenciado por ecografía (ECO) antes del desarrollo de la artritis, lo que sugiere que podría detectarse una fase subclínica de sinovitis (3).

Se ha demostrado que las técnicas de imagen pueden detectar la sinovitis antes de su aparición clínica y podrían ser útiles para identificar a las personas con riesgo de Artritis Inflamatoria (AI) o Artritis Reumatoide (AR) (4,5). Resonancia Magnética (RM) y Ecografía (ECO) están disponibles en la clínica de reumatología diaria. La RM tiene la desventaja de que consume mucho tiempo, lo que limita el número de

articulaciones que pueden evaluarse. Además, la RM es costosa y no es accesible para todos (por ejemplo, contraindicado en pacientes con marcapasos, y prótesis articulares). ECO es más flexible, económica, sólidamente validada y se aplica fácilmente en la clínica. Nuestro estudio de cohorte, concurrente (selección de pacientes, seguimiento y desenlace), descriptivo, prospectivo en pacientes sucesivos con ARTRALGIAS, que llegan a un hospital de primer nivel de atención, es innovador y original, primero en el Perú. Nuestro objetivo es determinar la utilidad de la ECO para identificar qué pacientes con artralgia, con Factor Reumatoide (FR +) y/o anticuerpo anti péptido citrulinado cíclico positivo (APCC +), desarrollarán clínicamente AI o AR aparente dentro de 1 año, realizando el examen clínico extendido con la ECO para detectar sinovitis subclínica desde la primera consulta que agregada a las variables demográficas y clínicas, podrá ayudar para una inmediata toma de decisiones terapéuticas y disminuir la carga de enfermedad en el largo plazo, evitando discapacidades. Proponemos un Algoritmo para la práctica clínica diaria.

El enfoque actual propuesto para identificar a las personas con riesgo de artritis reumatoide (AR) en un entorno de atención primaria, es una tendencia mundial y mejor si es en fase subclínica (6,7)

Diversos autores coinciden en que la atención primaria suele ser el primer punto de contacto para los pacientes con AR cuando desarrollan síntomas inicialmente. Por esta razón, están de acuerdo en que los médicos generales capacitados, están bien posicionados para participar en las estrategias de detección para identificar a las personas en riesgo de progresar a la AR. (8)

Vega-Morales et al, abogan por la prueba de compresión (prueba de compresión de Gaenslen) como una herramienta de detección para ayudar a los médicos de cabecera a identificar a las personas en riesgo para derivarlas a un reumatólogo. La justificación de la prueba de compresión es que la compresión de las articulaciones metacarpofalángicas (MCP) evoca dolor en un individuo con sinovitis activa. Estamos de acuerdo en que la prueba de

compresión es útil para identificar la artritis temprana (9), pero su sensibilidad es limitada y es posible que deba combinarse con otras pruebas de detección para que sea lo suficientemente discriminativa (10). Sin embargo, es barato, rápido y fácil de realizar y, por lo tanto, es una prueba adecuada para el médico de cabecera que sospecha que un paciente puede haber desarrollado AR. Automatización de la prueba de compresión, propuesta por Vega-Morales et al. (7) de hecho puede tener un papel en este entorno. Si la prueba de compresión es lo suficientemente sensible como para identificar la sinovitis subclínica detectada por ultrasonido, será una pregunta importante a tratar, más adelante.

A pesar de su uso en la artritis temprana, argumentaríamos que la prueba de compresión es inapropiada para identificar individuos en riesgo, incluidos aquellos con sinovitis inminente, pero aún no establecida. Este importante grupo, que tiene factores de riesgo para la AR (incluida la autoinmunidad sistémica) pero que crucialmente no tiene artritis, debe identificarse antes de que se desarrolle la sinovitis para poder beneficiarse de una posible intervención preventiva. En línea con esto, la definición del grupo de trabajo EULAR para la artralgia sospechosa de progresión a AR tiene como objetivo identificar grupos de pacientes homogéneos que corren el riesgo de desarrollar artritis antes de que progresen a AR (11)

La prueba de anticuerpos contra el péptido citrulinado anticíclico (PCC) en personas que se presentan a su médico de cabecera con una nueva queja musculoesquelética puede identificar efectivamente a las personas con alto riesgo de desarrollar AR, antes del inicio de la sinovitis, y sin la necesidad de una evaluación especializada. (2). En aquellos que tienen una prueba anti-CCP positiva, una evaluación de riesgo adicional usando pruebas clínicas, serológicas y de imagen puede cuantificar el riesgo de progresión a artritis con mayor precisión (12). Por lo tanto, los individuos en riesgo pueden ser seguidos en estudios longitudinales y estratificados para una intervención adecuada al riesgo. Será necesario determinar la rentabilidad de este enfoque, pero debe considerarse en el contexto correcto; Puede ser un avance clave para prevenir una

enfermedad asociada con una considerable morbilidad, tratamiento y costos sociales (13)

Vega-Morales et al, resaltan el paradigma cambiante de la AR temprana. El concepto de enfermedad temprana está cambiando de artritis temprana a pre-artritis, mientras que el objetivo cambia de remisión temprana a prevención. Como tal, se requieren nuevos enfoques de detección. Estos deben identificar efectivamente a las personas en riesgo antes del inicio de la sinovitis para que la prevención de la erosión ósea sea factible.

Determinar rol de ecografía para predecir qué pacientes con artralgias con Factor Reumatoide (FR +) y/o anticuerpo anti péptido citrulinado cíclico (APCC +), progresan a AI o AR dentro de 1 año, es la motivación para realizar el presente estudio y aportar un algoritmo para el uso de la herramienta ecográfica, según la revisión realizada y a través de la experiencia en compartir el entrenamiento en el uso de la técnica con médicos generales y especialistas que atendemos a la enfermedad emblemática de alto impacto.

Objetivo General

1.-Determinar si la sinovitis subclínica identificada por ECO se asocia a progresión a AR o AI en pacientes con artralgia con riesgo de progresión a AR, definida por EULAR y positividad de factor reumatoide o ACCP en un centro de salud de atención primaria en el Perú.

Objetivos Específicos.

1.-Describir la frecuencia de los hallazgos por ECO en los pacientes que progresaron a AR o AI.

2.-Identificar si la combinación de Doppler de poder ≥ 2 y Escala de grises ≥ 1 es un mejor predictor para evolución a AR o AI.

4.-Proponer un algoritmo para detección temprana de sinovitis con ecografía, aplicable en el Perú para identificar a pacientes con riesgo de progresión a artritis.

Material y Métodos.

•Diseño

Estudio longitudinal analítico (Cohortes)

•Población, muestra, criterios de inclusión y exclusión:

Población:

Pacientes que acuden a la consulta de medicina general y especializada en Reumatología en el periodo de enero 2018 a febrero 2020.

Muestra:

No probabilística por conveniencia con los pacientes sucesivos que acuden a la consulta de medicina general y especializada en reumatología, en el periodo enero 2018 a febrero 2020

Criterios de inclusión:

Se seleccionarán a pacientes que reúnan criterios EULAR 2015 de artralgia con riesgo de progresión a AR (puntaje ≥ 4), mayores de 18 años, con test de anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados (anti-PCC) o factor reumatoide positivos.

Criterios de exclusión:

Pacientes con proceso infeccioso activo.

Pacientes con artralgias de otra etiología (traumática, asociada a neuropatías, etc.)

Variables y definición operacional de variables

Características demográficas: edad y sexo

Edad: número total de años transcurridos desde la fecha de nacimiento hasta el momento de la evaluación inicial.

Sexo: sexo fenotípico determinado por la inspección general.

Recuento de articulaciones dolorosas: Número de articulaciones dolorosas detectadas en la exploración física, en manos y pies.

Anticuerpo anti péptido citrulinado cíclico (APCC): Referencial: positivo mayor de 3 N. Valor normal: menor de 20 UI.

Positivo débil: entre 20 y 39 UI

Positivo moderado: entre 40 y 59 UI. Positivo alto: mayor de 60 UI.

Positividad de FR: Referencial: positivo mayor de 3 N

Valor, normal es menos de 15 IU/ML ó

Título, normal menor de 1:80 (de 1 a 80)

Rigidez matutina: Dificultad para mover las articulaciones afectadas tras el reposo nocturno con duración >60 minutos.

Artralgia con riesgo de progresión a AR (EULAR 2015): Positivo si presenta ≥ 4 de los siguientes:

- 1.-Síntomas articulares de inicio reciente (duración <1 año),
- 2.-síntomas localizados en articulaciones MCP de mano dominante,
- 3.-duración de la rigidez matutina ≥ 60 min,
- 4.-síntomas más graves presentes en la madrugada,
- 5.-presencia de un familiar de primer grado con AR,
- 6.-al examen físico: dificultad para realizar puño y/o prueba positiva de compresión de las articulaciones MCP.

Escala ecográfica para sinovitis (G7): basada en 7 articulaciones (14), en escala de grises del 0 al 3 y escala doppler poder del 0 al 3 de articulación medio carpal, 2da y 3era articulación MCF en mano y en la 2da y 5ta articulación MTF del lado dominante del paciente. La sinovitis y la vascularización sinovial / tenosinovial se califican semicuantitativamente (grado 0-3) mediante ecografía en escala de grises (GS) y Doppler de poder (DP). Además, puntúa la presencia de tenosinovitis y erosiones. El rango de puntuación es de 0-27 para sinovitis GS, 0-39 para sinovitis PD, 0-7 para tenosinovitis GS, 0-21 para tenosinovitis PD y 0-14 para erosiones. (15)

Hallazgos ecográficos patológicos en la AR:

Derrame articular: Los hallazgos tempranos más frecuentes en ECO de artritis reumatoide son: La distensión de la cápsula articular y el incremento de la cantidad de líquido sinovial. Según el grupo

OMERACT el líquido sinovial se define como la presencia de un material intraarticular anormal hipoecoico o anecoico (respecto a la grasa subdérmica) compresible y desplazable. No presenta señal doppler poder (16).

Proliferación sinovial: El grupo OMERACT (16) define a la proliferación sinovial como la presencia de un tejido intraarticular anormal hipoecoico (respecto a la grasa subdérmica, aunque a veces puede ser isoecoico o hiperecoico) no desplazable y poco compresible, que puede presentar señal de doppler poder la cual algunos autores puntúan de 0 a 3.

Erosiones óseas: OMERACT (17) las define como una discontinuidad del perfil óseo visible en dos planos perpendiculares. Algunas veces dentro de las erosiones se observa proliferación sinovial e incremento de perfusión que se traduce en aumento de la señal doppler poder. Según las medidas de las erosiones podemos agruparlas en: muy pequeñas <1 mm, pequeñas 1 a 1,9 mm, medianas 2 a 3,9 mm y grandes ≥ 4 mm.

Alteración del cartílago articular: Las alteraciones del cartílago articular se incluyen de forma principal la disminución focal o difusa de su espesor. En fase inicial de artritis reumatoide es posible detectar irregularidades del margen superficial del cartílago articular.

Alteraciones de la estructura tendinosa: Las alteraciones de las estructuras tendinosas varían en el curso de la artritis reumatoide, las más frecuentes son: La distensión de la vaina tendinosa, pérdida de la eco estructura típica fibrilar y la presencia de soluciones de continuidad o rupturas (parciales o totales) la última más frecuentes en la fase tardía de la enfermedad, es la anomalía más frecuente en el curso de la artritis reumatoide. Las Teno sinovitis se pueden clasificar en base a las características eco estructurales del contenido de la vaina, en: Teno sinovitis exudativas (anecogenicidad homogénea del contenido de la vaina sinovial por

la presencia de líquido sinovial), proliferativas (hipoecogenicidad heterogénea del contenido de la vaina sinovial por la presencia de hipertrofia sinovial) y mixtas. La distribución de la señal DP brinda una información precisa respecto al estado de perfusión (inflamación), ya sea a nivel del tendón como del tejido sinovial y peri tendinoso.

•Procedimientos

La médica de atención primaria de investigación capacitada, recopiló datos sobre síntomas articulares, síntomas extra articulares, antecedentes familiares e historial médico anterior. La recolección de datos al inicio y a los 6 y 12 meses de seguimiento incluyó un examen médico detallado (recuento de articulaciones inflamadas en 7 articulaciones (14), verificado por médico reumatólogo, con variables de laboratorio anticuerpos antipéptidos citrulinados cíclicos (APCC), factor reumatoide, velocidad de sedimentación eritrocítica), diagnóstico y medicamentos utilizados. La inflamación del tejido blando observada fue confirmada o descartada como una sinovitis por el reumatólogo tratante. Debido a que se espera una pérdida sustancial de seguimiento al inicio del estudio por la naturaleza de la recuperación de la artralgia en la mayoría de los pacientes, se programó una entrevista telefónica si los pacientes no desean regresar al hospital para sus consultas de 6 y 12 meses. Evaluaciones fueron mensuales y se preguntó a los pacientes sobre sus síntomas clínicos o aparición de tumefacción articular.

En la línea de base, los médicos ecografistas entrenados realizarán el examen ecográfico siguiendo las directrices de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) con respecto a la posición del paciente y los planos de exploración (18).

Para minimizar la variabilidad, los examinadores de las ECO siguieron un protocolo de escaneo estandarizado con respecto a la adquisición y la puntuación, mediante el score Germany 7(G7) (17). Ver Anexo 2. La máquina ecográfica utilizada es MyLab one (Esaote, Génova, Italia) con una sonda de matriz lineal de alta frecuencia (SL 3225, 14–18 MHz). Se evaluaron siete articulaciones utilizando imágenes en escala de grises (GS) y Doppler de potencia (DP).

Explorando las articulaciones radio carpianas (RC), segunda y tercera Metacarpo falángicas (MCF), segunda y tercera Inter falángicas proximales (IFP), segunda y quinta metatarso falángicas (MTP) en el lado dominante, según se detalla en la sección Anexo 1. Se utilizó un solo escaneo de la línea media (posición de las 12 en punto longitudinal) perpendicular a la superficie ósea según lo aconsejado por el Grupo de trabajo de medidas de resultados en reumatología (OMERACT) (18).

Se utilizaron los siguientes ajustes de EG, la frecuencia de 18 Mhz, profundidad 2 cm, ganancia total 50%, sectorial de máxima a mínima conforme se profundiza la obtención de la imagen, el foco frente al área de interés y en DP. La ganancia de color se ajustó a la desaparición del ruido de color. La frecuencia de repetición del pulso se establecerá en lo más baja posible para tener la máxima sensibilidad, pero minimizando el ruido, lo que resulta en una frecuencia de 500 Hz. Ajustamos el tamaño y la posición del cuadro de color para incluir el tejido subcutáneo para reconocer los artefactos causados por los vasos por encima de la articulación (16,17,19).

Las señales de DP se midieron solo en las articulaciones con una puntuación GS ≥ 2 . El tiempo total de exploración $\frac{1}{2}$ hora por paciente por sesión. La evaluación de la imagen siguió las recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología (20), que es una versión modificada de las definiciones de patología sonográfica desarrolladas previamente por OMERACT (18). Las articulaciones se clasificaron de acuerdo con un sistema de puntuación semicuantitativo (0–3) para las imágenes GS y PD. Para GS, todas las articulaciones se clasificarán de la siguiente manera: 0 = sin distensión capsular; 1 = material hipoecoico solo al nivel de los márgenes de la articulación; 2 = distensión parcial de toda la cápsula, que parece mayormente cóncava o plana; y 3 = distensión completa de la cápsula completa, que aparece en su mayoría convexa. La vascularización sinovial se medirá utilizando la DP y se clasificará de la siguiente manera: 0 = ausente, 1 = señal leve de un solo vaso o señal aislada (hasta un máximo de 10% del área de interés) , 2 = vasos confluentes moderados (hasta el 50%) y 3 = señales de vasos marcados

en más de la mitad del área intra articular (más del 50%) [18].

•Plan de análisis

Se utilizaron descripciones descritas con el score G7 para informar las características de referencia y los hallazgos de ECO. Dependiendo de la distribución de los datos, utilizamos la prueba t independiente o la prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney para examinar las diferencias entre casos y no casos. Las frecuencias se compararán mediante una prueba de chi-cuadrado. La sensibilidad y la especificidad se utilizarán para evaluar el valor diagnóstico de ECO en el desarrollo de la AI o AR.

Después de considerar la literatura disponible (21, 22), identificamos las siguientes variables como relevantes en la asociación con AI o AR emergente: características demográficas (edad, sexo),

características clínicas (recuento de articulaciones sensibles, auto anticuerpos positivos altos [ACPA y factor reumatoide, rigidez matutina que dura ≥ 30 minutos y hallazgos de ECO (presencia de sinovitis en EG, señal de DP positiva en al menos una articulación) (23). Estas variables se evaluarán para determinar su asociación con AI mediante regresión logística univariada. Para la regresión logística multivariable, utilizamos un procedimiento de

modelo paso a paso hacia atrás para seleccionar los predictores más fuertes ($p = 0.157$) (24). el valor de 0.157 es igual al criterio de información de Akaike para los predictores con un coeficiente de regresión que se recomienda su uso en la selección por pasos de los predictores (25). El análisis se realizó utilizando el software STATA 14 (StataCorp, College Station, TX, EE. UU.)

Aspectos Éticos y declaración de conflictos de interés

Aspectos Éticos:

El consentimiento informado se realizará por escrito y se obtuvo de los participantes de acuerdo con la Declaración de Helsinki, donde se explicará al paciente que participará en el estudio.

El estudio tiene la aprobación del Comité hospitalario de Ética, Investigación y Capacitación del Hospital MMS- EsSalud. No existe ningún conflicto de intereses.

Resultados:

62 pacientes con artralgias (48 mujeres, edad promedio, 31 años) fueron seguidos a los 3,6,8 y 12 meses; 24 casos (39%), desarrollaron AI después de 6 meses, 28 (45%) a 8 meses. Al año 31 (50 %), cumplieron criterios ACR/EULAR del 2010 para AR

TABLA 1

CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS

N= 62	
Edad (años y DS)	31 ($\pm$ 10)
Sexo femenino	48 (78%)
Duración de artralgias en meses y promedio)	6 (3-12)
Numero de articulaciones dolorosas referidas y promedio	5 (3)
Recuento articular de articulaciones inflamadas	0.
Estado de Anticuerpos	
ACCP -, FR +	38 (60%)
ACCP +, FR -	24 (39%)
ACCP +, FR +	28 (45%)

TABLA 2**ARTICULACIONES COMPROMETIDAS EN 62 PACIENTES CON ARTRALGIAS**

Radio carpianas (RC)	52 (85%)
2da metacarpofalangica (MCF)	27 (43%)
3era interfalangica proximal (IFP)	10 (15%)
2da metatarsofalangica (MTF)	5 (8%)

TABLA 3**Características definidas por EULAR que describen artralgia en riesgo de AR****n = 62 (100%)****Historia clínica:**

▶ Síntomas articulares de inicio reciente (duración <1 año)	62 (100%)
▶ Síntomas localizados en articulaciones MCP	28 (45%)
▶ Duración de la rigidez matutina ≥60 min	52 (86%)
▶ Síntomas más graves presentes en la madrugada	12 (19%)
▶ Presencia de un familiar de primer grado con AR	31 (50%)

Examen físico:

▶ Dificultad para hacer el puño.	32 (52%)
▶ Prueba positiva de compresión de las articulaciones MCP	52 (86%)

Tabla 3 A**Modelo de progresión en Atención Primaria (adaptado de TUI- Emery et al.)**

- CLÍNICA:**
- Artralgia en pequeña articulación (manos y pies)
 - Rigidez matutina ≥ 60 min
 - Altos títulos de FR y/o ACCP
 - Prueba de compresión en art. MCF

Proporción de pacientes que progresan a AI o AR				Categoría de riesgo (% progresión)	
Score de Riesgo a:		3 meses	6 meses	12 meses	
Señal DP modelo					
0	0/5 (-)	0/5 (-)	0/5 (-)	Leve	0%
1	1/4 (25%)	1/4 (25%)	1/4 (25%)	Moderado	42%
2	9/36 (15%)	13/36 (36%)	18/36(50%)	Moderado	
3	12/35 (34%)	17/35(45%)	19/35(55%)	Alto	
4	12/20 (60%)	13/20 (65%)	13/20 (65%)	Alto	65%

TABLA 4**Asociación entre artralgias y anomalías ecográficas en la línea de base, 6 y 12 meses**

Articulación con	n = 62		
	Dolor +		
	Línea de base	a 6 meses	a 12 meses
Sinovitis EG (grado ≥ 3)	18	34	52 (86%)
Sinovitis PD (grado ≥ 2)	6	30	42 (67%)

Discusión.

Hasta ahora, ha sido difícil identificar a aquellos pacientes con artralgia que se favorezcan del inicio temprano de la terapia con FARMES, ya que solo se beneficiarían con una intervención temprana aquellos que posteriormente desarrollen enfermedad articular inflamatoria crónica.

Los desarrollos técnicos recientes en imágenes de resonancia magnética (RM) y ultrasonido o

Ecografía (ECO) sugieren que debería detectarse la inflamación antes de presentar manifestaciones clínicas, como lo recomienda la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) (1).

La ECO se ha empleado cada vez más en la práctica reumatológica diaria y en la investigación clínica. En la AR, ahora puede considerarse un complemento del examen físico. Este método evalúa la sinovitis a través de la escala de grises (EG) y el doppler de poder (DP)

y también es capaz de identificar erosiones óseas. La utilización de ECO como un marcador de la actividad de la AR ha recibido atención en la literatura reciente. Los datos actuales explican la buena correlación de ECO con las medidas clásicas de actividad clínica; en algunos casos, ECO parece funcionar aún mejor. El diagnóstico de la sinovitis subclínica por ECO podría ayudar al médico convenientemente entrenado, en el manejo de la AR. Con algunas variaciones, el acuerdo de ECO interobservador parece excelente para la erosión y bueno para la sinovitis (26)

En los últimos años ECO en el sistema musculo esquelético ha generado mayor interés entre los reumatólogos por su potencial aplicación en las artropatías inflamatorias, principalmente en los pacientes con AR. Ha permitido una detallada y excelente visualización de las articulaciones periféricas pequeñas y los tejidos superficiales siendo esta una técnica no invasiva de bajo costo operativo con la capacidad de detectar anomalías morfo estructurales que se presentan en etapas tempranas y tardías en la artritis reumatoide. La técnica doppler de poder (DP) juega un papel importante en el seguimiento de los pacientes permitiendo evaluar el estado de perfusión sinovial en actividad y severidad, la distribución y el nivel de inflamación articular.

El ECO en la modalidad escala de grises (EG) es útil para identificar efusión y proliferación sinovial y el doppler de poder (DP) para encontrar inflamación activa y neo angiogénesis. Ambos parámetros son dos caras de la misma moneda, útiles en la detección temprana y el seguimiento de pacientes con AR.

Así mismo ECO, ha tenido gran importancia para la identificación precoz de erosiones óseas, así como para la detección de sinovitis subclínica, y la predicción de recaída de la enfermedad y progresión estructural. (27)

ECO, es esencial en el manejo de las enfermedades reumáticas. Ayuda al reumatólogo a realizar un diagnóstico temprano, identificar los factores de mal pronóstico, elegir el tratamiento más adecuado, ver respuesta al tratamiento e inclusive identificar áreas inflamadas que aún no generan dolor, lo cual favorece a minimizar el riesgo de su progresión,

por lo cual se sostiene que el 90% de pacientes requieren de un estudio de ECO (27)

En el estudio reciente de Gutiérrez y col. (27) señalan que, en la actualidad los reumatólogos enfrentan desafíos para encontrar un método eficaz para clasificar y tratar a los pacientes con artritis indiferenciada (AI). Existe la necesidad de nuevas herramientas que puedan garantizar una caracterización precisa de los procesos inflamatorios en estos pacientes. Los autores realizaron un estudio transversal en 2 clínicas de atención de reumatología. Se incluyeron los pacientes que no cumplían con los criterios 2010 de ACR / EULAR RA. En el día del examen, todos los pacientes se sometieron a un examen físico, radiografía y ECO. La puntuación de 7 articulaciones de ECO se adoptó para explorar a todos los pacientes. Se realizaron de acuerdo con los criterios EULAR e interpretados por Medidas de resultado en las definiciones de reumatología. Se calificaron sinovitis y tenosinovitis en escala de grises y doppler de poder. Las erosiones óseas también fueron evaluadas durante el examen de ECO. Se incluyeron 204 pacientes. El diagnóstico se modificó de la AI a la AR en 86 pacientes (42,1%). Además, el puntaje final de los criterios de clasificación de ACR / EULAR RA de 2010 cambió de una media de 4.6 a 6.5 después del examen de ECO. Además de la sinovitis se detectaron una gran variedad de tenosinovitis y erosiones óseas. La sinovitis se detectó con mayor frecuencia en la segunda articulación metacarpo falángica seguida de la segunda articulación metatarso falángica (MTP) y la quinta MTP. Los tendones de la muñeca y los dedos segundo y tercero fueron los más afectados. En relación con las erosiones óseas, la segunda articulación metacarpo falángica y la quinta MTP fueron las articulaciones con mayor proporción de daño anatómico. Demostrando que ECO es útil para ayudar a clasificar con precisión a pacientes con AR que previamente fueron diagnosticados como AI. Esta fue la razón para elegir la herramienta G7, para la evaluación y cuantificación de la sinovitis en manos y pies.

El énfasis en la derivación y el tratamiento tempranos de la AR, significa que los reumatólogos ahora están viendo a pacientes antes en la historia natural de la AR. A pesar de las pautas claras para el tratamiento de la artritis

temprana, no hay pautas sobre cómo tratar a pacientes con anti-CCP positivos (ACCP +), sin sinovitis clínica, que tienen el riesgo de desarrollar AR. Dado el uso frecuente de ECO en clínicas de artritis temprana, planteamos la hipótesis de que los reumatólogos deben utilizar las imágenes para guiar el manejo de estos pacientes en riesgo, como lo sostiene el profesor Paul Emery en Eular 2019 (28)

Hay varios estudios que se han realizado recientemente dentro de los cuales se puede evidenciar una buena correlación ecográfica e histológica (29)

Utilidad del Ultrasonido en Artritis Reumatoide temprana, en diversos estudios se ha demostrado que, en los pacientes con sintomatología menor de 1 año, ECO aumento la frecuencia de clasificación de los pacientes con AR (42,1%) (27). En pacientes con diagnóstico establecido de Artritis Reumatoide, la hipertrofia sinovial detectable por escala de grises y los scores de doppler poder de muñecas y articulaciones metacarpo falángicas tienen adecuada correlación clínica y ayudan a la toma de decisiones terapéuticas al reumatólogo. Así mismo, se ha demostrado que ECO mejora la certeza de los criterios ACR/EULAR 2010, para identificar a los pacientes que requieren metotrexato.

Recientemente se ha demostrado que las erosiones detectadas por ECO, predijeron el desarrollo de la artritis. Por lo tanto, la evaluación de las erosiones mejora la estratificación del riesgo de los pacientes positivos para ACCP sin articulaciones inflamadas, y potencialmente identifica a los pacientes elegibles para una farmacoterapia muy temprana (30).

Indicaciones del estudio ecográfico en la AR:

1. Detección de sinovitis subclínica
2. Diferenciación y cuantificación del grado de derrame articular y/o proliferación sinovial.
3. Evaluación del grado de vascularización del pannus sinovial
4. Detección y cuantificación de erosiones óseas pre radiológicas en fases tempranas de la enfermedad.

5. Diferenciación entre compromiso inflamatorio articular y peri articular (sinovitis versus tenosinovitis, quistes, nódulos, gangliones, etc.)

6. Estudios de los distintos síndromes regionales dolorosos (hombro doloroso, síndromes de atrapamiento etc.)

7. Guía para el intervencionismo (artrocentesis) diagnóstico y terapéutico

8. Seguimiento y monitoreo terapéutico.

Recomendaciones para el uso de la ecografía en pacientes con artritis reumatoide. Adaptada de (31)

1 Debe considerarse la utilización de la ecografía para la detección de sinovitis en pacientes con AR que presentan una exploración física dudosa o negativa (ARTRALGIA)

2 Se puede usar la ECO para detectar erosiones en pequeñas articulaciones de las manos y pies accesibles, antes que por radiografía simple

3 La ecografía (presencia y grado de sinovitis en EG y modo Doppler, así como la presencia de erosiones) es útil como ayuda al diagnóstico de AR, junto con la evaluación clínica, la analítica y la radiología

4 La exploración ecográfica con fines diagnósticos debe incluir al menos las muñecas y articulaciones MCF y MTF, especialmente la quinta (diana de erosiones precoces)

5 La ecografía puede tener utilidad para el diagnóstico diferencial entre la AR y otras artritis inflamatorias, como la artritis psoriásica o las artritis microcristalinas

6 Los datos ecográficos (especialmente la presencia de señal doppler sinovial, pero también de proliferación sinovial en EG en articulaciones y vainas tendinosas, y de erosiones) pueden ser más útiles para predecir la aparición/progresión de daño radiológico en AR (precoz o establecida) que la evaluación clínica habitual

7 Debe considerarse la evaluación ecográfica de la sinovitis subclínica en pacientes en remisión clínica (según índices habituales: DAS28; SDAI, etc.) debido a su papel predictor sobre la

aparición de brotes/recaídas y progresión del daño articular

8 La utilización de la ecografía para la monitorización de la respuesta terapéutica puede realizarse con la misma periodicidad que la evaluación clínica (dependiendo de la duración de la AR, presencia de factores de buen/mal pronóstico, cambios terapéuticos).

9 Parece razonable realizar la monitorización ecográfica en pacientes con AR que inician/cambian de FARME (sintético o biológico), en aquellos que requieren un aumento del tratamiento con FARME o se plantea la reducción o retirada del mismo

10 En pacientes con AR se recomienda el uso de la ecografía como guía para infiltración en localizaciones de difícil acceso por palpación o referencias anatómicas externas

Existe poca información en el Perú, en cuanto a la relación de hallazgos patológicos ecográficos en la AR y ausencia total en la fase pre clínica de la enfermedad y por ello, el objetivo de este trabajo es identificar los hallazgos con la escala de grises y la técnica doppler de poder en pacientes que acuden a un centro de atención primaria, con artralgias y riesgo o sospecha de progresión a AR (sinovitis, tenosinovitis) y los cambios estructurales (erosiones óseas, daño del cartílago y lesiones tendinosas) y su relación con el anticuerpo anti péptido citrulinado cíclico (APCC), de acuerdo a la definición EULAR de artralgias en riesgo de progresión a Artritis reumatoide (32). Además, se plantea identificar cambios inflamatorios en articulaciones y estructuras periarticulares no detectados a la exploración articular ya que la ecografía ha demostrado propiedades diagnósticas similares a la resonancia magnética (RM) en la detección de sinovitis y tenosinovitis, y permite visualizar erosiones óseas en etapas más precoces que la radiología convencional (33). Las anomalías por ECO se producen en pacientes en etapas tempranas de la artritis reumatoide (AR) y también puede predecir el desarrollo de sinovitis clínica en pacientes positivos a APCC con síntomas musculoesqueléticos; sin embargo, no se ha estudiado longitudinalmente el tiempo para desarrollar sinovitis clínica después de que se identifica sinovitis subclínica por ECO. (34).

En el presente trabajo se estudiaron la utilidad de la ecografía y las propiedades predictivas en pacientes con artralgia positiva para ACPA y / o IgM-RF con riesgo de desarrollar artritis, pero sin artritis clínica. La mitad de nuestros pacientes desarrolló artritis durante el seguimiento y en este grupo se observó una tendencia hacia características mencionados por otros estudios en Europa acerca de anomalías en ECO, al inicio que en los pacientes que no desarrollaron artritis. Además, a nivel articular se encontró una asociación significativa de anomalías ecográficas y el desarrollo de artritis en esa articulación. Aunque los valores predictivos positivos para el desarrollo de artritis de las anomalías ecográficas fueron moderados y solo ligeramente mejores que para el dolor en el examen físico, la combinación de sinovitis y señal de Doppler de potencia, cuando es grado 2 o mayor en el score G7, aumentó las propiedades predictivas. Tanto la sinovitis como la señal de Doppler de potencia fueron mejores predictores que la presencia de derrame articular y la presencia de señal de Doppler de potencia se correlacionó mejor con la presencia de dolor que la ecografía en escala de grises. Estos resultados implican que ECO es capaz de detectar artritis subclínica en pacientes que luego desarrollan artritis y están en línea con estudios previos que mostraron que ECO es más sensible que el examen clínico (35). La ventaja del Doppler de potencia sobre otras modalidades también se ha demostrado anteriormente. Fue más predictivo que la ecografía en escala de grises para la recaída o la progresión radiográfica en pacientes con AR en remisión clínica (36,37). En el presente estudio, el punto de corte fue sinovitis con señal doppler de poder (Grado ≥ 2),

Hay algunas limitaciones en este estudio, un número reducido de casos y una segunda limitación es que las articulaciones elegidas para la exploración se seleccionaron en función de la presencia de dolor en el examen físico o según lo informado por el paciente. Aunque esto se asemeja a un entorno clínico, este procedimiento de selección puede ser óptimo, si consideramos la gran sensibilidad que tiene las articulaciones diana del Score G7 en AR y se pueden comparar las puntuaciones totales de las articulaciones.

Los resultados deberán confirmarse en estudios adicionales con un mayor número de pacientes. Por otro lado, se detectaron anomalías ecográficas en pacientes que no desarrollaron artritis. Estos podrían ser pacientes que desarrollarán artritis en el futuro o podrían haberse detectado anomalías en pacientes con inflamación subclínica que remitió espontáneamente. Para la toma de decisiones clínicas, es importante discriminar estas dos categorías de pacientes entre sí y, por lo tanto, debe aumentarse la especificidad. Esto podría lograrse repitiendo ECO cada tres meses.

Otra mejora podría ser el uso de un recuento de articulaciones ecográfico estandarizado con un conjunto definido de articulaciones. Junto con las sesiones de entrenamiento regulares, esto probablemente aumentaría la confiabilidad. Un sistema de puntuación de articulaciones múltiples requeriría más tiempo, pero cuando solo se eligen las articulaciones que están más afectadas por AR, esto ahorraría tiempo y, no obstante, podría resultar en una mayor sensibilidad (14). Además, si dicho sistema es capaz de predecir de manera confiable el desarrollo de la artritis, podría usarse en la clínica para respaldar las decisiones de tratamiento. Se han evaluado varios sistemas de puntuación de recuento de articulaciones simplificados en pacientes con AR temprana y establecida que parecen factibles para evaluar la inflamación articular en estos grupos de pacientes (38,39). Dicho sistema de puntuación deberá validarse para pacientes que presenten artralgia.

Alternativamente, se podrían utilizar técnicas de imagen adicionales para estudiar la inflamación subclínica en pacientes con artralgia seropositiva. La resonancia magnética y la tomografía por emisión de positrones están desempeñando un papel cada vez más importante en la investigación y el tratamiento de la AR (40). Estas técnicas podrían ser útiles por sí mismas o adyacentes a ECO; su uso se está investigando actualmente en un subgrupo de la presente cohorte.

Conclusiones:

La ecografía podría convertirse en una herramienta de diagnóstico prometedora en pacientes con artralgia seropositiva. Se asocia con el desarrollo de artritis a nivel de las articulaciones diana y cuando se utilizan sistemas de puntuación reducida de ECO de uso práctico. Es necesaria más investigación para verificar esto.

En pacientes que presentan artralgias y FR o ACCP +, el riesgo de progresión a AI / AR y se puede predecir AR Temprana, extendiendo el examen clínico con ECO, mediante puntuación de sinovitis con señal doppler de poder ($\text{Grado} \geq 2$) y ser útil para intervención terapéutica evitando discapacidad y carga de enfermedad a largo plazo. Se necesitan estudios longitudinales y multicéntricos para determinar validez del algoritmo ecográfico que proponemos, desde atención primaria en el Perú y Latinoamérica.

Los autores y co-autores, proponemos un algoritmo clínico-ecográfico, que nos puede ayudar en la práctica clínica (Ver Anexo 1), aplicable en el nivel primario y secundario.

REFERENCIAS

1. Kulveer Mankia , Christopher Briggs, Paul Emery. In the absence of guidelines, How are rheumatologists managing anti-CCP positive patients without clinical synovitis? Ann Rheum dis, volumen 78, suplem 2, año 2019, página a1116. doi: 10.1136 / annrheumdis-2019-eular.6913
2. Nam J. et al., US findings predict progression to inflammatory arthritis in anti-CCP positive patients without CS. Ann Rheum Dis, 2016. 75(12).
3. Pentony P, et al., Sequential US shows a late increase in inflammatory burden in anti-ccp positive patients with non-specific MSK symptoms just before progression to IA. Ann Rheum Dis, volume 77, year 2018

4. Colebatch AN, Edwards CJ, Ostergaard M, van der Heijde D, Balint PV, D'Agostino MA, et al. Recomendaciones EULAR para el uso de imágenes de las articulaciones en el tratamiento clínico de la artritis reumatoide. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72 : 804-14. doi: 10.1136 / annrheumdis-2012-203158. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
5. Wakefield RJ, Freeston JE, O'Connor P, Reay N, Budgen A, Hensor EM, et al. La evaluación óptima de la artritis reumatoide en la parte posterior del pie: un estudio comparativo de la exploración clínica, la ecografía y la RM de alto campo. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67 : 1678–82. Doi: 10.1136 / ard.2007.079947. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
6. Mankia K , Nam J ,Emery P. Identificación de artralgia sospechosa de progresión a artritis reumatoide . *Ann Rheum Dis*2016 . doi: 10.1136 / annrheumdis-2016-210853. [Epub antes de la impresión 8 de diciembre de 2016] . doi: 10.1136 / annrheumdis-2016-210853
7. Vega-Morales D , Covarrubias-Castañeda Y , Arana-Guajardo AC , et al . Tiempo de demora hasta la consulta de reumatología: concordancia diagnóstica de artritis reumatoide entre el médico de atención primaria y el reumatólogo . *Am J Med Qual* 2016 ; 31 : 603 . doi: 10.1177 / 1062860616646446
8. Vega-Morales D , Esquivel J , Arana-Guajardo A. Prueba de compresión automática (maniobra de Gaenslens) para identificar pacientes con artralgia sospechosa: mejora de la demora en el tiempo para la consulta de reumatología . *Ann Rheum Dis* 2017 . doi: 10.1136 / annrheumdis-2017-211205.
9. Emery P , Breedveld FC , Dougados M , et al. Recomendación de referencia temprana para la artritis reumatoide recién diagnosticada: desarrollo basado en evidencia de una guía clínica . *Ann Rheum Dis* 2002 ; 61 : 290 - 7 . doi: 10.1136 / ard.61.4.290.
10. van den Bosch WB , Mangnus L , Reijnders M , y cols. La precisión diagnóstica de la prueba de compresión para identificar la artritis: un estudio de cohorte transversal . *Ann Rheum Dis* 2015 ; 74 : 1886 - 9 . doi: 10.1136 / annrheumdis-2014-207202
11. van Steenbergen HW , Aletaha D , Beart-Van de Voorde LJJ , et al . Definición EULAR de artralgia sospechosa de progresión a artritis reumatoide . *Ann Rheum Dis* 2017 ; 76 : 491 - 6 . doi: 10.1136 / annrheumdis-2016-209846
12. Rakieh C , Nam JL , Hunt L , et al. Predicción del desarrollo de la artritis clínica en individuos positivos anti-CCP con síntomas musculoesqueléticos inespecíficos: un estudio prospectivo observacional de cohorte . *Ann Rheum Dis* 2015 ; 74 : 1.659 mil - 66 . doi: 10.1136 / annrheumdis-2014-205227
13. Oficina Nacional de Auditoría . Servicios para personas con artritis reumatoide . 2009 . <http://www.nao.org.uk/report/services-for-people-with-rheumatoid-arthritis/> (HC 823 sesión 2008–2009).
14. Backhaus, s. Ohrndorf, h. Kellner, j. Strunk, t., w. Hartung, h. Sattler, k. Albrecht, j. Kaufmann, k. Becker, h. Sørensen, l. Meier, g. r. Burmester, and w. a. Schmidt. evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: a pilot project arthritis & rheumatism (arthritis care & research) vol. 61, no. 9, september 15, 2009, pp 1194–1201 doi 10.1002/art.24646
15. Möller I. et al. Recomendaciones para el uso de la ecografía y la resonancia magnética en pacientes con artritis reumatoide / *reumatol clin*. 2018;14(1):9–19
16. D'Agostino m-a, Terslev I, Aegerter p, Backhaus m, Balint p, Bruyn ga, et al. scoring ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis: a eular-omeract ultrasound taskforce — part 1: definition and development of a standardised, consensus-based scoring system. *rmd open*. 2017;3
17. Peter Mandl, Esperanza Naredo, et al. *j rheumatol* 2011;38;2055-2062a systematic literature review analysis of ultrasound joint count and scoring systems to assess synovitis in rheumatoid arthritis according to the omeract
18. Backhaus m, Burmester gr, Gerber t, Grassi w, Machold kp, Swen wa, et al. pautas para la ecografía musculoesquelética en reumatología. *ann rheum dis*. 2001; 60 : 641–9. doi: 10.1136 / ard.60.7.641
19. Torp-Pedersen st, Terslev I. configuraciones y artefactos relevantes en la ecografía doppler color / *poder en reumatología*. *ann rheum dis*. 2008; 67: 143–9. doi: 10.1136 / ard.2007.078451

20. Naredo e, Moller i, Moragues c, D' Agostino ma, Scheel ak, Grassi w, et al. fiabilidad interobservador en la ecografía musculoesquelética: resultados de un curso de reumatología "enseñar a los maestros". ann rheum dis. 2006; 65 : 14–9. doi: 10.1136 / ard.2005.037382
21. Van de stadt la, Bos wh, Meursinge reynders m, Wieringa h, Turkstra f, Van der Laken cj, et al. el valor de la ecografía en la predicción de la artritis en pacientes con artralgia autoanticuerpos positivos: un estudio de cohorte prospectivo. arthritis res ther. 2010; 12 : r98. doi: 10.1186 / ar3028. [artículo libre de pmc] [pubmed] [crossref] [google scholar]
22. Rakieh c, Nam jl, Hunt l, Hensor em, Bissell la, et al. predecir el desarrollo de la artritis clínica en individuos positivos a anti-ccp con síntomas musculoesqueléticos no específicos: un estudio observacional prospectivo de cohorte. ann rheum dis. 2015; 74 : 1659–66. doi: 10.1136 / annrheumdis-2014-205227. [pubmed] [crossref] [google scholar]
23. Bos wh, Wolbink gj, Boers m, Tijhuis gj, De vries n, Van der Horst-bruinsma ie, y col. el desarrollo de la artritis en pacientes con artralgia está fuertemente asociado con el estado de anticuerpos de proteínas anticitruladas: un estudio de cohorte prospectivo. ann rheum dis. 2010; 69 : 490–4. doi: 10.1136 / ard.2008.105759. [pubmed] [crossref] [google scholar]
24. Harrell fe, jr, Lee kl, Mark db. modelos de pronóstico multivariable: problemas en el desarrollo de modelos, evaluación de suposiciones y adecuación, y medición y reducción de errores. stat med. 1996; 15: 361–87. doi: 10.1002 / (sici) 1097-0258 (19960229) 15: 4 <361 :: aid-sim168> 3.0.co; 2-4. [pubmed] [crossref] [google scholar]
25. Ambler g, Brady ar, Royston p. simplificación de un modelo de pronóstico: un estudio de simulación basado en datos clínicos. stat med. 2002; 21 : 3803–22. doi: 10.1002 / sim.1422. [pubmed] [crossref] [google scholar]
26. Prado add, Staub hl, Bisi mc, Silveira igd, Mendonça ja, Polido-pereira j, et al. ultrasound and its clinical use in rheumatoid arthritis: where do we stand? advances in rheumatology. 2018;58
27. Gutiérrez, Marwin; Bertolazzi, Chiara ; Castillo, Edwin md; Reyes-long, Samuel ; Clavijo-Cornejo, Denisse; Santos-moreno, pedro . el ultrasonido como herramienta útil en el diagnóstico de artritis reumatoide en pacientes con artritis indiferenciada, journal of clinical rheumatology: 3 de abril de 2019 - publicación en volumen antes de la impresión - edición – p doi: 10.1097 / rhu.0000000000001010
28. Garcia-Montoya L, Nam J, Mankia k, Duquenne L, Pentony P, Dimatteo A, Emery P. op0264 (2019). Refinando el cuidado primario Accp + en la vía del paciente ann rheum dis, volumen 78, suplemento 2, año 2019, página a213
29. Walther m, Harms h, Krenn v, et al: synovial tissue of the hip at power doppler us: correlation between vascularity and power doppler us signal, radiology 225:225–231, 2002.
30. Ziegelasch M , Eloff E, Berner Hammer H, Cedergren J, Martinsson K, Asa Reckner A, Skogh T, Magnusson M , Kastbom A. Erosiones articulares visibles en la ecografía predecir el desarrollo Artritis en pacientes con ACPA y dolor musculoesquelético pero no hay inflamación en las articulaciones doi: 10.1136 / annrheumdis-2019-eular.1594 ann rheum dis, volumen 78, suplemento 2, año 2019, página a132
31. Möller l. et al. Recomendaciones para el uso de la ecografía y la resonancia magnética en pacientes con artritis reumatoide / reumatol clin. 2018;14(1):9–19
32. Van steenbergen hw, et al. eular definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis ann rheum dis 2017;76:491–496. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209846
33. Pentony p, et al., ecografía secuencial muestra un aumento tardío de la inflamación carga en pacientes anti-ccp positivos con síntomas no específicos de msk solo antes de la progresión a ia. ann rheum dis, volumen 77, año 2018.
34. G.A. Schellekens, h. Visser, b.a. De jong, f.h. Van den hoogen, j.m. Hazes, f.c. Breedveld, et al. the diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. arthritis rheum, 43 (2000), pp. 155-163http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200001)43:1<155::aid-anr20>3.0.co;2-3
35. Salaffi F, Filippucci E, Carotti M, Naredo E, Meenagh G, Ciapetti A, Savic V, Grassi W. Inter-observer agreement of standard joint counts in early rheumatoid arthritis: a comparison with

- grey scale ultrasonography--a preliminary study. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:54–58. doi: 10.1093/rheumatology/kem286
36. 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 (Oxford)* 2009;48:1092–1097. doi: 10.1093/rheumatology/kep171. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
37. Brown AK, Conaghan PG, Karim Z, Quinn MA, Ikeda K, Peterfy CG, Hensor E, Wakefield RJ, O'Connor PJ, Emery P. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2958–2967. doi: 10.1002/art.23945
38. Naredo E, Rodriguez M, Campos C, Rodriguez-Heredia JM, Medina JA, Giner E, Martinez O, Toyos FJ, Ruiz T, Ros I, Pujol M, Miquel X, Garcia L, Aznar JJ, Chamizo E, Paez M, Morales P, Rueda A, Tuneu R, Corominas H, de Agustin JJ, Moragues C, Minguez D, Willis A, Gonzalez-Cruz I, Aragon A, Iglesias G, Armas C, Pablo VJ, Vargas C. Validity, reproducibility, and responsiveness of a twelve-joint simplified power doppler ultrasonographic assessment of joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59:515–522. doi: 10.1002/art.23529. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
39. Scheel AK, Hermann KG, Kahler E, Pasewaldt D, Fritz J, Hamm B, Brunner E, Muller GA, Burmester GR, Backhaus M. A novel ultrasonographic synovitis scoring system suitable for analyzing finger joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:733–743. doi: 10.1002/art.20939. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
40. McQueen FM, Ostergaard M. Established rheumatoid arthritis - new imaging modalities. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21:841–856