

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES
POSTGRADO DE RADIOLOGIA Y DIAGNOSTICO POR IMAGENES
UNIDAD DE REUMATOLOGIA-IAHULA

**EVALUACION IMAGENOLOGICA (ULTRASONIDO EN ESCALA DE GRISES ,
POWER DOPPLER Y RADIOLOGIA SIMPLE) , DE LA RESPUESTA CLÍNICA AL
TRATAMIENTO CON FÁRMACOS BIOLÓGICOS ANTI –TNF: ETANERCEPT , EN
PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE TEMPRANA EN LA UNIDAD DE
REUMATOLOGIA DEL IAHULA. MARZO DE 2012 A MARZO DE 2013.**

AUTOR: Dra. María José Pérez Centeno

TUTOR: Dra. Luisa Bentancourt,

COTOTUR: Dra. Maritza Quintero, Dr. Gustavo Rojas

TUTOR METODOLÓGICO: Dr. José Donis, Dr. Gabriel López

Mérida, Octubre 2013.

**EVALUACION IMAGENOLOGICA (ULTRASONIDO EN ESCALA DE GRISES ,
POWER DOPPLER Y RADIOLOGIA SIMPLE) , DE LA RESPUESTA CLÍNICA AL
TRATAMIENTO CON FÁRMACOS BIOLÓGICOS ANTI –TNF: ETANERCEPT , EN
PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE TEMPRANA EN LA UNIDAD DE
REUMATOLOGIA DEL IAHULA. MARZO DE 2012 A MARZO DE 2013.**

www.bdigital.ula.ve

**TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PRESENTADO POR LA MÉDICO CIRUJANO
MARIA JOSE PEREZ CENTENO, CI: 17.008.085 ANTE EL CONSEJO DE LA
FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE LOS ANDES COMO
CREDENCIAL DE MÉRITO PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE
ESPECIALISTA EN RADIOLOGIA Y DIAGNOSTICO POR IMÁGENES**

C.C Reconocimiento

AUTORA

Dra. María José Pérez Centeno: residente de III año del postgrado de radiología y diagnóstico por imágenes del I.A.H.U.L.A.

TUTOR

Dra. Luisa Betancourt medico Reumatólogo, Unidad de Reumatología IAHAULA. Profesor Titular Universidad de los Andes

COTUTOR

Dr. Gustavo Rojas: médico radiólogo, jefe del postgrado de radiología y diagnóstico por imágenes, profesor agregado de la facultad de medicina de la Universidad de los Andes.

Dra. Maritza Quintero: medico Reumatólogo, Unidad de Reumatología IAHAULA. Profesor Titular Universidad de los Andes

TUTOR METODOLÓGICO:

Dr. José Donis H.: Profesor Titular e Investigador PPI-II del CONICIT. Adjunto del Instituto de Investigaciones Cardiovasculares - ULA. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA) Mérida – Venezuela.

Dr. Gabriel Alejandro López Méndez: medico especialista en Cardiología IICV-ULA, adjunto. Instituto de Investigaciones Cardiovasculares ULA. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida – Venezuela.

AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios todo poderoso, por haberme permitido llegar hasta este punto y haberme dado salud para lograr mis objetivos, además de su infinita bondad y amor.

Gracias a Gabriel López, mi esposo, por tu apoyo, amor, consideración y aliento para alcanzar y lograr este objetivo.

Gracias a mis padres, José Tomas y Marbelyn y mi hermana Josmarlyn y mi hermano Manuel Thomas por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, sus valores, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien, pero más que nada, por su amor.

Gracias, a mis tutores, los Doctores Gustavo Rojas, Luisa Betancourt y Maritza Quintero. Gracias por su paciencia, dedicación, motivación, criterio y aliento. Han hecho fácil lo difícil. Ha sido un privilegio poder contar con su guía y ayuda.

Gracias a la Universidad de los Andes y al postgrado de Radiología y diagnóstico por Imágenes en todo lo referente a mi vida como alumno de postgrado.

Gracias a los amigos a los que he robado horas de compañía. Nombrar a todos sería muy extenso y podría cometer algún olvido injusto, por ello, ¡gracias, amigos, por estar ahí!

A los pacientes, gracias, son y seguirán siendo la razón de nuestro trabajo. Sólo espero ayudarlos, este trabajo es por ustedes.

INDICE DE CONTENIDO

Resumen.....	6-7
Introducción.....	8
Justificación.....	16
Hipótesis.....	17
Objetivos Generales	18
Objetivos Específicos	18
Materiales y Métodos.....	19
Análisis Estadístico.....	27
Resultados.....	28
Discusión.....	38
Limitaciones.....	40
Conclusiones.....	41
Bibliografía.....	42
Anexos.....	48

www.bdigital.ula.ve

RESUMEN

Antecedentes: En la última década La Ecografía Músculo-Esquelética ha desempeñado un papel cada vez más importante en la evaluación y el seguimiento de los pacientes con compromiso articular inflamatorio crónico, basado principalmente en el hecho de que haya una mayor sensibilidad para la detección de sinovitis que el examen clínico. Varios estudios se han avocado a evaluar el potencial del ultrasonido para el monitoreo tanto de la terapéutica local como la sistémica en pacientes con AR. **Objetivo:** Evaluación por ultrasonido en escala de grises y power Doppler de la respuesta clínica al tratamiento con fármacos biológicos (anti-tnf) en pacientes con artritis reumatoide temprana en la unidad de reumatología del instituto autónomo hospital universitario de los Andes desde el mes de Marzo 2012 al mes de Marzo 2013. **Métodos:** 25 pacientes fueron incluidos en el estudio de forma prospectiva, se les realizó evaluación clínica, de laboratorio y ultrasonido musculoesquelético en escala de grises y power Doppler en la evaluación inicial, 3, 6 y 12 meses posterior al inicio de la terapia biológica con un medicamento Anti-TNF. El Score DAS-28 y la escala análoga visual fueron medidos en cada visita con el fin de evaluar la remisión clínica de la enfermedad. Para evaluar el cambio en los parámetros de ultrasonido se realizó un índice de la sumatoria total del puntaje encontrado en las articulaciones de manos y pies en escala de grises y power Doppler. **Resultados:** posterior al inicio de la terapia con anti-TNF durante el seguimiento a 12 meses se observó una mejoría significativa $p < 0,001$ en los parámetros de ultrasonido (US-EG, US-PWD) y en las escalas de valoración del Dolor DAS-28 y EVA, mostrando remisión clínica de la enfermedad. **Conclusión:** Los resultados de este ensayo clínico, proveen evidencia de la utilidad la evaluación en escala de grises y de Power Doppler para monitorizar la respuesta de la actividad inflamatoria en pacientes con artritis reumatoide temprana a la terapia con agentes biológicos Anti TNF.

Palabras clave: Ultrasonido musculoesquelético, Artritis reumatoide temprana.

ABSTRACT

Background: In the last decade the musculoskeletal ultrasound has played an increasingly important role in the evaluation and follow-up of the patients with chronic articular inflammatory involvement, based mainly on the fact that there is a greater sensitivity for the detection of synovitis than clinical examination. Several studies were conducted with the objective to evaluate the potential of the ultrasound for the monitoring both the local therapeutic as the systemic in patients with AR. **Objective:** Evaluation by ultrasound in grayscale and power Doppler of the clinical response to treatment with biological drugs (anti - tnf) in patients with early rheumatoid arthritis in the unit of Rheumatology of the Institute autonomous hospital University of the Andes from the month of March 2012 to the month of March 2013. **Methods:** 25 patients were included in the study prospectively, we performed them clinical, laboratory evaluation and ultrasound musculoskeletal in grayscale and power Doppler in the initial assessment, 3, 6 and 12 months later at the start of the biologic therapy with an Anti-TNF drug. Score DAS-28 and the visual analog scale were measured at each visit in order to evaluate the clinical remission of disease. An index of the total sum of the score found in joints of hands and feet in grayscale and power Doppler was held to assess the change in the parameters of ultrasound. **Results:** after the start of therapy with anti-TNF follow-up at 12 months was noted a significant improvement $p < 0.001$ in ultrasound parameters (US-EG, US-PWD) and pain (DAS-28 and VAS), showing clinical remission of the disease. **Conclusion:** The results of this clinical trial, provide evidence of the utility of the evaluation in grayscale and Power Doppler to monitor the response of inflammatory activity in patients with early rheumatoid arthritis receiving therapy with Anti TNF biological agents.

Key words: musculoskeletal ultrasound, early rheumatoid arthritis.

INTRODUCCION:

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por la presencia de inflamación de la membrana sinovial o sinovitis que causa destrucción de las estructuras intraarticulares y periarticulares (cartílago articular, hueso, ligamentos y tendones periarticulares).

La inflamación sinovial en la AR consiste en una proliferación sinovial acompañada de angiogénesis. La inflamación sinovial produce una vasodilatación periarticular seguida de proliferación sinovial y cambios en la angiogénesis que resultan de la formación de los vasos sanguíneos dentro de la articulación. La hipervascularización y la angiogénesis de la membrana sinovial se consideran los mecanismos patogénicos primarios, responsables de la agresividad del pannus reumatoide en la articulación¹. Clínicamente esta proliferación de la sinovial provoca dolor, rigidez, hinchazón y pérdida de la movilidad articular. La inflamación mantenida y no controlada conduce a una deformidad progresiva.

Los reumatólogos disponen de nuevos criterios para diagnosticar precozmente a los pacientes con artritis reumatoide; criterios propuestos por el Colegio Americano de Reumatología y la Liga Europea contra el Reumatismo; ACR/EULAR¹

Esta nueva herramienta de medida que ha sido consensuada por especialistas de todo el mundo permite detectar los casos de AR de reciente comienzo, frente a la clasificación anterior que únicamente servía para pacientes con la enfermedad en evolución.

Por tanto, favorece la instauración temprana del tratamiento y con ello la mejoría del pronóstico de la patología. Hasta la fecha existían unos criterios de clasificación publicados en 1987² que distinguían la artritis reumatoide establecida de otras artropatías inflamatorias. Los mismos estaban basados en las características que presentaban pacientes con una duración media de su enfermedad de 8 años y no eran del todo útiles para los pacientes con artritis de comienzo reciente.

Esta nueva herramienta está diseñada para aplicarse en pacientes que presentan sinovitis (inflamación articular) en, al menos, una articulación; y cuyo origen no se pueda explicar por ninguna otra enfermedad. Si el paciente cumple estas premisas se le aplicará una serie de criterios ponderados clínicos (número y tamaño de las articulaciones afectadas), serológicos (usando dos marcadores: el Factor Reumatoide y los anticuerpos frente a péptidos citrulinados; Anti-CCP), analíticos de actividad (mediante la medida de los reactantes de fase aguda: velocidad de sedimentación globular –VSG-y proteína C reactiva –PCR) y con una duración del cuadro clínico igual o superior a 6 semanas.

Con estos criterios se podrá clasificar mucho más rápidamente a los pacientes y, por tanto, iniciar con una buena base el tratamiento con los fármacos moduladores de la enfermedad (FARME), y lograr así mejorar la calidad de vida de los afectados.

El diagnóstico temprano es muy variable. La definición de cuándo considerar que estamos frente a una AR de comienzo reciente ha tenido variaciones que han dependido de los distintos autores que han trabajado en este tema. Algunos fijan los límites de la AR temprana hasta en tres años a partir del inicio de los síntomas. Sin embargo, dado que muchas veces el daño ya se está produciendo en ese período ^{3,4} tiene más sentido si se considera como AR temprana el primer año transcurrido desde el inicio de los síntomas. Otros autores han atribuido el término de AR muy temprana, incluyendo la artritis de pocas semanas a pocos meses de evolución ⁵.

En la AR de reciente comienzo, la intensidad de la inflamación sinovial parece ser el fenómeno patogénico primario relacionado con la gravedad del daño óseo articular por lo tanto la evaluación válida y sensible de la actividad inflamatoria en la AR es esencial en la práctica clínica para tomar decisiones terapéuticas y valorar la respuesta al tratamiento. Ya que la primera finalidad del tratamiento de esta enfermedad debe ser controlar la sinovitis para evitar o reducir los síntomas clínicos y el deterioro articular, en la vigilancia de la respuesta al tratamiento es prioritaria la valoración de la inflamación sinovial. Tradicionalmente, la actividad inflamatoria de la AR se ha medido indirectamente mediante parámetros clínicos, como recuentos e índices articulares de dolor y tumefacción, escalas de dolor y de valoración

global de la enfermedad por el paciente y por el médico junto a parámetros analíticos de inflamación y hallazgos radiológicos.

La evaluación clínica de dolor y tumefacción articular, sin embargo, es relativamente subjetiva, difícilmente cuantifica la inflamación y no detecta el daño estructural temprano. La radiología simple tiene un papel muy importante en el diagnóstico de la AR porque muestra los hallazgos patológicos típicos de la enfermedad, sobre todo las erosiones óseas, pero éstos son el daño estructural óseo secundario a la sinovitis destructiva previa. Además, la radiología no aporta información sobre las estructuras no óseas como la sinovial o los tendones.

La historia clínica y la exploración física son las pruebas más útiles y rápidas para el diagnóstico de la artritis reumatoide, mientras que la ecografía es altamente beneficiosa para evaluar de manera objetiva y segura la inflamación y en el seguimiento de los pacientes para medir su respuesta al tratamiento cuando la misma es muy buena y no se detecta inflamación por la exploración clínica o para determinar si la enfermedad está en remisión, tomando en cuenta que La finalidad del tratamiento de la AR es suprimir la inflamación sinovial o lograr la mínima actividad inflamatoria posible para evitar o minimizar el daño estructural articular y el consecuente deterioro funcional del aparato locomotor. En los últimos años, las estrategias terapéuticas y la mayor efectividad de nuevos fármacos; Biológicos, como los anti-Factor de Necrosis Tumoral (anti-TNF) han aumentado el porcentaje de remisiones en la AR.

El TNF es una citoquina inflamatoria potente en la AR que se expresa en cantidades aumentadas en el suero y en el líquido sinovial de los enfermos con AR. EL TNF promueve la liberación de otras procitoquinas inflamatorias, las interleuquinas IL-1, IL-6 e IL-8 y estimula la producción de proteasas. Los Fármacos Biológicos; entre los cuales se cuenta con el Etanercept , el cual es una proteína compuesta de 2 cadenas idénticas de receptor- TNF-recombinante humano fusionado con la porción Fc de la IgG1 humana, se une al TNF soluble in vitro y lo inactiva. Son inhibidores selectivos de una molécula pro-inflamatoria o de su receptor, interfiriendo así y deteniendo el proceso inflamatorio que perpetua la enfermedad y sus procesos ⁶. Pertenecen al grupo farmacológico “Fármacos modificadores de la enfermedad”: utilizados para manejar la actividad de las enfermedades reumatológicas,

provocando una inmunosupresión selectiva y controlada para evitar que la actividad del proceso reumatológico provoque limitación funcional y así poder evitar el desarrollo de invalidez o incapacidad en el paciente. Su uso debe ser siempre controlado y ser prescrito por un reumatólogo. Los objetivos del tratamiento pretenden Inducir o mantener la remisión de la enfermedad y reducir la frecuencia de recaídas o nuevos brotes en los diferentes procesos de la enfermedad. Dado que la primera finalidad del tratamiento de esta enfermedad debe ser controlar la actividad inflamatoria para evitar o reducir los síntomas clínicos y el deterioro articular, en la monitorización de la respuesta al tratamiento es prioritaria la valoración de la sinovitis.

El desarrollo de métodos válidos, fiables y sensibles de evaluación de la inflamación sinovial reumatoidea es un objetivo en la clínica diaria y los ensayos clínicos y un campo de investigación relevante en reumatología.

En la última década, técnicas de imagen modernas, como la resonancia magnética (RM) y la ultrasonografía (US) o ecografía osteomuscular de alta resolución (alta frecuencia) con Doppler, se han ido introduciendo, de forma creciente, en la valoración y el seguimiento de los pacientes con artritis inflamatorias crónicas, ya que pueden ofrecer una información válida adicional de la actividad inflamatoria. A diferencia de la radiología convencional, la RM y la US permiten visualizar directa y simultáneamente todos los componentes de la articulación en múltiples planos.

La actividad inflamatoria sinovial evaluada por RM (con contraste, dinámica) ha mostrado una alta correlación con los signos histológicos de inflamación sinovial ^{6,7}. Los hallazgos de RM, además, han demostrado valor predictivo de daño estructural articular en la AR precoz ⁸. Dada la alta correlación documentada entre los hallazgos por la RM y los histológicos ^{6,7}, se puede considerar esta técnica como un patrón de oro subrogado de sinovitis. La RM, sin embargo, es una exploración cara, larga y poco disponible para el uso clínico habitual

En la última década La Ecografía Músculo-Esquelética ha desempeñado un papel cada vez más importante en la evaluación y el seguimiento de los pacientes con compromiso articular

inflamatorio crónico, basado principalmente en el hecho de que haya una mayor sensibilidad para la detección de sinovitis que el examen clínico.

Hay un uso creciente de la US osteomuscular en la evaluación clínica reumatológica de pacientes con AR. El desarrollo de sondas de alta resolución-alta frecuencia ha mejorado considerablemente las imágenes del aparato locomotor. La US es una técnica habitualmente asequible que se puede realizar en la misma consulta, “al lado” de la camilla, lo cual permite una correlación inmediata con los datos clínicos del paciente. Es relativamente económica comparada con otras técnicas de imagen, no invasiva, muy bien aceptada por el paciente, rápida, cómoda y no interferida por prótesis o implantes metálicos y permite examinar múltiples articulaciones en repetidas ocasiones. Además, aporta el registro permanente de imágenes de la exploración articular.

Esta conclusión se fundamenta en la capacidad de la ecografía para visualizar cambios articulares inflamatorios y/o destructivos no detectables por examen clínico o radiológico.

La US de alta resolución identifica derrame, hipertrofia sinovial, tenosinovitis, erosiones óseas y tendinosas y roturas tendinosas. Durante la última década, un número creciente de estudios ha descrito la superioridad de esta técnica de imagen sobre los métodos convencionales de valoración de las articulaciones reumatoideas. Existe una sólida evidencia que apoya la validez de la Ultrasonografía (US) de alta resolución como método de evaluación y monitorización de la actividad inflamatoria articular en la AR por su considerable mayor sensibilidad frente a la exploración clínica para detectar sinovitis ⁹⁻¹⁴. Asimismo, la inflamación sinovial evaluada por ultrasonografía ha demostrado valor predictivo sobre el daño estructural articular en los pacientes con AR ¹⁴. La técnica incluye ecografía en modo B o imágenes en escala de grises de las estructuras anatómicas, y la detección del flujo sanguíneo con Doppler color o métodos Power Doppler o Doppler de potencia ^{15,16}.

La ecografía de alta resolución músculo- esquelético se ha convertido en una técnica de imagen establecida para la evaluación de las estructuras periarticulares e intra-articulares implicadas en las enfermedades músculo esqueléticas. Esta técnica tiene muchas ventajas, que

pueden mejorar el diagnóstico y tratamiento de pacientes con enfermedades reumáticas. Se ha trabajado en el diagnóstico precoz de la AR a través de imágenes. Hay estudios que revelan cambios muy tempranos con ultrasonido, resonancia magnética y gammagrafía, y precisan que el compromiso inflamatorio es muy incipiente antes de detectar daño a los rayos X ¹⁷⁻¹⁸.

El inicio de la inflamación sinovial se caracteriza por vasodilatación periarticular, seguida de proliferación y angiogénesis de la sinovial intraarticular. Se considera que la hipervascularización y la angiogénesis de la membrana sinovial son mecanismos patogénicos primarios que causan el comportamiento invasivo y destructivo articular del *pannus* reumatoide. La técnica de Doppler añade a la escala de grises la detección de la vascularización de los tejidos. El Doppler color (CD) y el *power* Doppler (PD) detectan el flujo microvascular sinovial, que es un signo indirecto de aumento de vascularización sinovial. El PD es una modalidad más reciente que el CD convencional que aumenta aún más la sensibilidad para identificar el flujo sanguíneo microvascular.

Se ha demostrado una alta concordancia entre la evaluación de la actividad inflamatoria de la sinovial reumatoide por CD o PD y por RM con contraste ¹⁹ y RM dinámica ²⁰, lo cual apoya que ambas técnicas de imagen detectan el mismo fenómeno sinovial. Varios estudios han comunicado una alta correlación entre el flujo sinovial detectado por CD o PD y la vascularización histológica del *pannus* reumatoide ^{21,22}.

Los hallazgos de CD y PD se correlacionan con la actividad inflamatoria clínica y analítica en la AR ²³. Además, diversos estudios han descrito una reducción significativa de la inflamación articular evaluada por CD o PD, asociada con la respuesta clínica y de laboratorio, en grupos articulares de pacientes con AR tratados con esteroides ²⁴ y terapia biológica ²⁵.

El CD y el PD han demostrado reproducibilidad en la detección de la vascularización sinovial reumatoidea ^{23,24,26,27}. Se ha empleado diferentes métodos para cuantificar los hallazgos ecográficos con Doppler. La valoración semicuantitativa de la señal de CD o PD ^{19,20,21,23,26,27} es la más factible en la práctica clínica y ha mostrado alta fiabilidad interobservador e intraobservador ^{23,24,26,27}. Su desventaja, que es semicuantitativa (desventaja estadística) y

subjetiva. El análisis digital de la fracción de color de la imagen ecográfica (recuento digital de píxels)^{23,26,28} es cuantitativo, pero también depende del operador. Por último, la medición del índice de resistencia de los vasos intrasinoviales mediante el análisis de las curvas Doppler²³ es cuantitativa y objetiva, pero también es compleja, prolonga la evaluación ecográfica y no están claramente establecidos los límites entre normalidad y afección.

Aunque se han publicado estudios longitudinales en escala de grises^{26,28} y CD o PD^{24,25}, pocos estudios han evaluado la sensibilidad al cambio de los parámetros ecográficos de sinovitis y, particularmente, los de daño estructural en articulaciones reumatoideas.

Taylor et al²⁵ han comunicado el valor predictivo de la hipertrofia y la vascularización sinovial evaluadas por US, respecto al daño estructural radiológico a los 12 meses en pacientes con AR de reciente comienzo tratados con metotrexato. Sin embargo, son necesarios más estudios que establezcan el valor pronóstico de los hallazgos ecográficos en los desenlaces de actividad, daño estructural y funcional de la AR. Se puede deducir un valor pronóstico indirecto de la US por la alta correlación con la RM, cuyos hallazgos patológicos (sinovitis, edema óseo y erosiones óseas) sí han demostrado valor predictivo respecto al daño estructural óseo en estudios a largo plazo⁸.

Varios estudios se han avocado a evaluar el potencial de la US para el monitoreo tanto de la terapéutica local como la sistémica en pacientes con AR^{29,30,31}. Al respecto, Naredo et al, demostraron una alta correlación entre los scores de actividad clínicos y los scores ultrasonográficos en el seguimiento de los pacientes con AR tratados con terapias anti TNF³²

Con respecto a la Validación del US para monitorear sinovitis en AR, Naredo y colaboradores realizaron un estudio en España con 160 pacientes a los cuales se les realizó US Power Doppler Simplificado (PDUS) en 12 articulaciones y en los cuales se utilizó terapia biológica, revelando ser un método fiable y válido para el monitoreo de respuesta terapéutica a medicamentos biológicos³³

Los inconvenientes principales de la US son su dependencia del operador y la visualización limitada de algunas articulaciones. La dependencia del operador es la mayor desventaja de la ecografía, es decir, que su rentabilidad diagnóstica depende en gran medida de la experiencia del explorador, lo cual puede limitar su empleo en la práctica clínica y en ensayos clínicos. Este hecho es obvio y común a cualquier procedimiento diagnóstico en medicina, clínico o por imagen. En esta técnica, sin embargo, a diferencia de la radiología simple, la tomografía computarizada o la RM, una persona realiza no sólo la interpretación, sino también la propia exploración o adquisición de imágenes. Esta argumentada desventaja de la ecografía queda paliada si se sistematiza y estandariza tanto el método de exploración como la semiología ecográfica y los criterios diagnósticos ^{34,35}

Por estas razones tan importantes, la ultrasonografía musculo-esquelética se ha convertido en una herramienta indispensable para el reumatólogo actual y que debe estar presente en toda Unidad de Reumatología, como apoyo diagnóstico y terapéutico

www.bdigital.ula.ve

JUSTIFICACIÓN

En base a lo difícil que es para el clínico realizar un diagnóstico precoz de la artritis y hacerle seguimiento a la actividad de la enfermedad, es necesario hacer la monitorización de la respuesta al tratamiento de manera objetiva, evaluando prioritariamente la sinovitis. En este contexto la técnica de ultrasonido escala de grises -Power Doppler ha mostrado ser un método fiable y válido de seguimiento de la inflamación y por tanto valorar la respuesta al medicamento biológico.

Se tendrá la oportunidad de poder registrar y atender a los pacientes de una manera más estrecha y tener nuestra propia experiencia y casuística; la cual será única en el país.

Por lo anteriormente expuesto se propone llevar a cabo un estudio que permita evaluar en forma precoz aquellos pacientes con diagnóstico de AR temprana , mediante ultrasonografía en escala de grises y Power Doppler , Escala EVA, DAS28, Rx de manos y pies, y valorar la respuesta de esos parámetros a la terapia con un agente biológico Anti-TNF .

www.bdigital.ula.ve

HIPOTESIS

El ultrasonido en escala de grises y Power Doppler permitirá evaluar la respuesta al tratamiento del fármaco anti TNF en los pacientes con artritis reumatoide temprana de forma más precisa y objetiva en comparación con las escalas clínicas y radiológicas realizadas a los pacientes evaluados.

www.bdigital.ula.ve

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Evaluación imagenológica (ultrasonido en escala de grises , power Doppler y radiología simple) , de la respuesta clínica al tratamiento con fármacos biológicos anti –Tnf: Etanercept , en pacientes con artritis reumatoide temprana en la unidad de reumatología del IAHULA. Marzo de 2012 a marzo de 2013.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Describir los hallazgos más comunes en ultrasonido en escala de grises y Power Doppler en los pacientes evaluados.
- Describir los hallazgos de las lesiones encontradas en la Rx simple de manos y pies en los pacientes evaluados.
- Establecer la correlación entre los hallazgos en las RX de manos y pies y evaluación por ultrasonido en escala de grises y power Doppler.
- Evaluar la actividad de enfermedad en pacientes con AR mediante el DAS 28
- Evaluar el dolor articular mediante la Escala Visual Análoga (EVA)
- Establecer la asociación entre los hallazgos de ultrasonido y la clínica mediante el EVA y el DAS 28 , con la respuesta al tratamiento con fármacos anti-TNF

MATERIAL Y METODOS

Tipo de estudio:

Ensayo clínico, no aleatorizado, a realizarse en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes desde Marzo de 2012 a Marzo de 2013

Población: Pacientes con Artritis reumatoide temprana activa, candidatos a recibir terapia con fármacos anti-TNF según protocolo de práctica clínica habitual en Venezuela.

Calculo del tamaño de la muestra:

Cálculo del tamaño de la muestra: n= 25

Este cálculo se realizó a través del programa EXCEL con un Intervalo de Confianza del 95%, con un Error α de 0,05; con un poder Estadístico del 80%.

Criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos sexos mayores de 18 años de edad.
- Con diagnóstico clínico de artritis reumatoide temprana.
- Candidato para recibir fármacos anti-TNF
- Consentimiento informado para participar en el protocolo de estudio.

Criterios de exclusión

- Paciente con ART, no candidato para recibir fármacos anti-TNF
- Paciente bacilífero, PPD +, VIH +, portador de hepatitis B o C.
- Desórdenes sistémicos: Enfermedades Cardiovasculares, Insuficiencia Renal o Hepática, Enfermedad Broncopulmonar Obstructiva Crónica, Disfunción Tiroidea, Anemia, y/o Neoplasias, estados de inmunosupresión.
- Alcoholismo Crónico.

- Embarazo.
- Ventana ultrasonografía subóptima que impida la adecuada adquisición de las imágenes.

Los pacientes se evaluarán desde el punto de vista clínico-analítica y de ultrasonido 2-D y power Doppler al inicio del tratamiento, 3 meses, 6 meses y 12 meses, previa firma de Consentimiento informado (Anexo 1). En vista de no contar con un grupo control se asumirá como control la valoración inicial realizada a los pacientes antes de recibir el tratamiento con Anti-TNF.

Sistema de variables

Variable independiente

- Presencia de artritis reumatoide temprana en tratamiento con anti-TNF

Variables dependientes

- Presencia de sinovitis por ultrasonido 2-D y power Doppler
- Escalas clínicas del Dolor : Eva y DAS-28

Variables Explicativas

- Antecedentes familiares o personales patológicos.

Variables Intervinientes

- Obesidad.
- Hipertensión arterial.
- Diabetes mellitus tipo 2
- Dislipidemia.

Variables Demográficas

- Género.
- Edad.

- **Variables Intervinientes**
- **Obesidad.**
- **Hipertensión arterial.**
- **Diabetes mellitus tipo 2**
- **Dislipidemia.**
-
- **Variables Demográficas**
- **Género.**
- **Edad.**

Fármaco utilizado en el ensayo : Se utilizó el medicamento biológico Anti TNF Etanercept , el cual es una proteína compuesta de 2 cadenas idénticas de receptor- TNF- recombinante humano fusionado con la porción Fc de la IgG1 humana, se une al TNF soluble y lo inactiva. Dosis: 25 mg Vía Subcutánea 2 veces a la semana.

Evaluación clínica: A todo paciente que cumpla con los criterios ACR/EULAR para AR se incluyo con datos demográficos, hallazgos clínicos, DAS28, Escala EVA ,VSG y PCR en cada visita. Al punto de partida se realizó un Factor Reumatoide cuantificado, Anti-CCP y los otros exámenes PCR,VSG Y RA TEST cuantificado, los cuales fueron realizados al inicio, a los 3, 6 y 12 meses.

Score de actividad de la Enfermedad (DAS 28): este índice incluye los siguientes parámetros: índice de Ritchie (IR), número de articulaciones tumefactas sobre 28 articulaciones (NAT28), velocidad de sedimentación globular y evaluación global de la salud efectuada por el paciente (EGP) sobre una escala analógica visual (0 muy bien, 100 mm muy mal).^{1,2} (Anexo 2)

El cálculo del DAS 28 se realizó a partir de la siguiente fórmula: 0,56 por la raíz cuadrada del número de articulaciones dolorosas del recuento de 28 articulaciones más 0,28 por la raíz cuadrada del número de articulaciones tumefactas del recuento de 28 articulaciones más 0,70

por el logaritmo neperiano de la velocidad de sedimentación más 0,014 por la valoración global del paciente.

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

Es importante recordar que la escala que se utiliza es analógica en este caso, y por tanto hay que convertir las puntuaciones de las escalas numéricas que van de 1 a 10 en sus correspondientes valores de 1 a 100 para el adecuado cálculo del índice. La evaluación global de la salud se puede sustituir por una evaluación global de la enfermedad por el paciente en una escala idéntica.

Se utilizó los siguientes puntos de cortes propuestos por el ACR/EULAR para determinar la actividad inflamatoria y remisión de la misma:

	Categoría	Nueva definición propuesta
DAS28	Remisión	<2,4
	Actividad baja	<3,6
	Actividad moderada	3,6 < DAS28 <5,5
	Actividad alta	≥5,5

Escala Visual análoga (EVA): Se realizó una evaluación global de la enfermedad, tanto desde el punto de vista del médico como desde la perspectiva del enfermo. Para su medición se usó una escala numérica horizontal de 10 cm dividida, mediante marcas verticales, en 10 segmentos iguales de 1 cm. Las mediciones se acompañarán con descriptores numéricos del 0 al 10 y con indicadores en los extremos que marquen muy bien (0) y muy mal (10).^{1,2}
(Anexo 3)

Es importante destacar que entre los exámenes de laboratorio, se les realizó a los pacientes seleccionados, las pruebas de funcionalismo hepático y los marcadores para Hepatitis viral debido a la posibilidad de que los tratamientos usados en la AR puedan agravar o reactivar la hepatitis, ya sea debido a hepatotoxicidad de los fármacos o al aumento de la replicación vírica con los inmunosupresores.

Otra prueba que se les solicitó a los pacientes al inicio del proyecto es la serología para HIV. Igualmente se realizó al inicio del estudio la prueba PPD (Derivado Proteínico Purificado) para identificar la infección tuberculosa latente; administrada por vía intradérmica, la misma se realizará en los servicios de Neumonología de los hospitales del Ministerio de Sanidad; siendo interpretada como positiva, cuando la misma tenga un valor de ≥ 5 mm de induración a las 72 horas de aplicada la prueba, **según las pautas y guías para el diagnóstico y el tratamiento de la tuberculosis en pacientes con AR** que van a ser tratados con agentes biológicos; realizadas por las Sociedades venezolanas de Neumonología y Reumatología en el año 2004 ³⁷.

Se incluyeron Rx de ambas manos (PA y oblicua) y Rx de ambos pies en proyección PA (al inicio y al final del tratamiento) y Rx de Tórax (PA) al principio del estudio.

Se utilizó el Método de Larsen³⁹ que evalúa 32 articulaciones o zonas articulares en manos y pies; 8 articulaciones en cada mano: 2da. a 5ta metacarpofalángicas e interfalángicas proximales, carpo en cuatro cuadrantes y 4 articulaciones en cada pie; 2da. a 5ta. Metatarsofalángicas. Describe tanto erosiones como disminución del espacio articular y alcanza una calificación total de de 0 a 160, en una escala de 0 a 5:

0= hueso intacto y conservación del espacio articular,

1=erosiones de menos de 1mm de diámetro o disminución del espacio articular

2 = una ó varias erosiones de más de 1 mm

3=Erosiones grandes

4=Erosiones graves; generalmente sin espacio articular, márgenes óseos conservados parcialmente

5=Cambios mutilantes con destrucción ósea.

Evaluación por Ultrasonido musculoesquelético: se utilizó un equipo de ultrasonido modelo ESAOTE MYLAB 70 con escala de grises, Doppler color, con software especializado en pequeñas partes, y sonda lineal de 10-18 MHz , el examen de las articulaciones fue realizado de la siguiente manera: se evaluaron 32 articulaciones de forma ordenada , sistemática y bilateral, carpo, metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, metatarsofalángicas. La evaluación del carpo fue realizado en su parte dorsal, el paciente se encontraba sentado de cara al examinador, con la mano en posición neutra, y con cara palmar de la muñeca apoyada sobre la mesa. Se utilizó abundante cantidad de gel, realizando ajuste en la profundidad, ganancia y focos. En esta posición realizando cortes axiales se evaluaron los recesos articulares radiocarpiana e intercarpiana, luego se giro la sonda 90 grados para realizar el examen longitudinal, en dirección desde radial a cubital. Las articulaciones metacarpofalángicas fueron evaluadas en su cara dorsal, con leve flexión de las articulaciones interfalángicas, y apoyo de cara palmar sobre la mesa, se realizaron cortes transversales y longitudinales . Las articulaciones interfalángicas fueron evaluadas en cara palmar con la mano en posición neutra en cortes longitudinales y trasversales. Las Metatarsofalángicas se evaluaron con el paciente en decúbito dorsal, con rodilla flexionada y planta del pie apoyada sobre la camilla, posteriormente se realizó el examen de las articulaciones en cara dorsal del pie en cortes trasversales y longitudinales.

Valoración semicuantativa de la sinovitis en escala de grises y mediante power Doppler, de acuerdo a criterios OMERACT: En la sinovitis el líquido sinovial se ha definido como anormal hipoeoico- anecoico; material intra-articular desplazable y compresible, sin señal Doppler ⁴⁰.

Es de suma importancia colocar una generosa capa de gel sobre la articulación a estudiar , para que de esta forma el traductor descansa sobre la capa de gel y no sobre la articular y de esta forma evitar la compresión de los pequeños vasos presentes por la neovascularización secundaria al proceso inflamatorio, comprobándose visualizando la capa de gel en la pantalla del equipo de ultrasonido durante el examen ⁴⁰.

Se evaluó la presencia de erosiones por escala de grises, y comprobó su presencia en los dos planos para evitar falsos positivos producto de la anisotropía. Se define erosión en ultrasonido en escala de grises como el levantamiento de la cortical ósea ⁴⁰.

En relación a los parámetros técnicos de graduación del color y power Doppler se utilizó los establecidos por Terlev et al. ⁴¹ (Anexo 4)

La hipertrofia sinovial se define como anormal; hipoecoico, tejido que no se desplaza y se comprime mal y puede presentar señal Doppler. Se establece la siguiente escala de graduación:

De 0 a 3

0= ausencia de estructuras anecoicas, hiperecoicas o hipoecoicas

1= Mínima efusión o hipertrofia

2= moderada efusión o hipertrofia

3= Extensa efusión o hipertrofia; en 12 articulaciones ; bilateral, carpos (radio-ulnar, medio-carpiana y carpo-metacarpiana) y las 5 MCP (receso dorsal y palmar) y pies(metatarso-falángicas), en cada visita.

La señal Power Doppler es un método cualitativo, útil en la detección de flujo sanguíneo microvascular, en la inflamación sinovial y en las colecciones líquidas. Se utiliza una escala de 0 a 3

Grado 0=ningún flujo intra-articular

Grado 1= Leve; señal vascular o señales aisladas

Grado 2= moderado ; vasos confluentes

Grado 3=severo; señales vasculares en más de la mitad del área intra-articular.

En cada articulación, se consideró la puntuación más alta obtenida para sinovitis y señal de Power Doppler, independientemente del receso donde se haya obtenido.

Se calculó un recuento para la sinovitis y para señal de Doppler (suma de las articulaciones con sinovitis y con señal de Doppler, respectivamente) ³³, a los cuales se les denominó índice US-EG (Ultrasonido escala de Grises), índice US-PW (Ultrasonido power Doppler), respectivamente

Elementos utilizados: resmas de papel, printer marca Sony para impresión de fotografías del ultrasonido, DVD marca LG de 4,5 GB, impresora Epson NX127, Gel para ultrasonido, computadora personal Pentium core I5.

www.bdigital.ula.ve

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados obtenidos se analizaron de la manera siguiente. Las variables continuas se expresaron como Medias \pm Desviación Estándar. Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentaje.

Se aplicó el método de Kolmogorov-Smirnov para saber si las variables numéricas se distribuyen normalmente.

Para la distribución que fue normal se utilizó análisis de varianza (t de Student) para muestras independientes y la prueba U de Mann-Whitney para aquellas que tuvieron una distribución diferente a la normal.

Se realizó análisis de correlación de Pearson entre las variables: Rx de manos y pies con la evolución inicial por ultrasonido en escala de grises y power Doppler.

Para evaluar el cambio de las escalas clínicas de dolor DAS-28 y EVA, así como en los patrones de ultrasonido en escala de grises y power Doppler (índice US-EG, índice US-PWD) entre la evaluación inicial (el cual fue considerado como control) y las sucesivas evaluaciones se utilizó un modelo lineal general con muestras repetidas.

Se consideró un valor de $p < 0.05$ para ser estadísticamente significativo.

Todos estos análisis se realizaron con el programa estadístico de SPSS versión 18.0 para Windows.

RESULTADOS

La inclusión de los pacientes en los diferentes grupos de investigación comenzó a partir del mes de Marzo de 2012 y se extendió hasta el mes de Marzo de 2013.

Un total de 25 sujetos que cumplieron los criterios para participar en el estudio fueron incluidos en este trabajo. Las características basales de los pacientes estudiados se presentan en la **Tabla N° 1**.

Se incluyeron pacientes de ambos sexos, sin embargo la mayor proporción de estos fue del sexo femenino (96%), solo se incluyó un hombre en el estudio (4%).

La muestra estudiada no mostro alteraciones clínicas de importancia en relación a cifras de tensión arterial, talla, peso, IMC, (**Tabla N°1**).

En relación a los hallazgos más frecuentes encontrados en el ultrasonido en escala de grises presentaron la siguiente distribución de frecuencia: mínima efusión o hipertrofia: 24 %, moderada efusión o hipertrofia 60 %, extensa efusión o hipertrofia: 16 %. (**Grafica N°1**)

Al evaluar los hallazgos más frecuentes en el power Doppler se observó la siguiente distribución de frecuencia: Grado 1 (leve) 12 %, Grado 2 (moderado) : 60 %, Grado 3 (severo): 28 %. (**Grafica N° 2**)

Al analizar el índice de puntuación radiológico de Larsen en manos y pies no se encontró mayor alteración en la misma al momento de la valoración inicial y sin encontrar cambios a final del seguimiento, por lo que solo se muestra el valor inicial encontrado. (**Tabla N°1**).

Se realizó correlación entre la valoración inicial por ultrasonido en escala de grises y power Doppler sin encontrar una correlación entre estas variables, $r: 0.105$, $p= 0.618$, así mismo tampoco se encontró correlación con el power Doppler, $r=0.023$, $p=0.91$.

Las características clínicas y de ultrasonido utilizadas en el seguimiento de los pacientes posterior al inicio del tratamiento con el fármaco biológico Anti-TNF se observan en la **Tabla N° 2**.

La presencia de erosiones articulares se encontró en el 64,3 % de los pacientes siendo la articulación más afectada la metacarpofalángica, mostrando mejoría en el seguimiento entre la valoración basal y la final siendo estadísticamente significativa, $p<0.005$

Se observó una reducción estadísticamente significativa durante el seguimiento hasta el último control a los 12 meses en relación a la escala análoga visual (**Grafica N°3**), el Score de Actividad de la **enfermedad (DAS-28) (Grafica N°4)**, y los parámetros por ultrasonido: El índice en escala de grises (**US-EG**), **Grafica N° 5**, y el índice de power Doppler (**US-PWD**), **Grafica N°6**.

www.bdigital.ula.ve

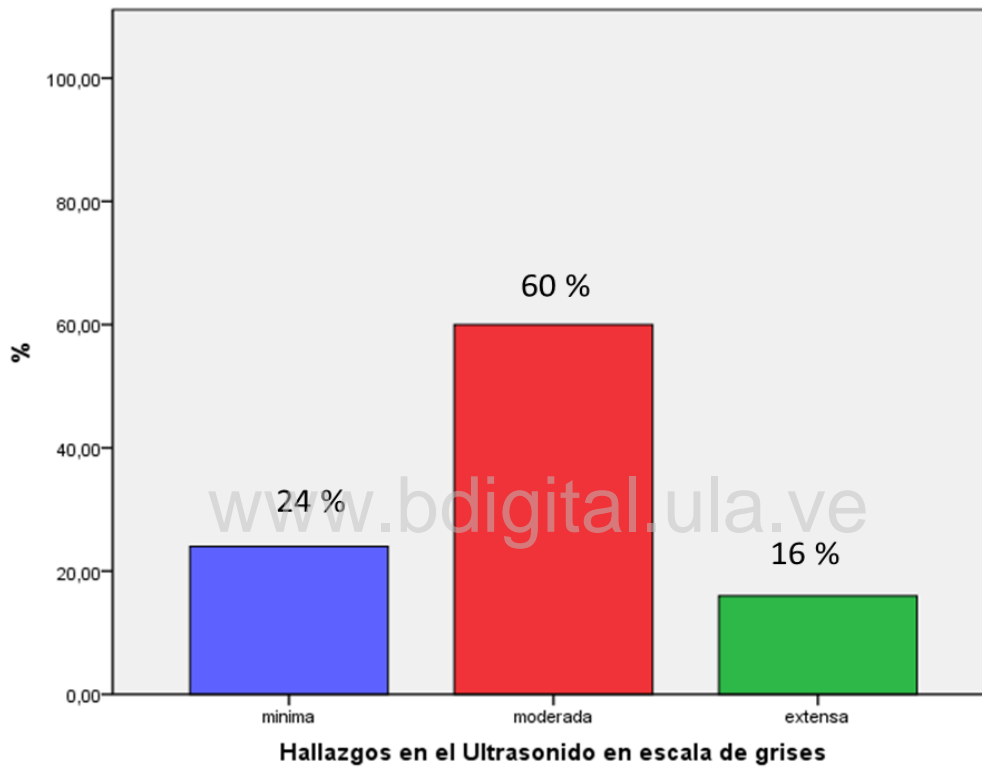


Grafico N°1. Distribución de frecuencia de los hallazgos más frecuentes encontrado en el ultrasonido en escala de grises.

Fuente: Instrumento de recolección de Datos

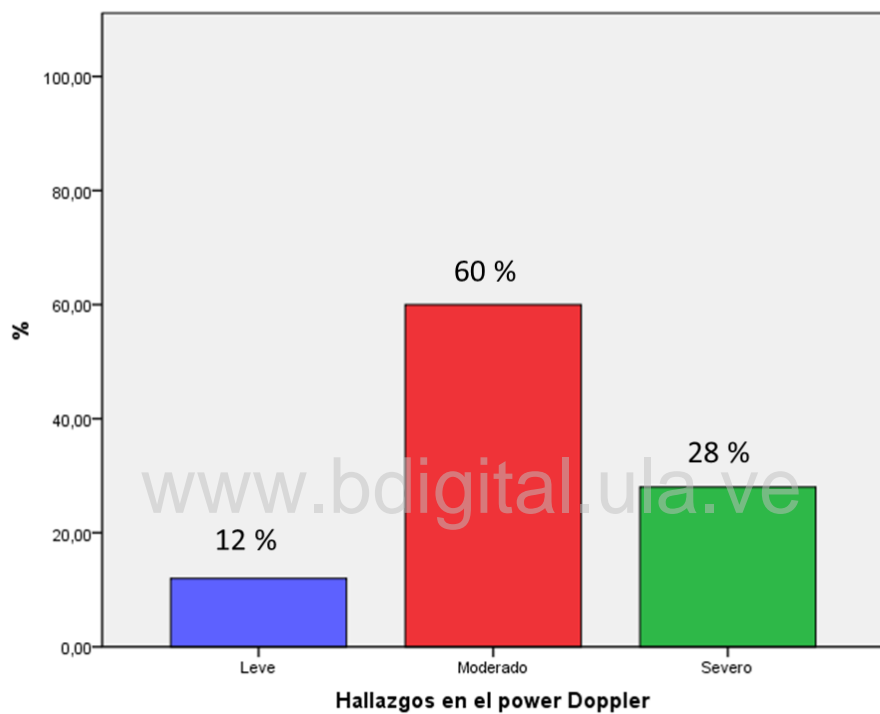


Grafico N°2. Distribución de frecuencia de los hallazgos más frecuentes encontrado en el power Doppler

Fuente: Instrumento de recolección de Datos

Tabla 1. Características basales de la muestra estudiada (n=25)

CARACTERISTICAS	PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE TEMPRANA SOMETIDOS A TERAPIA CON ANTI- TNF (N= 25)
Variables Demográficas	
Edad (años)	46,52 ± 12,24
Sexo (M/F)	24/1
M (%)	4
F (%)	96
Variables Clínicas	
Tiempo de inicio de los síntomas (Meses)	11,72 ± 7,26
TAS (mmHg)	122,80 ± 10,61
TAD (mmHg)	75,36 ± 10,14
Talla (Cm)	161,16 ± 9,20
Peso (Kg)	65,62 ± 11,55
IMC (m ² SC)	25,31 ± 4,21
RX Índice de Larsen	
RX de Manos	5,96 ± 2,33
RX de Pies	1,64 ± 0,81

Valores expresados en Media, Desviación estándar, Valores Absolutos y Porcentajes (%).

TAS: tensión arterial sistólica; TAD: Tensión arterial diastólica; IMC: índice de masa corporal; M: masculino; F: femenino.

Fuente: Instrumento de recolección de Datos

Tabla 2. Características clínicas y de ultrasonido de los pacientes durante el seguimiento (n=25)

CARACTERISTICAS	Basal	3 Meses	6 Meses	12 meses	Valor de p
Variables Clínicas					
Escala EVA	7,52 ± 1,47*	2,28 ± 1,81*	1,44 ± 1,32*	1,00 ± 1,15*	<0.001
DAS-28	5,46 ± 0,88*	3,56 ± 1,10*	2,88 ± 0,77*	2,82 ± 0,77*	<0.001
Variables ultrasonido					
Índice US-EG	55,04 ± 7,25*	50,92 ± 6,76*	45,24 ± 4,54*	43,64 ± 5,98*	<0.001
Índice US-PWD	64,16 ± 5,98*	59,32 ± 4,93*	53,44 ± 4,68*	41,76 ± 4,41*	<0.001

Valores expresados en Media ± Desviación estándar,

*Entre las variables

Fuente: Instrumento de recolección de Datos

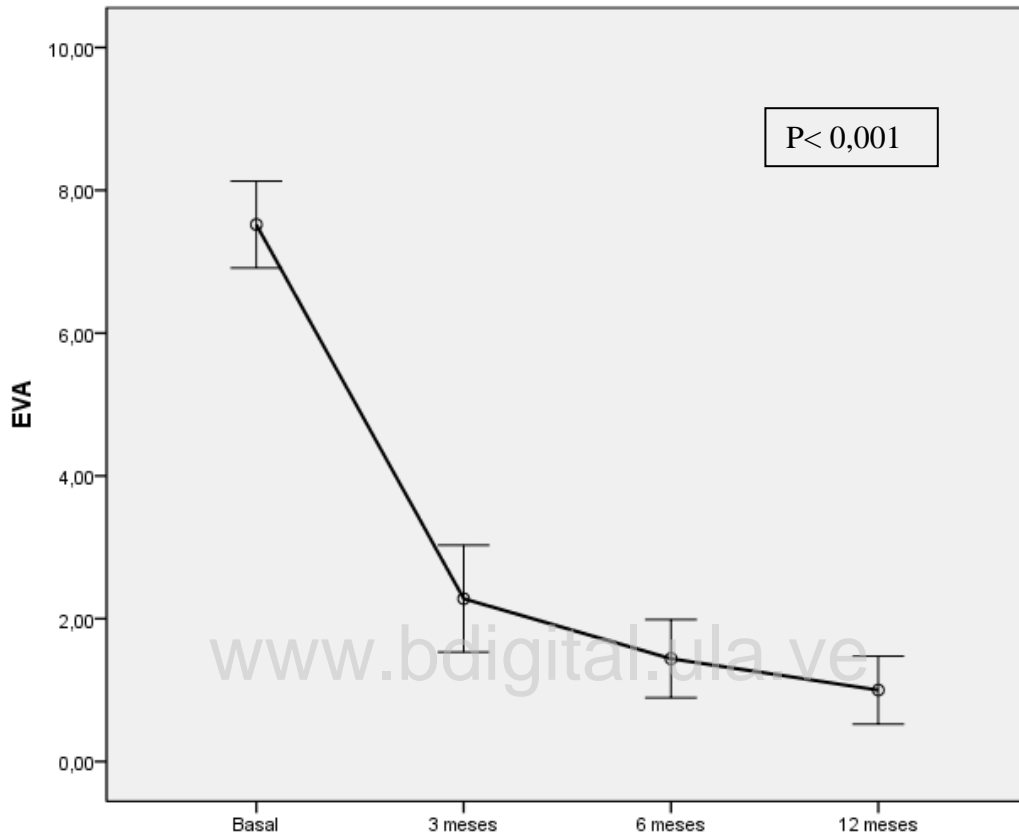


Grafico N°3. Cambio en la escala análoga visual (EVA) durante el periodo de seguimiento en la muestra estudiada (n= 25)

Fuente: Instrumento de recolección de Datos

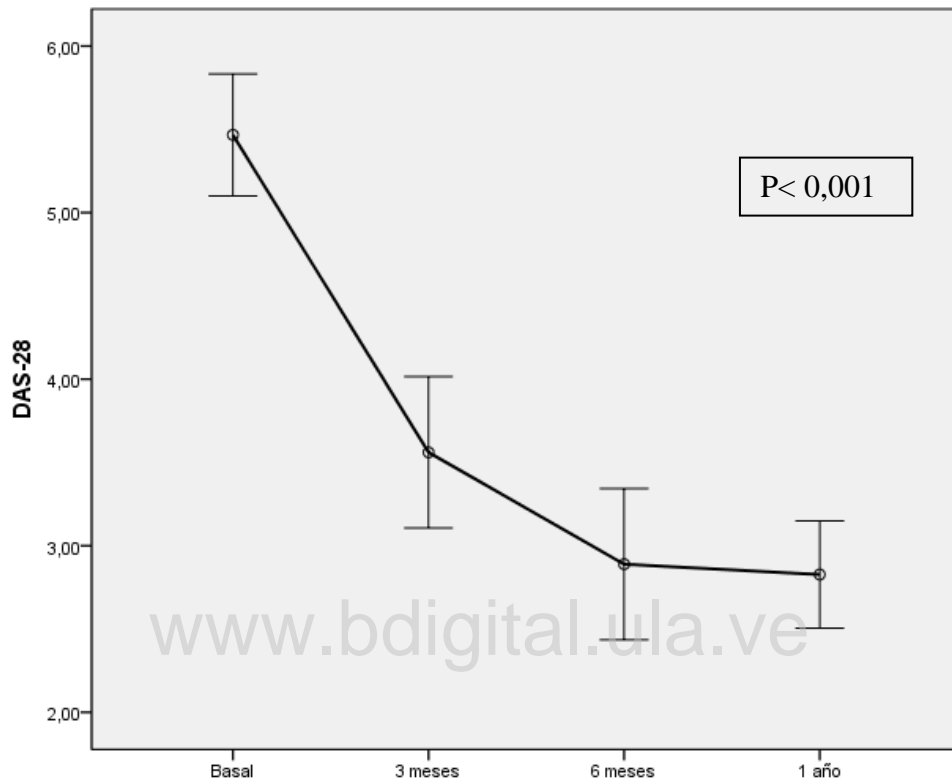


Grafico N°4. Cambio en el Score de actividad de la enfermedad (DAS-28) durante el periodo de seguimiento en la muestra estudiada (n= 25)

Fuente: Instrumento de recolección de Datos

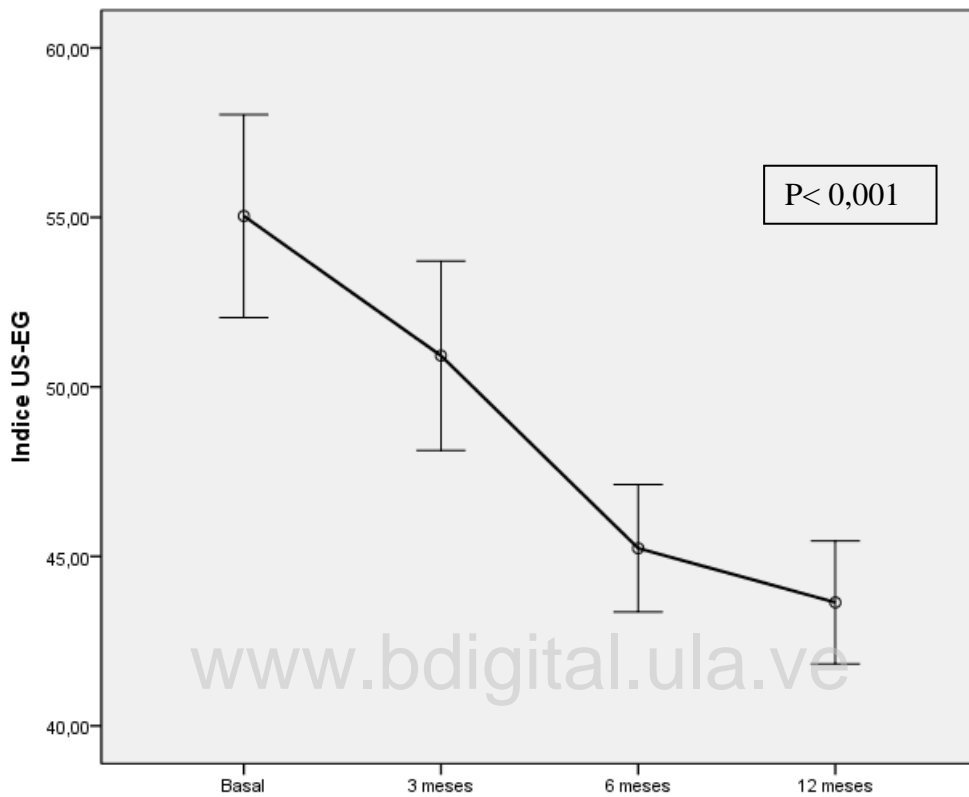


Grafico N°5. Cambio en el índice de Ultrasonido en escala de grises (US-EG) durante el periodo de seguimiento, en la muestra estudiada (n= 25)

Fuente: Instrumento de recolección de Datos

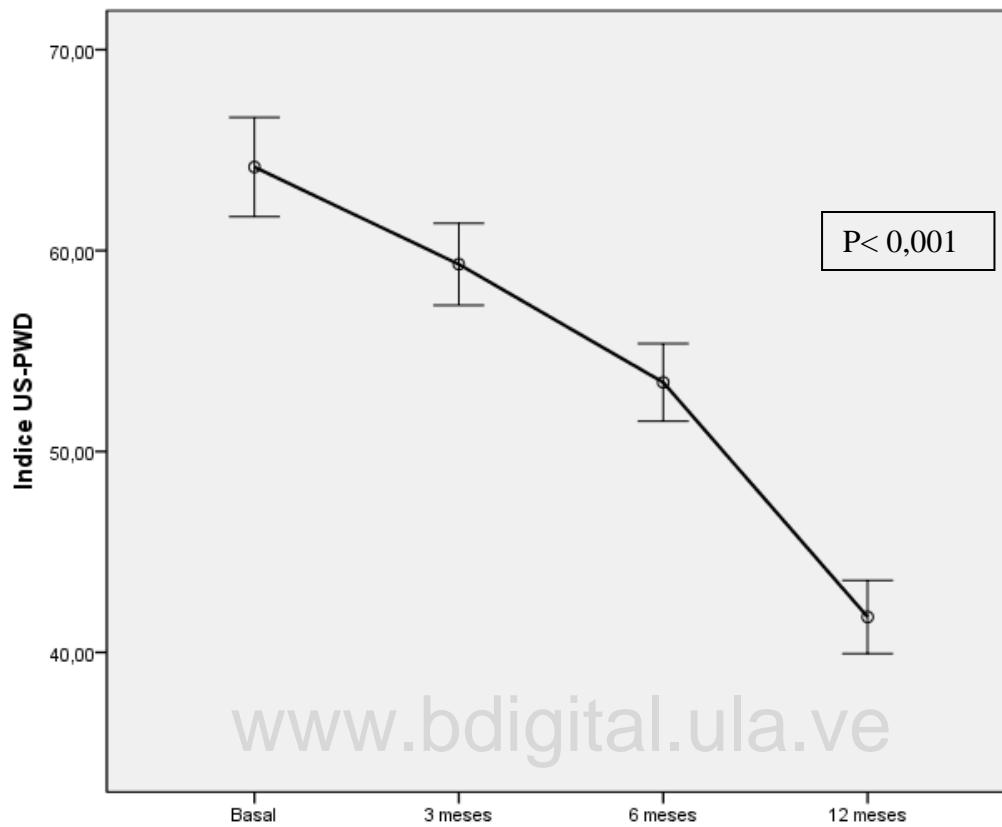


Grafico N°6. Cambio en el índice de Ultrasonido con power Doppler (US-PWD) durante el periodo de seguimiento, en la muestra estudiada (n= 25)

Fuente: Instrumento de recolección de Datos

DISCUSION

En la última década ha habido un incremento en el uso del ultrasonido musculoesqueletico con power Doppler para detectar y monitorizar la actividad inflamatoria en pacientes con artritis reumatoide.

Para este estudio se evaluó una muestra de pacientes los cuales iniciaron el tratamiento biológico con anti-TNF y fueron seguidos en el tiempo por un periodo de 1 año. Fueron evaluadas un total de 32 articulaciones con ultrasonido en escala de grises y con power Doppler como un método para determinar la actividad inflamatoria en artritis reumatoide temprana, de igual forma a los pacientes se les realizo Rx de manos y pies al momento basal del estudio sin encontrar alteraciones significativas y sin encontrar correlación con los hallazgos en el ultrasonido esto debido probablemente al tiempo de evolución de la enfermedad, lo que determina la superioridad del ultrasonido para la defecion de los cambios inflamatorios iniciales y precoces causados por al enfermedad.

www.bdigital.ula.ve

Se econtro una mejoría significativa en los parámetros de ultrasonido así como en los parámetros clínicos durante el periodo de seguimiento. Estos resultados validan el uso de esta técnica en el seguimiento del paciente que se encuentra bajo tratamiento con fármacos bilógicos como los anti.TNF.

Los resultados están en concordancia con los obtenidos en otros estudios de investigación longitudinales que han mostrado cambios en los hallazgos de ultrasonido asociados a respuesta clínica y de laboratorio con el uso de los agentes bloqueadores de TNF en artritis reumatoide ²³. Muchos de los trabajos realizados previamente tomaron en cuenta poca cantidad de articulaciones y el tiempo de seguimiento fue corto lo cual limito en su momento la habilidad de la técnica de ultrasonido musculo-esquelético de determinar la respuesta de los fármacos Anti TNF en pacientes con Artritis reumatoide ³².

A diferencia de otros estudios , en el nuestro evaluamos más articulaciones, un total de 32, sin embargo en la literatura existen reportes de estudios donde se evaluaron menos número de articulaciones como 6, 12 , 28 , encontrando los mismos resultados, por lo que es vital para el seguimiento de la respuesta del tratamiento no sería la cantidad de articulaciones evaluadas , por el contrario la evaluación de la presencia de signos de angiogénesis y de hipervascularización en la articulación, la cual se ha asociado con el progreso de la enfermedad y la destrucción ósea dada por la presencia de erosiones en la Rx, tal y como fue hecho en nuestro trabajo mediante el uso del power Doppler el cual representa una de las técnicas más apropiadas para la valoración de este fenómeno y de la progresión o no del mismo en este grupo de pacientes que reciben estos fármacos biológicos y debido al tiempo de inicio de los síntomas de los pacientes estos fueron considerados como pacientes portadores de artritis reumatoide temprana ³³.

En relación al número de articulaciones evaluadas en nuestro estudio el tiempo total de la evaluación por paciente no fue mayor a 25 min siendo similar al de otros estudios donde fueron evaluados menor número de articulaciones ³³.

Así mismo en nuestro estudio al analizar los cambios producidos por los fármacos biológico en el seguimiento con ultrasonido estos estuvieron asociados de igual forma a cambios clínico medidos mediante la escala EVA y el DAS-28 mostrando una remisión de la enfermedad .

LIMITACIONES

Planteamos con fundamentales limitaciones de nuestro estudio: el tamaño de la muestra y la ausencia de un grupo control.

www.bdigital.ula.ve

CONCLUSIONES

1. Los hallazgos más frecuentemente encontrados en el ultrasonido en escala de grises fue la presencia de moderada efusión hipertrofia, y en el power Doppler fue la presencia de grado moderado (vasos confluentes)
2. La presencia de erosiones articulares fue un hallazgo frecuente en el ultrasonido en escala de grises, afectado con mayor frecuencia a la articulación metacarpofalángica
3. Los pacientes evaluados no mostraron cambios patológicos iniciales en la Rx de manos y pies.
4. Los RX de manos y pies no se correlacionaron con los hallazgos de artritis reumatoide temprana por ultrasonido en escala de grises y power Doppler.
5. En los pacientes evaluados durante el seguimiento se observó remisión clínica de la enfermedad medida mediante la escala EVA y el DAS 28.
6. Los resultados de este ensayo clínico, proveen evidencia de la utilidad del ultrasonido musculoesquelético mediante la evaluación en escala de grises y de Power Doppler para monitorizar la respuesta de la actividad inflamatoria en pacientes con artritis reumatoide temprana a la terapia con agentes biológicos Anti TNF.

BIBLIOGRAFIA

1. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010; 62:2569-2581.
2. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:315–24.
3. BUKHARI M, HARRISON B, LUNT M, SCOTT DG, SYMMONS DP, SILMAN AJ. Time to first occurrence of erosions in inflammatory polyarthritis: results from a prospective community-based study. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1248-53.
4. BREEDVELD FC, KALDEN JR. Appropriate and effective management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 627-33.
5. MACHOLD KP, EBERL G, LEEB BF, NELL V, WINDISCH B, SMOLEN JS. Early arthritis therapy: rationale and current approach. *J Rheumatol Suppl* 1998; 53: 13-9.
6. Gaffney K, Cookson J, Blake D, Coumbe A, Blades S. Quantification of rheumatoid synovitis by magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 1995;38:1610-7.
7. Ostendorf B, Peters R, Dann P, Becker A, Scherer A, Wedekind F, et al. Magnetic resonance Imaging and Miniarthroscopy of Metacarpophalangeal Joints. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2492-502.
8. Ostergaard M, Hansen M, Stoltenberg M, Gideon P, Klarlund M, Jensen KE, et al. Magnetic resonance imaging-determined synovial membrane volume as a marker of disease activity and a predictor of progressive joint destruction in the wrist of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1999;42:918-29.

- 9.** Szkudlarek M, Court-Payen M, Stranberg C, Klarlund M, Klausen T, Ostergaard M. Power Doppler ultrasonography for assessment of synovitis in the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis. A comparison with dynamic magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2018-23.
- 10.** Schmidt WA, Völker L, Zacher J, Schläfke M, Ruhnke M, Grommich-Ihle E. Colour Doppler ultrasonography to detect pannus in knee joint synovitis. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18:439-44.
- 11.** Walther M, Harms H, Krenn V, Radke S, Faehndrich TP, Gohlke F. Correlation of Power Doppler Sonography with vascularity of the synovial tissue of the knee joint in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44:331-8
- 12.** 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 Gray-Scale and Power Doppler Ultrasonography. *Ann Rheum Dis* .2005; 64:375-81.
- 13.** Naredo E, Möller I, Moragues C, de Agustín JJ, Scheel AK, Grassi W, et al. Inter-observer reliability in musculoskeletal ultrasonography: results from a "Teach-the-Teachers" rheumatologist course. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:14-9.
- 14.** 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 Rheum* 2008;58:2248-56.
- 15.** Brown AK, Quinn MA, Karim Z, Conaghan PG, Peterfy CG, Hensor E, et al. Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission: evidence from an imaging study may explain structural progression. *Arthritis Rheum* 2006;54:3761-73.

- 16.** Brown AK, Conaghan PG, Karim Z, Quinn MA, Ikeda K, Peterfy CG, et al. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58:2958-67.
- 17.** Lard LR, Visser H, Speyer I, et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: Comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med* 2001; 111: 446-451.
- 18.** McGonagle D, Conaghan PJ, O'Connors P, et al. The relationship between synovitis and bone changes in early untreated rheumatoid arthritis: a controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum.* 1999; 42: 1706-1711.
- 19.** Terslev L, Torp-Pedersen S, Sarnik A, Von der Recke P, Qvistgaard E, Danneskiold-Samsøe B, et al. Doppler ultrasound and magnetic resonance imaging of synovial inflammation of the hand in rheumatoid arthritis. A comparative study. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2434-41.
- 20.** Szkudlarek M, Court-Payen M, Stranberg C, Klarlund M, Klausen T, Ostergaard M. Power Doppler ultrasonography for assessment of synovitis in the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis. A comparison with dynamic magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2018-23.
- 21.** Schmidt WA, Völker L, Zacher J, Schläfke M, Ruhnke M, Grommich I, Ihle E. Colour Doppler ultrasonography to detect pannus in knee joint synovitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2000;18:439-44.
- 22.** Walther M, Harms H, Krenn V, Radke S, Faehndrich TP, Gohlke F. Correlation of power Doppler sonography with vascularity of the synovial tissue of the knee joint in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001;44:331-8.

- 23.** 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 gray-Scale and power doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:375-81.
- 24.** Filippucci E, Farina A, Carotti M, Salaffi F, Grassi W. Grey scale and power Doppler sonographic changes induced by intra-articular steroid injection treatment. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:740-3.
- 25.** Taylor PC, Steuer A, Gruber J, Cosgrove DO, Blomley MJK, Marsters PA, et al. Comparison of ultrasonographic assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in a randomized, placebocontrolled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1107-16.
- 26.** Ribbens C, André B, Marcelis S, Kaye O, Mathy L, Bonnet V, et al. Rheumatoid hand joint synovitis: gray-scale and power doppler US quantifications following anti-tumor necrosis factor- α treatment: pilot study. *Radiology.* 2003;229:562-9.
- 27.** Szkudlarek M, Court-Payen M, Jacobsen S, Klarlund M, Thomsen HS, Ostergaard M. Interobserver agreement in ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:955-62.
- 28.** Fiocco U, Cozzi L, Rubaltelli L, Rigon C, De Candia A, Tregnaghi A, et al. Long-term sonographic follow-up of rheumatoid and psoriatic proliferative knee joint synovitis. *Br J Rheumatol.* 1996;35:155-63.
- 29.** Ribbens C, Andre B, Marcelis S, Kaye O, Mathy L, Bonnet V, et al. Rheumatoid hand joint synovitis: gray-scale and power Doppler US quantifications following anti-tumor necrosis factor- α treatment: pilot study. *Radiology* 2003;229:562-9.

30. Terslev L, Torp-Pedersen S, Qvistgaard E, Danneskiold-Samsøe B, Bliddal H. Estimation of inflammation by Doppler ultrasound: quantitative changes after intra-articular treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1049–53.

31. Filippucci E, Farina A, Carotti M, Salaffi F, Grassi W. Grey scale and power Doppler sonographic changes induced by intra-articular steroid injection treatment. *Ann Rheum Dis* 2004;63: 740–3.

32. Naredo E, Möller I, Cruz A, Carmona L, Garrido J. Power Doppler ultrasonographic monitoring of response to antitumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58:2248-56.

33. Naredo E, Rodriguez M, Campos C y cols. Validity, Reproducibility, and Responsiveness of a Twelve-Joint Simplified Power Doppler Ultrasonographic Assessment of Joint Inflammation in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* Vol. 59, No. 4, April 15, 2008, pp 515–522

www.bdigital.ula.ve

34. 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.

35. Wakefield R, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D'Agostino MA, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol*. 2005;32:2485-7.

36. Ibáñez Bosch, Rosario. Tratamiento de situaciones clínicas difíciles en pacientes que presentan artritis reumatoide con hepatitis Management of difficult clinical situations in rheumatoid arthritis: Hepatitis . *Reumatología clínica*. Volumen 5, Supplement 1, April 2009, Pages 53-60

- 37.** Guilarte A, García J, Levy G, Franco L y colaboradores. Pautas y guías para el diagnóstico y el tratamiento de tuberculosis en pacientes con artritis reumatoide a ser tratados con agentes biológicos (anti-TNF). Archivos de Reumatología. Vol.12, N°1. 2004, pp 22-28.
- 38.** Vargas A ,Pineda C.Evaluación radiográfica del daño anatómico en la Artritis Reumatoide. Revista colombiana de Reumatología. Vol.13 No. 3, Septiembre 2006, pp. 214-227
- 39.** Larsen A. How to apply Larsen score in evaluating radiographs of rheumatoid arthritis in longterm studies?. J Rheumatol.1995; 22:1974-5.
- 40.** Stergaard M,Szkudlarek M. Ultrasonography: a valid method for assessing rheumatoid arthritis?. Arthritis Rheum 2005; 52: 681-6.
- 41.** Ttrop-Pedersen ST, Terslev L et al. Setting and artefacts relevant in colour/power Doppler ultrasound in rheumatology. Ann rheum Dis 2008;67:143-9

www.bdigital.ula.ve

ANEXOS

ANEXO 1: Consentimiento válido informado

En el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes se está realizando el proyecto de investigación titulado " **EVALUACIÓN POR ULTRASONIDO Y POWER DOPPLER DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON FÁRMACOS BIOLÓGICOS (ANTI -TNF) EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE TEMPRANA.**"

Yo, _____ C.I. _____

Nacionalidad _____ Estado Civil, _____

siendo mayor de 18 años, en uso pleno de mis facultades mentales y sin que medie coacción ni violencia alguna, en completo conocimiento de la naturaleza, duración, propósito, inconvenientes y riesgos relacionados con el estudio que mas abajo indico, declaro mediante la presente:

1.-Haber sido informado de manera objetiva, clara y sencilla, de todos los aspectos relacionados al proyecto de Investigación titulado " **EVALUACIÓN POR ULTRASONIDO Y POWER DOPPLER DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON FÁRMACOS BIOLÓGICOS (ANTI -TNF) EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE TEMPRANA.**"

2.-Tener conocimiento claro de que el objetivo del trabajo antes señalado es:

Evaluar la respuesta al tratamiento con fármacos biológicos en pacientes con artritis reumatoide temprana mediante ultrasonido en escala de grises y power Doppler.

3.-Conocer bien el protocolo expuesto por el investigador, en el cual se establece que mi participación en el trabajo consiste en:

3.1.-Se me realizará interrogatorio sobre antecedentes de enfermedades personales y en mi familia; además examen físico que incluirá las mediciones antropométricas.

3.2.-Me será realizado Ultrasonido musculoesqueletico en escala de grises y power Doppler de las articulación de manos y pies.

3.3.-Debo donar al Laboratorio una muestra de sangre de 10 cc, la cual se me extraerá mediante punción venosa, previa asepsia y antisepsia de la región anterior del antebrazo por una persona capacitada y autorizada por el referido laboratorio, para la determinación de glicemia, , lípidos, RA test reactiva , CCP.

4.-Que mi participación en dicho estudio no implica riesgo ni inconveniente alguno para mi salud, más bien será beneficioso.

5.-Que cualquier pregunta que yo tenga en relación con este estudio, me será respondida oportunamente por parte del responsable de la investigación: Dra. María José Pérez, cel. 04147372626, Residente del Postgrado de Radiología y Diagnostico por Imágenes del IAHULA, quien usará la información obtenida para cumplir con su Trabajo Especial de Grado.

DECLARACIÓN DEL VOLUNTARIO:

Luego de haber leído, comprendido y recibido las respuestas a mis preguntas con respecto a este formato de consentimiento:

A.- Acepto las condiciones estipuladas en el mismo y a la vez autorizo al equipo de investigadores a realizar las evaluaciones ya descritas. Me comprometo a colaborar con el cumplimiento de las indicaciones.

B.-Me Reservo el derecho de revocar esta autorización y donación en cualquier momento sin que conlleve algún tipo de consecuencia negativa para mí.

Nombre: _____ C.I. _____

Fecha _____ Lugar _____ Firma: _____

DECLARACIÓN DEL INVESTIGADOR:

Luego de haber explicado detalladamente al Sr(a). _____, la naturaleza del proyecto mencionado, certifico mediante la presente que, a mi leal saber, el sujeto que firma este formulario de consentimiento comprende la naturaleza, requerimientos, riesgos y beneficios de la participación en este estudio.

Por el Equipo de Investigación:

Responsable: Dra. María José Pérez, CI: 17.008.085. Firma: _____

Tutora: Dra. Luisa Betancourt. Firma: _____

Lugar y Fecha: _____

Anexo 2: DAS 28

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

DAWN VISUAL DAS28 CALCULATOR
DAS 28 - Disease Activity Score Calculator for Rheumatoid Arthritis

Enter Patient ID (for printing):

Joint Scores

Tender:

Swollen:

To enter joint scores, I prefer to:

Use Mannequin

Type totals

Additional Measures

ESR: mm/hr

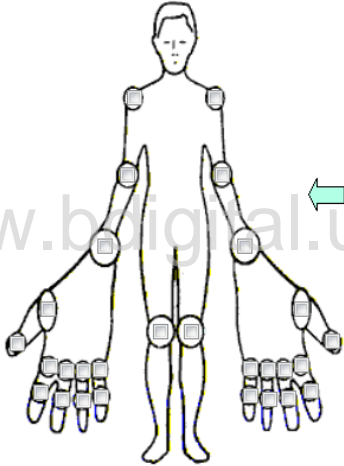
CRP: mg/l

Patient Global Health: mm

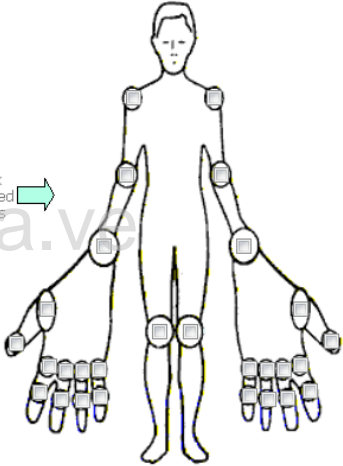
0 - Best Worst - 100

DAS28

Tender Joints



Swollen Joints

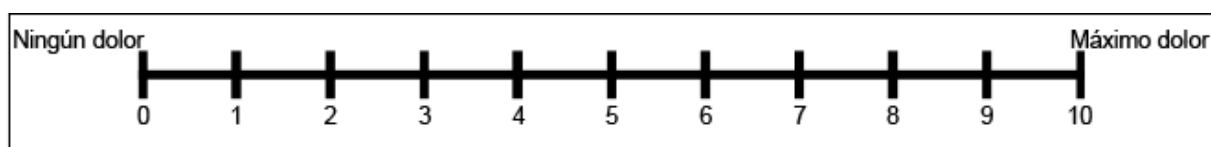


Click affected joints

FORMULA: $\text{DAS28}(4) = 0.56 \cdot \sqrt{\text{t28}} + 0.28 \cdot \sqrt{\text{sw28}} + 0.70 \cdot \ln(\text{ESR}) + 0.014 \cdot \text{GH}$ Reference: <http://www.das-score.nl>

Click ? for safety warnings, printing help & explanation of cookie usage. WebDAS Version 4.04 [Contact us](#)

ANEXO 3. Escala para evaluación global de la enfermedad por el paciente y por el médico.



www.bdigital.ula.ve

Anexo 4: Recomendaciones para los settings de color y power Doppler en reumatología

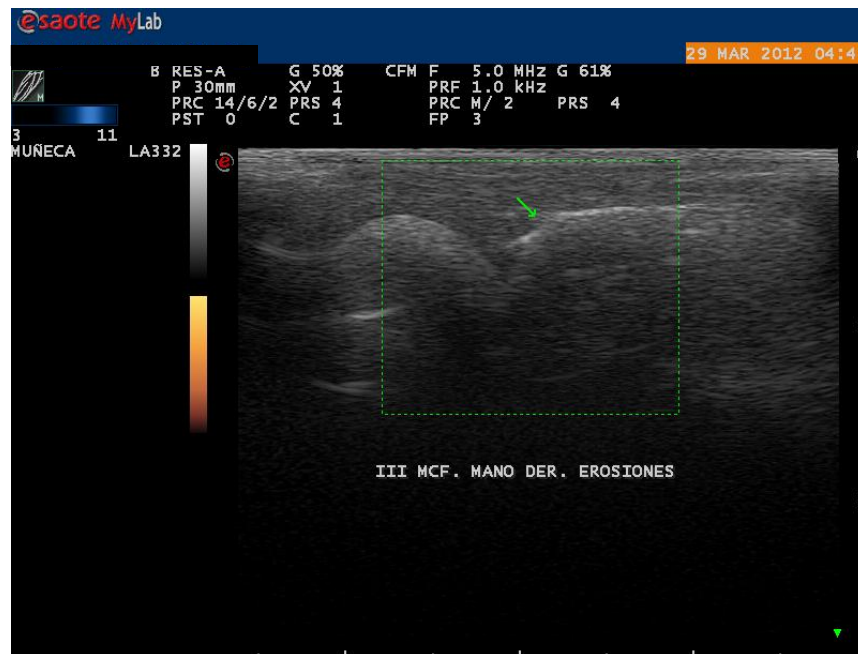
Frecuencia del Doppler	Bajo o alto dependiendo del equipo
PRF	Lo más bajo posible*
Prioridad del Color	Toda la prioridad al color
Filtro de Pared	Lo más bajo posible*
Persistencia	Lo más bajo posible*
Ganancia	En el umbral del ruido
Foco	Colocado donde la mayor sensibilidad es requerida

***Lo mas bajo posible donde los artefactos de movimiento son evitados la mayor parte del tiempo**

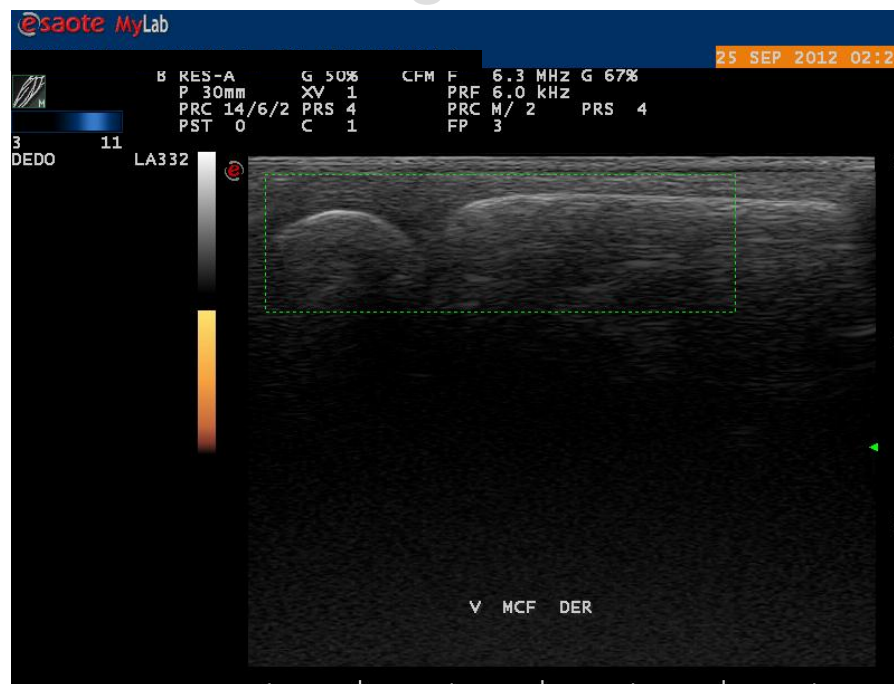
www.bdigital.ula.ve

Adaptado de Ann Rheum Dis 2008;67:143–149. doi:10.1136/ard.2007.078451

Anexo 5: comparación hallazgos en el ultrasonido en el seguimiento de un paciente mediante escala de grises



Evaluación basal con presencia de erosiones en ultrasonido en escala de grises



Evaluación final donde ya no se observa la presencia de erosiones en ultrasonido en escala de grises