



UNIVERSIDAD NACIONAL DE ASUNCIÓN

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

TÍTULO

Sinovitis subclínica en pacientes con artritis reumatoide en remisión clínica mantenida

Trabajo de tesis para optar por el título de Magister en Enfermedades Sistémicas y Autoinmunes

Elías Fernando Rojas Báez

Tutor de Tesis: Sonia Cabrera Villalba MD, Ms, PhD

Noviembre 2019

Tabla de Contenidos

Introducción	1
Objetivos	2
Marco Teórico.....	3
Epidemiología de la Artritis Reumatoide	3
Etiología de la Artritis Reumatoide	3
Autoinmunidad presintomática de la Artritis Reumatoide	3
Inmunopatogenia de la Artritis Reumatoide establecida	5
Manifestaciones Clínicas de la Artritis Reumatoide.....	6
Factores de riesgo o de mal pronóstico en la Artritis Reumatoide	8
Criterios de clasificación de la Artritis Reumatoide	8
Tratamiento en la Artritis Reumatoide	11
Remisión Clínica en la Artritis Reumatoide	13
Instrumentos de medición de actividad de la Artritis Reumatoide	14
Estudios radiológicos en la Artritis Reumatoide	16
Radiografía:.....	16
Resonancia Magnética Nuclear:	16
Tomografía de Emisión de Positrones	17
La ecografía	17
Metodología	20
Diseño	20
Muestreo:	20
Sujetos.....	20
Variables.	21
Instrumento de trabajo.	22

Mediciones.....	23
Tamaño de muestra.....	28
Análisis y gestión de datos.....	28
Control de Calidad.....	28
Asuntos éticos.....	29
Cronograma.....	29
Resultados.....	31
Discusión.....	41
Criterios de validación.....	52
Conclusión.....	53
Lista de referencias.....	54
Anexos.....	65

Lista de tablas

Tabla 1 Criterios de diagnóstico para la AR propuesto por el grupo ACR / EULAR 2010 ⁽⁶⁹⁾	10
Tabla 2 Características epidemiológicas y clínicas de pacientes paraguayos con AR en remisión clínica.....	32
Tabla 3 Grado de Hipertrofia sinovial en pacientes con AR en remisión clínica.....	35
Tabla 4 Características, ecográficas de pacientes con AR en remisión clínica con power doppler positivo.....	36
Tabla 5 Datos clínicos, epidemiológicos, y serológicos de 31 pacientes con AR en remisión clínica.....	38
Tabla 6 Factores asociados a sinovitis subclínica en pacientes con AR en remisión clínica. .	39
Tabla 7 Grados de Hipertrofia sinovial en controles sanos.	40

Introducción

La artritis reumatoide (AR) representa una enfermedad mediada por autoanticuerpos, caracterizada por la inflamación crónica principalmente a nivel articular, sinovitis poliarticular, generalmente simétrica. Sin el tratamiento adecuado y oportuno la destrucción del cartílago y la arquitectura articular muchas veces son inevitables, lo cual desencadena un empeoramiento de la función y de la calidad de vida ⁽¹⁻³⁾. En los últimos años el pronóstico ha ido mejorando, con la adhesión de nuevos fármacos y estrategias más rigurosas de tratamiento, basados en la detección precoz y el inicio de tratamiento ⁽⁴⁾. Como primera estrategia terapéutica es fundamental lograr la remisión de la enfermedad o como mínimo la baja actividad ⁽⁵⁾. Hoy en día la ecografía articular emerge como una herramienta útil para la identificación temprana de la sinovitis activa, puede contribuir en casos de dudas al momento del diagnóstico, así como en el seguimiento de los pacientes ^(6, 7).

Hace unos años algunos autores destacaron que una proporción significativa de pacientes con AR en remisión clínica mantenida, presentaban una progresión o recaída de la enfermedad, la misma podría estar relacionada con la presencia de sinovitis subclínica ⁽⁸⁾.

Hasta el momento no se cuenta con trabajos de caracterización ecográfica en pacientes paraguayos con AR en remisión clínica mantenida, por lo que el presente estudio ayudará a identificar un grupo de pacientes y los factores de riesgos asociados, en los cuales se deberá insistir en un tratamiento más intensivo a pesar de presentar una remisión clínica, a fin de evitar la progresión radiológica, la discapacidad funcional, y así mejorar su calidad de vida.

Objetivos

Objetivo General

Determinar la presencia de sinovitis subclínica medida por ecografía en pacientes con artritis reumatoide (AR) en remisión clínica mantenida que acuden al departamento de Reumatología del Hospital de Clínicas, San Lorenzo-Paraguay.

Objetivos Específicos

a) Describir las características clínicas, demográficas, serológicas y radiográficas de los pacientes con AR en remisión clínica mantenida.

b) Determinar las características ecográficas de los pacientes con AR en remisión clínica mantenida.

c) Analizar los factores asociados a la remisión ecográfica en pacientes con AR en remisión clínica mantenida.

d) Comparar los distintos índices de actividad de la enfermedad en los pacientes con AR en remisión ecográfica y aquellos con sinovitis subclínica.

e) Describir la capacidad funcional evaluada por el cuestionario HAQ entre los pacientes con AR en remisión ecográfica y aquellos con sinovitis subclínica y los factores asociados a una peor capacidad funcional.

Marco Teórico

Epidemiología de la Artritis Reumatoide

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad, crónica, en la cual intervienen autoanticuerpos, la presencia de estos autoanticuerpos desencadenan una inflamación poliarticular característica⁽⁹⁾. Actualmente es la artropatía inflamatoria de mayor frecuencia, con una prevalencia cercana al 0,5-1 % de la población mundial ⁽¹⁾. Con una incidencia cercana a 25 por 100.000 individuos en varones y 54 por 100.000 individuos en las mujeres, en los Estados Unidos ⁽¹⁾. En Argentina la prevalencia estimada es de 0,33 para la población general; siendo de 0,46 para las mujeres y el 0,12 en los varones, con una mayor prevalencia (4:1) en las mujeres ⁽¹⁰⁾. En Paraguay no contamos con datos de prevalencia ni incidencia, pero en una serie se ha descrito una mayor proporción de mujeres que varones (5:1) ⁽¹¹⁾

Etiología de la Artritis Reumatoide

La etiología de la AR es multifactorial, hasta la fecha sigue sin definirse completamente, se postulan varias hipótesis donde intervienen factores genéticos, ambientales, hormonales y el sistema inmune ^(9, 12-15).

Autoinmunidad presintomática de la Artritis Reumatoide

Varias series de estudios en individuos en fase preclínica han intentado aclarar el inicio del proceso inmune, así como también el paso a la fase asintomática y posterior evolución a la fase clínica de enfermedad propiamente dicha. Fundamentalmente en la pesquisa de marcadores pronósticos, que identifiquen qué individuos evolucionarían, o que permitan establecer estrategias de prevención, o de retraso del inicio de los síntomas, hasta incluso de inicio de tratamiento en fases precoces de la enfermedad ⁽¹⁶⁾.

Diversos autores han resaltado la participación de distintos componentes tanto de la inmunidad innata como de la adquirida, tales como las células presentadoras de antígeno (APC), la

producción de células T autorreactivas y autoanticuerpos dirigidos contra sus propias estructuras celulares, tales como los anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado (ACPA) quienes se encuentran dirigidos contra la proteína citrulinada, los carbamilados (ACarPA), los péptidos acetilados (AAPA) ^(9, 17, 18) y aquellos anticuerpos dirigidos contra la porción constante Fc de la inmunoglobulina G (IgG) conocidos como factor reumatoide ^(9, 16). Dichos anticuerpos aparecen meses o años antes del diagnóstico antecediendo incluso a la aparición de cualquier sintomatología ⁽⁹⁾. Está demostrada que la autoinmunidad se inicia en sitios distintos a las articulaciones, como el aparato digestivo o respiratorio ^(16, 19), donde los ACPA tendrían un papel preponderante en la transición de la fase preclínica al desarrollo de la enfermedad. Dicha respuesta inmune se inicia de forma muy restringida y se expande meses o años antes de la enfermedad (expansión de epítipo, desde un epítipo primariamente reconocido hacia la reactividad a muchos epítipos heterogéneos) ⁽²⁰⁻²³⁾. Con el tiempo, los títulos de ACPA también van en aumento y los epítipos de ACPA se diversifican, justo antes de que la artritis reumatoide se inicie como enfermedad ⁽²⁴⁾.

Es bien sabido que la AR presenta una susceptibilidad genética; existe una tendencia a la agregación familiar, una concordancia entre gemelos monocigóticos del 12-15 % ⁽⁹⁾. Se ha demostrado la implicancia de los factores genéticos de hasta un 60-70%, en el desarrollo de la AR ⁽²⁵⁾. Los análisis de asociación de genes candidatos o de todo el genoma han evidenciado diferentes *locis* con la etiología de la AR. Claramente en la enfermedad se han evidenciado que cerca de 100 genes están vinculados con la susceptibilidad, protección, gravedad, actividad y respuesta al tratamiento ^(16, 25). Los polimorfismos del antígeno leucocitario humano (*HLA*) son los predictores de riesgo genéticos más relevantes ⁽²⁶⁾. Así mismo, se describen otros factores genéticos de riesgo para desarrollar la AR, distintos a los genes del *HLA*, los mismos están relacionados con la activación de células T, e.j. *PTPN22*, *CTLA4* y *STAT4*, *TRAF1*, *PADI4*, *FCRL3*, *TNFIP3* ^(16, 26, 27).

Se identificaron asociaciones de AR con alelos del *HLA-DRB1* en la totalidad de las poblaciones raciales y étnicas ^(16, 28, 29). El epítipo compartido (SE), es una modificación en la secuencia de 5 aminoácidos en las posiciones 70-74 de la cadena *HLA-DRβ*, es un componente de riesgo genético muy significativo en la AR ^(9, 30-32).

Diversos autores sugieren la hipótesis de que los factores ambientales podrían despertar la autoinmunidad en personas con cierta predisposición genética y posterior desarrollo de la AR. Entre los más estudiados se encuentran algunos componentes bacterianos y virales ⁽³³⁾. Así mismo varios grupos de estudio han destacado la participación de la mucosa gastrointestinal en la causa y desarrollo de esta patología, donde ésta interactúa con factores microbianos, pudiendo alterar la respuesta inmune en alguna medida ⁽³⁴⁾.

Inmunopatogenia de la Artritis Reumatoide establecida

Aparentemente existe una alteración en la función de las células T reguladoras (*Treg*) circulantes y un aumento tanto sérico como en el líquido articular de las células T *helper 17* (*Th17*) ⁽³⁵⁾ Las principales modificaciones relacionadas con la artritis reumatoide son la glicosilación, la carbamilación y la citrulinación ⁽³⁶⁾. La citrulinación está dada por la sustitución de arginina por citrulina, producida por una enzima, la peptidil arginina deiminasa (PAD), siendo esta transformación la principal modificación postranscripcional crucial relacionada a la identificación del autoantígeno en la AR ⁽³⁶⁾.

Los ACPA exhiben diferentes especificidades y grados de reactividad cruzada con diversos péptidos / proteínas modificados citrulinados y / o postraduccionales, que abarcan fibrinógeno, fibronectina, α -enolasa, colágeno tipo II e histonas ⁽³⁷⁾. Diversos autores señalan que existe una dispersión de los epítipos, donde un solo antígeno (pero no siempre el mismo) es el responsable de dar inicio la activación inmune ⁽²²⁾.

Los ACPA por si solos pueden ser patógenos al incitar la activación de los macrófagos u osteoclastos por medio de la formación de complejos inmunes y el compromiso del receptor

Fc o probablemente uniéndose a la membrana de la vimentina citrulinada, desencadenando así la pérdida ósea⁽²⁴⁾. Los ACPA procesan y presentan los antígenos citrulinados a las células T, activándolas, así mismo estimulan a las células B, con la posterior producción de autoanticuerpos⁽³⁸⁾.

El hábito tabáquico y otros factores pueden activar la PAD y así iniciar la citrulinización, la formación de estructuras linfoides que podrían ampliar la presentación del antígeno y la formación de linfocitos T y B⁽³⁸⁾.

Manifestaciones Clínicas de la Artritis Reumatoide

La AR afecta principalmente a las articulaciones, pero también puede afectar el tejido periarticular y las partes blandas. La articulación afecta puede presentar dolor, tumefacción y limitación de los movimientos. Así mismo puede presentar derrame intraarticular, además de calor local y posible enrojecimiento o eritema local. Dichos hallazgos son bastantes frecuentes en las articulaciones superficiales, y menos evidentes en las articulaciones profundas, tales como los hombros y las caderas⁽³⁹⁾.

Las particularidades que uno puede evidenciar en la enfermedad son las siguientes⁽³⁹⁻⁴¹⁾.
Compromiso poliarticular: la AR generalmente compromete a más de cuatro articulaciones. No obstante, la enfermedad se podría iniciar y casualmente permanecer como mono u oligoartritis.

Artritis de manos: el compromiso de la articulación radiocarpiana (RC), las articulaciones metacarpofalángicas (MCF) y las interfalángicas proximales (IFP) es muy frecuente, desde el comienzo de la AR. Las articulaciones interfalángicas distales (IFD) no se afectan en la AR, lo que la diferencia de otras afecciones, como la osteoartritis y la artritis psoriásica.

Artritis simétrica: fundamentalmente en las articulaciones de manos (IFP, MCF) y pies (MTF).

Artritis acumulativa o aditiva: es decir a las articulaciones inflamadas se le van sumando de manera progresiva otras articulaciones inflamadas.

Rigidez matutina: se inicia por la mañana, con una duración aproximada de >1 h, se asocia a una sensación de tumefacción. La extensión de la rigidez tiende a correlacionarse con el grado de inflamación y es un parámetro indispensable al momento del seguimiento y evaluación de los pacientes afectados por la enfermedad ^(42, 43).

Las articulaciones de las manos son afectadas con mayor frecuencia (radiocarpianas 25%, MCF 15%) y seguidas por, tobillos 14%, rodillas 12%, interfalángicas proximales 9% y codos 7.5% ^(44, 45)

En una serie de pacientes paraguayos la forma de inicio oligoarticular fue la más frecuente y seguida de la poliarticular, y más del 95% presentó rigidez matutina ⁽¹¹⁾. La AR en el tiempo puede presentar un compromiso extraarticular, pudiendo afectar otros órganos y sistemas, aunque en algunas ocasiones estas manifestaciones pueden iniciarse con la enfermedad. Las manifestaciones extraarticulares más comunes en la AR son afecciones de la piel, ojos, pleuropulmonar, corazón, sangre, neurológicas y osteo-metabólica ⁽⁴⁵⁾.

El nódulo reumatoide es frecuente en la AR, se encuentra fuertemente relacionado con el FR y el ACPA positivos ⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾ y reflejan por lo general un estado avanzado de la enfermedad así como un peor pronóstico ⁽⁴⁷⁾.

La afección cardiovascular es bien conocida en la AR ⁽⁹⁾. Una de las formas extraarticulares más graves es la afectación pulmonar intersticial, se describe una sobrevida aproximada de 3 años ⁽⁴⁹⁾. El síndrome de Sjögren secundario se observa en alrededor del 25% ⁽⁴⁵⁾ de los pacientes, además la inflamación crónica de la enfermedad puede conducir a la amiloidosis secundaria y a un mayor riesgo de linfomas ^(9, 45, 50).

El ojo es otro de los órganos afectados con frecuencia, tanto al inicio o en la evolución de la AR ⁽⁵¹⁾. La epiescleritis, la escleritis y la queratitis ulcerosa periférica (PUK) son afecciones

oftalmológicas frecuentes en la AR; la escleritis necrotizante y de PUK son las afecciones oculares más graves ⁽⁵¹⁻⁵³⁾. Diversas series han demostrado que el compromiso extraarticular se presenta en pacientes con una AR más agresiva y con afectación poliarticular ⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾.

Factores de riesgo o de mal pronóstico en la Artritis Reumatoide

Diversos autores han señalado a los autoanticuerpos como el FR y/o los ACPA, como factores de riesgo de una enfermedad más severa ⁽⁵⁶⁻⁶⁰⁾, pero no sólo la presencia de dichos autoanticuerpos, sino principalmente los títulos altos, por encima de 3 veces del rango de la normalidad, se los relaciona con un peor pronóstico, una mayor progresión radiológica y manifestaciones extraarticulares, sobre todo con los nódulos reumatoides ⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾.

Otros factores de riesgo demostrados son el sexo femenino ^(56, 61), una actividad de la enfermedad persistente, reactantes de fase aguda elevados (PCR-VSG) ^(62, 63), además de las erosiones en estadios tempranos de la enfermedad ^(56, 64, 65).

También está demostrado de que la presencia de epítomos compartidos alelos del HLA DRB1*0101, *0102, *0104 (DR1); *0401, *0404, *0405, *0408, *0409, *0410, *0413, *0416, *0419, *0421 (DR4), *1001(DR10), *1402 y *1406 (DR14) en pacientes con AR incrementa en dos veces la posibilidad de erosiones durante el seguimiento de los mismos ⁽⁶⁶⁾.

Criterios de clasificación de la Artritis Reumatoide

La AR es una enfermedad cuya presentación clínica es bastante amplia, esto se da desde el inicio o durante la evolución natural de la enfermedad, lo cual en ocasiones puede dificultar el diagnóstico.

Los criterios formulados por el (Colegio Americano de Reumatología) ACR en 1987 ⁽⁶⁷⁾, estaban dirigidos a pacientes con AR ya establecida, de mayor duración, no eran eficaces en las etapas iniciales. Si bien estos criterios tienen alta sensibilidad y buena especificidad solo son útiles al momento de diagnosticar la AR ya establecida ⁽⁶⁸⁾.

Los criterios de clasificación ACR / EULAR actuales para AR se pueden aplicar a cualquier paciente ^(57, 69), siempre que se cumplan dos requisitos elementales de la siguiente manera:

1) Identificación de sinovitis clínica activa por lo menos en una articulación al momento de la evaluación.

2) La sinovitis no se puede interpretar o relacionar con otra enfermedad.

Las presentaciones clínicas en la AR se restringen a cuatro ámbitos: compromiso articular, serología, duración de los síntomas y los reactantes de fase aguda. Una puntuación mayor o igual 6 cumple criterios de clasificación de AR ⁽⁶⁹⁾. En casos de dudas del compromiso articular, se pueden calcular mediante la ecografía (US) o resonancia magnética (IRM) ⁽⁶⁹⁾. Estos criterios se pueden implementar de forma prospectiva y retrospectiva, siempre que se cuente con todos los datos. Los criterios ACR/EULAR 2010 son criterios de clasificación, no son diagnósticos, son útiles elementalmente para seleccionar poblaciones homogéneas para los ensayos clínicos ⁽⁶⁴⁾. Los criterios ACR/EULAR mostraron sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de 51%, 90%, 75.4% y 75.7%, respectivamente ⁽⁷⁰⁾.

Merece la pena dejar en claro que cada vez que un paciente presenta erosiones típicas tras un examen radiológico y una historia clínica concordante con AR (aunque no documentada), la AR puede diagnosticarse directamente de forma independiente a la aplicabilidad de los criterios de clasificación ⁽⁶⁴⁾.

Tabla 1

Criterios de diagnóstico para la AR propuesto por el grupo ACR / EULAR 2010 ⁽⁶⁹⁾

	Puntajes
	0
	1
Compromiso articular (0-5)	2
	3
	5
	0
Serología (0-3)	2
	3
	0
Extensión de los síntomas (0-1)	1
	0
Reactantes de fase aguda (0-1)	1

Nota: VN: Valor normal; FR: Factor reumatoide; ACPA: Anticuerpos antipéptido citrulinado cíclico, PCR: Proteína C reactiva; VSG: Velocidad de sedimentación globular

Tratamiento en la Artritis Reumatoide

Actualmente el pronóstico de la AR ha mejorado de forma radical, en parte se debe al gran avance en el tratamiento, con el aporte de los fármacos biológicos y con la implementación de estrategias de tratamientos bien definidas. (4, 5, 9, 64). Los fármacos disponibles para el tratamiento de la AR se clasifican en; fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales (csDMARD, Disease Modifying Antirheumatic Drugs) como el metotrexato, la leflunomida, la sulfasalazina) (61, 71-75); fármacos biológicos modificadores de la enfermedad (bDMARD) (Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (Anti-TNF- α): adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, los no inhibidores del TNF- α : abatacept, rituximab, tocilizumab, sarilumab; fármacos biosimilares (bsDMARD) y los fármacos sintéticos específicos (tsDMARD) (inhibidores de la Janus quinasa (Jak) tofacitinib, baricitinib) (5, 61, 64, 76, 77).

La base del tratamiento de la AR sigue siendo el metotrexato, considerado como la primera opción de tratamiento. Por lo general se inicia a dosis bajas (7.5-15 mg/sem), en escalada rápida, por vía oral o subcutánea, con suplementos de ácido fólico semanal (78), llegando a una dosis máxima de 25 a 30 mg/semana, según la tolerancia (5, 9, 78). Se puede utilizar sólo o en tratamiento combinado con otros fármacos, pudiendo lograr la remisión o baja actividad de la enfermedad en gran porcentaje de pacientes (50% o más) en los primeros 3 a 6 meses (5). La leflunomida también puede ser utilizada, a dosis de 20 mg/d, en caso de aversión al metotrexato o en caso de alguna contraindicación para el mismo, ya sea sola o acompañando a otros fármacos (79). Otra opción de tratamiento es la sulfasalazina hasta un máximo de 3 g/día, principalmente en mujeres jóvenes, en edad gestacional y actualmente más utilizado en terapia combinada, junto con el metotrexato y la hidroxicloroquina (triple terapia) (5, 9, 73, 80), que han demostrado ser incluso equivalentes a la terapia biológica (81-83).

El papel de los antimaláricos, tales como la hidroxicloroquina y la cloroquina, sigue siendo sustancial, especialmente cuando se asocian a fármacos sintéticos convencionales ⁽⁸⁴⁾ o en monoterapia en pacientes con enfermedad menos grave.

Las estrategias actuales de tratamiento tienen como objetivo la remisión de la enfermedad, pero si esta no se alcanza, se acepta una mínima actividad ^(9, 85-87). La remisión comprende la ausencia de síntomas, de inflamación, de progresión radiológica y un estado funcional estable; mientras que la baja actividad de la enfermedad (LDA) está caracterizada por una progresión mínima del daño articular. Varias publicaciones han determinado que si se alcanza el objetivo terapéutico (remisión sostenida o baja actividad) los pacientes tienen mejores resultados funcionales y de calidad de vida, así como un menor daño radiológico ⁽⁸⁸⁾.

Está establecido que la valoración clínica de la actividad de la enfermedad se debería realizar a las 12 semanas de tratamiento a dosis plena, si no se alcanza la meta terapéutica, se evalúa la existencia de los marcadores de mal pronóstico, a fin de hacer ajustes o cambios en la medicación para intentar lograr la meta establecida. Si dichos marcadores están ausentes se puede; cambiar o agregar, otros csDMARD (acompañado de glucocorticoides (GC) a corto plazo). Hasta la fecha todos los ensayos que comparan GC más csDMARD versus bDMARDs más csDMARD denotan eficacia similares ^(65, 89). Los glucocorticoides (GC) han demostrado su eficacia a corto plazo, a una dosis mayor a 7,5 mg/día hasta un máximo de 30 mg/día por vía oral como dosis inicial ⁽⁷⁴⁾, o vía parenteral mediante inyecciones intramusculares en dosis única de 120 mg para la metilprednisolona ⁽⁷²⁾ o como una única inyección intravenosa de 250 mg de la misma droga para la terapia de pulso ⁽⁸⁹⁾. Ante la polémica que representa el término 'Dosis baja' la misma fue eliminada y reemplazada por el término dosis mínima y se ha añadido 'corta duración' ⁽⁵⁾.

Cuando existan marcadores de mal pronóstico como ser (autoanticuerpos a títulos elevados, alta actividad de la enfermedad, erosiones tempranas, falla de dos csDMARD), añadir cualquier bDMARDs o un inhibidor de la JAK quinasas al csDMARD debe ser valorado ⁽⁵⁾.

Cerca del 50% de pacientes que iniciaron el tratamiento apenas identificada la enfermedad (AR inicio) han logrado el objetivo del tratamiento (remisión), en contraposición a sólo el 20 a 30% de pacientes con AR establecida que lo han alcanzado.^(90, 91).

Remisión Clínica en la Artritis Reumatoide

A partir de los años 1980 han ido apareciendo distintas definiciones de remisión de la AR ⁽⁹²⁻⁹⁴⁾. Actualmente se disponen de varios índices de actividad que incluyen variables clínicas (recuento de articulaciones dolorosas y tumefactas, valoración del dolor del paciente, valoración global de la actividad de la enfermedad del paciente y del médico, evaluación de la función física del paciente medida por el cuestionario HAQ) y variables serológicas (reactantes de fase aguda (PCR y/o VSG).

La Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) y el Colegio Americano de Reumatología (ACR) han publicado unas recomendaciones para la valoración clínica de la actividad de la AR. Los criterios de remisión incluían el recuento de articulaciones inflamadas ≤ 1 , el recuento de articulaciones sensibles ≤ 1 , la evaluación global del paciente ≤ 1 cm y el nivel de proteína C reactiva de < 1 mg/dl ⁽⁹⁵⁾.

En ocasiones no se constata tumefacción articular al examen clínico, pudiendo existir una actividad subclínica, dicha actividad residual no puede ser considerada como remisión ^(96, 97). Algunos de los criterios mejor establecidos toleran más actividad residual que otros ^(93, 98, 99).

Actualmente llegar a la remisión clínica es una meta cada vez más posible de alcanzar para muchos pacientes con AR; pese a esto algunos pacientes podrían presentar un deterioro estructural y funcional. La explicación de esto obedecería a que los criterios actuales de remisión son en gran medida subjetivos y no consideran la inflamación subclínica ⁽¹⁰⁰⁾. En pacientes que

logren erradicar toda sintomatología de la enfermedad (remisión) de forma mantenida se puede plantear la optimización del tratamiento mediante la reducción gradual de la dosis o incluso la suspensión de los agentes biológicos ⁽¹⁰¹⁾.

Instrumentos de medición de actividad de la Artritis Reumatoide

La valoración clínica de la actividad de la enfermedad es una manera útil y muy eficaz de monitorización de la evolución y gravedad de la AR ⁽¹⁰²⁾.

Es importante destacar que para la mejor interpretación de las medidas de actividad de enfermedad se deben considerar varios factores que puedan coexistir y agravar o alterar la percepción del dolor, ejemplo de ellos son la fibromialgia, otros síndrome de dolor y la presencia de comorbilidades ⁽¹⁰³⁾. El DAS (Disease Activity Score) y su derivado el DAS28, así como el SDAI (Simplified Disease Activity Index) y el CDAI (Clinical Disease Activity Index) son los índices de actividad más usados para valorar el estado de la enfermedad ^(9, 76, 104-106), estos índices de actividad pueden clasificar la actividad en leve, moderada, alta, o en remisión.

SDAI: incluye cinco variables numéricas ⁽¹⁰⁴⁾, recuento de número de articulaciones tumefactas y dolorosas sobre un total de 28 articulaciones (rodillas, hombros, codos, radiocarpianas, metacarpofalángicas e interfalángicas proximales), la evaluación o percepción tanto del médico como del paciente de la enfermedad, que utiliza una escala visual analógica de 0 a 10 cm, en ambas situaciones el 0 es el mejor estado que puede alcanzar el paciente y el 10 el peor estado alcanzado y por último el SDAI integra el nivel de la proteína C reactiva (PCR) ^(9, 100). Su utilización es bastante sencilla, y sensible a los mínimos cambios en la actividad de la AR, siendo una herramienta de ayuda en la valoración de evolución de la AR. Además presenta una correcta relación con otros índices de actividad utilizados habitualmente ⁽¹⁰⁰⁾.

CDAI: deriva del SDAI, incluye en sus variables las misma citadas en ella, excepto la PCR ^(9, 93). No se demostró valores de corte validados para la actividad de la enfermedad con el CDAI ⁽¹⁰⁴⁾.

Tanto el SDAI y el CDAI fueron desarrollados a fin de ser utilizados en ensayos clínicos y demostraron ser efectivos; no obstante, por si solos no pueden definir con precisión la ausencia de inflamación. Se ha sugerido que ambos índices, pueden ser más bien representativos de una baja actividad de enfermedad en lugar de una remisión verdadera ⁽¹⁰⁷⁾.

DAS y DAS28: ambos reflejan la actividad general de la enfermedad en una escala continua ⁽⁹⁾, el DAS28 es una variante del DAS que utiliza una fórmula compleja para su análisis la cual incluye el conteo de 28 articulaciones tanto dolorosas como las tumefactas ^(105, 106), además incluye la eritrosedimentación o la proteína C reactiva (VSG-PCR) ⁽⁹⁾. Al momento de valorar la puntuaciones del DAS28 estas pueden variar y esto obedece a las variables que dicho índice integra en sus cálculos, las cuales tienen fuerte influencias en él; el DAS28 otorga mucho valor a la articulaciones dolorosas o sensibles ante que a las inflamadas y además otorga mucho peso a los reactantes de fase aguda lo que contribuyen a elevar el puntaje ^(108, 109). Es vital destacar que se pueden presentar algunas variables a tener en mente al momento de aplicar dichos índices. En primer lugar, en un estado de remisión, pueden estar presentes varias articulaciones inflamadas, lo que puede condicionar un daño estructural lo cual tenga como consecuencia la progresión a daño estructural, ya que es la inflamación la que se describe como asociada al daño articular y no el dolor ⁽⁷⁶⁾. Así mismo, si los pacientes se encuentran recibiendo medicamentos que interaccionen con la síntesis de los reactantes de fase aguda, como los inhibidores de IL-6, IL-6R o JAK, en ocasiones se puede observar que la cantidad de pacientes en remisión es mayor, en comparación con lo que realmente presentan ^(77, 110).

Existen otros índices para objetivar la actividad en la AR los cuales están cimentados en los resultados informados por los mismos pacientes (PAS, RAPID3, RAPID5) ⁽¹¹¹⁻¹¹⁴⁾.

Al disponer de tantos índices para objetivar la actividad de la enfermedad se torna difícil establecer una definición universal para la remisión; en el 2011 esto motivó al grupo de trabajo ACR/EULAR ⁽⁹⁵⁾ a buscar una definición más unánime y rígida para la remisión desarrollando

unos criterios booleanos siguiendo el filtro OMERACT^(115, 116), con poca o ninguna actividad residual. Estos criterios incluían; el recuento de articulaciones inflamadas ≤ 1 , el recuento de articulaciones sensibles ≤ 1 , la valoración global del paciente ≤ 1 cm y el nivel de la proteína C reactiva de < 1 mg/dl^(9, 100).

Estudios radiológicos en la Artritis Reumatoide

Radiografía: los signos radiográficos característicos de la AR están dados por el aumento de partes blandas así como la osteopenia yuxtaarticular; y fundamentalmente la existencia de erosiones (puntuada por escala de Sharp-van der Heijde o de Larsen), la sensibilidad que ofrece la radiografía para la detección de erosiones en las MCP en pacientes con AR es aproximadamente del 14%⁽¹¹⁷⁾. La existencia de erosiones articulares generalmente se correlaciona con una enfermedad de mayor duración⁽¹¹⁸⁾. Su presencia es un marcador de peor pronóstico de la AR⁽¹¹⁹⁻¹²¹⁾, con una posibilidad 6 veces mayor de desarrollar una enfermedad persistente al año^(118, 122).

Resonancia Magnética Nuclear: ofrece hasta un 77% de precisión diagnóstica al inicio de la enfermedad⁽¹²³⁾. Diversos autores demostraron su superioridad al examen clínico al momento de identificar la inflamación articular^(96, 124-128). La sinovitis evidenciada por resonancia magnética aumenta la sensibilidad y la especificidad para diagnosticar la AR^(124, 129, 130). La presencia de inflamación visualizada por resonancia magnética se puede utilizar para predecir la progresión de la artritis indiferenciada a AR establecida^(124, 131, 132).

Las evaluaciones por resonancia magnética de la actividad inflamatoria (sinovitis, tenosinovitis y edema de la medula ósea (BME)) y el daño articular (erosiones óseas y estrechamiento del espacio articular) se utilizan cada vez más en ensayos clínicos de AR⁽¹³³⁻¹³⁷⁾. Varios autores han demostrado la presencia de inflamación articular medida por IRM en pacientes que cumplían con los criterios de remisión clínica. Este método de imágenes puede detectar inflamación y predecir daño articular posterior, incluso cuando hay remisión clínica y puede usarse para

evaluar la inflamación persistente ⁽¹²⁴⁾, siendo el coste económico una de las principales limitaciones, así como la falta de estudios que demuestren la superioridad en relación a otras técnicas, por lo que todavía no están incluidos como instrumentos de diagnóstico y/o seguimiento utilizados en la práctica clínica habitual.

Tomografía de Emisión de Positrones: (PET) expone la fisiopatología de los tejidos a nivel molecular. Estas técnicas permiten la delineación anatómica de la señal de PET y gracias a estas una localización más precisa de la señal PET es factible, lo cual es importante para la mejor comprensión y valoración de los tejidos afectados. Los estudios de PET en AR se vienen realizando desde 1995 con el trazador ¹⁸F fluorodeoxiglucosa ([¹⁸F] FDG). Este marcador se acumula en el tejido metabólicamente activo (inflamación). Se observa una mayor captación cuantitativa de [¹⁸F] FDG (Valor de absorción estandarizado (SUV)) lo cual se relaciona con las evaluaciones clínicas de dolor y tumefacción en pacientes con AR ⁽¹³⁸⁻¹⁴⁰⁾.

El PET puede permitir la detección de actividad subclínica de la enfermedad ⁽¹⁴⁰⁻¹⁴²⁾.

La ecografía: es un instrumento no invasivo y seguro, actualmente disponible para evaluar a pacientes con AR y otras patologías del aparato locomotor. Basada en la transmisión mecánica y la reflexión de las ondas de ultrasonido a través del cuerpo ⁽¹⁴³⁾. Las imágenes ecográficas son formadas mediante la detección sensible de los pulsos de ecos devueltos desde las interfaces o desde las estructuras de dispersión dentro del tejido. La intensidad relativa de un eco devuelto se representa en términos de brillo relativo de píxeles (de blanco a negro) lo que conocemos como "modo B" o "escala de grises"; la evaluación por ultrasonido proporciona la visualización en tiempo real. Los movimientos dentro de las estructuras se pueden observar a medida que ocurren, incluido el movimiento del flujo sanguíneo (velocidad y dirección) utilizando el modo Doppler ⁽¹⁴⁴⁾.

En los últimos 20 años, cada vez un mayor número de investigadores han evaluado el valor de la ecografía en caso de dudas de presencia de inflamación articular, así como en la monitorización del tratamiento, todos los datos disponibles respaldan la importancia de utilizar la ecografía además de las técnicas más establecidas, como la radiografía convencional o la evaluación clínica y de laboratorio.^(124, 145, 146) Para definir la sinovitis tanto por escala de grises (modo B) como por power doppler se utiliza la definición propuesta por el grupo OMERACT 2005⁽¹⁴⁷⁾. El modo B se utiliza para evaluar la presencia hipertrofia sinovial (SH) y el Power Doppler (PD) para evaluar la vascularización sinovial^(147, 148). La sinovitis puede ser detectada por ecografía tanto en la AR temprana como en la establecida⁽¹⁴⁸⁻¹⁵⁶⁾. Además de detectar signos mínimos de sinovitis, la ecografía puede diferenciar entre la inflamación sinovial intraarticular y otras causas de inflamación, como la tenosinovitis, la bursitis y otras lesiones de tejidos blandos^(124, 145, 148, 157).

Los criterios de clasificación ACR/EULAR incorporaron el estudio ecográfico para ayudar a detectar la sinovitis en articulaciones que clínicamente no eran evidentes, lo cual en ocasiones puede permitir el aumento del número de articulaciones comprometidas y así cumplir con los criterios de clasificación⁽¹⁵⁰⁾. Varios estudios señalaron que los pacientes evaluados mediante ecografía podrían cumplir con estos criterios en una etapa más temprana de la enfermedad que los evaluados con herramientas convencionales^(150, 151, 158-160).

Tanto la sinovitis definida por la escala de grises (GS) como la definida por la señal Doppler parecen ser predictivas, para desarrollar una AR^(160, 161). La importancia del uso de la ecografía se observa fundamentalmente en pacientes con artralgia y que presentan ACPA negativo, así como sin marcadores inflamatorios clínicos y biológicos, donde la ecografía ayuda a detectar la actividad sinovial antes de la manifestación de la enfermedad⁽¹⁶⁰⁾.

Últimamente la ecografía ha demostrado ser un método útil y sensible ante el control de la respuesta al tratamiento^(149, 150, 152, 153). La ecografía puede valorar la presencia de inflamación

articular y a su vez excluir otras causas de dolor articular como la deformidad articular o la afectación de partes blandas ^(144, 162, 163). Todavía no se cuenta con un consenso sobre el número de articulaciones a evaluar y sobre la modalidad a utilizar para clasificar la sinovitis articular ya sea por la escala de grises, el Doppler o ambos ^(87, 147, 148). No obstante el Doppler parece ser muy sensible, aunque muy dependiente de la calidad del equipo utilizado. Cuanto más completa es la evaluación ecográfica, se torna más sensible para detectar cambios en la enfermedad ^(125, 163-167). La inclusión del recuento de pequeñas y grandes articulaciones parecería garantizar una valoración más óptima de respuesta al tratamiento ^(125, 163, 165, 167).

Diversas series han evidenciado que un 30% o más de pacientes con AR que están en remisión clínica presentan sinovitis subclínica, ya sea por la presencia de GS y/o de Doppler ^(126, 168-170). La presencia de una actividad inflamatoria residual podría aumentar las probabilidades de recaídas hasta en un tercio de pacientes con AR en remisión ^(148, 171, 172), mientras que la ausencia de dicha señal es un factor predictivo negativo de una recaída o brote de la misma ⁽¹⁷²⁾. La presencia de tenosinovitis podría ser otro factor de riesgo de brote de la enfermedad ^(157, 173). Además de predecir brotes la existencia de HS en el modo B y la señal doppler positiva presentan un valor predictivo para el daño articular progresivo en pacientes con AR ^(96, 148, 171, 174)

Metodología

Diseño

Estudio observacional, prospectivo, descriptivo de corte transversal

Muestreo: No probabilístico a criterio

Sujetos

Población enfocada: pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, con diagnóstico de AR que estén en remisión clínica.

Población accesible: pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, con diagnóstico de AR en remisión clínica mantenida (≥ 6 meses) en seguimiento en el departamento de Reumatología del Hospital de Clínicas- FCM-UNA (San Lorenzo) procedentes de la capital del país y del interior, entre los meses de Marzo a Septiembre del 2019. Grupo control 30 pacientes sanos pareados por edad y sexo.

Marco temporal: periodo comprendido entre Enero de 2018 a Septiembre de 2019.

Criterios de inclusión

- Pacientes de ambos sexos, con edad ≥ 18 años.
- Pacientes con diagnóstico de AR según criterios ACR 1987 (hasta 2010) ⁽¹⁷⁵⁾ y EULAR/ACR 2010 (desde 2011) ⁽¹⁷⁶⁾ que se encuentren en remisión clínica valorada por la herramienta del DAS 28-VSG ($< 2,6$), mantenida por un tiempo ≥ 6 meses.
- En seguimiento regular por el departamento de Reumatología del Hospital de Clínicas-FCM-UNA y cuenten con un registro completo.
- Que firmen el consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de otras artropatías inflamatorias.
- Pacientes con AR que no hayan alcanzado la remisión clínica por DAS 28 -VSG.

- Pacientes con diagnóstico de AR cuyas fichas no hayan estado completas en el momento de la inclusión.

Reclutamiento de datos: el presente trabajo se desarrolló en el Departamento de Reumatología del Hospital de Clínicas, previa autorización del Jefe del Departamento y con el consentimiento de los médicos especialistas encargados del seguimiento de los pacientes. Las ecografías se realizaron en la clínica María Auxiliadora, Dirección: Primera junta Municipal C/ Laboratorio Talavera (Fernando de la Mora) a cargo de un especialista con amplia experiencia en ecografía musculoesquelética.

Los datos se obtuvieron de los registros clínicos de los pacientes y se completó para cada paciente un cuaderno de recogida de datos, donde se incluyó la información de interés para este protocolo.

Variables.

Epidemiológicas

- Sexo
- Profesión
- Estado civil
- Procedencia
- Nivel Educativo
- Hábito tabáquico
- Edad actual
- Edad de inicio de síntomas
- Edad al momento del diagnóstico

Clínicas

- Duración de la enfermedad

- Remisión clínica
- Tratamiento actual con DMARD al momento de la remisión clínica
- Tratamiento concomitante con glucocorticoides
- Examen físico: número de articulaciones dolorosas (NAD), número de articulaciones tumefactas (NAT), valoración global de la enfermedad por el paciente (VGP), valoración global de la enfermedad por el médico (VGM), escala visual analógica del dolor (EVA dolor)
- IMC: índice de Masa Corporal
- Escalas de actividad de la enfermedad DAS 28, SDAI, CDAI
- Cuestionario HAQ de discapacidad funcional

Serológicas

- VSG: velocidad de sedimentación globular
- PCR: proteína C reactiva
- Factor Reumatoide (FR)
- Anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (ACPA)

Imágenes

- Radiografías de manos y pies
- Ecografía de manos

Instrumento de trabajo.

Plantilla creada en Microsoft Excel 2007. En la misma se cargaron los datos de cada paciente. Una vez obtenidas las autorizaciones pertinentes, se procedió a la revisión de las historias clínicas de los pacientes con AR en remisión clínica mantenida, seguidos en el departamento de Reumatología del Hospital de Clínicas durante el periodo comprendido entre Enero de 2018 a Setiembre de 2019, los días Miércoles de 08-12 hs. Las ecografías de manos se

realizaron en la clínica María Auxiliadora, Dirección: Primera junta Municipal C/ Liborio Talavera (Fernando de la Mora), los días Lunes de 8:30-11:30hs.

Mediciones.

Cualitativas

- Sexo: definido como femenino o masculino.
- Profesión: comprende doméstica, estudiante, agricultor, albañil, licenciada, vendedor, funcionario público, abogada, decoradora, etc.
- Estado civil: comprende los estados: soltero, casado, divorciado, viudo y unión libre.
- Procedencia: comprende Asunción, gran Asunción se define como Luque, Fernando de la Mora, San Lorenzo, Villa Elisa, Lambaré, Mariano Roque Alonso, Ñemby, Capiatá, Limpio, Areguá, San Antonio, Ypané, Julián Augusto Saldívar, Itauguá, e Ypacaraí e interior del país.
- Hábito tabáquico: comprende fumador actual Si/No, Ex fumador SI/No. Se consideró a un paciente fumador a aquel que se encuentre fumando al ingreso del estudio, ex -fumador a aquel que haya abandonado al menos un año antes del inicio del estudio, no fumador a aquel que nunca haya adquirido el hábito. En aquellos fumadores y exfumadores se cuantificara el número de paquetes años.
- Remisión Clínica: se categorizó como Si/No. Se considerará Remisión clínica un DAS28-VSG menor a 2.6 ^(177, 178).
- Tratamiento actual con DMARD al momento de la remisión clínica: comprende metotrexate, leflunomida, sulfasalazina, hidroxicloroquina, se determinó la vía de administración (vía oral, vía parenteral). Así mismo se determinó si algún paciente estuvo en terapia biológica, que comprende Infliximab, adalimumab, etanercept, tocilizumab, rituximab.
- Tratamiento concomitante con glucocorticoides: se determinó el uso o no de prednisona (u otro glucocorticoide equivalente).

-Factor Reumatoide: se definió como positivo o negativo, según los niveles considerados por el laboratorio realizado.

-Anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (ACPA): se definió como positivo o negativo, según los niveles considerados por el laboratorio realizado.

-Radiografías de manos y pies: se realizaron radiografías convencionales de manos y pies, en proyección A-P, en búsqueda de lesiones articulares especialmente erosiones subcondrales. Lectura a través del método de Larsen modificado ⁽¹⁷⁹⁾. Se definió como la presencia o ausencia de erosiones.

-Evaluación ecográfica: Se evaluaron de forma bilateral las siguientes articulaciones de manos y carpos (20 en total): carpo, 1ª a 5ª metacarpofalángicas y 2ª a 5ª interfalángicas proximales. El carpo y las articulaciones metacarpo-falángicas fueron evaluados por el abordaje dorsal y las interfalángicas proximales por el abordaje palmar. El carpo fue considerado como una unidad, pudiendo comprometer al receso radio-carpiano y/o inter-carpiano. La técnica ecográfica se llevó a cabo según las recomendaciones de EULAR ⁽¹⁸⁰⁾; se evaluó la presencia de distensión de la cápsula articular (DCA) por escala de grises, ya sea por la presencia de líquido y/o hipertrofia sinovial, acorde a las definiciones del Grupo OMERACT 7 ⁽¹⁸¹⁾. Se cuantificó la presencia de hipertrofia sinovial (HS) definida como la presencia de material hipoeoico (en relación a la grasa subcutánea) anormal en los recesos sinoviales que no se desplaza ni se comprime con la presión de la sonda (puede mostrar o no señal de power doppler (PD)). Así mismo se determinó la presencia de PD. Se consideró como sinovitis subclínica la presencia de HS ≥ 2 (hipertrofia sinovial) + PD en la misma articulación ⁽¹⁸²⁾; debido a que actualmente la mayoría de los estudios consideran una forma más estricta de valorar la presencia de sinovitis subclínica ^(182, 183).

En todos los casos se realizó por el mismo especialista, con amplia experiencia en la técnica y sin conocimiento de los datos clínicos de los pacientes. Se utilizó un equipo General Electric

P8 provisto de un transductor lineal multifrecuencia de 5-16 Mhz, según las recomendaciones EULAR⁽¹⁸⁰⁾.

La señal doppler PD fue ajustada a la frecuencia de repetición de pulso más baja permitida para maximizar la sensibilidad (500 a 800 Hz). La ganancia de color se estableció justo por debajo del nivel que causa la aparición de artefactos de ruido. Además al ecografista se le permitió modificar la configuración de la máquina (por ejemplo, ganancia, frecuencia de repetición de pulso) para producir imágenes de la mejor calidad, permitiendo que cada imagen sea puntuada apropiadamente.

Para calcular la variable intra observador se realizaron dos evaluaciones ecográficas en los 10 primeros pacientes incluidos en el estudio; las cuales fueron espaciadas entre 24 y 72 hs. Las dos evaluaciones ecográficas⁽¹⁸²⁾ fueron realizadas por un único ecografista, quien observó todos los resultados. El índice se calculó como el porcentaje de acuerdo entre estos puntajes en las distintas evaluaciones. Los siguientes valores de corte, análogos a los coeficientes kappa, fueron definidos para la confiabilidad intra-observador: <0.0 = ninguno, 0 a 0.20 = pobre, 0.21 a 0.40 = modesto, 0.41 a 0.60 = regular, 0.61 a 0.80 = bueno y 0.81 a 1.00 = excelente. El acuerdo intra observador fue de 0.85 para HS y 0.97 para PD.

Cuantitativas

- Edad actual: al momento de la inclusión, expresada en años.
- Edad de inicio de síntomas: expresada en años.
- Edad al momento del diagnóstico: expresada en años.
- Nivel educativo: se valoró los años de estudios del paciente y se anotó el grado máximo académico alcanzado.
- IMC: se expresó en kg/m^2 ⁽¹⁸⁴⁾. Se definió IMC normal $\leq 25 \text{ Kg/m}^2$, sobrepeso como un IMC entre 25.0 y 29.9 kg/m^2 y la obesidad como tener un IMC mayor a 30.0 kg/m^2 .

-Duración de enfermedad: comprendió el tiempo desde el inicio de síntomas hasta la actualidad, expresada en años.

-Tiempo de tratamiento con DMARD y dosis: se evaluó la dosis expresada en miligramos y el tiempo de tratamiento expresado en meses.

-Tratamiento con corticoides: se evaluó la dosis expresada en miligramos y el tiempo de tratamiento expresado en meses.

-FR: valor numérico expresado en títulos, en UI/L

-ACPA: valor numérico expresado en títulos, en UI/L.

-PCR: valor numérico expresado en mg/dL.

-VSG: valor numérico expresado en mm/hora.

-NAT: Número de articulaciones tumefactas valorada sobre 28 articulaciones.

-NAD: Número de articulaciones dolorosas valorada sobre 28 articulaciones.

-VGP: Valoración global de la enfermedad del paciente expresada en número, en una escala de 0-10 cm. Las mediciones se acompañaron de descriptores numéricos del 0 al 10, con indicadores en los extremos que señalan “muy bien” (0) y “muy mal”⁽¹⁷⁸⁾.

-VGM: Valoración global de la enfermedad por parte del médico expresada en número en una escala de 0-10cm. Las mediciones se acompañaron de descriptores numéricos del 0 al 10, con indicadores en los extremos que señalan “muy bien” (0) y “muy mal”⁽¹⁷⁸⁾.

-EVA del dolor: escala visual analógica, expresada en número. Las mediciones se acompañaron de descriptores numéricos del 0 al 10, con indicadores en los extremos que señalen ningún dolor (0) y 10 máximo dolor⁽¹⁷⁸⁾.

-HAQ: cuestionario de discapacidad (Health assessment questionnaire), expresado en números. El valor del HAQ varía de 0 a 3 donde 0 es normal, es decir, sin discapacidad y 3 es discapacidad severa⁽¹⁷⁸⁾.

-DAS 28: disease activity score, es un índice validado de la actividad de la enfermedad en AR. El índice se calcula en un rango de 0 a 10 a partir de una compleja fórmula de regresión múltiple, que incluye logaritmos y raíces cuadradas, donde se incluyen el NAD, NAT, VGP, VSG. Los valores de DAS28 menores a 2,6 representa remisión de la enfermedad; los valores de DAS28 ≤ 3.2 baja actividad de la enfermedad y los valores de DAS28 > 5.1 representan una alta actividad de la enfermedad ⁽¹⁷⁸⁾.

-SDAI: Simplified disease activity index; este índice es la suma del número de articulaciones dolorosas y tumefactas (recuento, 0-28), la valoración global de actividad de la enfermedad por el médico y el paciente (escala EVA, 0-10 cm) y el valor de la proteína C reactiva (PCR) en mg/dl ⁽¹⁷⁸⁾. Los puntos de corte establecidos para el SDAI fueron >40 actividad severa, 20-40 moderada y <20 leve ⁽¹⁷⁸⁾.

-CDAI: Clinical disease activity index; este índice es la suma del número de articulaciones dolorosas y tumefactas (recuento, 0-28), la valoración global de actividad de la enfermedad por el médico y el paciente (escala EVA, 0-10 cm) sin valor de la proteína C reactiva (PCR) ⁽¹⁷⁸⁾. Los puntos de corte establecidos para el CDAI fueron: >22 actividad severa, ≤ 22 moderada y ≤ 10 leve ⁽¹⁷⁸⁾.

-Ecografía de manos: se determinaron los grados de Hipertrofia sinovial, de acuerdo a las recomendaciones de EULAR ⁽¹⁸⁰⁾ y acorde a las definiciones del Grupo OMERACT 7 ⁽¹⁸¹⁾

-Grado 0: ausente

-Grado 1: material hipoecoico a nivel de los márgenes articulares.

-Grado 2: distensión parcial de la cápsula que aparece plana o cóncava

-Grado 3: distensión total de la cápsula articular que aparece convexa.

Así mismo se determinaron el grado de vascularización anormal intraarticular mediante la técnica PD, de acuerdo a las recomendaciones de EULAR ⁽¹⁸⁰⁾ y acorde a las definiciones del Grupo OMERACT 7 ⁽¹⁸¹⁾ utilizando una escala semicuantitativa de 0 a 3 (grado 0: ausencia de

señal PD; grado 1: presencia de una señal solitaria; grado 2: presencia de una o más señales confluentes que ocupan menos del 50% del área intraarticular; grado 3: señal que ocupa más del 50% del área de intraarticular.

Tamaño de muestra.

Para el cálculo del tamaño muestral se utilizó el programa Epidat versión 4.1. Para un universo de 165 pacientes con diagnóstico de AR en un consultorio de Artritis, en el departamento de reumatología del Hospital Clínicas entre Marzo de 2019 a Septiembre 2019, una proporción esperada del 20% ⁽¹⁸⁵⁾, intervalo de confianza del 95% y una precisión del 10% se estimó un tamaño de muestra de 28 pacientes con AR en remisión.

Análisis y gestión de datos.

Para el análisis de los datos se utilizó el software SPSS versión 23. Se realizó un informe descriptivo de todas las variables analizadas. Las variables cuantitativas se presentaron como medias con sus correspondientes desviaciones estándar y las cualitativas como frecuencias y porcentajes respectivos. Se realizó el test del chi cuadrado para las comparaciones entre variables dicotómicas y la t de Student para las variables continuas. Para realizar comparaciones entre las diferentes variables se utilizó el coeficiente de correlación no paramétrica de Spearman, se consideró una significancia estadística una $p \leq 0.05$. Se analizaron los factores asociados a sinovitis subclínica mediante el modelo de regresión logística multivariante para lo cual se estimaron los Odds Ratio (OR) con sus respectivos intervalos de confianza de 95% (IC 95%).

Control de Calidad.

Los datos fueron cargados por una sola persona en una plantilla Excel creada exclusivamente para el presente proyecto. Al momento de cargar la información, los datos fueron revisados nuevamente. De forma asociada se realizó un control aleatorizado de la información cargada en la plantilla y la información de las historias clínicas.

Asuntos éticos

El presente estudio se realizó según las normas de la declaración de Helsinki y sus revisiones posteriores. No se hizo distinción de sexo, religión ni política en la inclusión y análisis de los datos. Se mantuvo la confidencialidad de los datos, se asignó un código de identificación a cada uno de los pacientes incluidos.

No Maleficencia: La naturaleza del estudio es únicamente observacional, descriptiva. El estudio no implicó riesgos para los pacientes participantes ya que no se realizaron pruebas invasivas y en ningún caso se modificó el tratamiento como consecuencia del estudio.

Beneficencia y Justicia: Los resultados obtenidos del presente estudio serán de utilidad para la comunidad científica nacional debido a que en la actualidad no existen trabajos que analicen la presencia de sinovitis subclínica en pacientes con AR en remisión y sus características clínico-epidemiológicas, etc. Así mismo se determinaron factores pronósticos de remisión ecográfica, de mejor respuesta al tratamiento, con los cuales se podrá intentar cumplir los objetivos terapéuticos actuales de AR que son la remisión y en su defecto la baja actividad, mejorando de esta manera la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes.

Cronograma

Primera etapa (1-13 meses, de Enero 2018 a Febrero 2019)

- Revisión bibliográfica.
- Actualización de base de datos.
- Revisión de historias clínicas.
- Realización de radiografías y pruebas serológicas

Segunda etapa (14-20 meses, de Marzo 2019 a Septiembre de 2019)

- Selección e inclusión de los pacientes con AR en remisión clínica mantenida.

- Realización de encuesta epidemiológica, clínica, examen físico a todos los pacientes.
- Realización de ecografías
- Lectura de las radiografías (método de Larsen modificado)
- Análisis estadístico de los datos.
- Informe de resultados.
- Redacción de informes, publicación.

Resultados

De un total de 147 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide en seguimiento regular en un consultorio de artritis, en el Departamento de Reumatología del Hospital de Clínicas San Lorenzo-Paraguay; 31 (21%) pacientes cumplieron con los criterios de remisión clínica por DAS28VSG; de los cuales 27/31 (87,1%) eran mujeres y 4/31 (12,9%) eran varones, con una edad promedio actual de $51,9 \pm 14,8$ años, la edad promedio al inicio de la enfermedad fue de $42,9 \pm 15,4$, al momento del diagnóstico fue de $45,4 \pm 14,8$ años. La media de duración de enfermedad fue de $9 \pm 10,8$ años. El 67,7 % (21/31) de los pacientes presentó una demora menor a 1 año desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico.

El 42% (13/31) estaban casados, mientras que el 19,4 % (6/31) estaba soltero. Una gran proporción de pacientes (48,4%) provenían de gran Asunción. El promedio de los años de educación fue de $9,4 \pm 4,5$, en su mayoría (48.4%) tenían sólo la educación primaria completa. El 25,8% (8/31) era empleada doméstica, el 19,4% (6/31) vendedores, 12,9 % (4/31) licenciados y 12,9% eran amas de casa. Es importante destacar que ningún paciente tenía el hábito tabáquico. Demás datos epidemiológicos se observan en la tabla N°2.

El 64,5 % eran FR positivo, con un promedio de niveles de $284,6 \pm 241,2$ U/ml, el 95% (19/20) de los pacientes con FR positivo presentaban niveles por encima de 3 veces el valor de referencia; mientras que el 64,5 % eran ACPA positivo, con un nivel medio de $166,2 \pm 154,9$ U/ml, el 70% (14/20) de los pacientes con ACPA positivo presentaban niveles por encima de 3 veces el valor de referencia. El 64.5% (20/31) eran FR y ACPA positivos. Al evaluar las radiografías, el 25,9 % (8/31) presentaba erosiones.

Tabla 2

Características epidemiológicas y clínicas de pacientes paraguayos con AR en remisión clínica.

AR en remisión clínica n: 31	
Procedencia	
Asunción (n, %)	5 (16)
Gran Asunción (n, %)	15 (48,4)
Interior (n, %)	11 (35,5)
Nivel académico máximo alcanzado	
Primaria (n, %)	15 (48,4)
Secundaria (n, %)	8 (25,8)
Terciaria (n, %)	8 (25,8)
Vías de administración del MTX	
Vía oral (n, %)	19 (70,4)
Vía parenteral (n, %)	8 (30,6)
HAQ (promedio \pm DE)	0,06 \pm 0,19
IMC (promedio \pm DE)	27,4 \pm 5,5
NAD (promedio \pm DE)	0,13 \pm 0,34
NAT (promedio \pm DE)	0,13 \pm 0,43
EVA del dolor (promedio \pm DE)	1,65 \pm 0,61
VGP (promedio \pm DE)	1,65 \pm 0,68
VGM (promedio \pm DE)	1,58 \pm 0,56

Nota: AR: Artritis reumatoide; DE: Desviación estándar; MTX: Metotrexato; HAQ: Health assessment questionnaire; IMC: Índice de masa corporal; NAD: Número de articulaciones dolorosas; NAT: Número de articulaciones tumefactas; EVA: Evaluación visual analógica; VGP: Valoración global del paciente; VGM: Valoración global del médico

El tratamiento más frecuente fue el metotrexato (MTX) 27/31 (87,1%); con una dosis media de $18,98 \pm 5,01$ mg/sem, la vía de administración más utilizada fue la VO (Vía Oral) en el 70,4%, con una media de duración de tratamiento aproximado de $41,3 \pm 47,9$ meses.

El 32,3% (10/31) de los pacientes estaban en tratamiento con leflunomida (LFN), con un promedio de duración de tratamiento de $21,0 \pm 17,0$ meses, y una dosis de 20 mg/d.

Sólo el 13% (4/31) de los pacientes estaba en tratamiento con hidroxiclороquina (HCQ), una dosis promedio de 200 mg/d, con una duración de tratamiento aproximada de $21,0 \pm 12,4$ meses. El 35,5% (11/31) de los pacientes se encontraba recibiendo dos DMARD (Disease Modifying Antirheumatic Drugs/Drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad) al momento de la inclusión. La combinación de DMARD más frecuente fue MTX + LF en un 25,8%, seguido de MTX + HCQ en un 6,5%. Ningún paciente estaba en tratamiento con triple terapia. Cabe destacar que un solo paciente se encontraba recibiendo sulfasalazina, a dosis de 2 g/d, con una duración de tratamiento de 6 meses. Ningún paciente estaba recibiendo terapia biológica.

7/31 pacientes (22.6%) estaban en tratamiento con glucocorticoides, con una dosis promedio de $3,5 \pm 1,3$ mg/día, por un tiempo aproximado de $14 \pm 5,2$ meses.

El promedio de niveles de la proteína C reactiva (PCR) fue de $7 \pm 6,1$ mg/L y de la eritrosedimentación (VSG) fue de $16,6 \pm 8,8$ mm/h.

El 38,7% (12/31) de los pacientes tenía sobrepeso; mientras que el 25,8% (8/31) eran obesos y sólo el 35,5% (11/31) presentaba un peso normal. En relación a la actividad de la enfermedad, el promedio del DAS28-VSG fue de $2,0 \pm 0,4$, la media del SDAI fue de $5,4 \pm 2,7$, y del CDAI fue de $3,2 \pm 1,3$. Las demás características clínicas se detallan en la tabla 2.

Se valoraron ecográficamente las articulaciones de ambas manos a nivel de las articulaciones radiocarpianas (RC), metacarpofalángicas (MCF) e interfalángicas proximales (IFP) en un total de 20 articulaciones por pacientes; el 100% de los pacientes presentó hipertrofia

sinovial (HS) de grado 1 en al menos una articulación y el 93,5 % de los pacientes presentó una HS ≥ 2 en al menos una articulación, siendo las articulaciones más frecuentes las RC (67,7 % derecha; 70,9 % izquierda), las articulaciones evaluadas con HS ≥ 2 así como la HS = 1 se detallan en la tabla 3 con sus respectivas frecuencias.

12 pacientes presentaron power doppler positivo (38,7%); el 22,6 % (7/31) en la articulación RCD; 3,2 % (1/31) en la 1^oMCFD; 9,7 % (3/31) en la 2^oMCFD; 3,2 % (1/31) en la 3^oMCFD; 6,5% (2/31) en la 4^oMCFD; 3,2 % (1/31) en la 5^oMCFD; 29 % (9/31) en la RDI; 6,5 % (2/31) en la 2^oMCFI; 6,5 % (2/31) en la 3^oMCFI; 9,7 % (3/31) en la 4^oMCFI; 3,2 % (1/31). A nivel de las interfalángicas proximales no se observó presencia de PD. En la tabla 4. se observan las articulaciones evaluadas con PD positivo, con sus respectivos grados y frecuencias.

12 pacientes (38.7%) presentaron sinovitis subclínica (HS ≥ 2 + PD), de las cuales la articulaciones más comprometidas fueron las radiocarpianas (29 % izquierda; 22,6% derecha) seguida por las metacarpofalángicas (9,7 % la 2MCFD; 9,7% 4MCFI). El 61,3 % (19/31) de los pacientes con remisión clínica no presentó actividad subclínica.

Al comparar las distintas características clínicas, epidemiológicas, serológicas entre los pacientes con o sin sinovitis subclínica se han encontrado algunas diferencias significativas. Los pacientes con sinovitis subclínica tenían un mayor CDAI ($3,92 \pm 1,37$ vs $2,89 \pm 1,15$, $p = 0,03$), mayor HAQ ($0,14 \pm 0,29$ vs $0,00 \pm 0,00$, $p = 0,04$), así como una mayor valoración global de la enfermedad tanto del paciente (VGP $1,92 \pm 0,66$ vs $1,47 \pm 0,51$, $p=0,04$), como del médico (VGM $1,83 \pm 0,57$ vs $1,42 \pm 0,50$, $p=0,04$), así mismo presentaron mayor nivel de dolor medido por la escala visual analógica (EVA $1,92 \pm 0,66$ vs $1,47 \pm 0,51$, $p=0,04$), un mayor promedio de niveles de PCR ($9,90 \pm 746$ vs $4,74 \pm 2,30$, $p=0,00$), y una media de niveles más elevados de FR ($502,67 \pm 275,66$ vs $200,92 \pm 158,43$, $p = 0,00$).

Tabla 3

Grado de Hipertrofia sinovial en pacientes con AR en remisión clínica.

Articulaciones Evaluadas	Pacientes con AR en remisión	Pacientes con AR en remisión
	clínica con HS \geq 2 n: 31	clínica con HS = 1 n: 31
RCD, n, (%)	21 (67,7)	10 (32,3)
1°MCFD, n, (%)	14 (45,2)	7 (22,6)
2°MCFD, n, (%)	13 (42)	9 (29)
3°MCFD, n, (%)	7 (22,6)	8 (25,8)
4°MCFD, n, (%)	2 (6,5)	8 (25,8)
5°MCFD, n, (%)	4 (12,9)	9 (29)
2°IFPD, n, (%)	5 (16,1)	8 (25,8)
3°IFPD, n, (%)	5 (16,1)	5 (16,6)
4°IFPD, n, (%)	1 (3,2)	7 (22,6)
5°IFPD, n, (%)	1 (3,2)	8 (25,8)
RCI, n, (%)	22 (70,9)	8 (25,8)
1°MCFI, n, (%)	9 (29)	7 (22,6)
2°MCFI, n, (%)	12 (38,7)	11 (35,5)
3°MCFI, n, (%)	6 (19,3)	5 (16,1)
4°MCFI, n, (%)	5 (16,1)	3 (9,7)
5°MCFI, n, (%)	4 (12,9)	4 (12,9)
2°IFPI, n, (%)	1 (3,2)	4 (12,9)
3°IFPI, n, (%)	3 (9,7)	10 (32,3)
4°IFPI, n, (%)	0	7 (22,6)
5°IFPI, n, (%)	1 (3,2)	7 (22,6)

Nota: RCD articulación radiocarpiana derecha; MCFD articulación metacarpo falángica derecha; IFPD articulación interfalángicas proximal derecha; RCI articulación radiocarpiana izquierda; MCFI articulación metacarpo falángica izquierda; IFPI articulación interfalángicas proximal izquierda.

Tabla 4

Características, ecográficas de pacientes con AR en remisión clínica con power doppler positivo.

Articulaciones evaluadas de pacientes con AR en remisión clínica	Pacientes con AR en remisión clínica con PD positivo
RCD, n, (%)	
Grado 1	5 (16,1%)
Grado 2	2 (6,5%)
1°MCFD, n, (%)	
Grado 1	1 (3,2)
2°MCFD, n, (%)	
Grado 1	2 (6,5)
Grado 2	1 (3,2)
3°MCFD, n, (%)	
Grado 1	1 (3,2)
4°MCFD, n, (%)	
Grado 1	2 (6,5)
5°MCFD, n, (%)	
Grado 1	1 (3,2)
RCI, n, (%)	
Grado 1	8 (25,8)
Grado 3	1 (3,2)
2°MCFI, n, (%)	
Grado 1	1 (3,2)
Grado 2	1 (3,2)
3°MCFI, n, (%)	
Grado 2	2 (6,5)
4°MCFI, n, (%)	
Grado 1	1 (3,2)
Grado 2	2 (6,5)

5°MCFI, n, (%)	
Grado 3	1 (3,2)

Nota: RCD articulación radiocarpiana derecha; MCFD articulación metacarpo falángica derecha; RCI articulación radiocarpiana izquierda; MCFI articulación metacarpo falángica izquierda

Otra diferencia significativa fue la mayor frecuencia del uso de prednisona en el grupo de pacientes con sinovitis subclínica (16,5 % vs 3,2 %, $p = 0,04$), así como una dosis mayor de MTX ($20,16 \pm 5,54$ vs $17,50 \pm 3,98$, $p = 0,01$). En el resto de las variables no se han encontrado diferencias significativas entre los pacientes con o sin sinovitis subclínica (Ver tabla 5).

Al realizar la regresión logística bivariada, se encontraron algunas variables que se asociaron a la presencia de sinovitis subclínica. Se observó una asociación entre los niveles de PCR, título de FR así como de la dosis de MTX (Ver tabla 6). Sin embargo se evidenció una asociación negativa entre la sinovitis subclínica y la utilización de dos DMARD.

No obstante es importante aclarar que esta asociación cambia a analizarla por la regresión logística multivariada.

En cuanto a los controles sanos, el 90 % (27/30) eran del sexo femenino con una edad media de $50,6 \pm 13,3$; ningún paciente presentó $HS \geq 2 + PD$, la hipertrofia sinovial ≥ 2 fue más frecuente en la articulaciones radio carpianas (43,3 % izquierda y 26,7 % derecha) seguida de metacarpofalángicas (2° derecha, 43,3 % y 2° izquierda 33,3%), los demás grados de HS encontrados se detallan en la tabla 7.

Tabla 5

Datos clínicos, epidemiológicos, y serológicos de 31 pacientes con AR en remisión clínica.

	Todos (n = 31)	Sinovitis subclínica		p valor
		Si (n=12)	No (n=19)	
Edad, años, media ± DE	51,9 ± 14,8	57,0 ± 12,9	48,7 ± 15,3	0,13
Sexo (mujer), n, (%)	27 (87,1)	11 (91,7)	16 (84,2)	0,54
Duración de la enfermedad años, media ± DE	9,06 ± 10,81	9,91 ± 12,81	8,52 ± 9,67	0,73
DAS28VSG, media ± DE	2,06 ± 0,46	2,18 ± 0,44	1,98 ± 0,46	0,24
SDAI, media ± DE	5,46 ± 2,72	6,10 ± 2,45	5,05 ± 2,87	0,30
CDAI, media ± DE	3,29 ± 1,32	3,92 ± 1,37	2,89 ± 1,15	0,03
HAQ, media ± DE	0,05 ± 0,18	0,14 ± 0,29	0,00 ± 0,00	0,04
VGP, media ± DE	1,64 ± 0,60	1,92 ± 0,66	1,47 ± 0,51	0,04
VGM, media ± DE	1,58 ± 0,56	1,83 ± 0,57	1,42 ± 0,50	0,04
EVA del dolor, media ± DE	1,64 ± 0,60	1,92 ± 0,66	1,47 ± 0,51	0,04
VSG (mm/1 hora), media ± DE	16,61 ± 8,89	19,83 ± 8,88	15,11 ± 8,79	0,24
PCR (mg/l), media ± DE	7,06 ± 6,18	9,90 ± 7,46	4,74 ± 2,30	0,00
FR, n, (%)	20 (64,5%)	6 (19,4%)	13 (41,9 %)	0,17
Título FR , media ± DE	284,60 ± 241,28	502,67 ± 275,66	200,92 ± 158,43	0,00
FR >3VVN, n, (%)	19 (61,3%)	6 (19,4%)	11 (35,5%)	0,50

Anti-CCP, n, (%)	20 (64,5%)	7 (22,6 %)	13 (41,9%)	0,56
Título Anti-CCP, media, DE	166,23± 154,95	115,40 ± 93,25	182,37 ±180,52	0,29
Anti-CCP >3VVN, n, (%)	14 (45,2)	4 (12,9)	10 (32,3)	0,35
Prednisona, n, (%)	7 (22,6 %)	5 (16,5 %)	1 (3,2%)	0,04
MTX, n, (%)	27 (87,1 %)	12 (38,7)	15 (48,4)	0,08
Dosis MTX mg/sem, media ± DE	18,98 ± 5,01	20,16 ± 5,54	17,50 ± 3,98	0,01
Dos DMARD, n, (%)	11 (35,5%)	8 (25,8%)	2 (6,5)	0,00
HS (Grado ≥ 2), n, (%)	29 (93,5%)	12 (37,8%)	17 (54,8%)	0,24
PD, n, (%)	12 (37,8 %)	12 (37,8 %)	0	0,00

Nota: DAS28: disease activity score; SDAI: simplified disease activity index; CDAI: clinical disease activity index; HAQ: health assessment questionnaire; EVA: evaluación visual analógica; VGP: valoración global del paciente; VGM: valoración global del médico; VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva; FR: factor reumatoide; ACPA: anticuerpos antipéptido citrulinado cíclico MTX: metotrexato; VN: valor normal; DMARD: disease-modifying antirheumatic drugs; HS: hipertrofia sinovial; PD: power doppler

Tabla 6
Factores asociados a sinovitis subclínica en pacientes con AR en remisión clínica.

Variables	OR	IC (95%)	<i>p</i> valor
PCR mg/l	1,2449	1,0066 - 1,5396	0,0433
Título FR U/ml	1,0073	1,0005 - 1,0142	0,0350
Dosis de MTX mg/sem	1,2602	1,0414 - 1,5248	0,0174

Nota: PCR: Proteína C reactiva; FR: Factor reumatoide; MTX: Metotrexato

Tabla 7
Grados de Hipertrofia sinovial en controles sanos.

Articulaciones Evaluadas	Controles sanos HS \geq 2 n: 30	Controles sanos HS = 1 n: 30
RCD, n, (%)	8 (26,7)	15 (50)
1°MCFD, n, (%)	4 (13,3)	7 (23,3)
2°MCFD, n, (%)	13 (43,3)	5 (16,7)
3°MCFD, n, (%)	2 (6,7)	7 (23,3)
4°MCFD, n, (%)	0	7 (23,3)
5°MCFD, n, (%)	0	4 (13,3)
2°IFPD, n, (%)	0	6 (20)
3°IFPD, n, (%)	0	1 (3,3)
4°IFPD, n, (%)	1 (3,3)	0
5°IFPD, n, (%)	0	7 (23,3)
RCI, n, (%)	13 (43,3)	14 (46,7)
1°MCFI, n, (%)	1 (3,3)	8 (26,7)
2°MCFI, n, (%)	10 (33,3)	10 (33,3)
3°MCFI, n, (%)	1 (3,3)	7 (23,3)
4°MCFI, n, (%)	0	7 (23,3)
5°MCFI, n, (%)	0	2 (6,7)
2°IFPI, n, (%)	1 (3,3)	5 (16,7)
3°IFPI, n, (%)	2 (6,7)	1 (3,3)
4°IFPI, n, (%)	0	2 (6,7)
5°IFPI, n, (%)	0	7 (23,3)

Nota: RCD articulación radiocarpiana derecha; MCFD articulación metacarpo falángica derecha; IFPD articulación interfalángicas proximal derecha; RCI articulación radiocarpiana izquierda; MCFI articulación metacarpo falángica izquierda; IFPI articulación interfalángicas proximal izquierda.

Discusión

El concepto de sinovitis subclínica se inicia en el año 2006 aproximadamente, cuando un equipo de investigadores ⁽¹²⁶⁾ reveló que un porcentaje importante de pacientes con AR en remisión clínica mantenida presentaban una progresión radiológica o del daño articular ⁽¹⁷¹⁾, posteriormente se demostró que la presencia de la actividad residual, podría estar en relación a una recaída o brote de la AR ⁽¹⁴⁸⁾. En Paraguay, hasta la fecha no contamos con estudios en pacientes con AR en remisión clínica mantenida y la presencia de sinovitis subclínica, valorada por ecografía, por lo que este es el primer estudio que busca identificar los factores relacionados a la presencia de sinovitis subclínica, a fin de determinar qué grupo de pacientes deberían seguir un tratamiento intensivo y tener seguimiento más estricto a fin de evitar la progresión de la AR.

En nuestro grupo de pacientes el porcentaje de pacientes con AR en remisión clínica encontrada fue bajo, en contraste con lo descrito por el grupo de Brown et al. ⁽¹²⁶⁾, donde encontraron un 57% de pacientes con AR en remisión clínica por DAS28VSG, porcentajes similares fueron observados por otras series ⁽¹⁸⁶⁾. Es importante destacar que tanto en grupos de pacientes europeos ⁽¹⁸²⁾ como de pacientes sudamericanos ⁽¹⁸³⁾ también se observaron porcentajes mayores de remisión clínica que la descrita en nuestra serie, esto podría deberse en cierta manera a que un porcentaje de sus pacientes llevaba terapia biológica.

En un trabajo realizado en Paraguay se ha encontrado una frecuencia similar de pacientes en remisión ⁽¹¹⁾; la baja tasa de remisión en nuestro grupo de pacientes puede estar relacionada quizás al tiempo de inclusión de 6 meses, o bien a la falta de acceso de los pacientes a fármacos biológicos o a DMARD sintéticos, es de destacar que en nuestro Hospital fármacos como el metotrexato o la leflunomida no siempre están disponibles en la farmacia hospitalaria, por lo que los pacientes deben comprar sus medicaciones en la mayor parte de los casos, siendo las mismas muy costosas y en muchas ocasiones inaccesibles para los pacientes. Así mismo no cuentan con el acceso a la terapia biológica, en forma regular, si bien algunos pueden acceder

a las mismas, por medio de las ayudas de las fundaciones, lastimosamente no se mantiene en forma prolongada, lo que en la mayoría de las veces ocasiona rebrote de la enfermedad. Tampoco existen en nuestro país todas las formulaciones de los fármacos ni contamos con todos los fármacos, por ejemplo, no contamos con el metotrexato en presentación por vía parenteral, o con la sulfasalazina.

Como es sabido la AR afecta preferentemente a las mujeres, incluso el sexo femenino es considerado un factor de peor pronóstico para la enfermedad ^(56, 61), en esta cohorte también el sexo femenino fue más frecuente, coincidiendo con lo publicado en las diversas series ^(182, 183, 187).

La AR se inicia en la cuarta o quinta décadas de la vida ⁽⁹⁾, el promedio de la edad actual de nuestra serie es similar a la descrita por el grupo español del Hospital Clínic de Barcelona ⁽¹⁸²⁾, así como en otros grupos de trabajo ^(126, 183). Otro factor de mal pronóstico conocido es la prolongación de los síntomas de la enfermedad en el tiempo ⁽⁶²⁾, que a su vez se puede relacionar con la aparición de otros factores de mal pronóstico, como la detección temprana de erosiones, o de manifestaciones extraarticulares ^(56, 64). La población de pacientes incluidos presenta una media aproximada de 9 años de enfermedad, es decir una AR establecida, similar a lo descrito por el grupo STARTER, aunque diferente que la señalada en el estudio TaSER, donde fueron incluidos pacientes con una duración de enfermedad menor a 12 meses. Además en dicho estudio evaluaron si la valoración ecográfica de la actividad de la enfermedad podría ayudar a un mejor control de la AR; mediante la estrategia del treat to target, pero los resultados no demostraron superioridad del control ecográfico vs el control clínico por medio del DAS28.

Está claro que un diagnóstico precoz lleva a aprovechar de una mejor manera la ventana terapéutica y lograr que un mayor número de pacientes alcance una mayor tasa de remisión ^(87, 188, 189) y quizá un menor porcentaje de actividad subclínica y complicaciones. Es fundamental el inicio lo más precoz posible de una estrategia terapéutica eficaz en los pacientes con AR a

fin de evitar la progresión o el daño estructural ^(9, 190), así mismo está demostrado que más del 50 % ^(91, 191) de los pacientes que inician el tratamiento en fases precoces de la enfermedad, logran alcanzar la remisión, en cambio sólo un 20 a 30% de pacientes con AR establecida logran dicho objetivo; en este estudio más del 60% de pacientes presentaron una demora de diagnóstica cercana a un año, no obstante la proporción de remisión clínica lograda fue menor a lo esperado, pero coincidente a lo encontrado en un estudio de pacientes paraguayos, donde se realizó la caracterización clínica de los pacientes con AR, donde el tiempo de demora desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de aproximadamente 2 años.

Pincus et al ⁽¹⁹²⁾, señalaron que el bajo nivel de educación en los pacientes con AR se ve relacionado con una mayor actividad de enfermedad, mayor progresión radiológica y peor resultados clínicos. En nuestro estudio menos de la mitad de los pacientes tenía sólo educación primaria completa.

Es importante destacar que ningún paciente era fumador o exfumador, no obstante algunas series observaron una mayor actividad al inicio de la enfermedad en aquellos pacientes fumadores ^(193, 194), algunas series informan que los pacientes tabaquistas presentan una peor evolución con altas tasa de discapacidad y actividad de la enfermedad ^(193, 195, 196), sin embargo otras evidencian una evolución semejante de la enfermedad entre tabaquistas y aquellos que no practican dicho hábito ^(194, 197).

Otro de los factores que están bien vinculados a una AR más severa son el FR y ACPA positivos ^(56, 57, 59), en el grupo de estudio de Hammer et al. ⁽¹⁹⁸⁾ así como el de Mollerach et al ⁽¹⁸³⁾, se evidenció que los pacientes con sinovitis subclínica presentaban una elevada frecuencia de ACPA positivo (75%) y 68 % de FR positivo; datos similares a los encontrados en nuestra cohorte. Sin embargo en la serie de Ramírez et al. ⁽¹⁸²⁾ se observaron frecuencias mayores de FR y ACPA positivos.

Una de las principales complicaciones y más temidas de la AR es la presencia de erosiones ^(119, 199), puesto que las mismas pueden progresar y producir un daño estructural severo, afectando la movilidad articular y con el tiempo producen la discapacidad de los pacientes ^(121, 200). En esta cohorte se observó un porcentaje quizás bajo de erosiones, alrededor del 25%, a diferencia de lo observado en la serie de Filippou et al ⁽¹⁷³⁾ donde los pacientes en remisión basal presentaban un 54,3 % de erosión ósea.

Actualmente el Metotrexato continua siendo la piedra angular en el tratamiento de la AR, las últimas guías de ACR/EULAR recomiendan ampliamente su uso como primera opción de tratamiento ⁽⁵⁾. En nuestra serie el tratamiento más frecuente con el cual se logró la remisión fue el metotrexato (MTX), en más del 80%, con una dosis media alrededor de 20 mg/sem y la vía más utilizada fue la vía oral, puesto que no disponemos de formulación por vía parenteral en el país. Está demostrado que la administración del metotrexato por vía parenteral es superior en eficacia, absorción, y con menos efectos adversos a la vía oral, a dosis superiores a 15 mg/sem ⁽²⁰¹⁾, por lo que es importante destacar que a pesar de las carencias de nuestro sistema de salud se puede alcanzar la remisión de la enfermedad. En otras series se han descrito porcentajes de remisión superiores con el metotrexato, cercano al 50% ^(5, 186). En la cohorte de Brown et al ⁽¹²⁶⁾ el 92% de los pacientes evaluados estaban con DMARD, siendo el metotrexato oral y la sulfasalazina los medicamentos más utilizados; el 24% estaban tomando terapias combinadas, porcentaje menor al observado en nuestro grupo de estudio; sin embargo en el mencionado estudio el 4,6% recibían medicamentos biológicos, ya sea como monoterapia o terapia combinada, y 3,7 % habían recibido previamente terapia con agentes biológicos. En nuestra cohorte ningún paciente se encontraba recibiendo terapia biológica, esto más que nada obedece al difícil acceso en nuestro medio al uso de los fármacos biológicos. Otras de las opciones tera-

péuticas válidas ante la falta de disponibilidad o acceso a fármacos biológicos es la triple terapia, la cual incluye a la sulfasalazina (SZZ+MTX+HCQ) que en algunas series se describen incluso equivalentes a terapia biológica ^(81, 82), pero tampoco contamos con dicho fármaco en nuestro país, dificultando la implementación de esta opción terapéutica.

En varios de los estudios publicados de pacientes con AR en remisión y actividad subclínica la utilización de fármaco biológico fue considerable al momento de valorar la remisión ^(173, 198, 202) evidenciándose una tasa de remisión importante; no obstante Naredo et al ⁽¹⁸⁶⁾ objetivaron que un 54 % de sus pacientes se encontraban en remisión clínica valorada por DAS28, un porcentaje similar a lo encontrado en el grupo de pacientes de Brown et al ⁽⁹⁷⁾ pero bastante mayor a lo observado en nuestra serie de pacientes; en el mencionado estudio todos los pacientes enrolados se encontraban recibiendo sólo MTX.

La prednisona no es un fármaco modificador de la enfermedad como tal, aunque en algunas series, esta se utiliza como terapia puente antes de iniciar la terapia biológica y la misma ha demostrado disminuir la progresión radiológica ⁽²⁰³⁾, en el presente estudio un poco más del 20% de los pacientes en remisión estaban en tratamiento con prednisona, a una dosis media menor a 5 mg/d, cifra un poco menor a la observada por el grupo de Ramírez et al ⁽¹⁸²⁾ que fue de 28.6 % , la prednisona podría a dosis bajas ser una opción, fundamentalmente en las recaídas, y una vez logrado el objetivo retirarla lo antes posible.

Los reactantes de fase aguda (PCR y/o VSG) son útiles al momento de medir la actividad de la enfermedad en la AR, la PCR es la que se correlaciona quizás en mayor medida ⁽²⁰⁴⁾, los títulos persistentemente elevados de ambos están considerados como factores de mal pronóstico de la enfermedad y progresión a daño articular ^(62, 63) Los datos de los reactantes de fase aguda (VSG-PCR) así como el DAS28VSG, SDAI y CDAI evidenciados en nuestra cohorte fueron similares a los de otros estudios ^(187, 205).

El dolor y la discapacidad son los síntomas cardinales en la AR, de las cuales se derivan otros que dificultan aún más el panorama del paciente, ejemplo de ellos son las emociones negativas, la dependencia social, la incertidumbre sobre el avance de la enfermedad, la amenaza a la propia autoestima, la disminución en los niveles de empleo, los cambios en los roles familiares, los problemas sexuales y la disminución en las actividades placenteras; todas éstas suponen una gran demanda para la capacidad de adaptación de los pacientes con AR y la convierten en una situación eminentemente estresante para el paciente ^(206, 207). Una vez establecido el diagnóstico de AR, urge identificar a los pacientes de peor pronóstico para implementar una estrategia de tratamiento más agresiva y que la misma este encaminada a minimizar la destrucción ósea. El cuestionario de evaluación de salud (HAQ por su siglas en inglés) es un instrumento de medición útil destinado a evaluar la capacidad funcional de los pacientes con AR en la vida cotidiana, además mide la necesidad de los pacientes de recibir ayuda de otros o de usar utensilios especiales para ejecutar cualquiera de las tareas cotidiana ⁽¹⁰⁰⁾. En las serie de pacientes de Ramírez et al ⁽¹⁸²⁾ fue evidenciado en 55 pacientes en remisión clínica una media de HAQ de 0,1; mientras que en la serie de Janta et al ⁽²⁰⁸⁾ fue de 0,8;-en nuestra serie fue de 0,06, un valor por debajo de lo observado en estas dos series. Este dato nos llama la atención ya que nuestros pacientes no llevan triple terapia o terapia biológica lo cual denota que se puede evitar una alta tasa de discapacidad en nuestros pacientes, aunque dichas valoraciones son subjetivas.

Los pacientes con sinovitis subclínica evaluados por Ozer et al. ⁽²⁰⁹⁾ evidenciaron puntajes del EVA del dolor significativamente más bajos que los pacientes que no presentaban dicha condición, en nuestra cohorte sin embargo se evidenció un (EVA del dolor) significativamente más alto en pacientes con sinovitis subclínica. Así mismo el del DAS28VSG no se asoció significativamente a un estado de actividad subclínica sin embargo, esta misma variable fue significativamente más baja para la cohorte de pacientes de Ozer et al.

Todavía no existe un consenso establecido de qué articulaciones deben ser valoradas y que métodos son los más fidedignos ^(87, 147) al momento de evaluar pacientes con AR, o con sinovitis subclínica, algunas series incorporan la evaluación de 18 articulaciones ⁽²¹⁰⁾, otras sin embargo 22 articulaciones ⁽²¹¹⁾, en nuestro estudio se decidió incorporar la evaluación de un total de 20 articulaciones exclusivamente de las manos, debido a que está demostrado ^(126, 198) que son las articulaciones de las manos las que se ven afectadas más frecuentemente por una actividad residual (sinovitis subclínica) en la AR.

Un metanálisis ⁽²¹²⁾ que evaluó la prevalencia de la sinovitis residual en AR en remisión clínica valorada por ecografía, entre enero del 2001 a mayo del 2012 incluyó 19 estudios, de 1618 pacientes de los cuales 1369 estaban en remisión clínica, en dicho metanálisis se encontró un elevado porcentaje paciente con HS por escala de grises (81,8%), datos comparables a los obtenidos en nuestra serie, así como la evidenciada en el grupo de Naredo et al.⁽²¹³⁾. La frecuencia de señal doppler positiva encontrada en nuestra serie fue inferior al 40 %, una tasa menor a la observada en otras series^(182, 213) donde la tasa de PD positivo fue del 64% y del 46,3 % respectivamente.

Es interesante destacar que pese a todas las dificultades citadas previamente, la cifra de pacientes con sinovitis subclínica de nuestra cohorte (menor al 40%) es menor a la observada en otras series, 43% en el caso de Nguyen et al ⁽²¹²⁾, 44,7% en el grupo de Geng et al ⁽²¹⁴⁾ y 45,5 % para el grupo de Ramírez et al ⁽¹⁸²⁾, independientemente a los resultados encontrados en uno u otro estudio, todos apoyan firmemente la existencia de cierta tasa de actividad subclínica en pacientes con AR pese a que los mismos estén valorados como en estado de remisión clínica y por lo tanto pueden presentar una evolución hacia el daño estructural.

Las articulaciones más comprometidas al momento de evaluar la actividad subclínica tanto para la HS y el PD en los pacientes con AR remisión fueron las radiocarpianas y las

metacarpofalángicas en varios grupos de estudio ^(182, 210, 215, 216), dichas articulaciones fueron las más afectadas también en el presente estudio.

La presencia de la señal doppler en al menos una articulación tiene un valor predictivo al momento de establecer un diagnóstico de AR ⁽¹⁵⁰⁾, incluso en pacientes con tiempo de evolución menor ≤ 3 a meses; además la presencia de señal doppler sumada a otros factores de riesgo tradicionales para la AR (presencia de FR o erosión basal) aumenta el riesgo de artritis reumatoide ⁽²¹⁷⁾. Los pacientes con AR con presencia de señal doppler basal en al menos una articulación, tienen peor pronóstico de la enfermedad^(96, 217). En cuanto al grado de power doppler (PD), un porcentaje pequeño 3,2% de las articulaciones evaluadas en nuestra corte presentaron un PD positivo de grado 3, a diferencia de lo expuesto por otro grupo de investigadores ⁽²¹⁰⁾ donde predominantemente se observó un PD de grado 2 (32,5%) seguido del grado 1 (17,5%), en nuestra serie el grado de PD positivo fue predominante el 1.

La manera más útil y eficaz de monitorizar la evolución y gravedad de la AR es la evaluación de la actividad de la enfermedad ⁽¹⁰²⁾. El DAS (Disease Activity Score) y su derivado el DAS28, así como el SDAI y el CDAI son los índices de actividad más utilizados para valorar el estado de la enfermedad ^(9, 76, 104-106), además de los índices ya citados; recientemente fue desarrollado una definición más unánime y estricta para valorar el estado de actividad de la enfermedad el cual utiliza unos criterios booleanos siguiendo el filtro OMERACT ⁽⁹⁵⁾, el mencionado índice presenta poca o ninguna actividad residual. Cabe destacar que la actividad inflamatoria persistente en el tiempo es responsable de muchas complicaciones y evolución de la enfermedad ⁽²¹⁸⁾, por lo que es fundamental la implementación rutinaria de dichos índices, así como su correcta interpretación. En la serie de pacientes de Ramírez et al ⁽¹⁸²⁾, el DAS28VSG fue mayor (2,24 vs 1,92 ($p=0,06$)) así como el SDAI (5,03 vs 4,14($p=0,06$)) en pacientes con sinovitis subclínica; datos similares fueron observados por Geng et al ⁽²¹⁹⁾ donde

el DAS28VSG y el SDAI fueron mayores en los pacientes con actividad subclínica, (5,8 vs 2,4 ($p = <0,01$)) y (32,1 vs 4,5 ($p = <0,01$)) respectivamente; en nuestra cohorte tanto el DAS28 así como el SDAI de los pacientes con sinovitis subclínica fueron mayores al compararlos con aquellos pacientes sin actividad subclínica. Además en el grupo de pacientes de Geng et al ⁽²¹⁹⁾ con sinovitis subclínica se evidenció niveles más elevados de PCR (30,7 vs 5,9 ($p = <0,01$)) así como niveles CDAI más elevados (29,0 vs 4,0 ($p = <0,01$)) comparados con aquellos pacientes sin sinovitis subclínica, los mismos datos fueron objetivados en nuestra cohorte, estos resultados observados en pacientes con AR en remisión clínica pero con sinovitis subclínica deja en evidencia que pese a alcanzar un estado de inactividad total por DAS28 o cualquier otro índice de actividad, algunos pacientes siguen progresando probablemente hacia el daño articular inminente y a una mayor tasa de discapacidad. Además en nuestra cohorte los valores de la VGP, VGM así como los títulos de FR, fueron significativamente mayores en pacientes con sinovitis subclínica comparados con aquellos que no presentaban la mencionada condición, lo que se contrapone a lo observado por otras series ^(182,219), resultados que nos hacen suponer con mayor fuerza que este grupo de paciente podría tener un peor pronóstico y evolución de la AR.

Harman et al ⁽²²⁰⁾ estudiaron los factores ecográficos relacionados con la remisión clínica en pacientes con AR; tras el análisis de regresión logística multivariante, determinaron que la duración de la remisión clínica y la demora en el diagnóstico fueron los factores que más influyeron en la remisión ecográfica (OR 3,46, $p = 0,046$; OR 3,27, $p = 0,016$, respectivamente). En un metanálisis ⁽²¹²⁾ tres de los estudios realizados (173 pacientes) además de otros dos estudios (798 articulaciones) revelaron una asociación de USGS + / PD + y riesgo de recaída [odds ratio (OR) 3,2 (IC 95% 1.8, 5.9), $p = 0,0001$, I (2) = 0 %] y progresión estructural en pacientes individuales [OR 9,13 (IC 95% 1.1, 74.3), $p = 0,04$, I (2) = 43%] y articulaciones [OR 6,95 (IC 95% 3.4, 13.9), $p <0,0001$, I (2) = 6%] durante 1-2 años. Al analizar la variables

asociadas a la sinovitis subclínica en nuestros pacientes mediante la regresión logística bivariada en un primer principio se observó una asociación positiva entre la sinovitis subclínica y los niveles aumentados de PCR, el título de FR y la dosis de MTX, sin embargo al realizar regresión logística multivariada esta relación cambia, las mismas relaciones se vuelven no significativas ($p > 0,05$) por lo que podemos interpretar que estos factores interactuaban entre sí o podrían intervenir como factores de confusión. El análisis de regresión bivariable nos hace suponer que podría existir cierto grado de asociación entre la presencia de sinovitis subclínica y los niveles PCR, título de FR, dosis de Metotrexato, no obstante estos resultados no son del todo concluyentes debido a nuestra baja n de paciente, lo que nos alienta a ampliar el estudio.

El presente trabajo tiene varias limitaciones, ya citadas, como la falta de acceso al tratamiento regular, a la terapia biológica, el tamaño muestral, pues no se pudieron incluir todos los pacientes en remisión, debido al tiempo de inclusión, que fue de aproximadamente 6 meses y además varios pacientes que cumplían los criterios de inclusión residían en zonas distantes de la capital lo cual dificultaba su participación en el presente estudio, ya que las visitas se realizaban en un día laboral, además no se contaban con todos los datos en las historias clínicas revisadas.

Este es el primer estudio realizado en pacientes paraguayos con AR en remisión clínica mantenida, donde un porcentaje importante no presentó sinovitis subclínica, a pesar de todas las dificultades y fuertes limitaciones que presenta nuestro sistema de salud. Así mismo hemos identificado un grupo de pacientes que estando en remisión clínica presentaban actividad residual, a quienes debemos hacer un seguimiento más estricto e intensificar el tratamiento a fin de poder evitar la progresión de la enfermedad, el daño estructural y así poder disminuir la tasa de discapacidad en los pacientes que padecen esta patología. Nuestros resultados son esperanzadores, y nos animan a continuar en el estudio de factores asociados, a ampliar el tamaño de

la muestra, el tiempo de inclusión y por qué no de realizar un seguimiento a fin de determinar qué pacientes recaen o progresan.

Criterios de validación

La técnica Ecográfica para valorar la inflamación articular (sinovitis) en pacientes con artritis reumatoide ha sido validadas en estudios anteriores como los del grupo OMERACT ⁽¹⁴⁷⁾ y ACR/EULAR ⁽¹⁵⁰⁾

Además de la técnica ecográfica; los índices para la valoración de la actividad de la enfermedad como el DAS28VSG, el SDAI, el CDAI y el HAQ utilizados en el presente estudio también fueron validados en estudios anteriores a este ^(177, 178) , así como el método para la lectura e interpretación de las placas radiográficas (método de Larsen). ⁽¹⁷⁹⁾

Conclusión

Este es el primer estudio realizado en pacientes paraguayos con AR en remisión clínica mantenida, en el mismo fue claramente evidenciado que un cierto porcentaje de pacientes con AR en remisión clínica seguían presentando cierta actividad residual de la enfermedad (sinovitis subclínica). La actividad subclínica ($HS \geq 2 + PD$) se observó con mayor frecuencia en las articulaciones radiocarpiana y metacarpofalángicas. Los pacientes con sinovitis subclínica presentaron significativamente un mayor CDAI ($3,92 \pm 1,37$ vs $2,89 \pm 1,15$, $p = 0,03$), mayor HAQ ($0,14 \pm 0,29$ vs $0,00 \pm 0,00$, $p = 0,04$), así como una mayor valoración global de la enfermedad tanto del paciente (VGP $1,92 \pm 0,66$ vs $1,47 \pm 0,51$, $p=0,04$), como del médico (VGM $1,83 \pm 0,57$ vs $1,42 \pm 0,50$, $p=0,04$), así mismo presentaron mayor nivel de dolor medido por la escala visual analógica (EVA $1,92 \pm 0,66$ vs $1,47 \pm 0,51$, $p=0,04$), un mayor promedio de niveles de PCR ($9,90 \pm 746$ vs $4,74 \pm 2,30$, $p=0,00$), y una media de niveles más elevados de FR ($502,67 \pm 275,66$ vs $200,92 \pm 158,43$ $p = 0,00$). Los pacientes con sinovitis subclínica estaban en tratamiento con dosis mayores de MTX, y con mayor frecuencia recibían tratamiento con prednisona comparados con aquellos sin sinovitis subclínica. La media de HAQ en los pacientes con sinovitis subclínica fue baja. En cuanto a la asociación de la presencia de sinovitis subclínica, se observó una asociación entre los niveles de PCR, título de FR así como de la dosis de MTX no obstante esta no fue concluyente en el análisis multivariante.

Con el presente estudio se ha podido identificar un grupo de pacientes que estando en remisión clínica presentaban actividad residual, a quienes debemos seguir más estrictamente e intensificar el tratamiento a fin de poder evitar la progresión de la AR, el daño estructural y así poder aminorar la tasa de discapacidad en todos aquellos que padecen esta patología.

Lista de referencias

1. Rindfleisch Adam J MD. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. *American Family Physician*. 2005 September;72(6):1037-47.
2. Scott DL. Prognostic factors in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000 Jun;39 Suppl 1:24-9.
3. Boers M. Understanding the window of opportunity concept in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003 Jul;48(7):1771-4.
4. Scott D, Wolfe F, Huizinga T. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010;376 1094–108.
5. Smolen J, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):960-77.
6. Foltz V, Gandjbakhch F, Etchepare F, Rosenberg C, Tanguy M, Rozenberg, et al. Power Doppler ultrasound, but not low-field magnetic resonance imaging, predicts relapse and radiographic disease progression in rheumatoid arthritis patients with low levels of disease activity. *Arthritis Rheum* 2012;64:67–76.
7. Ozgocmen S, Ozdemir H, Kiris A, Bozgeyik Z, O A. Clinical evaluation and power Doppler sonography in rheumatoid arthritis: evidence for ongoing synovial inflammation in clinical remission. . *South Med J* 2008 101:240-5.
8. Brown A, Quinn M, Karim Z, Conaghan P, Peterfy C, 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.
9. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Disease Primers*. [Primer]. 2018;4:18001.
10. Di WT, Vergara F, Bertiller E, Gallardo Mde L, Gandino I, Scolnik M, et al. Incidence and Prevalence of Rheumatoid Arthritis in a Health Management Organization in Argentina: A 15-year Study. *J Rheumatol*. 2016;43(7):1306-11.
11. Cabrera-Villalba S, Román L, Yinde Y, Ojeda A, Duarte M. Características clínicas de pacientes paraguayos con Artritis Reumatoide establecida. *Rev Parag Reumatol*. 2015;1(2):94-8.
12. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2000;43(1):30-7.
13. Stolt P, Källberg H, Lundberg I, Sjögren B, Klareskog L, Alfredsson L. Silica exposure is associated with increased risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005;64(4):582-6.
14. Webber MP, Moir W, Zeig-Owens R, Glaser MS, Jaber N, Hall C, et al. Nested case–control study of selected systemic autoimmune diseases in World Trade Center rescue/recovery workers. *Arthritis & Rheumatology*. 2015;67(5):1369-76.
15. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nature Reviews Immunology*. 2015;15(1):30.
16. Horta-Baas G, Romero-Figueroa MDS, Montiel-Jarquín AJ, Pizano-Zarate ML, Garcia-Mena J, Ramirez-Duran N. Intestinal Dysbiosis and Rheumatoid Arthritis: A Link between Gut Microbiota and the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *J Immunol Res*. 2017;4835189(10):30.
17. Shi J, Knevel R, Suwannalai P, van der Linden MP, Janssen GM, van Veelen PA, et al. Autoantibodies recognizing carbamylated proteins are present in sera of patients with rheumatoid arthritis and predict joint damage. *PNAS*. 2011;108(42):17372-7.
18. Juarez M, Bang H, Hammar F, Reimer U, Dyke B, Sahbudin I, et al. Identification of novel antiacetylated vimentin antibodies in patients with early inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75(6):1099-107.
19. Malmström V, Catrina AI, Klareskog L. The immunopathogenesis of seropositive rheumatoid arthritis: from triggering to targeting. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;17(1):60.
20. Deane KD, El-Gabalawy H. Pathogenesis and prevention of rheumatic disease: focus on preclinical RA and SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(4):212.
21. Pratesi F, Teixeira EP, Sidney J, Michou L, Puxeddu I, Sette A, et al. HLA shared epitope and ACPA: just a marker or an active player? *Autoimmunity Rev*. 2013;12(12):1182-7.
22. van de Stadt LA, de Koning MH, van de Stadt RJ, Wolbink G, Dijkmans BA, Hamann D, et al. Development of the anti–citrullinated protein antibody repertoire prior to the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology*. 2011;63(11):3226-33.
23. Sokolove J, Bromberg R, Deane KD, Lahey LJ, Derber LA, Chandra PE, et al. Autoantibody epitope spreading in the pre-clinical phase predicts progression to rheumatoid arthritis. *PLoS one*. 2012;7(5):e35296.

24. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. "Rheumatoid arthritis" Lancet. 2016; 388:2023–38.
25. Rodríguez-Elías AK, Maldonado-Murrillo K, López-Mendoza LF, Ramírez-Bello J. Genética y genómica en artritis reumatoide (AR): una actualización. Gac Med Mex. 2016;152(2):218-27.
26. Tracy A, Buckley CD, Raza K. Pre-symptomatic autoimmunity in rheumatoid arthritis: when does the disease start? Semin Immunopathol. 2017;39(4):423-35.
27. Yarwood A, Huizinga T, Worthington J. The genetics of rheumatoid arthritis: risk and protection in different stages of the evolution of RA. Rheumatology (Oxford) 2016;55:199–209.
28. Liu W-X, Jiang Y, Hu Q-X, You X-B. HLA-DRB1 shared epitope allele polymorphisms and rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. Clin Invest Med. 2016;39(6):E1-E22.
29. Feng H, Xu J, Zhang N, Gu T, Wang L, Tian C, et al. Meta-Analysis of the Association of HLA-DRB1 with Anti-Citrullinated Protein Antibody-Positive and Anti-Citrullinated Protein Antibody-Negative Rheumatoid Arthritis. Open Journal of Immunology. 2016;6(04):121.
30. Ling S, Cline EN, Haug TS, Fox DA, Holoshitz J. Citrullinated calreticulin potentiates rheumatoid arthritis shared epitope signaling. Arthritis & Rheumatology. 2013;65(3):618-26.
31. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. 1987;30(11):1205-13.
32. Huizinga TW, Amos CI, van der Helm-van Mil AH, Chen W, van Gaalen FA, Jawaheer D, et al. Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins. Arthritis & Rheumatism. 2005;52(11):3433-8.
33. Espinoza LR, García-Valladares I. Of bugs and joints: the relationship between infection and joints. Reumatología Clínica (English Edition). 2013;9(4):229-38.
34. Holers VM. "Autoimmunity to citrullinated proteins and the initiation of rheumatoid arthritis" Curr Opin Immunol. 2013;25(6):728–35.
35. Scher JU, Abramson SB. The microbiome and rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol. 2011;7(10):569.
36. Lourido L, Blanco FJ, Ruiz-Romero C. Defining the proteomic landscape of rheumatoid arthritis: progress and prospective clinical applications. Expert review of proteomics. 2017;14(5):431-44.
37. Klareskog L, Amara K, Malmström V. Adaptive immunity in rheumatoid arthritis: anticitrulline and other antibodies in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol. 2014;26(1):72-9.
38. Catrina AI, Joshua V, Klareskog L, Malmström V. Mechanisms involved in triggering rheumatoid arthritis. Rev Immunol 2016;269(1):162-74.
39. Woolf A. How to assess musculoskeletal conditions. History and physical examination. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2003;17:381-402.
40. Smolen JS, Eberl G, Breedveld FC, Jones I, Leeming M, Wylie GL, et al. Validity and reliability of the twenty eight joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. 1995;38(1):38-43.
41. da Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB, et al. Guidelines for the diagnosis of rheumatoid arthritis. Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition). 2013;53(2):141-57.
42. Yazici Y, Pincus T, Kautiainen H, Sokka T. Morning stiffness in patients with early rheumatoid arthritis is associated more strongly with functional disability than with joint swelling and erythrocyte sedimentation rate. J Rheumatol 2004;31:1723-6.
43. Hazes J, Hayton R, Silman A. A reevaluation of the symptom of morning stiffness J Rheumatol. 1993;20:1138-42.
44. Kanazawa T, Nishino J, Tohma S, Tanaka S. Analysis of the affected joints in rheumatoid arthritis patients in a large Japanese cohort. Modern rheumatology. 2013;23(1):44-9.
45. Nieves AT, Holguera RM, Gómez AP, de Mon-Soto MÁ. Artritis reumatoide. Medicina-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 2017;12(28):1615-25.
46. Ziemer M, Muller AK, Hein G, Oelzner P, Elsner P. Incidence and classification of cutaneous manifestations in rheumatoid arthritis. J Dtsch Dermatol Ges. 2016;14(12):1237-46.
47. Traistaru MR, Kamal D, Trasca DM, Foarfa MC, Gruia CL, Rogoveanu OC. Rheumatoid nodules and quality of life in rheumatoid arthritis females - complex assessment. Rom J Morphol Embryol. 2016;57(1):215-25.
48. Rasker JJ, Kuipers FC. Are rheumatoid nodules caused by vasculitis? A study of 13 early cases. Ann Rheum Dis. 1983;42(4):384-8.
49. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, Crowson CS, Ryu JH, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. Arthritis & Rheumatism. 2010;62(6):1583-91.
50. Theander L, Nyhäll-Wåhlin B-M, Nilsson J-Å, Willim M, Jacobsson LT, Petersson IF, et al. Severe extraarticular manifestations in a community-based cohort of patients with rheumatoid arthritis: risk factors and

incidence in relation to treatment with tumor necrosis factor inhibitors. *The Journal of Rheumatology*. 2017;44(7):981-7.

51. Artifoni M, Rothschild PR, Brezin A, Guillevin L, Puechal X. Ocular inflammatory diseases associated with rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(2):108-16.
52. Galor A, Thorne JE. Scleritis and peripheral ulcerative keratitis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007;33(4):835-54.
53. Hardy S, Hashemi K, Catanese M, Candil M, Zufferey P, Gabison E, et al. Necrotising Scleritis and Peripheral Ulcerative Keratitis Associated with Rheumatoid Arthritis Treated with Rituximab. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2017;234(4):567-70.
54. Goeldner I, Skare T, de Messias Reason I, Nisihara R, Silva M, da Rosa Utiyama S. Association of anticyclic citrullinated peptide antibodies with extra-articular manifestations, gender, and tabagism in rheumatoid arthritis patients from southern Brazil. *Clin Rheumatol*. 2011;30:975-80.
55. Turesson C, Eberhardt K, Jacobsson L, Lindqvist E. Incidence and predictors of severe extra-articular disease manifestations in an early rheumatoid arthritis inception cohort. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1543-44.
56. Sanmarti R, Gomez-Puerta J. [Biomarkers in rheumatoid arthritis]. *Reumatol Clin*. 2011 6(S3):S25-8.
57. Mota LMHD, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB, et al. Guidelines for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2013;53(2):141-57.
58. Visser H. Early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheum*. 2005;19:55-72.
59. vanderLinden MP, vanderWoude D, Ioan-Facsinay A, Levarht EW, Stoeken-Rijsbergen G, Huizinga TW, et al. Value of anti-modified citrullinated vimentin and third-generation anti-cyclic citrullinated peptide compared with second-generation anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor in predicting disease outcome in undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60:2232-41.
60. Santiago M, Baron M, Miyachi K, Fritzler MJ, Abu-Hakima M, Leclercq S, et al. A comparison of the frequency of antibodies to cyclic citrullinated peptides using a third generation anti-CCP assay (CCP3) in systemic sclerosis, primary biliary cirrhosis and rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology*. 2008;27(1):77-83.
61. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;73(3):492-509.
62. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Rheumatoid arthritis near remission: clinical rather than laboratory inflammation is associated with radiographic progression. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011;70(11):1975-80.
63. Vercoetere W, THEVISSSEN K, Bombardier C, Landewe RB. Diagnostic and predictive value of acute-phase reactants in adult undifferentiated peripheral inflammatory arthritis: a systematic review. *The Journal of Rheumatology Supplement*. 2011;87:15-9.
64. Smolen J, Landewe R, Breedveld F, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun;69(6):964-75.
65. Goekoop-Ruiterman YP, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, Van Zeben D, Kerstens P, Hazes J, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3381-90.
66. Gorman JD, Lum RF, Chen JJ, Suarez-Almazor ME, Thomson G, Criswell LA. Impact of shared epitope genotype and ethnicity on erosive disease: a meta-analysis of 3,240 rheumatoid arthritis patients. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2004;50(2):400-12.
67. Anjos L, Pereira I, d'Orsi E, Seaman A, Burlingame R, Morato E. A comparative study of IgG second and third generation anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) ELISAs and their combination with IgA third generation ELISA for the diagnosis of RA. *Clin Reumatol*. 2009;28:153-8.
68. Lutteri L, Malaise M, Chapelle J. Comparison of second- and third-generation anti-cyclic citrullinated peptide antibodies assays for detecting rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta*. 2007;386:76-81.
69. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatology*. 2010;62(9):2569-81.
70. Varache S, Cornec D, Morvan J, Devauchelle-Pensec V, Berthelot J, Le Henaff-Bourhis C, et al. Diagnostic accuracy of ACR/EULAR 2010 criteria for rheumatoid arthritis in a 2-year cohort. *J Rheumatol*. 2011;38:1250-7.
71. Emery P, the Multinational Leflunomide Study G, Breedveld FC, Lemmel EM, Kaltwasser JP, Dawes PT, et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2000;39(6):655-65.

72. de Jong PH, Hazes JM, Han HK, Huisman M, van Zeben D, van der Lubbe PA, et al. Randomised comparison of initial triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy in combination with low-dose glucocorticoid bridging therapy; 1-year data of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1331-9.
73. Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewé R, Dougados M, Kvien TK, Mola EM, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;69(6):1004-9.
74. Verschueren P, De Cock D, Corluy L, Joos R, Langenaken C, Taelman V, et al. Methotrexate in combination with other DMARDs is not superior to methotrexate alone for remission induction with moderate-to-high-dose glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis after 16 weeks of treatment: the CareRA trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:27-34.
75. Van der Heijde DM, van Riel PL, Nuver-Zwart IH, van de Putte L. Sulphasalazine versus hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: 3-year follow-up. *Lancet*. 1990;335:539.
76. Smolen JS, Aletaha D, Gruben D, Zwillich SH, Krishnaswami S, Mebus C. Brief report: remission rates with tofacitinib treatment in rheumatoid arthritis: a comparison of various remission criteria. *Arthritis & Rheumatology*. 2017;69(4):728-34.
77. Smolen JS, Aletaha D. Interleukin6 receptor inhibition with tocilizumab and attainment of disease remission in rheumatoid arthritis: the role of acute phase reactants. *Arthritis & Rheumatism*. 2011;63(1):43-52.
78. Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1094-9.
79. Cutolo M, Bolosiu H, Perdriset G. Efficacy and safety of leflunomide in DMARD-naive patients with early rheumatoid arthritis: comparison of a loading and a fixed-dose regimen. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:1132-40.
80. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016;75(5):795-810.
81. Bansback N, Phibbs CS, Sun H, O'Dell JR, Brophy M, Keystone EC, et al. Triple Therapy Versus Biologic Therapy for Active Rheumatoid Arthritis: A Cost-Effectiveness Analysis. *Ann Intern Med*. 2017;167(1):8-16.
82. Peper SM, Lew R, Mikuls T, Brophy M, Rybin D, Wu H, et al. Rheumatoid Arthritis Treatment After Methotrexate: The Durability of Triple Therapy Versus Etanercept. *Arthritis Care Res*. 2017;69(10):1467-72.
83. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, Curtis JR, Bathon JM, St Clair EW, et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheum*. 2012;64(9):2824-35.
84. Moreland L, O'Dell J, Paulus H, Curtis J, Bathon J, St. Clair E, et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2824-35.
85. Smolen J, Aletaha D, Bijlsma J, Breedveld F, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:631-7.
86. Radner H, Smolen J, Aletaha D. Remission in rheumatoid arthritis: benefit over low disease activity in patient-reported outcomes and costs. *Arthritis Res Ther*. 2014;16:R56.
87. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *The Lancet*. 2004;364(9430):263-9.
88. Kavanaugh A, Fleischmann R, Emery P, Kupper H, Redden L, Guerette B, et al. Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:64-71.
89. Nam JL, Villeneuve E, Hensor EM, Conaghan P, Keen H, Buch M, et al. Remission induction comparing infliximab and high-dose intravenous steroid, followed by treat-to-target: a double-blind, randomised, controlled trial in new-onset, treatment-naive, rheumatoid arthritis (the IDEA study). *Ann Rheum Dis*. 2014;73:75-85.
90. Cañete J, Pablos J. Biologic therapy in rheumatoid arthritis. *Curr Top Med Chem*. 2013;13:752-9.
91. Balsa A. Definiendo la remisión en la artritis reumatoide: nuevos criterios de la ACR/EULAR. *Reumatol Clin*. 2011;6(S3):S12-S5.
92. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1981;24(10):1308-15.

93. Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VP, Stamm T, Smolen JS. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthritis & Rheumatism*. 2005;52(9):2625-36.
94. Fransen J, Creemers M, Van Riel P. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria. *Rheumatology*. 2004;43(10):1252-5.
95. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, Van Tuyl LH, Funovits J, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis & Rheumatism*. 2011;63(3):573-86.
96. Brown A, Conaghan P, Karim Z, Quinn M, Ikeda K, Peterfy C, et al. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2008;58(10):2958-67.
97. Brown A, Quinn M, Karim Z, Conaghan P, Peterfy C, 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.
98. Van der Heijde D, Klareskog L, Boers M, Landewe R, Codreanu C, Bolosiu H, et al. Comparison of different definitions to classify remission and sustained remission: 1 year TEMPO results. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005;64(11):1582-7.
99. Mäkinen H, Kautiainen H, Hannonen P, Sokka T. Is DAS28 an appropriate tool to assess remission in rheumatoid arthritis? *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005;64(10):1410-3.
100. Gul HL, Ferreira JF, Emery P. Remission in rheumatoid arthritis: is it all the same? Expert review of clinical pharmacology. 2015;8(5):575-86.
101. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *Jama*. 2006;295(19):2275-85.
102. Smolen JS, Aletaha D. Forget personalised medicine and focus on abating disease activity. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013;72(1):3-6.
103. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016;75(1):3-15.
104. Smolen J, Breedveld F, Schiff M, Kalden J, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology*. 2003;42(2):244-57.
105. Van der Heijde D, Van't Hof M, Van Riel P, Van de Putte L. Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists. *The Journal of Rheumatology*. 1993;20(3):579.
106. Prevoo M, Van't Hof MA, Kuper H, Van Leeuwen M, Van De Putte L, Van Riel P. Modified disease activity scores that include twenty eight joint counts development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1995;38(1):44-8.
107. Wakefield RJ, D'Agostino MA, Naredo E, Buch MH, Iagnocco A, Terslev L, et al. After treat-to-target: can a targeted ultrasound initiative improve RA outcomes? *Postgraduate medical journal*. 2012;88(1042):482-6.
108. Bakker M, Jacobs J, Verstappen S, Bijlsma J. Tight control in the treatment of rheumatoid arthritis: efficacy and feasibility. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007;66(suppl 3):iii56-iii60.
109. Smolen J, Aletaha D. The assessment of disease activity in rheumatoid arthritis. *Clinical & Experimental Rheumatology*. 2010;28(3):S18.
110. Aletaha D, Smolen JS. Joint damage in rheumatoid arthritis progresses in remission according to the Disease Activity Score in 28 joints and is driven by residual swollen joints. *Arthritis & Rheumatism*. 2011;63(12):3702-11.
111. Wolfe F, Michaud K, Pincus T. A composite disease activity scale for clinical practice, observational studies, and clinical trials: the patient activity scale (PAS/PAS-II). *The Journal of Rheumatology*. 2005;32(12):2410-5.
112. Pincus T, Swearingen CJ, Bergman M, Yazici Y. RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3), a rheumatoid arthritis index without formal joint counts for routine care: proposed severity categories compared to disease activity score and clinical disease activity index categories. *The Journal of Rheumatology*. 2008;35(11):2136-47.
113. Leeb BF, Haindl PM, Maktari A, Nothnagl T, Rintelen B. Patient-centered rheumatoid arthritis disease activity assessment by a modified RADAI. *The Journal of Rheumatology*. 2008;35(7):1294-9.
114. Rintelen B, Sautner J, Haindl P, Mai H, Brezinschek H-P, Leeb BF. Remission in rheumatoid arthritis: a comparison of the 2 newly proposed ACR/EULAR remission criteria with the rheumatoid arthritis disease activity index-5, a patient self-report disease activity index. *The Journal of Rheumatology*. 2013;40(4):394-400.
115. Boers M, Kirwan JR, Wells G, Beaton D, Gossec L, d'Agostino M-A, et al. Developing core outcome measurement sets for clinical trials: OMERACT filter 2.0. *Journal of clinical epidemiology*. 2014;67(7):745-53.

116. Shahouri SH, Michaud K, Mikuls TR, Caplan L, Shaver TS, Anderson JD, et al. Remission of rheumatoid arthritis in clinical practice: application of the American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism 2011 remission criteria. *Arthritis & Rheumatism*. 2011;63(11):3204-15.
117. Døhn UM, Ejbjerg BJ, Hasselquist M, Narvestad E, Szkudlarek M, Møller J, et al. Rheumatoid arthritis bone erosion volumes on CT and MRI: reliability and correlations with erosion scores on CT, MRI and radiography. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007;66(10):1388-92.
118. Funovits J, Aletaha D, Bykerk V, Combe B, Dougados M, Emery P, et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: methodological report phase I. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;69(9):1589-95.
119. Kwoh C, Anderson L, Greene J, Johnson D, O'Dell J, Robbins M. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. *Arthritis Rheum*. 2002;46:328-46.
120. Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JM. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2002;46(2):357-65.
121. Kaarela K. Prognostic factors and diagnostic criteria in early rheumatoid arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 1985;14(sup57):1-54.
122. Koevoets R, Machado P, Bombardier C, van der HEIJDE DM. The value of conventional radiographs in undifferentiated arthritis: a systematic review. *The Journal of Rheumatology Supplement*. 2011;87:26-30.
123. Suter LG, Fraenkel L, Braithwaite RS. Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(5):675-88.
124. Colebatch AN, Edwards CJ, Østergaard M, Van Der Heijde D, Balint PV, D'Agostino M-A, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013;72(6):804-14.
125. Backhaus M, Ohrndorf S, Kellner H, Strunk J, Backhaus T, Hartung W, et al. Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: a pilot project. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2009;61(9):1194-201.
126. Brown A, Quinn M, Karim Z, Conaghan P, Peterfy C, 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 & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2006;54(12):3761-73.
127. Szkudlarek M, Narvestad E, Klarlund M, Court-Payen M, Thomsen HS, Østergaard M. Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography, and clinical examination. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2004;50(7):2103-12.
128. Tamai M, Kawakami A, Iwamoto N, Kawashiri SY, Fujikawa K, Aramaki T, et al. Comparative study of the detection of joint injury in early-stage rheumatoid arthritis by magnetic resonance imaging of the wrist and finger joints and physical examination. *Arthritis care & research*. 2011;63(3):436-9.
129. Sugimoto H, Takeda A, Hyodoh K. Early-stage rheumatoid arthritis: prospective study of the effectiveness of MR imaging for diagnosis. *Radiology*. 2000;216(2):569-75.
130. Narváez J, Sirvent E, Narváez JA, Bas J, Gómez-Vaquero C, Reina D, et al., editors. Usefulness of magnetic resonance imaging of the hand versus anticyclic citrullinated peptide antibody testing to confirm the diagnosis of clinically suspected early rheumatoid arthritis in the absence of rheumatoid factor and radiographic erosions. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2008: Elsevier.
131. Duer A, Østergaard M, Hørslev-Petersen K, Vallø J. Magnetic resonance imaging and bone scintigraphy in the differential diagnosis of unclassified arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2008;67(1):48-51.
132. Duer-Jensen A, Hørslev-Petersen K, Hetland ML, Bak L, Ejbjerg BJ, Hansen MS, et al. Bone edema on magnetic resonance imaging is an independent predictor of rheumatoid arthritis development in patients with early undifferentiated arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2011;63(8):2192-202.
133. Ranganath VK, Motamedi K, Haavardsholm EA, Maranian P, Elashoff D, McQueen F, et al. Comprehensive appraisal of magnetic resonance imaging findings in sustained rheumatoid arthritis remission: a substudy. *Arthritis care & research*. 2015;67(7):929-39.
134. Axelsen MB, Eshed I, Hørslev-Petersen K, Stengaard-Pedersen K, Hetland ML, Møller J, et al. A treat-to-target strategy with methotrexate and intra-articular triamcinolone with or without adalimumab effectively reduces MRI synovitis, osteitis and tenosynovitis and halts structural damage progression in early rheumatoid arthritis: results from the OPERA randomised controlled trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;74(5):867-75.
135. Conaghan PG, Østergaard M, Bowes MA, Wu C, Fuerst T, van der Heijde D, et al. Comparing the effects of tofacitinib, methotrexate and the combination, on bone marrow o edema, synovitis and bone erosion in methotrexate-naive, early active rheumatoid arthritis: results of an exploratory randomised MRI study

- incorporating semiquantitative and quantitative techniques. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016;75(6):1024-33.
136. Peterfy C, Burmester GR, Bykerk VP, Combe BG, DiCarlo JC, Furst DE, et al. Sustained improvements in MRI outcomes with abatacept following the withdrawal of all treatments in patients with early, progressive rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016;75(8):1501-5.
137. Peterfy C, Østergaard M, Conaghan PG. MRI comes of age in RA clinical trials. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013;72(6):794-6.
138. Palmer WE, Rosenthal DI, Schoenberg OI, Fischman AJ, Simon LS, Rubin RH, et al. Quantification of inflammation in the wrist with gadolinium-enhanced MR imaging and PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology*. 1995;196(3):647-55.
139. Beckers C, Ribbens C, André B, Marcelis S, Kaye O, Mathy L, et al. Assessment of disease activity in rheumatoid arthritis with 18F-FDG PET. *Journal of Nuclear Medicine*. 2004;45(6):956-64.
140. Kubota K, Ito K, Morooka M, Mitsumoto T, Kurihara K, Yamashita H, et al. Whole-body FDG-PET/CT on rheumatoid arthritis of large joints. *Annals of nuclear medicine*. 2009;23(9):783-91.
141. Gent YY, Ahmadi N, Voskuyl AE, Hoetjes N, van Kuijk C, Britsemmer K, et al. Detection of subclinical synovitis with macrophage targeting and positron emission tomography in patients with rheumatoid arthritis without clinical arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2014;41(11):2145-52.
142. Elzinga EH, van der Laken CJ, Comans EF, Boellaard R, Hoekstra OS, Dijkmans BA, et al. 18F-FDG PET as a tool to predict the clinical outcome of infliximab treatment of rheumatoid arthritis: an explorative study. *Journal of Nuclear Medicine*. 2011;52(1):77-80.
143. Bridal SL, Lamuraglia M. *Physics of Ultrasound. Essential Applications of Musculoskeletal Ultrasound in Rheumatology*; Elsevier; 2010. p. 3-17.
144. D'Agostino MA, Haavardsholm EA, van der Laken CJ. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis; what is the current role of established and new imaging techniques in clinical practice? *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2016;30(4):586-607.
145. Rowbotham EL, Wakefield RJ, Grainger AJ. The technique and application of ultrasound in the diagnosis and management of inflammatory arthritis. *Semin Musculoskeletal Radiol*. 2012;16:360e6.
146. D'Agostino MA, Terslev L, Wakefield R, Østergaard M, Balint P, Naredo E, et al. Novel algorithms for the pragmatic use of ultrasound in the management of patients with rheumatoid arthritis: from diagnosis to remission. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016;75(11):1902-8.
147. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D'Agostino M-A, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *The Journal of Rheumatology*. 2005;32(12):2485-7.
148. Abdelghani KB, Miladi S, Souabni L, Kassab S, Chekili S, Laatar A, et al. Role of ultrasound in assessing remission in rheumatoid arthritis. *Diagnostic and interventional imaging*. 2015;96(1):3-10.
149. Nishino A, Kawashiri S, Koga T, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M. Ultrasonographic efficacy of biologic and targeted synthetic DMARDs therapy in RA from multicenter RA ultrasound prospective cohort in Japan. *Arthritis Care Res*. 2018;10.
150. Nakagomi D, Ikeda K, Okubo A, Iwamoto T, Sanayama Y, Takahashi K, et al. Ultrasound can improve the accuracy of the 2010 American College of Rheumatology/European League against rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis to predict the requirement for methotrexate treatment. *Arthritis & Rheumatism*. 2013;65(4):890-8.
151. Nam JL, Hensor EM, Hunt L, Conaghan PG, Wakefield RJ, Emery P. Ultrasound findings predict progression to inflammatory arthritis in anti-CCP antibody-positive patients without clinical synovitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016;75(12):2060-7.
152. Taylor P, Steuer A, Gruber J, Cosgrove D, Blomley M, Marsters P, et al. Comparison of ultrasonographic assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in a randomized, placebo-controlled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2004;50(4):1107-16.
153. Naredo E, Möller I, Cruz A, Carmona L, Garrido J. Power Doppler ultrasonographic monitoring of response to anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2008;58(8):2248-56.
154. Bøyesen P, Haavardsholm EA, van der Heijde D, Østergaard M, Hammer HB, Sesseng S, et al. Prediction of MRI erosive progression: a comparison of modern imaging modalities in early rheumatoid arthritis patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011;70(1):176-9.
155. Dougados M, Devauchelle-Pensec V, François Ferlet J, D'Agostino M-A, Backhaus M, Bentin J, et al. The ability of synovitis to predict structural damage in rheumatoid arthritis: a comparative study between clinical examination and ultrasound. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013;72(5):665-71.

156. Macchioni P, Magnani M, Mulè R, Galletti S, Catanoso M, Pignotti E, et al. Ultrasonographic predictors for the development of joint damage in rheumatoid arthritis patients: a single joint prospective study. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(1):8-17.
157. Bellis E, Scirè CA, Carrara G, Adinolfi A, Batticciotto A, Bortoluzzi A, et al. Ultrasound-detected tenosynovitis independently associates with patient-reported flare in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission: results from the observational study STARTER of the Italian Society for Rheumatology. *Rheumatology*. 2016;55(10):1826-36.
158. Filer A, dePablo P, Allen G, Nightingale P, Jordan A, Jobanputra P, et al. Utility of ultrasound joint counts in the prediction of rheumatoid arthritis in patients with very early synovitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:70:500e7.
159. Wakefield R, Green M, Marzo-Ortega H, Conaghan P, Gibbon W, McGonagle D, et al. Should oligoarthritis be reclassified? Ultrasound reveals a high prevalence of subclinical disease. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2004;63(4):382-5.
160. Rakieh C, Nam J, Hunt L, Hensor E, Das S, Bissell L, et al. Predicting the development of clinical arthritis in anti-CCP positive individuals with non-specific musculoskeletal symptoms: a prospective observational cohort study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;74(9):1659-66.
161. van de Stadt LA, Bos WH, Reynders MM, Wieringa H, Turkstra F, van der Laken CJ, et al. The value of ultrasonography in predicting arthritis in auto-antibody positive arthralgia patients: a prospective cohort study. *Arthritis research & therapy*. 2010;12(3):R98.
162. Terslev L, Torp-Pedersen S, Qvistgaard E, Kristoffersen H, Røgind H, Danneskiold-Samsøe B, et al. Effects of treatment with etanercept (Enbrel, TNRF: Fc) on rheumatoid arthritis evaluated by Doppler ultrasonography. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2003;62(2):178-81.
163. D'agostino M-a, Wakefield RJ, Berner-Hammer H, Vittecoq O, Filippou G, Balint P, et al. Value of ultrasonography as a marker of early response to abatacept in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results from the APPRAISE study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016;75(10):1763-9.
164. Naredo E, Rodríguez M, Campos C, Rodríguez-heredia JM, Medina JA, Giner E, et al. Validity, reproducibility, and responsiveness of a twelve-joint simplified power doppler ultrasonographic assessment of joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis care & research*. 2008;59(4):515-22.
165. Perricone C, Ceccarelli F, Modesti M, Vavala C, Di Franco M, Valesini G, et al. The 6-joint ultrasonographic assessment: a valid, sensitive-to-change and feasible method for evaluating joint inflammation in RA. *Rheumatology*. 2011;51(5):866-73.
166. Mandl P, Balint P, Brault Y, Backhaus M, D'Agostino MA, Grassi W, et al. Metrologic properties of ultrasound versus clinical evaluation of synovitis in rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized study. *Arthritis & Rheumatism*. 2012;64(4):1272-82.
167. Aga A-B, Hammer HB, Olsen IC, Uhlig T, Kvien TK, van der Heijde D, et al. First step in the development of an ultrasound joint inflammation score for rheumatoid arthritis using a data-driven approach. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016;75(8):1444-51.
168. Ozgocmen S, Ozdemir H, Kiris A, Bozgeyik Z, Ardicoglu O. Clinical evaluation and power Doppler sonography in rheumatoid arthritis: evidence for ongoing synovial inflammation in clinical remission. *Southern medical journal*. 2008;101(3):240-5.
169. Saleem B, Brown AK, Keen H, Nizam S, Freeston J, Wakefield R, et al. Should imaging be a component of rheumatoid arthritis remission criteria? A comparison between traditional and modified composite remission scores and imaging assessments. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011;70(5):792-8.
170. Lillegraven S, Prince FH, Shadick NA, Bykerk VP, Lu B, Frits ML, et al. Remission and radiographic outcome in rheumatoid arthritis: application of the 2011 ACR/EULAR remission criteria in an observational cohort. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012;71(5):681-6.
171. Foltz V, Gandjbakhch F, Etchepare F, Rosenberg C, Tanguy ML, Rozenberg S, et al. Power Doppler ultrasound, but not low-field magnetic resonance imaging, predicts relapse and radiographic disease progression in rheumatoid arthritis patients with low levels of disease activity. *Arthritis & Rheumatism*. 2012;64(1):67-76.
172. Saleem B, Brown AK, Keen H, Nizam S, Freeston J, Karim Z, et al. Disease remission state in patients treated with the combination of tumor necrosis factor blockade and methotrexate or with disease-modifying antirheumatic drugs: a clinical and imaging comparative study. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2009;60(7):1915-22.
173. Filippou G, Sakellariou G, Scirè CA, Carrara G, Rumi F, Bellis E, et al. The predictive role of ultrasound-detected tenosynovitis and joint synovitis for flare in patients with rheumatoid arthritis in stable remission. Results of an Italian multicentre study of the Italian Society for Rheumatology Group for Ultrasound: the STARTER study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018;77(9):1283-9.

174. Kawashiri S-y, Suzuki T, Nakashima Y, Horai Y, Okada A, Iwamoto N, et al. Ultrasonographic examination of rheumatoid arthritis patients who are free of physical synovitis: power Doppler subclinical synovitis is associated with bone erosion. *Rheumatology*. 2013;53(3):562-9.
175. Arnett F, Edworthy S, Bloch D, Mcshane D, Fries J, Cooper N, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31(3):315-24.
176. Neogi T, Aletaha D, Silman AJ, Naden RL, Felson DT, Aggarwal R, et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: Phase 2 methodological report. *Arthritis Rheum*. 2010 Sep;62(9):2582-91.
177. Van der Heijde DM, van 't Hof MA, van Riel PL, Theunisse LA, Lubberts EW, van Leeuwen MA, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis*. 1990 Nov;49(11):916-20.
178. Gul HL, Ferreira JF, Emery P. Remission in rheumatoid arthritis: is it all the same? *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015;8(5):575-86.
179. Rau R, Herborn G. A modified version of Larsen's scoring method to assess radiologic changes in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1995;22:1976-82.
180. Backhaus M, Burmester G, Gerber T, Grassi W, Machold K, Swen W, et al. Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:641-9.
181. Wakefield R, Balint P, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D'Agostino M, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol* 2005;32: 2485-7.
182. Ramírez J, Ruiz-Esquide V, Pomés I, Celis R, Cuervo A, Hernández M, et al. Patients with rheumatoid arthritis in clinical remission and ultrasounddefined active synovitis exhibit higher disease activity and increased serum levels of angiogenic biomarkers. *Arthritis Res Ther*. 2014;16:R5.
183. Mollerach FB, Marin J, Zacarias J, Scolnik M, Rosa J, Ruta S, et al. Tenosinovitis subclínica detectada por ecografía en pacientes con artritis reumatoidea en remisión clínica sostenida. *REVISTA ARGENTINA DE REUMATOLOGÍA*. 2018;29(2):28-33.
184. Nishida C, Mucavele P. Monitoring the rapidly emerging public health problem of overweight and obesity: the WHO Global Database on Body Mass Index. *SCN News*. 2004;29:5-12.
185. Balsa A. Definiendo la remisión en la artritis reumatoide: nuevos criterios de la ACR/EULAR. *Reumatol Clin*. 2011;6(S3):S12-S5.
186. Naredo E, Valor L, De la Torre I, Martínez-Barrio J, Hinojosa M, Aramburu F, et al. Ultrasound Joint Inflammation in Rheumatoid Arthritis in Clinical Remission: How Many and Which Joints Should Be Assessed? *Arthritis care & research*. 2013;65(4):512-7.
187. Cruces M, Al Snih S, Serra-Bonett N, Rivas JC. Subclinical synovitis measured by ultrasound in rheumatoid arthritis patients with clinical remission induced by synthetic and biological modifying disease drugs. *Reumatología Clínica (English Edition)*. 2019;15(4):218-22.
188. Massardo L, Pons-Estel BA, Wojdyla D, Cardiel MH, Galarza-Maldonado CM, Sacnun MP, et al. Early rheumatoid arthritis in Latin America: low socioeconomic status related to high disease activity at baseline. *Arthritis care & research*. 2012;64(8):1135-43.
189. Tornero JM, Ballina FG, Calvo JA, Caracuel MR, Carbonell JA, López AM, et al. Recommendations for the use of methotrexate in rheumatoid arthritis: up and down scaling of the dose and administration routes. *Reumatología Clínica*. 2015;11(1):3-8.
190. Raza K, Buckley C, Salmon M, Buckley C. Treating very early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006 20(5):849-63.
191. Cañete J, Pablos J. Biologic therapy in rheumatoid arthritis. *Curr Top Med Chem*. 2013;13:752-9.
192. Pincus T, Callahan LF. Formal education as a marker for increased mortality and morbidity in rheumatoid arthritis. *Journal of chronic diseases*. 1985;38(12):973-84.
193. Manfredsdottir V, Vikingsdottir T, Jonsson T, Geirsson A, Kjartansson O, Heimisdottir M, et al. The effects of tobacco smoking and rheumatoid factor seropositivity on disease activity and joint damage in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2006;45(6):734-40.
194. Papadopoulos N, Alamanos Y, Voulgari P, Epagelis E, Tsifetaki N, Drosos A. Does cigarette smoking influence disease expression, activity and severity in early rheumatoid arthritis patients? *Clinical and experimental rheumatology*. 2005;23(6):861.
195. Westhoff G, Rau R, Zink A. Rheumatoid arthritis patients who smoke have a higher need for DMARDs and feel worse, but they do not have more joint damage than non-smokers of the same serological group. *Rheumatology*. 2008;47(6):849-54.
196. Rojas-Serrano J, Pérez LL, García CG, Moctezuma F, Álvarez-Hernández E, Vázquez-Mellado J, et al. Current smoking status is associated to a non-ACR 50 response in early rheumatoid arthritis. A cohort study. *Clinical rheumatology*. 2011;30(12):1589-93.

197. Ruiz-Esquide V, Gómez-Puerta JA, Cañete JD, Graell E, Vazquez I, Ercilla MG, et al. Effects of smoking on disease activity and radiographic progression in early rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2011;38(12):2536-9.
198. Hammer HB, Kvien TK, Terslev L. Ultrasound of the hand is sufficient to detect subclinical inflammation in rheumatoid arthritis remission: a post hoc longitudinal study. *Arthritis research & therapy*. 2017;19(1):221.
199. Syversen S, Haavardsholm E, Bøyesen P, Goll G, Okkenhaug C, Gaarder P, et al. Biomarkers in early rheumatoid arthritis: longitudinal associations with inflammation and joint destruction measured by magnetic resonance imaging and conventional radiographs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:845–50.
200. Gandjbakhch F, Foltz V, Mallet A, Bourgeois P, Fautrel B. Bone marrow oedema predicts structural progression in a 1-year follow-up of 85 patients with RA in remission or with low disease activity with low-field MRI. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011;70(12):2159-62.
201. Castro RO, Contreras AE, Gutiérrez JC, Villegas MdCC, Estévez EC. Óptima utilización del metotrexato. *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología*. 2013;14(1):24-7.
202. Geng Y, Han J, Deng X, Zhang Z. Presence of power Doppler synovitis in rheumatoid arthritis patients with synthetic and/or biological disease-modifying anti-rheumatic drug-induced clinical remission: experience from a Chinese cohort. *Clinical rheumatology*. 2014;33(8):1061-6.
203. García-Magallón B, Silva-Fernández L, Andreu-Sánchez JL. Actualización del uso de los glucocorticoides en la artritis reumatoide. *Reumatología Clínica*. 2013;9(5):297-302.
204. Simón-Campos JA, Padilla-Hernández RO. Correlación de PCR y velocidad de sedimentación globular con la actividad de la artritis reumatoide. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2008;46(6):591-6.
205. Ramírez J, Ruíz-Esquide V, Pomés I, Celis R, Cuervo A, Hernández MV, et al. Patients with rheumatoid arthritis in clinical remission and ultrasound-defined active synovitis exhibit higher disease activity and increased serum levels of angiogenic biomarkers. *Arthritis research & therapy*. 2014;16(1):R5.
206. Evers A, Kraaimaat F, Geenen R, Bijlsma J. Determinants of psychological distress and its course in the first year after diagnosis in rheumatoid arthritis patients. *Journal of behavioral medicine*. 1997;20(5):489-504.
207. Lowman EW, Miller S, Lee PR, Stein H, King R, Heald L. Psycho-social factors in rehabilitation of the chronic rheumatoid arthritic. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1954;13(4):312.
208. Janta I, Valor L, De la Torre I, Martínez-Estupiñán L, Nieto JC, Ovalles-Bonilla JG, et al. Ultrasound-detected activity in rheumatoid arthritis on methotrexate therapy: Which joints and tendons should be assessed to predict unstable remission? *Rheumatology international*. 2016;36(3):387-96.
209. Ozer PK, Sahin O, Ozer Z, Cengiz AK, Durmaz Y, Kaptanoglu E. Ultrasound-defined remission for good functional status in rheumatoid arthritis. *Indian J Med Res*. 2017;146(2):230-6.
210. Picchianti Diamanti A, Navarini L, Messina F, Markovic M, Arcarese L, Basta F, et al. Ultrasound detection of subclinical synovitis in rheumatoid arthritis patients in clinical remission: a new reduced-joint assessment in 3 target joints. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(6):984-9.
211. Gartner M, Alasti F, Supp G, Mandl P, Smolen JS, Aletaha D. Persistence of subclinical sonographic joint activity in rheumatoid arthritis in sustained clinical remission. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(11):2050-3.
212. Nguyen H, Ruysse-Witrand A, Gandjbakhch F, Constantin A, Foltz V, Cantagrel A. Prevalence of ultrasound-detected residual synovitis and risk of relapse and structural progression in rheumatoid arthritis patients in clinical remission: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. 2014;53(11):2110-8.
213. Naredo E, Valor L, De la Torre I, Martinez-Barrio J, Hinojosa M, Aramburu F, et al. Ultrasound joint inflammation in rheumatoid arthritis in clinical remission: how many and which joints should be assessed? *Arthritis Care Res*. 2013;65(4):512-7.
214. Geng Y, Han J, Deng X, Zhang Z. Deep clinical remission: an optimised target in the management of rheumatoid arthritis? Experience from an ultrasonography study. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(4):581-6.
215. Janta I, Valor L, De la Torre I, Martinez-Estupinan L, Nieto JC, Ovalles-Bonilla JG, et al. Ultrasound-detected activity in rheumatoid arthritis on methotrexate therapy: Which joints and tendons should be assessed to predict unstable remission? *Rheumatol Int*. 2016;36(3):387-96.
216. Ventura-Rios L, Sanchez Bringas G, Hernandez-Diaz C, Cruz-Arenas E, Burgos-Vargas R. Subclinical synovitis and tenosynovitis by ultrasonography (US) 7 score in patients with rheumatoid arthritis treated with synthetic drugs, in clinical remission by DAS28. *Reumatol Clin*. 2017;29(17):011.
217. Mayordomo González L. Ultrasonografía de alta frecuencia power-doppler (pdus) en pacientes con artritis de reciente y muy reciente comienzo: análisis de factores predictores de artritis reumatoide (ar). *Correlación entre la presencia*. 2016.
218. García VV, Criado AB. ¿ El control precoz de la artritis reumatoide augura un mejor pronóstico a largo plazo? *Reumatología Clínica*. 2010;6(2):106-10.

219. Geng Y, Han J, Deng X, Zhang Z. Presence of power Doppler synovitis in rheumatoid arthritis patients with synthetic and/or biological disease-modifying anti-rheumatic drug-induced clinical remission: experience from a Chinese cohort. *Clin Rheumatol*. 2014;33(8):1061-6.
220. Harman H, Tekeoglu I, Kaban N, Harman S. Factors influencing ultrasonographic remission in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2015;35(3):485-91.

Anexos.

Planilla de recolección de Datos

Variables Cualitativas: Epidemiológicas

Sexo	1-Femenino 2-Masculino	Profesión	1-Domestica 2-Estudiante 3-Agricultor 4-Albañil 5-Licenciada 6-Vendedor 7-Funcionario Público 8-Abogada 9-Decoradora
Estado Civil	1-Soltero 2-Casada 3-Divorciado 4-Viudo 4-Union Libre		
Procedencia	1-Asunción 2-Gran Asunción 3-Interior del País	Hábito Tabáquico	1-Fumador Actual : Si/No: 2-Ex Fumador: Si/No:
Nivel Educativo, Años ()	Grado máximo académico alcanzado. Primaria () Secundaria() Terciaria ()		

Variables Cualitativas y cuantitativas

Remisión Clínica Si/No	DMARD al momento de la Remisión	1-Metotrexate () VO () VP () Dosis: () Meses: () 2-Leflunomida () VO () VP () Dosis: () Meses: () 3-Sulfasalazina () VO () VP () Dosis: () Meses: () 4-Hidroxicloroquina () VO () VP ()
---------------------------	------------------------------------	--

		Dosis: () Meses: ()
Prednisona Si/No Dosis () Meses ()	FAMEs Biológicos	1-Infliximab 2-Adalimumab 3-Etanercept 4-Tocilizumab 5-Rituximab
FR Positivo/Negativo Titulo ()	Anti-CCP Positivo/Negativo Titulo ()	Radiografías Manos, Erosión: Si/No Radiografías Pies, Erosión: Si/No

Variables Cuantitativas

Edad al momento de la Inclusión	Años: ()
Edad de inicio de los Síntomas	Años: ()
Edad al momento del Diagnostico	Años: ()
Duración de la Enfermedad	Años: ()
PCR	mg/dl
VSG	mm/hr
NAD	N°
NAT	N°
VGP	
VGM	
EVA	

HAQ	
DAS28	
SDAI	
CDAI	
IMC	

Ecografía de Manos Bilateral

Mano Derecha	Mano Izquierda
<u>Distensión Capsula Articular:</u> RC: Si/No Grado () MCF: 1 Si/No G () 2 Si/No G () 3 Si/No G () 4 Si/No G () 5 Si/No G () IFP: 2 Si/No G () 3 Si/No G () 4 Si/No G () 5 Si/No G () <u>Power Doppler:</u> RC: Si/No Grado () MCF: 1 Si/No G () 2 Si/No G () 3 Si/No G () 4 Si/No G () 5 Si/No G () IFP: 2 Si/No G () 3 Si/No G () 4 Si/No G () 5 Si/No G ()	<u>Distensión Capsula Articular:</u> RC: Si/No Grado () MCF: 1 Si/No G () 2 Si/No G () 3 Si/No G () 4 Si/No G () 5 Si/No G () IFP: 2 Si/No G () 3 Si/No G () 4 Si/No G () 5 Si/No G () <u>Power Doppler:</u> RC: Si/No Grado () MCF: 1 Si/No G () 2 Si/No G () 3 Si/No G () 4 Si/No G () 5 Si/No G () IFP: 2 Si/No G () 3 Si/No G () 4 Si/No G () 5 Si/No G ()

Cuestionario HAQ, cuestionario de discapacidad (Health assessment questionnaire).

		Durante la última semana, ¿ha sido usted capaz de.....				
		Sin dificultad	Con alguna dificultad	Con mucha dificultad	Incapaz de hacerlo	
Vestirse	1. vestirse solo, incluyendo abrocharse los botones y atarse los cordones de los zapatos?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	2. enjabonarse la cabeza?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Levantarse	3. levantarse de una silla sin brazos?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	4. acostarse y levantarse de la cama?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Comer	5. cortar un filete de carne?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	6. abrir un cartón de leche nuevo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	7. servirse la bebida?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Caminar	8. caminar fuera de casa por un terreno llano?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	9. subir 5 escalones?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Higiene	10. lavarse y secarse todo el cuerpo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	0 0,000
	11. sentarse y levantarse del retrete?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 0,125
	12. ducharse?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2 0,250
Alcanzar	13. coger un paquete de azúcar de 1 kg de una estantería colocada por encima de su cabeza?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3 0,375
	14. agacharse y recoger ropa del suelo?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4 0,500
Prensión	15. abrir la puerta de coche?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5 0,625
	16. abrir tarros cerrados que ya antes habían sido abiertos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	6 0,750
	17. abrir y cerrar los grifos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	7 0,875
Otras	18. hacer los recados y las compras?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	8 1,000
	19. entrar y salir de un coche?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9 1,125
	20. hacer tareas de casa como barrer o lavar los platos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	10 1,250
						11 1,375
						12 1,500
						13 1,625
						14 1,750
						15 1,875
						16 2,000
						17 2,125
						18 2,250
						19 2,375
						20 2,500
						21 2,625
						22 2,750
						23 2,875
						24 3,000

Señale para qué actividades necesita la ayuda de otra persona:

Vestirse, asearse.... Levantarse... Comer Caminar, pasear

Higiene personal..... Alcanzar... Abrir y cerrar cosas... Recados y tareas de casa....

Señale si utiliza alguno de estos utensilios habitualmente:

Cubiertos de mango ancho..... Bastón, muletas, andador o silla de ruedas

Asiento o barra especial para el baño Asiento alto para el retrete

Abridor para tarros previamente abiertos.....

Consentimiento informado.

Sinovitis subclínica en pacientes con artritis reumatoide en remisión clínica mantenida.

Nombre y Apellido.....

Código.....Fecha.....

Finalidad del proyecto:

El diagnóstico precoz y el control temprano de la actividad inflamatoria en la Artritis Reumatoide son de gran valor al momento de tomar una decisión terapéutica. La ecografía articular como herramienta para la detección temprana de la sinovitis activa y seguimiento de los pacientes con Artritis Reumatoide, es de gran utilidad en la práctica reumatológica actual.

La evaluación ecográfica de las articulaciones pequeñas se usa de forma rutinaria en la actualidad para el diagnóstico de artritis inflamatoria periférica y ayuda a guiar las decisiones terapéuticas en pacientes con artritis reumatoide establecida.

El presente proyecto tiene por Objetivo determinar la presencia de sinovitis subclínica medida por ecografía en pacientes con artritis reumatoide (AR) en remisión clínica mantenida que acuden al departamento de Reumatología del Hospital de Clínicas.

Descripción del Proyecto

1-Se le informará a los pacientes incluidos sobre los objetivos del proyecto de investigación para el cual fueron designados.

2-Se responderán y aclararán todas las dudas que surgieran en torno al proyecto.

3-El paciente deberá proporcionar los datos clínicos y epidemiológicos de forma totalmente voluntaria.

4-El paciente se realizará una ecografía de manos una vez aceptada su inclusión al proyecto, la misma es un procedimiento inocuo que no generará ningún daño al paciente

5-La ecografías realizadas al paciente no tendrán costo para el mismo, serán absolutamente gratuitas.

6-Todos los datos proporcionados por los pacientes serán confidenciales.

7-Los participantes no percibirán ninguna recompensa económica o de otro tipo por los datos proporcionados.

La información que se obtenga de analizar las Ecografías de manos, así como toda la información clínica referente al paciente podrá ser utilizada en las investigaciones futuras, con previa aprobación del comité de ética y científico de las instituciones pertinentes

Declaración del participante

He sido informado por el profesional abajo mencionado

-sobre las ventajas e inconvenientes de este procedimiento

-sobre el lugar de obtención, almacenamiento y el proceso que sufrirán los datos personales y las muestras.

-sobre el fin para el que se utilizarán mis muestras y datos personales.

-que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento y solicitar la eliminación de mis datos.

-que tengo derecho de acceso a los datos personales asociados a mis muestras.

-que he comprendido la información recibida y he podido formular todas las preguntas que he creído oportunas.

Accedo a que los médicos, responsables de este estudio me contacten en el futuro en caso de que se estime oportuno añadir nuevos datos a los recogidos.

Nombre del paciente:**Firma**.....

Nombre del investigador.....**Firma**.....

Teléfono de contacto.....

Apartado para la revocación del consentimiento

Yo,.....revoco el consentimiento de participación en el estudio arriba firmado, con fecha:.....

Fecha de la revocación:.....

Firma:.....