

## Artículo de revisión

# El papel de la ultrasonografía para la evaluación subclínica de la artritis reumatoide en remisión. Revisión sistemática de la literatura



Juan Felipe Betancur<sup>a</sup>, Juan Pablo Martínez<sup>b</sup>, Gabriel Jaime Tobón<sup>c</sup>  
y Carlos Darío Ochoa<sup>c,\*</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Medicina Interna, Universidad CES-Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

<sup>b</sup> Centro de Investigaciones Clínicas, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

<sup>c</sup> Unidad de Reumatología, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 6 de mayo de 2014

Aceptado el 5 de febrero de 2015

On-line el 11 de marzo de 2015

Palabras clave:

Artritis reumatoide

Ultrasonido

Hipertrofia sinovial

Doppler poder

Remisión

### R E S U M E N

Existe interés en el papel que desempeña la ultrasonografía (US), particularmente la presencia de señal Doppler poder (DP) e hipertrofia sinovial en la evaluación de actividad subclínica en la artritis reumatoide (AR) en remisión.

**Objetivo:** Examinar la evidencia que determine la utilidad de la US y el DP en la evaluación del paciente con AR en remisión por clinimetría.

**Materiales y métodos:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura de bases de datos electrónicas *PubMed*, *EMBASE*, *Biomed Central*, registro de ensayos clínicos de *Cochrane* y como fuentes secundarias las referencias de artículos en los cuales se utilizaron términos clave: «arthritis, rheumatoid» o «arthritis» y «ultrasonography» o «ultrasonography, doppler, pulsed» y «remission induction», hasta el 2 de marzo de 2014, sin restricción de idioma. Se incluyeron estudios observacionales de cohorte que evaluaron la prevalencia de actividad subclínica por US de pacientes adultos con AR en remisión clínica. Se verificó la calidad metodológica de los artículos y se extrajo la información relevante de cada uno.

**Resultados:** Se identificaron 13 estudios para el análisis. Se observó actividad de AR imagenológica en 14,6 a 95% para hipertrofia sinovial por US y 1,2 a 64,5% por DP en pacientes en remisión por clinimetría.

**Conclusiones:** En pacientes con AR en remisión clínica se observa actividad ecográfica subclínica variable, detectada por hipertrofia sinovial y señal DP intraarticular, esta última permite diferenciar pannus residual, del inflamatorio que correlaciona con recaída y progresión de la enfermedad, además de permitir ajuste terapéutico. Se requieren más estudios que evalúen desenlaces terapéuticos y pronósticos.

© 2014 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carlosochoa79@yahoo.com (C.D. Ochoa).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2015.02.002>

0121-8123/© 2014 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## The role of ultrasound in the subclinical assessment of rheumatoid arthritis in remission. Systematic review of the literature

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Rheumatoid arthritis  
Ultrasound  
Synovial hypertrophy  
Power Doppler  
Remission

There is an interest in the role of ultrasound (US), particularly the presence of power Doppler (PD) signal and synovial hypertrophy in the evaluation of subclinical activity in rheumatoid arthritis patients (RA) on remission.

*Objective:* Examine the evidence to determine the usefulness of US and PD in the evaluation of patients with RA in remission using clinimetric properties.

*Materials and methods:* A systematic literature search was performed using electronic databases PubMed, EMBASE, BioMed Central, Cochrane registry of clinical trials and secondary reference sources of articles published up to 2 March 2014, with the key terms "arthritis, rheumatoid" or "arthritis" and "ultrasonography" or "ultrasonography, Doppler, pulsed" and "remission induction" were used until March 2, of the 2014, without language restriction. Observational cohort studies that assessed the prevalence of subclinical activity by US and PD in adult patients with RA in clinical remission were included. Methodological quality of the articles was verified and relevant information extracted from each one.

*Results:* A total of 13 studies were identified for analysis. RA activity using these imaging techniques was observed in 14.6 to 95% for US synovial hypertrophy and 1.2 to 64.5% for PD in remission patients using clinimetry.

*Conclusions:* In RA patients with clinical remission, variable subclinical activity was observed with ultrasound detected by synovial hypertrophy and a positive intra-articular PD signal. The latter enables residual from inflammatory pannus to be differentiated, and to also predict relapse and correlate with disease progression, allowing therapeutic changes. More studies evaluating treatment and prognostic outcomes are required.

© 2014 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una artropatía inflamatoria crónica autoinmune, caracterizada por inflamación sinovial que produce destrucción de las estructuras intraarticulares y periarticulares (cartílago articular, hueso, ligamentos, tendones)<sup>1</sup>. La inflamación sinovial en la AR consiste en una proliferación sinovial o pannus que puede o no tener angiogénesis, situación que se evidencia mediante la evaluación imaginológica con resonancia magnética o ecografía articular, siendo esta última de mayor utilidad por su bajo costo y la posibilidad de evaluar múltiples articulaciones en un solo examen<sup>2</sup>.

Los parámetros ultrasonográficos comúnmente evaluados son: la escala de grises (EG), (que permite la valoración del líquido articular y la hipertrofia sinovial [HS]) y la presencia de señal Doppler poder (DP) para evaluar la vascularidad intraarticular. Sin embargo, el líquido articular se puede encontrar en padecimientos mecánicos por lo que actualmente no se utiliza como indicador de actividad inflamatoria<sup>3</sup>. La detección de la sinovitis persistente tiene relación directa con daño estructural y funcional articular, por lo cual es de vital importancia contar con instrumentos diagnósticos que permitan evaluar la presencia o ausencia de sinovitis desde el punto de vista pronóstico y terapéutico<sup>4</sup>.

El tratamiento de la AR está dirigido al control de la respuesta inflamatoria, disminuyendo la progresión del daño

articular, llevando al paciente a remisión o a un estado de baja actividad de la enfermedad de manera sostenida, evaluable por medio de herramientas clinimétricas (DAS, DAS28, criterios remisión ACR, SDAI).

Para controlar la enfermedad se emplean terapias como los DMARD (medicamentos modificadores de la enfermedad, por sus siglas en inglés) y los biológicos. Su elección depende del grado de actividad de la enfermedad y la respuesta a tratamientos previos<sup>5</sup>.

Para alcanzar con éxito este objetivo se realiza la cuantificación temprana y objetiva de la inflamación por pruebas de laboratorio y hallazgos clínicos, los cuales dirigen el ajuste del tratamiento durante el curso de la enfermedad<sup>6,7</sup>.

La medición de la remisión se basa en marcadores subrogados de inflamación tales como el conteo articular, la escala de actividad (DAS por sus siglas en inglés y el DAS28), el índice de actividad de la enfermedad simplificado (SDAI por sus siglas en inglés, etc.), propuestos por el Colegio Americano de Reumatología (ACR por sus siglas en inglés) y la liga Europea contra el Reumatismo (EULAR)<sup>2,8</sup>.

En este sentido, se espera que en la AR la remisión se traduzca en el retorno a la normalidad de los componentes inflamatorios, logrando preservar la función articular a través de la detención del daño articular, lo que busca impactar la calidad de vida de los pacientes.

Sin embargo, a pesar de lograrse la remisión clínica el daño estructural continúa progresando, una posibilidad para

explicar este fenómeno es la presencia de una sinovitis subclínica detectada por imágenes.

Esta última se ha asociado con daño estructural radiológico progresivo, desenlaces adversos clínicos y funcionales en AR en remisión, independiente de la escala y criterios de remisión usados<sup>2,6,7,9-11</sup>.

La US ha demostrado buen rendimiento diagnóstico de sinovitis persistente, comparada con el examen físico e incluso con la artroscopia que es el estándar de oro en pacientes con enfermedad articular avanzada, demostrando ser un instrumento con buena validez y reproducibilidad como lo demuestra un estudio de cohorte de 60 pacientes con diferentes artropatías inflamatorias en rodillas: sensibilidad 98 vs. 85%, especificidad 88 vs. 25%, precisión 97 vs. 77%, valor predictivo positivo 98 vs. 88%, valor predictivo negativo 88 vs. 20% para la detección de sinovitis, esto en pacientes con enfermedad establecida, pero el panorama para el diagnóstico de la enfermedad temprana aún no se ha dilucidado<sup>3,12-17</sup>. En diferentes estudios se ha confirmado el buen rendimiento de esta prueba, su correlación con la progresión radiológica y la capacidad de predicción de desarrollo de erosiones subsecuentes. Sin embargo, no se ha establecido la prevalencia de sinovitis subclínica mediante valoración ecográfica (HS en EG y presencia de señal DP en los diferentes estudios que han evaluado pacientes con AR en remisión y si esta se ve afectada por: el tipo de escala de clinimetría utilizada, el criterio de definición de remisión y la variabilidad intra- e interobservador de la prueba)<sup>18-22</sup>.

Por lo planteado anteriormente, desarrollamos una revisión sistemática de la literatura que incluyó estudios de cohorte de pacientes con AR en remisión, con el fin de determinar la prevalencia de sinovitis subclínica mediante ecografía articular por HS en EG o por la presencia de señal DP. También se analizaron vacíos importantes en el conocimiento de las cualidades métricas de esta herramienta diagnóstica no invasiva.

## Materiales y métodos

Se realizó una revisión sistemática de la literatura de bases de datos electrónicas con el fin de identificar los estudios de cohorte que determinen la prevalencia de actividad subclínica por ecografía tanto en EG como en DP, determinada por la presencia de HS por EG y positividad de señal DP de pacientes con AR en remisión clínica. La población objeto fueron individuos mayores de 18 años con diagnóstico de AR en remisión clínica definida por reumatólogo tratante o por puntajes clínicos (DAS < 1,6, DAS28 < 2,6 o SDAI < 3,3), o por criterios del consenso del ACR y EULAR. Se excluyeron estudios en menores de 18 años y cohortes en publicaciones duplicadas.

Se realizó una búsqueda exhaustiva y reproducible de trabajos originales en bases de datos electrónicas relacionadas con salud: *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)*, *Biomed Central* y mediante la técnica PICO lingüística disponible en: <http://babelmesh.nlm.nih.gov/pico.php?in1=SPA> utilizando términos en español. Se utilizaron términos MESH para la base de datos de *PubMed* y Emtree para *EMBASE* que incluyeron «Arthritis, Rheumatoid» y «Ultrasonography» o «Ultrasonography, Doppler,

*Pulsed*» y «Remission induction». Para la base de datos *Pubmed* se utilizó ((«Arthritis, Rheumatoid»{Mesh}) AND [«Ultrasonography» {Mesh} OR «ultrasonography» {Subheading}] OR «Ultrasonography, Doppler, Pulsed»{Mesh}) AND «Remission Induction»{Mesh}). Esta búsqueda se realizó sin filtro de idioma y límite de fecha hasta el 2 de marzo de 2014. Se restringió la búsqueda a humanos y estudios de cohorte. Además se utilizó la estrategia de agrupamiento retrógrado (búsqueda en las referencias de los artículos recuperados y revisiones pertinentes).

Dos revisores independientes realizaron la búsqueda en las bases de datos seleccionadas por título y resumen, quienes resolvieron las divergencias por consenso y luego, si eran potencialmente pertinentes, realizaron la revisión del artículo completo.

De los artículos seleccionados, mediante un formato de recolección se obtuvieron datos relevantes respecto a aspectos del diseño y de los sujetos incluidos, el protocolo de ultrasonido, el método de medida desarrollado o aplicado, el número de articulaciones valoradas, duración del protocolo y las medidas de rendimiento. También se evaluaron medidas de confiabilidad como la reproducibilidad intraobservador e interobservador con su respectivo Kappa cuando estuvo disponible. Se evaluó la validez interna y el riesgo de sesgo de los estudios mediante la plantilla de apreciación clínica de estudios de cohorte de Oxford. Se realizaron tablas descriptivas de las características de los pacientes incluidos en las cohortes, el protocolo de ultrasonido utilizado y la valoración metodológica de los estudios.

## Resultados

Se obtuvieron 69 resultados en las bases de datos electrónicas y 8 por agrupamiento retrógrado o por contacto con expertos (fig. 1). Se excluyeron 56 por título o resumen, 3 por estudios duplicados, uno por DAS28 con criterio de remisión < 3,2. Se incluyeron 13 estudios de cohorte para el análisis final (fig. 1). El tamaño muestral varió desde cohortes pequeñas piloto de 10 pacientes hasta 166 pacientes (tabla 1). En la tabla 1 se describen las características de los individuos incluidos en los estudios.

Las características técnicas de los transductores y las máquinas se reportaron consistentemente dentro de la metodología en 11 (85%) de los 13 estudios. Aspectos técnicos como la repetición de pulso, la frecuencia y la ganancia, son 3 de las características que se pueden configurar y alterar por el operador y que pueden cambiar la señal del DP, tan solo se reportaron en 4 (30,7%) de los 13 artículos.

Los hallazgos ecográficos utilizados para valorar la actividad inflamatoria fueron la presencia de HS y la presencia de vascularidad aumentada por medio de señal Doppler, según las definiciones del Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials:

Hipertrofia sinovial grado 0: ausente; grado 1: leve; grado 2: moderado; grado 3: marcada. Señal DP grado 0: ausencia de señal (no flujo sinovial); grado 1: presencia de un vaso en una articulación pequeña y hasta 3 vasos en una articulación grande; grado 2: presencia más de 3 vasos en menos del 50%

**Tabla 1 – Características basales de los pacientes en las diferentes cohortes**

Autor y año	Número pacientes	Edad media y rango en años	Duración media AR	Tratamiento DMARD/ biológicos	Definición de remisión para inclusión en estudio	Duración media remisión	Media DAS28; SDAI <sup>a</sup>
Brown AK et al. 2006 <sup>46</sup>	107 pacientes AR vs. 17 controles normales	56 (23-81)	7 meses (2-38)	DMARD; biológicos	Reumatólogo tratante, DAS28, SDAI, criterios remisión ACR	22 meses (6-144)	DAS28: 2,5 (0,64-5,42)
Wakerfield et al. 2007 <sup>47</sup>	10	52,5 (21-78)	0,5 años (3-11 meses)	anti-TNF + MTX	DAS28 <2,6; pacientes tenían enfermedad activa al tiempo de inclusión	Alcanzaron remisión: media 14 semanas	DAS28: basal 6,02
Saleem et al. 2009 <sup>28</sup>	100: TC: 50; DMARD: 50	TC: 55 (43-60); DMARD: 59 (47-69)	TC: 10 años (120 meses) DMARD: (90 meses) 7,5 años	2 grupos: Combinado: MTX + anti-TNF y DMARD	DAS28 <2,6	Combinado: 1,08 (13 meses); DMARD: 1,5 (18 meses)	DAS28 combinado: 1,65 DAS28 DMARD: 1,78 DMARD SDAI combinado: 2,50 SDAI DMARD: 3,25 DAS: 3,5 ±1
Sciré et al. 2009 <sup>48</sup>	106 ART (solamente 43 alcanzaron remisión)	59,5 (±14,4)	0,31 años (3,8 meses ± 2,8)	DMARD	DAS < 1,6	NE	DAS28: 2,12 (0,29-4,49); SDAI: 7,7 (1-63,9)
Balsa et al. 2010 <sup>49</sup>	97 pacientes AR (16 controles mujeres con OP)	56 (18-82)	5,9 años (1-18)	DMARD, biológico	Definido por reumatólogo tratante, DAS28 (<2,6 y 2,4) y SDAI (5 y 3,3)	NE	DAS28 ART: 1,8 (1,49-2,14) ARE: 1,78 (1,10-2,19)
Saleem et al. 2010 <sup>50</sup>	47 (27 ART, 20 ARE)	ART: 50 (22-65) ARE: 57 (28-68)	ART: 1,58 (19 meses), ARE: 10 años (120 meses)	Todos los DMARD y anti-TNF	DAS28 < 2,6	8 meses (6-17) tratamiento temprano 12 meses (12-17) tratamiento tardío	DAS28 ART: 1,8 (1,49-2,14) ARE: 1,78 (1,10-2,19)
Peluso et al. 2011 <sup>26</sup>	94 (48 temprana y 46 ARE), 20 controles	51,4 (±13,4)	Temprana 6,9 meses ± 3; ARE: 9,9 años: 118,9 meses ± 71,9	DMARD o anti-TNF	DAS < 1,6	NE	Media DAS 1,1 ± 0,4

Tabla 1 – (continuación)

Autor y año	Número pacientes	Edad media y rango en años	Duración media AR	Tratamiento DMARD/ biológicos	Definición de remisión para inclusión en estudio	Duración media remisión	Media DAS28; SDAI <sup>a</sup>
Spinella et al. 2012 <sup>27</sup>	54 (44 mujeres; 10 hombres)	NE	NE	DMARD 42% (MTX anti-TNF (solo o combinado) 54% No tratamiento: 4% DMARD (MTX)	DAS28	6 meses	Todos <2,6 media NE
Naredo et al. 2012 <sup>24</sup>	67 (50 mujeres; 17 hombres)	60,3 (28-81)	7,5 (2- > 20)		Por reumatólogo tratante, DAS28, SDAI	NE	2,3 (0,5-5,4), 7,5 (0-37)
Sakellariou et al. 2013 <sup>51</sup>	166 (121 mujeres; 45 hombres)	60 (50-72)	1,3 años (16 meses)	DMARD no biológico	SDAI, DAS <1,6 DAS28 <2,0. DAS28 <2,6. Criterios remisión ACR/EULAR CDAI <2,8 SDAI DAS28	NE Cohorte pacientes ART tras 12 meses de tratamiento: incluía AR activa y en remisión NE	NE DAS <1,6 (43,3%) DAS28 <2,0 (13,2%) DAS <2,6 (33,7%) SDAI (16,8%) ACR/EULAR (13,8%) Remisión: 1,0±0,9 SDAI: 1,4±0,9 DAS28: 2,2±0,5 AR activa: CDAI: 11,2 ±8,1 SDAI: 11,8±8,1 DAS28: 3,8±1,1
Gärtner et al. 2013 <sup>25</sup>	90 (60 AR en remisión; 47 mujeres; 13 hombres, 30 AR activa: mujeres: 23, hombres: 7)	Remisión: 60,1 (±10,8) AR activa: 60,1 (±11,3)	9,4 años	Sin restricción de tratamiento			
Yoshimi et al. 2013 <sup>52</sup>	31 pacientes (mujeres: 27, hombres: 4)	55,2±13,4	5,0 años (2,5-16 años)	Sin restricción de tratamiento	DAS28 VSG < 2,6 DAS28 PCR < 2,3	1 años 4 meses (2 meses-6 años)	DAS28-VSG: 2,06±0,63 DAS28-PCR: 1,58±0,47 DAS28: 5,0±1,1
Dale et al. 2014 <sup>45</sup>	53 pacientes ART (mujeres: 30; hombres: 23)	NE	5,1 meses ± 2,8	DMARD Anti-TNF	DAS28 SDAI	NE	

ACR: Colegio Americano de Reumatología; anti-TNF: anti-factor de necrosis tumoral; AR: artritis reumatoide; ARE: artritis establecida; ART: artritis temprana; DAS: Disease Activity Score; DAS28: Disease Activity Score 28 articulaciones; DMARD: drogas modificadoras de la enfermedad; MTX: metotrexate; NE: no especificado; Op: osteoporosis; SDAI: Simplified Disease Activity Index; TC: tratamiento combinado.

<sup>a</sup> Rangos cuando estaban disponibles.

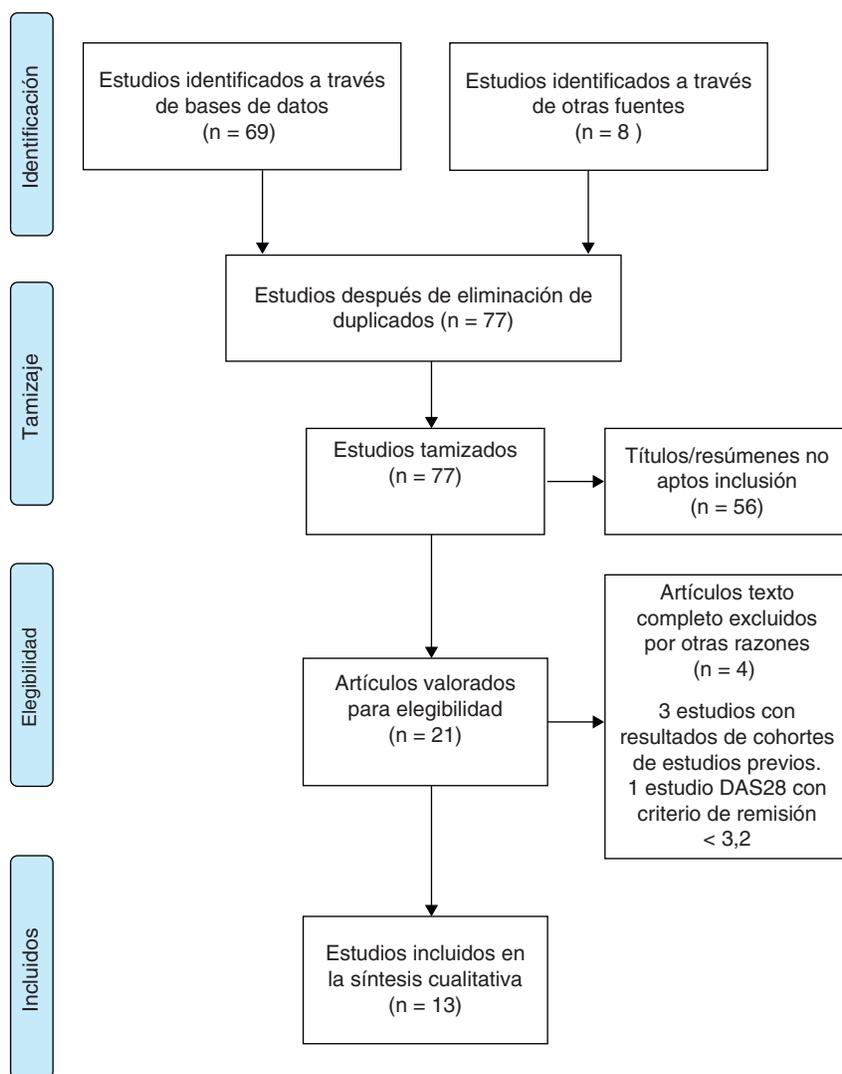


Figura 1 – Flujograma de la revisión sistemática de la literatura.

de la cavidad sinovial; grado 3: compromiso de más del 50% de la cavidad sinovial<sup>23</sup>.

Las herramientas clinimétricas utilizadas fueron: DAS en 3 estudios, DAS28 en 11 estudios y el SDAI en 7 estudios. Es de particular interés recalcar que en los estudios donde el criterio de remisión fue determinado por criterio del reumatólogo o por DAS28, la media del índice SDAI calculado estaba por fuera del rango normal considerado como remisión (tabla 1).

El protocolo del número de articulaciones evaluadas fue variable entre los estudios, oscilando entre 5 articulaciones (muñeca dominante y 2-5 MCP) y 44 articulaciones, con una duración del protocolo que osciló entre 30 y 60 minutos (incluyendo diligenciamiento de documentación). En el estudio de Naredo et al., se encontró que el protocolo abreviado de 5 articulaciones y el de 12 articulaciones tenían mayor correlación con el método exhaustivo<sup>24</sup> (tablas 2 y 3).

Evaluaciones adicionales pronósticas de la AR, como la presencia de erosiones óseas fue reportada en 5 estudios; seropositividad para el factor reumatoide y anticuerpos antipéptido citrulinado fueron reportados en 13 y 9 estudios respectivamente; así como la valoración del epítipo

compartido en 2 estudios. El desenlace funcional valorado por HAQ (del inglés *Health Assessment Questionnaire*) fue reportado en 3 estudios.

En el estudio de Gärdner et al., se realizó el CDAI sonográfico (sCDAI) en el cual se reemplazó el conteo articular de 22 articulaciones valoradas por US (muñecas, IFP, MCP) y 6 de manera clínica (codos, hombros y rodillas) y se calculó según el número de articulaciones activas por US más las clínicamente inflamadas, las clínicamente dolorosas, la valoración global del paciente y actividad global valorada por el evaluador. Cuando se incluyeron todas las articulaciones que demostraron signos de sinovitis en US (HS o DP  $\geq 1$ ) el sCDAI era sustancialmente mayor con una media de 15,7 versus la media de 2,8. Cuando se analizó HS y DP  $\geq 1$  la media de sCDAI fue 5,4 y cuando se incluyeron criterios de actividad más estrictos (solo DP grado 3) no hubo diferencia en las medias de los resultados del sCDAI (1,0 versus 1,1 para el CDAI) lo que indicó un comportamiento similar. Cabe resaltar que este estudio puede estar sesgado pues plantea sus propias definiciones de: sinovitis activa, remisión por US y sinovitis inactiva que difiere de los otros estudios<sup>25</sup>.

**Tabla 2 – Características de los protocolos de evaluación articular por ultrasonido de las diferentes cohortes incluidas en la revisión**

Autor	Articulaciones evaluadas	Escala utilizada y definición remisión imaginológica	Confiabilidad intraobservador	Confiabilidad interobservador	Tiempo de escaneo	Señal doppler + pacientes en remisión (%)	Hipertrofia sinovial escala de grises + pacientes en remisión (%)
Brown et al. 2006 <sup>46</sup>	5 articulaciones: muñeca dominante y 2-5 MCF	Escala semicuantitativa 0-3, no definieron remisión imaginológica	K: 0,60 HS, K: 0,62 PD	K: 0,6 para ambos; CCI HS 0,57 para HS	30 min	43%	73%
Wakerfield et al. 2007 <sup>47</sup>	42 articulaciones: hombros, codos, muñecas, MCF, IFP, rodillas, tobillos, MTF	Escala total imaginológica de HS y DP: 0	NE	NE	50 min	15,2%	50,7%
Saleem et al. 2009 <sup>28</sup>	5 articulaciones; muñeca dominante y 2-5 MCF	Escala semicuantitativa, escala total HS y DP: 0	NE	K: 0,62 combinación 1 evaluador, DMARD 2 evaluadores K: 0,40 y 0,59	30 min	Remisión <12 meses: TC DP: 23%; DMARD PD: 10% remisión ≥12 meses TC DP:14%; DMARD DP:14% 41%	Remisión <12 meses: TC HS: 70%; DMARD HS: 42% remisión ≥12 meses TC HS:46%; DMARD HS:40% 95%
Sciré et al. 2009 <sup>48</sup>	44 articulaciones	Escala semicuantitativa Escala total HS y DP: 0	K HS:0,8K DP: 0,9 ICC HS: 0,9 DP: 0,9	K HS:0,6; K DP:0,8; CCI HS:0,8; CCI DP: 0,9	60 min		
Balsa et al. 2010 <sup>49</sup>	42 articulaciones: hombros, codos, muñecas, MCF, IFP, rodillas, tobillos, MTF	Escala semicuantitativa Escala total HS y DP: 0	ICC DS: 0,90 p < 0,001 HS: 0,71 K:1	CCI DP:0,92; CCI HS: 0,58; K: 0,6	45 min	42 art: 42,3%; 28 art: 36,1%	42 art 94,8%; 28 art: 87,6%
Saleem et al. 2010 <sup>50</sup>	5 articulaciones; muñeca dominante y 2-5 MCF	Escala semicuantitativa remisión imaginológica: ausencia HS y DP	NE	NE	30 min	Inicial: 35% t tardía: 45%	Inicial: 85% tardía: 90%
Peluso et al. 2011 <sup>26</sup>	10 articulaciones: (12 áreas articulares): MCF bilateral 2-3, IFP 2-3, muñeca (2 regiones)	3 definiciones: sinovitis activa: (HS y DP); remisión US: no HS o DP; sinovitis inactiva: HS pero no DP	NE	NE	NE	ART: 41%; ARE: 30,4%	ART: 14,6%; ARE: 52,2%

Tabla 2 – (continuación)

Autor	Articulaciones evaluadas	Escala utilizada y definición remisión imaginológica	Confiabilidad intraobservador	Confiabilidad interobservador	Tiempo de escaneo	Señal doppler + pacientes en remisión (%)	Hipertrofia sinovial escala de grises + pacientes en remisión (%)
Spinella et al. 2012 <sup>27</sup>	3 articulaciones (6 áreas articulares): MCF bilateral, IFP 2-3, muñeca (2 regiones)	Escala semicuantitativa Escala global HS y DP: 0	NE	NE	NE	50%	NE 33,3% todos los parámetros positivos 64,8% algún parámetro positivo DAS28: 87,8%, SDAI <3,3: 81,8%
Naredo et al. 2012 <sup>24</sup>	44 articulaciones (se calcularon modelos para articulaciones grandes, muñeca y mano; muñeca y mano reducida; muñeca MCF, tobillo-MTF, 6, 7, 12 articulaciones)	Escala semicuantitativa Escala global HS y DP: 0	NE	NE	22-30	DAS28: 46,3%; SDAI <3,3: 36,4%	
Sakellariou et al. 2013 <sup>1</sup>	6 articulaciones: muñecas, MCF 1-5 Bilaterales	Escala semicuantitativa EG y DP	NE	NE	NE	DAS <1,6: 13,3%; DAS <2,6: 7,8%; DAS <2,0: 1,8%; SDAI (1,8%); ACR/EULAR: (1,2%) 20,4%	NE
Gärtner et al. 2013 <sup>25</sup>	11 articulaciones IFP, MCF, muñecas Bilaterales	Escala semicuantitativa EG y DP	ICC: 0,978 (0,972 para EG y 0,665 para DP)	ICC: 0,856 (0,837 para EG y 0,762 para DP)	NE		60,2% (79,3% HS grado 1; 16,9% grado 2; 3,8% grado 3) NE Media
Yoshimi et al. 2013 <sup>52</sup>	11 articulaciones IFP, MCF, muñecas Bilaterales	Escala semicuantitativa EG y DP	ICC DP 0,99 (0,98-0,99) IC 95%	Kappa Interobservador 0,92	NE	64,5% (54,8% ≥ 2)	NE Media
Dale et al. 2013 <sup>45</sup>	14 articulaciones (2-3 IFP, MCF, muñeca, 2 y 5 MTF, bilaterales)	Escala semicuantitativa EG y DP	NE	NE	NE	24%	NE

AR: artritis reumatoide; ARE: artritis establecida; ART: artritis temprana; CCI: coeficiente de correlación intraclass; DAS: Disease Activity Score; DAS28: Disease Activity Score 28 articulaciones; DMARD: drogas modificadoras de la enfermedad; EG: escala de grises; HS: hipertrofia sinovial; IFP: interfalángicas proximales; K: índice Kappa; MCF: metacarpofalángicas; MTF: metatarsfalángicas; NA: no aplica; NE: no especificado; OP: osteoporosis; SDAI: Simplified Disease Activity Index; TC: tratamiento combinado.

**Tabla 3 – Aspectos metodológicos y la valoración de sesgos de los diferentes estudios**

Autor	Tipo de estudio	Mala clasificación	Seguimiento	Riesgo de sesgos selección	Sesgo publicación	Debilidades	Pruebas estadísticas	Resultados reportados en la publicación original
Brown et al. 2006 <sup>46</sup>	Cohorte prospectiva controlada	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Población control más grande y adulta	Mann-Whitney; Kruskal-Wallis	Pacientes que no cumplían criterios remisión ACR o DAS28 tenían >HS
Wakerfield et al. 2007 <sup>47</sup>	Cohorte prospectiva	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	?	<input type="radio"/>	Número pequeño de pacientes	Correlación de Spearman	Tendencia a la correlación positiva entre DAS28 y tiempo para alcanzar remisión ( $t = 0,627$ , $p = 0,071$ ), correlación negativa entre DAS28 y el tiempo en remisión clínica ( $t = -0,665$ , $p = 0,036$ )
Saleem et al. 2009 <sup>28</sup>	Cohorte transversal casos y controles	<input type="radio"/>	NA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Sesgo de selección por diferencias entre la duración enfermedad entre los 2 grupos. Uso de 2 máquinas	Mann-Whitney; Kruskal-Wallis	Correlación entre HS/DP y tiempo de remisión fue $r = -0,221$ y $r = -0,289$ , respectivamente. La proporción de remisión de acuerdo con la imagenología en pacientes con tratamiento combinación vs. DMARD no fue significativamente diferente (10 vs. 16% respectivamente) tratamiento combinación tuvo más HS ( $p < 0,001$ ) pero actividad power doppler similar (48 vs. 60%; $p = 0,229$ ) en cualquier articulación vs. DMARD. No afectado por estratificación para duración o remisión enfermedad
Sciré et al. 2009 <sup>48</sup>	Estudio de cohorte prospectivo	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	Población utilizada: pacientes AR y pacientes con poliartritis indiferenciada	Test-t pareado Correlación de Spearman o Pearson	DAS en remisión más alto en quienes tuvieron recaída corto plazo (media $1,4 \pm 0,2$ vs. $1 \pm 0,3$ , $p < 0,05$ ). DP y conteo por US fue mayor en quienes recayeron (media: DP score $1(1-2,5)$ vs. $0(0-0)$ media conteo US $6(11-13)$ vs. $2(4-6,75)$ (todos $p < 0,05$ ). Positividad señal DP en al menos un sitio fue el mayor predictor de recaída en pacientes en remisión OR: 12,8 (1,6-103,5 IC 95%)

Tabla 3 – (continuación)

Autor	Tipo de estudio	Mala clasificación	Seguimiento	Riesgo de sesgos selección	Sesgo publicación	Debilidades	Pruebas estadísticas	Resultados reportados en la publicación original
Balsa et al. 2010 <sup>49</sup>	Estudio de cohorte prospectivo	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	Criterio de remisión por reumatólogo posible sesgo de selección	Correlación de Spearman o Pearson	Correlación débil entre número de articulaciones inflamadas y con señal DP para 28 ( $r = 0,01$ ) y 42 articulaciones ( $r = 0,23$ , $p = 0,01$ ) y con score DP ( $r = 0,24$ , $p = 0,09$ ); correlación entre SDAI y articulaciones con DP en conteos de 28 y 42 ( $r = 0,25$ ; $p = 0,007$ y $r = 0,27$ ; $p = 0,003$ respectivamente) y el score DP ( $r = 0,26$ ; $p = 0,005$ y $r = 0,29$ ; $p = 0,002$ respectivamente) Correlación DAS28 solo con DP conteo 28 ( $r = 0,17$ , $p = 0,042$ para el número de articulaciones con DP; $r = 0,17$ , $p = 0,043$ con DP score)
Saleem et al. 2010 <sup>50</sup>	Cohorte prospectivo controlado	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Pérdida de datos. Pequeño número de datos con que se hizo el análisis multivariado	Mann-Whitney	Pacientes tratamiento temprano vs. retardado tuvieron HS 85 y 90% respectivamente; tratamiento temprano menos scores HS (media 5 vs. 12, $p = 0,02$ ); 35 y 45% DP respectivamente, no se notaron diferencias
Peluso et al. 2011 <sup>26</sup>	Cohorte prospectivo controlado	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	No fue hecho con un ecógrafo de alta calidad	Correlación de Spearman o Pearson	En la cohorte de ART y ARE la HS por escala de grises y el US DP correlacionaron con conteo de inflamadas ( $r = 0,25$ , $p = 0,05$ y $r = 0,21$ , $p = 0,40$ , respectivamente) y con duración enfermedad ( $r = 0,47$ , $p < 0,0001$ y $r = 0,48$ , $p < 0,0001$ , respectivamente). La única variable relacionada con remisión sostenida fue enfermedad temprana (OR 13,6, 95% IC 3,4 - 54,0).
Spinella et al. 2012 <sup>27</sup>	Corte transversal	<input checked="" type="radio"/>	NA	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	Grandes deficiencias metodológicas en análisis estadístico de los datos, no especificación test estadísticos utilizados	NE	18 pacientes (33,3%) un hallazgo positivo en todos los parámetros (HS, DP, DA); 35 pacientes (64,8%) al menos un parámetro positivo (HS, DP, DA); 19 pacientes (35,2%) con remisión clínica y parámetros negativos. No correlación entre positividad DP y seropositividad de los pacientes (FR y anti-CCP) No diferencia significativa con respecto a la terapia (anti-TNF o DMARD)

Tabla 3 – (continuación)

Autor	Tipo de estudio	Mala clasificación	Seguimiento	Riesgo de sesgos selección	Sesgo publicación	Debilidades	Pruebas estadísticas	Resultados reportados en la publicación original
Naredo et al. 2012 <sup>24</sup>	Corte transversal	●	NA	●	●	Tamaño de muestra en remisión por SDAI	Correlación de Spearman o Pearson	Valoración DP US reducida: muñeca, 2da-5ta MCF, tobillo 2da-5ta MTF con DAS28 <2.6 y SDAI para 44 articulaciones fue (r = 0,99 p = <0,01) y (r = 1,00 p = 0,01) respectivamente. DP para 12 articulaciones con DAS28 <2,6 y SDAI < 3,3 fue (0,93) y (0,89) respectivamente. La valoración muñeca-MCF-tobillo MTF mostró la mayor sensibilidad para detectar HS y DP en pacientes en remisión comparado con el método exhaustivo
Sakellariou et al. 2013 <sup>51</sup>	Cohorte prospectiva	●	○	●	●	Baja proporción de pacientes que cumplían criterios de remisión dentro de la cohorte que afecta los estimados puntuales	Chi <sup>2</sup> Kappa Análisis longitudinal con cálculo de LR+	Basalmente todos los criterios de remisión se asociaron con baja discapacidad funcional y ausencia de DP, excepto el DAS. Capacidad predictiva para ausencia de DP: LR+ DAS28 <2,6: 1,66 (1,03-2,66) p = 0,03 LR+ DAS28 <2,0: 2,53 (1,00-6,42) p = 0,04 LR+ DAS <1,6: 1,04 (0,71-1,53) p = 0,80 LR+ SDAI: 6,46 (1,95-21,34) p = 0,0003 LR+ ACR/EULAR: 5,07 (1,49-17,29) p = 0,003
Gärtner et al. 2013 <sup>25</sup>	Cohorte prospectiva	●	○	●	○	Gran pérdida de pacientes en el seguimiento	Test-T Chi <sup>2</sup> Kappa Correlación de Spearman	Concordancia entre conteo articular US y clínico: (k:0.011) con criterios de US más estrictos (EG y DP ≥ 2 K = 0,22) Especificidad conteo articular 99-100% articulaciones activas por US. Sensibilidad EG y DP ≥ 1: 2%; EG y DP >3: 25%; EG o DP: 16%. Pacientes con DP grado 3 tuvieron escalas HAQ-DI mayores en comparación con los pacientes con DP de bajo grado (0,45 ± 0,62 vs. 0,20 ± 0,35)

Tabla 3 – (continuación)

Autor	Tipo de estudio	Mala clasificación	Seguimiento	Riesgo de sesgos selección	Sesgo publicación	Debilidades	Pruebas estadísticas	Resultados reportados en la publicación original
Yoshimi et al. 2013 <sup>52</sup>	Cohorte prospectiva	●	○	●	○	Muestra pequeña de pacientes -pérdida de 9 pacientes en el seguimiento (4 por pérdida, 5 por actividad enfermedad)	Test-T Test de Mann-Whitney Test de probabilidad de Fisher	El score DP total fue significativamente mayor en pacientes con progresión radiográfica que en aquellos sin progresión (6,00 ± 6,44 vs. 0,87 ± 1,15; p= 0,0011) Hubo particularmente una gran diferencia en la tasa de articulaciones con DP score ≥2 entre casos que progresaron (9,1%) y que no progresaron (0,9%; p= 1,8 × 10 <sup>-5</sup> ). Pacientes con score de DP de 0 o 1 ninguno progreso. No asociación score EG con progresión radiográfica,
Dale et al. 2014 <sup>45</sup>	Cohorte prospectiva	●	?	●	○	Cohorte de pacientes con ART que incluía una pequeña proporción de pacientes en remisión, no valoración por pacientes sino por evaluaciones ultrasonográficas en diferentes estadios de actividad.	NE	369 valoraciones por US en pacientes con DAS28 < 2,6; 66 (24%) de estas identificaron actividad. Acuerdo entre SDAI remisión y US: 76%, señal DP positiva (≥2 articulaciones): 16 (24%); 45 valoraciones en pacientes con DAS28 ≤ 3,2- < 5,1 y conteo articular ≤ 1: 15 (33%) de estas valoraciones confirmaba actividad. En 120 (29%) ocasiones el US contradujo el DAS28 y llevó a modificaciones en el tratamiento,

● Buena calidad (bajo riesgo de sesgos); ○ calidad menor (riesgo aumentado de sesgos); ? calidad incierta (riesgo incierto de sesgos).

AR: artritis reumatoide; ARE: artritis establecida; ART: artritis temprana; DA: distensión articular; DAS: Disease Activity Score; DAS28: Disease Activity Score 28 articulaciones; DMARD: drogas modificadoras de la enfermedad; DP: Power Doppler; HS: hipertrofia sinovial; IFP: interfalángicas proximales; MCF: metacarpofalángicas; MTF: metatarsfalángicas; NE: no especificado; SDAI: Simplified Disease Activity Index; Tto: tratamiento.

En uno de los estudios se observó un 47% de recaídas en los siguientes 12 meses en los pacientes con presencia de señal DP que se encontraban en remisión clínica, comparados con el 20% de recaídas observadas en los pacientes con señal DP negativa ( $p = 0,009$ )<sup>26</sup>.

No hubo diferencias significativas en cuanto a frecuencia de pacientes con DP positivo en los estudios que evaluaron el tratamiento de combinación DMARD y DMARD más terapia biológica (principalmente anti-TNF $\alpha$ ) en comparación con terapia DMARD simple, lo cual indica que lo relevante del tratamiento es alcanzar remisión sea con monoterapia o en combinación<sup>27,28</sup>.

## Discusión

Los avances en el manejo de la AR han resultado en un mejor desenlace para los pacientes, haciendo de la remisión clínica una meta posible. Esto ha generado un cambio del método de evaluación de la remisión en pacientes con AR, pasando de criterios clínicos a clinimétricos de rigurosidad progresiva<sup>29-31</sup>.

Existen varias definiciones de remisión clínica de acuerdo con la herramienta clinimétrica utilizada (DAS, DAS28, criterios ACR, SDAI) en los diferentes estudios clínicos<sup>7,32</sup>. De todos los índices clínicos, la clasificación de remisión basada en el DAS y su versión abreviada el DAS28 son las más utilizadas. Pero cuando se evalúa el desenlace de correlación con los hallazgos ecográficos, el SDAI fue el que mejor correlación presentó<sup>32-35</sup>. Se considera que un DAS < 1,6 y el SDAI < 3,3 son unos criterios de remisión mucho más estrictos que un DAS 28 < 2,6<sup>36</sup>.

Se ha descrito que hasta un 20% de los pacientes en remisión, calculada por el DAS28, pueden tener 2 o más articulaciones inflamadas y que el número de articulaciones dolorosas puede llegar a ser superior a 5. Esto reduce su credibilidad y sugiere que muchos pacientes en estado de remisión definido por el DAS28, tienen un estado de baja actividad<sup>37,38</sup>. El SDAI es un índice que emplea 5 variables (número de articulaciones dolorosas e inflamadas con 28 articulaciones, valoración de la actividad por el paciente y el médico, en una escala de 0 a 10 y la proteína C reactiva en mg/dl). Este índice se correlaciona muy bien con el DAS28, la discapacidad y la progresión del daño estructural en pacientes con enfermedad activa. Sin embargo, la correlación con el DAS28 en los niveles de remisión no es tan buena. Conceptualmente, este índice es mejor que el DAS28 para definir remisión, ya que permite un máximo de 2 articulaciones dolorosas, 2 articulaciones inflamadas o una dolorosa más una inflamada, lo que produce menos falsos positivos. Adicionalmente, tiene valores medios de dolor, valoración de actividad por el paciente y el médico menores que con el DAS28 y obtiene frecuencias de remisión menores que con este último<sup>32,35,38,39</sup>.

Además, incluye la PCR en vez de la velocidad de sedimentación globular, que es más sensible y específica de inflamación, es menos dependiente de otras situaciones como la edad, el sexo o las características morfológicas o cualitativas de la sangre<sup>39</sup>.

Teniendo en cuenta lo anterior, los estudios analizados en esta revisión sistemática muestran que entre los pacientes

con AR en remisión por clinimetría, valorados por ecografía articular, existe actividad inflamatoria en un grado variable, documentada por la presencia de HS en EG en el 14,6 a 95% de los pacientes y de 1,2 a 64,5% por señal DP. Esto sugiere la posibilidad de que exista discrepancia entre la remisión clínica y lo que se considera remisión imaginológica (ausencia de sinovitis) en la AR.

Los resultados aportan pruebas para considerar que los métodos actuales, clínicos y paraclínicos no necesariamente son indicadores de verdadera remisión inflamatoria y probablemente esto estaría relacionado con la progresión del daño estructural, descrita en los pacientes en remisión clínica.

El hallazgo más importante en la valoración ecográfica en EG es la presencia de HS, sin embargo, es importante tener certeza de que no se trate de un pannus crónico no activo, es aquí donde la señal Doppler y su grado permite discriminar y evaluar una verdadera actividad inflamatoria.

En cuanto a los estudios que compararon el tratamiento con DMARD convencionales y terapia biológica en particular con anti-TNF $\alpha$  (combinado con DMARD), pero con criterios de remisión clínica o clinimétrica similares, estos tienen tasas comparables de sinovitis detectable determinada como presencia de señal DP, lo que sugiere que estructuralmente es más importante alcanzar criterios de remisión clínica y por clinimetría sin importar el tipo de tratamiento usado, sea terapia DMARD o biológica, lo que lleva a suponer que es más importante alcanzar la remisión independientemente del tratamiento utilizado y que la terapia con anti-TNF no ofrece ventaja adicional en cuanto al desenlace de menores puntajes en el DP.

La sola presencia de positividad de la señal DP no debe interpretarse categóricamente como actividad de la enfermedad, debe tenerse en cuenta además el grado de señal presente en la articulación evaluada, dado que se ha documentado la presencia de señal grado 1 hasta en el 11% de las articulaciones de pacientes sin patología inflamatoria, que podrían corresponder a la presencia de vasos fisiológicos detectados por ecógrafos de alta sensibilidad (transductores de alta frecuencia 10-20MHz)<sup>40,41</sup>. Es aquí donde la distinción entre el nivel de señal que debe considerarse «normal» o «anormal» constituye una limitación de las escalas de la ultrasonografía actual, pues tanto los límites de detección como el rango de referencia para el DP en perfusión sinovial no han sido establecidos. Probablemente, tengan mayor correlación clínica si se consideran como patológicas las señales de DP mayores a 1<sup>25</sup>.

La reproducibilidad y la concordancia de los hallazgos del US, particularmente entre no radiólogos, es una consideración importante con una prueba que es potencialmente dependiente del operador. Este aspecto se convierte en su mayor desventaja, esto sin contar que tanto la interpretación, la exploración o adquisición de imágenes la realiza una misma persona. Con esto en mente, los estudios de confiabilidad de sinovitis semicuantitativa han demostrado, generalmente, niveles aceptables de acuerdo entre 2 lectores en las articulaciones de la mano, muñeca y rodillas, hallazgos que también se han demostrado en estudios de expertos ultrasonografistas, lo ideal para un método diagnóstico es que sean buenos (Kappa entre 0.61-0.80) o muy buenos (Kappa entre 0.81-1.0)<sup>3,23,42-44</sup>.

En los estudios de esta revisión la reproducibilidad y la fuerza de concordancia fueron buenas, en parte debido a la gran experiencia de los operadores como también al uso de una nomenclatura y semiología estándar en los diferentes estudios.

Se sugiere que la US puede tener utilidad en los pacientes con hallazgos de actividad inflamatoria subclínica para realizar cambios en el tratamiento farmacológico, tal y como lo demuestra el estudio TASER (Targeting Synovitis in Early Rheumatoid Arthritis) en el cual se realizaron cambios de tratamiento en el 29% de los pacientes y está pendiente la presentación de los resultados en cuanto a desenlaces clínicos<sup>45</sup>.

La ecografía articular muestra tener capacidad como instrumento predictor de recaída entre los pacientes con AR en remisión, lo que pudiera tener implicaciones muy importantes en ajustes de terapia, disminución de dosis de medicamentos y retiro de terapias en busca de una mejor relación de costo-efectividad.

Solo unos pocos estudios han investigado el papel de la US y el DP en pacientes con remisión clínica y la mayoría fueron realizados por un mismo grupo de investigadores, realizando varias evaluaciones sobre la misma cohorte, llevando a un consolidado de pacientes menor, redundancia de análisis y de datos, lo que nos llevó a excluir algunos estudios y a contactar a los investigadores.

En conclusión, en pacientes con AR en remisión por clinimetría puede existir actividad subclínica de la enfermedad confirmada por pruebas imaginológicas, tales como la ultrasonografía a través de la evaluación de la HS y el DP, siendo esta última más sensible en la detección de la actividad inflamatoria.

Pudiera estar esto relacionado con la progresión de la enfermedad a pesar de lograrse metas clínicas en algunos pacientes. Adicionalmente, la ecografía articular, en particular la señal DP, es predictora de recaída en seguimiento a 12 meses, lo que hace pensar que la ecografía musculoesquelética jugará un rol importante como instrumento optimizador de la terapia en AR.

Sin embargo, se requieren más estudios que evalúen el rendimiento de estas pruebas en el diagnóstico de la actividad subclínica de la enfermedad, estos deben tener un adecuado diseño metodológico y cálculo de la muestra según la prevalencia de la enfermedad.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Responsabilidades Éticas

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

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

### Agradecimientos

Agradecimientos a la doctora Diana Cristina Carrillo por la revisión y corrección de este manuscrito.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet Internet*. Elsevier Ltd; 2009 Feb 21 [citado 15 Jul 2014];373(9664):659-72. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19157532>
2. 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? *Ann Rheum Dis Internet*. 2012;17(6):799-803 [citado 31 Oct 2012]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22562979>
3. Brown AK. Using ultrasonography to facilitate best practice in diagnosis and management of RA. *Nat Rev Rheumatol Internet*. Nature Publishing Group; 2009 Dec [citado 7 Dic 2012];5(12):698-706. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19901917>
4. Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D, Astin P, Wakefield RJ, Gibbon WW, et al. Elucidation of the relationship between synovitis and bone damage: a randomized magnetic resonance imaging study of individual joints in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum Internet*. 2003;48(1):64-71 [citado 11 Dic 2012]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12528105>
5. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Dell JO, Winthrop K, Beukelman T. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;64(5):625-39.
6. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, 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;69(6):964-75.
7. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LHD, Funovits J, et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis Internet*. 2011;70(3):404-13 [citado 2012]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21292833>
8. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):631-7.
9. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon A, Lock P, Vallance R. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;354:263-9.
10. Brown A, Conaghan PG, Karim Z, Quinn MA, Ikea K, Peterfy CG, et al. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2958-67.
11. Colebatch AN, Edwards CJ, Østergaard M, van Der Heijde D, Balint PV, D'Agostino MA, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(6):804-14.
12. Karim Z, Wakefield RJ, Quinn M, Conaghan PG, Brown AK, Veale DJ, et al. Validation and reproducibility of

- ultrasonography in the detection of synovitis in the knee. A comparison with arthroscopy and clinical examination. *Arthritis Rheum.* 2004;50(2):387-94.
13. Grassi W. Clinical evaluation versus ultrasonography: who is the winner? *J Rheumatol.* 2003;30:908-9.
  14. Jain M, Samuels J. Musculoskeletal ultrasound as a diagnostic and prognostic tool in rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis Internet.* 2011;69(3):215-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22035431>.
  15. Wakefield RJ, Brown AK, O'Connor PJ, Emery P. Power Doppler sonography: improving disease activity assessment in inflammatory musculoskeletal disease. *Arthritis Rheum Internet.* 2003;48(2):285-8 [citado 17 Nov 2012]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12571834>.
  16. Estrach C, Thompson R. Why aren't we all doing ultrasound? *Rheumatology Internet.* 2009;(July):1019-20 [citado 20 Dic 2012]. Disponible en: <http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/48/9/1019.short>.
  17. McAlindon T, Kissin E, Nazarian L, Ranganath V, Prakash S, Taylor M, et al. American College of Rheumatology report on use of musculoskeletal ultrasonography in rheumatology clinical practice. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(11):1625-40.
  18. Teh J, Stevens K, Williamson L, Leung J, McNally E. Power Doppler ultrasound of rheumatoid synovitis: quantification of therapeutic response. *Br J Radiol.* 2003;76:875-9.
  19. Naredo E, Collado P, Cruz A, Palop MJ, Cabero F, Richi P, et al. Longitudinal power doppler ultrasonographic assessment of joint inflammatory activity in early rheumatoid arthritis: predictive value in disease activity and radiologic progression. *Arthritis Rheum.* 2007;57(1):116-24.
  20. Fukae J, Kon Y, Henmi M, Sakamoto F, Narita A, Shimizu M. Change on synovial vascularity in single finger joint assessed by power doppler sonography correlated with radiographic change in rheumatoid arthritis: comparative study of a novel quantitative score with a semiquantitative score. *Arthritis Care Res.* 2010;62:657-63.
  21. Naredo E, Moller I, Cruz A, Carmona L, Garrido J. Power Doppler ultrasonographic monitoring of response to anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis rheum.* 2008;58:2248-56.
  22. Patil P, Dasgupta B. Role of diagnostic ultrasound in the assessment of musculoskeletal diseases. *Ther Adv Musculoskel Dis.* 2012;4(5):341-55.
  23. Naredo E, Wakefield RJ, Iagnocco A, Terslev L, Filippucci E, Gandjbakhch F, et al. The OMERACT ultrasound task force—status and perspectives. *J Rheumatol Internet.* 2011;38(9):2063-7 [citado 16 Dic 2014]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21885518>.
  24. 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 Res (Hoboken) Internet.* 2012 [citado 25 Dic 2012]. Accepted Article doi: 10.1002/acr.21869. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23044729>.
  25. Gärtner M, Mandl P, Radner H, Supp G, Machold KP, Aletaha D, et al. Sonographic joint assessment in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2014;65(8):2005-14.
  26. Peluso G, Michelutti A, Bosello S, Gremese E, Tulusso B, Ferraccioli G. Clinical and ultrasonographic remission determines different chances of relapse in early and long standing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis Internet.* 2011;70(1):172-5 [citado 7 Dic 2012]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21097799>.
  27. Spinella A, Sandri G, Carpenito G, Belletti L, Teresa M. The discrepancy between clinical and ultrasonographic remission in rheumatoid arthritis is not related to therapy or autoantibody status. *Rheumatol Int.* 2012;32:3917-21.
  28. 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 Rheum Internet.* 2009;60(7):1915-22 [citado 25 Dic 2012]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19565512>.
  29. Saleem B, Brown A, 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. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:792-8.
  30. Van der Heijde D. Remission by imaging in rheumatoid arthritis: should this be the ultimate goal? *Ann Rheum Dis Internet.* 2012;71 Suppl 2(Suppl II):i89-92 [citado 29 Oct 2012]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22460147>.
  31. Saleem B, Brown AK, Quinn M, Karim Z, Hensor EM, Conaghan P, et al. Can flare be predicted in DMARD treated RA patients in remission, and is it important? A cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(8):1316-21.
  32. Balsa A. Defining remission in rheumatoid arthritis. *New ACR/EULAR criteria.* *Reumatol Clin Internet SEGO.* 2011;6(S3):S12-25 [citado 20 Dic 2012]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21794765>.
  33. Prevoo M, van Gestel AM, van T Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PM. Remission in a prospective study of patients with rheumatoid arthritis. American Rheumatism Association preliminary remission criteria in relation to the disease activity score. *Br J Rheumatol.* 1996;35(11):1101-5.
  34. Balsa A, Carmona L, González-Alvaro I, Belmonte M, Tena X, Sanmarti R. Value of disease activity score 28 (DAS28) and DAS28-3 compared to American College of Rheumatology defined remission in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31:40-6.
  35. Aletaha D, Ward M, Machold K, Nell V, Stamm T, Smolen J. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: Defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2625-36.
  36. Landewe R, Vander H, Vander L, Boers M. Twenty-eight joint counts invalidate the DAS28 remission definition owing to the omission of the lower extremity joints: a comparison with the original DAS remission. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:637-41.
  37. Makinen H, Kautiainen H, Hannonen P, Is Sokka T. DAS28 an appropriate tool to assess remission in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1410-3.
  38. Mierau M, Schoels M, Gonda G, Fuchs J, Aletaha D, Smolen J. Assessing remission in clinical practice. *Rheumatol.* 2007;46:975-9.
  39. Aletaha D, Smolen J. Remission of rheumatoid arthritis: should we care about definitions? *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24:S-51.
  40. Terslev L, Torp-Pedersen S, Bang N, Koenig MJ, Nielsen MB, Bliddal H. Doppler ultrasound findings in healthy wrists and finger joints before and after use of two different contrast agents. *Ann Rheum Dis Internet.* 2005;64(6):824-7 [citado 26 Ene 2014]. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1755519&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
  41. Terslev L, Torp-Pedersen S, Qvistgaard E, von der Recke P, Bliddal H. Doppler ultrasound findings in healthy wrists and finger joints. *Ann Rheum Dis Internet.* 2004;63(6):644-8 [citado 9 Mar 2014]. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1755031&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.

42. Karim Z, Wakefield RJ, Quinn M, Conaghan PG, Brown AK, Veale DJ, et al. Validation and reproducibility of ultrasonography in the detection of synovitis in the knee: a comparison with arthroscopy and clinical examination. *Arthritis Rheum.* 2004;50:387-94.
43. Scheel AK, Schmidt WA, Hermann KG, Bruyn GA, D'Agostino MA, Grassi W, et al. Interobserver reliability of rheumatologists performing musculoskeletal ultrasonography: results from a EULAR Train the trainers course. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1043-9.
44. Naredo E, Möller I, Morangues C, de Agustin JJ, Scheel AK, Grassi W, et al. Interobserver reliability in musculoskeletal ultrasonography: results from a Teach the Teachers rheumatologist course. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:14-9.
45. Dale J, Purves D, Connachie AMC, Innes IMC. Tightening Up? Impact of musculoskeletal ultrasound disease activity assessment on early rheumatoid arthritis patients treated using a treat to target strategy. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(1):19-26.
46. Brown AK, Quinn MA, Karim Z, Conaghan PG, Peterfy CG, Hensor E, et al. Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission: evidence from an imaging study may explain structural progression. *Arthritis Rheum Internet.* 2006;54(12):3761-73 [citado 12 Nov 2012]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17133543>.
47. Wakefield RJ, Freeston JE, Hensor EM, Bryer D, Quinn MA, Emery P. Delay in imaging versus clinical response: a rationale for prolonged treatment with anti-tumor necrosis factor medication in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum Internet.* 2007;57(8):1564-7 [citado 7 Dic 2012]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18050231>.
48. Scirè CA, Montecucco C, Codullo V, Epis O, Todoerti M, Caporali R. Ultrasonographic evaluation of joint involvement in early rheumatoid arthritis in clinical remission: power Doppler signal predicts short-term relapse. *Rheumatology (Oxford) Internet.* 2009;48(9):1092-7 [citado 7 Dic 2012]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19561156>.
49. Balsa A, de Miguel E, Castillo C, Peiteado D, Martín-Mola E. Superiority of SDAI over DAS-28 in assessment of remission in rheumatoid arthritis patients using power Doppler ultrasonography as a gold standard. *Rheumatology (Oxford) Internet.* 2010;49(4):683-90 [citado 25 Dic 2012]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20047979>.
50. Saleem B, Keen H, Goeb V, Parmar R, Nizam S, Hensor EM, et al. Patients with RA in remission on TNF blockers: when and in whom can TNF blocker therapy be stopped? *Ann Rheum Dis Internet.* 2010;69(9):1636-42 [citado 7 Dic 2012]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20421345>.
51. Sakellariou G, Scirè CA, Verstappen SMM, Montecucco C, Caporali R. In patients with early rheumatoid arthritis, the new ACR/EULAR definition of remission identifies patients with persistent absence of functional disability and suppression of ultrasonographic synovitis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:245-9.
52. Yoshimi R, Hama M, Takase K, Ihata A. Ultrasonography is a potent tool for the prediction of progressive joint destruction during clinical remission of rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2013;23:456-65.