



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

“ULTRASONOGRAFIA DE ALTA FRECUENCIA POWER-DOPPLER (PDUS) EN PACIENTES CON ARTRITIS DE RECIENTE Y MUY RECIENTE COMIENZO: ANALISIS DE FACTORES PREDICTORES DE ARTRITIS REUMATOIDE. CORRELACION ENTRE LA PRESENCIA DE INFLAMACION DETECTADA POR PDUS, CON EL GRADO DE ACTIVIDAD CLINICA Y EL DESARROLLO DE DAÑO ESTRUCTURAL EVOLUTIVOS EN 44 ARTICULACIONES”.

Tesis presentada para la obtención del grado de Doctor por

Lucía Mayordomo González

Director: Dr. Antonio Grilo Reina.

Sevilla, a 15 de Octubre de 2015



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

AGRADECIMIENTOS:

A mi director de tesis Dr Antonio Grilo por su trabajo de supervisión y aliento.

A Carmen Almeida, de la unidad de Estadística e Investigación del Hospital de Valme por su valiosa ayuda en el análisis de los resultados y su ánimo.

A Ana F. Palacín y al resto de profesores del Master de Bioestadística de la Universidad de Sevilla por enseñarme a interpretar los resultados de la investigación.

A Carmen Jurado, por su trabajo en el análisis de los datos radiográficos.

A Ana Gutiérrez por su ayuda en la introducción de datos.

A mis compañeros de la Unidad de Reumatología del Hospital Universitario Valme y a nuestro jefe Dr. Jose Luis Marengo por su ayuda en la parte clínica del trabajo.

A la Sociedad Española de Reumatología (SER) por su importante labor en la creación de unidades de artritis precoz dentro del marco del proyecto Serap.

A la Escuela de Ecografía de la SER, a la que pertenezco como profesora desde hace 20 años, por su tarea continuada en la enseñanza de la ecografía como parte esencial de la formación de los Reumatólogos en España y en la promoción de la investigación en las unidades de Reumatología.

A los pacientes, que son en definitiva el motor de nuestro trabajo y el objetivo de nuestros desvelos e investigaciones.

Dedico esta tesis:

A mi marido y mi hija, los amores de mi vida, por el tiempo que hemos dejado de disfrutar juntos para poder finalizarla.

A mis padres, por haberme enseñado que el esfuerzo y la perseverancia son esenciales para lograr las metas.

“Si ves una articulación con sinovitis, busca otras, puede haber muchas que no has encontrado aún...”

INDICE

	Página
AGRADECIMIENTOS.....	2
INDICE	3
1. INTRODUCCIÓN. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.	7
La ecografía de alta resolución en el diagnóstico de la enfermedad inflamatoria articular.....	9
1.1. Ultrasonografía en escala de grises: Derrame e hipertrofia sinovial (GSUS).....	9
1.2. Ultrasonografía con Power-doppler ("Doppler de energía") (PDUS).....	10
1.3. La ultrasonografía en el estudio de la artritis reumatoide	12
1.3.1. Ecografía en el hombro reumatoide.....	12
1.3.2. Ecografía en el codo reumatoide.....	12
1.3.3. Ecografía en la mano reumatoide.....	13
1.3.4. Ecografía en la cadera reumatoide.....	14
1.3.5. Ecografía en la rodilla reumatoide.....	14
1.3.6. Ecografía en el tobillo y pie reumatoide.....	15
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO.	16
2.1. Hipótesis de trabajo.....	16
2.2. Objetivo principal y Objetivos secundarios.....	16
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	17
3.1. Diseño/Tipo de estudio.....	17
3.2. Ambito del estudio. Población en estudio. Cálculo del tamaño muestral.....	17
3.2.1. Ambito del estudio /Población en estudio.....	17
3.3.2. Cálculo del tamaño muestral.....	17
3.3. Sujetos de estudio. Criterios de inclusión y exclusión. Seguimiento.....	18
3.3.1. Sujetos de estudio.....	18
3.3.2. Criterios de inclusión.....	18
3.3.3. Criterios de exclusión.....	18
3.3.4. Seguimiento clínico.....	18
3.4. Periodo de estudio.....	19
3.5. Unidad de análisis.....	19
3.5.1. Para estudio de muestras independientes.....	19
3.5.2. Para estudio de muestras apareadas.....	19

3.5.3. Para estudio de factores predictores de AR.....	19
3.5.4. Para estudio de factores predictores de progresión radiológica.....	19
3.6. Protocolo de estudio. Variables incluidas en el estudio.....	20
3.6.1. Variables independientes.....	20
3.6.2. Variables dependientes.....	20
3.7. Instrumentos de medida. Recogida de muestras y datos.....	21
3.7.1. Evaluación clínica/analítica. Definición de variables clínicas.....	21
3.7.2. Evaluación ecográfica.....	22
3.7.2.1. Descripción de la exploración ecográfica por articulación.....	22
3.7.2.2. Definición y gradación de derrame, hipertrofia sinovial y señal doppler.....	23
3.7.2.3. Definición de variables ecográficas.....	26
3.7.2.4. Categorización de variables ecográficas.....	27
3.7.3. Evaluación radiográfica.....	27
3.7.3.1. Cuantificación del daño radiográfico.....	27
3.7.3.2. Definición de variables radiográficas cuantitativas.....	28
3.7.3.3. Definición de enfermedad erosiva en visitas basal y al año.....	28
3.7.3.4. Definición de progresión radiológica.....	27
3.7.4. Definición de variables de desenlace o resultado.....	29
3.7.5. Recogida de muestras biológicas.....	29
3.7.6. Recogida de datos.....	29
3.8. Fuentes de información.....	30
3.9. Plan de análisis de resultados: Métodos de análisis y justificación.....	30
4. RESULTADOS.....	32
4.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....	32
4.1.1. Variables demográficas (edad, sexo) y tiempo de evolución.....	32
4.1.2. Cumplimentación de visitas y seguimiento.....	32
4.1.3. Descriptivo de variables clínicas y analíticas cualitativas.....	33
4.1.4. Descriptivo de variables ecográficas cualitativas.....	33
4.1.5. Descriptivo de variables radiológicas cualitativas.....	34
4.1.6. Descriptivo del tratamiento farmacológico.....	34
4.1.7. Descriptivo longitudinal de variables clínicas y ecográficas cuantitativas.....	35
4.2. ESTADÍSTICA INFERENCIAL.....	38
4.2.1. Análisis de diferencias clínico-ecográficas y enfermedad subclínica.....	38
4.2.2. Análisis de sensibilidad al cambio de variables ecográficas.....	43
4.2.3. Análisis de variables ecográficas y clínicas por diagnóstico AR (ACR 1987) y tiempo de evolución.....	45

4.2.4. Análisis de factores predictores de AR: valor predictivo de PDUS.	
Calculo de OR y probabilidad post-test.....	50
4.2.4.1. En todos los pacientes en estudio.....	51
4.2.4.2. En Pacientes seronegativos.....	54
4.2.4.3. En Pacientes con ≤ 3 meses de evolución.....	56
4.2.4.4. En Pacientes con >3 meses de evolución.....	57
4.2.4.5. En Pacientes con reactantes negativos.....	59
4.2.5. Análisis de factores predictores de Tratamiento farmacológico para AR:	
valor predictivo de PDUS. Cálculo de OR.....	60
4.2.6. Análisis de correlaciones clinico/ecograficas.....	66
4.2.7. Análisis de correlaciones radiológico/ecográficas.....	70
4.2.8. Analisis de enfermedad erosiva articular y factores predictores de	
progresión radiografica: Valor de PDUS. Cálculo de OR.....	74
4.2.8.1. Enfermedad erosiva articular. Diferencias en subgrupos clínicos.....	74
4.2.8.2. Factores predictores de progresión radiográfica. PDUS. OR.....	75
4.2.8.2.1. Progresión radiográfica. Diferencias V5-V1.....	75
4.2.8.2.2. Progresión radiográfica en AR/no AR (ACR 1987).....	78
4.2.8.2.3. Diagnóstico AR/no AR y OR progresión radiográfica.....	80
4.2.8.2.4. Progresión radiográfica en presencia/ausencia de PD.....	80
4.2.8.2.5. Valor predictivo de PDUS en la progresión radiografica.....	84
5. DISCUSIÓN.....	85
5.1 Diagnóstico clínico e incidencia de artritis reumatoide.....	85
5.2 Detección de inflamación subclínica.....	86
5.3 Análisis de factores predictores de AR (ACR 1987) por ultrasonografía.....	87
5.4 Diferencias entre artritis precoz y muy precoz en nuestro estudio.....	90
5.5 Correlaciones entre variables ecográficas/clínicas y ecográficas/radiográficas.....	90
5.6 Enfermedad Erosiva articular y valor predictivo de PDUS.....	91
6. ORIGINALIDAD Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	95
7. CONCLUSIONES.....	97
8. BIBLIOGRAFÍA.....	99

9. ANEXOS.....	106
Anexo 1. Tablas 1 y 2. Criterios ACR 1987 y ACR/EULAR 2010 de diagnóstico / clasificación de AR (traducción al castellano).....	106
Anexo 2. Valoración de acuerdo entre observadores (Índice kappa y CCI).....	108
Anexo 3. Valores de referencia de la VSG según edad y sexo.....	108
Anexo 4. DAS y DAS28. Puntos de corte para las categorías de actividad. Criterios de Respuesta EULAR.	109
Anexo 5. Tablas adicionales de Resultados.....	109
Tabla 1. Diagnósticos en pacientes no AR.....	109
Tabla 2. Inflamación articular subclínica por grupos articulares.....	110
Tabla 3. Inflamación US/clínica por articulación.....	111
Tabla 4. Estudio de variabilidad intraobservador radiográfico.....	111
Tabla 5. Estudio de variabilidad intraobservador ecográfico.....	111
Tabla 6. Estudio de variabilidad interobservador clínico.....	111
10. ABREVIATURAS.....	112

1. INTRODUCCIÓN. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO.

La artritis reumatoide (AR) es causa de incapacidad debido a que produce inflamación crónica de la sinovial que conduce a la destrucción articular y se asocia a una mortalidad al menos doble que en la población general. En los últimos años los avances en el conocimiento de la patogenia de la artritis ha permitido el desarrollo de nuevos fármacos eficaces que han abierto el abanico de posibilidades terapéuticas. De modo parejo, las técnicas diagnósticas por imagen en aparato locomotor (fundamentalmente Ecografía y RMN) han alcanzado un gran desarrollo tecnológico que permite diagnosticar con precisión la patología de partes blandas del aparato locomotor, incluso de estructuras muy pequeñas como las de la mano y pies (1-3). Una precoz identificación y supresión de la sinovitis limita la progresión de la enfermedad mejorando el pronóstico a largo plazo (3,4).

La exploración clínica de articulaciones dolorosas e inflamadas es la evaluación habitual del paciente con artritis. Sin embargo estudios previos demuestran una mayor sensibilidad de la ecografía frente a la exploración clínica (5-8). La presencia de sinovitis subclínica es frecuente en pacientes con artritis precoz, especialmente en articulaciones metatarsofalángicas (MTFs). El correcto diagnóstico de inflamación articular permitiría clasificar en grupos clínicos diferentes con implicaciones terapéuticas y pronósticas (8). El conteo de 28 articulaciones (hombros, codos, rodillas, carpos, MCFs, IFPs) es el más habitual por su sencillez y reproductibilidad. El conteo de 44 articulaciones (las anteriores más MTFs, caderas, tobillos y tarsos) lleva más tiempo que el de 28 articulaciones pero puede suponer la clasificación adicional de pacientes con inflamación articular.

La radiología simple de manos y pies es el método estándar empleado por el reumatólogo en la evaluación inicial y la valoración de la progresión del daño articular en la artritis reumatoide. El método de Sharp van der Heijde mide la presencia de cambios radiológicos y se utiliza para evaluar el daño estructural en pacientes con AR. La erosión ósea ha sido considerada tradicionalmente un marcador principal en el diagnóstico, la progresión de la enfermedad y la evaluación de la eficacia de los distintos tratamientos. Sin embargo, los cambios radiológicos reportados en la literatura son tardíos (20-40% de las artritis de inicio muestran erosiones radiológicas) (1,9,10). La radiología simple da una gran información acerca del hueso, pero no es útil en el

estudio de los tejidos blandos tanto intra como periarticulares, donde comienzan los cambios inflamatorios propios de la enfermedad.

La ecografía de alta resolución ha demostrado su utilidad en el estudio de estructuras blandas tanto intra como extraarticulares y al mismo tiempo es asequible, accesible e inocua, por lo que ha pasado a convertirse en un instrumento básico en la consulta de muchos reumatólogos (11). La ecografía es una técnica ideal para el estudio de los tejidos blandos del aparato locomotor así como el hueso cortical. La aparición y perfeccionamiento de equipos con sondas lineales de alta resolución (7.5-13 Mhz) y potentes procesadores de imagen en los últimos 20 años ha permitido un desarrollo espectacular de esta técnica. La ecografía proporciona imágenes gracias a la emisión de ultrasonidos (US o sonidos de alta frecuencia inaudibles por el oído humano) que atraviesan los tejidos. Una parte de los US "rebotan" (se reflejan) en los diferentes tejidos de modo distinto según la diferente densidad y estructura interna de los mismos, proporcionando "ecos" que son recogidos por la misma sonda que los había emitido, procesándose en forma de imagen. Las estructuras intrarticulares (derrame, sinovitis y cortical ósea) y periarticulares (tendones y sus vainas, bursas) pueden ser adecuadamente estudiadas, proporcionando una información óptima en el estudio de la enfermedad inflamatoria (2).

El establecimiento de clínicas de artritis de reciente comienzo ha conducido a un mejor manejo y pronóstico gracias al inicio precoz del tratamiento (3,4). Se han realizado grandes esfuerzos para tratar de medir de un modo objetivo la actividad inflamatoria articular y evaluar la respuesta al tratamiento tanto en los ensayos clínicos como en la práctica clínica habitual. Sin embargo, la presencia de sinovitis puede resultar difícil de determinar por la exploración clínica (5-8). Actualmente tenemos terapias biológicas muy eficaces pero costosas, por lo que resulta de gran importancia decidir que pacientes se van a beneficiar más de estos tratamientos. Ante un paciente con artritis es muy importante tratar de identificar parámetros que permitan predecir que pacientes van a desarrollar una artritis progresiva con daño estructural establecido así como monitorizar la respuesta al tratamiento de un modo objetivo y preciso (12-17). Existe una ventana terapéutica relativamente estrecha, de modo que el inicio precoz de tratamiento proporciona una mayor probabilidad de conseguir remisión de la enfermedad. Parece que los tres primeros meses de evolución podrían marcar diferencias en cuanto a pronóstico y respuesta al tratamiento (18).

La ecografía de alta resolución ha demostrado su utilidad en el estudio del derrame y la hipertrofia sinovial, es sensible al cambio, reproducible y con buena variabilidad inter e intraobservador (5-8,12-18). Es una prueba al alcance del reumatólogo en la práctica clínica habitual lo que resulta en una buena herramienta para la monitorización de pacientes con artritis inflamatoria crónica.

El conteo de 28 articulaciones (hombros, codos, rodillas, carpos, MCFs, IFPS) es el más habitual en la práctica clínica por su sencillez y reproductibilidad. La actividad inflamatoria no puede medirse sin embargo por una única variable clínica, por lo que se utilizan los índices compuestos DAS 28 y DAS (19). El índice compuesto de medida de actividad clínica DAS28 se basa en el conteo de 28 articulaciones, que ha demostrado correlacionarse bien con actividad ecográfica (17). El índice compuesto DAS mide asimismo la actividad, utilizando un conteo de 44 articulaciones inflamadas y 53 dolorosas, pero se emplea menos en la práctica clínica porque la puntuación del dolor es más compleja. El conteo de 44 articulaciones utilizado en nuestro estudio (las 28 descritas anteriormente y además MTFs, caderas, tobillos y tarsos) lleva más tiempo que el de 28 articulaciones pero puede suponer la clasificación adicional de pacientes con inflamación articular. Este último conteo tiene algunas similitudes con el utilizado en el DAS, pero el DAS utiliza articulaciones esternoclaviculares y acromioclaviculares, que no parecen las más adecuadas en el estudio de artritis precoz, en lugar de caderas y tarsos seleccionadas en nuestro estudio.

Se han publicado escasos estudios que aborden la utilidad de la ecografía con power doppler en el pronóstico y clasificación de pacientes con artritis precoz. El valor predictivo de la actividad ecográfica con power doppler en el desarrollo de daño estructural no ha sido bien establecido (49).

La ecografía de alta resolución en escala de grises y power doppler en el diagnóstico de enfermedad inflamatoria articular:

1.1 Ultrasonografía en escala de grises. Detección de derrame e hipertrofia sinovial.

La ecografía de alta resolución en escala de grises (GSUS) es una técnica de imagen muy sensible en la detección de derrame permitiendo detectar volúmenes muy pequeños tanto en articulaciones grandes como en pequeñas articulaciones de manos o

pies (6-8). La sensibilidad de la ecografía en la detección de derrame se ha mostrado superior a la exploración clínica, y al menos tan sensible como la RMN, permitiendo además diferenciar éste de la hipertrofia sinovial. La ecografía es más sensible en la detección de hipertrofia sinovial que la RMN sin gadolinio, por lo que resulta de elección en la evaluación de la articulación inflamada. El adecuado estudio del derrame y la sinovial hace de la ecografía una técnica útil en el seguimiento evolutivo de pacientes con artritis inflamatoria crónica, dada su sencillez y bajo costo comparado con la RMN con gadolinio (20-22).

Algunos estudios han demostrado la validez de la técnica en la cuantificación seriada de la proliferación sinovial en la rodilla, utilizando como patrón oro la visualización directa artroscópica de ésta en pacientes con artritis reumatoide y artropatía psoriásica (23). La tumefacción de los tejidos periarticulares de los dedos de la artritis reumatoide se correlaciona bien con la sinovitis detectada por ecografía (24). Aunque el número de articulaciones dolorosas y tumefactas son los parámetros clínicos que mejor se correlacionan con la respuesta terapéutica, la inflamación puede pasar desapercibida en la exploración clínica (8). La ecografía de MCF y carpos es capaz de demostrar diferencias significativas en el estudio de alteraciones sinoviales (derrame/hipertrofia) y erosiones en voluntarios sanos respecto a pacientes con AR y en estos últimos dependiendo del grado de actividad de la enfermedad (25). En ocasiones la tumefacción puede corresponder a tendosinovitis de los tendones extensores o flexores superficial y profundo de los dedos, detectada por ecografía (2, 24,27).

1.2. Ultrasonografía con Power-doppler ("Doppler de energía") (PDUS).

Esta tecnología, de desarrollo relativamente reciente, aumenta notablemente la sensibilidad de la ecografía en la detección de la hipertrofia sinovial. El derrame y la hipertrofia sinovial en la artritis reumatoide activa se asocia a un aumento de vascularización periarticular e intraarticular (la membrana sinovial tapiza el interior de la cápsula articular y se puede extender intraarticularmente en forma de vellosidades). La angiogénesis es el factor principal en la producción de pannus, responsable de la destrucción articular. El estudio con power-doppler permite detectar el flujo sanguíneo con mayor sensibilidad que el Doppler convencional, proporcionando mejor definición de los vasos pequeños con flujo lento. La sinovitis se asocia histológicamente con un

aumento en el número de vasos presentes en la sinovial y esto se correlaciona con el grado de actividad.

La vascularización de la sinovial (panus) detectada por power-doppler ha demostrado buena correlación con los hallazgos histológicos de las biopsias sinoviales y con marcadores de inflamación (28,29). La perfusión está aumentada en articulaciones sintomáticas y enfermedades inflamatorias comparada con derrames no inflamatorios (30). Además se puede ver aumento de flujo en las vainas tendinosas con panus (29). La técnica de power doppler permite monitorizar de un modo no invasivo la perfusión en los pequeños vasos de la sinovial inflamada (31-35). El power doppler es una técnica sensible y con buena reproductibilidad para el estudio de la vascularización sinovial en artritis reumatoide y otras enfermedades inflamatorias crónicas (32-35).

El empleo de power-doppler aumenta la sensibilidad de la ecografía en el estudio de la sinovial inflamada, siendo comparable a la RMN con gadolinio. El power doppler comparado con la RMN con gadolinio muestra una alta sensibilidad y especificidad para la evaluación de la actividad inflamatoria de la sinovial reumatoide (36). El flujo sanguíneo intraarticular está aumentado en articulaciones de pacientes con AR activa comparado con pacientes con AR inactiva (31-34) y disminuye en articulaciones sintomáticas después de la inyección de esteroides (37), tratamientos modificadores de la enfermedad (38) o fármacos anti-TNF alfa (39). Hay estudios que han demostrado la utilidad en la valoración y seguimiento de la inflamación sinovial de pacientes con artritis reumatoide (32,33, 38). La ecografía con power doppler permite estudiar de un modo preciso y sensible al cambio la vascularización sinovial que se encuentra aumentada en la sinovitis y correlacionar el grado de actividad con la respuesta terapéutica. Existe una buena correlación entre la vascularización sinovial medida por power doppler y los parámetros clínicos y analíticos de actividad inflamatoria en artritis reumatoide (38). La vascularización de la sinovial (panus) medida por doppler color y power-doppler disminuye con el tratamiento esteroideo, ya sea local o intravenoso (35,37) y la administración de fármacos biológicos como etanercept o infliximab (17,39). La presencia histológica de panus intraarticular se correlaciona significativamente con la intensidad de perfusión en power-doppler y puede explicar el desarrollo de erosiones en AR (40).

La mayoría de los investigadores estiman la intensidad del flujo subjetivamente (semicuantitativo) y lo clasifican como: 0: no flujo, 1: ligero, 2: moderado, 3: intenso.

Recientemente se ha introducido un sistema computerizado (cuantitativo), que calcula los valores de intensidad de píxeles de color en un área de interés. En algunos estudios encuentran un índice de resistencia vascular disminuido en los vasos de la sinovial reumatoide que se modifica significativamente con el tratamiento (37). Están en desarrollo agentes de contraste ultrasónico que permitirían estudiar la vascularización sinovial con mayor sensibilidad. Recientes estudios han utilizado el contaje ecográfico en la predicción de artritis reumatoide en pacientes con artritis muy precoz (49).

1.3 La ultrasonografía de alta resolución en el estudio de la artritis reumatoide.

1.3.1 Ecografía del hombro reumatoide.

La afectación del hombro es variable, pero ocurre con más frecuencia en pacientes con enfermedad evolucionada. La ecografía es un método fiable en la evaluación de los cambios inflamatorios en el hombro con artritis reumatoide. Casi en el 70% de los pacientes con AR y hombros sintomáticos se encuentran alteraciones ecográficas múltiples y sólo en el 10% no se encuentran alteraciones.

El derrame sinovial aparece aproximadamente en un 60% de hombros sintomáticos y puede detectarse en receso posterior o receso axilar (anterior). La sinovitis puede producir erosiones de la cabeza humeral y la glenoides. La bursa subacromiosubdeltoidea, que frecuentemente comunica con cavidad articular, puede observarse distendida por líquido hasta en el 70% de los casos y en ocasiones se observa proliferación sinovial en forma de vellosidades. El tendón de la porción larga del biceps se encuentra con frecuencia engrosado e hipoecoico y con aumento de líquido en su vaina (tendonitis/tendosinovitis en aproximadamente un 60% de casos).

En un estudio comparativo con cirugía abierta en hombros con artritis crónica la ecografía demostró una fiabilidad del 90% en la detección de líquido/hipertrofia sinovial en la bursa subacromiosubdeltoidea, del 94% en la detección de derrame/hipertrofia en la vaina del biceps. La sensibilidad en la detección de derrame/ hipertrofia sinovial fue del 93%. La correlación clínico-ecográfica en la detección de sinovitis es pobre. (41,42). La señal doppler suele aparecer en la bursa subacromial o en la vaina del bíceps (43)

1.3.2. Ecografía del codo reumatoide.

La articulación del codo se ve frecuentemente afectada en la artritis reumatoide. La pérdida de la extensión completa suele ser el primer dato clínico. Es frecuente la presencia de derrame en receso posterior, entre olécranon y fosa olecraniana, o en receso lateral en el espacio entre olécranon y cabeza del radio. El derrame se puede localizar también en receso anterior, donde distiende la cápsula y la separa del humero y la cabeza del radio o cúbito. (44)

1.3.3. Ecografía de la mano reumatoide.

La sinovial de las articulaciones de la mano es habitualmente la diana de los fenómenos inflamatorios en la artritis reumatoide y su examen suele reflejar bastante bien la actividad global de la enfermedad. Una precoz identificación y supresión de la sinovitis limita la progresión de la enfermedad mejorando el pronóstico a largo plazo. Las estructuras de la mano muy superficiales y pequeñas por lo que las sondas de alta frecuencia (10-13Mhz) y pequeño tamaño son las más indicadas. La inflamación simétrica de metacarpofalángicas (MCFs) e interfalángicas proximales (IFPs) es característica de la AR, por ello los estudios ecográficos en artritis de inicio incluyen mayoritariamente las articulaciones MCF y/o IFP. Los carpos también son frecuentemente incluidos. El número de articulaciones dolorosas y tumefactas son los parámetros clínicos que mejor se correlacionan con la respuesta terapéutica. En ocasiones la tumefacción puede corresponder a tendosinovitis de los tendones extensores o flexores superficial y profundo de los dedos. La ecografía permite establecer el diagnóstico diferencial.

La ecografía permite detectar derrame, hipertrofia sinovial y erosiones en articulaciones MCFs. La tumefacción de los tejidos periarticulares de los dedos en artritis de inicio se correlaciona bien con sinovitis detectada por ecografía. La ecografía de MCF y carpos es capaz de detectar diferencias significativas en la detección de alteraciones sinoviales (derrame/hipertrofia) y erosiones en voluntarios sanos respecto a pacientes con AR y en estos últimos dependiendo del grado de actividad de la enfermedad (15). Un estudio en articulaciones MCP de pacientes con AR encontró un 80% de distensión de la

cápsula articular por la presencia de derrame y/o sinovitis y más del 80% presentaban erosiones en las manos sintomáticas. (16). En algunos estudios la ecografía de 2ª y 5ª MCP en pacientes con artritis precoz ha demostrado mayor sensibilidad en la detección de sinovitis que la exploración clínica y e igual sensibilidad que la RMN. Otros estudios demuestran mayor sensibilidad de US en la detección de sinovitis respecto a RMN (17). Debido a la menor accesibilidad de la sonda de ultrasonidos, algunos estudios demuestran menos sensibilidad de US que la RM en la detección de sinovitis en 3ª y 4ª MCF (7). Estudios longitudinales después de un seguimiento de 3 meses sugieren que la ecografía es suficientemente sensible para detectar cambios en la actividad sinovial y capaz de predecir que pacientes recibieron tratamiento con esteroides intraarticulares, con una baja variabilidad intraobservador e interobservador (6).

Las lesiones de los tendones, sus ligamentos colaterales y retináculos, especialmente en las IFPs, son consecuencia de la actividad inflamatoria y son responsables en gran medida de las deformidades articulares que ocurren en la AR evolucionada como la deformidad en cuello de cisne o en boutonniere. En aproximadamente un 90% de pacientes con artritis reumatoide establecida hay afectación tendinosa. Tanto los tendones extensores como flexores de los dedos están recubiertos por una vaina sinovial que puede inflamarse, produciendo un halo hipoecoico >2 mm en ocasiones con hipertrofia sinovial (estructuras ecogénicas) en torno al tendón (tendosinovitis). La tendosinovitis de los flexores puede debutar como un síndrome del túnel carpiano por compresión del nervio mediano. La tendosinovitis del extensor cubital del carpo ocurre en más del 50% de los casos, de los tendones extensores en aproximadamente un 30% (31).

1.3.4. Ecografía de la cadera reumatoide.

La afectación inflamatoria de la cadera no suele dar síntomas hasta que está muy evolucionada, cuando ya se ha destruido el cartílago articular. Por otra parte es una articulación profunda, donde puede resultar difícil determinar clínicamente si existe o no derrame articular. La ecografía permite detectar sinovitis en pacientes con AR pauci o asintomáticos permitiendo identificar aquellos pacientes con afectación precoz de cadera para instaurar el tratamiento apropiado. En pacientes con AR activa un 15% de caderas tenían derrame articular por ecografía, siendo el 30% clínicamente asintomáticas (46).

1.3.5. Ecografía de la rodilla reumatoide.

La rodilla es una de las articulaciones más accesibles y sin embargo hay estudios que demuestran que la exploración clínica es menos sensible que la ecografía en la detección de derrame respecto a la exploración clínica. Hay numerosos estudios que demuestran que la ecografía es una técnica útil en la medición seriada del derrame y la hipertrofia sinovial en receso suprapatelar en pacientes con artritis inflamatorias (5-7, 12,13). La bursa gastrocnemio-semimembranosa o quiste de Baker acumula líquido (hipo o anecoico) procedente de la articulación con la que comunica por un mecanismo valvular. La ecografía es la técnica ideal en el estudio del quiste poplíteo y sus complicaciones. En su interior puede haber hipertrofia sinovial igual que en bursa suprapatelar.

1.3.5. Ecografía del tobillo y pie reumatoide.

En el tobillo y pie tumefactos puede ser difícil diferenciar clínicamente si existe tendosinovitis, artritis o celulitis del tejido celular subcutáneo. La ecografía ha demostrado su utilidad en la detección de derrame y sinovitis en articulación tibioastragalina, intertarsianas y en articulaciones metatarsofalángicas (MTFs). La afectación de las articulaciones subastragalina y mediotarsianas en AR establecida puede ser más frecuente que la tibio- astragalina y con frecuencia pasa desapercibida. El derrame en MTFs se detecta en aproximadamente el 80% de pacientes con sinovitis clínica y en un 4% de voluntarios sanos (8). En otro estudio sobre pacientes con artritis precoz y metatarsalgia se encontró que aproximadamente en la mitad de los pacientes existía tendosinovitis de flexores en la planta del pie, que en el 60% de los casos no se detectó clínicamente y sólo en el 30% de los casos había artritis concomitante de MTF en el mismo dedo (27). La afectación del tendón del tibial posterior es frecuente en la AR. Puede ocurrir tendosinovitis y tendinitis, con más frecuencia a nivel del maléolo o inframaleolar. La inflamación del tendón altera la estructura interna del mismo y predispone a la rotura. La rotura del tendón del tibial posterior es una causa frecuente de pie plano secundario. La correlación entre detección clínica de inflamación y derrame diagnosticado por ecografía es pobre en articulaciones metatarsofalángicas y tibioastragalina en pacientes con artritis reumatoide (48).

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.

La presente tesis doctoral parte de la siguiente hipótesis de trabajo:

La ultrasonografía con power doppler (PDUS) sobre 44 articulaciones en pacientes con artritis precoz es superior a la exploración clínica en el diagnóstico de sinovitis y es capaz de predecir el desarrollo de artritis reumatoide (AR), el inicio de tratamiento con DMARD y la progresión de daño estructural.

Objetivo principal:

1. Evaluar la inflamación articular por ultrasonografía con PDUS sobre 44 articulaciones (PDUS44) en pacientes sospecha de artritis precoz y compararla con la detección de inflamación articular clínica en visitas basal, 1mes, 3 meses, 6 meses y 1 año.

Objetivos secundarios:

2. Establecer si las variables ecográficas sobre 44 articulaciones son sensibles al cambio y permiten monitorizar la respuesta al tratamiento en pacientes con artritis precoz.

3. Analizar si la ecografía con power doppler sobre 44 articulaciones permite establecer diferencias entre pacientes con artritis precoz (3-12 meses) y muy precoz (tiempo de evolución ≤ 3 meses).

4. Determinar si existe correlación de las variables ecográficas que miden inflamación articular con las variables clínicas/analíticas utilizadas habitualmente como indicadores de actividad y con variables radiográficas que miden daño articular estructural en pacientes con artritis precoz.

5. Analizar si la ecografía es capaz de predecir el diagnóstico de artritis reumatoide, el inicio de tratamiento específico para AR y la progresión de daño estructural en pacientes con artritis precoz. Es decir, establecer si la ecografía permite clasificar pacientes en grupos con diferente evolución y respuesta al tratamiento.

3. MATERIAL Y MÉTODOS:

3.1. Diseño /tipo de estudio:

Estudio longitudinal, observacional, prospectivo que evalúa la utilidad de una técnica (ecografía de alta resolución con power doppler) en el diagnóstico de pacientes con sospecha de artritis precoz a lo largo de un año.

3.2 Ámbito del estudio/Población en estudio /cálculo de tamaño muestral.

3.2.1 Ambito/Población en estudio: Pacientes del área sanitaria del Hospital Universitario Valme (distrito sur) remitidos a la consulta de Reumatología con sospecha de artritis precoz.

En España en 2004 no existían estudios de incidencia de artritis reumatoide, en otros países oscila entre 0.02-0.26 ‰ anual. La prevalencia estimada en España es de un 0.5 % (0.2-0.8), similar a otros países europeos (estudio EPISER 2000). Se estudiaron los casos de sospecha de artritis reumatoide de reciente comienzo remitidos a nuestra unidad, con una población de referencia de aproximadamente 360.000 habitantes. La incidencia media estimada en nuestra población sería de aproximadamente 50 pacientes anuales (nuevos diagnósticos de artritis reumatoide).

3.2.2 Cálculo del tamaño muestral: Utilizando un estudio piloto previo, para detectar una diferencia de al menos 2 articulaciones inflamadas entre la ecografía y la exploración clínica en una población de pacientes con sospecha de artritis precoz, una desviación típica de la diferencia de 5,5 articulaciones (obtenida del estudio piloto), un error α del 5% y un error β del 20% (potencia del 80%) necesitamos 62 pacientes. Asumiendo una pérdida del 10% el tamaño muestral final requerido sería de 69 pacientes.

Para el cálculo del tamaño muestral se ha utilizado el programa nQuery Advisor Release 7.0 para Windows. En base a estos cálculos se estimó que se necesitaría un periodo de inclusión de aproximadamente 18 meses para obtener la muestra requerida.

3.3. Sujetos de estudio. Criterios de inclusión y exclusión. Seguimiento clínico.

3.3.1. Sujetos de estudio:

Se incluyeron los pacientes remitidos a la consulta de Reumatología del Hospital de Valme con sospecha de artritis reumatoide precoz (<12 meses de evolución), que no hubieran sido diagnosticados previamente de artritis reumatoide ni hubieran iniciado tratamiento con esteroide ni DMARDs (fármacos modificadores de la enfermedad).

Los pacientes aceptaron participar en el estudio y se solicitó su consentimiento informado para realizar el estudio ecográfico. El proyecto de investigación fue aprobado por el Comité ético de Investigación y Ensayos clínicos del Hospital U. Valme, Sevilla.

3.3.2. Criterios de inclusión:

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes remitidos a una consulta de artritis precoz con sospecha de artritis de reciente comienzo, que cumplieran al menos uno de los siguientes criterios de inclusión *:

- a) Tumefacción en 2 o más articulaciones
- b) o bien dolor en MCFs, MTFs y/o carpos
- c) o bien rigidez matutina mayor de 30 minutos.

Y con una duración de los síntomas menor de 12 meses.

- Pacientes adultos mayores de 18 años.

* Criterios del estudio SERAP (38)

3.3.3. Criterios de exclusión:

- Pacientes previamente diagnosticados de artritis reumatoide u otra enfermedad inflamatoria articular.

- Pacientes que hayan recibido previamente tratamiento con esteroides o fármacos modificadores de la enfermedad (DMARD).

- Duración de los síntomas mayor de 12 meses.

3.3.4. Seguimiento clínico: Se recogieron en historia clínica antecedentes personales y familiares de interés, tiempo de evolución, parámetros demográficos, variables clínicas y analíticas de actividad, inicio o modificación del tratamiento.

Los pacientes que cumplieron criterios de artritis reumatoide (ACR 1987) comenzaron tratamiento estándar según el criterio del reumatólogo clínico que los evaluó (AINEs, esteroide, DMARDs). Los pacientes que no cumplieron criterios de artritis reumatoide pero tenían actividad inflamatoria articular clínica, iniciaron asimismo tratamiento a criterio del reumatólogo clínico que los evaluó en la visita inicial o en sucesivas. Todos los pacientes fueron seguidos en una consulta de artritis precoz, realizándose controles estrechos de la actividad clínica y ajustes farmacológicos frecuentes para lograr como objetivo conseguir la remisión clínica o una baja actividad por DAS28.

3.4. Período de estudio

Se reclutaron los pacientes remitidos a la consulta de artritis precoz durante un periodo de 22 meses hasta conseguir la muestra necesaria establecida en el cálculo del tamaño muestral. Se realizaron exploraciones basal y a los 1, 3, 6 y 12 meses. Se pudo prolongar el periodo de seguimiento hasta completar 2 años de seguimiento por paciente.

3.5. Unidad de análisis:

3.5.1. Para el estudio de muestras independientes en visita basal: Paciente incluido en el estudio que cumple criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

3.5.2. Para el estudio de muestras apareadas (visitas sucesivas): Paciente incluido en el estudio con sospecha de artritis precoz que cumple los criterios de inclusión y ninguno de exclusión y que completa al menos dos visitas.

3.5.3. Para el estudio de factores basales predictores de Artritis reumatoide al año de seguimiento: Paciente incluido en el estudio que cumple criterios de inclusión y ninguno de exclusión y que ha completado visitas basal y al año, o bien que aunque no haya podido realizar la visita final, se puede establecer en una visita anterior o posterior que ha cumplido criterios de ACR 1987 para artritis reumatoide durante el primer año de seguimiento.

3.5.4. Para el estudio de factores basales predictores de progresión radiológica al año de seguimiento: Paciente incluido en el estudio que cumple criterios de inclusión y ninguno de exclusión, que ha completado visita basal y que tiene disponible radiología completa de manos y pies en visitas basal y al año.

3.6. Protocolo de estudio. Variables incluidas en el estudio: (descritas con más detalle a continuación en instrumento de medida y registro de datos).

Variables demográficas: Edad, sexo.

Variables Clínicas: Número de articulaciones dolorosas sobre recuento de 28 y 44 (NAD 28 y NAD44); Número de articulaciones inflamadas sobre recuento de 28 y 44 (NAI 28 y 44); Escala análogo-visual de valoración del dolor del paciente (EAV); Escala análogo-visual de valoración general por el paciente (VGP); Escala análogo-visual de valoración general por el médico (VGM). Analíticas: VSG (velocidad de sedimentación globular), PCR (proteína C reactiva), FR (factor reumatoide autoanticuerpo del tipo IgM producido contra la porción Fc de la Ig G); PCC/ACPA (Anticuerpos anti-péptido/proteína citrulinada), DAS 28 (score de actividad de la enfermedad), escala de valoración funcional HAQ (cuestionario de evaluación de salud). Todas ellas se pueden considerar numéricas cuantitativas.

Variable Tiempo de evolución desde inicio de síntomas en meses.

T evolución >3 meses, t evolución \leq 3 meses.

Variables de Tratamiento:

Inicio de tratamiento en los tres primeros meses de seguimiento: Esteroides, DMARD, Metotrexato, Hidroxicloroquina, Sulfasalazina, leflunomida, azatioprina, DMARD \geq 1, Biológicos (anti-TNF alfa).

Inicio de tratamiento en el primer año de tratamiento: Esteroides, DMARD, Metotrexato, Hidroxicloroquina, Sulfasalazina, leflunomida, azatioprina, DMARD \geq 1, Biológicos (anti-TNF alfa).

Variables Ecográficas: Número de articulaciones con derrame, hipertrofia sinovial y señal doppler e Indices suma de gradación semicuantitativa para contaje de 44 y 28 articulaciones.

Variables Radiográficas: Puntuación según el método de Sharp van der Heijde para erosiones, pinzamiento y total (erosiones+pinzamiento) para manos y pies así como para manos y pies por separado.

3.6.1. Variables independientes: Señal doppler en al menos una articulación sobre 44 articulaciones (PD44) y sobre 28 articulaciones (PD28).

3.6.2 Variables dependientes, utilizadas como medida de desenlace (diagnostico final al año AR o No AR según criterios ACR 1987, progresión radiológica SI O NO, tratamiento con DMARD SI O NO).

3.7. Instrumentos de medida. Registro de muestras y datos.

3.7.1. Evaluación clínica/analítica:

Se realizó el contaje articular de 28 y 44 articulaciones (número articulaciones dolorosas y tumefactas) en cada visita (v1=basal, v2=1 mes, v3=3 meses, v4=6 meses, v5=12 meses). La exploración fue realizada siempre por el mismo explorador o por exploradores clínicos que demostraron una correlación interobservador adecuada (Ver tabla de variabilidad interobservador clínico en Anexo 5).

Definición de variables clínicas y analíticas:

-NAD28 Y NAI 28 = Número de articulaciones dolorosas y número de articulaciones inflamadas sobre recuento de 28 articulaciones. Rango de valores entre 0-28. Articulaciones evaluadas: Hombros, codos, muñecas, MCFs, IFPs y rodillas.

-NAD44 Y NAI 44= Número de articulaciones dolorosas y número de articulaciones inflamadas sobre recuento de 44 articulaciones. Rango de valores entre 0-44. Articulaciones evaluadas: Las 28 anteriores y además tobillos, MTFs, tarsos (astrágalo-escafoideas) y caderas.

- Se realizaron escalas análogo visuales para paciente y médico (con rango de valores de 0-100 mm):

VGP= Valoración global por el paciente.

EAV dolor= Escala análogo visual del dolor.

VGM= Valoración global por el médico.

- DAS 28: Disease activity score. Índice combinado que mide la actividad inflamatoria e incluye en su cálculo NAD28, NAI28, VSG, VGP, mediante una fórmula matemática. Sus valores oscilan entre 0-10. Ver anexo 4, tabla 2.

- Cuestionario de capacidad funcional (HAQ=Health assessment questionnaire) con rango de valores de 0-3.

- El estudio analítico de rutina incluyó velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR) en cada visita.

- Se categorizó VSG considerándola en límites normales o por encima de la normalidad, en función de dos criterios establecidos:

•VSG1: $VSG > 20 \text{ mm}$ (elevado), $\leq 20 \text{ mm}$ (normal).

- *VSG2*: En función de la edad se considera elevada *VSG* >20 en varón y >30 en mujer (≥ 50 años) y *VSG* >15 varón y >20 mujer (< 50 años). Ver tabla 1, Anexo 3.

- Se categorizaron también según los rangos de normalidad del laboratorio:

- *Proteína C reactiva (PCR)* >5 mg/L (positiva o elevada), ≤ 5 mg/L (negativa o normal),

- Se determinaron factor reumatoide (FR) y anticuerpo anti proteína/péptido cíclico citrulinado (ACPA/PCC) al menos en visita basal.

- Se categorizaron también según los rangos de normalidad del laboratorio:

- *Factor Reumatoide (FR)*: positivo (>14 u/ml) o negativo (≤ 14 u/ml)

- Anticuerpo anti péptido cíclico citrulinado/anti-proteína citrulinada (anti-PCC o ACPA): positivo (>10 u/ml) o negativo (≤ 10 u/ml), según los rangos de normalidad del laboratorio.

3.7.2. Evaluación ecográfica:

La exploración fue realizada consecutivamente a la exploración clínica o dentro de las 24 horas siguientes por un reumatólogo ecografista con amplia experiencia.

Se evaluaron 28 articulaciones (hombros, codos, carpos, MCFs, IFPs, rodillas) y 44 articulaciones (las descritas anteriormente y además tobillos, metatarsfalángicas, tarsos y caderas).

Se utilizó un Equipo de ultrasonidos de alta resolución (7.5- 13 Mhz), con procesamiento digital de la imagen, dotado de doppler color y power doppler: GE Logic 5 Pro. Se ajustaron los parámetros doppler (ajuste de la ventana en la zona de interés; PRF= frecuencia de repetición pulsos 0,4-1,1 Hhz-hectohercios; WF: Filtro de pared 15-50 Hz-hercios (bajo); Ganancia 20-30 Db-decibelios) para cada articulación y paciente para evitar artefactos y obtener una óptima señal de power doppler sinovial.

Se realizaron exploraciones basal y a los 1, 3, 6 y 12 meses.

La exploración fue realizada siempre el mismo explorador y se reevaluaron las medidas transcurrido un periodo >3 meses tras la grabación de las imágenes para establecer la variabilidad intraobservador. Se exploraron todas las articulaciones exploradas por el clínico.

3.7.2.1. Descripción de la exploración ecográfica por articulación:

En el hombro se exploraron receso posterior, receso axilar, bursa subacromial y vaina del bíceps.

En la articulación del codo se exploraron receso anterior y receso posterior.

En las articulaciones de manos se exploraron recesos articulares dorsal y palmar así como inflamación en vainas tendinosas de tendones flexores y extensores.

En la articulación de la rodilla se exploraron recesos articulares suprapatelar y parapatelares así como presencia o no de quiste de Baker.

En articulación de cadera se exploró el receso articular anterior.

En el tobillo se exploró receso articular tibioastragalino anterior, así como presencia de inflamación en vaina de tendones tibial anterior, extensor común, tibial posterior y peroneos.

En articulaciones de tarsos se exploraron recesos articulares dorsales.

En articulaciones metatarsofalángeas se exploraron recesos articulares dorsales y palmares así como presencia de inflamación en vaina de tendones flexores de los dedos.

Cada articulación obtiene un valor máximo para derrame, hipertrofia sinovial y señal doppler que corresponde a los valores del receso sinovial más afectado que es el que se contabiliza.

3.7.2.2. Definición y gradación de derrame, hipertrofia sinovial y señal doppler PDUS.

Definición de Derrame ecográfico: Presencia de una colección hipo o anecoica que distiende la cápsula articular o vaina tendinosa, compresible a la presión. Gradación semicuantativa (0: No derrame, 1: Leve, 2: Moderado, 3: Intenso).

Definición de Sinovitis ecográfica (Hipertrofia sinovial en Escala de grises con o sin Presencia de Señal doppler):

- a) Hipertrofia sinovial en Escala de grises: presencia de estructuras de ecogenicidad media que aumentan el grosor de la pared articular sinovial o se proyectan dentro de la articulación (de apariencia homogénea o en forma de vellosidades) y/o en las vainas sinoviales tendinosas. Gradación subjetiva semicuantitativa: 0: No hipertrofia sinovial, 1: leve, 2: moderada, 3: intensa.
- b) Presencia de señal sinovial por técnica power doppler: Aumento de vascularización de pequeño flujo en la sinovial (intraarticular y/o en vainas tendinosas), medida por técnica power-doppler. Se graduará la presencia de sinovitis activa: 0: no flujo, 1: ligero (1-2 señales aisladas o confluentes), 2: moderado (>2 señales confluentes y/o aisladas, que ocupan <50% del espacio articular), 3: intenso (señales confluentes que ocupan $\geq 50\%$ del espacio articular).

Figuras 1-4. Gradación semicuantitativa de la señal doppler en articulación metatarsofalángica.

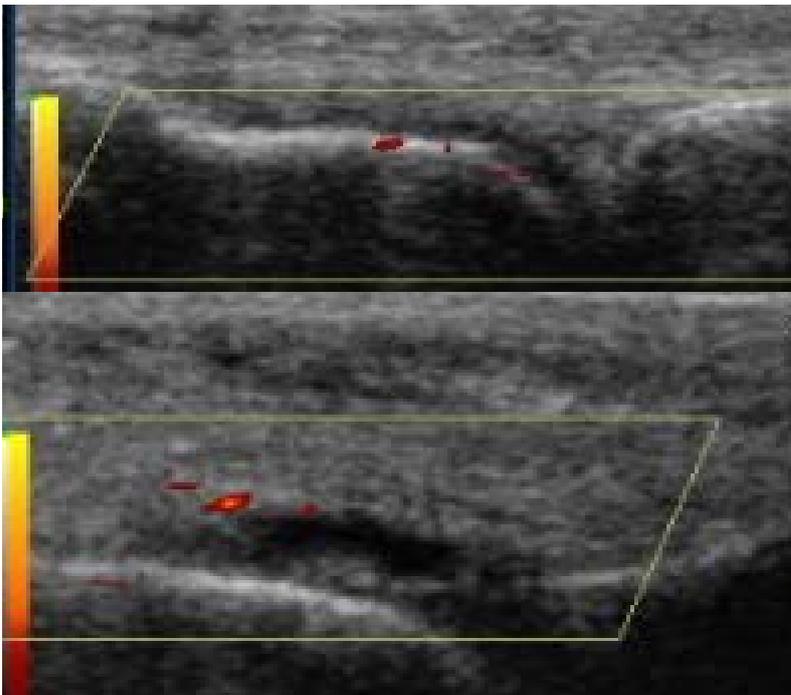


Figura 1: Articulación metatarsofalángica longitudinal.
A. Articulación Normal. Señal cortical que corresponde a artefacto.
B. Señal Power doppler Grado 0 (no existe señal intraarticular)
Derrame articular en pequeña cuantía grado 1.
Hipertrofia sinovial grado 1.

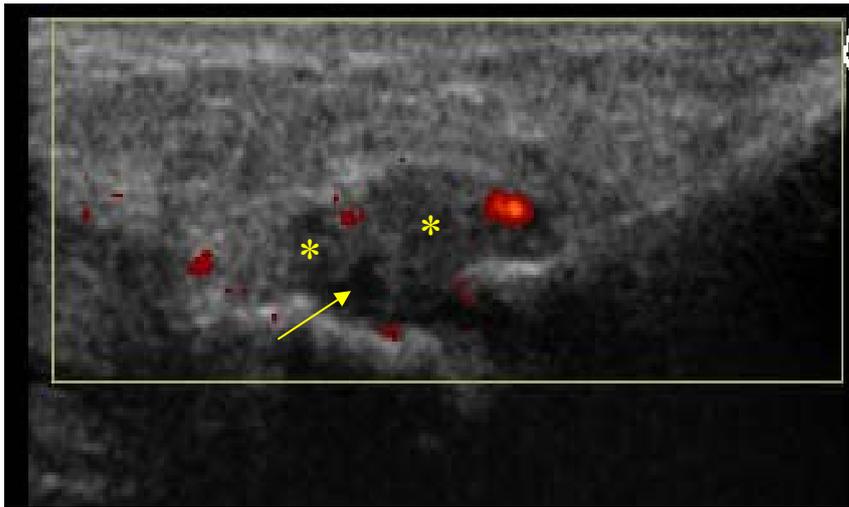


Figura 2:
 Señal Power doppler
 Grado 1 (presencia de
 1-2 señales aisladas o
 confluentes
 intraarticulares).
 Derrame articular leve
 grado 1 (→)
 Hipertrofia sinovial
 grado 2 (*)

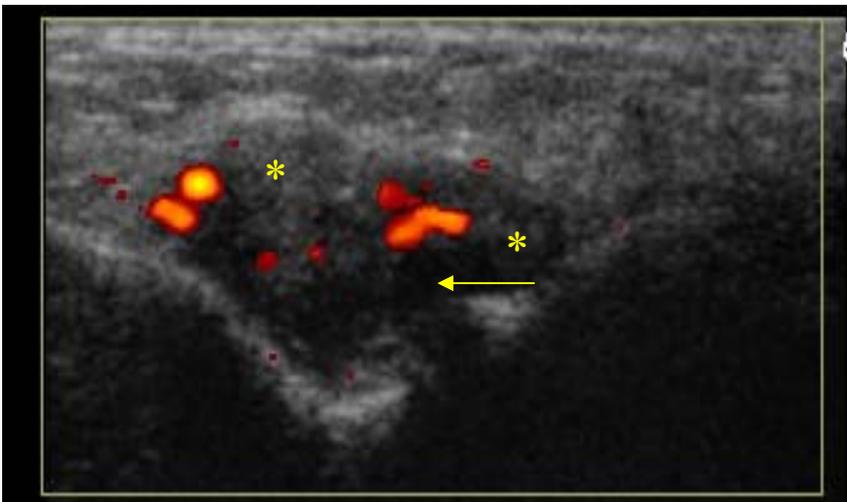


Figura 3:
 Señal Power Doppler
 Grado 2 (>2 señales
 confluentes que
 ocupan <50% de la
 superficie visible
 articular).
 Derrame articular
 grado 1 (→)
 Hipertrofia sinovial
 grado 2 (*).

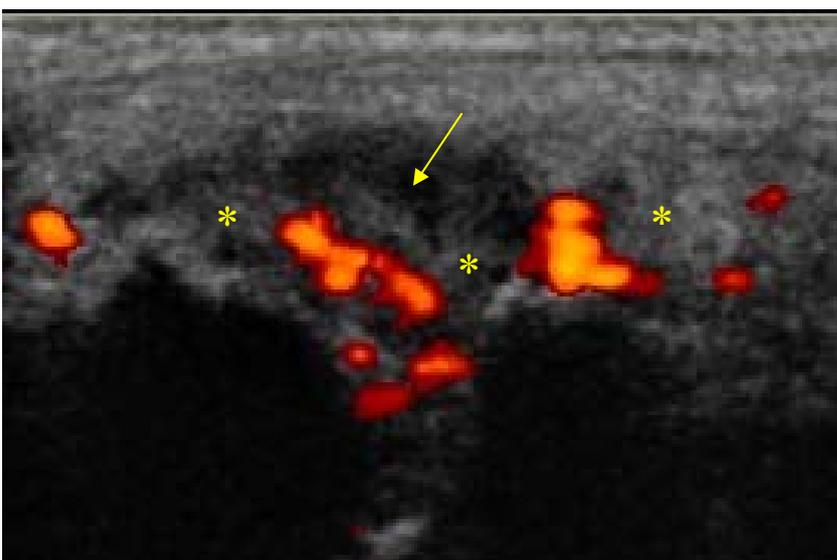


Figura 4:
 Señal Power
 Doppler Grado 3
 (señales
 confluentes que
 ocupan $\geq 50\%$
 de la superficie
 visible articular)
 Derrame articular
 grado 1 (→)
 Hipertrofia sinovial
 grado 3 (*)

3.7.2.3. Definición de variables ecográficas:

Se calcularon variables ecográficas numéricas para cada paciente (número de total de articulaciones con derrame, hipertrofia sinovial y señal power doppler) así como índices suma del grado de actividad inflamatoria semicuantitativa. Asimismo se estableció una variable global suma del número de articulaciones con derrame, hipertrofia sinovial y señal doppler, para cada paciente y un índice global suma de grado semicuantitativo en el total de articulaciones para cada paciente.

- NUS28, NUS44: N° de articulaciones con presencia de derrame y/o hipertrofia sinovial y/o aumento de señal doppler sobre 28 y 44 articulaciones respectivamente. Rango valores posibles 0-28 y 0-44 respectivamente.
- NUSD28, NUSD44: N° de articulaciones con presencia de derrame sobre 28 y 44 articulaciones. Rango valores posibles 0-28 y 0-44 respectivamente.
- NUSS28 Y NUSS44: N° de articulaciones con presencia de hipertrofia sinovial sobre 28 y 44 articulaciones. Rango valores posibles 0-28 y 0-44 respectivamente.
- NUSPD28 Y NUSPD44: N° de articulaciones con presencia de señal doppler sobre 28 y 44 articulaciones. Rango valores posibles 0-28 y 0-44 respectivamente.

- IUS28, IUS44: Índice Suma total de variables Grado de derrame (IUSD28 o 44)+ grado hipertrofia sinovial (IUSS28 o 44)+grado señal doppler (IUSPD28 o 44) para 28 y 44 articulaciones. Rango valores posibles 0-254 y 0-402 respectivamente.
- IUSD28 e IUSD44: Índice Suma de puntuaciones por grado semicuantitativo de derrame (0-3) en cada articulación para 28 y 44 articulaciones. Rango valores posibles 0-84 y 0-134 respectivamente.
- IUSS28 e IUSS44: Índice Suma de puntuaciones por grado semicuantitativo de hipertrofia sinovial (0-3) en cada articulación para 28 y 44 articulaciones. Rango valores posibles 0-84 y 0-134 respectivamente.
- IUSPD28 e IUSPD44: Índice Suma de puntuaciones por grado semicuantitativo de señal doppler (0-3) en cada articulación para 28 y 44 articulaciones. Rango valores posibles 0-84 y 0-134 respectivamente.

3.7.2.4. Categorización de variables ecográficas.

Se crearon variables categóricas para exploraciones ecográficas 28 y 44:

- PD28 y PD44: número de pacientes con al menos una articulación con señal doppler para recuento ecográfico de 28 y 44 articulaciones respectivamente.
- HSORPD 28 y HSORPD 44: Número de pacientes con al menos una articulación con hipertrofia sinovial en escala de grises ($GS \geq 1$) con o sin señal doppler ($PD \geq 1$), para recuento de 28 y 44 articulaciones respectivamente.

3.7.3. Evaluación radiológica según el método de Sharp van der Heijde. Cuantificación del daño radiográfico. Definición de variables radiográficas. Definición de enfermedad erosiva y progresión radiográfica.

Se realizaron radiografías simples de manos y pies en proyección anteroposterior (AP) en visitas basal y al año. Se realizarán en el segundo año en caso de completar los 2 años de seguimiento. Fueron evaluadas de forma ciega por un radiólogo entrenado.

3.7.3.1 Cuantificación del daño radiográfico (método de Sharp/van der Heijde): Se registró el daño radiológico siguiendo el método de Sharp modificado por van der Heijde, que evalúa manos y pies en proyección antero posterior, puntuando 44 articulaciones para erosiones y 42 articulaciones para pinzamiento.

Las erosiones se puntúan de 0-3 en manos y 0-5 en pies, con un rango de 0-280, (manos 160 máximo y 120 máximo en pies). El pinzamiento se puntúa de 0-4 en manos y pies, con un rango de 0-168 (120 máximo en manos y 48 máximo en pies). La puntuación total máxima es de 448. Puesto que hay más articulaciones evaluadas en las manos, la puntuación de las manos supone un mayor peso, aunque para intentar compensar, el método de sharp da más puntuación de erosión por cada articulación en los pies. La puntuación total debe permanecer estable o aumentar, pero no suele disminuir, salvo algún caso aislado en que pueda haber regresión radiológica. Se establecieron también según el método de Sharp van der Heijde variables relativas sobre el valor máximo de puntuación en cada apartado (% sobre el máximo score). La progresión radiográfica en el primer año se cuantifica como la diferencia de puntuaciones entre visita final (v5) y visita basal (v1) según se describe en el artículo de van der Heijde, diferenciando puntuaciones para erosiones, pinzamiento y totales (suma de las dos anteriores), tanto conjuntamente como diferenciadas para manos y pies.

Las imágenes radiográficas se reevaluaron >3 meses después de la primera evaluación para realizar el estudio de variabilidad intraobservador.

3.7.3.2. Definición de variables radiográficas cuantitativas. Según la puntuación por el método de Sharp van der Heijde, se definen las variables radiográficas en visitas basal (v1) y a los 12 meses (v5), para manos y pies conjuntamente, también para manos y pies por separado.

A continuación se detallan las variables suma (manos y pies):

- Rx erosiones: Puntuación de Sharp van der Heijde para erosiones en manos+pies (0-280)
- Rx pinzamiento: Puntuación de Sharp van der Heijde para pinzamiento en manos+pies (0-168)
- Rx total: Puntuación de Sharp van der Heijde para erosiones+pinzamiento en manos+pies. (0-448)
- % Máximo score Rx erosiones: Rx erosiones dividido entre 280 x100 (0-100%)
- % Máximo score Rx pinzamiento: Rx pinzamiento dividido entre 168 x100 (0-100%)
- % Máximo score Rx total: Rx total dividido entre 448 x100 (0-100%)
- Progresión de erosiones (manos y pies): DV5V1RXER y %DV5V1RXER (puntuación v5 menos v1, en valor absoluto y % Máximo score).
- Progresión de pinzamiento (manos y pies): DV5-V1RXPIN y %DV5V1RXPIN (puntuación v5 menos v1 en valor absoluto y % Máximo score).
- Progresión total (manos y pies): DV5-V1RXTOT y %DV5V1RXTO (puntuación v5 menos v1 en valor absoluto y % Máximo score).

3.7.3.3. Definición de enfermedad erosiva en visitas basal y al año (v1 y v5): Se definió para cada paciente la existencia de enfermedad erosiva, basal y a los 12 meses de seguimiento, por la presencia de al menos una articulación con una puntuación ≥ 2 de acuerdo con el método de Sharp/van der Heijde, con el objeto de evitar las erosiones dudosas o secundarias a otros procesos. Según el método de Sharp/van der Heijde, las erosiones se deben puntuar siempre, independientemente de que su origen sea una artritis reumatoide o una osteoartritis. Así, en visita basal se define la variable

- EROBAS= SI (Pacientes con al menos una erosión basal con puntuación ≥ 2) o NO (pacientes que no tienen ninguna erosión basal con puntuación ≥ 2)

3.7.3.4. Definición de progresión radiográfica: Es cuando la diferencia entre las variables cuantitativas de daño radiológico para alguno de los ítem (erosión, pinzamiento o total) entre las visitas V1 (basal) y V5 (al año), es estadísticamente significativa y es mayor que la SDD (SDD=smallest detectable difference) o mínima diferencia detectable, obtenida del estudio de variabilidad intraobservador. Para el estudio de predicción de progresión de daño estructural radiográfico se categoriza Progresión Radiográfica para cada paciente como SI progresa cuando la diferencia entre la puntuación absoluta V5-V1 según el método de Sharp van der Heijde la SDD excede la SDD para cada ítem (erosiones, pinzamiento y total) y NO progresa cuando es \leq que la SDD.

- Prog. Erosiones: SI o NO
- Prog. Pinzamiento: SI o NO
- Prog. Total (erosiones+pinzamiento): SI o NO.

3.7.4. Definición de medidas de desenlace. Se utilizaron como medidas de desenlace o outcome (resultado):

- a) El diagnóstico final a los 12 meses de Artritis reumatoide (AR) según criterios ACR 1987 o No AR.
- b) La presencia o no de progresión radiográfica.
- c) El inicio de tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (DMARD) a los 3 meses y al año.

3.7.5. Recogida de muestras biológicas para seroteca: Se solicitó autorización a los pacientes para realizar extracciones de suero para almacenamiento y determinaciones bioquímicas/biológicas futuras que permitan un mejor conocimiento de la artritis reumatoide precoz. Se utilizaron para determinación de péptido citrulinado basal, en los casos en que no se pudo realizar inicialmente.

3.7.6. Recogida de datos:

Exploración ecográfica: Se documentaron las exploraciones registrando las imágenes y mediciones en CD, disco duro o papel. Asimismo se recogieron los resultados para cada articulación en una hoja de recogida por paciente.

Exploración clínica: se registra en la hoja de registro habitual para pacientes con artritis y en la historia clínica.

Exploración radiográfica: se evaluaron las radiografías de manos y pies basal y al año, registrando la información en una hoja de recogida que diferencia manos y pies, erosiones y pinzamiento.

Se almacenaron posteriormente todos los datos recogidos en una hoja Excel creada al efecto.

3.8. Fuentes de información.

Se revisaron los artículos previos y posteriores al diseño del estudio en bases de datos entre PubMed y Embase relacionados con el uso de ecografía con power Doppler en el estudio de pacientes con artritis precoz y muy precoz.

3.9. Plan de análisis de resultados: Métodos de análisis estadístico y justificación.

El análisis descriptivo de los datos se realizó con tablas de frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas mientras que las variables cuantitativas se resumieron con medias y desviaciones típicas (DE) o bien con medianas y rango intercuartílico (percentil P₂₅ - percentil P₇₅) en caso de distribuciones asimétricas.

Para comparar variables numéricas entre dos grupos independientes (diagnóstico al año de AR/no AR según criterios ACR 1987; tiempo de evolución ≤ 3 meses/ > 3 meses; progresión radiológica si o no; presencia o no de señal Doppler), se utilizó la prueba paramétrica t-Student para muestras independientes o la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney en caso de no normalidad. Cuando se obtuvieron diferencias significativas, se hallaron intervalos de confianza al 95% para diferencias de medias o medianas (estimación de intervalos de confianza de Hodges-Lehman).

Para estudiar los cambios en el tiempo de variables cuantitativas se aplicó la Prueba t de Student para muestras relacionadas (en caso de distribución normal) o bien las pruebas no paramétricas en caso de distribuciones no normales: el test de Wilcoxon para muestras relacionadas en el caso de dos momentos y el test de Friedman para más de dos.

Para estudiar las diferencias entre la detección clínica de inflamación y la inflamación articular detectada por ecografía se utilizó el test de Wilcoxon para muestras relacionadas (distribuciones no normales), comparando el número de articulaciones inflamadas sobre 28 y 44 articulaciones respectivamente en cada visita. Para estudiar la evolución en el tiempo de las diferencias entre exploración clínica y

ecográfica se realizó la prueba no paramétrica test de Friedman para muestras relacionadas.

La asociación entre variables cualitativas se estableció por test de Chi-cuadrado de Pearson (o Fisher para valor esperado ≤ 5). Para comparar las variables cualitativas entre dos grupos en estudio así como analizar potenciales factores predictores de AR sí/no, se realizaron tablas de contingencia y la prueba Chi-Cuadrado, o bien los métodos no asintóticos de Montecarlo y prueba Exacta de Fisher (si algún valor esperado es ≤ 5), con cálculo de OR (Análisis Univariante).

La concordancia intraobservador (estudio de variabilidad intraobservador) se estudió por el coeficiente de correlación intraclase (CCI), tanto para el explorador ecográfico como para el evaluador radiográfico. El grado de acuerdo entre los observadores clínicos (estudio de variabilidad interobservador) se estableció por el test de Kappa y el CCI. Para analizar el acuerdo entre exploración clínica y exploración ecográfica, en cuanto a la clasificación de un paciente por el número de articulaciones inflamadas (no, monoarticular u oligoarticular/ poliarticular) se utilizaron tablas de contingencia y el test de Kappa de Cohen. También se estudió la concordancia entre el número de articulaciones inflamadas en exploración clínica y ecográfica mediante el CCI.

El test de correlación de Pearson se utilizó para estudiar la asociación entre variables cuantitativas con distribución normal y el test de Spearman para correlación entre variables cuantitativas u ordinales que no siguen una distribución normal.

El análisis de los datos se realizará con el programa estadístico IBM SPSS Statistics 22.0 para Windows.

La SDD (smallest detectable difference o mínima diferencia detectable) es un método estadístico que define el error de medida basado en el 95% de los límites de acuerdo. La SDD es específico para el observador y para la muestra y representa el mínimo cambio en el score que puede ser detectado más allá del error de medida. Usando la SDD se puede considerar cualquier cambio superior como no debido a la variabilidad del explorador. Se puede calcular para cada variable ecográfica o radiológica siguiendo la fórmula: $1,96 \times \sqrt{2} \times \text{SEM}$, para un nivel de confianza del 95% donde SEM es el error estándar de la media, calculado a partir de la SD (desviación estándar) del CCI para dos medidas repetidas, obtenido a partir del estudio de variabilidad intraobservador. Se utiliza para valorar que diferencias mínimas son clínicamente relevantes.

4. RESULTADOS:

4.1. ESTADISTICA DESCRIPTIVA:

4.1.1 Variables demográficas (edad, sexo) y tiempo de evolución. Se incluyeron consecutivamente 70 pacientes, 45 mujeres (64,3%), 25 hombres (35,7%), remitidos a la consulta de reumatología con sospecha de artritis precoz, que cumplían criterios de inclusión. Ninguno de los pacientes tenía diagnóstico previo de artritis reumatoide ni otra enfermedad inflamatoria articular ni habían recibido tratamiento previo con esteroides o DMARDs.

Los pacientes tenían un edad media de 51,57 años \pm 16,08 (18-85), media de duración de enfermedad 3,47 meses \pm 2,59 (0,53-11.73). El periodo de reclutamiento total fue de 18 meses hasta completar el tamaño muestral calculado. Todos los pacientes incluidos tenían \geq 4 semanas evolución, excepto dos de los pacientes incluidos que tenían solamente 2 semanas de evolución, se incluyeron con ese tiempo de evolución antes de iniciar tratamiento con esteroides/DMARD, ambos tuvieron diagnóstico final al año AR y uno de ellos requirió tratamiento con biológico.

Respecto al tiempo de evolución, en el momento de la inclusión 40/70 (57,1%) habían comenzado con los síntomas \leq 3 meses antes y 30/70 (42,9%) llevaban $>$ 3 meses de evolución desde el comienzo de los síntomas.

4.1.2. Cumplimentación de visitas y seguimiento: Del total de 70 pacientes, 65 pacientes completaron al menos visitas 1 (basal) y 5 (final), 63 pacientes completaron todas las visitas excepto una. Se completaron todas las visitas en 57 pacientes. Todos los pacientes completaron visita basal y hubo 5 pacientes que no completaron visita 5 (exitus un caso, cambio de domicilio o imposibilidad para asistencia a la consulta en el resto), 7 pacientes perdieron una de las visitas y 2 pacientes perdieron dos visitas. Se analizaron todos los pacientes incluidos en el estudio en visita basal que cumplían los criterios de derivación por sospecha de artritis precoz. Para el estudio de predicción de artritis reumatoide, se incluyeron también 5 pacientes que no completaron visita 5, pero en los que se pudo establecer si habían cumplido o no criterios de ACR 1987 para artritis reumatoide durante el primer año de seguimiento. Dos de ellos cumplieron criterios ACR 1987 para artritis reumatoide previamente a la pérdida de seguimiento, por lo que fueron incluidos en el estudio de predicción de AR en base a las variables de la visita basal. También se incluyeron 3 pacientes que aunque no completaron visita

final, se pudo establecer en una visita posterior que no habían cumplido criterios de ACR 1987 para artritis reumatoide durante el primer año de seguimiento. Para el estudio de progresión radiológica se incluyeron 62 pacientes con radiología completa en visitas basal y al año.

En los primeros 12 meses de inclusión de pacientes en el estudio, 33 pacientes cumplieron criterios de ACR para artritis reumatoide, lo que en relación a la población total del área aproximada de 360.000 habitantes nos daría una incidencia anual estimada de AR de 9,1/100.000.

4.1.3. Descripción de variables cualitativas clínicas y analíticas:

De los 70 pacientes, 60 (85%) tenían al menos una articulación inflamada en la exploración **clínica** basal, 39 (55,7%) cumplieron en la visita basal criterios de ACR 1987 para el diagnóstico de artritis reumatoide (AR) y 44 (62,8%) durante el primer año de seguimiento. De los 70 pacientes, 40 (57,1%) cumplieron criterios de clasificación ACR/EULAR 2010 para artritis reumatoide en la visita basal y 47 (67,1%) durante en el primer año de seguimiento. Aunque los criterios ACR 1987 para el diagnóstico de AR consideran la posibilidad de dos diagnósticos clínicos, en la evaluación al año se excluyeron 5 pacientes que cumplían criterios ACR 1987 para artritis reumatoide al año, pero tenían otros diagnósticos (2 Artritis Psoriásica, 1 LES, 1 EMTC, 1 Artritis Reactiva). Si consideramos solo el recuento de 28 articulaciones 56/70 (80%) de pacientes tienen al menos una articulación inflamada clínicamente en visita basal.

En cuanto a las **variables analíticas**, tenían al menos un reactante elevado un 71,4% en visita basal: PCR 45/70 (64,3%), VGS1>20 38(54,3%). VSG2 edad y sexo: 35(50%), VSG2 y/o PCR + 50/70 (71,4%), VSG1 y/o PCR + 49/70 (70%). Todos los reactantes fueron negativos (PCR y VSG negativa) en 20/70 (28,5%). Pacientes seropositivos: Tenían FR + 20/70 (28,6%), PCC/ACPA + 13 (18,6%), FR y/o PCC/ACPA + 22 (31,4%). El 68,5% (48 pacientes) fueron negativos para factor reumatoide y péptido/proteína citrulinada.

4.1.4. Descriptivo de variables ecográficas cualitativas basales: encontramos al menos una articulación inflamada por ecografía sobre recuento de 44 articulaciones en 68/70 pacientes (97,1%), al menos una articulación con hipertrofia sinovial con o sin señal doppler en 64/70 (91,4%) y presencia de señal doppler en al menos una

articulación en 53/70 (74,28%). Respecto al recuento de 28 articulaciones, encontramos al menos una articulación inflamada por ecografía en 64/70(91,4%), con hipertrofia sinovial con o sin señal doppler en 59/70(84,3%) y con señal doppler en 50/70 (71,4%).

4.1.5. Descriptivo de variables radiológicas cualitativas: para estudiar la presencia de erosiones en la población en estudio, fueron evaluables 65 pacientes (N=65) en visitas basal y al año, encontrándose presencia de al menos una erosión definida basal en 30/65 (46,1%) pacientes y a los 12 meses (visita final) en 39/65 pacientes (60%). Se encontró progresión radiológica de erosiones relevante según la SDD (evaluables 62 pacientes) en 33/62 pacientes (53,2%) con estudio radiográfico completo, que sube a 65,8% en pacientes con diagnóstico final al año AR. Se encontró progresión de pinzamiento en 34 /62 (54,8%) de pacientes y en 65,8% de pacientes con diagnóstico final al año AR.

4.1.6. Descriptivo del tratamiento farmacológico (esteroides, DMARD, biológico)

Durante los tres primeros meses de seguimiento, del total de 70 pacientes, 41(58,6%) iniciaron tratamiento con esteroide, DMARD 51/70 (72,8%), MTX 38/70 (54,3%), Sulfasalazina 23/70 (32,8%), hidroxicloroquina 14(20%). Recibieron tratamiento con más de un DMARD 23/70 (32,8%), dos DMARD 22/70 (31,4%) Y 3 DMARD 1/70 (1,4%).

De los pacientes con diagnóstico final al año AR por criterios ACR 1987(sin otro diagnóstico excluyente de AR): Esteroides 34/44 (77,3%), DMARD 38/44 (86,4%) (MTX 33/44 (75%), sulfasalazina 16/44 (36,4%), hidroxicloroquina 8/44 (18,2%). Más de un DMARD 18/44 (40,9%), dos DMARD 17/44 (38,6%), tres DMARD 1/44 (2,3%).

De los pacientes con diagnóstico final al año no AR por criterios ACR 1987: Esteroides 7/26 (26,9%), DMARD 13/26 (50%) (MTX 5/26 (19,2%), Sulfasalazina 7/26 (26,9%), hidroxicloroquina 6/26 (23,1%). Más de un DMARD 5/26 (19,2%).

Durante el primer año de seguimiento, del total de 70 pacientes, 54 (77,1%) recibieron esteroides, DMARD 61(87,1%), MTX 45 (64,3%), SSZ 37(52,9%), hidroxicloroquina 18 (25,7%), leflunomida 2 (2,9%), azatioprina 1 (1,4%), biológico 6 (8,6%). Más de un DMARD 38/70(54,2%), dos DMARD 34/70 2(48,5%), tres DMARD 4/70 (5,5%).

De los pacientes con diagnóstico final al año AR por criterios ACR 1987 (sin otros diagnósticos de enfermedad inflamatoria articular), habían recibido tratamiento con: Esteroides 42/44 (95,5%) pacientes con AR, DMARD 44/44 (100%) (MTX 40/44 (90,9%), sulfasalazina 27/44 (61,4%), hidroxicloroquina 10/44 (22,7%), leflunomida 2/44 (4,5%), azatioprina 1 (2,3%)), Biológico 5/44 (11,4%). Más de un DMARD 32/44 (72,7%), dos DMARD 28/44 (63,6%), tres DMARD 4/44 (9,1%).

4.1.7. Estadística descriptiva longitudinal de variables clínicas y ecográficas cuantitativas: Se recogen a continuación los valores de las variables cuantitativas, en las sucesivas visitas (basal, 1 mes, 3 meses, 6 meses y 12 meses) en forma de tabla. En la primera se incluye el total de pacientes y la segunda solamente los pacientes con diagnóstico final al año de AR según criterios ACR 1987.

Tabla 1. Evolución de las variables clínicas, de laboratorio y ecográficas a lo largo del estudio (0, 1, 3, 6 y 12 meses) para pacientes que cumplen criterios de inclusión. *La mayoría de las variables tienen distribución asimétrica por lo que se resumen mejor con medianas y percentiles, Me (P25-P75) (Min-Max). Las variables con distribución simétrica* se expresan con medias y DE ($\bar{x} \pm DE$) (Min-Max). Los valores mínimo y máximo se expresan en la tabla entre paréntesis en negrita.*

VARIABLES CLÍNICAS Y ECOGRÁFICAS: ESTUDIO LONGITUDINAL. N=70					
	Basal (v1)	1 mes (v2)	3 meses (v3)	6 meses (v4)	1 año (v5)
NAD28	7 (4-16) (0-28)	3 (1-10) (0-28)	2 (0-6) (0-27)	2 (0-4,3) (0-17)	1 (0-5) (0-28)
NAI28	3 (1-7) (0-28)	1 (0-3) (0-19)	0 (0-1) (0-14)	0 (0-1) (0-7)	0 (0-1) (0-5)
NAD44	10 (5-21) (0-40)	5 (1,5-12,5) (0-40)	4 (1-8) (0-36)	3 (0-6) (0-23)	2 (0-8,5) (0-44)
NAI44	4 (1,75-8,25) (0-37)	1 (0-4) (0-21)	1 (0-2) (0-20)	0(0-1) (0-12)	0 (0-1) (0-6)
VSG	25 (11,7-50) (2-120)	20(10,5-38) (2-150)	14 (6-24) (2-82)	11 (4-21) (2-76)	12 (4-25) (2-98)
PCR	9,8 (2,1-39) (0-241)	3,5 (1,1-12) (0-140)	2,7(1,1-11) (0-133)	2,3 (1-7,5) (0,3-75)	3 (1,1-6,7) (0-192)
EAVD*	70,3±19,7 (17-100)	40,7±25,4 (0-82)	33,7±24,4 (0-91)	30,8±21,7 (0-80)	33,8±26,1 (0-85)

VGP*	67,2±23,3 (5-100)	44,9±25,4 (0-100)	37,7±24,4 (0-90)	28,6±22,9 (0-80)	35,0±22,5 (0-90)
VGM*	50,2±23,3 (2-90)	36,8±19,6 (0-90)	33±18,3 (0-80)	27,5±17,3 (0-90)	28,3±16,0 (0-70)
HAQ*	1,7±0,7 (0-3)	1±0,8 (0-2,6)	0,8±0,7 (0-2,8)	0,6±0,6 (0-2,6)	0,7±0,7 (0-2,6)
DAS28*	5,3±1,58 (1,5-9,0)	4±1,6 (0,5-2,9)	3,3±1,5 (0,6-7,5)	2,8±1,4 (0,5-6,1)	3±1,5 (0-6,4)
NUS28	6 (3-10) (0-24)	3 (1-6,5) (0-18)	1(0-3) (0-19)	1(0-2) (0-18)	1(0-2) (0-15)
NUSD28	6(3-10) (0-24)	3(1-6,5) (0-18)	1(0-3) (0-19)	1(0-2) (0-18)	1(0-2) (0-15)
NUSS28	5 (2-8,5) (0-24)	2(0-5) (0-18)	1(0-3) (0-19)	1(0-2) (0-18)	0(0-2) (0-15)
NUSPD28	2 (0-4) (0-18)	0(0-1) (0-12)	0(0-1) (0-8)	0(0-0) (0-5)	0(0-0) (0-10)
IUS28	15,5(5-24,25) (0-74)	6(1,5-13,5) (0-55)	2(0-6) (0-43)	2(0-6) (0-44)	1(0-4,5) (0-41)
IUSD28	7(3-11,25) (0-30)	3(1-7) (0-22)	1(0-3) (0-21)	1(0-3) (0-20)	1(0-2) (0-16)
IUSS28	6(2-10) (0-26)	3(0-5) (0-22)	1(0-3) (0-19)	1(0-3) (0-18)	0(0-2) (0-16)
IUSPD28	2 (0-5) (0-18)	0(0-1) (0-13)	0(0-0) (0-9)	0(0-0) (0-6)	0(0-0) (0-9)
NUS44	8 (4,75-12,5) (0-31)	4 (2-9,5) (0-30)	2(1-6) (0-28)	2(0-4) (0-23)	1(0-3,5) (0-18)
NUSD44	8 (4,75-12) (0-31)	4(2-9,5) (0-25)	2(1-6) (0-27)	1(0-4) (0-23)	1(0-3) (0-18)
NUSS44	7(2,75-11,25) (0-31)	3(1-8) (0-22)	2(1-5) (0-28)	1,5(0-4) (0-23)	1(0-3) (0-18)
NUSPD44	3 (0-5) (0-24)	0 (0-2) (0-17)	0 (0-1) (0-15)	0 (0-0) (0-7)	0(0-0) (0-11)
IUS44	20(8-32,25) (0-91)	8(2,5-23) (0-74)	5(2-13) (0-78)	3(0-9) (0-64)	2(0-6,5) (0-60)
IUSD44	9 (5-15) (0-36)	4(2-10,5) (0-28)	2(1-6) (0-31)	1,5(0-4) (0-25)	1(0-3,5) (0-18)
IUSS44	8(2,75-13,25) (0-31)	4(1-9,5) (0-28)	2(1-6) (0-32)	2(1-6) (0-30)	1(0-3) (0-21)
IUSPD44	4 (1-6) (0-24)	0(0-2) (0-18)	0(0-1) (0-15)	0 (0-0) (0-9)	0 (0-0) (0-11)
N	70	65	67	62	65

Tabla 2. Evolución de las variables clínicas, de laboratorio y ecográficas a lo largo del estudio (0,1,3,6 y 12 meses) para pacientes con **diagnóstico AR a los 12 meses** por criterios ACR 1987. *Las variables con distribución simétrica* se expresan con medias y DE ($\bar{x} \pm DE$) (Min-Max). Las variables de distribución asimétrica se resumen mejor con medianas y percentiles, Me (P25-P75) (Min-Max). Los valores mínimo y máximo se expresan en la tabla entre paréntesis en negrita.*

VARIABLES CLINICAS Y ECOGRAFICAS: ESTUDIO LONGITUDINAL. N=44 PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE ARTRITIS REUMATOIDE (AR) SEGÚN CRITERIOS ACR 1987 1 AÑO					
	Basal (v1)	1 mes (v2)	3 meses (v3)	6 meses (v4)	1 año (v5)
NAD28	10,5 (5-19,25) (0-28)	3 (1-10) (0-25)	2 (0-6) (0-27)	1,5(0-4) (0-17)	1(0-5) (0-25)
NAI28	5,5 (3-8,75) (0-28)	2 (0-3) (0-19)	1 (0-2) (0-14)	0(0-1) (0-7)	0(0-1) (0-5)
NAD44	13 (7-21,75) (0-40)	5 (1,5-12,5) (0-32)	3,5 (1-8) (0-36)	2,5(0-6) (0-23)	1(0-5,25) (0-37)
NAI44	6 (4-10,75) (1-37)	2,5 (0-4) (0-21)	1 (0-3) (0-20)	0(0-2) (0-12)	0(0-1) (0-6)
VSG	20 (13-51,5) (2-109)	23,5(8,7-43) (2-150)	14,5 (5,2-27) (2-82)	11(4,7-23) (2-76)	12(4-28) (2-98)
PCR	15,7 (6,5-43) (0-241)	5,1(1,1-16,4) (0-140)	2,8(1,2-14) (0-133)	2,6(1-7,5) (0,3-75)	3,5(1,3-8,6) (0-192)
EAVD*	71,6±15,8 (38-100)	37,5±25,1 (0-82)	28,7±21,7 (0-79)	27,1±21,5 (0-80)	29,6±19,3 (0-80)
VGP*	69,6±20,9 (6-100)	43,1±25,6 (0-100)	33,7±21,8 (0-80)	28,8±20,3 (0-80)	27,8±25,1 (0-80)
VGM*	57,7±21,9 (2-90)	39,7 ±19,8 (0-90)	33,2±16,9 (0-80)	28,4±17,7 (0-90)	26,9±15,5 (0-70)
HAQ*	1,7±0,7 (0-3)	0,9±0,9 (0-2,6)	0,6±0,7 (0-2,6)	0,6±0,7 (0-2,6)	0,6±0,7 (0-2,1)
DAS28*	5,7±1,4 (2,5-8,7)	4±1,7 (0,5-7,4)	3,3±1,6 (0,6-7,5)	2,9±1,4 (0,5-6,1)	2,9±1,5 (1-6)
NUS28	7(5-13) (0-24)	4 (1,75-8) (0-18)	2(1-4,5) (0-19)	1(0-3) (0-18)	1(0-3) (0-15)
NUSD28	7(5-11,75) (0-24)	4 (1,75-8) (0-18)	2(1-4,5) (0-19)	1(0-3) (0-18)	1(0-3) (0-15)
NUSS28	6 (4,25-10) (0-24)	3 (1,75-7) (0-18)	2(1-4,5) (0-19)	1(0-3) (0-18)	1(0-3) (0-15)

NUSPD28	3 (1-4) (0-18)	0(0-1,25) (0-12)	0(0-1) (0-9)	0(0-0) (0-5)	0(0-0) (0-10)
IUS28	20(11,2-27,7) (0-74)	8,5 (3,75-8,5) (0-55)	4(1-10,5) (0-43)	2,5(0-7,25) (0-44)	2(0-6,25) (0-41)
IUSD28	8,5(5,2-12,7) (0-30)	4(1,75-8,25) (0-22)	2(1-4,5) (0-21)	1(0-4) (0-20)	1(0-3) (0-16)
IUSS28	7,5 (5-11) (0-26)	3(1,75-7) (0-22)	2(1-4,5) (0-19)	1(0-3) (0-18)	1(0-3) (0-16)
IUSPD28	3 (1-5) (0-18)	0(0-1,25) (0-13)	0(0-1,75) (0-9)	0(0-0) (0-6)	0(0-0) (0-9)
NUS44	10 (6,2-15,7) (0-31)	6 (2-11,25) (0-30)	3(2-7) (0-28)	2(0,75-5) (0-23)	2(0-4) (0-18)
NUSD44	10 (6,2-15) (0-31)	6 (2-11) (0-25)	3(2-7) (0-27)	2(0,75-4,2) (0-23)	2(0-4) (0-18)
NUSS44	8 (5-12) (0-31)	5(2-10) (0-22)	3(2-6) (0-28)	2(0-5) (0-23)	1,5(0-4) (0-18)
NUSPD44	4 (1-5,75) (0-24)	0,5 (0-2) (0-17)	0 (0-2) (0-15)	0 (0-1,25) (0-7)	0(0-0) (0-11)
IUS44	27(14,5-36,7) (0-91)	13,5(4,7-26,2) (0-74)	7(4-13,75) (0-78)	4(0,7-10,5) (0-64)	4(0-8,5) (0-60)
IUSD44	12,5(7,2-17,5) (0-36)	6,5 (2-13) (0-28)	3(1-7) (0-31)	2(0,7-5,2) (0-25)	2(0-4) (0-18)
IUSS44	10 (6-14) (0-31)	6(2-12) (0-28)	3(1-7) (0-32)	2(0-5) (0-30)	1,5(0-4) (0-21)
IUSPW44	4,5 (1-6,75) (0-24)	0,5(0-2) (0-18)	0(0-2) (0-15)	0(0-1,25) (0-9)	0 (0-0) (0-11)
N	44	42	44	42	42

4.2. ANALISIS ESTADISTICO INFERENCIAL.

4.2.1. Análisis de diferencias entre exploración clínica y ecográfica. Detección de inflamación subclínica.

4.2.1.1 Analisis de diferencias entre exploracion clínica y ecográfica:

Al comparar en cada visita el número total de articulaciones inflamadas por el clinico para contaje de 28 y 44 articulaciones (NAI28, NAI44) y el número de articulaciones inflamadas por exploración ecográfica sobre 28 y 44 articulaciones (NUS28, NUS44), se

encuentran diferencias estadísticamente significativas entre exploración clínica y ecográfica, siendo mayor el número de articulaciones inflamadas detectadas por la exploración ecográfica con $p < 0,0005$ en visitas basal, 1 mes, 3 meses, 6 meses y 1 año, tanto en contajes sobre 28, como sobre 44 articulaciones. Analizando si esas diferencias son iguales o distintas en las sucesivas visitas (test de Friedman para muestras relacionadas), encontramos que hay diferencias estadísticamente significativas entre la variable diferencia ecoclínica para el contaje de 44 articulaciones en la visita basal con respecto a visita de los 6 meses ($p=0.004$) y basal con respecto visita de los 12 meses ($p=0.001$). En el resto de comparaciones por parejas no se encuentra diferencias eco-clínicas significativas entre visitas para el contaje de 44 articulaciones, así como tampoco para el contaje de 28 articulaciones, es decir que las diferencias se mantienen estables en el resto de visitas. Segmentando para AR y analizando el grupo de pacientes que cumplen criterios para AR (ACR 1987), las diferencias eco-clínicas se mantienen similares entre todas las visitas en contajes 28 y 44 ($p=0.089$). Todas las diferencias entre exploración clínica y ecográfica son significativamente mayores en cada visita para el contaje de 44 articulaciones sobre el de 28 articulaciones ($p < 0.0005$), para el total de pacientes, y también cuando analizamos por separado los grupos con diagnóstico AR (p entre 0.001 y $p < 0.0005$) y NO AR (p entre 0.026 y 0.002) por criterios ACR 1987.

En resumen, la ecografía de alta resolución sobre recuento de 28 y 44 articulaciones detecta significativamente más articulaciones inflamadas que la exploración clínica, y estas diferencias se mantienen en el tiempo a lo largo de todas las visitas, con $p < 0.0005$. Las diferencias entre la clínica y exploración ecográfica son máximas para el contaje de 44 articulaciones entre la visita basal y las visitas de los 6 meses y 12 meses alcanzando significación estadística con respecto al resto de diferencias ($p=0.004$ y $p=0.001$ respectivamente). En el resto de las visitas las diferencias se mantienen estables (NS). Las diferencias entre exploración clínica y ecográfica son mayores para el recuento de 44 articulaciones con respecto al de 28 articulaciones, a lo largo de todas las visitas, tanto para la muestra total como para los grupos de pacientes con diagnóstico al año AR y no AR.

Tablas 3 y 4 para contaje de 44 y 28 articulaciones comparativo entre número de articulaciones inflamadas en exploración clínica (NAI44, NAI28) y en exploración ecográfica (NUS44, NUS28), respectivamente. Todos los pacientes (AR y no AR) incluidos en el estudio ($n=70$):

DIFERENCIAS ECOCLINICAS PARA 44 ARTICULACIONES

N=70	NAI44	NUS44	p	IC 95% (H-L)
V1 Basal	4(1,8-8,3)	8 (4,8-12,5)	<0.0005	3,5 (2-4,5) *
V2 1 M	1 (0-4)	4 (2-9,5)	<0.0005	2 (1-3)
V3 3 M	1 (0-2)	2 (1-6)	<0.0005	2,5 (1,5-3)
V4 6 M	0 (0-1)	2 (0-4)	<0.0005	1,5 (1-2) *
V5 12M	0 (0-1)	1 (0-3,5)	<0.0005	1,5 (1-2) *

Tabla 3. Diferencias entre exploración clínica y ecográfica para recuento de 44 articulaciones.

DIFERENCIAS ECOCLINICAS PARA 28 ARTICULACIONES

n=70	NAI28	NUS28	p	IC 95% (H-L)
V1 Basal	3 (1-7)	6 (3-10)	<0.0005	2 (1-2,5)
V2 1 M	1 (0-3)	3 (1-6,5)	<0.0005	1,5 (0,5-2,5)
V3 3 M	0 (0-1)	1 (0-3)	<0.0005	1 (0,5-1,5)
V4 6 M	0 (0-1)	0 (0-2)	<0.0005	0,5 (0,5-1)
V5 12M	0 (0-1)	1 (0-2)	<0.0005	1(0,5-1)

Tabla 4. Diferencias entre exploración clínica y ecográfica para recuento de 28 articulaciones.

Tablas 5 y 6 para contaje de 44 y 28 articulaciones comparativo entre número de articulaciones inflamadas por exploración clínica (NAI44, NAI28) y por exploración ecográfica (NUS44, NUSS28), respectivamente. Pacientes con diagnóstico al año AR.

DIFERENCIAS ECOCLINICAS PARA 44 ARTICULACIONES. PACIENTES CON DIAGNOSTICO AL AÑO ARTRITIS REUMATOIDE (ACR 1987)

AR n=44	NAI44	NUS44	p	IC95% H-L
V1 Basal	6 (4-10,75)	10 (6,25-15,75)	0.001	3,5 (2-5,5)
V2 1 M	2,5 (0,75-5)	6 (2-11,25)	<0.0005	4 (2,5-5,5)
V3 3 M	1 (0-3)	3 (2-7)	<0.0005	3 (2-4)
V4 6 M	0 (0-2)	2 (0,75-5)	<0.0005	2 (1-2,5)
V5 12M	0 (0-1)	2 (0-4)	<0.0005	2 (1-2,5)

Tabla 5. Diferencias entre exploración clínica y ecográfica en AR (recuento de 44 articulaciones).

DIFERENCIAS ECOCLINICAS PARA 28 ARTICULACIONES. PACIENTES CON DIAGNOSTICO AL AÑO ARTRITIS REUMATOIDE (ACR 1987)

AR n=28	NAI28	NUS28	p	IC 95% H-L
V1 Basal	5,5 (3-8,8)	7 (5-13)	0.009	2 (0,5-3,5)
V2 1 M	2 (0-4)	4 (1,75-8)	<0.0005	2 (1-3)
V3 3 M	1 (0-2)	2 (1-4,5)	<0.0005	1,5 (1-2,5)
V4 6 M	0 (0-1)	1 (0-3)	<0.0005	1 (0,5-2)
V5 12M	0 (0-1)	1 (0-3)	<0.0005	1(0,5-1,5)

Tabla 6. Diferencias entre exploración clínica y ecográfica en AR (recuento de 28 articulaciones).

Si analizamos la concordancia entre el número de articulaciones inflamadas por ecografía (US) y el número de articulaciones inflamadas por exploración clínica en las diferentes visitas V1 a V5, encontramos una concordancia de moderada a buena, que es mayor para las variables sobre 28 articulaciones respecto a las variables sobre 44 articulaciones, excepto en V2.

CCI	V1	V2	V3	V4	V5
NAI/NUS 28	0,756 (0,611-0,850)	0,748 (0,584-0,884)	0,755 (0,474-0,871)	0,704 (0,408-0,840)	0,706 (0,358-0,848)
NAI/NUS 44	0,679 (0,445-0,809)	0,780 (0,286-0,906)	0,743 (0,288-0,882)	0,569 (0,222-0,754)	0,616 (0,155-0,805)

Figura 5. CCI entre exploración clínica y ecográfica en las visitas sucesivas sobre 28 y 44 articulaciones.

4.2.1.2. Detección de inflamación subclínica por ecografía (PDUS) sobre 44 articulaciones en visita basal y reclasificación de pacientes en función del número de articulaciones inflamadas.

En nuestro estudio, la ecografía en la visita basal permite reclasificar en otra categoría superior a 32/70 pacientes (45,7%), de los cuales 24/32 (75%) se reclasificarían a poliarticular. De un total de 10 pacientes sin diagnóstico clínico de artritis, 8 (80%) serían diagnosticados por ecografía de afectación inflamatoria articular (mono, oligo, poli). En 6/7 (85,7%) pacientes con diagnóstico monoarticular por la clínica la ecografía detecta afectación oligo o poliarticular. 18 /23 pacientes con diagnóstico oligoarticular por la clínica se reclasifican a afectación poliarticular (78.3%). El clínico detecta afectación poliarticular en 29/53 pacientes de los que la tienen por ecografía (45.2%). Solo un paciente con afectación poliarticular por clínica resulta tener afectación oligoarticular por ecografía (3.3%).

La probabilidad de clasificar a los pacientes en las diferentes categorías por exploración clínica y ultrasonidos no es igual, para la población en estudio, es decir, hay diferencias estadísticamente significativas entre clasificación clínica y ecografía, con $p=0.004$. El índice de acuerdo clínico y ecográfico es bajo por kappa de Cohen (0,21).

En función del número de articulaciones inflamadas en exploración ecográfica y en exploración clínica se establecen los siguientes subgrupos clínicos y ecográficos: 0= no inflamación, 1= monoarticular (una articulación inflamada), 2=oligoarticular (≤ 4 articulaciones inflamadas) y 3=poliarticular (≥ 5 articulaciones inflamadas).

GRAFICO DE DIAGNOSTICO MONO/OLIGO/POLIARTICULAR

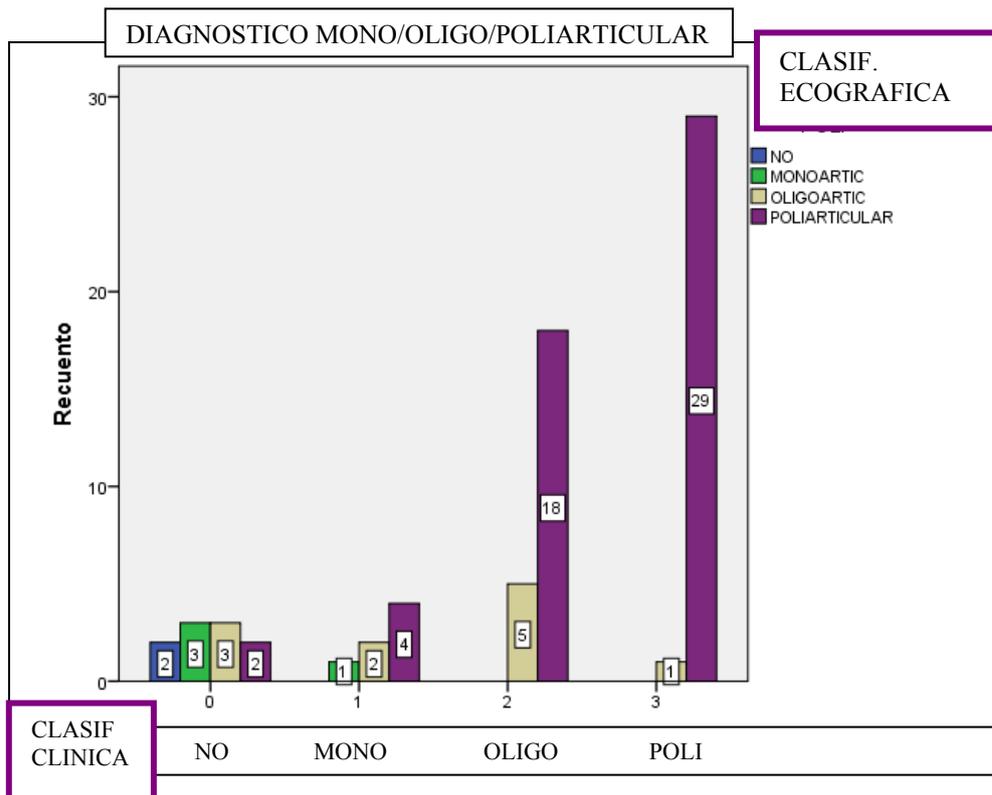


Figura 6. Representación gráfica de la clasificación clínica y ecográfica en función del número de articulaciones inflamadas. Los números del 0 al 3 representan los grupos de clasificación (no, mono, oligo y poliarticular. En el eje de ordenadas la escala representa el recuento el número de pacientes en cada grupo.

En visita basal se encuentra enfermedad subclínica en el 221/3080 (7,2%) del total de articulaciones exploradas (Ver Anexo 5, tabla 2). En un tercio de las articulaciones en las que hay inflamación ecográfica el clínico no es capaz de detectarla 221/671(32,9%). La presencia de enfermedad subclínica es frecuente en metatarsofalángicas (61%), resultado que ya encuentran en estudios previos (Wakefield, Filer), lo que justificaría su inclusión en el estudio. La presencia de enfermedad subclínica en tarsos (83%) y caderas (100%), también es muy frecuente, aunque el número de articulaciones afectas en las dos últimas es muy escaso. La rodilla es otra de las articulaciones en que se encuentra con más frecuencia enfermedad subclínica, a la que siguen codos, hombros, carpos y tobillos. La frecuencia de afectación clínica y ecográfica por subgrupos articulares y la frecuencia de afectación subclínica en las diferentes articulaciones se detalla en Anexo 5, tabla 2.

4.2.2. Análisis de sensibilidad al cambio de las variables ecográficas. Estudio longitudinal de variables ecográficas principales.

Todas las variables ecográficas numéricas muestran diferencias estadísticamente significativas en el tiempo entre la visita basal y las sucesivas visitas, es decir, son sensibles al cambio, con p entre 0,017 y $p < 0,0005$ para recuento de 28 articulaciones y entre 0,049 y $p < 0,0005$ para recuento de 44 articulaciones. Existen asimismo diferencias estadísticamente significativas entre visita 2 y visitas a los 6 y 12 meses para número de articulaciones con hipertrofia sinovial y total de articulaciones inflamadas para conteo de 28 articulaciones y 44 articulaciones. Además se encuentran diferencias significativas entre visitas 3 (3 meses) y visita 5 (un año) en número de articulaciones inflamadas sobre 44.

Las variables NUS44, NUSS44 e IUSPD44 se representan en la figura 8 como más representativas para recuento de 44 articulaciones y en la figura 7 las variables NUS28, NUSS28 e IUSPD28 para recuento de 28 articulaciones, aunque el resto de variables ecográficas muestran asimismo cambios estadísticamente significativos en el tiempo. La mejoría en las variables ecográficas, tanto en hipertrofia sinovial en escala de grises como señal doppler comienza precozmente, de modo que ya en la primera visita (1 mes) hay diferencias estadísticamente significativas con respecto a la visita basal en el número de articulaciones inflamadas.

Estas diferencias se pueden considerar como clínicamente relevantes en todas las variables en el recuento de 44 y 28 articulaciones, entre visitas basal y todas las sucesivas y asimismo para variables NUS44 y NUSS44 y NUS28 entre visita 2 (1 mes) y visitas a 6 meses y 1 año, ya que exceden la SDD (smallest detectable difference o mínimo cambio detectable) calculada a partir del estudio de variabilidad intraobservador ecográfico, que muestra un coeficiente de correlación intraclase $> 0,90$ (correlación de fuerza muy buena), según se muestra en la tabla 5 del anexo 5.

Si incluimos en el análisis solo los pacientes con diagnóstico final AR al año los resultados son similares, excepto que no hay diferencias estadísticamente significativas para las variables ecográficas que miden hipertrofia sinovial entre visitas basal y un mes tanto para recuento de 28 como 44 articulaciones (NUSS28 y NUSS44) y sí existen diferencias estadísticamente significativas entre visitas 3 (3 meses) y visita 5 (un año) para variables de hipertrofia sinovial sobre 44 articulaciones (NUSS44), con $p=0,001$.

Figuras 7 y 8. Representación gráfica longitudinal del cambio en las variables ecográficas numéricas para 28 y 44 articulaciones. En los gráficos a continuación se representan los cambios en las variables ecográficas. Los números 1, 2, 3, 4, 5 se refieren a las visitas basal, 1 mes, 3 meses, 6 meses y 1 año respectivamente. En el recuadro lateral, las flechas conectan las visitas entre las que hay diferencias estadísticamente, la significación estadística aparece debajo.

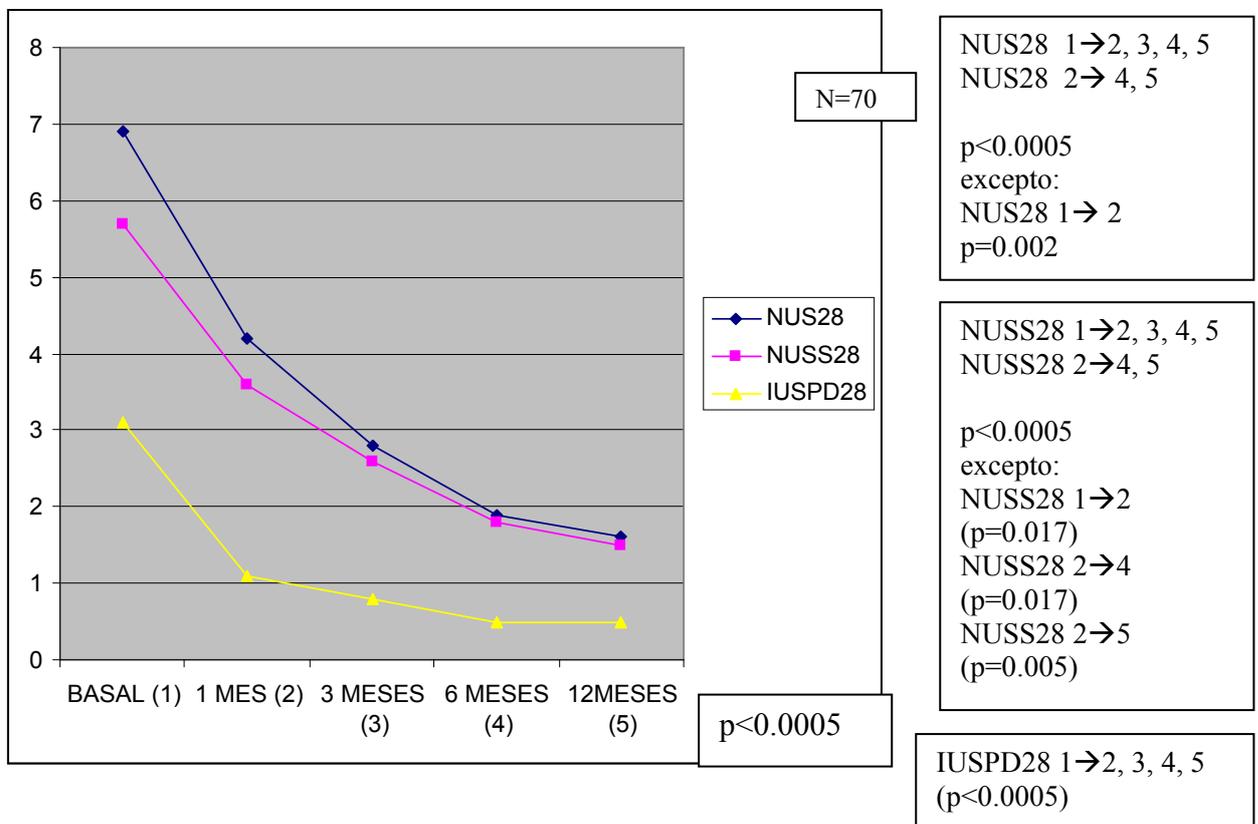


Figura 7: Representación longitudinal de variables ecográficas sobre 28 articulaciones.

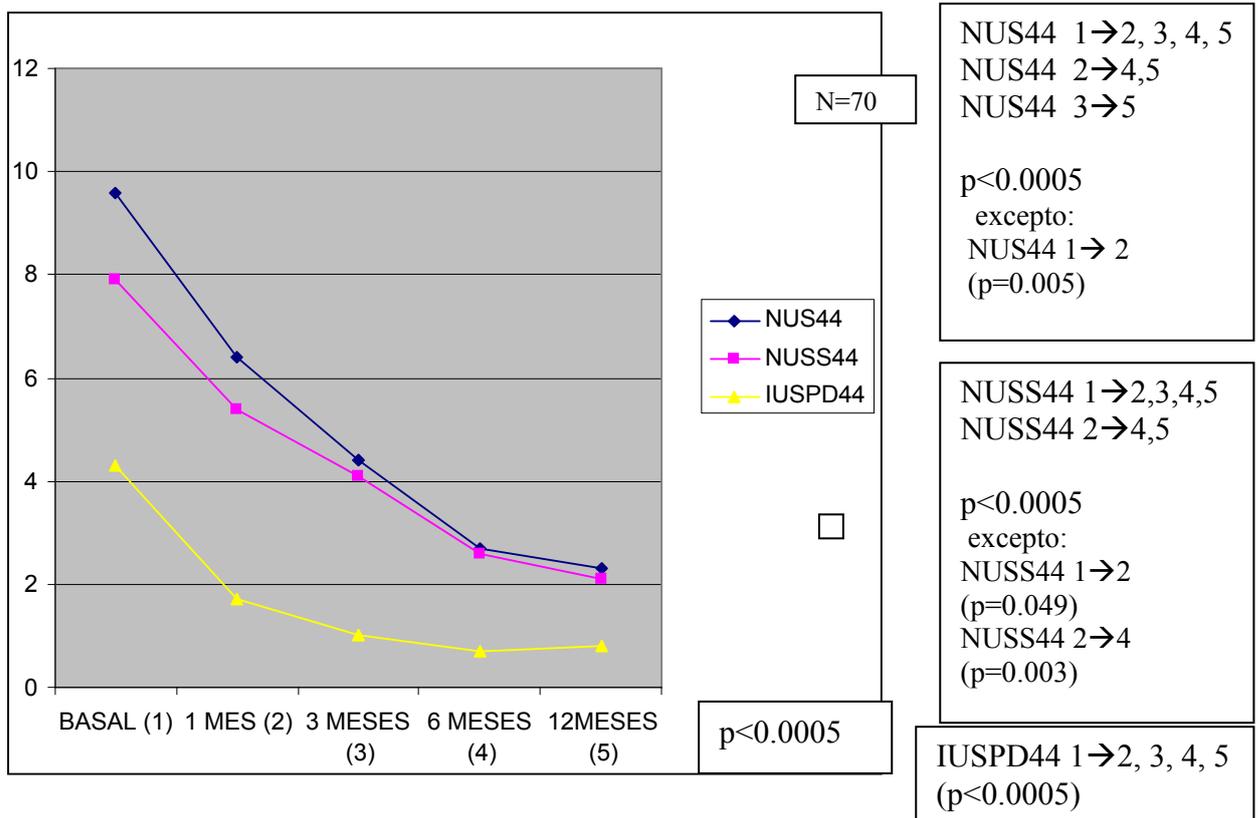


Figura 8: Representación longitudinal de variables ecográficas sobre 44 articulaciones.

4.2.3. Análisis comparativo de variables ecográficas y clínicas en pacientes con diagnóstico final al año AR /No AR según criterio ACR 1987 y en pacientes con tiempo de evolución ≤3 meses y >3 meses.

4.2.3.1 Análisis de diferencias para variables ecograficas y clínicas entre pacientes con diagnostico final al año AR y no AR según criterios ACR 1987.

Comparación de variables clínicas y ecográficas numéricas cuantitativas basales en AR y no AR (según criterios ACR 1987 al año):

Todas las variables ecográficas determinadas en la visita basal muestran diferencias estadísticamente significativas en pacientes con diagnóstico final al año de AR y no AR según criterios ACR 1987 (p=0,011 a p<0,0005), siendo mayores en los pacientes con diagnóstico AR. El número de articulaciones dolorosas e inflamadas sobre 28 y 44 articulaciones, así como DAS 28, PCR, PCC, VGM muestran también diferencias significativas, siendo mayores en los pacientes con diagnóstico final AR. La edad media es asimismo mayor en pacientes con diagnóstico final al año AR con respecto a los no

AR. No se encuentran diferencias significativas en HAQ, VSG, escalas de valoración del paciente y tiempo de evolución. Los resultados se muestran en la tabla a continuación, con p e intervalo de confianza de la diferencia de medianas 95%.

COMPARACION DE VARIABLES CLINICAS Y ECOGRÁFICAS BASALES EN AR Y NO AR. CRITERIOS ACR 1987 (AR/NO AR) AR 44, NO AR 26, VISITA BASAL.				
	AR n=44	NO AR n=26	p	Dif de Medianas IC 95%
NAD28	10,5 (5-19,2) (0-28)	5 (2-10,5) (0-26)	0,017	4 (1-8)
NAI28	5 (3-8,7) (0-28)	1 (0-2,2)(0-27)	<0,0005	4 (3-6)
NAD44	13 (7-21,7) (0-40)	7 (3,7-17) (1-36)	0,023	5 (1-9)
NAI44	6 (4-10,75) (1-37)	1 (0-2,2) (0-28)	<0,0005	4 (3-7)
VGP*	69,57 ±20,9 (6-100)	63,3 ±26,9 (5-100)	0,320 NS	-
EAV*	71,6 ±15,8 (38-100)	68,1 ±25,3 (17-100)	0,971 NS	-
VGM*	57,7 ±21,9 (2-90)	37,4 ±20,1 (4-90)	<0,0005	20 (10-30)
VSG	30 (13-51,5) (2-109)	19 (10-31,2) (2-120)	0,135 NS	-
PCR	15,7 (6,5-43,1) (0-241)	2,6 (0,6-13,1) (0-165)	0,004	8,3 (2,3-21,9)
FR	10,2 (7,1-90,7) (3,5-732)	8,9 (7,7-11,1) (0-51,8)	0,110 NS	-
PCC	7 (7-65,5) (7-600)	7 (7-7)	0,002	0 (0-0)
HAQ*	1,7 ±0,7 (0-2,9)	1,6 ±0,7 (0,3-3)	0,688 NS	-
DAS28*	5,7 ±1,4 (2,5-8,7)	4,5 ±1,6(1,5-9,0)	0,001	1,3 (0,6-2,0)
Edad*	56,4 ±14,4 (21-85)	43,4 ±15,7(18-81)	0,001	14 (6-22)
Tevolución*	3,1 ±2,3(0,5-11,7)	4,1 ±3,0(1-11,73)	0,325 NS	-
NUS28	7 (5-13) (0-24)	3 (1-4,5) (0-13)	<0,0005	4,5 (2-7)
NUSS28	6 (4,3-10) (0-24)	2,5 (0-4,5) (0-10)	0,001	4 (2-6)
NUSPD28	3 (1-4) (0-18)	1 (0-2) (0-7)	0,012	1 (0-3)
IUS28	20 (11,3-27,8) (0-74)	6,5 (1-13,5) (0-36)	<0,0005	11,5 (5-17)
IUSS28	7,5 (5-11) (0-26)	3 (0-4,5) (0-13)	<0,0005	5 (2-7)
IUSPD28	3(1-5) (0-18)	1 (0-2,3) (0-8)	0,011	1 (0-3)
NUS44	10 (6,3-15,6) (2-31)	4,5 (1,8-8,2) (0-21)	<0,0005	5 (3-8)
NUSS44	8 (5-12) (0-31)	3,5 (1-8,2) (0-16)	0,001	5 (2-7)
NUSPD44	4 (1-5,7) (0-24)	1,5 (0-5) (0-10)	0,017	2 (0-3)
IUS44	27 (16,3-36,8) (5-91)	9,5 (2-22,7) (0-53)	<0,0005	13 (6-22)
IUSS44	10 (6-14) (0-31)	3,5 (1-9) (0-19)	<0,0005	5,5 (2-8)
IUSPD44	4,5(1-6,7) (0-24)	1,5 (0-5) (0-11)	0,013	2 (0-4)

Tabla 7. Análisis de variables basales clínicas y ecográficas entre pacientes con diagnóstico AR Y NO AR según criterios ACR 1987. Las variables simétricas (*) se expresan como Media± DE(Min-Max), las

variables asimétricas como Mediana (P25-75)(Mín-Max). En azul se muestran las variables con significación estadística.

Análisis de variables cualitativas basales en AR y no AR (según criterios ACR 1987 al año): En los pacientes con diagnóstico final al año AR la distribución por sexo fue 23/44 mujeres (52,3%) que difiere significativamente con respecto a la encontrada en los pacientes con no AR: 22/26 (84,6%), $p=0.009$, lo que también se describe en otros estudios sobre pacientes con sospecha de artritis precoz (Filer 45% vs 69%, SERAP 69% vs 78% $p<0,05$). Al categorizar las variables PCR/VSG y FR/PCC, se encuentran reactantes elevados (PCR y/o VSG) en 37/44 (84,1%) y seropositividad (FRy/oPCC positivos) en 20/44 (45,5%) de pacientes con AR, mayor que en los pacientes con diagnóstico no AR (50% y 7,7%), de forma estadísticamente significativa con $p=0,002$ y $p=0,001$ respectivamente. Alta actividad por DAS28 basal ($>5,1$) en 37/70(52,9%) y en 30/44(66,2%) de AR con respecto a no AR 7/26 (28,9%).

Comparación de articulaciones inflamadas clínicas y ecográficas en AR y no AR (según criterios ACR 1987 al año) en visitas sucesivas. En sucesivas visitas se mantienen las diferencias significativas para variables ecográficas de puntuación total (NUS28 Y NUS44) hasta los 6 meses de seguimiento, así como NAI 44. En visita 12 meses no hay diferencias entre AR y no AR para contajes articulares clínico ni ecográfico. Las variables de hipertrofia sinovial mantienen diferencias significativas entre pacientes AR y no AR hasta los tres meses, así como NAI28. Las variables que miden power doppler sobre 44 articulaciones muestran diferencias a los tres meses. Las variables que miden power doppler sobre 28 articulaciones no muestran diferencias significativas entre pacientes con AR y NO AR en el seguimiento. Los resultados se recogen en la tabla 8 a continuación.

	COMPARACION DE VARIABLES de INFLAMACIÓN ARTICULAR CLINICAS Y ECOGRÁFICAS EN AR Y NO AR EN VISITAS SUCESIVAS.							
	CRITERIOS ACR 1987 (AR/NO AR) AR 44, NO AR 26. U. Mann-Witney Dif Me IC95%							
	1MES (V2) AR/NO AR		3 MESES (V3) AR/NO AR		6 MESES (V4) AR/NO AR		12 MESES (V5) AR/NO AR	
NAI28	0.018	1(0-2)	0.031	0(0-1)	NS	-	NS	-
NAI44	0.009	1(0-3)	0.012	1(0-1)	0.044	0(0-1)	NS	-

NUS28	<0.0005	3(1-5)	0.002	1(1-2)	0.039	1(0-2)	NS	-
NUSS28	0.001	2(1-4)	0.005	1(0-2)	NS	-	NS	-
NUS44	0.002	3(1-7)	<0.0005	2(1-4)	0.036	1(0-2)	NS	-
NUSS44	0.002	3(1-6)	<0.0005	2(1-4)	NS	-	NS	-
IUSPD44	NS	-	0.009	0(0-1)	NS	-	NS	-
	p	Dif Me (IC)	p	Dif Me (IC)	p	Dif Me (IC)	p	Dif Me (IC)

Tabla 8. Diferencias clínicas y ecográficas entre pacientes con diagnóstico AR Y NO AR (ACR 1987) en sucesivas visitas, con significación estadística e intervalo de confianza de la diferencia. Se recogen las variables ecográficas más representativas que muestran significación estadística en alguna de las visitas sucesivas.

4.2.3.2. Análisis de diferencias entre variables ecográficas y clínicas cuantitativas basales en **pacientes con Tiempo de evolución de los síntomas ≤ 3 meses y >3 meses.**

Resulta de interés analizar si existen diferencias en función del tiempo de evolución de los síntomas en el momento de inclusión en el estudio, para establecer si los pacientes con tiempo de evolución muy precoz (≤ 3 meses) tienen características basales diferentes con respecto al resto de los pacientes en estudio (>3 meses de evolución).

	COMPARACION DE VARIABLES CLINICAS Y ECOGRÁFICAS BASALES TODOS LOS PACIENTES EN ESTUDIO ARTRITIS PRECOZ n=70.U. Mann-Whitney.			
	≤ 3 MESES n=40	> 3 MESES N=30	p	Dif Me IC95% (Hodges)
NAI28	5,5 (2-9,7) (0-28)	3 (0-4) (0-27)	0,025	2 (0-4)
NAI44	5,5 (2-10,75) (1-37)	3 (1-5) (0-35)	0,041	2 (-2-7)
VGM*	56,9 \pm 21,8 (2-90)	41,2 \pm 22,7 (4-90)	0,004	20(10-30)
NUS28	7 (4-13) (0-24)	4,5 (1-9) (0-18)	0,033	3 (0-5)
NUS44	9 (2,2-14,7) (1-31)	6,5 (2,7-10,5) (0-31)	NS 0,076	
Tevolución*	1,8 \pm 0,7 (0,5-3)	5,6 \pm 4,9 (3,0-11,7)	<0,0005	3,0 (2,3-3,8)

Tabla 9. Las variables de distribución simétrica* se expresan como Media \pm DE (Mínimo-Maximo), el resto como Mediana (P25-75) (Mínimo-Máximo). Se recogen solo las variables que muestra significación estadística o que se encuentran próximas a la significación estadística.

Los pacientes con tiempo de evolución ≤ 3 meses muestran significativamente más articulaciones inflamadas que los que tienen tiempo de evolución > 3 meses por exploración clínica sobre 44 y 28 articulaciones y ecográfica sobre 28 articulaciones. El número de articulaciones inflamadas por ecografía sobre 44 articulaciones y el resto de variables clínicas y ecográficas, incluyendo DAS28, PCR, VSG, FR, PCC no alcanzan significación estadística, considerando conjuntamente todos los pacientes incluidos en el estudio con sospecha de artritis precoz.

Si analizamos por separado el grupo de pacientes con diagnóstico final AR según criterios ACR 1987 (n=44), para establecer si existen diferencias entre los pacientes con tiempo de evolución muy precoz (\leq de tres meses) y tiempo de evolución precoz (más de tres meses, encontramos diferencias estadísticamente significativas en el número de articulaciones inflamadas por ecografía (NUS28 y NUS44) y exploración clínica (NAI28 y NAI44), siendo asimismo mayores en los pacientes con tiempo de evolución menor o igual a tres meses. También se encuentran diferencias significativas en NAD28, DAS28 y VGM.

El resto de variables clínicas, de laboratorio y ecográficas en estudio no muestran diferencias estadísticamente significativas, incluyendo edad ($53,4 \pm 16,7$ en ≤ 3 meses y $49,0 \pm 15,1$ en > 3 meses). Tampoco hay diferencias en cuanto a la distribución por sexo 23/40 (62,5%) en grupo ≤ 3 meses y 20/30 (66,6%) en grupo > 3 meses.

BASAL	COMPARACION DE VARIABLES CLINICAS Y ECOGRÁFICAS BASALES EN PACIENTES ARTRITIS REUMATOIDE SEGÚN CRITERIOS ACR 1987 n=44. U.Mann-Whitney			
	≤ 3 MESES n=27	> 3 MESES n=17	p	Dif Medianas IC 95%
NAD28	14 (6-21) (0-28)	4 (3-4) (2-27)	0.022	6 (1-11)
NAI28	7 (4-12) (0-28)	3 (3-4) (0-27)	0.003	3 (1-6)
NAI44	8 (5-14) (1-37)	4 (3-5,5) (1-35)	0.008	5 (2-11)
VGM*	70 (60-80) (2-90)	60 (35-60) (5-90)	0.031	10 (0-24)
DAS28*	6,1 \pm 1,3 (3,5-8,2)	5,2 \pm 1,5 (2,5-8,7)	0.017	1 (0,2-1,9)

NUS28	9 (6-14) (3-24)	6 (2-9,5) (0-18)	0.033	4 (0-7)
NUS44	12 (8-16) (6-31)	7 (4,5-16) (2-31)	0.030	5 (1-9)
T evolución*	1,9 ± 0,7 (0,5-3)	5,1 ± 2,5 (3-11,7)	<0.0005	2,6 (1,8-3,4)

Tabla 10. Las variables de distribución simétrica* se expresan como Media± DE (Mínimo-Maximo), Las variables distribución asimétrica se resumen con Medianas (P25-75) (Mínimo-Máximo). Se recogen solamente las variables que muestran significación estadística.

Tanto en el total de pacientes, como en el grupo de diagnóstico al año de AR (ACR 1987), encontramos que en aquellos con tiempo de evolución ≤ 3 meses las variables que miden actividad clínica y ecográfica sobre 44 y 28 articulaciones son significativamente mayores que en los que tienen tiempo de evolución > 3 meses.

Una posible explicación para estos resultados puede estar en relación con la posibilidad de que los pacientes con mayor grado de actividad, teniendo las mismas oportunidades de ser derivados, consulten y lleguen antes a la consulta de artritis precoz a través de las diferentes vías. Por otro lado, el tiempo de evolución en el grupo de más de 3 meses aunque significativamente mayor que en el grupo de menos de 3 meses, tiene una media de $5,1 \pm 2,5$ meses, es relativamente corto, la mayoría 60/70 (85,7%) menor de 6 meses.

4.2.4 Análisis de potenciales factores predictores de AR: valor predictivo de la ultrasonografía con PDUS. Cálculo de odds ratio y probabilidad post-test.

Para el análisis de potenciales factores predictores de AR, se utilizó como medida de desenlace el diagnóstico de artritis reumatoide (AR) al año de seguimiento, mediante el cumplimiento o no de criterios ACR 1987 durante el primer año de seguimiento. Así para el análisis univariante de factores predictores se incluyeron 44/70 (62,8%) pacientes con diagnóstico final al año de AR (cumplen criterios ACR 1987 y no tienen otro diagnóstico que lo excluye) y 26/70 (37,1%) pacientes con diagnóstico final al año no AR.

4.2.4.1 Análisis de potenciales factores predictores de AR en la muestra en estudio (n=70). Valor predictivo de la ultrasonografía con PDUS. Calculo de OR y probabilidad post-test.

ODDS RATIO ARTRITIS REUMATOIDE (CRITERIOS ACR 1987) n=70 (44 AR, 26 NO AR)

Variables BASALES N=70		AR SI	p (univariante)	OR	IC 95%
HSORPD 28	SI NO	40/59 (67,8%) 4/11 (36,4%)	0.086 NS	-	-
HSORPD 44	SI NO	43/64 (67,19%) 1/6 (16,6%)	0.024	10,24	(1,12-93,28)
PD28	SI NO	35/50 (70%) 9/20 (45%)	0.051 NS	-	-
PD 44	SI NO	38/52 (73,1%) 6/18 (33,3%)	0.003	5,43	(1,71-17,24)
PD28+FR	SI NO	15/16 (93,9%) 29/54 (53,7%)	0.003	12,93	(1,59-104,94)
PD44+FR	SI NO	15/16 (93,9%) 29/54 (53,7%)	0.003	12,93	(1,59-104,94)
HSORPD44 ≥2	SI NO	43/61 (70,5%) 1/9(11,1%)	0.001	19,10	(2,20-164,1)
PD28+EROS BAS n=65	SI NO	22/23 (95,7%) 20/42 (47,6%)	0.0005	24,20	(2,98-196,34)
PD44+EROS BAS n=65	SI NO	24/25 (96%) 18/40 (45%)	0.0005	29,33	(3,61-238,37)
EROSION BASAL n=65	SI NO	26/30 (86,7%) 16/35 (45,7%)	0.001	7,72	(2,2-26,8)
FR	SI NO	18/20 (90%) 26/50 (52%)	0.003	8,31	(1,74-39,64)
PCC	SI NO	13/13 (100%) 31/57 (54,4%)	0.001	NC (∞)	NC
FR/PCC	SI NO	20/22 (90,9%) 24/48 (50%)	0.001	10	(2,10-47,58)
PCR	SI NO	34/45 (75,6%) 10/25 (40%)	0.003	4,64	(1,62-13,25)

VSG2	SI	26/35 (74,3%)	0.048	2,72	(0,99-7,46)
	NO	18/35 (51,4%)			

Tabla 11. Chi-cuadrado. Análisis de significación estudio univariante. Significación asintótica (2 caras) o bien exacta de Fisher (si algún valor ≤ 5). Cálculo de OR en relación con factores de riesgo basales ecográficos y/o de laboratorio/radiográficos con Intervalo de confianza 95%.

La presencia de señal doppler en al menos una (≥ 1) de 44 articulaciones (PD44) se asocia con el diagnóstico de AR al año según criterios ACR 1987, con $p=0,003$ OR 5,43. Si se añade a PD44 la presencia de FR positivo (**PD44+FR**), la OR asciende a 12,93 ($p=0,003$). Si se añade a PD44 la presencia de erosiones basales (**PD44+EROS BAS**) la OR asciende a 29,33 ($p<0.0005$). La presencia de hipertrofia sinovial con o sin señal doppler en al menos una de 44 articulaciones (HSORPD44), se asocia a diagnóstico al año de AR con OR 10,24, $p=0.024$. La presencia de al menos dos articulaciones inflamadas en escala de grises con o sin señal doppler sobre 44 articulaciones (HSORPD44 ≥ 2) se asocia al diagnóstico de AR según criterios ACR 1987, con $p=0.001$, OR 19,1 (2,2-164,1). La presencia de al menos una articulación con hipertrofia sinovial con o sin señal doppler sobre 28 articulaciones o la presencia de señal doppler en al menos una de 28 articulaciones no demuestra asociación significativa con el diagnóstico de AR, aunque están próximos a la significación estadística. En nuestro estudio un DAS28 $>3,2$ (actividad moderada /alta) en la visita basal proporciona una OR para AR de 6,3 (1,2-34) $p=0,045$, el DAS28 $>5,1$ OR 5,8 (1,9-17) $p=0,001$.

Si incluyéramos en el grupo AR los cinco pacientes que tienen otros diagnósticos, pero cumplen criterios de ACR 1987 para artritis reumatoide (formas AR-like), la presencia de al menos una articulación con hipertrofia sinovial o señal doppler sobre 28 y 44 articulaciones o bien al menos una articulación con señal doppler sobre 28 o 44 articulaciones muestra diferencias estadísticamente significativas para el diagnóstico de artritis inflamatoria persistente (que incluye diagnósticos AR, Artritis psoriásica, LES, EMTC, Artritis reactiva), variando la OR entre 4,68 ($p=0,008$) para PD28 y OR 14,92 ($p=0,008$) para PD44.

En la tabla a continuación se muestran los resultados del estudio de probabilidad post-test para el diagnóstico al año de AR según criterios ACR 1987 en toda la muestra en estudio. $n=70$. Se recogen asimismo sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo y negativo, cociente de probabilidad positivo y negativo y OR con intervalo de confianza al 95% de variables categóricas ecográficas, analíticas y radiográficas para el

diagnóstico de AR. El AUC (área bajo la curva) representa la relación entre sensibilidad y 1-especificidad y da idea global de la bondad relativa de las pruebas diagnósticas.

	AR SI O NO	Probabilidad Postest AR (PPT)	OR IC 95% AUC
HSORPD44	S=98% (93-102%) E=19% (4-34%) VPP=67% (56-79%) VPN=83% (54-113%)	CP+=1,21 (1-1,47) CP- =0,12 (0,01-0,96) Pre-test=17% Post-test=20% (17-22%)	10,24 (1,12-93,28) AUC=0,585
PD44	S=86% (76-97%) E=46% (17-65%) VPP=73% (61-85%) VPN=67% (45-88%)	CP+=1,60 (1,10-2,33) CP- =0,30 (0,13-0,69) Pre-test=17% Post-test=25% (18,4-32,3%)	5,43 (1,71-17,24) AUC=0,663
PD44+FR (PD28+FR)	S=34% (20-48%) E=96% (89-104%) VPP=94% (82-106%) VPN=46% (33-60%)	CP+=8,86 (1,24-63,26) CP- =0,69 (0,33-0,60) Pre-test=17% Post-test=64% (20,2-92,8%)	12,93 (1,59-104,94) AUC=0,651
PD44+EROB	S=57% (42-72%) E=96% (87-104%) VPP=96% (88-104%) VPN=55% (40-70%)	CP+=13,14 (1,90-90,98) CP- =0,12 (0,31-0,64) Pre-test=17% Post-test=74% (28,0-94,9%)	29,33 (3,61-238,37) AUC=0,803
PD28+EROB	S=52% (37-67%) E=96% (87-104%) VPP=96% (87-104%) VPN=52% (37-67%)	CP+=12,05 (1,73-83,71) CP- =0,50 (0,36-0,69) Pre-test=17% Post-test=73% (26,2-94,5%)	24,20 (2,98-196,34) AUC=0,772
FR	S=41% (26-55%) E=92% (82-103%) VPP=90% (77-103%) VPN=48% (34-62%)	CP+=5,32 (1,34-21,10) CP- =0,64 (0,49-0,84) Pre-test=17% Post-test=51% (21,53-81,20)	8,31 (1,74-39,64) AUC=0,615
PCC	S=30% (16-43%) E=100% (100-100%) VPP=100% (100-100%) VPN=46% (33-59%)	CP+= Infin. CP- =0,70 (0,58-0,85) Pre-test=17% Post-test=100%	NC (∞) AUC=0,648
EROSIONES BASALES	S=62% (47-77%) E=83% (67-98%) VPP=87% (75-99%) VPN=54% (38-71%)	CP+=3,56 (1,42-8,95) CP- =0,54 (0,38-0,71) Pre-test=17% Post-test=43%(22,53-64,70)	7,72 (2,2-26,8) AUC=0,723

Tabla 12. Estudio de probabilidad post-test para el diagnóstico al año de AR según criterios ACR 1987 en toda la muestra en estudio. n=70, dada una probabilidad pretest determinada y en presencia de factores de riesgo basales ecográficos y/o de laboratorio/radiográficos con Intervalo de confianza 95%.

En nuestro estudio, considerando una probabilidad pretest de 17% (obtenida de otros estudios sobre pacientes con sospecha de artritis precoz), la presencia de PDUS en al menos una articulación de 44 (PD44) aumenta la probabilidad post-test a 25%

(18-32%). Si a la presencia de PD44 se suma FR positivo a cualquier título, la probabilidad post-test sube a 64% (20-93%) y si se suman erosiones a PD44, la probabilidad post test sube a 74% (28-95%). Todos los pacientes con PCC positivo son AR, por lo que la probabilidad post-test es del 100%, pero la presencia de PCC en nuestra población es muy baja (menos del 20%), por lo que resulta de poca utilidad en la predicción de AR en la mayoría de pacientes.

4.2.4.2. Análisis de potenciales factores predictores de AR en **Pacientes Seronegativos (FR y PCC negativos)**. Valor predictivo de la Ultrasonografía con PDUS. Calculo de OR y probabilidad post-test.

En el subgrupo de pacientes seronegativos, la presencia de señal doppler en al menos una articulación de 44 (PD44), permite establecer diferencias estadísticamente significativas en pacientes con diagnóstico al año de AR/no AR según criterios ACR 1987, con OR 19,46; p=0,002. La presencia de erosión basal asociada a PD44 (**PD44+EROS BAS**) multiplica el riesgo por 2,3 veces (OR 45,7, p<0.0005). Si se añade a la presencia de erosiones basales la presencia de PD28 en al menos una articulación de 28 (**PD28+EROS BAS**), se obtiene OR 31,11; p<0,0005 para el diagnóstico de AR.

PACIENTES SERONEGATIVOS (FR Y PCC NEGATIVOS) n=48

ODDS RATIO ARTRITIS REUMATOIDE ACR 1987 (24 AR, 24 NO AR)

Variables BASALES N=48		AR SI	p (univariante)	OR	IC 95%
HSORPD 28	SI	22/40 (55%)	NS	-	-
	NO	2/8 (25%)	0,245		
HSORPD 44	SI	23/42(54,8%)	NS	-	-
	NO	1/6 (16,7%)	0,188		
PD28	SI	20/34 (58,8%)	NS	-	-
	NO	4/14 (28,6%)	0,111		
PD44	SI	23/36 (63,9%)	0,002	19,46	(2,25-168,27)
	NO	1/12 (8,3%)			
PD28+EROS BASAL n=44	SI	14/15 (94,1%)	< 0,0005	31,11	(3,53-274,11)
	NO	9/29 (31%)			
PD44+EROS BASAL n=44	SI	16/17 (94,1%)	<0,0005	45,71	(5,08-410,92)
	NO	7/27 (25,9%)			

EROSION BASAL n=44	SI	17/21 (81 %)	<0,0005	12,04	(2,87-50,45)
	NO	6/23 (26,1%)			
PCR	SI	18/28(64,3%)	0,019	4,20	(1,23-14,36)
	NO	6/20(30%)			

Tabla 13. Chi-cuadrado. Análisis de significación estudio univariante en el grupo de pacientes seronegativos. Significación asintótica (2 caras) o bien exacta de Fisher (si algún valor ≤ 5). Cálculo de OR para diagnóstico AR al año (ACR 1987) en relación con factores de riesgo basales ecográficos y/o radiográficos o de laboratorio (PCR) con Intervalo de confianza 95%.

Probabilidad post-test de diagnóstico Artritis Reumatoide según criterios ACR 1987 en pacientes **SERONEGATIVOS**.

	AR SI O NO	Probabilidad Postest IC 95%	OR AR IC95%
PD44	S=96% (88-104%) E=46% (26-66%) VPP=64% (48-80%) VPN=92% (76-107%) AUC=0,708	CP+=1,77 (1,21-2,58) CP- =0,09 (0,01-0,65) Pre-test=6% Post-test=10% (7,2-14,1%) Pre-test=10% Post-test=16% (11,8-22,3%)	p<0.0005 OR 19,46 (2,25-168,27)
PD44+EROSB	S=70% (51-88%) E=95% (86-104%) VPP=94% (83-105%) VPN=74% (58-91%) AUC=0,824	CP+=14,61 (2,12-100,83) CP- =0,32 (0,17-0,60) Pre-test=6% Post-test=47% (11,9-86,5%) Pre-test=10% Post-test=61% (19,1-91,8%)	p<0.0005 OR=45,71 (5,08-410)
PD28+EROSB	S=61% (41-81%) E=95% (86-104%) VPP=93% (81-106%) VPN=69% (52-86%) AUC=0,781	CP+=12,78 (1,84-89,01) CP- =0,41 (0,24-0,69) Pre-test=6% Post-test=44% (9,9-85,0%) Pre-test=10% Post-test=58% (16,9-90,8%)	p<0.0005 OR 31,11 (3,53-274.10)
EROSIONES BASALES	S=74% (56-92%) E=81% (64-98%) VPP=81% (64-98%) VPN=74% (56-92%) AUC=0,774	CP+=3,88 (1,55-9,68) CP- =0,32 (0,16-0,66) Pre-test=6% Post-test=20%(6,0-38,19) Pre-test=10% Post-test=30%(15,0-51,82)	p<0.0005 OR 12,04 (2,87-50,45)

Tabla 14. Estudio de probabilidad post-test para el diagnóstico al año de AR según criterios ACR 1987 en pacientes seronegativos (n=48), dada una probabilidad pretest determinada y en presencia de factores de riesgo basales ecográficos y/o radiográficos con Intervalo de confianza 95%.

En nuestro estudio, utilizando una probabilidad pretest de 15% para artritis inflamatoria (obtenida de estudios previos, Freeston) y considerando el factor de riesgo seronegativo para diagnóstico de AR, obtenemos una probabilidad de artritis inflamatoria (AR) en pacientes seronegativos del 10%. Si consideramos la probabilidad pretest de 10% calculada en nuestro estudio para pacientes seronegativos, la presencia de al menos una articulación con señal doppler sobre 44 (PD44) aumenta la probabilidad posttest al 16% (12-22%) y asociada a la presencia de erosiones radiográficas basales (PD44+EROSB) al 61% (19-92%). En nuestro estudio, los pacientes con PCR positivo, al menos una articulación inflamada clínica y erosión radiológica basal, tienen una probabilidad post-test del 100%. Si empleamos una probabilidad pretest de 6% (calculada en el estudio de Freeston para pacientes seronegativos), PD44 aumenta la probabilidad post test en pacientes seronegativos al 10% (7-14%), PD44+EROSB al 47% (12-86%).

En el subgrupo de Pacientes Seropositivos (FR y/o PCC Positivo): no se puede demostrar diferencias estadísticamente significativas para el diagnóstico de AR entre los que tienen hallazgos ecográficos por PDUS y los que no tienen, probablemente porque que casi todos los pacientes con FR y/o PCC + tienen diagnóstico de AR (21/22) y la muestra de pacientes seropositivos es escasa (n=22).

4.2.4.3. Análisis de potenciales factores predictores de AR en **Pacientes con ≤ 3 meses de evolución**. Valor predictivo de la Ultrasonografía con PDUS. Calculo de OR.

En los pacientes con tiempo de evolución ≤ 3 meses, la presencia de señal doppler en al menos una articulación del recuento de 44 (PD44), se asocia con el diagnóstico de AR, con OR 10,72, $p=0,008$. La presencia de erosiones basales se asocia a diagnóstico de AR con OR 28,28, $p<0.0005$. Todos los pacientes con presencia conjunta de erosiones basales y presencia de señal doppler en al menos una articulación sobre recuento de 44 o 28 (**PD44+EROS BAS o PD28+EROS BAS**) tienen diagnóstico final al año de AR por criterios ACR 1987. La presencia de PCR y VSG2 elevada también aumenta el riesgo de AR. No se encuentra asociación significativa entre presencia de FR o PCC positivos y diagnóstico de AR en este grupo con tiempo de evolución ≤ 3 meses.

PACIENTES CON T EVOLUCION ≤ 3 MESES (MUY PRECOZ) N=40
OR ARTRITIS REUMATOIDE (ACR 1987)

Variables BASALES N=40		AR	P univariante	OR	IC 95 %
HSORPD 28	SI	26/37 (70,3%)	NS 0.242	-	-
	NO	1/3 (33,3%)			
HSORPD 44	SI	27/40 (67,5%)	NC	NC	NC
	NO	0/0 (0%)			
PD 28	SI	22/30 (73,3%)	NS 0.246	-	-
	NO	5/10 (50%)			
PD 44	SI	25/32 (78,1%)	0.008	10,72	(1,76-65,24)
	NO	2/8 (25%)			
PD28+EROS BAS n=37	SI	15/15 (100%)	<0.0005	NC (infinito)	NC
	NO	10/22 (45,5%)			
PD 44+EROS BAS n=37	SI	17/17 (100%)	<0.0005	NC (infinito)	NC
	NO	8/20(40%)			
EROSION BASAL n=37	SI	18/19 (94,7%)	< 0.0005	28,28	(3,05- 261,87)
	NO	7/18 (38,9%)			
PCR	SI	21/27 (77,8%)	0.045	4.63	(1,62-13,25)
	NO	6/13(46,2%)			
VSG 2	SI	18/22 (81,8%)	0.046	4.50	(1,08-18,69)
	NO	9/18 (50%)			
FR	SI	7/8 (87,51%)	NS 0,236	-	-
	NO	20/32 (62,5%)			
PCC	SI	6/6 (100%)	NS 0,152	-	-
	NO	21/34(61,8%)			

Tabla 15. Chi-cuadrado. Análisis de significación estudio univariante en el grupo de pacientes ≤3 meses. Significación asintótica (2 caras) o bien exacta de Fisher (si algún valor ≤5). Cálculo de OR para diagnóstico AR al año (ACR 1987) en relación con factores de riesgo basales ecográficos y/o de laboratorio/radiográficos con Intervalo de confianza 95%.

4.2.4.4. Análisis de potenciales factores predictores de AR y Artritis inflamatoria Persistente (AR+AR like) en **Pacientes con > 3 meses de evolución**. Valor predictivo de la Ultrasonografía con PDUS. Cálculo de OR.

En los pacientes con tiempo de evolución mayor de 3 meses, la presencia de señal doppler en al menos una articulación del recuento de 28 y 44 (PD28, PD44), se asocia de forma estadísticamente significativa con el diagnóstico de artritis inflamatoria

persistente AR+AR-like (cumplen criterios ACR 1987 sin excluir otros diagnósticos), con OR 8,47, p=0,03. La presencia de HSORPD44 (al menos una articulación con hipertrofia sinovial y/o señal doppler sobre 44) se asocia de forma estadísticamente significativa con artritis inflamatoria persistente (OR 25, p=0,005), en tanto la presencia de HSORPD28 se asocia asimismo con el diagnóstico de Artritis inflamatoria persistente, con OR 7,5 y p=0,032. Si excluimos los pacientes que cumplen criterios de ACR 1987 para AR pero tienen otros diagnósticos, solo resultan predictivos de diagnóstico AR por criterios ACR 1987 la presencia de FR y PCC. En las siguientes tablas se recoge el análisis estadístico detallado.

PACIENTES CON T EVOLUCION > 3 MESES N=30

OR ARTRITIS INFLAMATORIA PERSISTENTE (AR+AR-LIKE)

CRITERIOS AR ACR 1987, SIN EXCLUIR PACIENTES CON OTROS DIAGNÓSTICOS

BASAL N=30		AIP	(p) univariante	OR	IC 95 %
HSORPD28	SI	18/22 (81,8%)	0,032	7,50	(1,25-45,15)
	NO	3/8 (37,5%)			
HSORPD44	SI	20/24 (83,3%)	0,005	25	(2,27-275,7)
	NO	1/6 (16,7%)			
PD28	SI	17/20 (85%)	0,03	8,47	(1,45-50)
	NO	4/10 (40%)			
PD44	SI	17/20 (85%)	0,03	8,47	(1,45-50)
	NO	4/10 (50%)			
FR	SI		0,004	NC Infinito	NC
	NO	12/12 (100%) 9/18 (50%)			
PCC	SI	7/7(100%)	0,048	NC Infinito	NC
	NO	14/23 (60,8%)			
PCR	SI	15/18(83,3%)	0,102 NS	-	-
	NO	6/12(50%)			
EROSION BASAL n=28	SI		0,420 NS	-	-
	NO	9/11 (81,8%) 11/17 (64.7%)			

Tabla 16. Chi-cuadrado. Análisis de significación estudio univariante en el grupo de pacientes con tiempo de evolución > 3 meses. Significación asintótica (2 caras) o bien exacta de Fisher (si algún valor ≤5). Cálculo de OR para diagnóstico AR al año (ACR 1987) en relación con factores de riesgo basales ecográficos y/o de laboratorio/radiográficos con Intervalo de confianza 95%.

PACIENTES CON T EVOLUCION > 3 MESES N=30
OR ARTRITIS REUMATOIDE CRITERIOS ACR 1987.

		AR	p univariante	OR	IC 95 %
HSORPD 28	SI	14/22 (63,6%)	NS	-	-
	NO	3/8 (37,5%)	0,242		
HSORPD 44	SI	16/24 (66,7%)	NS	-	-
	NO	1/6 (16,7%)	0,061		
PD28	SI	13/20 (65%)	NS	-	-
	NO	4/10 (40%)	0,255		
PD44	SI	13/20 (65%)	NS	-	-
	NO	4/10 (50%)	0,255		
FR	SI	11/12 (91,7%)	0,002	22	(2,27-212,86)
	NO	6/18 (33,3%)			
PCC	SI	7/7 (100%)	0,010	NC Infinito	NC
	NO	10/23 (43,5%)			
PCR	SI	13/18 (72,2%)	NS	-	-
	NO	4/12 (33,3%)	0,061		
EROSION BASAL n=28	SI	8/11 (72,7%)	NS	-	-
	NO	9/17 (52,9%)	0,435		

Tabla 17. Chi-cuadrado. Análisis de significación estudio univariante en el grupo de pacientes con tiempo de evolución > 3 meses. Significación asintótica (2 caras) o bien exacta de Fisher (si algún valor ≤ 5). Cálculo de OR para diagnóstico AR al año (ACR 1987) en relación con factores de riesgo basales ecográficos y/o de laboratorio/radiográficos con Intervalo de confianza 95%.

4.2.4.5. Análisis de potenciales factores predictores de AR en pacientes **con reactantes negativos (PCR y/o VSG)**. Valor predictivo de la Ultrasonografía con PDUS. Cálculo de OR.

La presencia de reactantes positivos es signo de actividad y ayuda, junto a los datos de exploración clínica, a decidir si un paciente está en actividad o cumple criterios de artritis reumatoide según criterios EULAR/ACR 2010. Los reactantes no están incluidos en los criterios ACR 1987 para el diagnóstico de Artritis Reumatoide. Por eso puede resultar de interés ver que valor tiene la ultrasonografía con power doppler como predictora de AR en aquellos pacientes con reactantes normales.

En pacientes con VSG basal normal, por criterio VSG 2 (criterio por edad), la presencia de señal doppler en ≥ 1 articulación sobre (PD44) en visita basal muestra asociación estadísticamente significativa con el diagnóstico de AR a los 12 meses, con $p=0.032$, $OR=6$ (1,33-27,05). La presencia de señal doppler en ≥ 1 articulación sobre 28 (PD28) en visita basal, no muestra diferencias significativas ($p=0.157$), tampoco la presencia de hipertrofia sinovial y/o señal doppler en al menos una articulación (HSORPD28, $p=0,451$; HSORPD44, $p=0,292$).

En pacientes con VSG basal normal por criterio VSG1 (<20 mm/h): la presencia de señal doppler basal en al menos una articulación sobre 44 (PD44 basal) muestra asociación estadísticamente significativas con el diagnóstico al año de AR, con $p=0.030$, $OR=6$ (1,25-28,84). El resto de variables ecográficas categorizadas no muestran diferencias estadísticamente significativas.

En pacientes con PCR basal negativa, la presencia de al menos una articulación con hipertrofia sinovial con o sin señal doppler HSORPD28 y HSORPD44 o bien señal doppler en al menos una articulación (PD28 y PD44) no se asocian de forma estadísticamente significativa con diagnóstico final de AR al año. Esto puede deberse al escaso número en nuestra muestra de pacientes con PCR negativo en la población en estudio 25/70 (35,7%) y escaso número de pacientes con AR que tengan PCR negativo 10/44 (22,7%). En cambio, el número de pacientes con VSG negativa en la población en estudio alcanza el 50% y el número de pacientes con artritis reumatoide que tiene VSG negativa según criterio de edad alcanza un 40,9%.

4.2.5 Analisis de potenciales factores predictores de inicio de Tratamiento farmacológico para AR a los 3 meses y al año: valor predictivo de la ultrasonografía con PDUS. Calculo de odds ratio.

4.2.5.1. Analisis de riesgo de diagnostico final al año AR según el tipo de tratamiento recibido a 3 meses y 1 año.

Inicio de tratamiento con esteroides y/o DMARD en los 3 primeros meses de seguimiento:

El inicio de tratamiento en los tres primeros meses de seguimiento con esteroides ($p<0.0005$), DMARD globalmente ($p=0.001$) y MTX ($p<0.0005$) muestran diferencias estadísticamente significativas para el diagnóstico de AR/NO AR. En la tabla se reflejan

la OR de diagnóstico final al año AR, en pacientes que inician tratamiento durante los tres primeros meses de seguimiento.

Inicio de tratamiento con esteroides y/o DMARD durante los 3 primeros meses de seguimiento. n=70.					
Tratamiento 3 MESES	TOTAL n=70	AR n=44	NO AR n=26	p	OR
Esteroides 3M	41/70 (58,6%)	34/44 (77,3%)	7/26(26,9%)	0.0005	9,2 (3,0-28,2)
SI		34/41(82,9%)	7/41(17,1%)		
NO		10/29(34,5%)	19/29(65,5%)		
DMARD 3M	51/70 (72,8%)	38/44 (86,4%)	13/26(50%)	0.001	6,3 (1,9-20,1)
SI		38/51(74,5%)	13/51(25,5%)		
NO		6/19 (31,6%)	13/19(68,4%)		
MTX 3M	38/70 (54,3%)	33/44 (75%)	5/26(19,2%)	<0.0005	12,6 (3,8-41)
SI		33/38 (86,8%)	5/38(13,2%)		
NO		11/32(34,4%)	21/32(65,6%)		
>1 DMARD 3M	23/70 (32,8%)	18/44 (40,9%)	5/26(19,2%)	0.072 NS	-
SI		18/23(78,3%)	5/23(21,7%)		
NO		26/47(55,3%)	21/47(44,7%)		

Tabla 18: Chi-cuadrado. Análisis de significación estudio univariante. Cálculo de OR para diagnóstico AR al año (ACR 1987) en relación con factores de riesgo inicio de tratamiento para AR en los 3 primeros meses de seguimiento con Intervalo de confianza 95%. Se muestran los tratamientos que muestran significación estadística. De los que son no significativos solamente se muestran los que se encuentran próximos a la significación estadística.

Inicio de tratamiento con esteroides y/o DMARD en el primer año de seguimiento:

Para tratamiento con esteroides, DMARD globalmente, MTX y empleo de más de un DMARD, se demuestran diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.0005$) para el diagnóstico de AR/NO AR, también para sulfasalazina, con $p = 0.030$. En la tabla se reflejan la OR de diagnóstico final al año AR, en pacientes que inician tratamiento durante el primer año de seguimiento. En la tabla se muestran los tratamientos con significación estadística, el resto de tratamientos (hidroxicloroquina, azatioprina, leflunomida, biológicos) no alcanzan significación estadística.

Tabla. Inicio de tratamiento con esteroides y/o DMARD durante los 12 primeros meses de seguimiento					
Tratamiento 12 MESES	TOTAL n=70	AR n=44	NO AR n=26	p	OR
Esteroides 12M SI NO	54/70 (77,1%)	42/44(95,5%) 44/61(72,1%) 0/9(0%)	12/26(46,2%), 17/61(27,9%) 9/9(100%)	<0.0005	NC(∞)
DMARD 12M SI NO	61/70 (87,1%)	44/44(100%) 44/61(80,3%) 0/9 (0%)	17/26(65,4%) 17/61(27,9%) 9/9(100%)	<0.0005	NC (∞)
MTX 12M SI NO	45/70 (64,3%)	40/44 (90,9%) 40/45(88,9%) 4/25(16%)	5/26 (19,2%) 5/45(11,1%) 21/25(84%)	<0.0005	42 (10,2-173)
SSZ 12M SI NO	37/70 (52,9%)	27/44 (61,4%) 27/36(75%) 17/34(50%)	9/26 (34,6%) 9/36(25%) 17/34(50%)	0.030	3 (1,1-8,2)
>1 DMARD 12M SI NO	38/70 (54,3%)	32/44(72,7%) 32/38(84,2%) 12/32(37,5%)	6/26(23,1%) 6/38(15,8%) 20/32(62,5%)	<0,0005	8,9 (2,9-27,5)

Tabla 19: Chi-cuadrado. Análisis de significación estudio univariante. Cálculo de OR para diagnóstico AR al año (ACR 1987) en relación con factores de riesgo inicio de tratamiento para AR en los 12 primeros meses de seguimiento con Intervalo de confianza 95%. Se muestran los tratamientos que muestran significación estadística. De los que son no significativos solamente se muestran los que se encuentran próximos a la significación estadística.

4.2.5.2. Análisis de factores predictores de inicio de Tratamiento farmacológico para AR a los 3 meses y al año: valor predictivo de la ultrasonografía con PDUS. Cálculo de odds ratio.

En este apartado se analiza si la presencia de señal doppler basal sobre 28 o 44 articulaciones se asocia de un modo estadísticamente significativo con el inicio de tratamiento propio para la artritis reumatoide con esteroides y fármacos modificadores

de la enfermedad (DMARD) durante los 3 y 12 primeros meses de seguimiento. Los resultados se detallan en las tablas a continuación, con p y cálculo de OR.

Predicción del inicio de tratamiento para artritis reumatoide (AR) durante los tres primeros meses de seguimiento:

La presencia de señal doppler en al menos una de 44 articulaciones (PD44) se asocia a inicio de tratamiento con esteroides, DMARD y MTX, con OR entre 4,2 (p=0.028) y 8,6 (p=0.001). La presencia de señal doppler en al menos una de 28 articulaciones (PD28) se asocia a inicio de metotrexato (OR 4,1; p=0.016) y esteroides OR 5,4; p=0.003. La presencia de hipertrofia sinovial con o sin señal doppler en al menos una de 44 articulaciones (HSORPD44) se asocia a inicio de tratamiento con DMARD (OR 6,5; p=0.042) y la presencia de hipertrofia sinovial con o sin señal doppler en 28 articulaciones (HSORPD28) al inicio de esteroides (OR 4,8; p=0.042).

ODDS RATIO TRATAMIENTO a los 3 MESES . Pruebas de chi-cuadrado/ Riesgo /IC 95%					
VARIABLES BASEALES		ESTEROID 3 M	DMARD 3 M	MTX 3M	SSZ 3M
N=70		p OR IC 95%	p OR IC 95%	p OR IC 95%	p OR IC 95%
HSORPD 28	SI	38/59 (64,4%)			
	NO	3/11 (27,3%)	NS	NS	NS
		0,042	0,058	0,096	0,318
		OR 4,8(1,2-20,2)			
HSORPD44	SI		49/64(76,6%)		
	NO	NS	2/6(33,3%)	NS	NS
		0,224	0,042	0,086	0,168
			OR 6,5(1,1-39,3)		
PD28	SI	35/50 (70%)		32/50(64%)	
	NO	6/20 (30%)	NS	6/20(30%)	NS
		0,003	0,146	0,016	0,416
		OR 5,4(1,8-16,8)		OR 4,1 (1,4-12,7)	
PD44	SI	37/52 (71,2%)	42/51(82,4%)	34/52(65,4%)	
	NO	4/18 (22,2%)	10/19(52,6%)	4/18(22,2%)	
		0,001	0,028	0,002	0,145
		OR 8,6(2,4-30,5)	OR 4,2(1,3-13,3)	OR 6,6 (1,9-22,1)	NS

PCR	SI	34/45(58,6%)	NS 0,579	32/45(71,1%)	NS 0,428
	NO	7/25(28%) <0,0005 OR 7,9(2,6-24)		6/25(24%) <0.0005 OR 7,8 (2,5-23,9)	
FR	SI	16/20(80%)	NS 0,234	16/80(95%)	NS 0,416
	NO	25/50(50%) 0,031 OR 4 (1,2-13,7)		22/50(44%) 0,008 OR 5,1 (1,5-17,4)	
PCC	SI	NS 0,536	NS 0,097	NS 0,121	NS 0,523
	NO				
EROS BAS	SI	23/30(76,7%)	27/30(90%)	25/30(83,3%)	NS 0,111
	NO	16/35(45,7%) 0,013 OR 3,9(1,3-11,4)	21/35(60%) 0,010 OR 6 (1,5-23,6)	11/35(31,4%) <0,0005 OR 10,9(3,9-36,1)	
n=65					

Tabla 20: Chi-cuadrado. Análisis de significación estudio univariante. Cálculo de OR para diagnóstico AR al año (ACR 1987) en relación con factores de riesgo inicio de tratamiento para AR en los 3 primeros meses de seguimiento con Intervalo de confianza 95%. Se muestran los tratamientos que muestran significación estadística. De los que son no significativos solamente se muestran los que se encuentran próximos a la significación estadística.

Predicción del inicio de tratamiento para artritis reumatoide (AR) en el primer año:

La presencia de al menos una articulación inflamada por ecografía, definida por la presencia de hipertrofia sinovial y/o señal doppler sobre 28 articulaciones (USHSORPD28) o bien la presencia de al menos una articulación con señal doppler sobre 28 articulaciones (PD28) se asocia de modo estadísticamente significativo con el inicio de tratamiento con esteroides, DMARD, MTX y sulfasalazina durante el primer año de seguimiento, con OR que van de 3,9 (p=0.046) a 7,3 (p=0.001). La presencia de al menos una articulación inflamada por ecografía, definida por la presencia de Hipertrofia sinovial y/o señal doppler sobre 44 articulaciones (HSORPD44) o bien la presencia de al menos una articulación con señal doppler sobre 44 articulaciones (PD44) se asocia de modo estadísticamente significativo con el uso de esteroides, DMARD, MTX, sulfasalazina en el primer año de seguimiento, con OR que va de 8,68 (p<0.0005) a 14,8 (p<0.0005).

Tabla. ODDS RATIO TRATAMIENTO 12 MESES: Pruebas de chi-cuadrado/ Riesgo /IC 95%					
VARIABLES BASALES		ESTEROID 12M	DMARD 12M	MTX 12M	SSZ 12M
N=70		P univariante	P univariante	P univariante	P univariante
		OR IC 95%	OR IC 95%	OR IC 95%	OR IC 95%
HSORPD 28	SI	49/59(83,1%)	36/59 (61%)	41/59(69,5%)	34/59(57,6%)
	NO	5/11/45,5%)	2/11 (18,2%)	4/11(36,4%)	2/11(18,2%)
		P=0,014	p= 0,018	0,046	0,022
		OR 5,9 (1,5-23,1)	OR 7 (1,4-35,5)	OR 3,9 (1,0-15,3)	OR 6,1(1,2-30,8)
HSORPD 44	SI	52/65 (81,3%)	38/64 (59,4%)	44/64(68,8%)	36/64(56,3%)
	NO	2/6(2,9%)	0/6 (0%)	1/6(16,7%)	0/6(0%)
		p=0,022	0,007	0,020	0,010
		OR 8,7 (1,4-52,9)	NC	OR 11(1,2-100,4)	NC
PD28	SI	44/50(88%)	33/50 (66%)	37/50(74%)	31/50(51,4%)
	NO	10/20(50%)	5/20 (7,1%)	8/20(40%)	5/20(25%)
		0,001	0,003	0,012	0,008
		OR 7,3 (2,2-24,9)	OR 5,8 (1,8-18,7)	OR 4,3 (1,4-12,8)	OR 4,9(1,5-15,6)
PD44	SI	47/52(90,4%)	35/52 (67,3%)	40/52(76,9%)	33/52(63,5%)
	NO	7/18(38,9%)	3/18 (16,7%)	5/18(27,8%)	3/18(16,7%)
		<0,0005	<0,0005	<0,0005	0,001
		OR 14,8(3,9-44,4)	OR 10,3(2,6-40,4)	OR 8,67 (2,6-29,2)	OR 8,7(2,2-33,9)
PCR	SI	40/45(88,9%)		37/45(82,2%)	
	NO	14/25(56%)	NS	8/25(32%)	NS
		0,003	1,000	P<0.0005	0,624
		OR 6,3 (1,9-21,3)		OR 9,8 (3,2-30,6)	
FR	SI	19/20(95%)		19/20(95%)	
	NO	35/50(70%)	NS	26/50(52%)	NS
		0,028	0,430	0,001	0,433
		OR 8,1(1-66,5)		OR 17,5 (2,1-141)	
PCC	SI			12/13(92,3%)	
	NO	NS	NS	33/57(57,9%)	NS
		0,272	0,193	0,024	0,622
				OR 8,7(1,1-71,7)	
EROS BAS	SI			26/30(86,7%)	
	NO	NS	NS	17/35(48,6%)	NS
		0,139	0,161	0,002	0,622
n=65				OR 6,9(1,9-23,9)	

Tabla 21: Chi-cuadrado. Análisis de significación estudio univariante. Cálculo de OR para diagnóstico AR al año (ACR 1987) en relación con factores de riesgo inicio de tratamiento para AR en los 12 primeros meses de seguimiento con Intervalo de confianza 95%. Se muestran los tratamientos que muestran significación estadística. De los que son no significativos solamente se muestran los que se encuentran próximos a la significación estadística.

4.2.6. Analisis de correlaciones clinico/ecográficas en visitas basal, 1 mes, 3 meses, 6 meses y 1 año.

Las variables ecográficas en nuestro estudio se correlacionan de forma positiva con las variables clínicas empleadas habitualmente para medir la actividad de la enfermedad inflamatoria articular en artritis reumatoide en cada visita. Todas las variables de actividad ecográfica se correlacionan de forma positiva con las variables clínicas de actividad PCR, DAS28, NAI28, NAI44 en cada visita, para todas las visitas, exceptuando la visita de los 6 meses, en que PCR y DAS 28 se correlacionan con todas las variables ecográficas excepto NUS44 y NUSS44. NAD 28 Y NAD 44 se correlacionan positivamente con las variables ecográficas de forma más significativa en visita basal.

La VSG se correlaciona positivamente con algunas variables ecográficas (IUSPD28 e IUSPD44 visita 2,3 y 5; NUS28, NUSS28 en primera), excepto en 6 meses, en que no se correlaciona con ninguna. El HAQ se correlaciona (positivamente) con índices ecográficos solo en visita basal y un mes. EAV y VGP en general muestran aislada correlación (positiva) con algunas variables ecográficas, exceptuando la correlación de EAV y VGP con variables ecográficas de power doppler al mes y de VGP a los 6 meses la mayoría de variables ecográficas.

Las correlaciones significativas entre variables clínicas y ecográficas se encuentran para cada visita. No existe correlación significativa entre variables ecográficas en una visita y clínicas en las diferentes sucesivas visitas. No existe correlación entre variables ecográficas basales y variables clínicas en visita final (12 meses).

A continuación se recogen en tablas las correlaciones entre las principales variables clínicas que miden actividad y las variables articulares que miden inflamación articular. Se emplea la Rho de Spearman dado que la mayoría de las variables son no normales y como prueba no paramétrica se puede aplicar a variables de distribución normal.

Tabla de correlaciones entre variables ecográficas y clínicas en visita basal.

Correlaciones basales (V1) Rho Spearman n=70		VSG1	PCR1	HAQ1	DAS28 1	NAD28 1	NAI28 1	NAD44 1	NAI44 1	EAV 1	VGP 1
NUS28 1	Coef cor.	,283*	,444**	,398**	,600**	,521**	,779**	,452**	,736**	NS	,233
	Sig. bilat.	,018	,000	,001	,000	,000	,000	,000	,000		,052
NUSS28 1	Coef cor.	,275*	,465**	,359**	,555**	,491**	,735**	,430**	,693**	NS	NS
	Sig. bilat.	,021	,000	,002	,000	,000	,000	,000	,000		
NUSPD281	Coef cor.	NS	,455**	,302*	,430**	,366**	,580**	,306**	,535**	NS	NS
	Sig. bilat.		,000	,011	,000	,002	,000	,010	,000		
IUS28 1	Coef cor.	,284*	,500**	,378**	,578**	,496**	,762**	,431**	,715**	NS	NS
	Sig. bilat.	,017	,000	,001	,000	,000	,000	,000	,000		
IUSS28 1	Coef cor.	,306*	,494**	,364**	,578**	,510**	,746**	,454**	,698**	NS	NS
	Sig. bilat.	,010	,000	,002	,000	,000	,000	,000	,000		
IUSPD281	Coef cor.	NS	,463**	,301*	,452**	,396**	,618**	,333**	,574**	NS	NS
	Sig. bilat.		,000	,011	,000	,001	,000	,005	,000		
NUS44 1	Coef cor.	NS	,352**	,381**	,546**	,528**	,717**	,496**	,721**	NS	,255*
	Sig. bilat.		,003	,001	,000	,000	,000	,000	,000		,033
NUSS44 1	Coef cor.	NS	,383**	,322**	,492**	,481**	,671**	,436**	,664**	NS	NS
	Sig. (bilat.)		,001	,007	,000	,000	,000	,000	,000		
NUSPD441	Coef cor.	NS	,348**	,270*	,348**	,341**	,502**	,314**	,500**	NS	NS
	Sig. bilat.		,003	,024	,003	,004	,000	,008	,000		
IUS44 1	Coef cor.	NS	,367**	,294*	,448**	,442**	,651**	,406**	,652**	NS	NS
	Sig. bilat.		,002	,014	,000	,000	,000	,000	,000		
IUSS44 1	Coef cor.	NS	,415**	,303*	,497**	,480**	,664**	,442**	,658**	NS	NS
	Sig. bilat.		,000	,011	,000	,000	,000	,000	,000		
IUSPD44 1	Coef cor.	NS	,371**	NS	,334**	,321**	,502**	,289*	,506**	NS	NS
	Sig. bilat.		,002		,005	,007	,000	,015	,000		

Tabla 22. Análisis de asociación en visita basal entre variables numéricas ecográficas y clínicas. Dado que todas las variables ecográficas y la mayoría de las clínicas tienen distribución no normal, se utilizó el test de correlación de Spearman. **La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas). * La correlación es significativa en el nivel 0,05 (2 colas). En Rojo no es significativo, pero se encuentra próximo a la significación estadística.

Tablas de correlaciones entre variables ecográficas y clínicas en visitas sucesivas.

En las correlaciones para el resto de las visitas, con el objeto de simplificar las tablas se muestran solo las variables ecográficas más representativas (NUS28, NUSS28, IUSPD28; NUS44, NUSS44, IUSPD44), dado que el resto (IUS28, IUSS28, NUSPD28; IUS44, IUSS44, NUSPD44) se correlacionan de modo similar con los parámetros clínicos que sus homólogos.

Tablas 23 y 24. Análisis de asociación entre variables numéricas ecográficas y clínicas, para las visitas 2 y 3 respectivamente. T. correlación de Spearman. **correlación significativa nivel 0,01. * correlación es significativa en el nivel 0,05. (2 colas). En Rojo no es significativo, pero se encuentra próximo a la significación

TABLA 23.

Correlaciones 1mes (V2) Rho Spearman n=65		VSG2	PCR2	HAQ2	DAS28 2	NAD28 2	NAI28 2	NAD44 2	NAI44 2	EAV2	VGP2
NUS28 2	Coef cor.	NS	,322**	NS	,349**	NS	,711**	NS	,660**	NS	NS
	Sig. (bilateral)		,009		,004		,000				
NUSS28 2	Coef cor.	NS	,325**	NS	,311*	NS	,708**	NS	,647**	NS	NS
	Sig. (bilateral)		,008		,012		,000				
IUSPD28 2	Coef cor.	,334**	,483**	,368**	,511**	,328**	,725**	,264*	,676**	,345**	,349**
	Sig. (bilateral)		,006		,000		,003		,000		
NUS44 2	Coef cor.	NS	253*	NS	,365**	,247*	,703**	,307*	,711**	NS	NS
	Sig. (bilateral)		,042		,003		,047		,000		
NUSS44 2	Sig. (bilateral)	NS	,274*	NS	,322**	NS	,692**	,279*	,695**	NS	NS
	Coef cor.		,027		,009		,000		,025		
IUSPD44 2	Sig. (bilateral)	,271*	,455**	,369**	,527**	NS	,708**	,322*	,725**	,366**	,406**
	Coef cor.		,029		,000		,002		,000		

TABLA 24.

Correlaciones 3 meses (V3) Rho de Spearman n=67		VSG3	PCR3	HAQ3	DAS28 3	NAD28 3	NAI28 3	NAD44 3	NAI44 3	EAV3	VGP3
NUS28 3	Coef cor.	NS	,277*	NS	,289*	,340**	,677**	NS	,635**	NS	NS
	Sig. (bilateral)		,023		,018		,005		,000		
NUSS28 3	Coef cor.	NS	,280*	NS	,241*	,265*	,646**	NS	,583**	NS	NS
	Sig. (bilateral)		,022		,050		,030		,000		
IUSPD28 3	Coef cor.	,427**	,440**	NS	,426**	,257*	,678**	NS	,615**	NS	NS
	Sig. (bilateral)		,000		,000		,000		,036		
NUS44 3	Coef cor.	NS	288*	NS	,289*	,303*	,644**	,263*	,707**	NS	NS
	Sig. (bilateral)		,018		,018		,013		,000		
NUSS44 3	Sig. (bilateral)	NS	,281*	NS	,256*	,242*	,626**	NS	,688**	NS	NS
	Coef cor.		,021		,037		,048		,000		
IUSPD44 3	Sig. (bilateral)	,390**	,425**	230	,410**	,267*	,606**	,288*	,596**	NS	NS
	Coef cor.		,001		,000		,061		,001		

Correlaciones 6 meses (V4)		VSG4	PCR4	HAQ	DAS28	NAD28	NAI28	NAD44	NAI44	EAV	VGP4
Rho de Spearman n=67				4	4	4	4	4	4	4	
NUS28 4	Coef cor.	NS	,257 [†]	NS	,289*	,265*	,653**	,262*	,607**	NS	,272*
	Sig. (bilateral)		,044		,023	,038	,000	,040	,000		,033
NUSS28 4	Coef cor.	NS	,269 [†]	NS	,324 [†]	,292*	,667**	,295*	,625**	NS	,313*
	Sig. (bilateral)		,034		,010	,021	,000	,020	,000		,013
IUSPD28 4	Coef cor.	NS	,340**	NS	,353**	,304*	,585**	,276*	,555**	NS	,295*
	Sig. (bilateral)		,007		,005	,016	,000	,030	,000		,020
NUS44 4	Coef cor.	NS	NS	NS	NS	,264*	,548**	,319*	,617**	NS	,269*
	Sig. (bilateral)					,038	,000	,011	,000		,034
NUSS44 4	Sig. (bilateral)	NS	NS	NS	,312 [†]	,313*	,572**	,373**	,641**	,263*	,335*
	Coef cor.				,014	,013	,000	,003	,000	,039	,008
IUSPD44 4	Sig. (bilateral)	NS	,321 [†]	NS	,254*	,250*	,512**	,307*	,617**	NS	NS
	Coef cor.		,011		,046	,050	,000	,015	,000		

Tabla 25. Análisis de asociación en visita 4 (6 meses) entre variables numéricas ecográficas y clínicas. Dado que todas las variables ecográficas y la mayoría de las clínicas tienen distribución no normal, se utilizó el test de correlación de Spearman. **La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas). * La correlación es significativa en el nivel 0,05 (2 colas). En Rojo no es significativo, pero se encuentra próximo a la significación estadística.

Correlaciones 12 meses (V5)		VSG5	PCR5	HAQ5	DAS28	NAD28	NAI28	NAD44	NAI44	EAV5	VGP5
Rho de Spearman n=67					5	5	5	5	5		
NUS28 5	Coef cor.	,348**	,351*	NS	,383**	NS	,777**	NS	,746**	NS	NS
	Sig. (bilateral)	,004	,005		,002		,000		,000		
NUSS28 5	Coef cor.	,337**	,424**	NS	,419*	NS	,796**	NS	,768**	NS	NS
	Sig. (bilateral)	,006	,001		,001		,000		,000		
IUSPD28 5	Coef cor.	,347**	,346**	NS	,429**	,251*	,668**	NS	,671**	NS	NS
	Sig. (bilateral)	,005	,005		,000	,045	,000		,000		
NUS44 5	Coef cor.	,269*	,269*	NS	,356**	NS	,710**	NS	,704**	NS	NS
	Sig. (bilateral)	,030	,033		,004		,000		,000		
NUSS44 5	Sig. (bilateral)	NS	,324*	NS	,370*	NS	,736**	NS	,734**	NS	,263*
	Coef cor.		,010		,003		,000		,000		,035
IUSPD44 5	Sig. (bilateral)	,268*	,261 [†]	NS	,324**	NS	,552**	NS	,553**	NS	NS
	Coef cor.	,031	,039		,009		,000		,000		

Tabla 26. Análisis de asociación en visita 5 (12 meses) entre variables numéricas ecográficas y clínicas. Dado que todas las variables ecográficas y la mayoría de las clínicas tienen distribución no normal, se utilizó el test de correlación de Spearman. **La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas). * La correlación es significativa en el nivel 0,05 (2 colas). En Rojo no es significativo, pero se encuentra próximo a la significación estadística.

4.2.7. Analisis de correlaciones radiológico/ecográficas para progresión radiográfica y daño radiográfico en visitas basal y 1 año.

4.2.7.1. Correlaciones entre variables ecograficas basales y variables de progresión radiológica en el primer año (Sharp van der Heijde).

Todas las variables ecográficas basales sobre 44 articulaciones se correlacionan con variables que miden progresión de erosiones al año (manos+pies) según puntuación de Sharp van der Heijde. No se encuentra correlación con variables de pinzamiento y total. La progresión de erosiones en manos se correlaciona con variables ecográficas que miden hipertrofia sinovial y doppler sobre 28 articulaciones e hipertrofia sinovial sobre 44. La progresión de erosiones en pies se correlaciona con índices de hipertrofia sinovial y doppler en 44 articulaciones. No existe correlación de variables ecográficas basales con progresión de pinzamiento en manos ni pies. La puntuación total en manos se correlaciona solamente con hipertrofia sinovial ecográfica sobre 28, y la puntuación total en pies no se correlaciona con ninguna. El análisis de las correlaciones se detalla en las tablas a continuación.

Correlaciones entre variables ecográficas y variables de progresión radiologica (DV5-V1) en manos+pies. DV5-V1 de la puntuación de Sharp vd Heijde para erosiones, pinzamiento y total (erosiones+pinzamiento)

Rho de Spearman VARIABLES ECO (US) BASALES (V1) N=62		DV5V1RXER %DV5V1RXER	DV5V1RXPIN %DV5V1RXPIN	DV5V1RXTOT %DV5V1RXTOT
NUSS28	Coef cor. Sig. bilat.	.277* .029	NS	NS
IUS28	Coef cor. Sig. bilat.	.256* .045	NS	NS
IUSS28	Coef cor. Sig. bilat.	.287* .024	NS	NS
NUS44	Coef cor. Sig. bilat.	.267* .036	NS	NS
NUSS44	Coef cor. Sig. bilat.	.340** .007	NS	NS
NUSPD44	Coef cor. Sig. bilat.	.260* .042	NS	NS
IUS44	Coef cor. Sig. bilat.	.301* .018	NS	NS

IUSS44	Coef cor. Sig. bilat.	,380** ,002	NS	NS
IUSPD44	Coef cor. Sig. bilat.	,310* ,014	NS	NS

Tabla 27. Se muestran las variables ecográficas para las que se encuentra correlación significativa. Las variables relativas % máximo score los resultados son idénticos a los de las variables con puntuación absoluta.

Correlaciones entre variables ecográficas y progresión radiológica (DV5V1) en manos y pies por separado. DV5V1 de la Puntuación de Sharp vd Heijde para erosiones, pinzamiento y total (erosiones+pinzamiento). N=62

Rho de Spearman N=62		DV5V1 MAER	DV5V1 MAPIN	DV5V1 MATOTAL	DV5V1 PIEER	DV5V1 PIEPIN	DV5V1 PIETOT
NUSS28	Coef cor. Sig. bilat.	,280* ,028	NS	,364** ,003	NS	NS	NS
IUS28	Coef cor. Sig. bilat.	,381* ,027	NS	NS	NS	NS	NS
IUSS28	Coef cor. Sig. bilat.	,277* ,030	NS	NS	NS	NS	NS
IUSPD28	Coef cor. Sig. bilat.	,253* ,047	NS	NS	NS	NS	NS
NUSS44	Coef cor. Sig. bilat.	,255* ,045	NS	NS	NS	NS	NS
IUSS44	Coef cor. Sig. bilat.	,260* ,041	NS	NS	,290* ,022	NS	NS
IUSPD44	Coef cor. Sig. bilat.	NS	NS	NS	,255* ,045	NS	NS

Tabla 28. Se muestran las variables ecográficas para las que se encuentra correlación significativa. Las variables relativas % máximo score los resultados son idénticos a los de las variables con puntuación absoluta.

4.2.7.2. Correlaciones entre variables ecográficas basales y variables de daño estructural medido por radiología en visitas basal y al año (Sharp van der heijde).

Todos las variables ecográficas se correlacionan positivamente con la presencia de erosiones basales y al año, excepto variables doppler sobre 44 articulaciones, aunque rozan la significación estadística. El pinzamiento articular solo se correlaciona con una variable de hipertrofia sinovial basal. La puntuación total al año se correlaciona con

variables de hipertrofia sinovial (NUSS28, NUSS44). La puntuación total se correlaciona con variables ecográficas de hipertrofia sinovial basal y al año y variables que miden número total de articulaciones inflamadas en visita basal. Ver tabla a continuación.

Análisis de correlaciones por separado en manos y pies: Las erosiones basales en manos se correlacionan positivamente con todas las variables ecográficas basales y las erosiones basales en pies con ninguno. No existe correlación de pinzamiento en manos basal con ninguna variable ecográfica basal, el pinzamiento en pies se correlaciona positivamente con variables de hipertrofia sinovial sobre 44 y con todas las variables ecográficas sobre 28. Las erosiones en manos al año se correlacionan positivamente con todos los índices ecográficos y la puntuación total solamente con variables que mide hipertrofia sinovial; el pinzamiento no se correlaciona con ninguna. Las variables radiológicas en pies al año no se correlacionan con ninguna variable ecográfica.

El análisis de las correlaciones se detalla en las tablas a continuación:

Correlaciones de variables ecográficas basales (v1) con variables radiológicas basales (v1) y al año (v5) en manos+pies (puntuación de Sharp van der Heijde) para erosiones, pinzamiento y total (erosiones+pinzamiento). n=65

Rho Spearman		VISITA BASAL (V1) n=65			VISITA AL AÑO (V5) n=65		
VARIABLES ECO (US) BASALES (V1)		RX BASAL EROS	RX BASAL PINZ	RX BASAL TOTAL (E+P)	RX 1 AÑO EROS	RX 1 AÑO PINZ	RX 1 AÑO TOTAL (E+P)
NUS28	Coef cor.	,332**	NS	,277*	,315*	NS	NS
	Sig. Bilat.	,007		,026	,011		
NUSS28	Coef cor.	,383**	,262*	,349**	,384**	NS	,275*
	Sig. bilat.	,002	,035	,004	,002		,027
IUSPD28	Coef cor.	,287*	NS	NS	,278*	NS	NS
	Sig. bilat.	,020			,025		
NUS44	Coef cor.	,317*	NS	,246*	,315*	NS	NS
	Sig. bilat.	,010		,048	,011		
NUSS44	Coef cor.	,336**	NS	,293*	,384**	NS	,265*
	Sig. bilat.	,006		,018	,002		,033
NUSPD44	Coef cor.	,238	NS	NS	,243	NS	NS
	Sig. bilat.	,056			,051		

Tabla 29. Se muestran las variables ecográficas para las que se encuentra correlación significativa. Las variables relativas % máximo score los resultados son idénticos a los de las variables con puntuación absoluta.

Correlaciones de variables ecográficas basales (v1) y variables radiológicas basales (v1) en MANOS Y PIES por separado. N=65

Rho de Spearman		RX BASAL DE MANOS (V1)			RX BASAL DE PIES (V1)		
VARIABLES ECO (US) BASALES (V1) N=65		RXV1MA EROS	RXV1MA PINZ	RXV1MA TOTAL	RXV1PIE EROS	RXV1PIE PINZ	RXV1PIE TOTAL
NUS28	Coef cor.	,374**	NS	,288*	NS	,278*	,228
	Sig. bilat.	,002		,020		,025	,068
NUSS28	Coef cor.	,419**	NS	,364**	NS	,341**	,301*
	Sig. bilat.	,001		,003		,005	,015
IUSPD28	Coef cor.	,307*	NS	NS	NS	,289*	NS
	Sig. bilat.	,013				,020	
NUS44	Coef cor.	,347**	NS	,255*	NS	NS	NS
	Sig. bilat.	,005		,040			
NUSS44	Coef cor.	,373**	NS	,309*	NS	,258*	NS
	Sig. bilat.	,002		,012		,038	
NUSPD44	Coef cor.	,273*	NS	NS	NS	NS	NS
	Sig. bilat.	,028					
IUSPD44	Coef cor.	,245*	NS	NS	NS	NS	NS
	Sig. bilat.	,049					

Tabla 30. Se muestran las variables ecográficas para las que se encuentra correlación significativa. Las variables relativas % maximo score los resultados son identicos a los de las variables con puntuación absoluta.

Correlaciones de variables ecográficas basales (v1) y variables radiológicas al año (v5) en MANOS Y PIES por separado. N=65

Rho de Spearman		RX 1 AÑO DE MANOS			RX 1 AÑO DE PIES		
VARIABLES ECO (US) BASALES (V1) N=65		RX MANO EROS V5	RX MANO PINZAM V5	RX MANO TOT(E+P) V5	RX PIE EROS V5	RXPIE PINZ V5	RXPIE TOT(E+P) V5
NUS28	Coef cor.	,363**	NS	NS	NS	NS	NS
	Sig. Bilat.	,003					
NUSS28	Coef cor.	,423**		,265*	NS	NS	NS
	Sig. bilat.	,000	NS	,033			
IUSPD28	Coef cor.	,290*	NS	NS	NS	NS	NS
	Sig. bilat.	,019					
NUS44	Coef cor.	,338**	NS	NS	NS	NS	NS
	Sig. bilat.	,006					
NUSS44	Coef cor.	,395**	NS	,266*	NS	NS	NS
	Sig. bilat.	,001		,032			
NUSPD44	Coef cor.	,254*	NS	NS	NS	NS	NS
	Sig. bilat.	,042					

Tabla 31. Se muestran las variables ecográficas para las que se encuentra correlación significativa. Las variables relativas % maximo score los resultados son identicos a los de las variables con puntuación absoluta.

4.2.8. Análisis de enfermedad erosiva articular y de potenciales factores predictores de progresión radiográfica: Valor predictivo de la ultrasonografía con PDUS. Calculo de odds ratio.

4.2.8.1 Análisis de enfermedad erosiva articular. Diferencias en pacientes en diferentes subgrupos clínicos.

Análisis de variables radiográficas cualitativas (presencia o no de erosiones) en pacientes con diagnóstico final al año AR y no AR según criterios ACR 1987. Estudio de las diferencias en visitas basal y al año.

El número de pacientes con **erosiones basales** difiere en pacientes con AR 26/42 (61,9%), respecto a los no AR 4/23(17,4%), de modo estadísticamente significativo $p=0.001$, con una OR de 7,72 (2,2-26,8) para artritis reumatoide en los pacientes con presencia de erosiones basales. La presencia de señal doppler en ≥ 1 articulación sobre 28 y 44 articulaciones sumada a la presencia de erosiones basales multiplica el riesgo de artritis reumatoide.

El número de pacientes con **erosiones al año** es mayor en AR 31/42(73,8%) respecto a no AR 8/23 (34,8%), de forma estadísticamente significativa, $p=0.002$.

Análisis de variables radiográficas cualitativas (presencia o no de erosiones) en pacientes según FR/PCC y tiempo de evolución 3 meses. Estudio de las diferencias en visitas basal y al año.

El número de pacientes con erosiones basales en nuestra población en estudio no difiere de forma estadísticamente significativa en el grupo de seropositivos (FR/PCC +) 9/21 (42,85%), respecto al de seronegativos 21/44 (47,7%) $p=0.794$, aunque la muestra de pacientes seropositivos es escasa, lo que limita la potencia del análisis. Tampoco existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto al número de pacientes con erosiones a los 12 meses de evolución, siendo en pacientes seropositivos 12/21(57,14%), y en seronegativos 27/44(61,35%), $p=0.791$. En los pacientes con diagnóstico al año de AR, tampoco hay diferencias significativas para presencia de erosiones o no en pacientes seropositivos con respecto a los seronegativos. Sin embargo, en el estudio de factores de riesgo para diagnóstico de AR siguiendo criterios ACR 1987, en el subgrupo de pacientes seronegativos, la presencia de al menos una

erosión basal se asocia de forma significativa con el diagnóstico de AR, y multiplica el riesgo asociada a la presencia de señal doppler.

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en cuanto al número de pacientes con erosiones basales y al año considerando el tiempo de evolución mayor o menor de 3 meses (Basal: <3 meses 51,35% y >3 meses 39,28%, NS $p=0,452$; Al año: ≤ 3 meses 24/37 (64,86%) y >3 meses 15/28 (53,57%), NS $p=0,446$). Sin embargo, en el grupo de pacientes con tiempo de evolución ≤ 3 meses, la presencia de erosiones basales se asocia a diagnóstico de AR y sumada a la presencia de señal doppler articular también multiplica el riesgo de diagnóstico artritis reumatoide al año en este subgrupo.

4.2.8.2. Analisis de potenciales factores predictores de progresión radiografica: Valor predictivo de la ultrasonografía con PDUS. Calculo de odds ratio.

4.2.8.2.1. Análisis de progresión radiográfica. Diferencias en puntuación de Sharp van der Heijde entre visita al año y visita basal.

Definición de progresión radiográfica: Se definió como la diferencia estadísticamente significativa entre las variables cuantitativas de daño radiológico (erosión, pinzamiento y total) entre las visitas V1 (basal) y V5 (al año), que excede la SDD calculada a partir del estudio intraobservador radiológico. El estudio de variabilidad intraobservador muestra un coeficiente de correlación intraclass para todas las variables radiológicas $>0,90$ (que corresponde a una correlación de fuerza muy buena). La SDD máxima calculada en nuestro estudio es para erosiones de 2,50 valor absoluto máximo (tomamos el valor de erosiones en v5 que es el mayor), para pinzamiento 2,71 valor absoluto máximo (tomamos el valor de pinzamiento v5 que es el mayor) y para puntuación total 2,25. Ver tabla de variabilidad intraobservador radiológico en anexos. De este modo, para el estudio de predicción de progresión de daño estructural radiográfico se categoriza Progresión Radiográfica para cada paciente como SI progresa cuando la diferencia entre la puntuación absoluta V5-V1 según el método de Sharp van der Heijde la SDD excede la SDD para cada ítem (erosiones, pinzamiento y total) y NO progresa cuando es \leq que la SDD, tanto para manos y pies conjuntamente como por separado.

Progresión radiográfica en manos+pies. Puntuaciones Sharp vd Heijde absoluta y relativa (% Máximo Score). RX COMPLETA (MANOS y PIES), en visitas basal y 1 año. n=62.

Puntuación de Sharp vd Heijde	V1 BASAL N=65	V5 1 AÑO N=65	DV5-V1 RX N=62	p	Mediana Dif. IC 95%	Progresión Relevante
RX EROSIONES (M+P)	8 (3-15,5) (0-58)	11 (5-20,5) (0-61)	3 (0-5,25) (-2-18)	<0,0005	3 (2,5-4)	SI
RX PINZAMIENTO (M+P)	25 (15,5-33) (8-73)	28 (19-38) (7-83)	3,5 (0,7-7,2) (-20-30)	<0,0005	4 (3,5-5)	SI
RX TOTAL (E+P) (M+P)	35 (21-46,5) (8-105)	43 (24,5-57,5) (8-127)	7 (2,7-2,2) (-20-34)	<0,0005	8 (6-10)	SI
% Máximo Score RXEROSIONES	2,8 (1,1-5,53) (0-20,7)	3,9 (1,8-7,3) (0-21,8)	1,1 (0-1,9) (-0,7-6,4)	<0,0005	1,1 (0,9-1,4)	-
% Máximo S. RXPINZAMIENTO	14,8 (10,4-19,6) (4,8-43,5)	16,6 (11,3-22,6) (4,2-49,4)	2,1 (0,4-4,3) (-11,9-17,9)	<0,0005	3,4 (2,8-4,3)	-
% Máximo Score. RXTOTAL	7,8 (4,7-10,4) (1,8-23,4)	9,6 (5,5-12,8) (1,8-28,3)	1,6 (0,6-2,7) (-0,4-7,6)	<0,0005	2,4 (1,5-3)	-
RX MANOS Y PIES	Puntuaciones basal y al año		Diferencia	Test Wilcoxon		> SDD

Tabla 32. DV5-V1 es la diferencia de puntuación según el método de Sharp van der Heijde entre visita al año y basal. La puntuación total es suma de la puntuación en manos y pies para erosiones y pinzamiento. El % máximo score se calcula dividiendo la puntuación absoluta entre la puntuación máxima posible para cada ítem. La diferencia es estadísticamente significativa para todas las variables con $p < 0,0005$. Aplicando el criterio de SDD (mínima diferencia detectable) todas las diferencias para las tres variables (erosión, pinzamiento y total) son mayores que la SDD para cada ítem y por tanto definen progresión radiológica. Las variables se expresan como Mediana (P25-P75) (Mínimo-Máximo). *Nota: La mediana de las diferencias es la mediana de las diferencias por rangos por cada pareja de valores de V5 y V1. No coincide necesariamente con la diferencia aritmética de medianas entre v5 y v1. El % máximo score se calcula dividiendo el valor absoluto entre la puntuación total máxima: 280 erosiones, 168 pinzamiento, 448 total.*

PROGRESION RADIOGRAFICA EN MANOS. Puntuaciones totales y % Máximo Score en MANOS por el método de Sharp van der Heijde, en visitas basal y 1 año. N=62.

Puntuación de Sharp vd Heijde	V1 BASAL N=65	V5 1 AÑO N=65	DV5-V1 RX N=62	p	Mediana Dif. IC 95%	Progresión Relevante
RX EROSIONES MANOS	4 (2-12) (0-53)	7 (3-15,5) (0-53)	2 (0-4) (-3-10)	<0,0005	2 (1,5-2,5)	NO
RX PINZAMIENTO MANOS	19 (14-26) (8-59)	22 (15,5-29,5) (7-67)	2 (0-5) (-17-28)	<0,0005	2,5 (1,5-3,55)	NO

RX TOTAL (E+P) MANOS	28 (16-33) (8-84)	34 (18,5-42) (0-93)	4 (0-8) (-24-31)	<0,0005	4 (3-5,5)	SI
% Máximo Score RXERO MANOS	2,5 (1,2-7,5) (0-33,1)	4,3 (1,8-9,6) (0-33,1)	1,2 (0-2,5) (-0,7-6,4)	<0,0005	1,2 (0,9-1,6)	-
% Máximo S. RXPIN MANOS	15,8(11,6- 21,6) (6,7-21,6)	19,3 (12,9-24,5) (5,8-55,8)	1,7 (0-4,2) (-14-23)	<0,0005	2,1 (1,2-2,9)	-
% Máximo Score. RXTOT MANOS	10 (5,7-11,7) (0-30)	12,1 (6,6-15) (0-33,2)	1,4 (0-2,8) (-9,11)	<0,0005	1,6 (1,1-2,1)	-
RX MANOS	Puntuaciones basal y al año		Diferencia	Test Wilcoxon	> SDD	

Tabla 33. Progresión radiográfica en manos. Las diferencias son estadísticamente significativas para todas las variables con $p < 0,0005$. Aplicando el criterio de SDD (mínima diferencia detectable) solo es indicativa de progresión la diferencia en la puntuación total en manos.

PROGRESION RADIOGRAFICA EN PIES. Puntuaciones totales y % Máximo Score en PIES por el método de Sharp van der Heijde, en visitas basal y 1 año. N=62.

Puntuación de Sharp vd Heijde	V1 BASAL N=65	V5 1 AÑO N=65	DV5-V1 RX N=62	p	Mediana Dif. IC 95%	Progresión Relevante
RX EROSIONES PIES	2 (0-4,5) (0-26)	3 (1-6) (0-28)	0 (0-2) (-3-11)	<0,0005	1 (0,5-1,5)	NO
RX PINZAMIENTO PIES	5 (3-7) (0-16)	6 (4-9) (0-17)	0,5 (0-2,25) (-7-8)	<0,0005	1 (0,5-1,5)	NO
RX TOTAL (E+P) PIES	7(5-10,5) (0-36)	9 (5-14,5) (0-40)	2 (0-4) (-7-17)	<0,0005	2 (1-3)	NO
% Máximo Score RX EROS PIES	1,6 (0-3,7) (0-21,7)	2,5 (0,8-5) (0-23,3)	1,2 (0-1,6) (-0,2-9)	<0,0005	0,8 (0,4-1,2)	-
% Máximo S. RX PIN PIES	10,4 (6,2- 14,6) (0-33,3)	12,5 (8,3-18,7) (0-35,4)	1,0 (0-4,7) (-15-17)	<0,0005	2,1 (0,1-3,1)	-
% Máximo Score. RX TOT PIES	4,2 (2,9-6,2) (0-21,4)	6,5 (2,9-8,6) (0-23,8)	1,5 (0-2,4) (-4,10)	<0,0005	1,2 (0,6-1,8)	-
RX PIES	Puntuaciones basal y al año		Diferencia	Test Wilcoxon	> SDD	

Tabla 34. Las diferencias son estadísticamente significativas para todas las variables con $p < 0,0005$. Aplicando el criterio de SDD (mínima diferencia detectable) la radiología en pies no muestra progresión clínicamente relevante al año de seguimiento para ninguna de las variables.

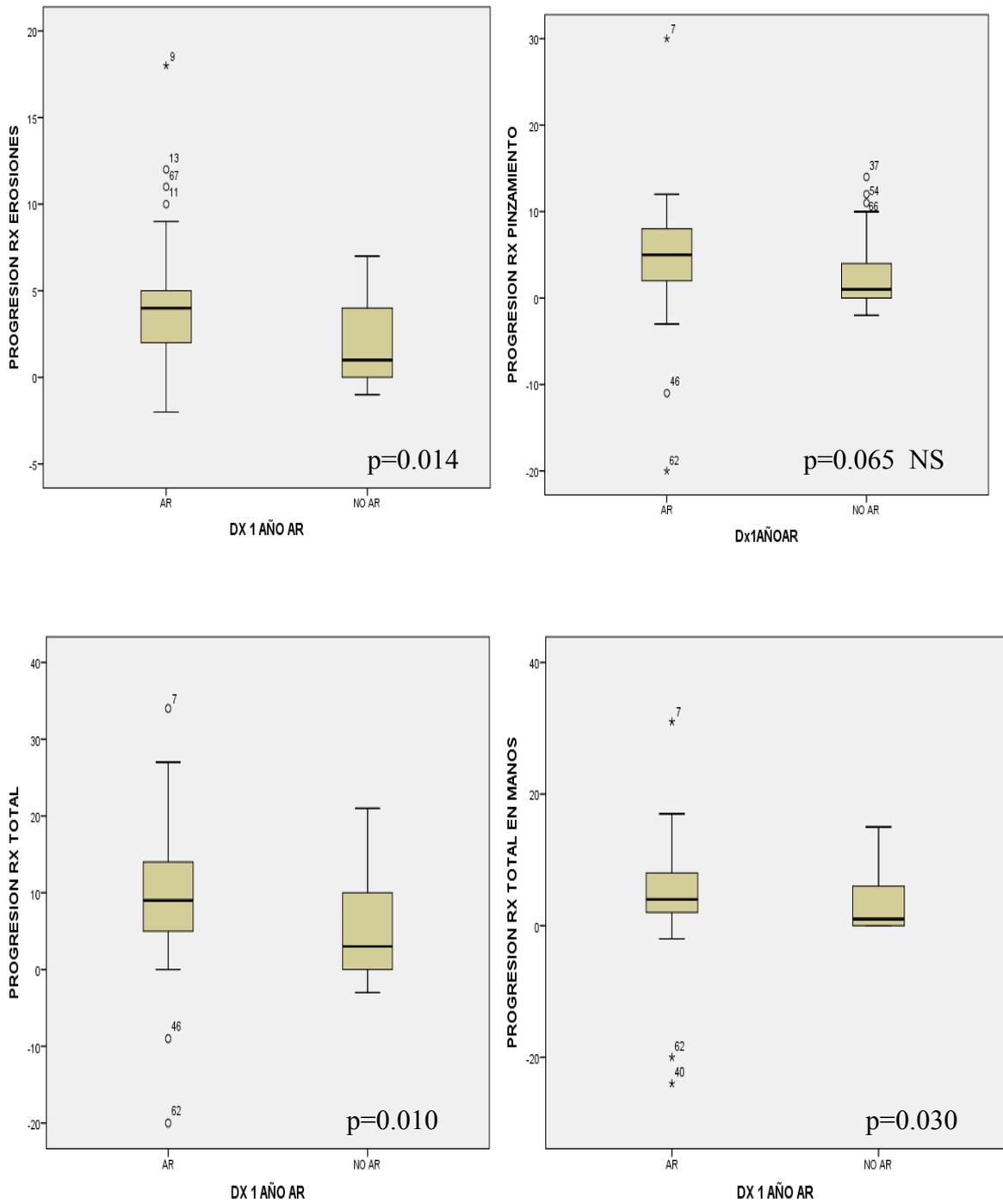
4.2.8.2.2. Análisis de variables numéricas de progresión radiográfica en pacientes con AR/no AR según criterios ACR 1987.

Analizando variables de puntuación definidas según el método de Sharp van der Heijde se encuentran diferencias estadísticamente significativas, utilizando pruebas no paramétricas para variables numéricas continuas, para diagnóstico al año AR y de no AR (mayor progresión en AR), para erosiones (manos y pies), progresión total y progresión en manos. No se encuentran diferencias significativas para tiempo de evolución >3 meses y ≤3 meses en la distribución de la progresión radiológica.

PROGRESION RADIOLOGICA EN AR Y NO AR (ACR 1987)				
PROGRESION RADIOLOGICA Puntuación de Sharp vd Heijde	DX1AÑO ACR 1987			
	AR N=41	NO AR N=21	Mann-Whitney	
	Me (p25-P75) (Mín-Max)	Me (p25-P75) (Mín-Max)	p	D. Medianas IC95%
P. EROSIONES (M+P) (DV5-V1RXER)	4 (2-5,5) (-2,18)	1(0-5) (-1,7)	0.014	2 (0-4)
P. PINZAMIENTO (M+P) (DV5-V1RXPIN)	5 (2-8) (-20,30)	1(0-4) (-2,14)	NS 0.065	-
P.TOTAL (E+P) (DV5-V1RXTOT) (M+P)	9 (4,5-15,5) (-20,34)	3(0-10) (-3,21)	0.010	5 (1-8)
P. EROSIONES MANOS (DV5V1RXMAER)	2 (0,5-4) (-3,10)	1(0-4) (0,4)	NS 0.084	-
P. PINZAMIENTO MANOS (DV5V1RXMAPIN)	3 (0,5-5) (-17,28)	0(0-3,5) (-4,11)	NS 0.066	-
P. TOTAL MANOS (DV5V1RXMATOT)	4(2-8,5) (-24,31)	1(0-6) (0,15)	0.030	3 (0-4)
P. EROSIONES PIES (DV5V1RXPIER)	1 (0-3) (-1,11)	0(0-2) (-3,6)	NS 0,089	-
P. PINZAMIENTO PIES (DV5V1RXPIPIN)	1(0-2) (-7,6)	0(0-3) (-2,8)	NS 0,926	-
P. TOTAL PIES (DV5V1RXPITOT)	2(0-4) (-7,17)	0(0-5,5) (-3,10)	NS 0.277	-

Tabla 35. Asociación entre progresión de variables radiográficas y diagnóstico al año de AR según criterios ACR 1987. U.Mann- Withney e intervalo de confianza de Hodges-Lehmanal 95% para las p significativas.

Figura 9. Mediana de Progresión radiológica de erosiones, pinzamiento y total en pacientes con AR según criterios ACR 1987 y No AR.



4.2.8.2.3. Análisis de progresión radiológica (erosiones, pinzamiento y total) en pacientes con diagnóstico al año de seguimiento en pacientes con diagnóstico AR y no AR por criterios ACR 1987. Cálculo de OR.

Considerando progresión radiológica como aquella clínicamente relevante, es decir, superior a la mínima diferencia detectable por el radiólogo explorador (criterio derivado de la variabilidad intraobservador y el cálculo de la SDD), los pacientes con diagnóstico final al año de Artritis Reumatoide (AR) siguiendo criterios ACR 1987 tienen de forma significativa mayor progresión de erosiones, pinzamiento y total que los pacientes con diagnóstico final no AR, con OR que se recogen en la tabla.

		PROG. EROSIONES	PROG. PINZAMIENTO	PROG. TOTAL (P+E)
AR	SI	27/41 (65,8%)	27/41(65,8%)	36/41(87,8%)
	NO	6/21(28,6%)	7/21(33,3%)	11/21 (52,38%)
n=62		p=0,007 OR=4,82 (1,53-15,16)	p=0,015 OR 3,85 (1,26-11,74)	p=0,004 OR 6,54(1,84-23,26)

Tabla 36 Progresión radiográfica en erosiones, pinzamiento y total en relación con diagnóstico AR (ACR 1987) en el primer año. Cálculo de OR.

4.2.8.2.4. Análisis de variables numéricas de progresión radiográfica en pacientes con señal doppler basal en ≥ 1 articulación sobre 44 y 28 articulaciones.

La progresión de erosiones totales (puntuación en manos+pies) y en manos durante el primer año de evolución muestra diferencias estadísticamente significativas según la presencia o no de señal doppler sobre 44 articulaciones (PD44), siendo mayor la progresión significativamente mayor en aquellos con presencia de señal doppler en al menos una de 44 articulaciones. También existen diferencias significativas para la presencia de al menos una articulación con señal doppler sobre 28 articulaciones. Las diferencias en progresión de erosiones sobre porcentaje de máximo score son igualmente significativas para ambos. Ver tablas y figuras a continuación.

PROGRESION RADIOLOGICA y PRESENCIA DE SEÑAL PD44

PROGRESION RADIOLOGICA DV5-V1 Sharp /van der Heijde	DX1AÑO ACR 1987			
	PD44 + N=46	PD44 - N=16	U Mann-Whitney	
	Me (p25-P75) (Mín-Max)	Me (p25-P75) (Mín-Max)	p	D. Medianas IC95%
P. EROSIONES (DV5-V1RXER)	4 (1,75-6) (-2,18)	0 (0-4) (-1,11)	0.023	2 (0-4)
P. PINZAMIENTO (DV5-V1RXPIN)	4 (1-7) (-20,12)	2,5(0-9,5) (-2,30)	NS 0.783	-
P. RX TOTAL (DV5-V1RXTOT)	8 (3,75-12,25) (-20,27)	3,5(0-12,5) (-3,34)	NS 0.203	-
P. EROSIONES MANOS (DV5V1RXMAER)	2 (0,75-4) (-3,10)	0(0-3) (0-4)	0.047	1 (0-2)
P. PINZAMIENTO MANOS (DV5V1RXMAPIN)	2 (0-5) (-17,11)	1,5(0-4,75) (0-28)	NS 0.890	-
P. TOTAL MANOS (DV5V1RXMATOT)	4 (1-8) (-24,17)	3(0-5,75) (0,31)	NS 0.390	-
P. EROSIONES PIES (DV5V1RXPIER)	1 (0-2,25) (-1,8)	0(0-1,75) (-3,11)	NS 0.110	-
P. PINZAMIENTO PIES (DV5V1PIPIN)	1(0-2,25) (-7,8)	0(0-2,75) (-2,6)	NS 0,940	-
P. TOTAL PIES (DV5V1RXPITOT)	2(0-4) (-7,13)	0(0-5,25) (-3,17)	NS 0.183	-

Tabla 37. Progresión radiográfica y asociación a presencia de señal doppler PD44.

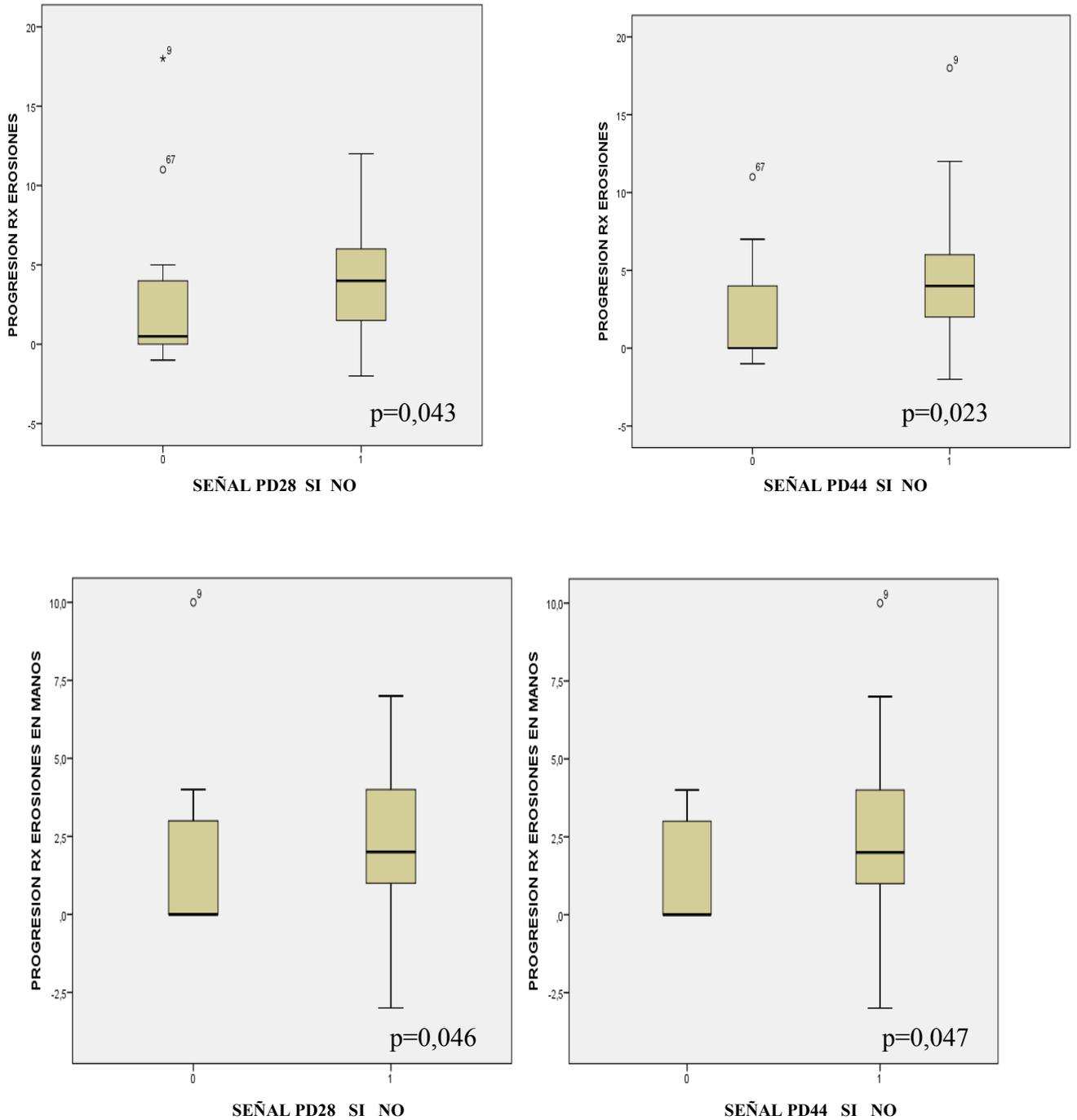
La progresión radiográfica se asocia de forma estadísticamente significativa con la variable señal doppler en al menos una articulación del recuento de 44 (PD44) para la variable diferencia de puntuación de Sharp van der Heijde entre visitas al año y visita basal (DV5-v1) para erosiones en manos+ pies (DV5-V1ER) y erosiones en manos (DV5V1MAER). No se encuentra asociación con erosiones en pies. No hay asociación estadísticamente significativa para pinzamiento y tota (suma de erosiones +pinzamiento).

PROGRESION RADIOLOGICA DV5-V1 Sharp /van der Heijde	DX1AÑO ACR 1987			
	PD28 + N=44	PD28 - N=18	U Mann-Whitney	
	Me (p25-P75) (Mín-Max)	Me (p25-P75) (Mín-Max)	p	D. Medianas IC95%
P. EROSIONES (DV5-V1RXER)	4 (1,25-6) (-2,12)	0,5 (0-4) (-1,18)	0.043	2 (0-3)
P. PINZAMIENTO (DV5-V1RXPIN)	4 (1,25-7) (-20,14)	1,5 (0-8,25) (-2,30)	NS 0.338	-
P. RX TOTAL (DV5-V1RXTOT)	8 (3,75-12,25) (-20,27)	3,5 (0-12,5) (-3,34)	NS 0.134	-
P. EROSIONES MANOS (DV5V1RXMAER)	2 (1-4) (-3,7)	0 (0-3) (0-10)	0.046	1 (0-2)
P. PINZAMIENTO MANOS (DV5V1RXMAPIN)	2 (0-5) (-17,11)	1 (0-4) (0-28)	NS 0.475	-
P. TOTAL MANOS (DV5V1RXMATOT)	4 (1-8) (-24,17)	2,5 (0-5,25) (0,31)	NS 0.181	-
P. EROSIONES PIES (DV5V1RXPIER)	0,5 (0-2) (-1,8)	0 (0-2,25) (-3,11)	NS 0.398	-
P. PINZAMIENTO PIES (DV5V1PIPIN)	1 (0-2,75) (-7,8)	0 (0-2,25) (-2,6)	NS 0.917	-
P. TOTAL PIES (DV5V1RXPITOT)	2 (0-4) (-7,10)	0,5 (0-4,75) (-3,17)	NS 0.464	-

Tabla 38. Progresión radiográfica y asociación a presencia de señal doppler PD28.

La progresión radiográfica se asocia de forma estadísticamente significativa con la variable señal doppler en al menos una articulación del recuento de 28 (PD28) para la variable diferencia de puntuación de Sharp van der Heijde entre visitas al año y visita basal (DV5-v1) para erosiones en manos+ pies (DV5-V1ER) y erosiones en manos (DV5V1MAER). No se encuentra asociación con erosiones en pies. No hay asociación estadísticamente significativa para pinzamiento y total (suma de erosiones +pinzamiento).

Figura 10. Mediana de Progresión radiológica de erosiones (manos y pies) en pacientes con señal doppler PD28 y PD 44 positiva y Mediana de progresión radiológica de erosiones en manos en pacientes con señal PD28 y PD44.



4.2.8.2.5. Analisis de potenciales factores predictores de progresión radiografica: Valor predictivo de la ultrasonografía con PDUS. Calculo de OR.

Se utiliza como variable de desenlace la Progresión radiológica clínicamente relevante, siguiendo el criterio de la SDD para cada paciente. Se categoriza progresión radiológica SI, cuando cumple que la diferencia de puntuación de Sharp modificado entre visita basal y al año sea mayor que la SDD calculada, para Erosiones (>2,5), Pinzamiento (>2,71) y Total (Erosiones+Pinzamiento): (>2,25) Así, encontramos progresión radiológica en erosiones en un 33/62 (53,2%) del total de pacientes con radiología completa evaluable, que se eleva al 27/41 (65,8%) en los pacientes con AR. La presencia de señal doppler en al menos una articulación sobre 44 articulaciones (PD44), se asocia progresión radiológica según este criterio, en erosiones, con p=0.048, OR=3,42(1,02-11,49) y puntuación total p=0.005, OR 5,57 (1,56-19,79). La presencia de señal doppler en al menos una articulación sobre 28 articulaciones (PD28), solo se asocia con progresión radiológica en puntuación total con p=0.017, OR 4,23((1,23-14,49). La presencia de actividad basal analítica (VSG, PCR elevados) o DAS>5,1 también se asocia con progresión radiológica en nuestra población. En nuestra población en estudio no se puede demostrar que la presencia de FR/PCC positivos se asocie de forma significativa con la progresión de erosiones. Ver tabla a continuación.

Tabla 39. Progresión radiográfica (erosiones, pinzamiento,total) y asociación con variables ecograficas y clínicas de actividad. Cálculo de OR, con IC 95%.

		PROG. EROSIONES	PROG. PINZAMIENTO	PROG. TOTAL (E+P)
PD28	SI NO	NS	NS	37/44 10/18 p=0.017 OR=4,23(1,23-14,49)
PD44	SI NO	28/46 (60,8%) 5/16 (31,25%) p=0.048 OR=3,42 (1,02-11,49)	NS	39/46 (84,8%) 8/16 (50%) p=0.005 OR=5,57 (1,56-19,79)
DAS>5,1	SI NO	22/32 (68,7%) 11/30 (36,6%) p=0,021 OR=3,80(1,32-10,89)	23/32 (71,8%) 11/30 (36,6%) p=0.005 OR=4,41 (1,51-12,87)	30/32(93,7%) 17/30 (56,6%) p=0.001 OR=11,47 (2,30-56,99)
VSG1	SI NO	23/35 (65,7%) 10/27 (37%) p=0.025 OR=3,25(1,14-9,28)	NS	NS
PCR	SI NO	27/41(85,8%) 6/21(28,5%) p=0.005 OR=4,8(1,53-15,16)	NS	NS

5. DISCUSIÓN.

5.1 Diagnóstico clínico de artritis reumatoide precoz. Incidencia de artritis reumatoide en nuestra población de referencia. Características clínicas de la muestra en estudio.

La incidencia de artritis reumatoide (nuevos casos con diagnóstico de artritis reumatoide siguiendo criterios ACR 1987) en nuestra población de referencia (área hospitalaria Virgen de Valme, Sevilla) fue 44 de casos/360.000 habitantes en el total en año y medio de reclutamiento, de los cuales 33 casos/360.000 habitantes se diagnosticaron en el primer año, lo que supone una incidencia de artritis reumatoide de 9,1/100.000 habitantes, incidencia algo superior a la encontrada en SERAP: 8,3/100.000, pero similar a otros países europeos (10/100.000 en Francia) (50).

Los criterios diagnósticos ACR/EULAR 2010 para la clasificación de artritis reumatoide son más sensibles básicamente que los criterios ACR 1987, aunque menos específicos, pero no diagnostican todos los pacientes que finalmente cumplen criterios ACR 1987 y en casi un 20% de pacientes con diagnóstico basal de AR por criterios ACR/EULAR 2010 se revoca el diagnóstico final de AR al año (51). Además la mayoría de estudios y todos los publicados antes de 2010, emplean los criterios clásicos de clasificación 1987, por ello se utilizó el criterio ACR 1987 para establecer el diagnóstico de artritis reumatoide en el primer año.

En el estudio SERAP (50), después de 6 meses de seguimiento, se realizó el diagnóstico de AR en el 37,1% de pacientes reclutados siguiendo criterios ACR 1987 (38). En nuestro estudio el 62,8% cumplieron criterios de ACR 1987 durante el primer año de seguimiento. El periodo de seguimiento es menor que el utilizado en nuestro estudio, lo que puede justificar en parte las diferencias.

En la cohorte PROAR (52), en un estudio multicéntrico de servicios de reumatología españoles de pacientes con oligoartritis (33%) o poliartritis (66%) de menos de 1 año de evolución, no tratados previamente, 97% acabaron cumpliendo criterios de AR. EL 65% de los pacientes presentaban erosiones en la visita basal. Encontraron que los factores relacionados con el diagnóstico de AR fueron: FR positivo (OR=8,5 (1-69,8), anti-PCC (OR=8,5 (0,96-75,7) y DAS28 (por cada punto DAS) OR 1,9 (1,1-3,3).

En nuestro estudio, en pacientes con sospecha de artritis precoz, el 85% con inflamación articular clínica en al menos una articulación y un 97% con inflamación ecográfica en al menos una articulación, la presencia de FR positivo muestra una OR de 8,3 (1,7-39,6) para el diagnóstico de AR en el primer año según criterios de ACR 1987. La presencia de FR y/o PCC positivo aumenta la OR a 10 (1,16-34). En los pacientes con presencia de anti- PCC/ACPA positivos, el 100% de los pacientes cumplen criterios de AR, por lo que la OR no se puede calcular, estimándose al infinito.

La presencia de PCR positivo en nuestro estudio aumenta OR a 4,6 (1,6-13,3). La VSG elevada en función de edad y sexo proporciona una OR 2,72 para diagnóstico AR al año. En nuestro estudio un $DAS28 > 3,2$ (actividad moderada /alta) en la visita basal proporciona una OR para AR de 6,3 (1,2-34) $p=0,045$, el $DAS28 > 5,1$ OR 5,8 (1,9-17) $p=0,001$. No encontramos una relación lineal entre DAS28 y OR de AR por lo que por cada punto DAS no aumenta del mismo modo la OR. Por otro lado un $DAS > 5,1$ se asocia con progresión radiológica significativa de erosiones (mayor que SDD), con una OR de 3,8 (1,32-10,89), $p=0.021$.

5.2. Detección de inflamación subclínica.

Todavía no está establecido en los diferentes estudios cual es el número óptimo de articulaciones que deben ser exploradas por ecografía en pacientes con artritis reumatoide y se han propuesto varios scores ecográficos al respecto. En nuestro estudio decidimos utilizar un conteo de 44 articulaciones, incluyendo metatarsfalángicas, tobillos, tarsos (astragalo-escafoidea) y caderas, además de las 28 articulaciones del DAS 28 (el índice de actividad más utilizado en reumatología), debido a la frecuente afectación subclínica de metatarsfalángicas (8), y las dificultades de la exploración clínica para establecer sinovitis en tobillo, cadera o tarso. En pacientes con artritis precoz existe solamente un estudio sobre 44 articulaciones, que incluye articulaciones acromioclaviculares y esternoclaviculares en lugar de caderas y tarsos incluidas en nuestro estudio, pero se trata de pacientes con artritis reumatoide precoz en remisión en los que estudian el valor de la ecografía en la predicción de recidiva.

En nuestro estudio sobre 44 articulaciones, la ecografía en la visita basal detecta inflamación subclínica en 32/70 pacientes (45,7%), permitiendo reclasificarlos en otra categoría superior, de los cuales 24/32 (75%) se reclasificarían a poliarticular. Un total de 24/70 pacientes (34,3%) se reclasificarían a poliarticular, resultado similar a lo que

reportado por Wakefield (8), que reclasifica a poliarticular un 36% de pacientes con artritis precoz oligoarticular, en un estudio sobre 22 articulaciones (MTFs, MCFs y rodillas). Wakefield encuentra además que la afectación subclínica es frecuente en articulaciones metatarsofalángicas (79%) y menos frecuente en MCF (16%), lo que también encontramos en nuestro estudio (61% vs 21%). En el estudio de Filer (53) en pacientes con artritis reumatoide muy precoz también encuentran que las metatarsofalángicas deben ser incluidas en la información ecográfica mínima óptima para mejorar los modelos predictivos clínicos de AR.

En nuestro estudio, a lo largo de todo el seguimiento, la exploración ecográfica diagnóstica muestra más inflamación articular que la exploración clínica y de modo estadísticamente significativo la diferencia es mayor para el conteo de 44 articulaciones sobre el de 28, siendo sensible al cambio entre visitas basal y cada una de las sucesivas.

5.3 Análisis de factores predictores de diagnóstico de Artritis Reumatoide por ultrasonografía PDUS.

En el artículo de Freeston et al (54) estudian 50 pacientes con ultrasonografía power doppler en un total de 12 articulaciones (MCFs, carpos), en una muestra de pacientes con tiempo de evolución ≤ 3 meses de síntomas inflamatorios en manos con o sin sinovitis clínica, 70% mujeres y 61% seronegativos para FR y PCC, de los cuales 23/49 (47%) tienen diagnóstico final de AR, 15/49 (31%) otras artritis inflamatorias y 11/49 (22%) no inflamatorias. No calculan Odds Ratio, sino probabilidad post test. Todos los pacientes seropositivos (FR y/o PCC positivos) desarrollan artritis inflamatoria persistente (AR) por lo que estudian el valor de la ecografía PDUS en los pacientes seronegativos y concluyen que en pacientes seronegativos con artritis inflamatoria precoz, la ecografía puede tener impacto para el diagnóstico de certeza. Estiman en su estudio la probabilidad pretest de artritis inflamatoria en pacientes seronegativos en un 6%, partiendo de una probabilidad pretest del 15% para el total de pacientes (obtenida de un estudio en atención primaria de pacientes con dolor en manos). No calculan la probabilidad posttest en el total de pacientes seronegativos, sino que seleccionan un subgrupo de pacientes seronegativos, con mayor riesgo (presencia de PCR positivo, ≥ 1 articulación inflamada clínica y presencia de erosión radiográfica basal), en los que la probabilidad pretest dadas estas condiciones pasaría a ser del 30%. En este el grupo de pacientes que cumplen las tres condiciones anteriores, encuentran que la probabilidad posttest aumenta sumando uno, dos o tres hallazgos US ($GS \geq 3$,

PD \geq 1, erosión US) al 0-39%, 8-85% o hasta 94% con US, según hallazgos en US uno, dos o los tres presentes.

En nuestro estudio no seleccionamos los pacientes seronegativos con mayor riesgo de artritis inflamatoria, sino que analizamos la probabilidad de diagnóstico al año de AR en los pacientes seronegativos cualesquiera. Utilizando una probabilidad pretest del 15% y considerando el factor de riesgo seronegativo para diagnóstico de AR, se obtiene una probabilidad de artritis inflamatoria persistente (AR) en pacientes seronegativos del 10%. Si consideramos la probabilidad pretest de 10% calculada en nuestro estudio, PD44 basal aumenta la probabilidad posttest a 16% (12-22%) y sumado a la presencia de erosiones radiológicas basales (PD44+EROSB) al 61% (19-92%). En nuestro estudio, los pacientes con PCR positivo, al menos una articulación inflamada sobre 44 y erosión radiológica basal, tienen una probabilidad post-test del 100%.

Si consideramos la probabilidad pretest de 6% del estudio referido, la presencia de al menos una articulación con señal doppler sobre 44 (PD44) aumenta la probabilidad post-test (PPT) en pacientes seronegativos al 10% (7-14%), la presencia de erosiones radiográficas asociada a la condición anterior en al menos una articulación (PD44+EROSB) aumenta la PPT al 47% (12-86%).

En el artículo de Salaffi et al (55), estudian 149 pacientes (72,5% mujeres), 56 años media edad, \leq 16 semanas evolución, \bar{x} duración síntomas 10,5 sem, 51/149 (34,2%) con FR/PCC positivos, 92(61%) reactantes elevados. Todos tienen \geq 1 articulación inflamada en manos (carpos, articulaciones de dedos) y además uno de los siguientes (FR +, PCC+, rigidez matutina $>$ 30 minutos o dolor a la presión en MTFs), sin esteroides ni DMARD previos. Utilizan equipamiento de gama alta (GE Logic 9). Estudian 18 articulaciones de manos (MCF; IFP, carpos) GS siguiendo OMERACT 2005 (Wakefield). Encuentran que 62 (41,6%) cumplen criterios ACR 1987 para AR a los 12 meses; 87(58,4 %) no cumplen criterios de AR, de estos últimos 18(21%) tienen otra artropatía inflamatoria, (OA inflamatoria, PSA, EA, A reactiva, Sjogren, LES), es decir 18/87 (20,7%) de los no AR cumplen criterios de otra enfermedad inflamatoria articular. En nuestro estudio 5/26 (19,2%) de los no AR, cumplen criterios de otra enfermedad inflamatoria articular AR-like (cumple criterios ACR 1987 pero se excluye por tener otros diagnósticos) y 6/26 (23%) tienen diagnóstico de otra enfermedad inflamatoria articular no AR-like, en tanto 10/26 son artritis indiferenciadas (38,4%) (ver tabla 1 en anexo 5). Utilizan una prevalencia o probabilidad pretest del 17%, la más restrictiva del rango de progresión reportado en la literatura para diferentes

estudios de progresión a AR en pacientes con artritis indiferenciada (17-55%). Realiza un análisis multivariante de predictores independientes de resultado AR/no AR. GS+PDUS en 1 articulación OR 9,95, GS+PDUS 2-3 artic. OR 17,56, >3 artic. OR 48,71, FR/PCC+ alto 10,95, FR/PCC bajo OR 5,81, PCR/VSG OR 5,35, rigidez matutina (>30 minutos) OR 3,16, duración síntomas \geq 6 sem OR 4,97. Establece un corte de 5 puntos para el modelo clínico/ecográfico.

En nuestro análisis univariante, la presencia hipertrofia sinovial con o sin señal doppler en más de una articulación sobre 44 (HSORPD44) proporciona una OR 10,24 para el diagnóstico al año de AR por criterios ACR 1987, HSORPD44 \geq 2 OR 19,1; PD44+FR OR 12,93, FR/PCC: OR 10, FR: OR 8, PCR OR 4,63, PCR/VSG OR 5,29. La presencia de erosiones radiológicas junto a PD44 en visita basal aumenta en nuestro estudio la OR a 29 y en el caso de PD28+EROSB a 24. Los intervalos de confianza y la p se pueden consultar en las tablas de resultados. Los criterios de inclusión diferentes pueden explicar las diferencias con nuestro estudio.

En el estudio anteriormente referido (Salaffi et al) (55), la presencia de PDUS en >3 articulaciones en carpo y manos en artritis de reciente comienzo aumenta significativamente la probabilidad de progresión a AR de 17% (pretest) a 41% (post-test). Si se suma a lo anterior FR/PCC a título alto, la probabilidad post-test aumenta al 65%. En nuestro estudio, considerando una probabilidad pretest de 17%, la presencia de PDUS en al menos una articulación de 44 (PD44) aumenta la probabilidad post-test a 29% (21-37%), si se suma FR positivo a cualquier título sube a 64% (20-93%) y si se suma erosiones a PD44, la probabilidad post test sube a 74% (28-95%).

En este estudio no describen número articulaciones inflamadas por el clínico, ni dan datos de diferencias clínicas entre AR y no AR, excepto para PCR/VSG, FR/PCC, duración síntomas y rigidez matutina. Más de 3 articulaciones con PDUS son muchas, probablemente si el clínico detecta más de 3 articulaciones también aumenta mucho la probabilidad de AR. Nosotros no tenemos muestra suficiente para realizar análisis multivariante.

En el trabajo de Filer et al. (53) de ecografía PDUS sobre artritis muy precoz, estudian 58 pacientes con artritis en al menos una articulación y síntomas inflamatorios de \leq 3 meses evolución, de los cuales 29,3 % son FR + (70,7% seronegativos), mujeres (55%), 45% mujeres en AR (edad \bar{x} 63 años) y 69% no AR (edad \bar{x} 45 años). Realizan ecografía en 38 articulaciones (28 + tobillos+ MTFs 2-5) y encuentran que carpos, metacarpofalángicas y metatarsofalángicas proporcionan la información ecográfica

mínima óptima para mejorar los modelos clínicos predictivos de AR. Utilizan como controles 22 pacientes con AR establecida de ≥ 3 meses de evolución. No calculan OR, utilizan análisis de PPV, PNV y AUC para decidir que conjunto de articulaciones en la exploración ecográfica proporciona mejores resultados para predecir AR. En este estudio existen características similares a nuestra población, con baja proporción mujeres con respecto a AR establecida y edad mayor que en no AR, seropositivos 30%. En este estudio no analizan correlaciones ni progresión radiográfica, solo realizan exploración basal y outcome criterios AR ACR 1987 a los 18 meses. La presencia de erosiones basales por radiología es muy baja, en 1/58 (1,7%) del total y en 1/29 (3,4%) con criterios AR ACR 1987 (son todos artritis muy precoz < 3 meses), aunque no detallan que criterio han seguido para definir erosiones radiológicas. Realizan un análisis multivariante de más de 20 variables con una muestra bastante escasa (58 pacientes), lo que desde un punto de vista estadístico es poco correcto, dado que se requerirían al menos 10 pacientes por cada variable incluida en el análisis. En nuestro estudio no hemos realizado análisis multivariante por esta razón.

5.4 Diferencias en pacientes con tiempo de evolución de los síntomas precoz (3-12 meses) y muy precoz (≤ 3 meses):

En nuestro estudio, los pacientes con ≤ 3 meses de evolución tienen mayor actividad basal tanto en variables clínicas como ecográficas con respecto a los pacientes de > 3 meses de evolución. Este resultado puede estar en relación con que probablemente, teniendo las mismas oportunidades de ser derivados, hayan sido derivados antes los que se encuentran peor, respecto a los que tienen mayor tiempo de evolución. En el estudio de Filer tienen un grupo control de AR establecida de > 3 meses de evolución, pero no describen variables clínicas ni ecográficas de actividad en los grupos, solo la distribución de afectación por grupo articular. En el estudio de Freeston, todos los pacientes tienen ≤ 3 meses de evolución y en el de Salaffi ≤ 16 semanas de evolución. En el de Sciré (55b) tampoco establecen si hay diferencias entre los de más y menos de 3 meses.

En un estudio reciente (Hartman et al) (56), de ultrasonografía con PDUS sobre 28 articulaciones (incluyendo MTFs) en pacientes con artritis reumatoide precoz (< 12 meses evolución), encuentran que el DAS44 a los 12 meses era menor en los pacientes con síntomas de menos de 3 meses de duración; no describen diferencias significativas respecto a otras variables clínicas ni ecográficas. En nuestro estudio no

hay diferencias en el DAS 28 a los 12 meses entre los pacientes con síntomas de más y menos de tres meses de duración, pero la ecografía PDUS basal tiene valor predictivo para el diagnóstico de AR al año por criterios ACR 1987 en el grupo de ≤ 3 meses de evolución y para el diagnóstico de AIP en el grupo de >3 meses de evolución.

5.5. Correlaciones entre variables ecográficas-clínicas y variables ecográficas-radiológicas:

La presencia de correlación significativa entre dos variables indica que las dos variables están asociadas, de un modo positivo (al aumentar los valores de una aumentan los de la otra) o de un modo negativo (al disminuir los valores de una, aumentan los de la otra y viceversa). Es interesante encontrar correlaciones porque nos pueden indicar de que modo las dos variables están relacionadas, pero esto no permite establecer si los valores de una pueden predecir a la otra. Para ello es necesario realizar otros modelos de análisis, regresión logística o análisis uni o multivariante. En la bibliografía con cierta frecuencia se encuentran análisis inadecuados desde un punto de vista estadístico en este sentido.

En nuestro estudio encontramos correlación positiva entre la mayoría de las variables clínicas que se utilizan para medir actividad y las variables ecográficas, lo que resulta de interés porque nos indica que estamos midiendo lo mismo con distintas aproximaciones. También encontramos correlación positiva entre variables ecográficas y radiológicas, lo que indica que un aumento de puntuación en la actividad inflamatoria medida por PDUS se asocia a una mayor puntuación en la medida de daño radiológico según el índice de sharp-van der Heijde.

En nuestro estudio no encontramos correlación entre variables ecográficas en una visita y variables clínicas de actividad en la siguiente o sucesivas. La correlación de variables ecográficas en una visita con variables clínicas de actividad en la siguiente se ha publicado en algún estudio (38) como indicativo de predicción de actividad en la siguiente visita, aunque este planteamiento no es correcto desde el punto de vista estadístico, dado que la correlación indica asociación positiva o negativa de variables, pero no permite establecer causalidad o predicción. El hecho de que no encontremos correlación de variables ecográficas basales con variables clínicas en sucesivas visitas es razonable dado que los pacientes están tratados de forma intensiva en una consulta específica de artritis precoz, donde se persigue la remisión, con ajustes frecuentes de la terapia. La mayoría de pacientes están mejor en la visita siguiente y realmente los

índices de actividad tanto clínica como ecográfica deben reflejar mejor la actividad en la visita en que han sido medidos, no en la siguiente, a menos que persista una actividad inflamatoria similar en visitas sucesivas.

5.6. Estudio de enfermedad erosiva articular y análisis de factores predictores por ultrasonografía PDUS:

Respecto a la presencia de erosiones, en nuestro estudio hay un 46,1% de pacientes con presencia de erosiones basales y 60% al año de seguimiento. En los diferentes estudios publicados se utilizan distintas aproximaciones para la definición de progresión radiológica. En nuestro estudio utilizamos el método de Sharp/van der Heijde para medir daño radiográfico y definir progresión (58).

En el estudio PROAR cohorte de <1 año de evolución pacientes con artritis precoz (oligo/poliartritis), de 5±3 meses de evolución, el 65% de pacientes con diagnóstico final AR tenían erosiones basales (52).

En otro estudio en una cohorte sueca (Lindqvist et al) de artritis reumatoide precoz (<24 meses) encuentran que un 49% de pacientes son erosivos en el momento de la inclusión y 90% después de dos años (57).

En el estudio de van der Heijde et al encuentran que el 70% de los pacientes tienen daño radiológico a los 3 años, que ya era manifiesto al año de evolución (58).

Van der Heijde et al (59), en pacientes con artritis reumatoide de menos de 1 año de evolución, 59% FR positivo, sin tratamiento previo con DMARD, utilizan el método de Sharp van der Heijde y calculan el porcentaje sobre el máximo score (% máximo score). La diferencia entre la puntuación en el % máximo score entre visita basal y al año es el valor de la progresión radiológica. Encuentran una progresión radiológica al año de seguimiento del 2,7% en erosiones, 4% en pinzamiento y 3,2% total. En nuestro estudio hay una progresión en % máximo score en erosiones del 1,1%, en pinzamiento del 2,1% y en total del 1,6%. Las diferencias pueden deberse al diferente tratamiento con DMARD recibido (en el estudio referido, solo un 10% de pacientes habían recibido tratamiento con metotrexato, 48% sales de oro, 57% hidroxiclороquina, 38% sulfasalazina, 21% otros y ninguno fármaco biológico) con un mayor porcentaje de seropositivos que en nuestro estudio.

Utilizando el concepto de progresión radiológica según puntuación de Sharp van der Heijde en nuestro estudio se encuentran diferencias estadísticamente significativas en pacientes con diagnóstico al año de AR y no AR, con $p=0,007$ para progresión de

erosiones ($p=0.007$), total ($p=0.015$) y total en manos ($p=0.030$), tanto en valor absoluto como en % máximo score. Además, la progresión radiológica en erosiones y erosiones en manos es estadísticamente diferente en pacientes con señal doppler sobre 44 articulaciones (PD44 basal ≥ 1), con $p=0,023$ y $p=0,047$ respectivamente, siendo mayor en los que muestran señal doppler basal. La progresión radiológica en erosiones (manos y pies) y erosiones en manos es asimismo estadísticamente diferente en pacientes con señal doppler basal sobre 28 articulaciones ≥ 1 respecto a los que no la tienen, siendo mayor en los pacientes con señal doppler, con $p=0,043$ y $p=0,046$ respectivamente.

En nuestro estudio, definimos progresión radiográfica clínicamente relevante en cada paciente como aquella diferencia de puntuación según el método de Sharp van der Heijde (58) entre visitas basal y al año que excede la mínima diferencia detectable (SDD) máxima (obtenida del estudio intraobservador radiológico) para cada ítem (erosiones, pinzamiento y total) (59-60). De este modo se categoriza la variable progresión radiológica para cada paciente en progresión si o no. Siguiendo este criterio, se encuentra progresión radiológica de erosiones y pinzamiento al año en 33/62 (53,22%) y 34/62 (54,38%) del total de pacientes respectivamente, erosiones+pinzamiento en 47/62 (75%). Encontramos que la presencia de señal doppler en ≥ 1 de una articulación sobre 44 se asocia con progresión de erosiones, con OR 3,42 (1,02-11,49), $p=0.048$ y con progresión de la puntuación total (erosiones y pinzamiento), con OR 5,57 (1,56-19,79), $p=0.005$. La presencia de señal doppler en ≥ 1 de una articulación sobre 28 se asocia con progresión de la puntuación total (erosiones y pinzamiento), con OR 4,23 (1,23-14,49), $p=0.017$. La presencia de reactantes basales (PCR o VSG elevados) y DAS $>5,1$ (actividad alta) también se asocian a aumento de riesgo de progresión radiológica de erosiones, con OR 4,8 (1,53-15,16), $p=0.005$, OR 3,25 (1,14-9,28), $p=0.025$ y OR 3,8 (1,32-10,89) $p=0.021$, respectivamente.

En el estudio de Dougados, M et al (63), encuentran una menor probabilidad de progresión radiológica (medida por OR) en presencia de inflamación por ultrasonidos (señal doppler- USPD o engrosamiento sinovial en escala de grises -USGS) en relación a nuestros resultados. Esta probabilidad de progresión menor que la de nuestro estudio, puede ser explicada porque los pacientes inician tratamiento con fármaco biológico (anti-TNF alfa). Dougados estudia 59 pacientes en una población de artritis reumatoide establecida, de 10 años de evolución, que inician tratamiento con anti-TNF alfa.

Realizan ecografía PD basal en 32 articulaciones (Carpos, MCF, IFP, MTFs) y radiologías basal y al año. Definen erosión y pinzamiento según una escala semicuantitativa de 0-3 (ausente, dudosa, moderada, severa) para cada articulación, a criterio del radiólogo, no utilizan el método de Sharp-van der Heijde. Definen progresión radiológica por la aparición o empeoramiento tanto de erosión como pinzamiento dada por radiólogo en escala binaria (0=no cambio, 1=progresión) para cada articulación. Encuentran progresión radiológica en el 9% del total de las articulaciones exploradas. No definen progresión radiológica por paciente, sino por articulación. Encuentran que la OR de progresión radiológica (erosiones y pinzamiento) es en presencia de inflamación por US basal, respectivamente USGS OR 1,61 (1,06-2,45) y USPD OR 1,75 (1,18-2,58). En las articulaciones con exploración clínica negativa, la presencia de USGS y USPD proporcionan una OR de progresión radiológica (erosiones y pinzamiento) de 2,16 (1,16-4,02) y 3,5 (1,77-6,95) respectivamente.

En el artículo de Fukae (64) estudian una única articulación (MCF) de pacientes con artritis reumatoide y encuentran que la vascularización sinovial medida por power doppler en esa articulación se correlaciona con el daño radiográfico. En otro estudio del mismo autor (65) encuentran que las articulaciones en las que no mejora la señal doppler en el tiempo >70% tienen mayor riesgo de progresión radiográfica (OR 2,33-9). En el artículo muy reciente de Sreerangaiah (66), encuentran que en pacientes seropositivos, con artritis precoz de <3 años evolución (concepto de artritis precoz en la mayoría de estudios incluye pacientes con <1 año de evolución), la presencia de señal doppler es predictora de progresión radiográfica, aunque no calculan OR.

En las recientes recomendaciones EULAR para el uso de la imagen en manejo clínico de la artritis reumatoide (67), se recomienda la ecografía como superior a la exploración clínica en el diagnóstico de sinovitis, como predictor de progresión a AR en caso de artritis indiferenciada, y para mejorar el diagnóstico de certeza de AR en casos de sinovitis clínica en al menos una articulación. También consideran que se puede utilizar para monitorizar la enfermedad y para la predicción de futuro daño articular. Todas estas recomendaciones tienen un nivel de evidencia III. Nuestro trabajo añade evidencia científica en pacientes con artritis precoz, a través de un estudio analítico prospectivo longitudinal y especialmente en subgrupos de pacientes en los que puede resultar más difícil el diagnóstico, como los seronegativos.

6. ORIGINALIDAD Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

6.1. Originalidad del estudio:

Es éste un estudio longitudinal y prospectivo, que evalúa sobre 44 articulaciones el valor de la ultrasonografía con PDUS en pacientes con sospecha de artritis precoz.

Sólo hay un estudio previo longitudinal sobre 44 articulaciones en pacientes con artritis precoz, pero con características diferentes dado que todos se encuentran en remisión en el momento de la inclusión; además las articulaciones en este último estudio incluyen articulaciones acromioclaviculares y esternoclaviculares en lugar de caderas y tarsos (55b).

La mayoría de los estudios sobre artritis precoz realizan ecografía solamente en visita basal y analizan medida de desenlace (outcome) al año. En el estudio de Naredo se estudian también de modo longitudinal y prospectivo pacientes con artritis reumatoide precoz, en este caso sobre 28 articulaciones, pero no analiza el valor predictivo de la ecografía para el diagnóstico de AR ni cuantifica el riesgo de progresión radiológica.

6.2. Limitaciones del estudio:

El número limitado de pacientes impide realizar estudios de regresión logística y análisis multivariante, aunque en algunos trabajos publicados los utilizan con muestras cortas, no es estadísticamente aconsejable si queremos obtener resultados consistentes y fiables.

Nuestro estudio se ha realizado con un ecógrafo de gama media, de modo que la sensibilidad doppler puede no ser máxima en algunas articulaciones, en comparación con equipamiento de gama alta. Sin embargo este equipamiento de gama media es el que disponen actualmente la mayoría de unidades de reumatología, con lo cual los resultados de este estudio son de aplicabilidad a la práctica clínica habitual en la mayoría de los departamentos que diagnostican y tratan pacientes con artritis precoz.

Los criterios de inclusión permiten que pacientes con síntomas inflamatorios, aunque sin inflamación articular clínica basal entren en el estudio, lo que puede explicar diferencias con algunos estudios sobre pacientes con artritis precoz en que se requiere inflamación clínica articular o bien el diagnóstico basal de artritis reumatoide precoz según criterios ACR 1987 o ACR/EULAR 2010 para entrar en el estudio.

En nuestro estudio los pacientes seropositivos (FR y/o PCC positivos) representan solamente un 31,4% de la muestra total y de ellos un 90,9% son artritis reumatoide, lo que limita en este subgrupo la capacidad para establecer la utilidad de la USPD para predecir el diagnóstico de AR.

Al separar en grupos por tiempo de evolución precoz y muy precoz (<3 meses) la muestra se reduce y el estudio estadístico pierde potencia, por lo que las conclusiones en estos dos grupos pueden estar limitadas.

7. CONCLUSIONES:

Los resultados de este estudio demuestran la utilidad de la ecografía de alta resolución con power doppler (PDUS) en 44 articulaciones en artritis de reciente y muy reciente comienzo, debido a que:

1. Es capaz de detectar inflamación subclínica durante todo el periodo de seguimiento, permitiendo reclasificar a más del 45% de pacientes. Las diferencias entre la exploración clínica y la ecográfica son máximas entre la visita basal y visitas a los 6 meses y 12 meses, siendo mayores que las encontradas para el recuento de 28 articulaciones a lo largo de todo el estudio, de forma estadísticamente significativa.
2. Es sensible al cambio tras instauración de tratamiento farmacológico, demostrando diferencias estadísticamente significativas en todas las variables ecográficas entre la visita basal y sucesivas visitas (1mes, 3 meses, 6 meses, 1 año).
3. La presencia de señal doppler basal en al menos una articulación (PD44) tiene valor predictivo para el diagnóstico de AR según criterios ACR 1987 al año de seguimiento, así como para el inicio de tratamiento con esteroides y DMARD. La presencia de señal doppler sumada a otros factores de riesgo tradicionales para AR (FR positivo, erosión basal) multiplica el riesgo de artritis reumatoide.
4. En pacientes con tiempo de evolución menor o igual a 3 meses, la presencia de señal doppler basal en al menos una articulación (PD44), es capaz de predecir el diagnóstico de AR (de muy reciente comienzo). Además, todos los pacientes con presencia de erosión basal y señal power doppler (PD44) basal tienen diagnóstico final al año AR.

5. En los pacientes con tiempo de evolución mayor de 3 meses, la presencia de señal doppler basal en al menos una articulación de 44 (PD44), tiene valor predictivo para el diagnóstico de artritis inflamatoria persistente (cumple Criterios ACR 1987 para AR sin excluir otros diagnósticos).
6. En pacientes seronegativos (FR y PCC negativos), la presencia de señal doppler basal en al menos una articulación de 44 (PD44) tiene valor predictivo para el diagnóstico al año de AR según criterios ACR 1987 y asociada a la presencia de erosión basal multiplica el riesgo de AR.
7. Todas las variables ecográficas se correlacionan de forma positiva con variables clínicas que miden actividad de la enfermedad (PCR, DAS28, NAI28, NAI44) en cada visita a lo largo de los 12 meses, excepto en la de los 6 meses, en que dos de ellas no se correlacionan.
8. Todas las variables ecográficas basales se correlacionan con variables que miden progresión de erosiones en el primer año según el método de Sharp van der Heijde.
9. La progresión radiográfica de erosiones es mayor en los pacientes con presencia de señal doppler basal en al menos una articulación (PD44) de forma estadísticamente significativa, así como en los pacientes con diagnóstico al año AR. La presencia de señal doppler basal en al menos una articulación (PD44) se asocia con progresión de erosiones y con progresión total.

Por todo ello, la ultrasonografía con power doppler (PDUS) sobre 44 articulaciones debería ser considerada como técnica de evaluación inicial en todo paciente con sospecha de artritis precoz.

8. **BIBLIOGRAFIA:**

1. Conaghan PG, McGonagle D, Wakefield R, Emery P. New approaches to imaging of early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17 (suppl. 18): S37-S42.
2. Gibbon WW, Wakefield J. Ultrasound in inflammatory disease. *Radiol Clin North Am* 1999; 37 (4): 633-651.
3. Emery P, Marzo H, Proudman S. Management of patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*; 1999;38 (suppl.2):27-31.
4. Nell VPK, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen S. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2004;43:906-914.
5. Cellner M, Salti S, Trapani S, D'Elia G, Falcini F, Villari N. Correlation between clinical and ultrasound assessment of the knee in children with mono-articular or pauci-articular juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatr Radiol* 1999;29:117-123
6. Hauzeur JP, Mathy L, De Maertelaer V. Comparison between clinical evaluation and ultrasonography in detecting hyalartrosis of the knee. *J Rheumatol* 1999; 26(12):2681-3.
7. Mayordomo L, Balsa A, Uson J, Naredo E, Gijon-Baños J and Martin-Mola E. Ultrasonography in knee synovitis. Is our clinical examination accurate enough ?. *Arthritis Rheum* 1996; 39 Suppl: S101.
8. Wakefield RJ, Green MJ, Marzo-Ortega H, Conaghan PG et al. Should Oligoarthritis be reclassified ?. Ultrasound reveals high prevalence of subclinical disease. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 382-385.
9. Sanmarti R, Gomez A, Ercilla G, Gratacos J et al. Radiological progression in early rheumatoid arthritis after DMARDs: a one-year follow-up study in a clinical setting. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42 (9):1044–1049.
10. Wakefield RJ, Gibbon W, Conaghan P et al. The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with conventional radiography. *Arthritis Rheum* 2000; 43(12):2762-2770.
11. Manger B, Kalden JR. Joint and connective tissue ultrasonography..A rheumatologic bedside procedure?. *Arthritis Rheum* 1995, 38:736-742.

12. Van Holsbeeck M, Van Holsbeeck K, Gevers G, et al. Staging and follow-up of Rheumatoid Arthritis of the knee. Comparison of sonography, thermography and clinical assessment. *J Ultrasound Med* 1988; 7:561-566.
13. Fiocco U, Cozzi L, Rubaltelli L, Rigon C, et al. Long-term sonographic follow-up of rheumatoid and psoriatic proliferative knee joint synovitis. *Br J Rheumatol* 1996; 35:155-163.
14. Spiegel TM, King W, Weiner SR, Paulus HE. Measuring Disease Activity: Comparison of Joint Tenderness, Swelling and Ultrasonography in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1987; 30:1283-1288.
15. Filipucci E, Farina, A, Carotti M, Salaffi F and Grassi W. Grey scale and power doppler sonographic changes induced by intra-articular steroid injection treatment. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2004; 63(6):740-743.
16. Kamishima T, Sagawa K, Tanimura et al. Semi-quantitative analysis of rheumatoid finger joint synovitis using power doppler ultrasonography : when to perform follow-up study after treatment consisting mainly of anti-tumor necrosis factor alpha agent. *Skeletal Radiology* 2010;39(5):457-465.
17. Naredo E, Möller I, Cruz A, Carmona L, Garrido J. Power Doppler ultrasonographic monitoring of response to anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008 Aug;58(8):2248-56.
18. Nell VPK , Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:906-914.
19. Fransen J, van Riel PLCM. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23 (Suppl. 39):S93-S99.
20. Jacobson JA. Musculoskeletal sonography and MR imaging. A role for both imaging methods. *Radiol Clin North Am* 1999;37(4):713-735.
21. Backhaus M, Kamradt T, Sandrock D, Loreck D et al. Arthritis of the finger joints. A comprehensive approach comparing conventional Radiography, Scintigraphy, Ultrasound and Contrast Enhanced magnetic Resonance Imaging. *Arthritis Rheum* 1999; 42(6):1232-1245.
22. Scheel AK, Harmann KGA, Ohrndorf S, Werner C, Schirmer C, Detert J. Prospective long term follow-up imaging study comparing radiography, ultrasonography and magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis finger joints. *Ann Rheum Dis* 2006; (65): 595-600.

23. Rubaltelli L, Fiocco U, Cozzi L, Baldovin M et al. Prospective sonographic and arthroscopic evaluation of proliferative knee joint synovitis. *J Ultrasound Med* 1994; 13: 855-862.
24. Fornage BD. Soft-tissue changes in the hand in rheumatoid arthritis: Evaluation with US. *Radiology* 1989; 173:735-7.
25. Lund PJ, Heikal A, Maricic MJ, Krupinski EA, Williams CS. Ultrasonographic imaging of the hand and wrist in rheumatoid arthritis. *Skeletal Radiol* 1995; 24: 591-596.
26. Grassi W, Tittarelli E, Pirani O, Avaltroni D, Cervini C. Ultrasound examination of Metacarpophalangeal joints in Rheumatoid Arthritis. *Scand J Rheumatol* 1993; 22:243-247.
27. Koski JM. Detection of Plantar Tenosynovitis of the forefoot by ultrasound in patients with early arthritis. *Scand J Rheumatol* 1995; 24:312-313.
28. Taylor PC. VEGF and imaging of vessels in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002;4 (suppl): S99-S107
29. Schmidt WA. Value of sonography in diagnosis of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001; (357):1056-7.
30. Newman J, Adler RS, Bude RO, Rubin JM. Detection of soft-tissue hyperemia: value of power doppler sonography. *AJR* 1994; 163: 385-389.
31. Newman JS, Laing TJ, McCarthy CJ, Adler RS. Power Doppler sonography of synovitis: assessment of therapeutic response-preliminary observations. *Radiology* 1996;198(2):583-585.
32. Filippucci E, Iagnocco A, Salaffi F, Ceriani A, Valesini G, Grassi W. Power Doppler sonography monitoring of synovial perfusion at the wrist joints in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *Ann Rheum Dis* 2006; (65): 1433-1437.
33. Iagnocco A, Filippucci E, Perella C, Ceccarelli F, Cassara E, Alessandri C. Clinical and ultrasonographic monitoring of response to adalimumab treatment in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 35 (2008), pp. 35-40.
34. Qvistgaard E, Røginda H, Torp-Pedersen S, Terleva L, Danneskiold-Samsøe B, Bliddala H. Quantitative ultrasonography in rheumatoid arthritis: evaluation of inflammation by doppler technique. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:690-693.
35. Stone M, Bergin D, Whelan B, Maher M, Murray J, McCarthy C. Power Doppler ultrasound assessment of rheumatoid hand synovitis. *J Rheumatol* 2001;28:1979-82.

36. Szkudlarek M et al. Power Doppler ultrasonography for assessment of synovitis in the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis. A comparison with MRI. *Arthritis Rheum* 2001;44(9):2018-2023.
37. Terslev L, Torp-Pedersen S, Qvistgaard E, Danneskiold-Samsøe B, Biddal H. Estimation of inflammation by Doppler ultrasound: quantitative changes after intra-articular treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(11):1049-53.
38. Naredo E, Collado P, Cruz A, Palop MJ, 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 Feb 15;57(1):116-124.
39. Hau M et al. High resolution ultrasound detects a decrease in pannus vascularisation of small finger joints in patients with rheumatoid arthritis receiving treatment with soluble tumour necrosis factor alpha receptor (etanercept). *Ann Rheum Dis* 2002;61:55-58.
40. Walther M, Harms H, Krenn V, Radke S, Faehndrich TP, Gohlke F. Correlation of power Doppler sonography with vascularity of the synovial tissue of the knee joint in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001; 44(2):331-8.
41. Mayordomo L, Naredo E. Ecografía en la artritis reumatoide. Sociedad Española de Reumatología. En: *Artritis Reumatoide*. Editores: Laffón A, Gómez Reino JJ. Drug Farma SL. 2003: Cap 16: 245-265. ISBN 84-95033-85-2.
42. Alasaarela EM, Alasaarela ELI. Ultrasound Evaluation of Painful Rheumatoid Shoulders. *J Rheumatol* 1994; 21:1642-1648.
43. Bruyn GA, Naredo E, Möller I, Moragues C. Reliability of ultrasonography in detecting shoulder disease in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:357-361.
44. Luukkainen R, Sanila MT, Saltyshev M, Huhtala H, Koski JM. Relationship between clinically detected joint swelling and effusion diagnosed by ultrasonography in elbow joints in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2005 ;24 (3):228-31.
45. Grassi W, Tittarelli E, Blasetti P, Pirani O, Cervini C. Finger Tendon Involvement in Rheumatoid Arthritis. Evaluation with High-Frequency Sonography. *Arthritis Rheum* 1995; 38:786-794.

46. Koski JM. Ultrasonographic Evidence of Hip Synovitis in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Scand J Rheumatol* 1989; 18:127-131.
47. Koski JM. Ultrasonography of the metatarsophalangeal and talocrural joints. *Clin Exp Rheumatol* 1990; 8:347-51.
48. Luukkainen, RK, Saltyshev M, Koski JM, Huhtala HS. Relationship between clinically detected Joint swelling and effusion diagnosed by ultrasonography in metatarsophalangeal and talocrural joints in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatology* 2003;21(5):632-4.
49. Ten Cate DF, Luime JJ, Swen N, Gerards AH, De Jager MH, Basoski NM et al. Role of ultrasonography in diagnosing early rheumatoid arthritis and remission of rheumatoid arthritis – a systematic review of the literature. *Arthritis Research and Therapy* 2013, 15:R4.
50. Carbonell J, T. Cobo T, Balsa A, Descalzo MA, Carmona L and SERAP Study Group. The incidence of rheumatoid arthritis in Spain: results from a nationwide primary care registry. *Rheumatology* 2008;47:1088–1092.
51. Van der Linden MPM, Knevel R, Huizinga TWJ, van der Helm-van Mil AHM. Classification of Rheumatoid Arthritis. Comparison of the 1987 American College of Rheumatology Criteria and the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum* 2011; 63(1):37-42.
52. Virginia Villaverde Garcia, Alejandro Balsa, Loreto Carmona, Raimon Sanmartí et al. ¿Como son los pacientes con artritis reumatoide de reciente comienzo en España?: Descripción de la cohorte PROAR.
53. Filer A, de Pablo P, Allen G, Nightingale P, Jordan A, Jobanpura 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: 500-507.
54. Freeston JE, Wakefield RJ, Conaghan PG, Hensor EMA, Stewart SP, Emery P. A diagnostic algorithm for persistence of very early inflammatory arthritis: the utility of power Doppler ultrasound when added to conventional assessment tools. *Ann Rheum Dis* 2010;69:417-419.
55. Salaffi F, Ciapetti A, Gasparini S, Carotti M, Filippucci E, Grassi W. A clinical prediction rule combining routine assessment and power doppler ultrasonography for predicting progression to rheumatoid arthritis from early-onset undifferentiated arthritis.

- 55 b. Sciré, Montecucco C, Codullo V, Epis O, et al. Ultrasonographic evaluation of joint involvement in early rheumatoid arthritis in clinical remission. Power doppler signal predicts short-term relapse. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48(9): 1092 -7.
56. Harman, H et al. Improvement of large-joint ultrasonographic synovitis is delayed in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis: results of 12 month clinical and ultrasonographic follow-up study of a local cohort. *Clin Rheumatol* 2015;34(8): 1367-74.
57. Lindqvist E, Jonsson K, Saxne T, Eberhardt K. Course of radiographic damage over 10 years in a cohort with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:611-616.
58. Van der Heijde, D. How to read radiographs according to the sharp/van der Heijde Method. *J Rheumatology* 1999;26:743-5.
59. Van der Heijde D, van Leeuwen MA, Van Riel PLCM, Van de Putte LBA. Radiographic progression on Radiographs of hands and feet during the first 3 years of rheumatoid arthritis measured according to Sharp's method (van de Heijde modification). *J Rheumtaology* 1995;22(9):1792-1796.
60. Weir JP. Quantifying test-retest reliability using The intraclass correlation coefficient And the *SEM*. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 2005, 19(1), 231–240.
61. Wells G et al. Minimal clinically important differences: review of methods. *J Rheumatol* 2001;28:406-412.
62. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307–10.
63. Dougados M, Devauchelle-Pensec V, Ferlet JF, Housse-Joulin S, D'Agostino MA et al. The ability of synovitis to predict structural damage in rheumatoid arthritis: a comparative study between clinical examination and ultrasound. *Ann Rheum Dis* 2013;72:665-671.
64. Fukae J, Kon Y, Henmi M, Sakamoto F et al. Change of synovial vascularity in a 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 & Research* 2010; 62(5): 657–663.

65. Fukae J, Isobe M, Kitano A, Henmi M et al. Radiographic Prognosis of Finger Joint Damage Predicted by Early Alteration in Synovial Vascularity in Patients With Rheumatoid Arthritis: Potential Utility of Power Doppler Sonography in Clinical Practice. *Arthritis Care & Research* 2011; 63 (9): 1247–1253.
66. Sreerangaiah D, Grayer M, Fisher BA, HO M, Abraham S, Taylor PC. Quantitative power Doppler ultrasound measures of Peripherals Joint synovitis in poor prognosis early rheumatoid arthritis predict radiographic progression. *Rheumatology(Oxford)* 2015; Aug 27 [E pub ahead of print].
67. Colebatch AN, Edwards CJ, Ostergaard M, van der Heijde D et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;0:1-11.

9. ANEXOS:

ANEXO 1. CRITERIOS DE CLASIFICACION PARA LA ARTRITIS REUMATOIDE.

Tabla 1. Criterios ACR 1987 para la Clasificación de Artritis Reumatoide.

Criterio	Definición
1. Rigidez Matutina	Rigidez matutina en y alrededor de las articulaciones, que dura al menos 1 hora antes de su mejoría máxima.
2. Artritis de 3 o más áreas articulares	Al menos 3 áreas articulares tienen que presentar simultáneamente inflamación de partes blandas o derrame (no solo sobrecrecimiento óseo) observados por un médico. Las 14 posibles áreas articulares derechas o izquierdas, son: interfalángicas proximales (IFPs), metacarpofalángicas (MCP), muñecas, codos, rodillas, tobillos y metatarsfalángicas (MTF).
3. Artritis de articulaciones de las manos.	Manifestada por inflamación en al menos una de las siguientes áreas articulares: Al menos una articulación inflamada (como se define en 2) en muñecas, MCP o IFP.
4. Artritis simétrica	Compromiso simultáneo de mismas áreas articulares (como se define en 2) en ambos lados del cuerpo (se acepta afectación bilateral de IFPs, MCPs, or MTFs sin que haya absoluta simetría).
5. Rheumatoid nodules	Nódulos subcutáneos, sobre prominencias óseas o superficies extensoras o en regiones yuxtaarticulares, observadas por un médico.
6. Factor Reumatoide	Demostración de factor reumatoide sérico positivo por cualquier método que sea positivo en <5% de controles sanos.
7. Alteraciones radiográficas	Cambios radiográficos típicos de Artritis Reumatoide en Rx anteroposterior de manos y muñecas, que pueden incluir erosiones ó bien indiscutible descalcificación ósea localizada o más intensa en o adyacente a las articulaciones afectadas (la presencia de alteraciones artrósicas aisladas no sirven como criterio).

*Se deben satisfacer al menos 4 de 7 criterios para poder clasificar a un paciente como Artritis Reumatoide

*Los criterios del 1 al 4 deben estar presentes al menos por 6 semanas.

*Los pacientes con dos diagnósticos clínicos no son excluidos. No se debe designar a los pacientes como artritis reumatoide clásica, definida o probable.

Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988;31:315-24.

Tabla 2. Criterios ACR/EULAR 2010 para la clasificación de Artritis Reumatoide.

CRITERIOS DE CLASIFICACION ARTRITIS REUMATOIDE ACR/EULAR 2010 (1)	
Población diana (Quién debe hacerse la prueba?). Pacientes que: 1) Tienen al menos una articulación con sinovitis definida (tumefacción)* 2) La sinovitis no se puede explicar mejor por otra enfermedad †	
Criterios de clasificación: se requiere una puntuación 6/10 para que el paciente sea clasificado definitivamente con diagnóstico de AR (‡)	Puntos 10
a) Articulaciones comprometidas : § 1 articulación grande € 2 a 10 articulaciones grandes 1 a 3 articulaciones pequeñas (con o sin compromiso de articulaciones grandes) # 4 a 10 articulaciones pequeñas (con o sin compromiso de grandes articulaciones) Más de 10 articulaciones (con al menos una articulación pequeña)**	5 0 1 2 3 5
b) Serología (se requiere al menos un resultado para realizar la clasificación) ‡‡ FR – y ACPA- FR + a títulos bajos o ACPA + a títulos bajos <3 veces FR + a títulos altos o ACPA + a títulos altos ≥3 veces	3 0 2 3
c) Reactantes de fase aguda (se requiere al menos uno para la clasificación) ‡‡ VSG o PCR normal VSG o PCR anormal	1 0 1
d) Duración de los síntomas Menos de 6 semanas Seis semanas o más	1 0 1

Los criterios están orientados a la clasificación de los pacientes nuevos. Además, los pacientes con enfermedad erosiva típica de la artritis reumatoide (AR) con una historia compatible previa a la elaboración de los criterios de 2010 deben ser clasificados como RA. Los pacientes con enfermedad de larga evolución, incluyendo aquellos cuya enfermedad está inactiva (con o sin tratamiento) que, basándose en los datos disponibles de forma retrospectiva, tiene previamente cumplido los criterios de 2010 deben ser clasificados como AR. † Los diagnósticos diferenciales varían según la forma de presentación, pero pueden incluir condiciones tales como lupus eritematoso sistémico, artritis psoriásica, y la gota. Si no está claro el diagnóstico, debe consultarse a un reumatólogo experto. ‡ Aunque los pacientes con una puntuación de <6/10 no son clasificables como de la AR, su estado puede ser reevaluado y los criterios podrían cumplirse de forma acumulativa en el tiempo.

*Tiene que haber sinovitis clínicamente activa en al menos una articulación, determinada por un evaluador especializado, que puede ser confirmada por una técnica de imagen.

§ El compromiso articular se refiere a cualquier articulación inflamada o sensible (dolorosa) en el examen; la sinovitis puede ser confirmada por la técnicas de imagen. Se excluyen de la evaluación las articulaciones interfalángicas distales, primeras carpometacarpiana y primera metatarsofalángica, porque pueden estar afectadas en la artrosis.

Las articulaciones afectadas se categorizan en función de la localización y el número de articulaciones comprometidas.

€ "Las grandes articulaciones" se refiere a hombros, codos, caderas, rodillas y tobillos.

"Articulaciones pequeñas" se refiere a las articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, articulaciones segunda a quinta metatarsofalángicas, articulaciones interfalángicas del pulgar, y las muñecas.

** En esta categoría, al menos el compromiso articular debe ser de una pequeña articulación. Las otras articulaciones pueden incluir cualquier combinación de grandes y pequeñas articulaciones adicionales, así como otras articulaciones incluidas en el listado (por ejemplo, temporomandibular, acromioclavicular, esternoclavicular, etc.).

†† Negativo se refiere a los valores de UI que son menor o igual que el límite superior del rango de normalidad LSN) para el de laboratorio y de ensayo; bajo positivo se refiere a los valores de UI que son superiores al LSN pero <3 veces el LSN para el laboratorio y el ensayo; alto positivo se refiere a los valores de UI que son ≥3 x LSN para el de laboratorio y ensayo. Cuando sólo está disponible como positivo o negativo el factor reumatoide (FR), un resultado positivo debe ser calificado como bajo positivo para FR.

ACPA= Anticuerpo anti proteína citrulinada.

‡‡ normal / anormal se determina de acuerdo a los valores de normalidad del laboratorio local. Proteína C reactiva= PCR; VSG =velocidad de sedimentación globular.

§§ Duración de los síntomas del paciente se refiere a la duración de los signos o síntomas de sinovitis (por ejemplo, dolor, hinchazón, sensibilidad) referida por el paciente.

Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J et al. *Rheumatoid Arthritis Classification criteria: an American College of Rheumatology /European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis and Rheumatism* 2010; 62(9): 2569–2581.

ANEXO 2. VALORACIÓN DEL ACUERDO ENTRE EXPLORADORES.

Tabla I. Concordancia del índice Kappa

Valor de K	Fuerza de la concordancia
< 0,20	Pobre
0,21-0,40	Débil
0,41-0,60	Moderada
0,61-0,80	Buena
0,81-1	Muy buena

Tabla 2. CCI . Coeficiente de Correlación intraclase.

Valoración de la concordancia según los valores del Coeficiente de Correlación Intraclase (CCI).	
Valor del CCI	Fuerza de la concordancia
>0,90	Muy buena
0,71-0,90	Buena
0,51-0,70	Moderada
0,31-0,50	Mediocre
<0,30	Mala o nula

ANEXO 3. RANGOS DE NORMALIDAD DE VSG EN FUNCION DE SEXO Y EDAD.

Tabla 1. Valores de referencia de la VSG

Adultos

Edad inferior a 50 años

Varones 1 a 15 mm/h

Mujeres 1 a 20

Edad de 50 o más años

Varones 1 a 20

Mujeres 1 a 30

Niños 1 a 15

Sistema práctico de detección de posible patología en adultos:

Varones: Edad /2

Mujeres: Edad + 10/2

Elsevier. Bottiger LE, Svedberg CA. Normal erythrocyte sedimentation rate and age. Br Med J 1967; 2:85-7.

J Villarrubia ¿Sigue siendo útil la técnica de VSG? Haematologica (ed. Esp.), 2003; 87(6):408-418.

ANEXO 4. MEDIDAD DE ACTIVIDAD POR DAS 28 Y DAS.

Tabla 1. Puntos de corte para las categorías de actividad según DAS y DAS28.

	Categoría	Definición original	Definición nueva
DAS28	Remisión	$\leq 2,6$	$\leq 2,4$
	Actividad baja	$> 2,6 < DAS \leq 3,2$	$> 2,4 < DAS \leq 3,6$
	Actividad moderada	$> 3,2 < DAS28 \leq 5,1$	$> 3,6 < DAS28 \leq 5,5$
	Actividad alta	$> 5,1$	$> 5,5$
DAS	Remisión	$\leq 1,6$	
	Actividad baja	$> 1,6 < DAS \leq 2,4$	
	Actividad moderada	$> 2,4 < DAS \leq 3,7$	
	Actividad alta	$> 3,7$	

Tabla 2. Criterios de respuesta EULAR

DAS 28 actual:	Reducción de DAS28:		
	> 1.2	> 0.6 and ≤ 1.2	≤ 0.6
$DAS28 \leq 3.2$	buena	moderada	ninguna
$3.2 < DAS28 \leq 5.1$	moderada	moderada	ninguna
$DAS28 > 5.1$	moderada	ninguna	ninguna

El cálculo del DAS28 se realiza según la siguiente fórmula:

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

Los valores del DAS y DAS28 varían entre 0 y 10 y son la base de los criterios de mejoría de la EULAR (Van Gestel, 1996).

ANEXO 5. TABLAS ADICIONALES DE RESULTADOS.

Tabla 1. Diagnósticos en pacientes en el grupo NO AR (No Artritis reumatoide).

NO AR	AIP AR-like	No AR-like	Total
Artritis indiferenciada	0	10	10
Artritis psoriásica	2	1	3
LES	1	2	3
EMTC	1	1	2
PMR	0	2	2
Artritis Reactiva	1	0	1
Otros (OA, APPCA, FM, STC, ANA +)	0	5	5
Total	5	21	26

AIP AR-like= Artritis inflamatoria persistente que cumple criterios de ACR 1987 para artritis reumatoide pero tiene otro diagnostico de exclusión (2 artritis psoriásica, 1 LES, 1 EMTC, 1 artritis reactiva).

Tabla 2. Inflamación articular subclínica (*) por ultrasonografía (44 articulaciones) en visita basal por grupos articulares.

	ECO (US) 70 pacientes	ECO (US) 44 articulaciones	CLINICO 44 articulaciones	Dif. US-CLIN 44 articulaciones (*)
Hombro	31/70 (34,3%)	52/3080 (1,6%) 52/671 (7,7%)	32/3080 (1,1%) 32/450 (7,1%)	20/52 (38,4%)
Codo	13/70 (18,6%)	20/3080 (0,6%) 20/671 (3,1%)	11/3080 (0,3%) 11/450 (2,4%)	9/20 (45%)
Carpó	48/70 (68%)	82/3080 (2,6%) 82/671 (12,2%)	51/3080 (1,6%) 51/450 (11,3%)	31/82 (37,8%)
MCF	49/70 (70%)	151/3080 (4,9%) 151/671 (22,5%)	118/3080 (3,8%) 118/450 (26,2%)	33/151 (21,8%)
IFP	43/70 (61,4%)	126/3080 (4,1%) 126/671 (18,7%)	140/3080 (35,7%) 140/450 (31,1%)	-14/126 (-22,2%)
Rodilla	37/70 (61,4%)	56/3080 (1,8%) 56/671 (8,3%)	20/3080 (6,5%) 20/450 (4,4%)	36/56 (64,2%)
Cadera	2/70 (2,8%)	3/3080 (0,1%) 3/671 (0,4%)	0/3080 (0%) 0/450 (0%)	3/3 (100%)
Tobillo	18/70 (25,7%)	26/3080 (0,8%) 26/671 (3,9%)	19/3080 (0,6%) 19/450 (4,2%)	7/26 (26,9%)
Tarso	5/70 (7,1%)	6/3080 (0,2%) 6/671 (0,9%)	1/3080 (0,03%) 1/450 (0,2%)	5/6 (83,3%)
MTF	45/70 (64,3%)	149/3080 (4,8%) 149/671 (22,2%)	58/3080 (1,8%) 58/450 (12,8%)	91/149 (61,1%)
TOTAL	68/70 (97,1%)	671/3080 (21,7%) 671/671 (100%)	450/3080 (14,6%) 450/450 (100%)	221/3080 (7,2%) 221/671 (32,9%)

ECO (US): Número de pacientes con al menos una articulación de cada grupo articular inflamada por ecografía (US). Número de articulaciones inflamadas por ecografía ECO (US)44 y por exploración clínica (CLINICO 44) por grupo articular en relación al total de articulaciones exploradas (3080) y en relación al número total de articulaciones inflamadas por ecografía (671) y clínica (450). Se calcula la diferencia entre exploración clínica y ecográfica (Dif. US-CLIN 44) en valor absoluto y porcentaje de articulaciones que quedan sin diagnosticar por la exploración clínica. En azul aparecen los porcentajes mayores del 60%. En el grupo de las interfalángicas proximales el clínico encuentra más articulaciones inflamadas de las que se demuestran por ecografía, por eso aparece un signo negativo (rojo).

Tabla 3. Porcentaje de articulaciones con inflamación articular por ultrasonografía y clínica en relación al número total de articulaciones exploradas en cada grupo articular en la población en estudio (n=70).

	HOM	COD	CAR	MCF	IFP	ROD	CAD	TOB	TAR	MTF
US	52/140 37,1%	20/140 7,1%	82/140 58,5%	151/700 21,5%	126/700 18,0%	56/140 40,0%	3/140 2,1%	26/140 18,5%	6/140 4,3%	149/700 21,3%
CLI	32/140 22,8%	11/140 7,8%	51/140 36,4%	118/700 16,8%	140/700 20,0%	20/140 14,3%	0/140 0%	19/140 13,8%	1/140 0,7%	58/700 8,3%

Tabla 4. Estudio de variabilidad Intraobservador radiológico. Variabilidad medida por CCI (Coeficiente de correlación intraclase) para índices radiográficos.

	RXV1 ERO	RXV1PIN	RXV1TOT	RXV5 ERO	RXV5 PIN	RXV5 TOT
CCI	0,992 (0,970-0,997)	0,998 (0,994-0,999)	0,998 (0,995-0,999)	0,995 (0,984-0,998)	0,996 (0,989-0,999)	0,999 (0,998-1)
SDD	1,5	1,73	2,25	2,5	2,71	1,3

Tabla 5. Estudio de variabilidad Intraobservador ecográfico. Variabilidad medida por CCI (Coeficiente de correlación intraclase) para índices ecográficos.

	NUS	NUSS	NUSPD	IUS	IUSS	IUSPD
CCI	0,994 (0,968-0,998)	0,997 (0,993-0,999)	0,997 (0,991-0,999)	0,999 (0,998-1)	0,998 (0,998-1)	0,997 (0,993-0,999)
SDD	1,43	1,10	0,96	1,69	0,96	0,67

Cuando las diferencias exceden la SDD calculada para cada índice ecográfico se consideran diferencias clínicamente relevantes). La SDD o MDC (smallest detectable difference=diferencia mínima detectable) se calcula aplicando la fórmula $1,96 \times \sqrt{2} \times SEM$, para nivel de confianza del 95% donde SEM es el error estándar de la media, calculado a partir de la SD (desviación estándar) del CCI para dos medidas repetidas, obtenido a partir del estudio de variabilidad intraobservador ecográfico.

Tabla 6. Estudio de variabilidad Interobservador entre exploradores clínicos. Concordancia interobservador mediante prueba de Kappa de Cohen. ES: error estándar.

	NAI28	NAI44		NAI28	NAI44
Kappa	0,827	0,749		0,994	0,992
ES	0,109	0,124	CCI	(0,982-0,998)	(0,977-0,997)
			IC95%		

ABREVIATURAS:

AAEs: astrágalo- escafoideas (articulaciones).

ACR: American Collegue of Rheumatology.

ACPA: anticuerpos anti proteínas citrulinadas. Es igual a anti-PCC=anticuerpos anti-peptidos cíclicos citrulinados= anti- CCP (siglas en inglés).

AINE: Fármacos Anti-inflamatorios No Esteroideos.

AIP: Artritis inflamatoria persistente AR+AR-like.

ANA: Anticuerpos Antinucleares.

AR: artritis reumatoide.

AR-Like: Pacientes con artritis inflamatoria persistente, que cumplen criterios de AR pero tienen otro diagnóstico de enfermedad articular inflamatoria crónica.

Artic.: articulación /articulaciones.

APPCA: Artropatía microcristalina por depósito de cristales de pirofosfato cálcico.

AUC: Area under the curve (área debajo de la curva).

CAD: Cadera, articulación.

CAR: Carpo, articulación.

CCI: Coeficiente de Correlación Intraclase.

COD: Codo, articulación.

CP+: Cociente de probabilidad positivo= LR+ (likelihood ratio positiva)

CP-: Cociente de probabilidad negativo = LR- (likelihood-ratio negativa)

DAS: Disease Activity Score.

DAS28: Disease Activity Score modificado para 28 articulaciones.

Db: decibelios

DMARD (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: Fármacos modificadores de la enfermedad reumática.

DV5V1RXER y % DV5V1RXER: Progresión radiográfica según el método de Sharp van der Heijde obtenida de restar la puntuación al año (v5) menos la puntuación en visita basal (v1), en valores absoluto y relativo (% Máximo score) respectivamente.

E: Especificidad.

ES: Error estándar.

EAV dolor: Escala Análogo visual del dolor.

EMTC: Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo.

EPISER: Proyecto de la SER, que estudia la prevalencia de enfermedades reumáticas en la población española (2000).

EULAR: European League against Rheumatism.

FM: Fibromialgia

FR= Factor Reumatoide. FR+: Presencia de Factor Reumatoide positivo.

FR+: Factor reumatoide positivo.

FR y/o PCC/ACPA +: Factor Reumatoide y/o Anticuerpos anti-péptido cíclico/anti proteínas citrulinadas positivos.

GSUS ó GS: Ultrasonografía/ecografía de alta resolución en escala de grises.

HAQ: Health Assessment Questionnaire. Cuestionario de capacidad funcional autoaplicado en artritis reumatoide.

HOM: Hombro, articulación.

HSORPD28: Hipertrofia sinovial con o sin señal doppler en al menos una articulación por ultrasonografía (US).

HSORPD44 es igual a $HSORPD44 \geq 1$: Hipertrofia sinovial con o sin señal doppler en al menos una articulación por ultrasonografía (US).

$HSORPD44 \geq 2$: Hipertrofia sinovial con o sin señal doppler en al menos dos articulaciones por ultrasonografía.

Hhz: hectohercios

Hz: hercios

IFPs: Interfalángicas proximales (articulaciones).

IUS: Índice suma de puntuaciones según gradación semicuantitativa por articulación para derrame, hipertrofia sinovial y señal doppler (IUSD+IUSS+IUSPD)

IUSS: Índice suma de puntuaciones según gradación semicuantitativa por articulación para hipertrofia sinovial.

IUSPD: Índice suma de puntuaciones según gradación semicuantitativa por articulación para señal doppler.

LES: Lupus Eritematoso Sistémico.

MCFs: Metacarpofalángicas (articulaciones).

Mhz: Megahercios.

MTFs: Metatarsofalángicas (articulaciones).

MTX: Metotrexato.

NAD= Número de articulaciones dolorosas.

NAI= Número de articulaciones inflamadas.

NS= No Significativo (diferencias no estadísticamente significativas)

NUS: Número de articulaciones con inflamación por ultrasonografía (derrame y/o hipertrofia sinovial y/o señal doppler).

NUSS: Número de articulaciones con hipertrofia sinovial por ultrasonografía.

NUSPD: Número de articulaciones con señal doppler por ultrasonografía.

OR: Odds Ratio.

OA: Osteoartritis.

PCC= Anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados.

PCC+= Anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados positivos.

PCC/ACPA +: Anticuerpos anti-péptido cíclico/anti proteínas citrulinadas positivos.

PCR=Proteína C Reactiva.

PD28: Presencia de señal doppler en al menos una articulación de 28 articulaciones por Ultrasonografía.

PD44: Presencia de señal doppler en al menos una articulación de 44 articulaciones por Ultrasonografía.

PD28+FR y PD44+FR: Presencia de señal doppler por US en al menos una articulación de 28 articulaciones y 44 articulaciones respectivamente, además de Factor Reumatoide positivo.

PD28+EROS BAS (PD28 EROB) y PD44+EROS BAS (PD44 EROB): Presencia de señal doppler por US una articulación de 28 articulaciones y 44 articulaciones respectivamente además de al menos una erosión basal radiográfica con puntuación ≥ 2 por método de Sharp van der Heijde.

PDUS ó PD: Ultrasonografía de alta frecuencia con power doppler.

PMR: Polimialgia Reumática.

PPT: Probabilidad post-test.

PPV: Positive Predictive value= Valor predictivo positivo.

NPV: Negative Predictive value= Valor predictivo negativo.

NS: No significativo (no se demuestran diferencias estadísticamente significativas)

PRF: frecuencia de repetición de pulsos.

Prog.: Progresión.

RMN: Resonancia Magnética Nuclear.

ROD: Rodilla, articulación.

Rx: radiológica, radiográfica.

RXV1 ERO y RXV5 ERO: Erosiones radiográficas según puntuación de Sharp van der Heijde en visitas basal y al año respectivamente.

RXV1PIN y RXV5PIN: Pinzamiento radiográficas según puntuación de Sharp van der Heijde en visitas basal y al año respectivamente.

RXV1TOT y RXV5 TOT: Variable total suma de erosiones y pinzamiento radiográficos según puntuación de Sharp van der Heijde en visitas basal y al año respectivamente.

Score: puntuación o medida.

SDD: Smallest Detectable Difference o Mínimo Cambio Detectable.

SEM: Error Estándar de la Media

S: Sensibilidad

SERAP: Proyecto de la SER, que estudia la incidencia de AR en la población española a través de la creación de unidades de Artritis precoz en centros hospitalarios de toda España (2004)

SER: Sociedad Española de Reumatología.

SSZ: Sulfasalazina.

STC: Síndrome del tunel carpiano.

TAR: Tarso, articulación.

TOB: Tobillo, articulación.

US=Ultrasonografía=Ecografía de alta resolución=Ultrasonidos.

USGS o GS: Presencia de hipertrofia sinovial en escala de grises por ultrasonografía.

USPD o PD: Presencia de señal doppler por ultrasonografía.

VGM: Escala de valoración global del Medico.

VGP: Escala de valoración global del Paciente.

VPP: Valor Predictivo Positivo.

VPN: Valor Predictivo Negativo.

VSG: Velocidad de Sedimentación Globular.

VSG2 y/o PCR +: VSG elevada siguiendo criterio de edad y sexo y/o PCR elevada.

VSG1 y/o PCR +: VSG elevada siguiendo criterio >20 mm y /o PCR elevada.

WF: Filtro de pared

\bar{x} : media estadística.