

## Desempeño de los biomarcadores sonográficos de daño articular en pacientes con artritis reumatoide temprana

Performance of ultrasonographic biomarkers of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis

Madyaret Águila-Calvelo<sup>1\*</sup>  <https://orcid.org/0000-0002-0250-9236>

Carlos Jorge Hidalgo-Mesa<sup>2</sup>  <https://orcid.org/0000-0003-4705-4519>

Emilia Antonia Botello-Ramírez<sup>3</sup>  <https://orcid.org/0000-0003-1573-1861>

Noira Durán-Morera<sup>3</sup>  <https://orcid.org/0000-0002-7416-9058>

Enrique Martínez-González<sup>1</sup>  <https://orcid.org/0000-0003-1418-7913>

Jorge Luis Hernández-Castro<sup>4</sup>  <https://orcid.org/0000-0003-0935-0587>

<sup>1</sup> Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Arnaldo Milián Castro. Santa Clara. Villa Clara, Cuba.

<sup>2</sup> Hospital Militar Comandante Manuel Fajardo Rivero. Santa Clara. Villa Clara, Cuba.

<sup>3</sup> Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Villa Clara, Cuba.

<sup>4</sup> Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

\* Autora para la correspondencia: [madyaretaguilacarbello@gmail.com](mailto:madyaretaguilacarbello@gmail.com)



## RESUMEN

**Introducción:** La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica, sistémica, autoinmune, que afecta principalmente las membranas sinoviales. La ultrasonografía es una tecnología sanitaria en pleno auge en cuanto a la aplicación e investigación en la clínica.

**Objetivo:** Determinar el desempeño de los biomarcadores sonográficos de daño articular en pacientes con artritis reumatoide temprana en el Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Arnaldo Milián Castro, de la provincia de Villa Clara.

**Métodos:** Se realizó una investigación en Sistemas y Servicios de Salud, mediante un estudio de evaluación de tecnología sanitaria con un diseño descriptivo, en el período de octubre de 2022 a octubre de 2023. Se incluyeron todos los casos incidentes de artritis reumatoide con menos de un año de evolución de 2020 a 2022.

**Resultados:** En un 81,48 % de los pacientes se observó la presencia de daño articular; entre ellos, el 25,93 % presentó progresión rápida. La sinovitis en escala de grises y la erosión ósea son los mejores biomarcadores sonográficos para el diagnóstico del daño articular, con una sensibilidad de un 95,45 %. Cuando se combinan, se alcanza un 100 % de sensibilidad y un 100 % de valor predictivo para una prueba negativa. A su vez, son los biomarcadores que tienen mayor sensibilidad (100 %) para el diagnóstico de progresión rápida del daño articular, con un valor predictivo para una prueba negativa de un 100 %.

**Conclusiones:** Los biomarcadores de mejor desempeño para el daño articular y la progresión rápida del mismo resultaron ser la sinovitis en escala de grises y la erosión ósea.

**Palabras clave:** artritis reumatoide; biomarcadores; ultrasonografía; daño articular.

## ABSTRACT

**Introduction:** Rheumatoid arthritis is a chronic, systemic, autoimmune, inflammatory disease that mainly affects the synovial membranes. Ultrasonography is a health technology that is booming in terms of application and research in the clinic.

**Objective:** To determine the performance of ultrasonographic biomarkers of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis at the Provincial Clinical Surgical Hospital Arnaldo Milián Castro, in the province of Villa Clara.

**Methods:** A research was carried out in Health System and Services, through a health technology evaluation study with a descriptive design in the period from October 2022 to October 2023. All incident cases of rheumatoid arthritis with less than a year of evolution from 2020 to 2022 were included.



**Results:** Joint damage was observed in 81.48% of patients; among them 25.93% presented rapid progression. Grayscale synovitis and bone erosion are the best ultrasonographic biomarkers for the diagnosis of joint damage, with a sensitivity of 95.45%. When combined, 100% sensitivity and 100% predictive value for a negative test are achieved. In turn, they are the biomarkers that have the highest sensitivity (100%) for the diagnosis of rapid progression of joint damage, with a predictive value for a negative test of 100%.

**Conclusions:** The best performing biomarkers for joint damage and rapid progression resulted to be grayscale synovitis and bone erosion.

**Key words:** rheumatoid arthritis; biomarkers; ultrasonography; joint damage.

Recibido: 08/04/2024.

Aceptado: 07/08/2024.

## INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una de las enfermedades por las que con mayor frecuencia se asiste a las consultas de reumatología; se asocia con una discapacidad funcional notable y una mortalidad aumentada, por lo que supone una creciente carga social.

De distribución universal, con una prevalencia de 0,5-1 %, afecta a todas las razas y presenta una incidencia anual de 8 a 50 casos nuevos por 100 000 habitantes. Su inicio puede ser en cualquier época de la vida, con dos picos de incidencia en los 30 y 60 años, y con mayor ocurrencia en el sexo femenino.<sup>(1-3)</sup>

Tanto el diagnóstico temprano como el tratamiento oportuno con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME), son necesarios para evitar el daño articular irreversible que ocurre en los primeros años, secundario al proceso inflamatorio, que depende tanto de la inmunidad innata como de la adquirida. Las lesiones erosivas irreversibles, resultan en un marcado compromiso de la calidad de vida de los pacientes que la sufren.<sup>(4)</sup>

La sinovial es el órgano diana de las enfermedades inflamatorias articulares, donde comienza la lesión que conducirá al daño estructural y al deterioro funcional que conlleva a la incapacidad física.<sup>(5,6)</sup>

Los estudios imagenológicos tienen gran importancia en la valoración inicial de esta enfermedad. La radiología simple es el método de imagen estándar empleado en la evaluación inicial y la valoración de la progresión del daño articular en la AR. Asimismo, las lesiones radiológicas se consideran entre las medidas más importantes de desenlace en la enfermedad. La erosión ósea se ha considerado tradicionalmente como el marcador principal en su diagnóstico y para evaluar la eficacia de los diferentes tratamientos; sin embargo, los cambios radiológicos son tardíos.<sup>(2,6)</sup>



En las últimas décadas se han implementado métodos adicionales a la radiografía convencional (Rx), como la resonancia magnética (RM) y la ecografía, los cuales se utilizan cada vez más en la investigación y la práctica clínica de la AR.<sup>(7-9)</sup>

La ecografía ha sido propuesta como una herramienta útil para identificar sinovitis y erosiones en la AR temprana, por lo que se ha convertido en un instrumento básico de muchos especialistas; aporta a la evaluación clínica una mayor caracterización y un diagnóstico más exacto de la patología reumatológica.<sup>(8,10,11)</sup> Por su parte, la técnica Doppler de poder, es un complemento muy útil, pues permite evaluar el estado de la perfusión sinovial y, por lo tanto, el nivel de inflamación a nivel articular.<sup>(6,8,12)</sup>

De la misma manera que se ha desarrollado la ecografía como técnica de imagen en la reumatología, la búsqueda de biomarcadores en la AR ha sido objeto de investigaciones en los últimos años. Además, la necesidad de integrar los métodos analíticos o de imagen con la clínica y el desarrollo de fármacos, especialmente para ayudar a estratificar a los pacientes e individualizar el tratamiento.<sup>(10,11,13)</sup>

Los biomarcadores de actividad de la enfermedad y su pronóstico son la velocidad de sedimentación globular, el factor reumatoideo, así como los anticuerpos contra proteínas citrulinadas y la proteína C reactiva. A pesar de todo, la sensibilidad, la especificidad y la utilidad de estos biomarcadores son limitadas.<sup>(13)</sup>

Se describe en la literatura como biomarcador de la actividad de la enfermedad, la presencia de sinovitis en la ecografía; sin embargo, la cantidad de sinovitis residual para permitir la progresión estructural aún no está clara. La mejor detección de la sinovitis con ecografía y RM puede permitir la comprensión del efecto de la sinovitis subclínica en la estructura de la articulación.<sup>(13,14)</sup>

En 2017, varios colaboradores publicaron el artículo "Biomarcadores sonográficos y clínicos de progresión del daño estructural en pacientes con AR en remisión clínica", donde identifican como relevantes a la hipertrofia sinovial con ganancia al Doppler, asociado a edema óseo en la RM.<sup>(15)</sup>

Se cuenta en Cuba con equipos de ultrasonido de alta resolución desde la segunda mitad de los años 80, y se comenzó a practicar la ecografía músculo esquelética en 1989. En la provincia de Villa Clara se inicia en 1996 y en 2010 se amplía el alcance de esta consulta al estudio de las grandes articulaciones, a pesar de no contar con equipos de alta resolución hasta el 2015, momento en el que se recibe en el Hospital Universitario Pediátrico José Luis Miranda un equipo de ultrasonido Philips ClearVue 550 de alta resolución (7,5-14 MHz), con procesamiento digital de la imagen y dotado de doble color.<sup>(11)</sup>

En concordancia con las estrategias referidas para esta enfermedad de incorporar biomarcadores de daño articular, en revisiones realizadas en Cuba y en Villa Clara no se visualizan investigaciones hasta la fecha donde se determine el desempeño de los biomarcadores sonográficos en el diagnóstico del daño articular y en la progresión del daño articular desde la evaluación inicial de la AR. Se cuenta, además, con el personal entrenado y acreditado y con la disponibilidad técnica para realizar la exploración, no explotada de manera suficiente en la institución, a pesar de ser una tecnología



económica para el Sistema Nacional de Salud e inocua para el paciente, a juicio de los autores.

Los autores asumen el término “desempeño”, para referirse a pruebas diagnósticas, que incluyen validez (sensibilidad y especificidad) y seguridad (valores predictivos).<sup>(16,17)</sup>

De lo anterior, se plantea como objetivo de la investigación determinar el desempeño de los biomarcadores sonográficos de daño articular en pacientes con AR temprana en el Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Arnaldo Milián Castro, de la provincia de Villa Clara.

## MÉTODOS

Se trata de una investigación en sistemas y servicios de salud, que se materializó en un estudio de evaluación de tecnología sanitaria, con un diseño descriptivo en el Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Arnaldo Milián Castro, de Villa Clara, entre octubre de 2022 y octubre de 2023.

La población de estudio incluyó a todos los casos incidentes de pacientes con diagnóstico de AR, según los criterios del Colegio Americano de Reumatología, de 1987,<sup>(13)</sup> diagnosticados en los años 2020, 2021 y 2022, con menos de un año de evolución.

Los datos obtenidos en este documento procedieron de la evaluación clínica realizada por el reumatólogo y del informe de Rx y ecografía realizados en la evaluación imagenológica descritos en la historia clínica individual.

Se estudió la variable actividad clínica de la enfermedad (DAS-28 clínico)<sup>(18)</sup> en las categorías Remisión, Baja, Moderada y Alta. Para la determinación de los indicadores básicos de las pruebas diagnósticas, se revisaron las siguientes variables: daño articular (presencia de daño articular radiológico irreversible objetivado, a través de la presencia de erosiones radiológicas en el Rx de la evaluación al año, el cual se utilizó como prueba de referencia); la progresión rápida (variación de la puntuación del índice de Sharp modificado por Van der Heijde  $\geq 5$ , entre la evaluación radiológica inicial y la realizada al año);<sup>(19)</sup> y el Rx inicial (según resultados del Rx, dados por la presencia o no de erosiones radiológicas en la evaluación inicial).

En concordancia con los hallazgos ecográficos de imagen más comúnmente citados en la AR temprana y con Ramírez et al.,<sup>(15)</sup> quienes ya citan como biomarcadores sonográficos a la sinovitis en escala de grises y la sinovitis con ganancia al flujo Doppler, los autores, además de la sinovitis en escala de grises y la sinovitis al Doppler, consideran como biomarcadores sonográficos en esta investigación la erosión ósea en ultrasonido y la tenosinovitis. Según el resultado que se obtuvo en la evaluación ecográfica inicial de cada una de las articulaciones exploradas, se consideró la presencia del biomarcador como positivo o negativo.

El diagnóstico y evaluación clínica inicial fueron realizados por un especialista en Reumatología. La evaluación de la actividad clínica de la AR, se realizó mediante la aplicación del DAS-28; un índice compuesto que utiliza el recuento de 28 articulaciones



que permiten la combinación de varias variables clínicas, humorales y autoevaluación del paciente, mediante una relación matemática.

La evaluación imagenológica fue realizada por un especialista en Imagenología, y consistió en realizar exámenes de radiografía y ecografía a todos los pacientes en la Consulta de Eco-soma, destinada para la investigación, previo consentimiento informado del paciente, sin instaurarse aún tratamiento con FAME.

Se realizaron las radiografías digitales en vista posteroanterior de ambas manos y en vistas posteroanterior y oblicuas de ambos pies en la primera consulta (evaluación inicial) y luego al año. Se calculó en ambas evaluaciones el índice de Sharp por Van der Heijde. El cálculo fue realizado por un especialista en Imagenología, a ciegas de los resultados de las evaluaciones clínica y ecográfica.<sup>(19,20)</sup>

La evaluación ecográfica se realizó a ciegas de la evaluación radiológica. Se utilizó un equipo de ultrasonido de alta resolución (7,5-14 MHz), con procesamiento digital de la imagen, dotado de Doppler color (Philips Modelo Clear Vue 550). La sinovitis y erosiones óseas se definieron según los criterios de Outcome Measures in Rheumatology.<sup>(12,19,21)</sup>

Se evaluó un número limitado de articulaciones sobre la base de estudios previos, que han identificado las articulaciones más afectadas en pacientes con AR, en forma bilateral. Para el análisis de la sinovitis, las articulaciones dianas fueron: de la segunda a la quinta articulación metacarpofalángica y la quinta metatarsofalángica (diez articulaciones por pacientes). La sinovitis se evaluó tanto en escala de grises (hipertrofia sinovial) como con el Doppler color (actividad inflamatoria).

De igual manera, para el análisis de las erosiones, las articulaciones diana fueron la segunda y la quinta metacarpofalángicas y la quinta articulación metatarsofalángicas (seis articulaciones por paciente). Las articulaciones fueron examinadas en la cara palmar, dorsal y lateral o medial.

Los datos necesarios para este estudio fueron incluidos en ficheros y procesados a través de los programas Excel 2016, SPSS versión 22 y el Epidat versión 3.1.

Se utilizaron medidas de resumen para variables cualitativas (frecuencias absolutas y relativas (porcentaje) y para variables cuantitativas, medidas de tendencia central y dispersión (media, mínimo, máximo, desviación estándar); previamente se constató el ajuste de los datos a la distribución normal a través de la prueba de Shapiro-Wilk. Se hizo uso de la prueba de independencia basada en la distribución Chi cuadrado, que prueba la hipótesis nula de que no existe relación entre variables. Se trabajó con una confiabilidad del 95 %, para un nivel de significación de 0,05; de manera que, si como resultado del *test* se obtiene que  $p$  es mayor que  $\alpha$ , se acepta la hipótesis nula; de lo contrario, se rechaza.

Con el propósito de evaluar el desempeño de los biomarcadores sonográficos de daño articular y rápida progresión del daño en la evaluación imagenológica inicial, se analizaron los indicadores básicos de desempeño para cada uno de estos biomarcadores, como la sensibilidad, la especificidad, valores predictivos para una prueba positiva y valores predictivos para una prueba negativa. Se determinaron intervalos de confianza

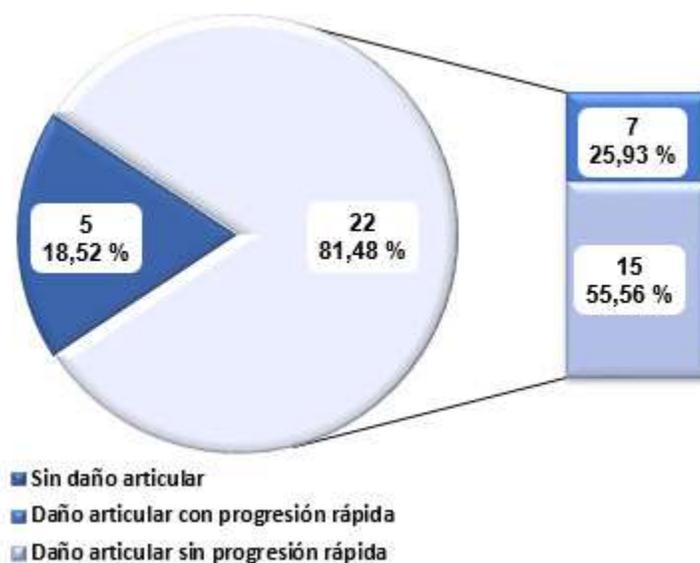


del 95 %. Se utilizó como prueba de oro o como prueba de referencia el RX objetivado a través de la presencia de erosión radiológica al año.

Los pacientes que formaron parte de esta investigación fueron siempre informados detalladamente de las pruebas de imagen realizadas, de sus ventajas y de las molestias; además, se les solicitó el consentimiento informado. Todos los pacientes elegibles fueron incluidos en el estudio sin distinción. Esta investigación fue aprobada por el Consejo Científico y el Comité de Ética de la institución.

## RESULTADOS

En el gráfico se representa la distribución de pacientes, según la presencia de daño articular y la rápida progresión del mismo. En un 81,48 % (22) de los pacientes, se observó la presencia de daño articular (erosiones en el Rx al año). De ellos, el 25,93 % (7) de los pacientes presentó progresión rápida y el 55,56 % (15) no la presentó. Se debe señalar que la fracción antes referida unida al 18,52 % (5) que no presentó daño articular, constituye el 74,07 % de la totalidad del grupo sin progresión rápida.



**Graf.** Pacientes con AR temprana, según la presencia o no del daño articular y progresión rápida.

En su totalidad, los pacientes refirieron entre 1 y 11 meses de los primeros síntomas antes de la consulta inicial; la media de este período fue de 5,7 meses. Como promedio, el tiempo de inicio de los síntomas de los pacientes, se alejó de la media del grupo en 2,6 meses (desviación estándar).

Se muestra en la tabla 1 la distribución de pacientes según la actividad clínica de la enfermedad y la presencia o no del daño articular y de la progresión rápida. En cuanto al daño articular, la mayoría de los que sí lo tuvieron (72,73 %) mostró una actividad clínica alta; sin embargo, entre los que no mostraron daño articular se observó una mayor frecuencia de actividad clínica baja y moderada (40,00 % en cada categoría). En torno a la rápida progresión, se observó que entre los que la presentaron, fue más frecuente la actividad clínica alta (71,43 %), similar a los que no la presentaron, en los que la fracción fue de 60 %. En correspondencia a estos resultados, se puede afirmar que existe relación entre la actividad clínica de la enfermedad y el daño articular ( $p = 0,0227$ ), no así con la progresión rápida ( $p = 0,831$ ).

**Tabla 1.** Actividad clínica de la enfermedad, según daño articular y progresión rápida

Diagnóstico radiológico		Actividad clínica de la enfermedad						Prueba de independencia	
		Baja		Moderada		Alta		Chi cuadrado	P
		No.	%*	No.	%*	No.	%*		
Daño articular	Sí (n = 22)	1	4,55	5	22,73	16	72,73	6,877	0,027
	No (n = 5)	2	40,00	2	40,00	1	20,00		
Progresión rápida	Sí (n = 7)	1	14,29	1	14,29	5	71,43	0,687	0,831
	No (n = 20)	2	10,00	6	30,00	12	60,00		

\*Porcentaje calculado con relación a n.

Se observa en la tabla 2 que el desempeño del Rx inicial tiene una baja sensibilidad para el diagnóstico del daño articular, objetivado este último a partir de la presencia de erosiones radiológicas en el Rx al año, y un bajo valor predictivo negativo, pues hay cinco casos que se diagnostican como falsos negativos, por lo que el Rx inicial es imperfecto en el momento del diagnóstico. Esta imperfección está dada por una disminución de la sensibilidad al 77 % y una disminución del valor predictivo, para una prueba negativa a un 50 %, a partir de la existencia de falsos negativos.



**Tabla 2.** Indicadores del desempeño del Rx inicial para el diagnóstico de daño articular

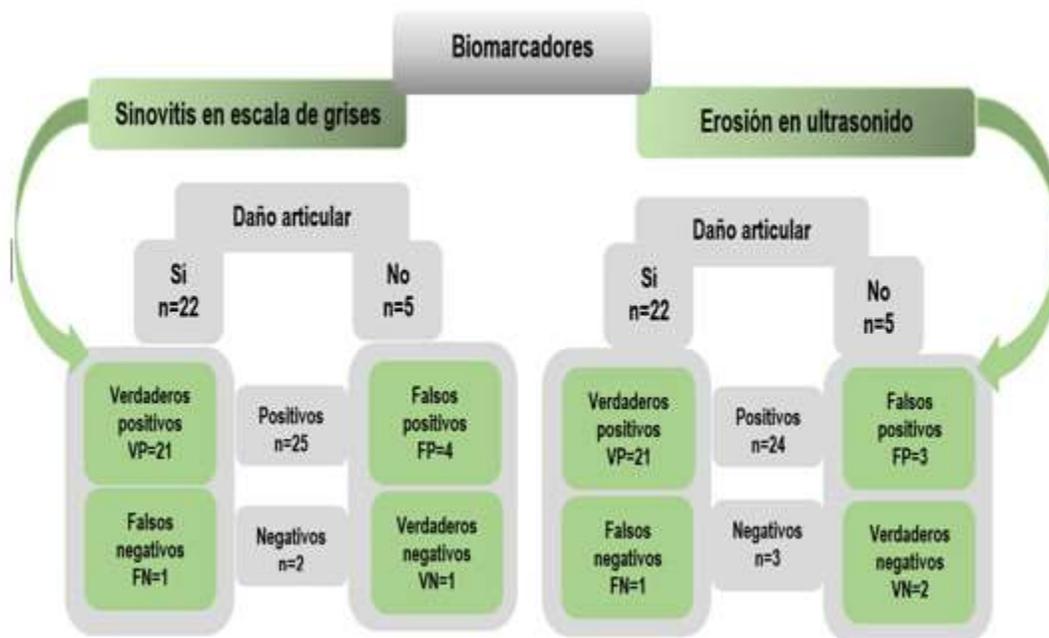
Indicadores	Valor	Intervalo de confianza (95 %)	
		Límite inferior	Límite superior
Sensibilidad (%)	77,27	57,49	97,06
Especificidad (%)	100	90,00	100
Valor predictivo para una prueba positiva (%)	100	97,06	100
Valor predictivo para una prueba negativa (%)	50,00	14,01	85,99

En la tabla 3 los resultados denotan que la sinovitis en escala de grises y la erosión ósea son los mejores biomarcadores para el diagnóstico de daño articular, a fin de predecir o pronosticar el daño articular radiológico al año de la evaluación inicial, con una reducción de los falsos negativos desde este mismo momento, ya que tienen una mayor sensibilidad. En el caso de la sinovitis en escala de grises, la sensibilidad es de un 95,45 %, y el valor predictivo para una prueba negativa es de un 50 %. Sin embargo, en el caso de la erosión en ultrasonido, se alcanzó una sensibilidad también de un 95,45 % y el valor predictivo para una prueba negativa es superior, pues llega a alcanzar un 67 %, por lo que también se muestra la estructura de los resultados de la aplicación de estos dos biomarcadores en el diagnóstico de daño articular en el diagrama de la figura 1.

**Tabla 3.** Indicadores del desempeño de los biomarcadores sonográficos para el diagnóstico de daño articular

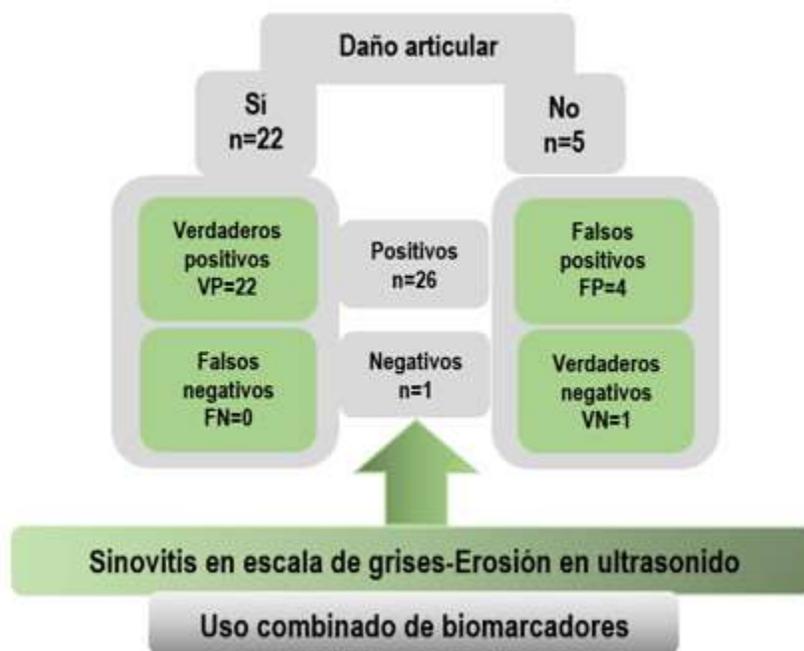
Biomarcadores	Indicadores de desempeño (%)			
	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo para una prueba positiva	Valor predictivo para una prueba negativa
Sinovitis en escala de grises	95,45	20,00	84,00	50,00
Sinovitis Doppler color	40,91	100	100	27,78
Erosión en ultrasonido	95,45	40,00	87,50	66,67
Tenosinovitis	9,09	60,00	50,00	13,04





**Fig. 1.** Resultado de los biomarcadores sinovitis en escala de grises y erosión en ultrasonido, en el diagnóstico del daño articular en pacientes con AR temprana.

Lo más relevante en estos resultados es que tanto en uno como en el otro biomarcador, el número de falsos negativos de los 22 pacientes con daño articular se redujo a un solo paciente, de ahí la alta sensibilidad de estas dos pruebas. Sin embargo, el uso combinado de estos dos biomarcadores pudiera llevar a resultados más óptimos. Es por eso que se probó el resultado de la combinación de ambos biomarcadores en paralelo. (Fig. 2)



**Fig. 2.** Resultado del uso combinado de los biomarcadores sinovitis en escala de grises y erosión en ultrasonido, en el diagnóstico del daño articular en pacientes con AR temprana.

Este diseño permite aumentar la sensibilidad. Se consideraron negativos los pacientes que obtuvieron resultados negativos en ambas pruebas, de tal manera que no se obtuvo ningún falso negativo, alcanzándose un 100 % de sensibilidad y un 100 % de valor predictivo para una prueba negativa.

Los mejores biomarcadores para el daño articular fueron la sinovitis en escala de grises y la erosión en ultrasonido. A través de su uso combinado, se alcanzó un máximo rendimiento para el diagnóstico de daño articular, dado por un 100 % de sensibilidad y un 100 % de valor predictivo para una prueba negativa.

En la tabla 4 se muestran los indicadores del desempeño de los biomarcadores sonográficos para la progresión rápida del daño articular. Los resultados demuestran que la sinovitis en escala de grises y la erosión ósea son los biomarcadores que tienen mayor sensibilidad (100 %) para el diagnóstico de rápida progresión del daño articular, con un valor predictivo para una prueba negativa de un 100 %. En este caso, no es necesario combinar el uso de los biomarcadores para optimizar el rendimiento, pues el uso de ellos por separado tiene un máximo rendimiento.

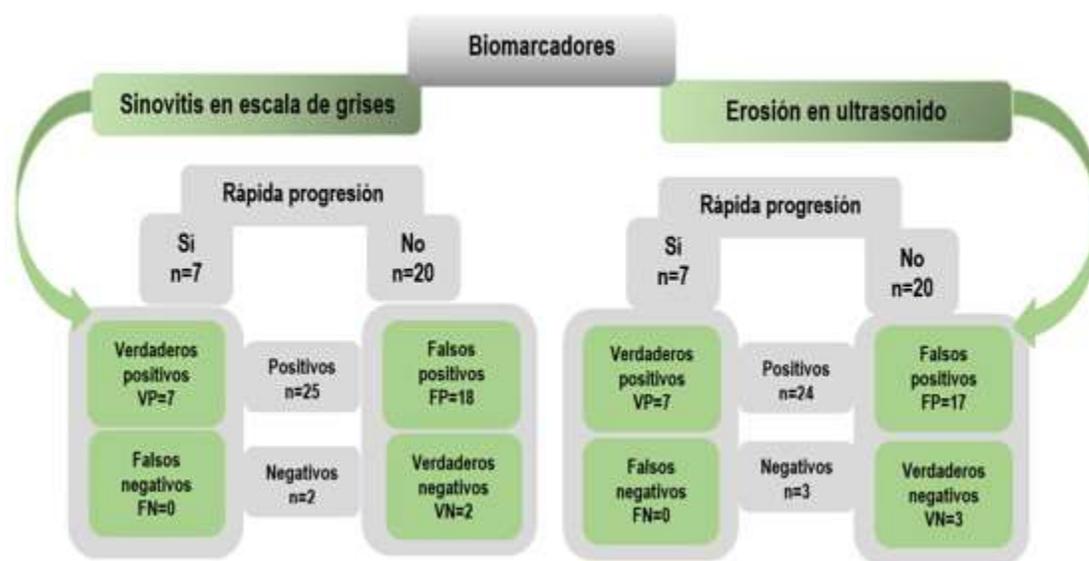
Con menor sensibilidad se comportó la sinovitis Doppler color, en relación al desempeño de los biomarcadores sinovitis en escala de grises y erosión ósea por ultrasonido. No obstante, estos resultados no son del todo despreciables, pues la sensibilidad fue de 71,43 % y el valor predictivo para una prueba negativa de un 80 %.



**Tabla 4.** Indicadores del desempeño de los biomarcadores sonográficos para la progresión rápida

Biomarcadores	Indicadores de desempeño (%)			
	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo para una prueba positiva	Valor predictivo para una prueba negativa
Sinovitis en escala de grises	100	10,00	28,00	100
Sinovitis Doppler color	71,43	80,00	55,50	88,8
Erosión en ultrasonido	100	15,00	29,17	100
Tenosinovitis	14,29	85,00	25,00	73,91

El diagrama del resultado de ambas pruebas para la progresión rápida del daño articular se muestra en la figura 3, en ninguno de estos se observaron falsos negativos.



**Fig. 3.** Resultados de los biomarcadores sinovitis en escala de grises y erosión en ultrasonido para la progresión rápida del daño articular, en pacientes con AR temprana.



## DISCUSIÓN

Respecto al gráfico, la presencia de erosiones óseas, indicador de daño irreversible que resulta de un ataque inflamatorio continuo de la membrana sinovial en el hueso y la progresión radiológica del daño articular, pueden llevar a la invalidez y empeoran la evolución del paciente.

De tal manera que esta enfermedad, al ser clasificada tipo 1, el peor error son los falsos negativos. Se debe prestar atención a la evaluación del desempeño de los biomarcadores sonográficos para el diagnóstico del daño articular y a la progresión radiológica del daño articular a través de la sensibilidad y del valor predictivo para una prueba negativa; de ahí que estos indicadores puedan estar afectados con un incremento de los falsos negativos o, por el contrario, con una disminución de los falsos negativos, con lo que se lograría un mejor resultado de estos indicadores.

El DAS-28 es la herramienta clínica más utilizada para la evaluación y monitorización de los pacientes con AR. En esta serie de pacientes se encontró relación entre la actividad clínica de la enfermedad evaluada a través del DAS-28 y el daño articular, no así con la progresión rápida del daño articular, por lo que la actividad clínica es más orientadora en los pacientes para el daño articular, no así para la progresión como sí lo demuestran los biomarcadores sonográficos.

Estos resultados coinciden con Uribe et al.,<sup>(18)</sup> quienes evalúan la correlación entre las variables de actividad de la enfermedad, medidas por DAS-28 y ultrasonido, y la progresión radiológica, medida por el índice de Sharp modificado por Van der Heijde, encontrándose una correlación positiva excelente entre el DAS-28 y el DAS ecográfico, tanto en escala de grises como por Doppler, pero no se encontró correlación con la progresión radiográfica de la enfermedad.

En este sentido, Vergara et al.,<sup>(22)</sup> en un reciente estudio realizado en la sección de Reumatología del Hospital Italiano de Buenos Aires, vinculan estrechamente los niveles altos de actividad clínica de la enfermedad con el daño radiológico, y con la subsecuente progresión de la enfermedad hacia formas más graves.

La radiografía convencional sigue siendo una técnica de imagen diagnóstica que puede ser utilizada para estimar la magnitud del daño articular en un momento específico de la enfermedad, así como para evaluar su progresión a través del tiempo, más aún cuando se cuenta con la radiología digital.<sup>(2,13)</sup>

Por otro lado, es inexcusable no sensibilizar al gremio médico en la obtención de una mayor información de los estudios radiológicos simples, sobre todo a aquellos que permiten, a través del empleo de índices validados, una evaluación superior del daño estructural, la medición de la gravedad y progresión de la enfermedad. Además, que proporcionen una medida objetiva del compromiso articular, para ofrecer también como ventaja el uso de una técnica sencilla, accesible y de bajo costo, fácilmente reproducible y que permite la valoración poliarticular con una sola exposición.<sup>(2)</sup>



Se observó que el desempeño del Rx inicial es imperfecto y tiene una baja sensibilidad para el diagnóstico del daño articular, objetivado este último a partir de la presencia de erosiones radiológicas en el Rx al año, y un bajo valor predictivo negativo. Estos resultados, no obstante, son superiores a los encontrados por Roux et al.,<sup>(23)</sup> quienes determinaron una sensibilidad y especificidad del 34,4 % y 89,1 %, respectivamente, mediante la identificación de erosiones en las superficies articulares observadas en 42 pacientes de 122 que presentaban criterios de la American College of Rheumatology y de la European League against Rheumatism para AR.

En 2005, Guibert y Reyes se refirieron a la AR temprana, y concuerdan en que el desarrollo de nuevos métodos diagnósticos como la RM y el ultrasonido de partes blandas, ha proporcionado nuevas esperanzas al detectar cambios patológicos propios de la AR previos a las evidencias radiológicas.<sup>(9)</sup>

Los biomarcadores sonográficos de mejor desempeño para el diagnóstico de daño articular son la sinovitis en escala de grises y la erosión en ultrasonido, para predecir o pronosticar el daño articular radiológico al año de la evaluación inicial, con una reducción de los falsos negativos desde este mismo momento. Resulta relevante cómo el uso combinado de ambos biomarcadores mejora su desempeño, optimizando su rendimiento.

Asimismo, los investigadores encontraron, además, que estos mismos biomarcadores tienen mejor desempeño para la rápida progresión del daño articular con respecto al desempeño para el diagnóstico de daño articular, pues aun cuando se analizan de manera aislada, alcanzan el máximo valor para la sensibilidad y valor predictivo para una prueba negativa. Es de señalar sobre el biomarcador sinovitis Doppler color que, aunque no alcanza el máximo valor como los demás indicadores, sus resultados no son del todo despreciables.

Estos resultados coinciden con los encontrados por Ramírez et al.,<sup>(15)</sup> quienes identificaron a la sinovitis en escala de grises y al Doppler como biomarcadores de progresión del daño estructural en una serie de 55 pacientes.

No difieren, a su vez, de los resultados referidos por Funck Brentano et al.,<sup>(19)</sup> quienes plantean en su investigación que el ultrasonido tiene grandes potencialidades para evaluar la severidad de la artritis temprana, alcanzando la erosión en la ecografía y la sinovitis al Doppler de poder, un valor pronóstico importante para predecir el futuro daño radiográfico.

Möller et al.<sup>(14)</sup> también sugieren que la sinovitis ecográfica (en estudio de escala de grises y Doppler), puede ser más útil para predecir la aparición/progresión del daño estructural, tanto en AR temprana como en la AR establecida, en pacientes en tratamiento con FAME o biológicos, y en articulaciones con actividad ecográfica mantenida o con sinovitis ecográfica subclínica.

Los datos ecográficos (especialmente la presencia de señal Doppler sinovial, pero también de proliferación sinovial en escala de grises en articulaciones y vainas tendinosas, y de erosiones) pueden ser más útiles para predecir la aparición/progresión



de daño radiológico en AR (precoz o establecida) que la evaluación clínica habitual (NE 2a; GR B; GA 93 %).<sup>(14)</sup>

Adicionalmente, Malla et al.<sup>(24)</sup> realizaron un estudio transversal con 34 pacientes con AR temprana, donde se evaluaron 306 articulaciones, consiguiendo el 78,6 % y 91,1 % de sensibilidad y especificidad, respectivamente, para sinovitis por ecografía, con una precisión diagnóstica de 86,3 %, y supera a la sensibilidad del examen clínico (60 %). También estos autores evaluaron las erosiones óseas, determinando una sensibilidad y especificidad de 77,2 % y 97,5 % respectivamente. Este último hallazgo se identificó en 46 articulaciones, pero fue inferior a los resultados por RM, la cual detectó erosiones en 60 articulaciones; no obstante, se observó una concordancia del 80 % entre ecografía y RM.

Estos resultados difieren de Tang et al.,<sup>(25)</sup> quienes, a través de un metaanálisis, determinaron la sensibilidad y especificidad de la ecografía y RM frente a erosiones de facetas articulares. En la primera, se obtuvo el 61 % y 95 % respectivamente, mientras que en la RM se observó el 77 % de sensibilidad, que superó a la ecografía, pero con una menor especificidad de 89 %. Sin embargo, ambas pruebas demuestran un desempeño sobresaliente en la identificación de erosión ósea.

Con respecto a la sinovitis, según Zou et al.,<sup>(26)</sup> la ecografía tiene una sensibilidad del 82 % en pacientes con AR, resultado que fue obtenido en un estudio realizado en 39 pacientes con esta patología articular en etapa temprana, y una especificidad del 88 %, datos que se aproximan a lo observado por Malla et al.<sup>(24)</sup> Por lo tanto, la ecografía, además de ayudar a corroborar el diagnóstico, interviene en el seguimiento de esta patología.

En consecuencia, los biomarcadores tienen un rol importante, no solo para el diagnóstico del daño articular, sino que también aportan datos sobre el pronóstico de la enfermedad, por lo que se pueden considerar una herramienta complementaria para mejorar la exactitud diagnóstica por parte del clínico, así como la toma de decisiones para el tratamiento; esto permitiría incrementar la eficacia en el diagnóstico, tratamiento y monitoreo de esta enfermedad.

Estos resultados obtenidos son parciales; muestran como limitante el tamaño de la población, que será superior al cierre del proyecto, en desarrollo actualmente. También se señala como limitación la no accesibilidad a los anticuerpos contra proteínas citrulinadas.

Se concluye que los biomarcadores de mejor desempeño para el diagnóstico del daño articular fueron la sinovitis en escala de grises y la erosión ósea en ultrasonido, de manera combinada. Estos biomarcadores analizados de manera aislada son mejores para el diagnóstico de la rápida progresión del daño articular.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Secco A, Alfie V, Espinola N, et al. Epidemiología, uso de recursos y costos de la artritis reumatoidea en Argentina. Rev Peruana Med Exper Salud Pública [Internet]. 2020 [citado 26/09/2023];37(3):532-40. Disponible en: <http://www.scielosp.org/pdf/rpmesp/2020.v37n3/532-540/es>
2. Águila-Carbelo M, Hidalgo-Mesa CJ, Botello-Ramírez EA. Cuantificación del daño radiológico en la artritis reumatoide: el índice de Sharp Van der Heijde. Medicentro Electrón [Internet]. 2023 [citado 26/09/2023];27(3). Disponible en: <http://medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/article/viewFile/3994/3120>
3. Revenga-Martínez M, Morán-Álvarez P, Arroyo-Palomo J, et al. Artritis reumatoide. Medicine [Internet]. 2021 [citado 06/04/2023];13(30):1669-80. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7861197>
4. Armas-Rodríguez WE, Alarcón-Medina GA, Ocampo-Dávila FD, et al. Artritis reumatoide, diagnóstico, evolución y tratamiento. Rev Cuba Reumatol [Internet]. 2019 [citado 06/09/2022];21(3):e114. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rcur/v21n3/1817-5996-rcur-21-03-e114.pdf>
5. Babini A, Moreno V, Bonardo S, et al. Guía de auditoría médica sobre diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoidea. Rev Fac Cienc Méd [Internet]. 2019 [citado 29/07/2022];76(1):68-76. Disponible en: <http://revistas.unc.edu.ar/index.php/med/article/download/22218/23344/68409>
6. Hernández-Castro JL, Valls-Pérez O, Chico-Capote A, et al. Valor del ultrasonido de alta resolución en la obtención del patrón vascular en la membrana sinovial en pacientes con artritis reumatoidea. Rev Acta Méd [Internet]. 2018 [citado 20/04/2023];19(2). Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/actamedica/acm-2018/acm182c.pdf>
7. Sedano O, Rivero D, Díaz K, et al. Sinovitis subclínica detectada por ecografía como predictor de progresión artritis reumatoide temprana en pacientes con artralgiyas en riesgo definidas por eular, desde la atención primaria. Rev Peruana Reumatol [Internet]. 2020 [citado 04/03/2023];26(3):4-19. Disponible en: <http://revista.socreuma.org.pe/index.php/rpr/article/download/20/18>
8. López Y, Guasamucaro M, Núñez C. Hallazgos ultrasonográficos en articulaciones de muñecas y manos de pacientes con sospecha clínica de artritis reumatoide en fase temprana. Boletín Médico de Postgrado [Internet]. 2021 [citado 26/03/2023];37(1):7-14. Disponible en: <http://revistas.uclave.org/index.php/bmp/article/download/3014/1874/3045>
9. Águila-Carbelo M, Hidalgo-Mesa CJ, Cepero-Rodríguez I, et al. Acercamiento teórico al uso de la imagenología en el diagnóstico temprano de la artritis reumatoide. Medicentro Electrón [Internet]. 2023 [citado 26/03/2023];27(1). Disponible en: <http://medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/article/download/3899/3064>



10. Moragues-Pastor C. Indicaciones y rendimiento de la ecografía en reumatología. FMC - Form Médica Contin Aten Primaria [Internet]. 2020 [citado 06/09/2022];27(1):17-21. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1134207219302166>
11. Águila-Carbelo M, Sequeiros-Martínez A, Medina-Estrada I, et al. Caracterización ecográfica de las afecciones articulares en el hombro y la rodilla. Acta Méd Centro [Internet]. 2023 [citado 26/06/2023];17(2):247-61. Disponible en: <http://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/download/1708/1613>
12. Cazenave T, Zamora N, Rosemffet MG. Ultrasonografía en artritis reumatoidea. Rev Argent Reumatolg [Internet]. 2015 [citado 04/09/2022];26(2):36-44. Disponible en: <http://ojs.reumatologia.org.ar/index.php/revistaSAR/article/download/632/315>
13. Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al. Firestein y Kelley. Tratado de reumatología [Internet]. Barcelona: Elsevier; 2022 [citado 26/06/2023]. Disponible en: <http://www.berri.es/pdf/FIRESTEIN%20Y%20KELLEY%20TRATADO%20DE%20REUMATOLOG%20C3%8DA%E2%80%9A%202%20Vols./9788413820651>
14. Möller I, Loza E, Uson J, et al. Recomendaciones para el uso de la ecografía y la resonancia magnética en pacientes con artritis reumatoide. Reumatol Clín [Internet]. 2018 [citado 6/09/2022];14(1):9-19. Disponible en: <http://www.reumatologiaclinica.org/es-pdf-S1699258X16301061>
15. Ramírez J, Narváez JA, Ruiz-Esquide V, et al. Clinical and sonographic biomarkers of structural damage progression in RA patients in clinical remission: A prospective study with 12 months follow-up. Semin Arthritis Rheum [Internet]. 2017 [citado 11/07/2023];47(3):303-9. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0049017217300963?via%3Dihub>
16. Torregroza-Diazgranados EJ. Nuevo índice de desempeño global de una prueba diagnóstica: el índice T. Rev Colomb Cir [Internet]. 2022 [citado 26/09/2023];37(1):33-42. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcci/v37n1/2619-6107-rcci-37-01-33.pdf>
17. Díaz Arce D, Beltrán Carreño JP, Cueva Sarmiento JE. ¿Son suficientes los indicadores del rendimiento de una prueba o test diagnóstico para evaluar su desempeño? Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2018 [citado 23 Sept 2023];34(3):[aprox. 12 pantallas]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mgi/v34n3/mgi11318.pdf>
18. Uribe L, Cerón C, Amariles P, et al. Correlación entre la actividad clínica por DAS-28 y ecografía en pacientes con artritis reumatoide. Rev Colomb Reumatol [Internet]. 2016 [citado 22/10/2022];23(3):159-69. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcrc/v23n3/v23n3a04.pdf>



19. Funck-Brentano T, Gandjbakhch F, Etchepare F, et al. Prediction of radiographic damage in early arthritis by sonographic erosions and power Doppler signal: a longitudinal observational study. *Arthritis Care Res [Internet]*. 2013 [citado 20/04/2023];65(6):896-902. Disponible en: <http://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/acr.21912>
20. Vargas-Guerrero A, Pineda-Villaseñor C. Evaluación radiográfica del daño anatómico en la artritis reumatoide. *Rev Colomb Reumatol [Internet]*. 2006 [citado 06/03/2023];13(3):214-27. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcr/v13n3/v13n3a05.pdf>
21. Schueller-Weidekamm C. Quantification of synovial and erosive changes in rheumatoid arthritis with ultrasound—revisited. *Eur J Radiol [Internet]*. 2009 [citado 26/04/2023];71(2):225-31. Disponible en: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19285819/>
22. Vergara F, Ruta S, Rosa J, et al. The value of power Doppler ultrasound in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission: reclassifying disease activity? *Reumatol Clín [Internet]*. 2018 [citado 06/09/2022];14(4):202-6. Disponible en: <http://www.reumatologiaclinica.org/en-the-value-power-doppler-ultrasound-articulo-S2173574318300534>
23. Roux C, Gandjbakhch F, Pierreisnard A, Couderc M, Lukas C, Masri R, et al. Ultrasonographic criteria for the diagnosis of erosive rheumatoid arthritis using osteoarthritic patients as controls compared to validated radiographic criteria. *Joint Bone Spine*. 2019 Jul;86(4):467–74. Citado en PubMed; PMID: 30711693.
24. Malla S, Vyas S, Bhalla AS, et al. Ultrasonography in early rheumatoid arthritis of hand and wrist joints: comparison with magnetic resonance imaging. *Indian J Orthop [Internet]*. 2020 [citado 26/09/2023];54(5):695-703. Disponible en: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7429602/pdf/43465\\_2020\\_Article\\_178.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7429602/pdf/43465_2020_Article_178.pdf)
25. Tang H, Qu X, Yue B. Diagnostic test accuracy of magnetic resonance imaging and ultrasound for detecting bone erosion in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2020 Apr;39(4):1283–93. Citado en PubMed; PMID: 31713730
26. Zou H, Beattie KA, Allen M, Ioannidis G, Larché MJ. Ultrasonography supplements clinical exam to improve early rheumatoid arthritis disease activity monitoring in metatarsophalangeal joints. *Clin Rheumatol*. 2020 May;39(5):1483–91. Citado en PubMed; PMID: 31907694.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.



### **Contribución de autoría**

Madyaret Águila-Calvelo: conceptualización, investigación, metodología, visualización y redacción.

Carlos Jorge Hidalgo-Mesa: investigación, metodología y visualización.

Emilia Antonia Botello-Ramírez: conceptualización, metodología, visualización y revisión.

Noira Durán-Morera: metodología, visualización y revisión.

Enrique Martínez-González: redacción y revisión.

Jorge Luis Hernández-Castro: visualización y revisión.

Editor responsable: Silvio Soler-Cárdenas.

### **CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO**

Águila-Calvelo M, Hidalgo-Mesa CJ, Botello-Ramírez EA, Durán-Morera N, Martínez-González E, Hernández-Castro JL. Desempeño de los biomarcadores sonográficos de daño articular en pacientes con artritis reumatoide temprana. Rev Méd Electrón [Internet]. 2024. [citado: fecha de acceso];46:e5680. Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/5680/5930>

