



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL DR. IGNACIO MORONES PRIETO

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA  
ESPECIALIDAD DE REUMATOLOGÍA  
**“CORRELACIÓN ENTRE TERMOGRAFÍA Y ULTRASONIDO DE MANOS PARA  
VALORAR REMISIÓN DE ARTRITIS REUMATOIDE”**

**DANIELA HERNÁNDEZ ISLAS**

DIRECTOR CLÍNICO  
JEFE DE SERVICIO.DR. CARLOS ABUD MENDOZA

DIRECTOR METODOLÓGICO  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA.  
DR. DAVID ALEJANDRO HERRERA VAN OOSTDAM

© copyright

01/21



## RESUMEN

**Introducción:** Los pacientes con artritis reumatoide (AR), en particular, aquellos con actividad persistente, tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular (ECV). Tanto la persistencia de la actividad como el tratamiento de la AR, trae consigo aumento de infecciones y otras complicaciones, ante lo que resulta imperativo mantener a estos pacientes en remisión. La actividad y la gravedad de AR se evalúan mediante el puntaje de actividad de la enfermedad o DAS-28, que aunque está estandarizado, tiene variabilidad. La resonancia magnética (MRI) y la gammagrafía pueden detectar inflamación y edema de articulaciones, pero son costosas, por lo que no son prácticas para el uso repetitivo y no siempre están disponibles. El uso de ultrasonido articular resulta también herramienta útil pero depende del operador. La termografía infrarroja es una técnica sencilla, no invasiva y reproducible, que mide la radiación y calor que es característica de la inflamación y puede ser medido objetivamente.

**Objetivo principal:** Determinar la correlación entre termografía y ultrasonido de manos para valorar remisión de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide

**Diseño de estudio:** estudio no probabilístico, por conveniencia.

**Cálculo del tamaño de la muestra y análisis estadístico:** se realizó estadística descriptiva en pacientes que lograron remisión de la enfermedad por DAS 28. Las variables continuas se expresarán en medias o medianas mediante la prueba de Shapiro-Wilks. Las variables categóricas se expresarán en proporciones. Para análisis de correlación realizaremos Rho de Person o Spearman dependiendo de la distribución de los datos. Realizamos cálculo del tamaño de muestra de 16 pacientes calculando 20% de pérdidas.

**Resultados:** se evaluaron 16 pacientes con AR en remisión por DAS 28, a los cuales se les realizó USG y termografía, se calculó DAS 28 por USG (DAS28 USG) y la media de la delta ( $\Delta$ ) de la temperatura general, así como el promedio delta de la temperatura de la mano izquierda y de la mano derecha individualmente. Se realizó el cuestionario de evaluación de la salud (HAQ) en todos los pacientes. Once pacientes se encontraban con glucocorticoides a dosis bajas y todos, en tratamiento inmunosupresor con metotrexato.

## ÍNDICE

RESUMEN .....	I
DEDICATORIAS .....	1
AGRADECIMIENTOS .....	2
ANTECEDENTES.....	3
.JUSTIFICACIÓN. ....	13
HIPÓTESIS. ....	14
OBJETIVOS. ....	15
SUJETOS Y MÉTODOS. ....	16
• Variables .....	17
• Variables de Control (confusoras) .....	17
Cuadro de Variables: .....	17
ANÁLISIS ESTADÍSTICO. ....	18
ÉTICA.....	21
RESULTADOS.....	22
DISCUSIÓN. ....	28
LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN .....	32
CONCLUSIONES.....	33
BIBLIOGRAFÍA.....	34
ANEXOS. ....	44

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I características basales.....	23
Tabla II tratamiento.....	24
tabla III. Correlación de DAS 28 clínico con DAS 28 USG, delta de temperatura de mano izquierda y delta de temperatura de mano derecha.....	24

## ÍNDICE DE GRÁFICAS

Grafico 1. Correlación entre DAS 28 y temperatura promedio de mano izquierda en pacientes con artritis reumatoide en remisión.....	25
Gráfico 2. Correlación entre DAS 28 y temperatura promedio de mano derecha en pacientes con artritis reumatoide en remisión.....	25
Gráfico 3. Correlación entre DAS 28 y DAS28 USG en pacientes con artritis reumatoide en remisión.....	26
Gráfico 4. Valores de delta de temperatura promedio de mano izquierda y mano derecha.....	27
Gráfico 5. Valores de DAS 28 y DAS 28 USG.....	27

## LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

**AR:** Artritis reumatoide.

**DAS 28:** Disease Activity Score-28

**ECV:** enfermedad cardiovascular

**RM:** Resonancia Magnética

**FARME:** medicamentos modificadores de la enfermedad reumática

**iTNF:** inhibidores de factor de necrosis tumoral

**ICC:** insuficiencia cardíaca congestiva

**EULAR:** Liga Europea contra el Reumatismo

**PCR:** proteína C reactiva

**VSG:** velocidad de sedimentación globular

**MCPJ:** articulaciones metacarpofalángicas

**MTP:** metatarsofalángicas

**IQR:** rango intercuartílico

**ACPA:** Anticuerpos antipéptidos citrulinados

**FR:** factor reumatoide

**$\Delta T^{\circ}$ :** delta de temperatura

## **DEDICATORIAS**

A mamá por todo su apoyo, sobre todo el emocional, por acompañarme éstos largos 12 años, por madrugar, desvelarse, estresarse, llorar y emocionarse conmigo, por ser mi guía, mi soporte, mi compañera, mi inspiración y mi ejemplo a seguir. A papá por ser mi ángel y luz, a mi hermana por aguantar los días de estrés, por ser mi mejor amiga y cómplice.

Abue gracias por ser parte de este camino, que donde éstos, te sientas orgullosa de mí...

A los Islas por enseñarme que "Todo se derrumba. La única cosa permanente en la vida, es la familia".

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis profesores por el apoyo, la enseñanza, la ayuda y la inspiración.

Al Doctor Abud por darme la oportunidad de aprender de él y de su equipo de trabajo.

A mis compañeros por que para ninguno fue sencillo pero juntos se hizo menos difícil.

## ANTECEDENTES

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria sistémica, crónica y de distribución universal, cuya prevalencia a nivel mundial se estima en torno al 0.3-1.2% de la población y su incidencia varía entre 6-10 casos/año/100.000 habitantes<sup>(1)</sup>.

La AR es un problema de salud pública por su alta prevalencia y debido a las graves consecuencias funcionales, así como al alto impacto económico y social. Afecta entre 0.4% y 1% de la población de América Latina y más común en mujeres que en hombres, con una relación de 6-8:1.<sup>(2)</sup> México tiene una prevalencia del 1.6% y afecta sobre todo al grupo etario con mayor capacidad laboral y productiva, lo cual se refleja en altos índices de discapacidad laboral y pensión por invalidez que generan un alto impacto en la economía sin mencionar la disminución en la calidad de vida de los pacientes.<sup>(3)</sup>

Es una patología multifactorial en la que intervienen factores genéticos, con incremento de riesgo de 3-5 veces en pacientes con historia familiar de artritis reumatoide, se estima heredabilidad del 40-65% en seropositivos, y 20% para seronegativos. Se ha descrito participación de HLA-DRB1, así como polimorfismos de nucleótidos simples. Existen factores epigenéticos en donde la acetilación de histonas y metilación de ADN pueden promover estados proinflamatorios asociados. Otros factores como tabaquismo, enfermedad periodontal o disbiosis intestinal incrementan el riesgo de artritis reumatoide.<sup>(4) (5)</sup>

En cuanto a la fisiopatología se ha visto que dentro de la articulación existe infiltrado por parte de leucocitos, se considera fundamental la participación de Th17, con producción de citocinas como IL17, IL21, IL22, IL1, IL6 y TNF  $\alpha$ . Estas citocinas favorece a la diferenciación de Th17 por medio de otras citocinas como IL1b, IL6, IL23 y factor de crecimiento transformante  $\beta$ , y suprime a la diferenciación de células reguladoras. También existe participación de células B, con diferenciación a

plasmablastos y células plasmáticas, que producen autoanticuerpos. Estos cambios en las células de inmunidad adaptativa hacia la activación de inflamación conlleva a participación de células del sistema inmune innato, con participación de macrófagos, mastocitos y células NK. Todo esto trae como resultado inflamación de la sinovia expresándose clínicamente como dolor, eritema, hipertermia, edema y proliferación de la sinovia.<sup>(4,6,7)</sup>

Se ha visto que los pacientes con artritis reumatoide (AR) presentan una mortalidad de 1.3 a 3 veces superior a la población general; la mortalidad prematura por enfermedad cardiovascular (ECV) sigue siendo un desafío en el tratamiento y es la principal causa de muerte (40-50%).<sup>(8)</sup> Un estudio de cohorte mostró que los pacientes con AR tienen un riesgo de 2 a 3 veces mayor de infarto de miocardio (IM) y 2 veces mayor de muerte súbita <sup>(9)</sup>. Un estudio poblacional realizado durante 46 años concluyó que los pacientes con AR tienen un riesgo doble de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). El exceso de riesgo no se explica por los factores de riesgo tradicionales o la cardiopatía isquémica clínica<sup>(10)</sup>. Los pacientes con nivel de actividad de la enfermedad consistentemente alto (DAS28 promediado en el tiempo >5.1) parecen tener riesgo sustancialmente mayor de desarrollar ECV en comparación con los pacientes con niveles más bajos de actividad de la enfermedad<sup>(11)</sup>. Como tal, abordar el riesgo de ECV inmediatamente después del diagnóstico de AR y durante el tratamiento es un componente crucial en la atención de la AR. La acción más importante para disminuir el riesgo cardiovascular en pacientes con AR es lograr el control/remisión de la enfermedad.

Por otra parte la persistencia de actividad alta de la enfermedad, así como el tratamiento de AR traer consigo aumento de infecciones principalmente Tb en pacientes en tratamiento con medicamentos modificadores de la enfermedad reumática (FARME) particularmente biológicos como los inhibidores del factor de necrosis tumoral (iTNF), (HR 7.16; IC del 95%: 1,41, 36,30; p = 0.02)<sup>(12)</sup>, sin embargo tanto el uso de FARME como de glucocorticoides aumentan el riesgo de complicaciones como osteonecrosis avascular, cushing iatrogénico, osteoporosis,

resistencia a la insulina, citopenias, afección hepática, etc, por todo esto es importante mantener a estos pacientes en remisión y en cuanto sea posible el restringir o limitar el tratamiento.

La actividad y la gravedad de la AR en la práctica clínica se evalúa utilizando sistemas de puntuación compuestos como los desarrollados por el American College of Rheumatology (ACR), entre éstos el más usado en la práctica diaria es el DAS28 que evalúa inflamación y dolor del conteo de 28 articulaciones, estos sistemas de puntuación incluyen niveles de proteína C reactiva (PCR) y velocidad de sedimentación globular (VSG), evaluación global de la enfermedad por parte del médico y el paciente, y puntuación dependiente del investigador, del número (y grado) de articulaciones inflamadas y sensibles. Algunas otras de las escalas comúnmente usadas son SDAI ó CDAI <sup>(13-15)</sup> que incluyen o no la medición de PCR y la evaluación global del médico mediante la escala visual análoga que puntúa del 0-10.

Si bien están estandarizados, estos sistemas de puntuación clínica tienen una variabilidad obvia entre lectores ya que las técnicas de exploración y palpación, continúa siendo un aspecto subjetivo y esto condiciona gran variabilidad inter o intraobservador con correlaciones que van del 0.29-0.95 y 0.47-0.99 respectivamente para flogosis articular. Esto es particularmente importante en médicos que no tienen un entrenamiento apropiado, detectándose 30% menos articulaciones dolorosas y 40% menos articulaciones inflamadas, lo cual puede ser de importancia para detectar enfermedad temprana en la consulta de primer contacto.<sup>(16-18)</sup>

El diagnóstico clínico/serológico realizado por un médico experto es el estándar de oro actual y aunque existen técnicas de imagen que pueden ayudar a complementar el diagnóstico éstas tienen sus limitaciones. Entre estas herramientas tradicionalmente se ha usado la radiografía convencional, debido a su bajo costo, fácil disponibilidad, y al hecho de que permite ver al clínico cambios estructurales,

pero su limitación deriva en la baja sensibilidad para detectar cambios articulares tempranos y no permite valorar datos de enfermedad activa.<sup>(19)</sup>

Debido a esto encontrar técnicas de imagen objetivas y consistentes sería muy útiles para evaluaciones más puntuales de los cambios en la actividad de la artritis en los ensayos clínicos, así como en la práctica clínica. <sup>(20)</sup>

Entre las técnicas de imagen disponibles se encuentra la Resonancia Magnética (RM) y la gammagrafía. Un grupo de trabajo de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) ha destacado la importancia de la RM como una herramienta de diagnóstico sensible en escenarios clínicos dudosos y un predictor específico de la respuesta al tratamiento en la artritis reumatoide. <sup>(21)</sup> Krabben y col. examinaron a 179 pacientes con artritis temprana, realizando un recuento de 68 articulaciones sensibles y 66 inflamadas, seguido de resonancia magnética de las articulaciones metacarpofalángicas (MCPJ), muñecas y metatarsfalángicas (MTP). La sinovitis y tenosinovitis en la MCP y las articulaciones de la muñeca se asociaron de forma independiente con la inflamación clínica. Encontrando que la RM podría detectar inflamación en 54-64% de las articulaciones sin inflamación clínica. <sup>(22)</sup>

Ranganath y col. en un subestudio del ensayo de Tratamiento de artritis reumatoide agresiva temprana (TEAR), evaluaron los hallazgos de la resonancia magnética en diferentes criterios de remisión clínica en una cohorte de artritis reumatoide temprana durante 2 años. Aunque los puntajes inflamatorios totales de la resonancia magnética fueron más bajos durante la remisión clínica, ninguno de los pacientes tuvo un puntaje de cero para ninguna variable al final del estudio<sup>(23)</sup>, lo que respalda la evidencia previa de enfermedad subclínica persistente en remisión clínicamente aparente.

Las imágenes por medicina nuclear tienen un rol fundamental para el diagnóstico de enfermedades reumatológicas, la gammagrafía ósea es la técnica más utilizada debido a que ha mostrado tener gran sensibilidad además de que nos muestra alteraciones antes de que aparezcan en la radiología o en resonancia magnética.<sup>(30)</sup> La inflamación sinovial se en la gammagrafía como aumento de la captación en la

fase vascular. En la fase tardía se observa aumento de la captación en las zonas afectadas, pero con patrón inespecífico, ya que se puede observar en artritis gotosa, espondilitis anquilosante y osteoartropatía hipertrófica, etc. Sin embargo la afectación simétrica con actividad periférica articular mayor que la axial, afección homogénea de la muñeca y las deformaciones articulares típicas la hacen sugerente de artritis reumatoide (AR)<sup>(31)</sup>

También se ha utilizado la gammagrafía con leucocitos autólogos marcados con In-111 o Tc-99m. Durante este estudio en la fase aguda de sinovitis, los leucocitos se acoplan en el líquido sinovial y en la membrana, observando que el número de leucocitos que se fijan a la membrana es directamente proporcional al grado de inflamación existente. Por lo que está es considerado un trastorno específico de AR y sólo una alteración del flujo vascular<sup>(32)</sup>

Si bien estas técnicas pueden detectar inflamación y edema de articulaciones de manera temprana, la gammagrafía incluso previa a la aparición de signos en la RM, son costosas, no son prácticas para el uso repetitivo y no están disponibles en muchos centros, además de que el gammagrama requiere uso de radioisótopos que pueden causar o empeorar el daño renal por lo que es difícil de realizar en pacientes con lesión renal aguda y/o enfermedad renal crónica.

El uso de la ecografía articular parece prometedor en presencia de inflamación articular, es una técnica que incluye el uso de imágenes en escala de grises (EG) que evalúan las estructuras anatómicas y las modalidades de Doppler poder (DP) que muestran el flujo sanguíneo, permitiendo: 1) localizar el aumento de la vascularización sinovial relacionada con la actividad inflamatoria, y 2) detectar erosiones más fácilmente que la radiografía convencional. Varios estudios han demostrado que es precisa para detectar derrame articular <sup>(27)</sup> y sinovitis <sup>(28) (29) (30)</sup> <sup>(31)</sup> en comparación con la resonancia magnética (MRI) <sup>(32) (33)</sup>. Por otro lado, es una técnica no invasiva, rápida y más económica que ésta y puede ser realizada fácilmente. <sup>(34) (35)</sup> Diferentes estudios han demostrado una alta sensibilidad en la

detección de signos de inflamación en comparación con la evaluación clínica (36)(37)(38) y en la evaluación de la erosión ósea, en comparación con rayos X. (39)

Varios autores que han evaluado la correlación de la actividad de artritis reumatoide con el ultrasonido articular con doppler poder. Eman y col, encontraron asociación entre la remisión clínica definida por las puntuaciones compuestas y la remisión ecográfica. Las señales doppler poder (DP) fueron positivas en el 36% de los pacientes. La media de DAS28 fue mayor en los pacientes con sinovitis DP positiva en comparación con los que no la tenían, detectando una asociación significativa entre la remisión de DP y la remisión clínica según lo definido por el CDAI pero no con el DAS-28.<sup>(40)</sup> Balsa y col, llevaron a cabo un estudio en 97 pacientes con AR en remisión clínica, la hipertrofia sinovial y doppler poder estaban presentes en el 94% y 42% de los pacientes, respectivamente. Encontraron que no había diferencias significativas por DAS28 entre los pacientes en remisión ecográfica y los que no, aunque las diferencias estaban presentes por SDAI.<sup>(41)</sup>

Distintos estudios han demostrado que los criterios de remisión clínica que incluyen DAS28, CDAI y otros no significan la ausencia completa del proceso inflamatorio que puede ser detectado por métodos más sensibles como DP. <sup>(42)(43)</sup> En un estudio se observó que la actividad del DP se asoció con niveles más altos de DAS28, SDAI y niveles séricos significativamente más altos de los biomarcadores angiogénicos<sup>(44)</sup>. En diversos estudios se encontró que el Doppler poder es más sensible en la detección de sinovitis activa en pacientes con AR en remisión clínica y enfermedad temprana. La presencia de actividad del DP fue el determinante más preciso de exacerbación en pacientes con AR en remisión.

Sin embargo hasta la fecha no existe una combinación aceptada de articulaciones que deba incluirse en la evaluación ecográfica de los pacientes con AR en remisión. Filer y cols,<sup>(45)</sup> recomendaron evaluar al menos la muñeca y las articulaciones MCP de la mano dominante.

Todo esto hace que el ultrasonido con Doppler poder sea el método de imagen más utilizado actualmente, aunque no es el estándar de oro, su uso se ha extendido debido a que es un método no invasivo, a su mayor disponibilidad y su costo relativamente bajo comparado con las técnicas antes descritas, sin embargo también tiene sus limitaciones al ser un estudio que depende del operador y por lo tanto tiene variabilidad interobservador, además de que requiere de un médico que este ampliamente capacitado para la realización e interpretación del mismo.

Como técnica de imagen, el valor de la termografía infrarroja (TI) deriva de su capacidad para producir una imagen digitalizada que representa un mapa térmico de la escena en falso color <sup>(55)</sup>. El calor es una característica fundamental de la inflamación y puede ser medido objetivamente mediante el uso de termografía.<sup>(56)</sup> Es una técnica no invasiva de bajo costo que mide la energía que irradia el cuerpo humano y la convierte en temperatura a través de la toma de una fotografía <sup>(57)</sup>. Se basa en imágenes bidimensionales que permiten registrar la temperatura de distintos puntos de una superficie o parte del cuerpo. Debido a esto actualmente se esta considerando una herramientas importante en el diagnóstico, evaluación y seguimiento de algunas patologías, convirtiéndose en una técnica más precisa, poderosa, rápida, instantánea y fácil de usar.

Además, su continua investigación está favoreciendo su aplicación no sólo en estudios, sino en la práctica clínica diaria. Muchos estudios relacionados con la termografía a nivel músculo-esquelético suponen que es un método de gran ayuda para diagnosticar lesiones o patologías, siendo ideal para vigilar la evolución de lesiones y eficacia del tratamiento<sup>(58)</sup>. Martínez-Jiménez y cols, evaluaron si las diferencias de temperatura en la termografía infrarroja en quemaduras podrían usarse para predecir la modalidad de tratamiento, encontrando que éste método se puede utilizar para racionalizar el tratamiento y agilizar el cierre temprano de la herida.<sup>(59)</sup>

Además, es un método que se ha utilizado como herramienta diagnóstica complementaria en reumatología, como en el diagnóstico de artralgia rotulofemoral, <sup>(49)</sup> en la monitorización de las elevaciones de temperatura cutánea en la esclerodermia, en la artritis ideopática juvenil <sup>(51)</sup> y en osteoartritis donde diversos estudios de termografía muestran la temperatura superficial fría en etapas posteriores de la enfermedad o inactividad y se ratificaron por la ausencia o pocos síntomas informados por los pacientes. <sup>(52) (53) (52)(54)</sup>

La batería de pruebas, desarrollada por los miembros de la Unidad de Investigación de Imágenes Médicas de la Universidad de Glamorgan, proporcionó los medios para un control de calidad fácil y económico de los generadores de imágenes infrarrojas.<sup>(55)</sup> La confiabilidad de las mediciones es una de las principales características de las medidas de resultado. Por lo que existen pruebas suficientes de que la imagen térmica es una medida de resultado fiable que puede utilizarse en una variedad de aplicaciones médicas.<sup>(56)</sup>

Existen estudios previos en donde se demostró que el índice de distribución de calor (IDH) es reproducible, sensible, cuantificable y no está sujeto a variaciones circadianas ni a errores de observación, siendo un método adecuado para la evaluación de la respuesta a la terapia en pacientes con artritis reumatoide, <sup>(57) (58)</sup> y no solo eso, si no que se ha visto que la reproducibilidad y sensibilidad de la termografía ha demostrado ser adecuada para medir la actividad de la enfermedad en pacientes con AR. <sup>(57)</sup>

Los primeros estudios sobre el uso de la termografía en artritis reumatoide se hicieron de manera experimental con ratas donde los resultados demostraron que la tecnología de imagen térmica fue un método rápido y reproducible para cuantificar el grado de inflamación.<sup>(59)</sup> Sin embargo aunque los avances recientes tanto en imagen infrarroja como en tecnologías analíticas ahora permiten mediciones de temperatura más precisas en áreas de superficie más pequeñas, aún existe controversia sobre su uso ya que los resultados clínicos son muy variables.

Algunos estudios han demostrado una buena correlación entre los hallazgos termográficos y los índices de actividad de la enfermedad en articulaciones grandes pero no pequeñas en pacientes con artritis reumatoide. <sup>(60)</sup> Los resultados de Rajapakse y cols. y Jones y col., sugirieron que la técnica termográfica era adecuada para detectar cambios inflamatorios en rodillas, tobillos y codos, pero insatisfactoria para cuantificar inflamación en pequeñas articulaciones de las manos. <sup>(61)(60)</sup> Recientemente Acevedo y cols, encontraron que la termografía podría ser una herramienta de utilidad para la evaluación de AR, particularmente en las articulaciones de mayor tamaño con una buena concordancia <sup>(62)</sup>

Sin embargo existen otros estudios en los que la termografía si se lleva a cabo con cuidado, ofrece un excelente material para que los médicos sigan objetivamente el curso de la enfermedad. <sup>(51)</sup> Snehalatha evaluó la artritis reumatoide basada en el índice de distribución de calor y las mediciones de la temperatura de la piel y analizó la diferencia en la medición de la temperatura de la mano de pacientes con AR y controles sanos, concluyendo que ésta técnica se puede utilizar como una herramienta valiosa para diagnosticar a los pacientes con artritis reumatoide y que el método termográfico es adecuado para evaluar la respuesta a la terapia. <sup>(63)</sup> En otro estudio se demostró que la TI puede identificar la presencia de artritis reumatoide y las mejores articulaciones para medir fueron los metacarpianos de la mano, y más específicamente la segunda y la tercera articulación. <sup>(64)</sup>

Gatt y cols, valoraron si los pacientes con AR establecida sin signos clínicos y síntomas de inflamación, incluidos dolor, hinchazón y sensibilidad, exhibirían diferentes patrones termográficos en comparación con los controles sanos, encontrando que una mano de AR sin sinovitis activa exhibe temperaturas más altas en comparación con los individuos sanos. <sup>(65)</sup>

A pesar de estas disparidades en los distintos estudios de TI y AR, la termografía es una técnica simple, precisa, económica, no invasiva y sin radiación que ayuda a evaluar la temperatura de la piel. En el diagnóstico y seguimiento terapéutico de

patologías como artritis reumatoide numerosos estudios han demostrado su eficacia y reproducibilidad para detectar inflamación. Algunos autores han encontrado una correlación entre la temperatura de la piel medida por TI y la intensidad del dolor, siendo una herramienta útil para evaluar el dolor de tipo inflamatorio.

## JUSTIFICACIÓN.

Es importante que los pacientes con AR se encuentren en remisión de la enfermedad tanto para disminuir el riesgo cardiovascular como para mantener la dosis mínima necesaria de inmunosupresores y/o glucocorticoides y evitar complicaciones. Dentro de los parámetros que evalúa DAS 28 se encuentra el conteo de articulaciones inflamadas que muchas veces varía dependiendo de la experiencia del médico.

La resonancia magnética (MRI) y la gammagrafía pueden detectar inflamación y edema de articulaciones, pero son costosas, requiere de largo tiempo para su realización, no son prácticas para usar de manera repetida y no siempre se encuentran disponibles.

A pesar de que el ultrasonido articular parece ser útil y tiene mayor disponibilidad, tiene variabilidad interobservador, aunque no es el estándar de oro, es la técnica más utilizada actualmente al ser no invasiva, su costo relativamente bajo y mayor disponibilidad (en comparación con la RM), motivo por el cual en este estudio se intentará correlacionar con la termografía.

El valor de la termografía infrarroja deriva de la capacidad para producir una imagen digitalizada que representa un mapa térmico.<sup>(46)</sup> Es más económico que los métodos anteriores, puede estar disponible con mayor facilidad, no produce ningún riesgo en el paciente, se realiza de manera más rápida y es una técnica que permite valorar inflamación debido a que mide el calor y éste puede ser medido objetivamente mediante esta técnica, evitando la variabilidad interobservador.<sup>(47)</sup>

## **HIPÓTESIS.**

“EXISTE CORRELACIÓN POSITIVA ENTRE TERMOGRAFIA Y *ULTRASONIDO DE MANOS* PARA VALORAR REMISIÓN DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE”

## OBJETIVOS.

- **Objetivo general:** “Determinar la correlación entre termografía y ultrasonido de manos para valorar remisión de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide”
- **Objetivos específicos:**
  - ✓ Determinar las características demográficas en la población de pacientes con artritis reumatoide y remisión de la enfermedad
  - ✓ Evaluar por termografía de manos a pacientes con remisión clínica de artritis reumatoide
  - ✓ Evaluar por USG manos a pacientes con remisión clínica de artritis reumatoide
  - ✓ Medir DAS 28 a pacientes con artritis reumatoide y remisión de la enfermedad
  - ✓ Correlacionar los resultados obtenidos de la termografía con los del ultrasonido de manos en pacientes con artritis reumatoide y remisión de la enfermedad
- **Objetivos secundarios:**
  - ✓ Conocer el tiempo de evolución de la enfermedad en pacientes con remisión de artritis reumatoide
  - ✓ Conocer los fármacos usados por los pacientes con artritis reumatoide y remisión de la enfermedad
  - ✓ Determinar la cantidad de pacientes seronegativos y seropositivos que tienen remisión de la enfermedad
  - ✓ Conocer los títulos iniciales de FR y anti CCP en aquellos pacientes con artritis reumatoide seropositiva y remisión de la enfermedad

## SUJETOS Y MÉTODOS.

### Lugar de realización

- ✓ *Unidad de REUMATOLOGÍA y osteoporosis* del Hospital central Ignacio Morones Prieto SLP

### Universo de estudio.

- ✓ pacientes mayores de 18 años que acudan a la consulta externa de reumatología y que cumplan con criterios de remisión de la enfermedad por DAS-28

### Criterios de selección:

- **Inclusión**

- ✓ Pacientes mayores de 18 años
- ✓ Pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide de acuerdo a los criterios de ACR 2010
- ✓ Pacientes con remisión de la enfermedad de acuerdo a la puntuación DAS 28 (<2.6)
- ✓ Firma del consentimiento informado

- **Exclusión**

- ✓ Pacientes con otra patología reumatológica (ej. artritis gotosa, LEG, Raynaud)
- ✓ Traumatismo reciente en manos

- **Eliminación**

- ✓ Pacientes que no acepten realización de USG y termografía
- ✓ Incapacidad física del paciente para poder realizar el USG y/o termografía

## VARIABLES en el estudio

- **Variables**

- Termografía
- Sinovitis por ultrasonido Doppler

- **Variables de Control (confusoras)**

- Edad
- Sexo
- Tiempo de evolución de la enfermedad
- Tratamiento utilizado
- Evaluador

### Cuadro de Variables:

VARIABLES				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
<b>sinovitis por usg doppler</b>	El término <b>sinovitis</b> se utiliza para indicar la presencia de <b>hipertrofia sinovial</b> en el tejido inflamado. La hipertrofia sinovial se define como: tejido anormal intraarticular hipoecoico no desplazable y poco compresible, que puede presentar señal Doppler (DP). La escala de señal DP se mide en cuatro grados de intensidad creciente	<b>Grado 0:</b> ausencia de señal <b>Grado 1:</b> señal solitaria <b>Grado 2:</b> señal confluyente que ocupa menos del 50% del área de proliferación sinovial <b>Grado 3:</b> señal que ocupa más del 50% del área de proliferación sinovial.	N/A	ordinal
<b>Termografía</b>	técnica que permite determinar temperaturas a distancia y sin necesidad de contacto físico con el objeto a estudiar	0-40°	Grados centígrados	Cuantitativa continua
Variables de Control (confusoras)				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
<b>Edad</b>	Años cumplidos	18 – 80	Años	Cuantitativa Continua
<b>Sexo</b>	Sexo biológico del paciente	0 = mujer 1 = hombre	N/A	Cualitativa

Tiempo de evolución	Tiempo desde el diagnostico hasta el día de la evaluación	0-20	Mese/ años	Cuantitativa continua
tratamiento	Tratamiento recibido	0= ninguno 1= prednisona 2= cloroquina 3= FARME 4= FARME + PDN 5= BIOLÓGICO 6= BIOLÓGICO+FARME 7= otro	N/A	Cualitativa

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

### Tipo de muestreo.

- ✓ No probabilístico, por conveniencia

### Cálculo del tamaño de la muestra.

Correlación de 70% ( $r = 0.7$ )

nivel de significancia= 0.05

poder estadístico = 0.8

pérdidas: 20%

$n = 12.8 = 13 + 3$  (pérdidas) = 16 pacientes

<b>TOTAL = 16 Pacientes</b>
-----------------------------

### Cálculo del tamaño de la muestra

Realizamos calculo del tamaño de muestra en el programa estadístico R Studio misma versión previamente plasmada, utilizando el programa estadístico *pwr* utilizando el siguiente codigo:

- Library(pwr)
- pwr.r.test( $r = 0.7$  , sig.level = 0.05, power = 0.8 )

El punto mínimo aceptable establecido para un estudio de correlación se considera entre 0.7 a 0.9, por lo que en este estudio se decidió tomar la correlación mínima indispensable (0.7)

Variable independiente		Variable dependiente		
		Nominal	Ordinal (continuas no normales)	Escala o continua
Nominal dicotómica	Muestras independientes	Test Z comparación de proporciones Test Ji-cuadrado Test exacto de Fisher	Test U de Mann-Whitney	Test de la t de Student (muestras independientes)
	Muestras apareadas	Test de McNemar Test Z y método binomial	Test de los rangos con signo de Wilcoxon	Test de la t de Student (muestras apareadas)
Nominal politómica		Test Ji-cuadrado Método binomial	Test de Kruskal-Wallis Test Friedman (muestras apareadas)	Análisis de la varianza (ANOVA)
Escala o continua		Test de la t de Student	Coefficiente de correlación de Spearman	Coefficiente de correlación de Pearson Regresión lineal

Modificado de: Ochoa Sangrador C, ed. Diseño y análisis en investigación. International Marketing & Communication, Madrid; 2019.

**Análisis estadístico.** Realizamos estadística descriptiva utilizando el program R Studio Versión 1.2.1335 en los pacientes que lograron remisión de la enfermedad evaluado por DAS 28. Las variables continuas se expresaron en medias o medianas de acuerdo a la distribución de los datos, la cuál se evaluó mediante la prueba de Shapiro-Wilks. Las variables categóricas se expresarán en proporciones.

Con respecto al análisis de correlación entre las variables de ultrasonido y termografía, realizamos Rho de Spearman ya que este coeficiente se emplea cuando una o ambas escalas de medidas de las variables son ordinales a diferencia de Rho de Pearson que se usa solo en variables cuantitativas.<sup>(66) (67)</sup>

**Plan de trabajo.** Se reclutaron 16 pacientes mayores de 18 años del servicio de reumatología del Hospital central que acudan a consulta, aquellos pacientes que se

encontraron en remisión por DAS-28 se les solicitó su autorización por escrito para realización de USG y termografía de manos, previa firma de consentimiento informado y explicación detallada del proceso se realizó USG doppler por un médico experto en USG (Dra. Eva Nina Santillan Guerrero) y termografía por parte del médico residente Daniela Hernández Islas. Las mediciones de temperatura se tomaron siguiendo la lista de verificación de imágenes termográficas en medicina deportiva y del ejercicio (TISEM),<sup>(68)</sup> a una distancia de 0.5m, en un ángulo de 90° con respecto a las manos, en una habitación cerrada bajo a temperatura ambiente controlada (18 °C) por un periodo de 15 minutos, con una emisividad de la piel que se fijará a 0.98. Seguimos el protocolo Glamorgan, de acuerdo a la región de interés que medimos. Para garantizar la repetibilidad, éste atlas se utiliza como patrón para reproducir las vistas de las posiciones corporales para aumentar la repetibilidad de la imagen térmica.<sup>(69)</sup> Se utilizó estadística descriptiva utilizando el program R Studio Versión 1.2.1335. Las variables continuas se expresarán en medias o medianas de acuerdo a la distribución de los datos, que se evaluaron mediante la prueba de Shapiro-Wilks. Las variables categóricas se expresarán en proporciones y el análisis de correlación entre las variables de ultrasonido y termografía se realizaron por Rho Spearman. Los resultados de las variables se realizarón en el programa estadístico SPSS versión 22.

## ÉTICA.

Este trabajo de investigación se realizó de acuerdo con la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y en conformidad la declaración de Helsinki versión Fortaleza 2013, así como los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica y las regulaciones locales del país. El protocolo fue revisado en forma independiente y libre de conflicto de intereses por el comité de investigación del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto de San Luis Potosí. El riesgo que este estudio representa es mínimo de acuerdo con la Ley General de Salud, título segundo, capítulo I artículo 17.

El estudio se realizó de acuerdo a lo considerado en la Ley General de Salud de México en cuyo título Quinto Capítulo único, investigación para la salud Artículo 100, referente a la investigación en seres humanos, en los apartados III y IV señala que: podrá efectuarse solo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos ni daños innecesarios al sujeto en experimentación y que se deberá contar con el consentimiento por escrito, una vez enterado de los objetivos del estudio y de las posibles consecuencias positivas o negativas para la salud. Lo anterior coincide con lo dispuesto en la Ley de Salud del Estado de San Luis Potosí, en el artículo 84, fracciones III “Podrá efectuarse solo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos, ni daños innecesarios al sujeto en experimentación”.

## RESULTADOS.

Se incluyeron un total de 16 pacientes con AR en remisión por DAS 28, 12 mujeres y 4 hombres, con una mediana de edad de 47 años [rango intercuartílico (IQR) 26.5], con mediana de duración de la artritis reumatoide de 8 años (DE 6.8). Todos los pacientes contaban con factor reumatoide (FR) al diagnóstico con una mediana de 73.3 UI/ml, 6 eran FR negativo, 11 de 16 pacientes contaban con ACPA al diagnóstico con una mediana de 175 UI/ml de los cuales 4 tenían valores menores a 5 UI/ml, la mediana de DAS 28 clínico fue de 2.2 (IQR 0.5) al momento de la valoración.

A todos los pacientes se les realizó ultrasonido articular (USG) y se calculó el DAS 28 por USG (DAS28 USG) con una mediana de 2.3 (IQR 0.4), la mediana de la delta ( $\Delta$ ) de la temperatura promedio de la mano izquierda por termografía fue de 2.2° (IQR 1.3), la delta de temperatura de carpo izquierdo de 0.6° (IQR 1.1), el promedio de la delta de temperatura de la mano derecha fue de 2.8° (IQR 2.4) y del carpo derecho de 0.3° (IQR 1.4). (tabla I)

Se realizó el cuestionario de evaluación de la salud (HAQ) antes de la evaluación por USG y termografía con una media de 1.2 (DE 0.3). (cuadro I)

CARACTERÍSTICAS	VALORES
Sexo	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Masculino</li> <li>• Femenino</li> </ul>	4 (25%) 12(75%)
Edad (años) (IQR)	46.6 (26.5)
HAQ (media) (DE)	1.2 (0.3)
Factor reumatoide (UI/ml) (mediana,DE)	73.3 (215.7)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Positivos</li> <li>• Negativos</li> </ul>	10 (62%) 6 (38%)

ACPA (UI/ml) (mediana, DE)	175 (285.9)
Positivos	7 (64%)
Negativos	4 (36%)
DAS 28 (mediana) (IQR)	(2.2) (0.5)
DAS 28USG (mediana) (IQR)	(2.3) (0.4)
Δ T° de mano izquierda (mediana)	2.2°
Δ T° de mano derecha (mediana)	2.8°
Δ T° carpo izquierdo (mediana)	0.6°
Δ T° carpo derecho (mediana)	0.3°

tabla I. Características basales

IQR: rango intercuartílico

ACPA: Anticuerpos antipéptidos citrulinados

FR: factor reumatoide

Δ T°: delta de temperatura

En cuanto al tratamiento que tenían los pacientes al momento de la evaluación, 11 se encontraban con glucocorticoides a dosis bajas, 2 con deflazacort con dosis media de 4.5mg/día y el resto con prednisona a una dosis media de 2.9mg/día (DE 1.2 ), todos los pacientes se encontraban en tratamiento inmunosupresor con FARMEsc, todos con metotrexato (n=16, 100%), 4 con leflunomida, 5 con hidroxicloroquina y 4 con sulfasalazina, 7 pacientes se encontraban tomando colchicina a dosis media de 0.7mg/día, 6 pacientes presentaban comorbilidades asociadas, uno DM2, uno HAS, uno miastenia gravis, uno osteoartritis, dos con fibromialgia y una paciente se encontraba lactando al momento de la evaluación.

FARMACOS	VALORES Media ,max)
Metotrexato (mg/sem)	12.3 ( 5 – 17.5)
Leflunomida (mg/sem)	57.5 (20 – 120)
Azulfidina (mg/día)	1.2 (1 – 1.5)
Prednisona (mg/día)	2.9 (1.2 – 5.0)
Deflazacort (mg/día)	4.5 (3 – 6.0)
Hidroxicloroquina (mg/dia)	160 (150 – 200)
Colchicina (mg(dia)	0.7 (0.5 – 1.0)

tabla II. Tratamiento

El punto final primario fue evaluar la correlación entre ultrasonido y la delta de temperatura medida por termografía para remisión de AR. La evaluación de DAS 28USG con el promedio de la delta de temperatura de la mano derecha e izquierda tampoco obtuvo correlación significativa [(p=0.40),r= -0.017, r<sup>2</sup>= -0.0002] y [(p=0.75),r=-0.064,r<sup>2</sup>=0.004]. (fig. 1) (fig.2)

VARIABLE	VARIABLES	R	r <sup>2</sup>	Error estandar	P
USG	DAS 28	0.079	0.006	0.87	0.15
	Δ T° mano der	-0.017	-0.0002	0.14	0.40
	Δ T° mano izq	-0.064	0.004	0.14	0.75

tabla III. Correlación de DAS 28 clínico con DAS 28 USG, delta de temperatura de mano izquierda y delta de temperatura de mano derecha

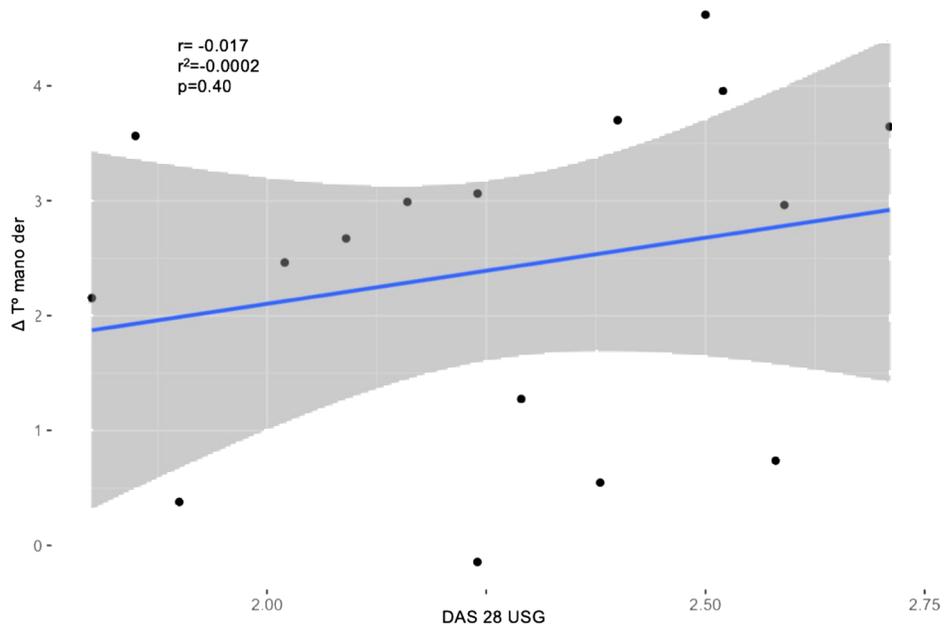


Fig1. Correlación entre DAS 28 USG y delta de temperatura promedio de mano derecha en pacientes con artritis reumatoide en remisión (Fuente: elaboración propia con base en resultados del estudio)

Se tomó el DAS 28 clínico como parámetro de remisión y se correlacionó con el DAS28 USG, sin significancia estadística [( $p=0.15$ ),  $r = 0.07942$ ,  $r^2=0.006$ ]. (fig.3)

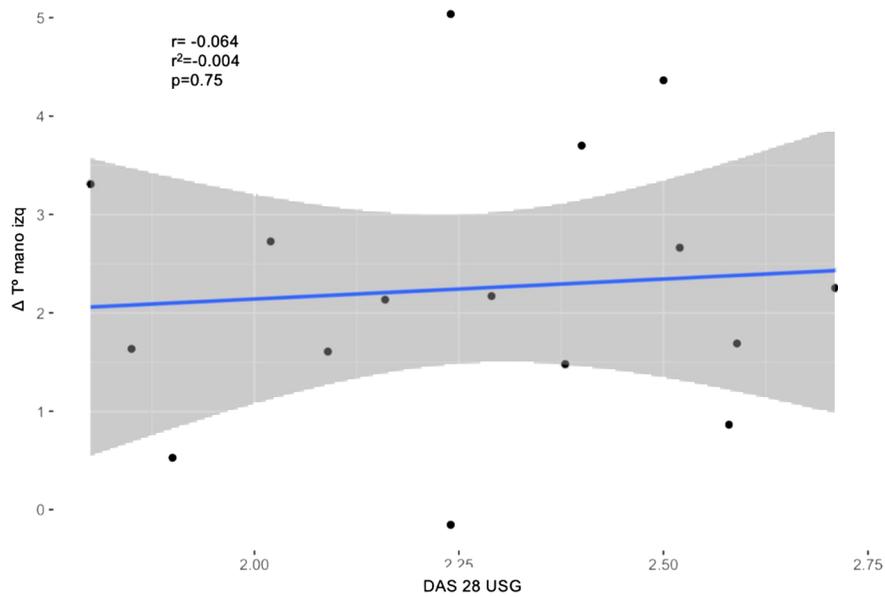


Fig1. Correlación entre DAS 28 USG y delta de temperatura promedio de mano izquierda en pacientes con artritis reumatoide en remisión (Fuente: elaboración propia con base en resultados del estudio)

La correlación global de DAS28 clínico con DAS28 por USG y la delta de temperatura promedio no obtuvo significancia estadística [(p= 0.15,r=0.079, r<sup>2</sup>= - 0.006].

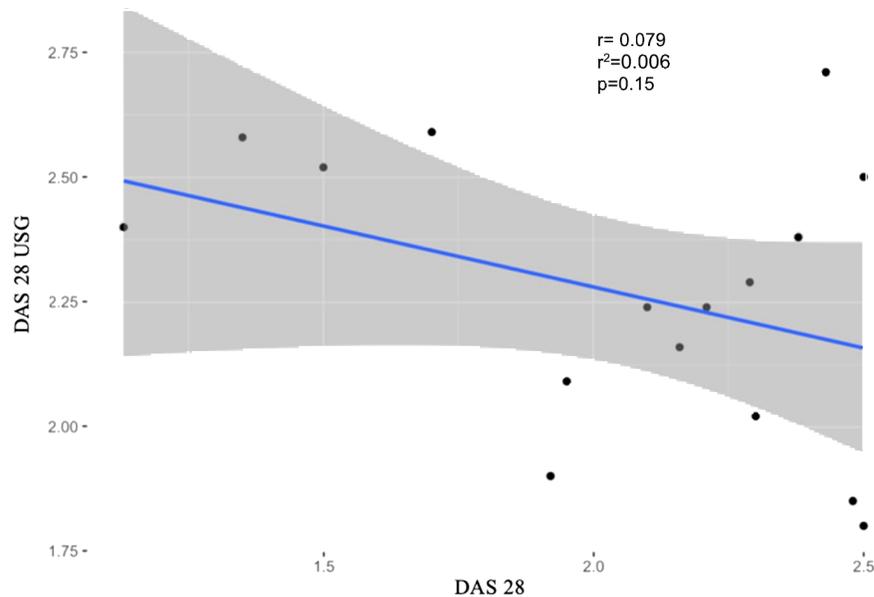


Gráfico 3. Correlación entre DAS 28 y DAS28 USG en pacientes con artritis reumatoide en remisión

Se evaluó la concordancia y el sesgo sistemático entre los sistemas de medición mediante el método Bland Altman, que fue aplicado para el análisis de concordancia ó acuerdo entre las variables de estudio. Al comparar la delta de temperatura promedio de ambas manos no se encontró acuerdo (sesgo 0.16%) lo cual implica una baja precisión de evaluación entre ambas manos (IC de 95% -1.95, 2.27) (fig.4)

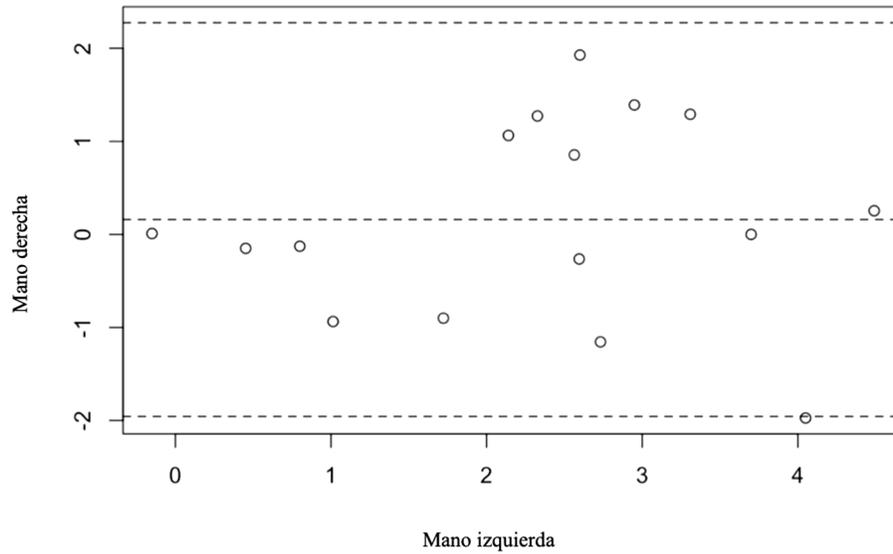


Gráfico 4. Valores de delta de temperatura promedio de mano izquierda y mano derecha

Al comparar el promedio de DAS28 clínico y DAS28 USG (media 0.21) no hubo acuerdo, a pesar de ser mejor que el de la medición de la delta de temperatura de ambas manos, los intervalos de confianza sobrepasan la unidad (IC -0.95, 1.37), lo cual también implica baja precisión entre mediciones. (fig. 5)

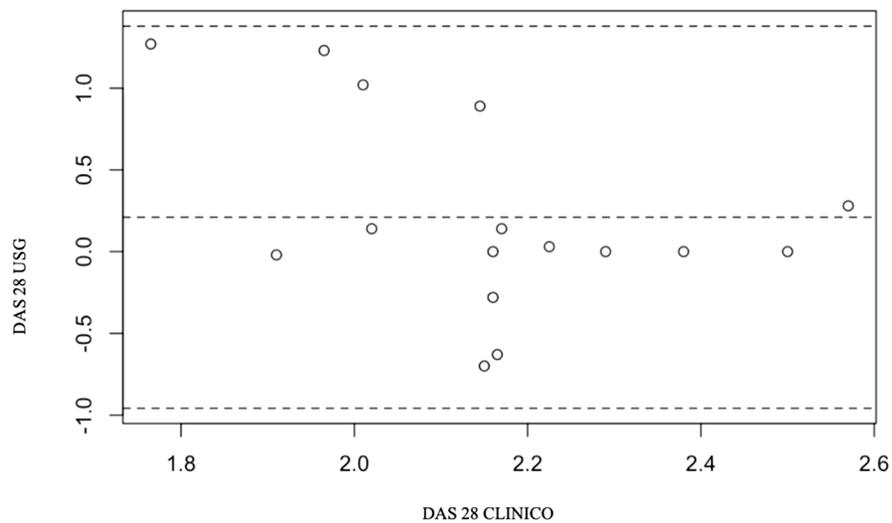


Gráfico 5. Valores de DAS 28 y DAS 28 USG

## DISCUSIÓN.

Realizamos un estudio diseñado para probar la hipótesis de que en sujetos con artritis reumatoide y remisión de la actividad medida por DAS 28 la termografía tendría correlación con el ultrasonido para evaluar remisión, no encontramos correlación estadísticamente significativa al comparar el DAS 28 clínico con el DAS 28 por ultrasonido, tampoco encontramos correlación significativa ni acuerdo al evaluar por separado la termografía de cada mano en un mismo paciente, una posible explicación es que la anatomía de estas articulaciones las hace menos susceptibles al análisis termográfico, a pesar de que existen avances recientes tanto en imágenes infrarrojas como en tecnologías analíticas que permiten mediciones de temperatura más precisas en áreas de superficie más pequeña creemos que la termografía necesita estandarizarse mejor.

Dentro de la literatura universal se han realizado diversos estudios donde se intenta relacionar los valores de la termografía como método no invasivo para valorar la remisión de artritis reumatoide. Varios investigadores se han enfrentado a desafíos técnicos en el análisis de imágenes térmicas para diversas aplicaciones en diferentes regiones, como mano,<sup>(80)(72)</sup> pie<sup>(81)</sup> y rodilla.<sup>(72)</sup> Nosotros no encontramos significancia estadística al evaluar la actividad por imagen termográfica lo cual concuerda con los resultados de Rajapakse y cols. y Jones y col, quienes sugirieron que ésta técnica es adecuada para detectar cambios inflamatorios en rodillas, tobillos y codos, pero insatisfactoria para cuantificar inflamación en pequeñas articulaciones de las mano.<sup>(70)(69)</sup> De igual forma Acevedo y cols, encontraron que la termografía podría ser una herramienta de utilidad sólo para la evaluación de articulaciones de mayor tamaño en AR.<sup>(71)</sup>

En concordancia con nuestros hallazgos, existen datos en la literatura sobre la validez reducida de la termografía al evaluar pequeñas articulaciones, Jones et al. evaluaron con imágenes 3D y termografía pacientes con artritis reumatoide y los

compararon con controles encontrando que las medidas térmicas fueron menos confiables que las medidas 3D sin embargo si hubo diferencias significativas con ambos métodos entre los controles y los pacientes con artritis reumatoide.<sup>(82)</sup>

Algunos autores muestran correlación significativa entre los hallazgos termográficos y la actividad de la enfermedad en artritis reumatoide, Pauk y cols informaron que la termografía diferencia el nivel de actividad de la enfermedad y muestra características de inflamación en pacientes con AR.<sup>(83)</sup> Sin embargo, a diferencia de nosotros ellos evaluaron la actividad comparando pacientes sanos con alta, moderada y baja actividad de la enfermedad, además midieron tres veces los dedos en posición sentada en tres etapas: (1) temperatura en estática; (2) video de temperatura grabado durante el enfriamiento; (3) video de temperatura grabado durante el recalentamiento. Comprobando que el uso de provocación con frío reveló correlaciones altas y estadísticamente significativas que no ocurrieron para la medición estática (antes del enfriamiento).<sup>(83)</sup> Nosotros solo evaluamos la medición estática en una sola ocasión sin compararlos con pacientes sanos o con actividad baja, moderada, alta, por lo que ésto puede ser un factor importante en cuanto a la diferencia de los resultados.

Por otra parte nosotros promediamos la delta de temperatura de cada mano y las comparamos entre sí no encontrando correlación significativa ni acuerdo entre ambas manos, Snekhaltha y cols, evaluaron pacientes con AR y osteoartritis y los compararon con sujetos sanos, encontraron que en las regiones metacarpofalángicas, interfalángicas proximales e interfalángicas distales la diferencia porcentual calculada en los valores medios de la temperatura de la piel era mayor en pacientes con artritis reumatoide (5.3%, 4.9% y 4.8% en MCF3, IFP3 y articulaciones IFD3, respectivamente) en comparación con el grupo normal, observaron que en la población total estudiada, los dedos medios se han visto afectados de manera severa por la AR en comparación con otros dedos en la región de la mano.<sup>(84)</sup>

A diferencia de otro estudio, nuestros resultados no demuestran diferencia significativa cuando se comparan las imágenes del dorso y los dedos de los pacientes con AR en remisión.<sup>(85)</sup> Las diferencias en los resultados podrían ser que Jones y cols.<sup>(70)</sup> analizaron un punto sobre las articulaciones MC, mientras que en este estudio, se promediaron las temperaturas en toda la región.

A diferencia del estudio de Devereaux<sup>(66)</sup> nosotros no evaluamos la termografía de índice articular (AI), AI parcial, escala de Mally, fuerza de compresión (GS), rigidez matutina (MS), VSG y la escala de dolor (PS), solo tomamos en cuenta el cuestionario de discapacidad (HAQ), la mayoría de nuestros pacientes se encontraban con puntuación baja, sin embargo, no pudimos realizar comparación de éste cuestionario al momento de la actividad vs remisión ya que la mayoría de los pacientes no tenían HAQ inicial.

La mayoría de nuestros pacientes eran mujeres, con AR en remisión por DAS28, no todos los pacientes contaba con PCR al momento de la evaluación por lo tanto el DAS28 se realizó con VSG, por lo que sabemos la VSG no es solo un reactante de fase aguda, también aumenta por condiciones como obesidad, hiperlipidemia y en pacientes de edad avanzada, dado su carácter logarítmico en la fórmula DAS28, la contribución de VSG es mucho mayor en el rango más bajo de su recorrido, por lo que pequeñas variaciones de una VSG dentro del rango de normalidad influyen decisivamente en la puntuación final del DAS28.<sup>(86)</sup>

En nuestro estudio el rango de temperatura dorsal de ambas manos fue de 18° a 34°C, Borojevic y cols,<sup>(85)</sup> encontraron en su estudio que los pacientes con AR tenían una temperatura superficial media del lado ventral que variaba de 24.8 ° C a 36.5 ° C, la diferencia obtenida es de 6.8°C y 2.5°C respectivamente, sin embargo no podríamos concluir que esta variabilidad es concordante ya que las zonas de evaluación varían considerablemente en cuanto a estructuras involucradas.

Usamos el Método de Bland – Altman para determinar si los dos métodos de medida concuerdan lo suficiente para que puedan declararse intercambiables.<sup>(87)</sup> Estos límites informan entre qué diferencias oscilan la mayor parte de las medidas tomadas con los dos métodos. Los valores deben compararse con los límites de concordancia que se hayan establecido previamente al inicio del estudio para concluir si las diferencias observadas son o no relevantes. Cuanta mayor sea ese grado de dispersión, como fue en nuestro caso, peor será el acuerdo entre los dos métodos. Por lo que podemos confirmar que no encontramos acuerdo entre la medición de ambas manos de un mismo sujeto, creemos que la termografía es un método que requiere una mejor estandarización para uso. Este es el primer estudio que explora patrones termográficos de pacientes con AR en remisión por DAS 28 para valorar correlación con otras técnicas como el ultrasonido. Las articulaciones estudiadas se limitaron a carpos, MCP y PIP para reducir los posibles factores de confusión.

## **LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.**

Existen varias limitaciones a considerar en nuestro estudio, la principal es el tamaño pequeño de la muestra y el no contar con un grupo control. Otra posible limitación de este estudio es que para cada participante se midió la temperatura solo una vez. Aunque la mayoría de los estudios previos en termografía no hacen test-retest como parte de su metodología, hubiera sido ideal re-evaluar para confirmar los datos recolectados, un estudio previo que realizó repetición de la prueba no encontró ninguna variabilidad.<sup>(88)</sup> De hecho, esto se recomienda para cualquier estudio futuro que involucre termografía.

Otra limitación es que las articulaciones dolorosas pueden haber sido secundarias a osteoartritis ó fibromialgia y no a inflamación. Naredo y cols,<sup>(43)</sup> han limitado la valoración de solo a MCP y PIP para reducir el potencial de factores de confusión. La sensibilidad también puede haber estado limitada por factores ambientales no controlados o a factores internos como la variabilidad del flujo sanguíneo debido a la composición de la sangre (reología) y/o alteraciones mecánicas del flujo sanguíneo local.

## CONCLUSIONES.

Además de la resonancia magnética y el ultrasonido Doppler, desde que se estudió la termografía en la década de 1960<sup>(89)</sup> han habido avances significativos en las técnicas de imagen proporcionando a los reumatólogos diversas opciones para evaluación. En la esclerodermia, la termografía puede proporcionar la identificación de riesgos clínicos futuros correlacionables con la enfermedad sistémica, como las úlceras digitales.<sup>(90)</sup> Sin embargo, en este estudio de pacientes con artritis reumatoide en remisión no encontramos correlación significativa entre el DAS 28 USG con la delta de temperatura promedio de manos valorada por termografía. Es probable que a medida que se realicen más avances en esta área y se logre estandarizar y validar esta técnica, las indicaciones específicas para el uso de las imágenes infrarrojas potencialmente pudieran tornarse más claras, mientras tanto aún sigue existiendo la necesidad de medidas reproducibles, sensibles, rentables, rápidas y no invasivas para valorar la actividad de la enfermedad en artritis reumatoide

## BIBLIOGRAFÍA.

1. Epidemiology of the Rheumatic Diseases Oxford Medical Publications: Amazon.es: Silman, Alan J., Hochberg, Marc C.
2. Massardo L. Artritis reumatoide temprana. Rev Med Chil. 2008 Nov;136(11):1468–75.
3. Cardiel MH, Díaz-Borjón A, Vázquez del Mercado Espinosa M, Iván Gámez-Nava J, Barile Fabris LA, Pacheco Tena C, et al. Actualización de la Guía Mexicana para el Tratamiento Farmacológico de la Artritis Reumatoide del Colegio Mexicano de Reumatología. Reum Clin. 2014 10(4):227–40.
4. Catrina AI, Svensson CI, Malmström V, Schett G, Klareskog L. Mechanisms leading from systemic autoimmunity to joint-specific disease in rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol. 2017;13(2):79–86.
5. Müller-Ladner U, Pap T, Gay RE, Neidhart M, Gay S. Mechanisms of disease: the molecular and cellular basis of joint destruction in rheumatoid arthritis. Vol. 1, Nature clinical practice. Rheumatology. Nat Clin Pract Rheumatol; 2005. p. 102–10.
6. Müller-Ladner U, Pap T, Gay RE, Neidhart M, Gay S. Mechanisms of Disease: the molecular and cellular basis of joint destruction in rheumatoid arthritis. Nat Clin Pract Rheumatol. 2005;1(2):102–10.
7. McInnes I, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2011;365(23):2205–19.
8. Meyer PWA, Anderson R, Ker JA, Ally MTM. Rheumatoid arthritis and risk of cardiovascular disease. Vol. 29, Cardiovascular Journal of Africa. Clinics Cardive Publishing (PTY)Ltd; 2018. p. 317–21.
9. Arts EEA, Franssen J, Broeder AAD, Popa CD, Van Riel PLCM. The effect of disease duration and disease activity on the risk of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis patients. Ann Rheum Dis. 2015 Jun 1;74(6):998–1003.
10. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman K V., Roger VL, Jacobsen SJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: A population-based cohort study.

- Arthritis Rheum. 2005 Feb;52(2):402–11.
11. Chung TT, Ko HJ, Lau CS, Chung HY. A retrospective study on the risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2020 Jun 1;40(6):983–90.
  12. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative Vol. 62, *Arthritis and Rheumatism*. John Wiley and Sons Inc.; 2010. p. 2569–81.
  13. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Prim.* 2018;4:1–23.
  14. Smolen J, Breedveld F, Eberl G, Jones I, Leeming M, Wylie G, et al. Twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Arthritis Rheum.* 1995;38(1):38–43.
  15. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, Robbins ML, Neogi T, Michaud K, et al. Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures: American College of Rheumatology Recommendations for Use in Clinical Practice. *Arthritis Care Res.* 2012;64(5):640–7.
  16. Marhadour T, Jousse-Joulin S, Chalès G, Grange L, Hacquard C, Loeuille D, et al. Reproducibility of joint swelling assessments in long-lasting rheumatoid arthritis: Influence on disease activity score-28 values (SEA-repro study part I). *J Rheumatol.* 2010 May;37(5):932–7.
  17. Scott IC, Scott DL. Joint counts in inflammatory arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(4):S7–12.
  18. Keystone EC. Are Physician-derived Joint Counts Obsolete? *J Rheumatol.* 2010;37(5):883–4.
  19. Cheung PP, Gossec L, Mak A, March L. Reliability of joint count assessment in rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;43(6):721–9.
  20. Jacobs JWG, Ten Cate DF, Van Laar JM. Monitoring of rheumatoid arthritis disease activity in individual patients: Still a hurdle when implementing the

- treat-to-target principle in daily clinical practice [Internet]. Vol. 54, Rheumatology (United Kingdom). Oxford University Press; 2015. p. 959–61.
21. Bakker MF, Jacobs JWG, Kruize AA, Van Der Veen MJ, Van Booma-Frankfort C, Vreugdenhil SA, et al. Misclassification of disease activity when assessing individual patients with early rheumatoid arthritis using disease activity indices that do not include joints of feet. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jun;71(6):830–5.
  22. Landewé R, Van Der Heijde D, Van Der Linden S, Boers M. Twenty-eight-joint counts invalidate the DAS28 remission definition owing to the omission of the lower extremity joints: A comparison with the original DAS remission. *Ann Rheum Dis.* 2006 May;65(5):637–41.
  23. Ranzolin A, Brenol JCT, Bredemeier M, Guarienti J, Rizzatti M, Feldman D, et al. Association of concomitant fibromyalgia with worse disease activity score in 28 joints, health assessment questionnaire, and short form 36 scores in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2009 Jun 15;61(6):794–800.
  24. Look beyond the disease activity score of 28 joints (DAS28).
  25. Baker JF, Tan YK, Conaghan PG. Monitoring in established RA: Role of imaging and soluble biomarkers. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015;29(4–5):566–79.
  26. Schattenkirchner M. Diagnostic methods for evaluation of activity in inflammatory rheumatic disease. *Scand J Rheumatol.* 1987;16(S65):63–70.
  27. Colebatch AN, Edwards CJ, Østergaard M, Van Der Heijde D, Balint P V., D'Agostino MA, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013 Jun;72(6):804–14. A
  28. Krabben A, Stomp W, Huizinga TWJ, Van Der Heijde D, Bloem JL, Reijniere M, et al. Concordance between inflammation at physical examination and on MRI in patients with early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015 Mar 1;74(3):506–12.
  29. Ranganath VK, Motamedi K, Haavardsholm EA, Maranian P, Elashoff D, McQueen F, et al. Comprehensive appraisal of magnetic resonance imaging findings in sustained rheumatoid arthritis remission: A substudy. *Arthritis Care*

Res. 2015 Jul 1;67(7):929–39.

30. Milà M, Fraile M. Estudios isotópicos en patología reumatológica. Patrones gammagráficos característicos. Vol. 8, Seminarios de la Fundación Española de Reumatología. Ediciones Doyma, S.L.; 2007. p. 213–23. A
31. Weissberg DL, Resnick D, Taylor A, Becker M, Alazraki N. Rheumatoid arthritis and its variants: Analysis of scintigraphic, radiographic, and clinical examinations. *Am J Roentgenol*. 1978 Nov 23 [;131(4):665–73.
32. Radiolabelled white blood cell imaging in arthritis. Is it a... : *Nuclear Medicine Communications*.
33. Anzola Fuentes LK, Cortés Germán GH, Niño ME. Hallazgos gammagráficos en manos de población adulta, sin patología osteoarticular, bajo un análisis semicuantitativo. *Rev Colomb Reumatol*. 2017 Jan 1 [;24(1):25–31.
34. Koski JM, Anttila P, Hämäläinen M, Isomäki H. Hip joint ultrasonography: Correlation with intra-articular effusion and synovitis. *Rheumatology*. 1990 Jun;29(3):189–92.
35. Lund PJ, Heikal A, Maricic MJ, Krupinski EA, Willia CS. Ultrasonographic imaging of the hand and wrist in rheumatoid arthritis. *Skelet Radiol A J Radiol Pathol Orthop*. 1995;24(8):591–6.
36. Alasaarela E, Leppilahti J, Hakala M. Ultrasound and operative evaluation of arthritic shoulder joints. *Ann Rheum Dis*. 1998;57(6):357–60.
37. Backhaus M, Kamradt T, Sandrock D, Loreck D, Fritz J, Wolf KJ, 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):1232–45.
38. van Holsbeeck M, van Holsbeeck K, Gevers G, Marchal G, van Steen A, Favril A, et al. Staging and follow-up of rheumatoid arthritis of the knee. Comparison of sonography, thermography, and clinical assessment. *J Ultrasound Med*. 1988 Oct 1;7(10):561–6.
39. Ultrasonography in arthritis of the knee. A comparison with MR imaging
40. Jacobson JA, Andresen R, Jaovisidha S, De Maeseneer M, Foldes K, Trudell DR, et al. Detection of ankle effusions: Comparison study in cadavers using

- radiography, sonography, and MR imaging. *Am J Roentgenol.* 1998;170(5):1231–8.
41. Rizzo C, Ceccarelli F, Gattamelata A, Vavala C, Valesini G, Iagnocco A. Ultrasound in rheumatoid arthritis. Vol. 15, *Medical Ultrasonography. Med Ultrason*; 2013. p. 199–208.
  42. Tan YK, Conaghan PG. Imaging in rheumatoid arthritis. Vol. 25, *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology. Best Pract Res Clin Rheumatol*; 2011. p. 569–84.
  43. Naredo E, Bonilla G, Gamero F, Uson J, Carmona L, Laffon A. Assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: A comparative study of clinical evaluation with grey scale and power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis.* 2005 Mar;64(3):375–81.
  44. Ozgocmen S, Ozdemir H, Kiris A, Bozgeyik Z, Ardicoglu O. Clinical evaluation and power Doppler sonography in rheumatoid arthritis: Evidence for ongoing synovial inflammation in clinical remission. *South Med J.* 2008 Mar;101(3):240–5.
  45. Kamel SR, Sadek HA, Mohamed FA, Osman HM. Role of ultrasound disease activity score in assessing inflammatory disease activity in rheumatoid arthritis patients. *Egypt Rheumatol.* 2018 Jan 1;40(1):1–5.
  46. Rahmani M, Chegini H, Najafizadeh SR, Azimi M, Habibollahi P, Shakiba M. Detection of bone erosion in early rheumatoid arthritis: Ultrasonography and conventional radiography versus non-contrast magnetic resonance imaging. *Clin Rheumatol.* 2010;29(8):883–91.
  47. El-Serougy EM, Eesa NN, El-Azizi HM, Badawi HA. Power Doppler ultrasound in the evaluation of hand joints in rheumatoid arthritis patients in clinical remission: Association with composite index scores and functional status. *Egypt Rheumatol.* 2019 Jan 1;41(1):7–10.
  48. Balsa A, de Miguel E, Castillo C, Peiteado D, Martín-Mola E. Superiority of SDAI over DAS-28 in assessment of remission in rheumatoid arthritis patients using power Doppler ultrasonography as a gold standard. *Rheumatology (Oxford)* 2010 Apr 1;49(4):683–90.

49. D'Agostino MA, Conaghan PG, Naredo E, Aegerter P, Iagnocco A, Freeston JE, et al. The OMERACT Ultrasound Task Force - Advances and priorities. In: *Journal of Rheumatology*. The Journal of Rheumatology; 2009. p. 1829–32.
50. Sciré CA, Montecucco C, Codullo V, Epis O, Todoerti M, Caporali R. Ultrasonographic evaluation of joint involvement in early rheumatoid arthritis in clinical remission: Power Doppler signal predicts short-term relapse. *Rheumatology*. 2009 Sep 1;48(9):1092–7.
51. Gärtner M, Mandl P, Radner H, Supp G, Machold KP, Aletaha D, et al. Sonographic Joint Assessment in Rheumatoid Arthritis: Associations With Clinical Joint Assessment During a State of Remission. *Arthritis Rheum*. 2013 Aug 1;65(8):2005–14.
52. Takase-Minegishi K, Horita N, Kobayashi K, Yoshimi R, Kirino Y, Ohno S, et al. Diagnostic test accuracy of ultrasound for synovitis in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Jan 1;57(1):49–58.
53. Filer A, De Pablo P, Allen G, Nightingale P, Jordan A, Jobanputra P, et al. Utility of ultrasound joint counts in the prediction of rheumatoid arthritis in patients with very early synovitis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar 1 ;70(3):500–7.
54. Fritz J. Magnetic resonance imaging versus ultrasonography for the diagnosis of synovitis in rheumatoid arthritis. Vol. 57, *Rheumatology (United Kingdom)*. Oxford University Press; 2018. p. 5–7.
55. Tattersall GJ. Infrared thermography: A non-invasive window into thermal physiology. Vol. 202, *Comparative Biochemistry and Physiology -Part A: Molecular and Integrative Physiology*. Elsevier Inc.; 2016. p. 78–98.
56. Brenner M, Braun C, Oster M, Gulko PS. Thermal signature analysis as a novel method for evaluating inflammatory arthritis activity. *Ann Rheum Dis*. 2006 Mar;65(3):306–11.
57. Hildebrandt C, Raschner C, Ammer K. An overview of recent application of medical infrared thermography in sports medicine in Austria. *Sensors*. 2010 May
58. Thermographic diagnosis in athletes with patellofemoral arthralgia

59. Martínez-Jiménez MA, Ramirez-GarciaLuna JL, Kolosovas-Machuca ES, Drager J, Gonzalez FJ. Development and validation of an algorithm to predict the treatment modality of burn wounds using thermographic scans: Prospective cohort study. Burmeister DM, editor. PLoS One. 2018 Nov 1;13(11):e0206477.
60. Viitanen SM, Laaksonen AL. Thermography in juvenile rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol. 1987;16(1):91–8.
61. Varjú G, Pieper CF, Renner JB, Kraus VB. Assessment of hand osteoarthritis: Correlation between thermographic and radiographic methods. Rheumatology. 2004 Jul;43(7):915–9.
62. Warashina H, Hasegawa Y, Tsuchiya H, Kitamura S, Yamauchi KI, Torii Y, et al. Clinical, radiographic, and thermographic assessment of osteoarthritis in the knee joints. Vol. 61, Annals of the Rheumatic Diseases. Ann Rheum Dis; 2002. p. 852–4. A
63. de Melo DP, Bento PM, Peixoto LR, Martins SKLD, Martins CC. Is infrared thermography effective in the diagnosis of temporomandibular disorders? A systematic review. Vol. 127, Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology. Mosby Inc.; 2019. p. 185–92.
64. Quality Assurance of Thermal Imaging Systems in Medicine.
65. Influence of Imaging and Object Conditions on Temperature Readings from Medical Infrared Images - Silesian Digital Library
66. Devereaux MD, Parr GR, Page Thomas DP, Hazleman BL. Disease activity indexes in rheumatoid arthritis; a prospective, comparative study with thermography. Ann Rheum Dis. 1985;44(7):434–7.
67. Lerkvaleekul B, Jaovisidha S, Sungkarat W, Chitrapazt N, Fuangfa P, Ruangchaijatuporn T, et al. The comparisons between thermography and ultrasonography with physical examination for wrist joint assessment in juvenile idiopathic arthritis. Physiol Meas. 2017 Apr 27;38(5):691–700.
68. Sanchez BM, Lesch M, Brammer D, Bove SE, Thiel M, Kilgore KS. Use of a portable thermal imaging unit as a rapid, quantitative method of evaluating inflammation and experimental arthritis. J Pharmacol Toxicol Methods. 2008

May;57(3):169–75.

69. Jones B, Hassan I, Tsuyuki RT, Dos Santos MF, Russell AS, Yacyshyn E. Hot joints: myth or reality? A thermographic joint assessment of inflammatory arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2018 Sep 1;37(9):2567–71.
70. RAJAPAKSE C, GRENNAN DM, JONES C, WILKINSON L, JAYSON M. THERMOGRAPHY IN THE ASSESSMENT OF PERIPHERAL JOINT INFLAMMATION—A RE-EVALUATION. *Rheumatology*. 1981;20(2):81–7.
71. Saúl E, Castañeda A. Correlación entre termografía y ultrasonido articular en la determinación de actividad de la artritis reumatoide. 2019 Feb
72. Snehalatha U, Anburajan M, Teena T, Venkatraman B, Menaka M, Raj B. Thermal image analysis and segmentation of hand in evaluation of rheumatoid arthritis. In: 2012 International Conference on Computer Communication and Informatics, ICCCI 2012. 2012.
73. Frize M, Adéa C, Payeur P, Di Primio G, Karsh J, Ogungbemile A. Detection of rheumatoid arthritis using infrared imaging. In: *Medical Imaging 2011: Image Processing*. SPIE; 2011. p. 79620M.
74. Gatt A, Mercieca C, Borg A, Grech A, Camilleri L, Gatt C, et al. A comparison of thermographic characteristics of the hands and wrists of rheumatoid arthritis patients and healthy controls.
75. Ring EFJ, Ammer K. Infrared thermal imaging in medicine. Vol. 33, *Physiological Measurement*. *Physiol Meas*; 2012
76. Akoglu H. User's guide to correlation coefficients. Vol. 18, *Turkish Journal of Emergency Medicine*. Emergency Medicine Association of Turkey; 2018. p. 91–3. A
77. Spearman's Rank-Order Correlation - A guide to when to use it, what it does and what the assumptions are.
78. Moreira DG, Costello JT, Brito CJ, Adamczyk JG, Ammer K, Bach AJE, et al. Thermographic imaging in sports and exercise medicine: A Delphi study and consensus statement on the measurement of human skin temperature. Vol. 69, *Journal of Thermal Biology*. Elsevier Ltd; 2017. p. 155–62.
79. The Glamorgan Protocol for recording and evaluation of thermal images of the

human body

80. Rathore S, Bhalerao S V. Implementation of neuro-fuzzy based portable thermographic system for detection of Rheumatoid Arthritis. In: Global Conference on Communication Technologies, GCCT 2015. Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc.; 2015. p. 902–5.
81. Wasilewska A, Pauk J, Ihnatouski M. Image processing techniques for ROI identification in rheumatoid arthritis patients from thermal images. *Acta Mech Autom.* 2018 Mar 1;12(1):49–53.
82. Jones B, Hassan I, Tsuyuki RT, Dos Santos MF, Russell AS, Yacyshyn E. Hot joints: myth or reality? A thermographic joint assessment of inflammatory arthritis patients. *Clin Rheumatol.* 2018 Sep 1;37(9):2567–71.
83. Pauk J, Wasilewska A, Ihnatouski M. Infrared thermography sensor for disease activity detection in Rheumatoid arthritis patients. *Sensors (Switzerland).* 2019 Aug 2;19(16).
84. Snekhalatha U, Anburajan M, Sowmiya V, Venkatraman B, Menaka M. Automated hand thermal image segmentation and feature extraction in the evaluation of rheumatoid arthritis. *Proc Inst Mech Eng Part H J Eng Med.* 2015 Apr 9;229(4):319–31.
85. BOROJEVIĆ N, KOLARIĆ D, GRAZIO S, GRUBIŠIĆ F, ANTONINI S, NOLA IA. Thermography hand temperature distribution in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Vol. 113, *Periodicum biologorum. Hrvatsko prirodoslovno društvo*; 2011 Nov.
86. Belmonte Serrano MÁ. ¿Es la puntuación DAS28 el método más adecuado para estimar la actividad de la artritis reumatoide? Consideraciones clinimétricas y escenarios de simulación. *Reumatol Clin.* 2008;4(5):183–90.
87. *Measurement in Medicine: The Analysis of Method Comparison Studies on JSTOR*
88. Cherkas LF, Howell K, Carter L, Black CM, Macgregor AJ. The use of portable radiometry to assess Raynaud's phenomenon: a practical alternative to thermal imaging.
89. Spalding SJ, Kent CK, Boudreau R, Enama J, Lunich J, Huber D, et al. Three-

dimensional and thermal surface imaging produces reliable measures of joint shape and temperature: A potential tool for quantifying arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2008 Jan 23;10(1).

90. Hughes M, Wilkinson J, Moore T, Manning J, New P, Dinsdale G, et al. Thermographic abnormalities are associated with future digital ulcers and death in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2016 Aug 1;43(8):1519–22.
91. Ochoa Sangrador C. DISEÑO Y ANÁLISIS EN INVESTIGACIÓN.