

Comportamiento del patrón vascular sinovial de los pacientes con artritis reumatoide activa

Synovial Vascular Pattern Behavior in Patients with Active Rheumatoid Arthritis

Araceli Chico Capote^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-7826-5848>.

Miguel Hernán Estévez del Toro¹ <https://orcid.org/0000-0003-0574-8707>.

Ada Alejandrina Zapata Valdez¹ <https://orcid.org/0000-0001-5570-2876>

Rolando Dayan Puente Carmona¹ <https://orcid.org/0000-0003-4021-5754>.

¹Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana, Cuba.

*Autor para correspondencia: achica1983@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La artritis reumatoide es un trastorno inflamatorio crónico y progresivo que se manifiesta como una poliartritis simétrica de articulaciones pequeñas y grandes. Esta poliartritis puede provocar daño estructural articular y periarticular, así como las consecuencias de la inflamación sistémica.

Objetivo: Identificar si existe asociación de patrones vasculares sinoviales y la actividad global de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal durante el período comprendido entre enero de 2008 y julio de 2012. El universo estuvo constituido por 136 pacientes con artritis reumatoide que mantuvieron dolor e inflamación persistente en una sola articulación por más de tres meses y a quienes se les realizó artroscopia.

Resultados: Los casos en estudio se caracterizaron, predominantemente, por la edad media de 52,4 años; 89 mujeres (84 %); 69 personas de raza blanca (65%) y el tiempo de evolución media de 20,5 años. Las mujeres tuvieron mayor frecuencia de actividades moderada y alta con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,018$). Los vasos rectos fueron más frecuentes en las mujeres, la diferencia con los hombres resultó estadísticamente significativa ($p = 0,026$). La presencia de fibrina evidenció la asociación significativa con la presencia de vasos rectos ($p = 0,028$). Se asoció la presencia de los vasos rectos con el grado de actividad de la enfermedad moderado y alto con un valor de $p = 0,012$.

Conclusiones: El sexo femenino y la presencia de los vasos rectos en pacientes con artritis reumatoide activa tuvieron asociación. El patrón vascular recto se asocia con características macroscópicas de la sinovial, que denotan actividad como la presencia de la fibrina e imágenes en dedos de guante. También, se asoció con más frecuencia a los niveles de actividad moderados y altos, según el índice simplificado de actividad de la artritis reumatoide.

Palabras clave: artritis reumatoide; actividad; morfología vascular.

ABSTRACT

Introduction: Rheumatoid arthritis is a chronic and progressive inflammatory disorder that manifests as a symmetrical polyarthritis of small and large joints. This polyarthritis can cause structural damage to the joint and periarticular tissues, as well as the consequences of systemic inflammation.

Objective: To identify whether there is an association between synovial vascular patterns and overall disease activity in patients with rheumatoid arthritis.

Methods: A descriptive, cross-sectional study was conducted from January 2008 to July 2012. The sample consisted of 136 patients with rheumatoid arthritis who had persistent pain and inflammation in a single joint for more than three months and who underwent arthroscopy.

Results: The study cases were predominantly characterized by a mean age of 52.4 years; 89 women (84%); The patients were 69 Caucasians (65%), with a mean

duration of disease progression of 20.5 years. Women had higher frequency of moderate and vigorous activity, with statistically significant differences ($p < 0.018$). Vasa recta were more common in women; the difference with men was statistically significant ($p = 0.026$). The presence of fibrin evidenced significant association with the presence of vasa recta ($p = 0.028$). The presence of vasa recta was associated with moderate and high disease activity, with a p value of 0.012.

Conclusions: Female sex and the presence of vasa recta were associated in patients with active rheumatoid arthritis. The recta vascular pattern is associated with macroscopic features of the synovium, which denote activity, such as the presence of fibrin and glove-like images. It was also more frequently associated with moderate and high activity levels, according to the Simplified Rheumatoid Arthritis Activity Index.

Keywords: rheumatoid arthritis; activity; vascular morphology.

Recibido: 06/06/2025

Aceptado: 10/06/2025

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica multisistémica de etiología desconocida y naturaleza autoinmune, que afecta predominantemente las articulaciones periféricas de forma simétrica. Si bien se ha avanzado mucho en la comprensión de la fisiopatología de la AR, su etiología continúa siendo desconocida.

El factor de necrosis tumoral (TNF)- α y la interleucina (IL)-6 desempeñan papeles importantes en la patogénesis y el mantenimiento de la inflamación en la AR. La presencia de anticuerpos antipéptidos citrulinados facilita el diagnóstico en pacientes con poliartritis indiferenciada y se asocia con una AR más agresiva.⁽¹⁾

La sinovitis de la artritis reumatoide se caracteriza por un crecimiento incontrolado de los vasos, debido a un desequilibrio entre factores activadores e inhibidores de la angiogénesis. La diferencia entre sinovitis subclínica y sinovitis activa en un paciente con AR puede estar en el aumento de la expresión de ciertos inductores angiogénicos, uno de los cuales podría ser la interleucina (IL) 8, que además tiene efectos quimiotácticos.⁽²⁾

Se ha demostrado que, a pesar de la angiogénesis compensatoria, la sinovial inflamada de la AR es hipóxica. La hipoxia también induce angiogénesis a través del factor inductor de hipoxia (HIF), que provoca la expresión de factor de crecimiento vasculoendotelial (VEGF). Los nuevos vasos permiten la llegada de más leucocitos, que secretan citocinas y factores de crecimiento, y estimulan con ello la hiperplasia sinovial y crean así la necesidad de más nutrientes y oxígeno, lo que incita más angiogénesis. Se crea así un círculo de retroalimentación entre angiogénesis e hiperplasia sinovial.⁽³⁾

Macroscópicamente, la sinovitis de la artritis reumatoide se caracteriza por la formación de vellosidades, que son prolongaciones digitiformes o en racimo, muy vascularizadas. Microscópicamente, se destaca la hiperplasia de la capa de revestimiento, la abundancia de vasos en el estroma sinovial y el gran infiltrado leucocitario. El *pannus* resulta una parte diferenciada de la membrana sinovial de la artritis reumatoide, que exhibe capacidad invasiva sobre el hueso y cartílago locales. El estudio de la angiogénesis en la sinovitis crónica, a través del artroscopio, ha permitido clasificar su morfología vascular y relacionarla con distintos tipos de artritis. Inicialmente, se demostró que más del 80 % de los pacientes con AR de inicio tenía vasos rectos y ramificados (patrón recto); mientras que alrededor del 80 % de los pacientes con artritis psoriásica o artritis reactiva presentaba vasos sinuosos, ingurgitados y en ovillo (patrón tortuoso). En un estudio posterior, se ha visto que el patrón recto es menos prevalente en la AR (49 %) y que se asocia a AR seropositiva (patrón recto: 75 % factor reumatoide positivo; patrón tortuoso: 25 % factor reumatoide positivo).⁽⁴⁾

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal, durante el período comprendido entre enero de 2008 y julio de 2012, en el Servicio de Reumatología del Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” para describir, a través de la artroscopia, el patrón vascular de los pacientes con AR activa.

El universo estuvo constituido por todos los pacientes con AR protocolizados en el Servicio de Reumatología, que mantuvieran dolor e inflamación persistente en una sola articulación por más de tres meses y a quienes se les realizó artroscopia de dicha articulación, para un total de 136 pacientes.

Los criterios de inclusión fueron:

- Pacientes mayores de 19 años
- Todos los pacientes con AR, según la clasificación de la ACR de 1987, que presenten dolor e inflamación de una sola articulación, por más de 3 meses
- No mejoren con el tratamiento habitual

Se establecieron los siguientes criterios de exclusión:

- Antecedentes de trauma en la articulación dolorosa e inflamada
- Anquilosis de la articulación dolorosa e inflamada
- Trastornos de la coagulación no controlados
- Otra enfermedad reumática asociada

La muestra quedó constituida por todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y presentaron actividad de la enfermedad para un total de 106 pacientes.

Técnicas y procedimientos

Se hizo la captación del paciente en la consulta de protocolo de AR, los que presentaban persistencia de una sola articulación dolorosa e inflamada, que no respondieran a los tratamientos habituales para su enfermedad.

Posteriormente, se realizó una revisión exhaustiva de la hoja de protocolo y se buscaron las siguientes variables: edad, sexo, color de la piel, tiempo de evolución de la enfermedad, tratamientos usados e instrumentos que miden la actividad de la enfermedad como el *Simple Disease Activity Index* (SDAI) en el que SDAI = Conteo de articulaciones dolorosas + conteo de articulaciones inflamadas + evaluación global de la actividad de la enfermedad por parte del paciente + Evaluador de la evaluación global de la actividad de la enfermedad + Proteína C reactiva.⁽⁵⁾

Una vez concluido la sumatoria, se puede clasificar al paciente en:

- Remisión se define como una SDAI de $< 3,3$
- Baja actividad de la enfermedad como ≤ 11
- Actividad moderada de la enfermedad como ≤ 26
- Alta actividad de la enfermedad como > 26

Se realizó la artroscopia a todos los pacientes de la muestra en un salón de cirugía ambulatoria. Previamente, se le entregó al paciente el consentimiento informado que leyó cuidadosamente y firmó. Se le explicó todos los pasos del proceder y las bondades que este ofrece para su enfermedad, en general, y su articulación, en particular; todo precedido de un examen físico minucioso y un interrogatorio detallado.

Se procedió a entregar los exámenes necesarios para la investigación; se solicitó la valoración y la consulta por el anestesista. Luego fue valorado en consulta de preoperatorio donde se le confeccionó la historia clínica de cirugía ambulatoria y se realizó el llenado del anuncio operatorio en el que se fijó la fecha del proceder. Se le entregaron por escrito las orientaciones preoperatorias y fue enviado a admisión para oficializar el ingreso ambulatorio para el día de la cirugía.

El día del proceder en cirugía ambulatoria se revisaron todos los documentos y se procedió al cambio de ropa; se trasladó al preoperatorio y se canalizó la vena periférica; luego se llevó al salón en el que se colocó en posición para abordar la articulación. Previo el lavado de esta, asepsia y antisepsia, se coloca la anestesia; se ubicaron los paños y se inició el proceder con un equipo Karl Storz, con un lente de 30° y se inició el examen endoscópico de toda la articulación para después hacer la palpación de todas las estructuras intraarticulares.

El diagnóstico se realizó a través de la observación de la imagen sinovial, y se consideró como patrón aquella morfología vascular predominante, o sea, se dividió el círculo observado en cuatro cuadrantes. Si en tres de los cuadrantes (75 %) existía un predominio de un tipo de formación, este determinaba el patrón y se clasificaron en patrón vascular recto y no rectos, según lo descrito en algunos estudios como los de *Fiocco* y otros,⁽⁶⁾ y *Reece* y otros.⁽⁷⁾

Para minimizar los sesgos inherentes a la observación, esta fue realizada siempre por la autora de esta investigación y su tutora, y llegaron al diagnóstico por consenso.

Se relacionaron los resultados del nivel de actividad y el patrón vascular encontrado para lo cual se crearon tablas de contingencia para su mejor presentación y análisis. Se aplicó la prueba Ji cuadrado de independencia con un $p = 0,05$, para determinar la asociación entre ambas variables.

Las fuentes de información manejadas fueron el interrogatorio del paciente, la observación como fuente primaria y la historia clínica, y el informe operatorio como fuente secundaria. Se creó una base de datos en el SSPS, el cual fue utilizado además para la presentación y análisis de la información, en la cual predominó el análisis descriptivo (números absolutos y porcentajes) determinados por el tipo de investigación realizada.

Resultados

El estudio incluyó 106 pacientes con AR activa, con una edad media de 52,4 años. Del sexo femenino eran 89 enfermas, el 84 % del total de la muestra; 69 de los casos (65 %) eran de color de piel blanco y el tiempo de evolución de la enfermedad de los casos incluidos, de una media de 20,5 años. Estos resultados están expresados en la tabla 1.

Tabla 1 - Caracterización demográfica de la muestra estudiada

Variables		%
Sexo	Femenino / Masculino	89 (84 %) / 17 (16 %)
Color de la piel	Blanca / No Blanca	69 (65 %) / 37 (35 %)
Edad en años Media (DS)	52,4 ± (14,3)	
Tiempo de evolución en años Media (DS)	20,5 ± (10,1)	

Fuente: Base de datos.

Al analizar la asociación del sexo con la actividad (tabla 2), las pacientes del sexo femenino con mayor frecuencia presentaron actividad moderada y alta con diferencias estadísticamente significativa p menor que 0,018.

Tabla 2 - Relación del sexo con la actividad de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide

Sexo	Niveles de actividad SDAI		TOTAL
	Actividad baja	Actividad media o alta	
	(n = 26) No. (%)	(n = 80) No. (%)	
Femenino	18 (69,2)	71 (88,8)	89 (84,0)
Masculino	8 (30,8)	9 (11,3)	17 (16,0)
Total	26 (100,0)	80 (100,0)	106 (100,0)

Nota: Chi cuadrado 5,55; $p = 0,018$.

La tabla 3 muestra como la disposición recta de los vasos fue más frecuente en las pacientes femeninas. La diferencia con los pacientes del sexo masculino resultó estadísticamente significativa $p = 0,026$.

Tabla 3 - Patrón vascular y su relación con el sexo

Patrón vascular			
Sexo	Vasos rectos (n = 74)	No rectos (n = 32)	Total
Femenino	66 (89,2)	23	89 (84,0)
Masculino	8 (10,8)	9 (28,1)	17 (16,0)
Total	74 (100)	32 (100)	106 (100)

Nota: Chi cuadrado = 4,973; $p = 0,026$.

La tabla 4 muestra la asociación entre el patrón vascular y las imágenes sinoviales: dedos de guante y fibrina. Se encontró que fue la presencia de fibrina la que evidenció asociación significativa con la presencia de patrón vascular recto $p = 0,028$.

Tabla 4 - Patrón vascular y su asociación con la presencia de dedos de guantes y fibrina

Patrón vascular			
Dedos de guantes	Vasos rectos (n = 74)	No rectos (n = 32)	Total
Ausente	33 (44,6)	15 (46,9)	48 (45,3)
Presente	41 (55,4)	17 (53,1)	58 (54,7)
Total	74 (100,0)	32 (100,0)	106 (100,0)
Fibrina	Vasos rectos (n = 74)	No rectos (n = 32)	Total
Ausente	42 (56,8)	25 (78,1)	67 (63,2)
Presente	32 (43,2)	7 (21,9)	39 (36,8)
Total	74 (100,0)	32 (100,0)	106 (100,0)

Nota: Prueba exacta de Fisher 0,028.

La relación del nivel de actividad media o alta, medida por SDAI en la artritis reumatoide, con el patrón vascular de vasos rectos fue estadísticamente significativa ($p = 0,012$) (tabla 5).

Tabla 5 - Asociación del nivel de actividad con el patrón vascular

Niveles de actividad por SDAI	Patrón vascular		Total
	Vasos rectos (n = 74)	No rectos (n = 32)	
Actividad baja	13 (17,6)	13 (40,6)	26 (24,5)
Actividad media o alta	61 (82,4)	19 (59,4)	80 (75,5)
Total	74 (100,0)	32 (100,0)	106 (100,0)

Nota: Prueba exacta de Fisher $p = 0,012$.

Discusión

El análisis de los patrones vasculares de la sinovial en pacientes con AR activa pudiera ser de ayuda para definir en un primer momento su asociación con el grado de actividad de la enfermedad, la cual constituye un elemento a tener en cuenta para definir grupos de pacientes con probabilidad de desarrollar enfermedad agresiva, y requerir decisiones terapéuticas más enérgicas.^(8,9)

Este grupo de trabajo resulta pionero en el país en el análisis de los patrones vasculares que adoptan la disposición de los vasos en la sinovial de los pacientes con diferentes tipos de artropatías. En el estudio realizado por *Chico* y otros,⁽¹⁶⁾ estos encontraron que el patrón de disposición recto de los vasos se presentaba en el 94 % de los casos con AR; mientras que los patrones tortuosos o mixtos eran más frecuentes en otras enfermedades como la osteoartritis, las artropatías por depósitos de cristales y, sobre todo, las espondiloartropatías que tienen mayor presencia de patrón tortuoso.

Las observaciones realizadas en el trabajo antes descrito coincide con reportes de otros investigadores que trabajaban en esta línea de investigación como *Fiocco* y otros,⁽⁶⁾ *Reece* y otros⁽⁷⁾ y *Cañete* y otros,⁽⁴⁾ en relación con la asociación de determinados patrones con los diagnósticos de artropatías, con la diferencia que encontraban en una alta asociación de la presencia del patrón recto con la positividad del factor reumatoide, lo cual pudiera sugerir que los patrones rectos pudieran asociarse a una enfermedad más severa.

Las diferencias porcentuales halladas en los diversos reportes sobre este tema pueden estar justificadas por el carácter heterogéneo de la AR, lo cual se hace muy evidente desde el punto de vista clínico, pero que se sustenta sobre una base fisiopatogénica que no escapa a la heterogeneidad.

En este estudio no existieron diferencias entre los grados de actividad de la enfermedad, la edad de los pacientes y el tiempo de evolución. Esto tampoco ocurrió cuando se compararon los pacientes con patrones rectos con los que tenían otros

patrones. La enfermedad muestra niveles de actividad que no tienen asociación con la edad del enfermo.

En relación con el sexo sí existieron diferencias significativas y las pacientes del sexo femenino presentaban mayores niveles de actividad de la enfermedad y se encontraba un mayor número de ellas en las categorías de moderada y alta actividad.

Este mayor nivel de actividad de las mujeres en relación con los hombres ha sido reportado en otras investigaciones y una de las explicaciones pudiera estar conectada con la mayor tendencia de las mujeres al reporte de sintomatología vinculada al dolor que los hombres, incluso cuando se observa la respuesta al tratamiento se aprecia que los índices de actividad mejoran tanto en hombres como en mujeres, pero en ellas persisten valores más elevados.

Sin embargo, es un aspecto que muestra resultados controversiales, pues otros investigadores no detectan las diferencias de los niveles de actividad cuando se comparan los pacientes de diferentes sexos.^(10,11,12)

Se considera de importancia estas interpretaciones que no son objeto de esta investigación, pero deben ser analizadas y tenidas en cuenta, pues la persistencia de los valores altos de actividad asociados a la percepción subjetiva del síntoma dolor, al parecer más reportada en mujeres, pudiera motivar decisiones terapéuticas con medicamentos de mayor agresividad.

Sin embargo, en esta investigación no solo se detectaron diferencias en los grados de actividad entre uno y otro sexos, sino también al analizar los patrones vasculares se revelaron diferencias significativas en cuanto a la presencia del patrón vascular recto en un número mayor de pacientes femeninas con AR y que hizo reflexionar que el patrón vascular recto presente, con más frecuencia en mujeres, se pudiera asociar a la mayor persistencia de la actividad inflamatoria y, por tanto, asociarse a una afección más agresiva.

Estudios previos han asociado la existencia de los patrones vasculares rectos con el desarrollo de una artritis más erosiva, que está provocada por la persistencia de

la actividad inflamatoria, lo cual ocurre de manera más frecuente en los casos que tienen patrón recto, que en los que predomina el patrón no recto.^(4,13)

Aunque en esta investigación no se analizó la asociación de la presencia del factor reumatoide con la actividad y con los patrones vasculares, en otro estudio realizado también por *Chico* y otros,⁽¹⁴⁾ en 2004, detectaron que de 16 pacientes con AR y la presencia de patrones vasculares rectos de 14 de ellos tenía factor reumatoide positivo.

Por esto se consideró que pudiera estar unido lo ya establecido de más severidad de la enfermedad, cuando está presente el factor reumatoide, a la presencia de una disposición recta de los vasos en la sinovial reumatoide.^(14,15)

El análisis de las características macroscópicas de la sinovial que se han asociado en el caso de las artropatías inflamatorias indiferenciadas a una mayor probabilidad de confirmación ulterior del diagnóstico de AR como es el caso de los depósitos de fibrina.⁽¹⁶⁾ En este estudio se asociaron de manera significativa con la presencia del patrón vascular recto, lo cual se supone que sea un indicador que denota la presencia de un proceso inflamatorio intenso.

En esta investigación se encontró una asociación entre la presencia de depósitos de fibrina y la disposición recta de los vasos en la sinovial, en cuanto a la visualización artroscópica de la articulación reportó que las vellosidades estuvieron presentes en todos los casos, lo que refuerza la hipótesis de que los vasos rectos están presentes en los procesos inflamatorios activos.

Algunos investigadores, desde hace ya algunos años, han estimado que una exudación de fibrina incrementada debe hacer considerar a un artroscopista la presencia de un proceso inflamatorio intenso y, una vez excluido el diagnóstico de infección, cobra gran fuerza la posibilidad de que se trate de una AR.⁽¹⁷⁾

La presencia de diversos patrones de disposición de los vasos en la sinovial de pacientes con AR se ha asociado a diferentes expresiones de mediadores angiogénicos en la sinovial de estos enfermos, dentro de ellos, principalmente, el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), el factor transformador del crecimiento (TGF- β), entre otros, que han sido asociados también al proceso de

destrucción articular que ocurre en pacientes con AR, unidos al factor de necrosis tumoral, las interleucina-1 y interleucina-18.

Investigadores han encontrado una asociación de más elevados niveles en la sinovial de VEGF en pacientes con patrones vasculares rectos que en pacientes con AR y patrones mixtos y, por otra parte, han identificado valores más altos de TGF- β en pacientes con patrón tortuoso.^(17,18)

Son reportes interesantes al tener en cuenta que existen indicadores que le confieren propiedades antiinflamatorias al TGF- β y al estar asociada su presencia a un patrón vascular tortuoso, por lo que su identificación pudiera identificar un grupo de pacientes con un supuesto mejor resultado clínico con los tratamientos, o pacientes que requerirían menor intensidad en el tratamiento.⁽¹⁹⁾

Como conclusión, el patrón vascular recto se asocia con características macroscópicas de la sinovial que denotan actividad como es la presencia de fibrina que une las vellosidades, y se asocia a niveles moderados y altos de actividad determinados por el índice simplificado de actividad de la artritis reumatoide.

Referencias bibliográficas

1. Díaz-González F, Hernández-Hernández M. Rheumatoid Arthritis. Med Clin (Barc). 2023;161(12):533-42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2023.07.014>
2. Kraan M, Patel D, Haringman J, Smith M, Weedon H, Ahern M, *et al.* The Development of Clinical Signs of Rheumatoid Synovial Inflammation is Associated with Increased Synthesis of The Chemokine CXCL8 (interleukin-8). Arthritis Res. 2001;3(1):65-71. DOI: <https://doi.org/10.1186/ar141>
3. Stevens C, Blake D, Merry P, Revell P, Levick J. A Comparative Study by Morphometry of the Microvasculature in Normal and Rheumatoid Synovium. Arthritis Rheum. 1991;34(12):1508-13. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.1780341206>
4. Cañete J, Rodríguez J, Salvador G, Gómez-Centeno A, Muñoz-Gómez J, Sanmartí R. Diagnostic Usefulness of Synovial Vascular Morphology in Chronic Arthritis. A

Systematic Survey of 100 Cases. *Semin Arthritis Rheum*. 2003;32(6):378-87. DOI: <https://doi.org/10.1053/sarh.2002.50004>

5. Studenic P, Aletaha D, de Wit M, Stamm T, Alasti F, Lacaille D, *et al*. American College of Rheumatology/EULAR Remission Criteria for Rheumatoid Arthritis: 2022 Revision. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):74-80. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223413>

6. Fiocco U, Cozzi L, Chieco-Bianchi F, Rigon C, Vezzù M, Favero E, *et al*. Vascular Changes in Psoriatic Knee Joint Synovitis. *J Rheumatol*. 2001 [acceso 10/06/2025];28(11):2480-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11708422/>

7. Reece R, Canete J, Parsons W, Emery P, Veale D. Distinct Vascular Patterns of Early Synovitis in Psoriatic, Reactive, and Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*. 1999;42(7):1481-4. DOI: [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199907\)42:7<1481::AID-ANR23>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199907)42:7<1481::AID-ANR23>3.0.CO;2-E)

8. Boers M, Kostense P, Verhoeven A, van der Linden S. COBRA Trial Group. Combinatie Therapie Bij Reumatoïde Artritis. Inflammation and Damage in An Individual Joint Predict Further Damage in That Joint in Patients with Early Rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:2242–6. DOI: [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200110\)44:10<2242::AID-ART386>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200110)44:10<2242::AID-ART386>3.0.CO;2-F)

9. Smolen J, Van Der Heijde D, St Clair E, Emery P, Bathon J, Keystone E, *et al*. Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset (ASPIRE) Study Group. Predictors of Joint Damage in Patients with Early Rheumatoid Arthritis Treated with High-Dose Methotrexate with or without Concomitant Infliximab: Results from The ASPIRE Trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54(3):702-10. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.21678>

10. Ahlmén M, Svensson B, Albertsson K, Forslind K, Hafström I; BARFOT Study Group. Influence of Gender on Assessments of Disease Activity and Function in Early Rheumatoid Arthritis in Relation to Radiographic Joint Damage. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):230-3. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.2008.102244>

11. Barnabe C, Bessette L, Flanagan C, Leclercq S, Steiman A, Kalache F, *et al.* Sex Differences in Pain Scores and Localization in Inflammatory Arthritis: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol.* 2012;39(6):1221-30. DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.111393>
12. Hallert E, Björk M, Dahlström O, Skogh T, Thyberg I. Disease Activity and Disability in Women and Men with Early Rheumatoid Arthritis (RA): An 8-Year Followup of a Swedish Early RA Project. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(8):1101-7. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.21662>
13. Haringman J, Vinkenoog M, Gerlag D, Smeets T, Zwinderman A, Tak P. Reliability of Computerized Image Analysis for The Evaluation of Serial Synovial Biopsies in Randomized Controlled Trials in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(4):R862-7. DOI: <https://doi.org/10.1186/ar1757>
14. Chico A, Hernán M, Acuña W, Domínguez C, Jiménez R. Imagen artroscópica y biopsia sinovial como ayuda en el diagnóstico de la artritis reumatoidea. *Rev cubana med.* 2004 [acceso 10/06/2025];43:5-6. Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232004000500007&lng=es
15. Emery P. The Dunlop-Dottridge Lecture: Prognosis in Inflammatory Arthritis: The Value of HLA Genotyping and The Oncological Analogy. *J Rheumatol.* 1997;24(7):1436-42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9228150/>
16. Emery P, McInnes I, van Vollenhoven R, Kraan M. Clinical Identification and Treatment of a Rapidly Progressing Disease State in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(4):392-8. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem257>
17. Paus A, Refsum S, Førre O. Histopathologic Changes in Arthroscopic Synovial Biopsies Before and After Open Synovectomy in Patients with Chronic Inflammatory Joint Diseases. *Scand J Rheumatol.* 1990;19(3):202-8. DOI: <https://doi.org/10.3109/03009749009095044>
18. Tak P, Bresnihan B. The Pathogenesis and Prevention of Joint Damage in Rheumatoid Arthritis: Advances from Synovial Biopsy and Tissue Analysis. *Arthritis*

Rheum. 2000;43(12):2619-33. DOI: [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200012\)43:12<2619::AID-ANR1>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200012)43:12<2619::AID-ANR1>3.0.CO;2-V)

19. Kim H, Min H, Kim S, Park W, Park S, Chung D. NKT Cells Promote Antibody-Induced Joint Inflammation by Suppressing Transforming Growth Factor Beta1 Production. J Exp Med. 2005;201(1):41-7. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20041400>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de autores

Conceptualización: Araceli Chico Capote.

Administración del proyecto: Araceli Chico Capote.

Análisis formal: Miguel Hernán Estévez del Toro.

Metodología: Miguel Hernán Estévez del Toro.

Investigación y Recursos: Ada Alejandrina Zapata Valdez.

Supervisión: Rolando Dayan Puente Carmona.

Redacción-revisión y edición: Rolando Dayan Puente Carmona.