

Pregunta 10: En pacientes con Artritis Reumatoide que alcanzaron la remisión clínica, ¿Se debería utilizar la ecografía como método para confirmar la remisión clínica?

Introducción

Para establecer remisión en pacientes con AR se suele se medir la actividad de la enfermedad a través de escalas clínicas tales como: DAS28, SDAI o CDAI; sin embargo, se ha evidenciado que únicamente la evaluación clínica no garantiza la total ausencia de la actividad de la enfermedad. En estudios previos realizados con ecografía, se ha encontrado signos de sinovitis (enfermedad activa) en pacientes considerados en remisión clínica, esto definitivamente podría tener un impacto en la progresión y recaídas de la enfermedad (103).

La ecografía es una técnica imagenológica que ofrece una evaluación más exacta del tejido blando, se usa para el diagnóstico, pronóstico y hasta para la evaluación del objetivo terapéutico en pacientes con AR(104). Su habilidad para detectar sinovitis es comparable a la resonancia magnética, ambas muy superiores a la evaluación clínica(105). Existen dos tipos de ecografía: Ecografía en Escala de Grises y el Doppler de Poder. El primero ofrece una imagen en blanco y negro que permite la visualización de hipertrofia sinovial, mientras que el segundo detecta vascularidad sinovial, lo que permite diferenciar entre sinovitis activa o inactiva(103).

De esta manera, la ecografía, especialmente de tipo Doppler de Poder, se perfila como una técnica importante no solo para catalogar a los verdaderos pacientes en remisión; sino también como una herramienta preventiva de daño a largo plazo, tomando en cuenta la correlación entre sinovitis activa y progresión de daño estructural(97).

Por este motivo el GEG consideró relevante formular esta pregunta para conocer el beneficio de la utilización de la ecografía como método confirmatorio de remisión clínica.

Formulación de la PICO para responder esta pregunta clínica

La presente pregunta clínica abordó la siguiente pregunta PICO:

PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
10	Pacientes con AR y Remisión clínica	Evaluación con Ecografía / Sin evaluación con ecografía	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad y • Especificidad • Articulaciones inflamadas • Recaída • Progresión estructural

Búsqueda de RS para la PICO N°10

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 2**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 3**).

Se encontró que la GPC de NICE 2018 (28) realizó una RS sobre el tópico de nuestra pregunta, pero no respondía a nuestra PICO, precisamente. Por otro lado, se encontraron dos RS de estudios observacionales publicadas como artículos científicos: Han et al 2016 (106) y Nguyen et al 2014 (107).

Resumen de la Evidencia por desenlaces priorizado

Se decidió usar la información de la RS de Nguyen 2014 (107) para el desenlace de prevalencia de sinovitis en pacientes con AR en remisión clínica, y la RS de Han 2016 (106) para el desenlace de recaída o brote y daño estructural o erosión ósea progresiva.

RS de Nguyen 2014 (107) incluyó estudios que definían remisión en base a diversos criterios (DAS28, SDAI, ACR/EULAR, ACR y opinión del médico), pero el más frecuentemente usado fue DAS28 (según tabla 1 de RS). Para la lectura de la ecografía (US), 15 de 19 estudios utilizaron una definición semicuantitativa de 0 – 3 o la definición de OMERACT Y 4 estudios usaron una definición binaria (sinovitis: si / no).

Evidencia por cada desenlace:

PICO 10: Ecografía Doppler positivo vs ecografía Doppler negativo:

- Prevalencia de Sinovitis:
 - Para este desenlace la RS de Nguyen 2014 (107) transformó los desenlaces del US semi cuantitativos en términos binarios; de un puntaje semicuantitativo de >0 o 1 de US escala de gris (GS) a “hipertrofia sinovial” positivo (+) o negativo (-), y la señal de Doppler de poder (PD) como positivo (+) o negativo (-). Reportaron 4 clasificaciones: USGS+, USGS+/PD-, USGS+/PD+ y USGS-/PD-.
 - La prevalencia de sinovitis detectada por US en pacientes con AR en remisión clínica según las 4 clasificaciones fue: 81.8% con USGS+, 40% con USGS+/PD-; 43% con USGS+/PD+ y 15.7% USGS-/PD-.
 - La RS no reporta IC ni la cantidad de estudios evaluados.
 - El GEG no consideró actualizar la RS de Nguyen 2014.

- Recaída o brote en pacientes con remisión clínica
 - Para este desenlace la RS de Han 2016 (106) incluyó 9 estudios con 501 pacientes y un tiempo de seguimiento de 6 a 24 meses.
 - La incidencia de recaída fue mayor en el grupo de PD (+) (102/230=44.3%) en comparación con el grupo de PD (-) (51/271=18.8%). (OR: 4.52 95% IC: 2.61 a 7.84).
 - El estudio hace un análisis por subgrupo según tiempo de seguimiento. De los 9 estudios incluidos 6 tuvieron periodo de seguimiento de por lo menos 1 año, y 3 tuvieron un periodo de menos de 1 año. Encontró que el tamaño del efecto fue significativamente más grande en el grupo del periodo de tiempo de por lo menos un año, en comparación con el grupo de periodo de seguimiento de más de un año. ($I^2 = 84.6\%$, $p = 0.01$)
 - El GEG no consideró actualizar la RS de Nguyen 2016 pues su búsqueda fue reciente (2014).

- Daño estructural o Erosión ósea progresiva en pacientes con remisión clínica
 - Para este desenlace la RS de Han 2016 (106) incluyó 3 estudios con 173 pacientes y un tiempo de seguimiento de 12 a 24 meses.
 - La incidencia de recaída fue mayor en el grupo de PD (+) (24/73=32.8%) en comparación con el grupo de PD (-) (3/100=3%). (OR: 12.8 95% IC: 1.29 a 126.81).

- El GEG no consideró actualizar la RS de Han 2016 pues su búsqueda fue reciente (2014).

PICO 10: Ecografía Escala de Grises positivo vs ecografía Escala de Grises negativo:

- **Recaída o brote en pacientes con remisión clínica**
 - Para este desenlace la RS de Han et al 2016 (108) incluyó 4 estudios con un tiempo de seguimiento de 6 a 24 meses. El punto de corte para sinovitis fue mayor o igual a grado 1.
 - La incidencia de recaída en el grupo de EG (+) fue mayor que en el grupo de EG (-). (OR: 3.69 95% IC: 1.71 a 7.93).

Certeza de la Evidencia Evaluada

Según la valoración de la certeza de la evidencia de los desenlaces críticos, se determinó que la certeza global de la evidencia para esta recomendación fue MUY BAJA (**Anexo N° 5**)

De la evidencia a la recomendación

Para la emisión de la recomendación se siguieron los Marcos EtD (Evidence To Decision) según la metodología GRADE: (**Anexo N° 5**)

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la Recomendación:** El GEG consideró el beneficio que supone la utilización de ecografía con Doppler de poder como método confirmatorio en términos de prevención de recaída y daño articular al detectar actividad de enfermedad que con la evaluación clínica no se podría detectar, adicionalmente tomó en cuenta la valoración positiva de los pacientes por confirmar su diagnóstico y la relativa aceptabilidad y aplicabilidad de la intervención, por lo que se decide emitir una **recomendación a favor**.
- **Fuerza de la Recomendación:** El GEG toma en cuenta que la evidencia presentada es indirecta, porque no responde la PICO, y de muy baja certeza y los recursos necesarios son moderados por lo que se emite una **recomendación condicional**.

Planteamiento y justificación de puntos de BPC:

- El GEG consideró necesario establecer puntos de BPC en relación a la técnica ecográfica basándose en recomendaciones de EULAR (109) , así como las definiciones de fluido sinovial, hipertrofia sinovial y tenosinovitis, desarrolladas por OMERACT(110).

Tabla 4: Definiciones de hallazgos (110)

Hallazgo	Definición
Fluido sinovial	Material intraarticular hipoecoico o anecoico anormal (relativo a la grasa subdérmica, pero a veces puede ser isoecoico o hiperecoico) que es desplazable y compresible, pero que no muestra señal Doppler.
Hipertrofia sinovial	Hipoecoico anormal (en relación con la grasa subdérmica, pero a veces puede ser tejido intraarticular isoecoico o hiperecoico) que no es desplazable y poco compresible y que puede presentar señal Doppler.
Tenosinovitis	Tejido engrosado hipoecoico o anecoico con o sin líquido dentro de la vaina del tendón, que se observa en 2 planos perpendiculares y que puede presentar una señal Doppler.

- Así mismo, considero importante señalar las articulaciones a examinar en la evaluación ecográfica basándose en los parámetros de la escala US7 desarrollada por Backhaus et al (111), en la que menciona siete articulaciones: muñeca, segunda (2ª) y tercera (3ª) metacarpofalángicas, segunda (2ª) y tercera (3ª) falanges proximales y segunda (2ª) y quinta (5ª) metatarso falángicas del lado dominante en las que se detecta más frecuentemente sinovitis. Según estimaciones, debería tomar entre 10 a 20 minutos realizarla.
- El GEG, en base a su experiencia señaló que para la evaluación de actividad de la enfermedad se buscará sinovitis en las articulaciones mencionadas y se tomará en cuenta la escala semicuantitativa propuesta por OMERACT (104, 112, 113) para cada articulación, donde valores iguales o mayores a uno (Grado 1) se considerarán positivos para actividad de enfermedad, descartando de remisión.
- A pesar de la limitada evidencia en cuanto a ultrasonido en escala de grises y sus puntos de corte para definir remisión, el GEG considero importante no descartar su utilidad en la identificación de sinovitis subclínica en base a las definiciones y escala semicuantitativa (grados 0 - 3) propuestas por OMERACT (113) y presentadas en las tablas 3 y 4. De esta manera, el GEG en base a consenso, señala que la evaluación ecográfica debería incluir a la escala de grises y que el hallazgo de sinovitis de grado mayor o igual a 1 debe ser considerado como sinovitis positiva y tomarse en cuenta en la confirmación de remisión.

Tabla 5: Definiciones de grados de severidad(113)

Grado / Puntaje	Doppler	Escala de Grises
Grado 0 (normal)	No señal Doppler	Sin hipertrofia sinovial independientemente de la presencia de derrame.
Grado 1 (mínimo)	Hasta tres puntos Doppler individuales, o hasta un punto confluyente y dos puntos simples, o hasta dos puntos confluentes.	Hipertrofia sinovial hipoecoica mínima hasta el nivel de la línea horizontal conectando las superficies óseas entre la cabeza metacarpiana y la falange proximal.
Grado 2 (moderado)	> Grado 1 pero <50% de señales Doppler en el fondo de escala de grises total	Hipertrofia sinovial hipoecoica moderada que se extiende más allá de la línea de la articulación, pero con la superficie superior cóncava (curvada hacia abajo) o hipertrofia que se extiende más allá de la línea de la articulación, pero con la superficie superior plana.
Grado 3 (severo)	= > Grado 2 o > 50% del fondo total en escala de grises	Hipertrofia sinovial hipoecoica severa con o sin derrame que se extiende más allá la línea de unión, pero con la superficie superior convexa (curvada hacia arriba).

Formulación de las Recomendaciones y puntos de BPC

PICO 10

Recomendación:

- En pacientes con Artritis Reumatoide, se sugiere realizar ecografía articular tipo Doppler para confirmar remisión.

Recomendación Condicional a favor

Certeza de la evidencia: Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)

Puntos de BPC:

- En la evaluación ecográfica de pacientes con Artritis Reumatoide en remisión clínica se debería utilizar las técnicas ecográficas recomendadas por EULAR y las definiciones de líquido sinovial, hipertrofia sinovial y tenosinovitis, desarrolladas por OMERACT.
- En la evaluación ecográfica de pacientes con Artritis Reumatoide en remisión clínica se debe considerar al menos 7 articulaciones: muñeca, 2º y 3º metacarpofalángicas, 2º y 3º falanges proximales y 2º y 5º MTF del lado dominante, según la escala US7.
- Para la determinación de actividad de enfermedad se debe utilizar la escala semicuantitativa (grado 0 a 3) propuesta por OMERACT que se presenta en la tabla 5 y considerar positivo cuando que el puntaje obtenido en la evaluación sea ≥ 1 .
- La evaluación ecográfica, debe incluir ecografía en escala de grises y el hallazgo de sinovitis de grado mayor o igual a 1 debe según la escala semicuantitativa propuesta por OMERACT que se presenta en la tabla 5, debe ser considerado como sinovitis positiva y tomarse en cuenta en la confirmación de remisión.