



RADIOGRAFÍA SIMPLE Y ARTRITIS REUMATOIDE. LECTURA SISTEMÁTICA DE LA PROGRESIÓN RADIOLÓGICA Y APLICACIONES

MÍRIAM ALMIRALL-BERNABÉ, JOAN MAYMÓ-GUARCH Y JORDI CARBONELL-ABELLÓ

Servicio de Reumatología. Hospital del Mar. Barcelona. España.

RESUMEN

La artritis reumatoide (AR) se caracteriza por una inflamación crónica de las articulaciones que conduce a la destrucción del cartilago y el hueso. La radiología simple es el método estándar para evaluar la progresión del daño estructural y para establecer la eficacia de los nuevos fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME). Debido a la importancia de la progresión radiológica en la determinación de resultados a largo plazo sería deseable disponer de un método estandarizado y sistemático para evaluar y cuantificar la progresión del daño radiológico causado por la AR. Presentamos una revisión exhaustiva de radiografía simple en la AR que incluye: los diversos métodos de evaluación radiológica y sus desventajas, la metodología de lectura y las pautas para la presentación de resultados, los principales ensayos clínicos que evalúan la progresión de la enfermedad y la eficacia de los diferentes tratamientos y la hipótesis de reparación del daño estructural.

Palabras clave: Artritis reumatoide. Radiografía simple. Progresión radiológica.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is characterized by a chronic inflammation of the joints which leads to the destruction of cartilage and bone. Plain film radiography is the standard method for evaluating disease progression and for establishing the efficacy of new disease modifying antirheumatic drugs (DMARD). Because of the importance of radiographic progression in determining long term outcomes, a standardized, systematic method to evaluate and quantify the amount and progression of radiographic damage caused by RA is desirable. An exhaustive review of the plain radiology in RA is presented and include: the different radiographic scoring methods and their disadvantages, the methods of reading films and the guidelines for presentation of results, the main clinical trials that evaluate disease progression and the efficacy of the different agents in the treatment of RA and the hypothesis that repair of structural damage can occurs.

Key words: Reumathoid arthritis. Plain film radiography. Radiographic progression.

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) se caracteriza por una intensa reacción inflamatoria crónica en la membrana sinovial. Con el tiempo esta sinovitis puede producir lesiones estructurales, articulares (erosiones óseas y destrucción del cartilago) y tendinosas, que conducen a una incapacidad funcional. El objetivo ideal de cualquier tratamiento es la supresión de la inflamación y evitar el daño estructural. Por ello, la eficacia de los diferentes tratamientos se mide por la respuesta clínica (índices de actividad), pero sobre todo por la progresión del daño

estructural, evaluada mediante radiología simple utilizando los diferentes métodos de evaluación radiológica descritos en la actualidad.

En la última década, uno de los cambios más relevantes en el abordaje de la AR ha sido la importancia del diagnóstico y tratamiento precoz. La evaluación del paciente con AR se realiza de forma sistematizada y objetiva e incluye parámetros clínicos, biológicos y técnicas de imagen. La radiografía simple convencional de manos y pies está considerada como el método estándar para evaluar la progresión del daño articular en la AR y se ha utilizado



en múltiples estudios para establecer la eficacia de los nuevos fármacos modificadores de la enfermedad¹⁻³.

Se utilizan radiografías de manos y pies porque el daño estructural en la AR se detecta, en la mayoría de los casos, inicialmente en sus articulaciones⁴ y porque la presencia de erosiones o la disminución del espacio articular en manos y pies se correlaciona con el grado de afección de otras articulaciones⁵⁻¹⁰.

El objetivo de esta publicación es realizar una revisión bibliográfica exhaustiva de los principales aspectos de la evaluación radiológica en pacientes con AR, incluyendo: los diferentes métodos o índices de evaluación radiológica descritos y sus ventajas e inconvenientes, las metodologías de lectura y presentación de los resultados, los principales estudios clínicos que evalúan la progresión de la enfermedad y la eficacia de los diferentes tratamientos, y las hipótesis de reparación del daño estructural.

MÉTODOS DESCRITOS DE EVALUACIÓN RADIOLÓGICA EN LA ARTRITIS REUMATOIDE

Es necesario un método estandarizado y sistemático para evaluar y cuantificar la progresión del daño radiológico causado por la AR y actualmente disponemos de varios métodos de evaluación radiológica que difieren en las articulaciones examinadas y en el sistema de evaluación¹⁻³. Se dividen en dos grupos: globales y detallados^{10,11}. Los globales realizan una valoración conjunta de todas las lesiones: asignan un índice articular que incluye todas las anomalías. El más usado es la modificación del índice de Larsen por Scott et al. Los detallados realizan una valoración independiente de las lesiones: atribuyen índices al menos a dos variables separadas para cada articulación evaluada. Los más usados son el índice de Sharp y sus modificaciones.

El primer método de evaluación radiológica se describió en 1949 por Steinbrocker que no individualizaba articulaciones y asignaba 4 grados según osteopenia, erosiones, disminución del espacio articular, alineación y anquilosis³.

El método de Larsen original, descrito en 1977, evaluaba todas las articulaciones de las extremida-

des y por tanto no era práctico¹². En 1986, Scott et al⁶ mostraron que había una estrecha correlación entre el índice total de las articulaciones de las manos y el índice total de las otras articulaciones. Por ello, en la modificación de Scott et al, descrita en 1995, se evaluaban sólo las articulaciones de las manos^{13,14}. A cada articulación se le asignaba una puntuación de 0 a 5 según: inflamación de los tejidos blandos, osteopenia periarticular, disminución del espacio articular y número y tamaño de las erosiones.

El método original de Sharp, descrito en 1971, fue el primero que atribuyó índices separados para evaluar erosiones (rango de 0 a 5 para cada área) y disminución del espacio articular (rango de 0 a 4). Evaluaba 29 áreas en cada mano para erosiones y 27 para disminución del espacio articular¹⁵.

Posteriormente, Sharp et al (1985) identificaron 17 áreas para evaluar erosiones y 18 para la disminución del espacio articular (aquellas que más frecuentemente se afectan en la AR y en las que se demostró una menor variabilidad intra e inter-observador)¹⁶.

En 1989, Van der Heijde et al¹⁷ añadieron la evaluación de las articulaciones de los pies, modificaron sutilmente el número de articulaciones evaluadas y la escala de puntuación y agregaron la evaluación de los trastornos de la alineación (incluidos en el índice de disminución del espacio articular). Para las erosiones evaluaron 16 áreas en cada mano (rango de 0 a 5) y 6 en cada pie (rango de 0 a 10) y para la disminución del espacio articular 15 áreas en cada mano y 6 en cada pie (rango de 0 a 4 para ambos)¹⁸.

En general, todos los métodos presentan una fiabilidad de aceptable a buena y una suficiente sensibilidad al cambio, aunque los últimos estudios clínicos utilizan más el índice de Sharp y sus modificaciones¹⁹.

Se han realizado algunos estudios de comparación de los diferentes métodos. Un estudio realizado por Wassenberg en 1998 comparó los métodos de Larsen, Ratinger, Sharp y Van der Heijde y mostró que la reproducibilidad era menor en el método de Larsen y mayor en el de Van der Heijde y que la precisión era mejor en los dos métodos detallados que en los globales²⁰. En otro reciente estudio se com-

pararon el método de Larsen/Scott y el de Sharp/Van der Heijde mostrando que cuando se comparaban pacientes individuales el método de Van der Heijde tenía mayor precisión y era más sensible al cambio²¹.

VENTAJAS E INCONVENIENTES DE LA RADIOGRAFÍA SIMPLE Y LOS MÉTODOS DE EVALUACIÓN RADIOLÓGICA

Hay diversas ventajas e inconvenientes de la utilización de las radiografías simples de manos y pies en los estudios clínicos. Las principales ventajas son el coste económico y la universalidad en todos los centros, que nos permiten visualizar el hueso con gran resolución y nos proporcionan imágenes de muchas articulaciones de una sola vez. Los principales inconvenientes son que no permiten visualizar tejidos blandos y que vemos una imagen anatómica de tres dimensiones en sólo dos.

También los diferentes métodos de evaluación radiológica descritos tienen sus ventajas y desventajas. La principal ventaja es que si se utilizan lectores entrenados y una metodología estandarizada la técnica puede ser aplicable y reproducible en muchos estudios clínicos y representa una variable objetiva de evolución o de respuesta a un determinado tratamiento.

Los principales inconvenientes de estos métodos fueron muy bien descritos en un artículo de Wasenberg y Rau²², publicado en 1995: *a)* no se incluyen todas las alteraciones morfológicas atribuibles a la AR (aumento de partes blandas, osteopenia yuxtaarticular o quistes subcondrales); *b)* no se valora la calidad de la imagen ni los cambios de proyección o posición que puedan enmascarar o sobrevalorar algunas alteraciones; *c)* la extensión de un hallazgo patológico en una radiografía no se corresponde exactamente con el índice asignado porque no se refleja con exactitud el cambio radiológico (poca sensibilidad al cambio). Se tiende a dar más valor a pequeños cambios en estadios más tempranos que a cambios mayores en estadios más avanzados, dando lugar al efecto techo; *d)* si existe luxación o subluxación de una articulación que cubre la superficie cortical no es posible detectar correctamente cambios erosivos; *e)* no está bien establecida la actitud que se debe seguir en las articulaciones operadas, y *f)* los métodos establecidos no

reconocen ni evalúan probables fenómenos de curación: esclerosis, corticación de la región erosionada, recubrimiento de erosiones y remodelado, y reconstrucción de la estructura normal.

En conclusión, aunque los métodos existentes son perfeccionables, nos permiten evaluar de forma objetiva y reproducible la evolución del daño estructural en la AR.

METODOLOGÍA DE LECTURA Y PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS

Proyección

Las radiografías simples de manos y pies se obtienen en proyección posteroanterior. Se han probado otras proyecciones alternativas pero se han desechado por las dificultades técnicas de reproducibilidad¹.

Lectores y fiabilidad inter e intraobservador

Aparte de los diferentes métodos de evaluación radiológica es muy importante la técnica de lectura de estas radiografías y la variabilidad inter e intraobservador.

En los diferentes estudios se han asignado uno o dos observadores para leer cada radiografía pero el uso de dos lectores reduce la variabilidad y el error de medida². Es imprescindible un correcto y extenso entrenamiento previo en la lectura radiológica según un método determinado para conseguir una alta fiabilidad inter e intraobservador. En los estudios ERA, ATTRACT y otros previos se reportan coeficientes de correlación intraclase interobservador mayores o iguales a 0,85 e intraobservador entre 0,91 y 0,97²³. En cada estudio se deben presentar estos coeficientes específicos como control de calidad.

Dado que el proceso de entrenamiento es lento y la lectura de las radiografías consume tiempo, es interesante centralizar la lectura y el análisis de los resultados en estudios multicéntricos en centros con lectores preparados, dado que así se reduce también la variabilidad interobservador. La creciente digitalización de las imágenes radiográficas en dis-



tintos centros y la comunicación de estas imágenes pueden facilitar estas lecturas centralizadas.

Secuencia de lectura

Los diferentes métodos de evaluación radiológica se pueden utilizar en estudios transversales para determinar la gravedad de la evolución de la AR en función del tiempo, pero sobre todo para determinar la evolución (progresión) de las lesiones estructurales en estudios longitudinales comparando diferentes tratamientos. En este último caso, la secuencia en que se leen las radiografías es importante. Existen 3 métodos básicos: lectura simple, lectura a pares sin conocer la secuencia temporal o a pares conociendo la secuencia cronológica²⁴.

Un estudio de un año de seguimiento, realizado por Ferrara et al²⁵, concluyó que la lectura a pares sin conocer el orden cronológico es la mejor para evaluar la eficacia de un tratamiento, pero no obstante un estudio a 3 años, realizado por Van der Heijde et al²⁴, mostró que la lectura a pares en orden cronológico nos da una valoración más sensible del daño articular.

Se considera que la lectura a pares en orden cronológico comporta un menor error de medida pero introduce el sesgo del lector, basado en la expectativa de un mayor daño con el tiempo y el método de lectura a pares aleatorizado comporta un menor sesgo del lector pero también un mayor error de medida².

Presentación de los resultados

En el año 2002, Van der Heijde et al^{26,27} establecieron una guía preliminar de presentación de los resultados radiológicos en los estudios clínicos que incluye: realización de radiología de manos y pies en proyección posteroanterior, evaluación de las erosiones y la disminución del espacio articular, utilización de la diferencia mínima detectable como control de calidad, preferiblemente 2 o más observadores para la lectura de las radiografías (para valorar el acuerdo interobservador se utilizan los coeficientes de correlación intraclase y la diferencia mínima detectable), presentación en números absolutos de los resultados, utilización del índice total como medida principal (suma del índice de

erosión y de disminución del espacio articular), un análisis principal que consiste en la valoración conjunta del grupo de pacientes (se reporta el cambio medio en el índice total en forma de media $\pm$ desviación estándar) y un análisis secundario que mide la proporción de pacientes con progresión media $> 0,5$ si los resultados se presentan en forma de media del índice de 2 o más observadores, y la proporción de pacientes con progresión mayor al valor de la diferencia mínima detectable⁹.

Todo sistema de puntuación subjetiva conlleva inherente un error de medida. La diferencia mínima detectable representa el error de medida radiográfica de la progresión de la enfermedad y determina la diferencia mínima que debe existir entre dos radiografías para considerar que la enfermedad ha progresado²⁸. Se calcula mediante el método de Bland y Altman, que se basa en representar gráficamente la diferencia entre los pares de valores obtenidos por cada observador frente a su valor medio. En cada estudio debería determinarse la diferencia mínima detectable y comunicarse (tabla 1).

También se pueden presentar los resultados de los diferentes estudios clínicos mediante los diagramas de probabilidad acumulativa, tal como nos proponen Landewé y Van der Heijde²⁹ y Van der Heijde et al³⁰ en dos recientes artículos. Los diagramas consisten en una distribución gráfica de las proporciones acumuladas observadas (eje X) frente a los diferentes valores del índice radiológico (eje Y) y permiten observar todos los datos individuales de todos los pacientes, ilustrados de manera continua, y dan una interpretación más completa de los datos, permitiendo entender en una simple visualización la coherencia de todos los resultados.

ESTUDIOS DE DAÑO ARTICULAR Y PROGRESIÓN DE ENFERMEDAD EN LA ARTRITIS REUMATOIDE

Algunos estudios han utilizado los métodos de evaluación radiológica para valorar la progresión en el tiempo del daño estructural en la artritis reumatoide, obteniendo diferentes resultados. Mientras que algunos autores hallaron índices de progresión mayores durante los años iniciales, otros evidenciaron una progresión constante y lineal durante todo el curso de la enfermedad. Esta progresión del daño

Tabla 1 >

Guía preliminar
de presentación de resultados
en los estudios clínicos que miden
la progresión radiológica,
Van der Heijde 2002

1. Realización de radiografías simples de manos y pies en proyección posteroanterior
2. Evaluación de las erosiones y la disminución del espacio articular
3. Utilización de la diferencia mínima detectable y los coeficientes de correlación intraclase, inter e intraobservador, como control de calidad
4. Dos o más observadores para la lectura de radiografías
5. Presentación de los resultados en números absolutos
6. Utilización del índice total como medida principal
7. Utilización de sus componentes como medida secundaria (índice de erosión y de disminución del espacio articular)
8. Análisis principal: valoración conjunta del grupo de pacientes.
Reportado como cambio medio en el índice total (media $\pm$ desviación estándar)
9. Análisis secundario: proporción de pacientes con progresión mayor a un valor de corte:
0,5 si se utilizan 2 observadores
Diferencia mínima detectable

estructural no refleja la historia natural de la AR sino más bien la evolución durante el tratamiento. Sin embargo, dado que la mayoría de los estudios se realizó antes de la introducción de las terapias más agresivas, se considera que representan la progresión “natural” de la enfermedad.

No se puede comparar directamente los resultados por el diferente diseño de los estudios y la variedad de las muestras de pacientes evaluadas.

Van der Heijde et al³¹ realizaron un seguimiento radiológico durante 3 años a 147 pacientes con AR precoz observando que el índice de progresión radiológica fue significativamente mayor en el primer año que en el segundo y el tercero. Plant et al⁷ también hallaron, en un estudio de 8 años de seguimiento, que gran parte de las articulaciones empieza a erosionarse durante los primeros 2 años de la enfermedad. En otro estudio prospectivo que siguió a 183 pacientes con AR precoz durante un período de 10 años se objetivó que el índice de pro-

gresión de la enfermedad era 3 veces mayor durante los 2 años iniciales comparado con los años posteriores³².

Estos resultados difieren de los hallados en un estudio concluido en 1998 por Wolfe y Sharp³³ en una cohorte de 256 pacientes con AR precoz seguidos durante 19 años. Detectaron una progresión radiológica constante y lineal durante el curso de la enfermedad que no fue mayor en estadios precoces. Hulsmans et al⁸ también observaron en un estudio longitudinal prospectivo con seguimiento radiológico anual durante 6 años en 502 pacientes con AR precoz que el daño radiológico progresa de forma constante y lineal durante el curso de la enfermedad. También determinaron que el índice de progresión de nuevas articulaciones dañadas disminuía mientras que el índice de progresión de las articulaciones ya afectadas aumentaba durante el seguimiento. Esto indica que la progresión se produce con más frecuencia en articulaciones ya afectadas previamente.

En resumen, aunque la progresión radiológica es muy variable, sobre todo a escala individual, y no puede ser correctamente explicada por modelos predefinidos, se puede considerar que la presencia de erosiones es un hallazgo precoz en la progresión de la AR y una importante medida de seguimiento de la eficacia de un tratamiento.

ESTUDIOS QUE EVALÚAN LA EFICACIA DE DIFERENTES TRATAMIENTOS

Diversos estudios clínicos aleatorizados, controlados y doble ciego, han evidenciado que algunos tratamientos (corticoides, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad [FAME] y tratamiento biológico) pueden retardar o incluso frenar la progresión radiológica de la AR^{17,34-66}.

En todos estos estudios se utilizan métodos estandarizados de evaluación radiológica y se compara un determinado fármaco, en monoterapia o terapia combinada, con placebo u otro fármaco, analizando qué grupo presenta una menor progresión radiológica.

En los estudios que han evaluado los nuevos tratamientos biológicos en terapia combinada con metotrexato (infiximab, etanercept y adalimumab) se



han observado índices negativos de progresión, lo cual podría representar reparación del daño estructural^{62,63,65}.

En las tablas 2 y 3 se muestran los principales estudios clínicos que han evaluado la eficacia de los diferentes tratamientos comparando la progresión de los índices radiológicos entre dos o más grupos.

Comparación de los nuevos agentes

Los resultados de los diferentes estudios de eficacia de los nuevos tratamientos no pueden compararse directamente por las diferencias en los métodos de evaluación radiológica utilizados y las características de los pacientes estudiados, sobre todo la duración media de la enfermedad y el daño estructural basal. Por ello, se ha utilizado el índice de progresión anual estimada del daño radiológico, obtenido de dividir el índice compuesto medio basal de la población de pacientes por la duración media de la enfermedad en años. Este índice también nos permite comparar la eficacia de un tratamiento en ausencia de un grupo control con placebo⁶⁷.

¿PODEMOS HABLAR DE REPARACIÓN DEL DAÑO ESTRUCTURAL EN LA ARTRITIS REUMATOIDE?

El comité de expertos reunidos en la conferencia de consenso denominada OMERACT 6 (Outcome Measures in Rheumatoid arthritis Clinical Trials) debatió si era posible hablar de reparación del daño estructural en la AR y determinar cómo podía ser evaluada. Se prefirió el término reparación a curación y se habló de erosiones, ya que, actualmente, la reparación del cartílago articular no es posible^{67,68}.

Anteriormente, se habían observado procesos de curación en modelos animales, en enfermedad periodontal y en pacientes con artritis psoriásica o gota se habían descrito en la bibliografía médica múltiples hallazgos estructurales que podían ser indicativos de reparación: esclerosis, corticación de la región erosionada, recubrimiento de erosiones y remodelado y reconstrucción de la estructura normal⁶⁹, y se habían hallado índices negativos de progresión en los estudios que evalúan nuevos agentes terapéuticos. Sólo los índices negativos mayores al

valor de la diferencia mínima detectable representan una alta probabilidad de reparación.

Los principales objetivos del comité eran determinar si la reparación del daño estructural en la AR podía ocurrir durante la administración de un determinado tratamiento y si existían algunos hallazgos morfológicos que pudieran distinguir estos procesos de reparación.

Inicialmente un panel de expertos expresó su acuerdo o desacuerdo con la presencia de mejoría y de hallazgos morfológicos de reacción ósea tras una lesión en imágenes presentadas por miembros del comité como ejemplos de reparación. Posteriormente, se realizó una lectura de 28 pares de imágenes seriadas aleatorizadas por secuencia cronológica: 14 ilustraban progresión y 14 reparación. Se evaluaron los siguientes ítems para cada par de radiografías:

1. Evaluación global de la imagen erosiva: si la erosión en la imagen A era mejor, igual o peor que en la imagen B.
2. Tamaño relativo de la erosión: mayor, igual o menor en la imagen A comparada con la B.
3. Secuencia de las 2 imágenes estableciendo cuál era la primera, la segunda o si era imposible determinarlo.
4. Si los hallazgos morfológicos de esclerosis, corticación, recubrimiento o remodelado estaban ausentes (0) o eran mínimos (1), moderados (2) o extensos (3).
5. Si la reconstrucción de la arquitectura normal estaba ausente o presente.

Los resultados determinaron que hubo una concordancia significativa en la valoración global de qué imágenes eran mejores y en el tamaño relativo de la erosión y que la concordancia fue poca al determinar la presencia de hallazgos morfológicos de reparación. Estos hallazgos no fueron suficientemente distintivos para los expertos para deducir la correcta secuencia de las imágenes seriadas.

Los resultados de este estudio proporcionan evidencia de que la reparación del daño estructural en

Tabla 2>

Estudios clínicos aleatorizados, controlados y doble ciego que han evidenciado que corticoides y algunos FAME pueden retardar la progresión radiológica en pacientes con artritis reumatoide

	N.º de pacientes	Seguimiento (meses)	Duración de la AR	Tratamiento comparados	Resultados
Corticoides					
Kirman, 1995 ³⁵	128	24	Menor a 2 años	Prednisolona frente a placebo	Prednisolona superior a placebo
Rau et al, 2000 ³⁶	196	24	Menor a 2 años	Prednisolona frente a placebo	Prednisolona superior a placebo
Van Everdingen, 2002 ³⁷	81	24	Menor a 2 años	Prednisona frente a placebo	Prednisona superior a placebo
Terapia combinada					
Boers et al, 1997 ³⁹	155	18	M: 4 meses	SULF, MTX y prednisolona frente a SULF	Terapia combinada superior a monoterapia
Mottonen et al, 1999 ⁴⁰	199	24	Menor a 1 año	SULF, MTX, HXCL y prednisolona frente a SULF	Terapia combinada superior a monoterapia
Sulfasalazina					
Van der Heijde et al, 1989 ¹⁷	60	11	Menor a 2 años	SULF frente a HXCL	SULF superior a HXCL
D-penicilamina					
Carroll et al, 1989 ⁴²	54	12	M: 8,7 años	DPEN frente a SULF	Sin diferencias significativas
Ciclosporina A					
Forre, 1994 ⁴³	122	11	M: 8,4 años	CA frente a placebo	CA superior a placebo
Pasero et al, 1996 ⁴⁴	361	12	M: 1,3 años	CA frente a otros FAME	CA superior a otros FAME
Drosos et al, 1998 ⁴⁵	103	24	M: 2,1 años	CA frente a MTX	Sin diferencias significativas
Sales de oro inyectables					
Sigler et al, 1974 ⁴⁶	27	28	M: 2,6 años	Oro por vía i.m. frente a placebo	Oro por vía i.m. superior a placebo
Van Riel et al, 1986 ⁴⁷	40	12	M: 3,7 años	Oro por vía i.m. frente a auranofina oral	Oro por vía i.m. superior a oral
Rau et al, 1990 ⁴⁸	121	36	M: 2 años	Oro por vía i.m. frente a auranofina oral	Oro por vía i.m. superior a oral
Rau et al, 1991 ⁴⁹	102	12	M: 1,2 años	Oro por vía i.m. frente a MTX	Sin diferencias significativas
Metotrexato					
Jeurissen et al, 1991 ⁵⁰	64	11	M: 11,1 años	MTX frente a AZA	MTX superior a AZA
Weinblatt et al, 1993 ⁵¹	281	9	M: 5,8 años	MTX frente a oro oral	MTX superior a oro
Drosos et al, 1997 ⁵²	60	60	M: 10,5 años	MTX frente a DPEN	MTX superior a DPEN
Leflunomida					
Strand et al, 1999 ⁵⁴	482	12	M: 6,8 años	LEF frente a MTX y frente a placebo	LEF y MTX sin diferencias y ambos superiores a placebo
Smolen et al, 1999 ⁵⁵	358	6	M: 6,9 años	LEF frente a SULF y frente a placebo	LEF y SULF sin diferencias y ambos superiores a placebo
Emery et al, 2000 ⁵⁶	999	12	M: 3,7 años	LEF frente a MTX	Sin diferencias significativas

M: media, SULF: sulfasalazina; MTX: metotrexato; HXCL: hidroxicloroquina; DPEN: D-penicilamina; CA: ciclosporina A; FAME: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; i.m.: intramuscular; AZA: azatioprina; LEF: leflunomida.

Tabla 3>

Estudios clínicos aleatorizados, controlados y doble ciego que han evidenciado que la terapia biológica puede retardar e incluso frenar la progresión radiológica en pacientes con artritis reumatoide

	N.º de pacientes	Seguimiento (meses)	Duración de la AR	Tratamientos comparados	Resultados
Anakinra					
Bresnihan et al, 1998 ⁵⁷	472	6	M: 4 años	ANAK frente a placebo	ANAK superior a placebo
Etanercept					
Bathon et al, 2000 ⁶⁰	632	12	M: 1 año	ETAN frente a MTX	ETAN superior a MTX
Klareskog et al, 2004 ⁶²	686	12	M: 6,6 años	ETAN y MTX frente a monoterapia	Terapia combinada superior a monoterapia
Infliximab					
Lipsky et al, 2000 ⁶³	428	12	M: 10,5 años	INFL y MTX frente a MTX solo	INFL y MTX superior a MTX solo
Adalimumab					
Keystone et al, 2004 ⁶⁵	619	12	M: 10 años	ADAL y MTX frente a MTX solo	ADAL y MTX superior a MTX solo

M: media; ANAK: anakinra; ETAN: etanercept; INFL: infliximab; ADAL: adalimumab.

la AR puede ocurrir tras un tratamiento efectivo, resultando en un cierto grado de mejoría reconocido por gran parte de un panel de expertos.

Serán necesarios estudios posteriores que puedan utilizar resonancia magnética e incluso biopsias sinoviales y desarrollar un método radiológico que evalúe la reparación en relación con los métodos ya existentes.

CONCLUSIONES

La radiografía simple es, actualmente, la prueba de imagen estándar para evaluar el daño estructural causado por la AR y para estudiar la progresión de la enfermedad y la eficacia de los nuevos tratamientos.

Los diferentes métodos de evaluación radiológica constituyen la herramienta objetiva que nos permite evaluar y cuantificar de manera estandarizada la progresión del daño radiológico. El método más utilizado y que presenta mayor precisión y mayor

sensibilidad al cambio en pacientes individuales es el de Sharp modificado por Van der Heijde.

La utilización de un método determinado requiere un entrenamiento previo de los lectores para conseguir una alta fiabilidad inter e intraobservador, seguir unas correctas técnicas de lectura y presentar los resultados obtenidos de manera sistemática y estandarizada.

Los estudios clínicos que han utilizado los métodos de evaluación han observado que la progresión del daño estructural de la AR es muy variable y no puede ser correctamente explicada por modelos predefinidos y han evidenciado la capacidad de los FAME y la terapia biológica para retardar o incluso frenar la progresión radiológica de la enfermedad.

Un cierto grado de reparación de las lesiones estructurales puede ocurrir tras un tratamiento efectivo. Sería interesante poder incorporar los signos de reparación a los métodos de lectura para poder evaluar con más exactitud todos los cambios que pueden producirse en el curso de la AR.

Bibliografía

1. Van der Heijde D. Radiographic imaging: the "gold standard" for assessment of disease progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2000;39 Suppl 1:9-16.
2. Van der Heijde D. Structural damage in rheumatoid arthritis as visualized through radiographs. *Arthritis Res*. 2002;4 Suppl 2:S29-S33.
3. Ory PA. Interpreting radiographic data in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:597-604.
4. Brown JH, Deluca SA. The radiology of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician*. 1995;52:1372-80.
5. Brook A, Corbett M. Radiographic changes in early rheumatoid disease. *Ann Rheum Dis*. 1977;36:71-3.
6. Scott DL, Coulton BL, Popert AJ. Long term progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1986;45:373-8.
7. Plant MJ, Jones PW, Saklatvala J, et al. Patterns of radiological progression in early rheumatoid arthritis: results of an 8 year prospective study. *J Rheumatol*. 1998;25:417-26.
8. Hulsmans HM, Jacobs JW, Van der Heijde D, et al. The course of radiologic damage during the first six years of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43:1927-40.
9. Van der Heijde D, Boers M, Lassere M. Methodological issues in radiographic scoring methods in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1999;26:726-30.
10. Kaye JJ. Radiographic methods of assessment (scoring) of rheumatic disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 1991;17:457-70.
11. Boini S, Guillemin F. Radiographic scoring methods as outcome measures in rheumatoid arthritis: properties and advantages. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:817-27.
12. Larsen A, Dale K, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiol Diagn Stockh*. 1977;18:481-91.
13. Scott DL, Houssien DA, Laasonen L. Proposed modification to Larsen's scoring methods for hand and wrist radiographs. *Br J Rheumatol*. 1995;34:56.
14. Edmonds J, Saudan A, Lassere M, et al. Introduction to reading radiographs by the Scott modification of the Larsen method. *J Rheumatol*. 1999;26:740-2.
15. Sharp JT, Lidsky MD, Collins LC, et al. Methods of scoring the progression of radiologic changes in rheumatoid arthritis: correlation of radiologic, clinical and laboratory abnormalities. *Arthritis Rheum*. 1971;14:706-20.
16. Sharp JT, Young DY, Bluhm GB, et al. How many joints in the hands and wrists should be included in a score of radiologic abnormalities used to assess rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum*. 1985;28:1326-35.
17. Van der Heijde D, Van Riel PL, Nuvér-Zwart IH, et al. Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1989;1036-8.
18. Van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/Van der Heijde method. *J Rheumatol*. 2000;27:261-3.
19. Van der Heijde D. Quantification of radiological damage in inflammatory arthritis: rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. *Best practice & Research Clinical Rheumatology*. 2004;18:847-60.
20. Wassenberg S, Herborn G, Larsen A, et al. Reliability, precision and time expense of four different radiographic scoring methods. *Arthritis and Rheumatism*. 1998;41:550.
21. Bruynesteyn K, Van der Heijde D, Boers M, Van der Linden S, Lassere M, Van der Vleuten C. The Sharp/Van der Heijde method out-performed the Larsen/Scott method on the individual patient level in assessing radiographs in early rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2004;57:502-12.
22. Wassenberg S, Rau R. Problems in evaluating radiographic findings in rheumatoid arthritis using different methods of radiographic scoring: examples of difficult cases and a study design to develop an improved scoring method. *J Rheumatol*. 1995;22:1990-7.
23. Strand V, Sharp JT. Radiographic data from recent randomized controlled trials in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48:21-34.
24. Van der Heijde, Boonen A, Boers M, et al. Reading radiographs in chronological order, in pairs or as single films has important implications for the discriminative power of rheumatoid arthritis clinical trials. *Rheumatology*. 1999;38:1213-20.
25. Ferrara R, Priolo F, Cammisà M, et al. Clinical trials in rheumatoid arthritis: methodological suggestions for assessing radiographs arising from the Grisar study. *Ann Rheum Dis*. 1997;56:608-12.
26. Van der Heijde D, Simon L, Smolen J, et al. How to report radiographic data in randomized clinical trials in rheumatoid arthritis? Guidelines from a roundtable discussion. *Arthritis Rheum*. 2002;47:215-8.
27. Van der Heijde D, Boers M. Prevention or retardation of joint damage in rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2002;62:1717-24.
28. Lassere M, Boers M, Van der Heijde D, et al. Smallest detectable difference in radiological progression. *J Rheumatol*. 1999;26:731-9.
29. Landewé R, Van der Heijde D. Radiographic progression depicted by probability plots. *Arthritis Rheum*. 2004;50:699-706.
30. Van der Heijde D, Landewé R, Klareskog L, Rodríguez-Valverde V, Settas L, Pedersen R, et al. Presentation and analysis of data on radiographic outcome in clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52:49-60.
31. Van der Heijde D, Van Leeuwen M, Van Riel P. Biannual radiographic assessments of hands and feet in three-year prospective follow-up of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1992;35:26-34.
32. Lindqvist E, Jonsson K, Saxne T, et al. Course of radiographic damage over 10 years in a cohort with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:611-6.
33. Wolfe F, Sharp JT. Radiographic outcome of recent-onset rheumatoid arthritis: a 19-year study of radiographic progression. *Arthritis Rheum*. 1998;41:1571-82.
34. Pincus T, Ferraccioli G, Sokka T, Larsen A, Rau R, Kushner I, et al. Evidence from clinical trials and long-term observational studies that disease-modifying anti-rheumatic drugs slow radiographic progression in rheumatoid arthritis: updating a 1983 review. *Rheumatology*. 2002;41:1346-56.
35. Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The arthritis and rheumatism council low-dose glucocorticoid study group. *N Eng Med*. 1995;333:142-6.
36. Rau R, Wassenberg S, Zeidler H, LDPT-Study Group. Low dose prednisolone therapy (LDPT) retards radiographically detect destruction in early rheumatoid arthritis- preliminary results of a multicenter, randomized, parallel, double blind study. *Z Rheumatol*. 2000;59 Suppl 2:II/90-6.
37. Van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewertsz van Reesema DR, Bijlsma JW. Low-dose prednisone therapy for patients with early rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med*. 2002;136:1-12.
38. Stenger AA, Van Leeuwen MA, Houtman PM, et al. Early effective suppression of inflammation in rheumatoid arthritis reduces radiographic progression. *Br J Rheumatol*. 1998;37:1157-63.

39. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine white sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1997;350:309-18.
40. Mottonen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis. A randomised trial. FIN-RACo trial group. *Lancet*. 1999;353:1568-73.
41. Van der Heijde D, Van Riel P, Nuvér-Zwart I, Gribnau F, Van de Putte L. Sulphasalazine versus hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: 3-year follow-up. *Lancet*. 1990;335:539.
42. Carroll GJ, Will RK, Breidahl PD, Tinsley LM. Sulphasalazine versus penicillamine in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 1989;8:251-5.
43. Forre O. Radiologic evidence of disease modification in rheumatoid arthritis patients treated with cyclosporine. Results of a 48-week multicenter study comparing low-dose cyclosporin with placebo. Norwegian Arthritis Study Group. *Arthritis Rheum*. 1994;37:1506-12.
44. Pasero G, Priolo F, Marubini E, et al. Slow progression of joint damage in early rheumatoid arthritis treated with cyclosporin A. *Arthritis Rheum*. 1996;39:1006-15.
45. Drosos AA, Voulgari PV, Papadopoulos IA, Politi EN, Georgiou PE, Zikou AK. Cyclosporine A in the treatment of early rheumatoid arthritis. A prospective, randomized 24-month study. *Clin Exp Rheumatol*. 1998;16:695-701.
46. Sigler JW, Bluhm GB, Duncan H, Sharp JT, Ensign DC, McCrum WR. Gold salts in the treatment of rheumatoid arthritis. A double-blind study. *Ann Intern Med*. 1974;80:21-6.
47. Van Riel PL, Larsen A, Van de Putte LB, Gribnau FW. Effects of aurothioglucose and auranofin on radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 1986;5:359-64.
48. Rau R, Schattenkirchner M, Müller-Fassbender H, Kaik B, Zeidler Missler B. A three year comparative study of auranofin and gold sodium thiomalate in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 1990;461-74.
49. Rau R, Herborn G, Karger T, Menninger H, Elhardt D, Schmitt J. A double-blind comparison of parenteral methotrexate and parenteral gold in the treatment of early erosive rheumatoid arthritis: an interim report of 102 patients after 12 months. *Semin Arthritis Rheum*. 1991;21 2 Suppl 1:13-20.
50. Jeurissen ME, Boerbooms AM, Van de Putte LB, Doesburg WH, Lemmens AM. Influence of methotrexate and azathioprine on radiologic progression in rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind study. *Ann Intern Med*. 1991;114:999-1004.
51. Weinblatt ME, Polisson R, Blotner SD, Sosman JL, Aliabadi P, Bake N, et al. The effects of drug therapy on radiographic progression of rheumatoid arthritis. Results of a 36-week randomized trial comparing methotrexate and auranofin. *Arthritis Rheum*. 1993;36:613-9.
52. Drosos AA, Tsifetaki N, Tsiakou EK, Timpanidou M, Tsampoulas C, Tatsis CK, et al. Influence of methotrexate on radiographic progression in rheumatoid arthritis: a sixty-month prospective study. *Clin Exp Rheumatol*. 1997;15:263-7.
53. Sharp JT, Strand V, Leung H, et al. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43:495-505.
54. Strand V, Cohen S, Schiff M, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arch Intern Med*. 1999;159:2542-50.
55. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, Rozman B, Kvien TK, Larsen A, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised multicentre trial. European Leflunomide Study group. *Lancet*. 1999;353:259-66.
56. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2000;39:655-65.
57. Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum*. 1998;41:2196-204.
58. Watt I, Cobby M. Treatment of rheumatoid arthritis patients with interleukin-1 receptor antagonist: radiologic assessment. *Semin Arthritis Rheum*. 2001;30:21-5.
59. Genant HK. Interleukin-1 receptor antagonist treatment of rheumatoid arthritis patients: radiologic progression and correlation of Genant/Sharp and Larsen scoring methods. *Semin Arthritis Rheum*. 2001;30:26-32.
60. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2000;343:1586-93.
61. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum*. 2002;46:1443-50.
62. Klareskog L, Van der Heijde D, De Jager JP, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363:675-81.
63. Lipsky PE, Van der Heijde D, St Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2000;343:1594-602.
64. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Furst D, Weisman MH, et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1051-65.
65. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1400-11.
66. Strand V, Landewé R, Van der Heijde D. Using estimated yearly progression rates to compare radiographic data across recent randomised controlled trials in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002;61 Suppl II:64-6.
67. Sharp JT, Van der Heijde D, Boers M, et al. Repair of erosions in rheumatoid arthritis does occur. Results from 2 studies by the OMERACT Subcommittee on Healing of Erosions. *J Rheumatol*. 2003;30:1102-7.
68. Van der Heijde D, Sharp JT, Rau R, Strand V. OMERACT workshop: repair of structural damage in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003; 30:1108-9.
69. Rau R, Herborn G, Wassenberg S. Healing of erosive changes in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;22 Suppl 35:S44-9.