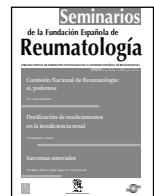




# Seminarios de la Fundación Española de Reumatología

www.elsevier.es/semreuma



## Revisión

## Metodología de presentación de los resultados de progresión radiológica en estudios clínicos

Miriam Almirall Bernabé\*, Joan Maymó Guasch, Carolina Pérez-García, María Pilar Lisbona Pérez y Jordi Carbonell Abelló

Servicio de Reumatología, IMAS, Hospitales del Mar y la Esperanza, Barcelona, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 21 de octubre de 2008

Aceptado el 1 de diciembre de 2008

#### Palabras clave:

Artritis reumatoide

Progresión radiológica

Diagramas de probabilidad acumulada

### RESUMEN

Los últimos estudios clínicos que evalúan la eficacia de los diferentes tratamientos para la artritis reumatoide valoran la eficacia clínica y también la progresión del daño estructural articular, calculando la progresión radiológica observada en un período determinado. En este artículo revisamos 3 aspectos importantes desarrollados recientemente de la metodología de lectura y presentación de la progresión: la guía preliminar de Van der Heijde de presentación de los resultados radiológicos en estudios clínicos, establecida en el año 2002, y los nuevos conceptos añadidos, como la utilización de los índices de progresión anual estimada y la presentación de los datos mediante los diagramas de probabilidad acumulada

© 2008 SER. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Methodology for presenting the results of radiological progression in clinical trials

#### ABSTRACT

Recent clinical trials that evaluate treatment effectiveness in rheumatoid arthritis assess clinical response and progression of structural damage to joints by calculating radiographic progression over a given time period. In this article, we review three important features that have recently been developed in the methodology of scoring progression: presentation of radiographic data in clinical trials, following the preliminary guideline of van der Heijde, established in 2002, and additional new concepts such as estimated yearly progression rates and probability plots.

© 2008 SER. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

#### Keywords:

Rheumatoid arthritis

Radiographic progression

Probability plots

## Introducción

Uno de los principales objetivos del tratamiento de la artritis reumatoide (AR) en la actualidad es la prevención del daño estructural articular para evitar la discapacidad funcional que sufren los pacientes. Por ello, en los últimos estudios que evalúan la eficacia de los diferentes tratamientos se valora la respuesta clínica, mediante índices de actividad, pero también la progresión del daño estructural,

evaluando la progresión radiológica observada en un período determinado.

Tras mostrar la capacidad de diversos fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) para retrasar la progresión del daño articular, los estudios clínicos que evalúan las nuevas terapias biológicas han demostrado la capacidad de estos fármacos para retardar o frenar la progresión radiológica incluso cuando la enfermedad persiste clínicamente activa.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: malmirall@imas.imim.es (M. Almirall Bernabé).

La importancia creciente de evaluar y cuantificar la progresión del daño estructural ha ocasionado el desarrollo de diferentes métodos de evaluación radiológica, y los más utilizados son los de Larsen y Sharp, y sus modificaciones. Cada método da como resultado unas puntuaciones, los índices radiológicos, que representan el grado de lesión estructural articular.

La variedad de métodos de evaluación y de formas de presentación de los resultados radiológicos nos ha llevado a la necesidad de homogeneizar la metodología de evaluación y presentación de los datos en estudios clínicos. Son especialmente útiles la guía preliminar establecida por Van der Heijde et al<sup>1</sup> en el año 2002, y los nuevos conceptos añadidos, los índices de progresión anual estimada y los diagramas de probabilidad acumulada, que nos aportan una importante información adicional<sup>2,3</sup>.

Es esencial conocer y comprender estos métodos de presentación de resultados que nos permiten un correcto entendimiento de todos los estudios clínicos que nos ofrecen datos radiológicos.

En el presente artículo revisamos y explicamos la guía preliminar de Van der Heijde (desglosando sus apartados), y la presentación de datos mediante los índices de progresión anual estimada y los diagramas de probabilidad acumulada (con las ventajas que supone su utilización).

### Guía preliminar de Van der Heijde de presentación de resultados radiológicos en estudios clínicos

La guía preliminar de Van der Heijde (tabla 1) incluye:

*Realización de radiografías simples de manos y pies en proyección posteroanterior*

Se han probado otras proyecciones alternativas, pero se han desechado por las dificultades técnicas de reproducibilidad<sup>4</sup>.

*Evaluación de las erosiones y la disminución del espacio articular*

Se prefieren los métodos detallados, que evalúan por separado erosiones y disminución del espacio articular (método de Sharp y modificaciones, incluyendo Sharp/Van der Heijde), que los globales, que evalúan todas las lesiones conjuntamente (Larsen y modificaciones)<sup>5</sup>.

El método más recomendado es el de Sharp/Van der Heijde, porque es el más utilizado<sup>6</sup> (y nos permite una mayor homogenización de resultados en todos los estudios) y porque en los estudios de comparación de los diferentes métodos de evaluación radiológica se observa que el índice de Sharp/Van der Heijde tiene mayor repetibilidad, y es más preciso y más sensible al cambio cuando se comparan pacientes individuales<sup>5,7</sup>.

*Utilización de los coeficientes de correlación intraclase, interobservador e intraobservador, y la diferencia mínima detectable como control de calidad*

Es imprescindible un correcto y extenso entrenamiento previo en la lectura radiológica según un método determinado para conseguir una alta fiabilidad interobservador e intraobservador.

La fiabilidad se mide mediante los coeficientes de correlación intraclase (CCI). El cálculo de los CCI se basa en un modelo de análisis de la varianza (ANOVA) con medidas repetidas. Su valor se extiende entre 0 y 1, siendo 1 un perfecto acuerdo y 0 un acuerdo nulo. Se considera una fiabilidad excelente cualquier CCI > 0,75<sup>8</sup>.

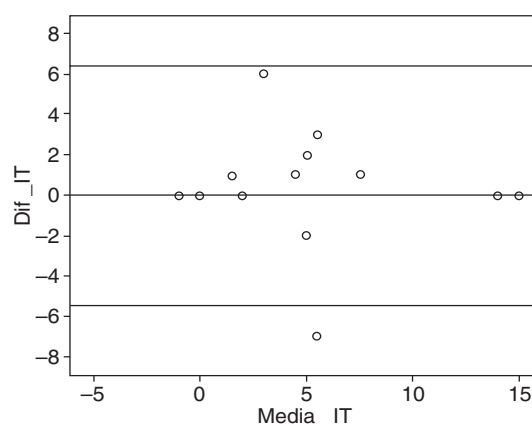
En los estudios ERA, ATTRACT y previos se comunican coeficientes de correlación intraclase, interobservador  $\geq 0,85$  e intraobservador entre 0,91 y 0,97<sup>9</sup>.

Todo sistema de puntuación subjetiva conlleva un error de medida inherente. La diferencia mínima detectable (DMD) representa el error de medida radiográfica de la progresión de la enfermedad y determina

**Tabla 1**

Guía de presentación de resultados radiológicos en estudios clínicos, propuesta por Van der Heijde en 2002

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



**Figura 1.** Ejemplo gráfico del método de Bland y Altman para el estudio de concordancia entre 2 observadores en la progresión del índice total de Sharp/Van der Heijde. Dif: diferencia; IT: índice total.

la diferencia mínima que debe haber entre 2 radiografías para considerar que la enfermedad ha progresado<sup>10</sup>. Se calcula a partir del 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<sup>11</sup>. Se obtiene un intervalo en el que se encuentra el 95% de las diferencias entre los 2 lectores y se considera progresión real la que se sitúa por encima de la línea que delimita 2 desviaciones estándar. En la figura 1 se observa un ejemplo del método de Bland y Altman para el estudio de concordancia entre 2 observadores en la progresión del índice total (IT) de Sharp/Van der Heijde.

En cada estudio se deberían presentar los CCI y la DMD específicos como control de calidad.

*Dos o más observadores para la lectura de radiografías*

En los diferentes estudios se han asignado uno o 2 observadores para leer cada radiografía, pero el uso de 2 lectores reduce la variabilidad y el error de medida<sup>12</sup>. El uso de más lectores supone gastos extra con escaso beneficio.

*Utilización del índice total como medida principal y de sus componentes como medida secundaria (índice de erosión y de disminución del espacio articular)*

La utilización de métodos detallados aporta más información porque permite evaluar por separado la progresión de las erosiones y de

**Tabla 2**

Progresión del daño articular en los diferentes grupos de tratamiento del estudio ATTRACT

Variable	Metotrexato y placebo (n = 64)	Metotrexato e infliximab 3 mg/kg cada 8 semanas (n = 71)	Metotrexato e infliximab 3 mg/kg cada 4 semanas (n = 71)	Metotrexato e infliximab 10 mg/kg cada 8 semanas (n = 77)	Metotrexato e infliximab 10 mg/kg cada 4 semanas (n = 66)
<b>Índice radiológico (cambio respecto al basal)</b>					
IT	7,0 ± 10,3	1,3 ± 6,0	1,6 ± 8,5	0,2 ± 3,6	-0,7 ± 3,8
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
IE	4,1 ± 7,9	0,2 ± 2,9	0,3 ± 4,7	0,2 ± 2,9	-0,7 ± 3,0
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
IDEA	2,9 ± 4,2	1,1 ± 4,4	0,7 ± 4,3	0,0 ± 3,1	0,0 ± 2,5
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Mayor progresión (porcentaje de pacientes)	31	8	13	1	0
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<b>Respuesta clínica</b>					
N.º de pacientes	14	35	36	48	44
IT	6,0 ± 8,7	1,5 ± 7,2	0,7 ± 5,5	0,1 ± 3,8	1,4 ± 4,0
p		0,017	0,009	0,006	< 0,001
<b>Ausencia de respuesta clínica</b>					
N.º de pacientes	50	36	35	29	22
IT	7,2 ± 10,8	1,1 ± 4,7	2,6 ± 10,7	0,2 ± 3,4	0,7 ± 3,2
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,002

IDEA: índice de disminución del espacio articular; IE: índice de erosión; IT: índice total.

la afectación del espacio articular. El IT de Sharp/Van der Heijde es el más utilizado y resulta de la suma del índice de erosión (IE) y el de disminución del espacio articular (IDEA) en manos y pies.

En los diversos estudios clínicos se han observado diferentes índices de progresión de erosiones y disminución del espacio articular indicando que posiblemente reflejan 2 procesos fisiopatológicos distintos<sup>9</sup>.

En el estudio ERA, que evaluaba artritis de reciente inicio, se observaron pequeños cambios en los índices de disminución del espacio articular al año en todos los grupos de tratamiento (sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos), reflejando menor daño articular precozmente en la AR<sup>13</sup>. En cambio, los índices de erosión sí progresaron menos en los grupos de tratamiento con etanercept respecto al grupo de metotrexato.

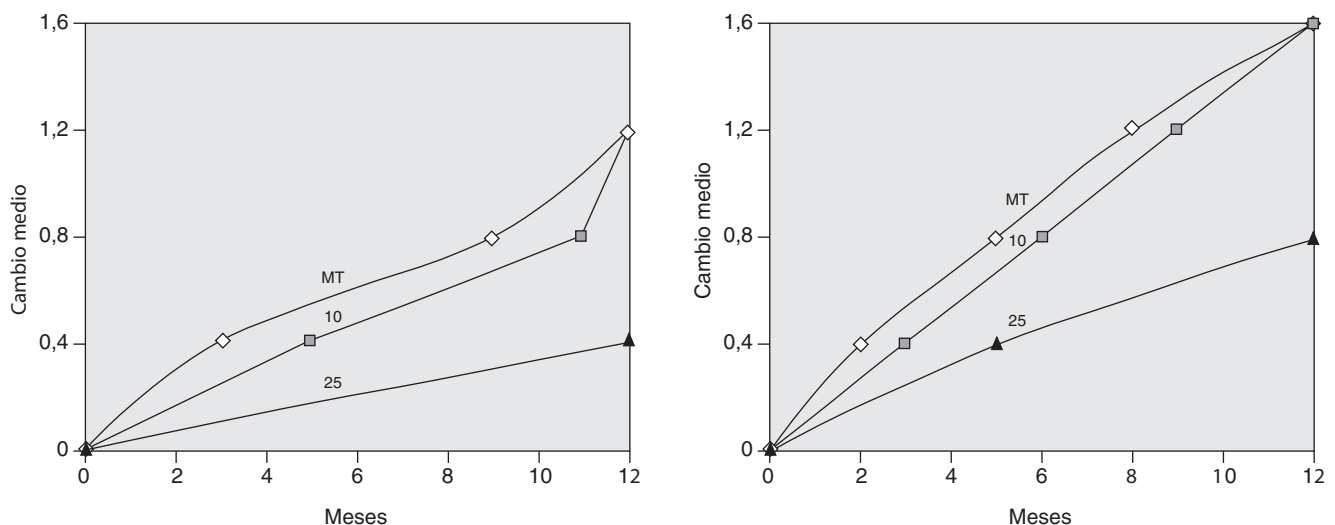
En otros estudios, como el ATTRACT, que evaluaba artritis de larga evolución, se mostraban mayores diferencias en los índices de disminución del espacio articular entre el placebo y los grupos de tratamiento activo<sup>14</sup>.

Estos datos indican que al evaluar por separado las erosiones y la afectación del espacio articular podemos obtener más información sobre la evolución de la enfermedad y la eficacia de los diferentes tratamientos.

#### Análisis principal: valoración conjunta del grupo de pacientes

La valoración conjunta del grupo de pacientes se reporta como cambio medio en el índice radiológico en un período determinado (normalmente 1 año). La progresión del daño estructural articular puede visualizarse mediante radiografía simple a partir de los 6 meses (suficiente sensibilidad al cambio), pero es más evidente y mensurable a los 12 meses de tratamiento<sup>9</sup>. Por ello, los estudios clínicos estipulan evaluar la progresión radiológica a los 12 o 24 meses.

Los resultados se pueden presentar en tablas o mediante gráficas. Si se presentan en forma de tabla se puede determinar el cambio anual en el índice radiológico mediante medianas y percentiles, pero normalmente se determina la media ± desviación estándar, compa-

**Figura 2.** Cambios en los índices radiológicos de erosión total y al año, en los 3 grupos de tratamiento del estudio ERA.

rando los cambios en los índices entre grupos de tratamiento. Un ejemplo es el estudio ATTRACT<sup>14</sup> que compara la eficacia del metotrexato en monoterapia (más placebo) frente a la terapia combinada del metotrexato con infliximab a diferentes dosis en AR de larga evolución (tabla 2). Se observan mayores cambios anuales, estadísticamente significativos, en todos los índices radiológicos, IT, IE e IDEA, en el grupo placebo respecto a todos los grupos de tratamiento con infliximab. Esta mayor progresión radiológica del grupo placebo también se observa en los pacientes que no presentan respuesta clínica significativa.

En el estudio ERA<sup>13</sup>, que compara el tratamiento con metotrexato con el tratamiento con etanercept, ambos en monoterapia, y en el estudio TEMPO<sup>15,16</sup> que compara monoterapia con metotrexato y etanercept con la terapia combinada de ambos, observamos 2 maneras de representar gráficamente la progresión radiológica a los 6 meses y al año (figs. 2 y 3). En ambos estudios se observa la superioridad del tratamiento con etanercept (en monoterapia o terapia combinada) frente a metotrexato.

*Análisis secundario: proporción de pacientes con progresión significativa (progresión mayor a un valor determinado de corte, habitualmente la diferencia mínima detectable)*

Para entender mejor el comportamiento de los pacientes individuales y que los resultados no se vean distorsionados por los pacientes que muestren una mayor progresión radiológica es importante definir la proporción de pacientes con progresión significativa.

Para determinar la progresión considerada significativa es necesario un valor determinado de corte. Se pueden utilizar: 0 si hay un solo lector, 0,5 si se utilizan 2 lectores o el más utilizado, la diferencia mínima detectable, que representa el error de medida<sup>9,10</sup>. La DMD como valor de corte se utiliza en los estudios ATTRACT<sup>14</sup> y TEMPO<sup>15,16</sup>.

En la tabla 3 se observa el porcentaje de pacientes sin progresión anual del estudio TEMPO utilizando diferentes valores de corte<sup>16</sup>.

### Utilización de los índices de progresión anual estimada

El índice de progresión anual estimada del daño radiológico se obtiene de dividir el índice medio basal de la población de pacientes a estudio por la duración media de la enfermedad en años<sup>9,16,17</sup>. Permite evaluar la eficacia de un tratamiento en ausencia de un grupo control<sup>17</sup> (es útil en estudios observacionales que evalúan la progresión radiológica) y se ha utilizado para comparar los resultados de los diferentes estudios clínicos de eficacia de los nuevos tratamientos<sup>9</sup> (que no pueden ser comparados directamente por las diferencias en los métodos de evaluación radiológica utilizados y las características basales de los pacientes a estudio, principalmente la duración media de la enfermedad y el daño estructural).

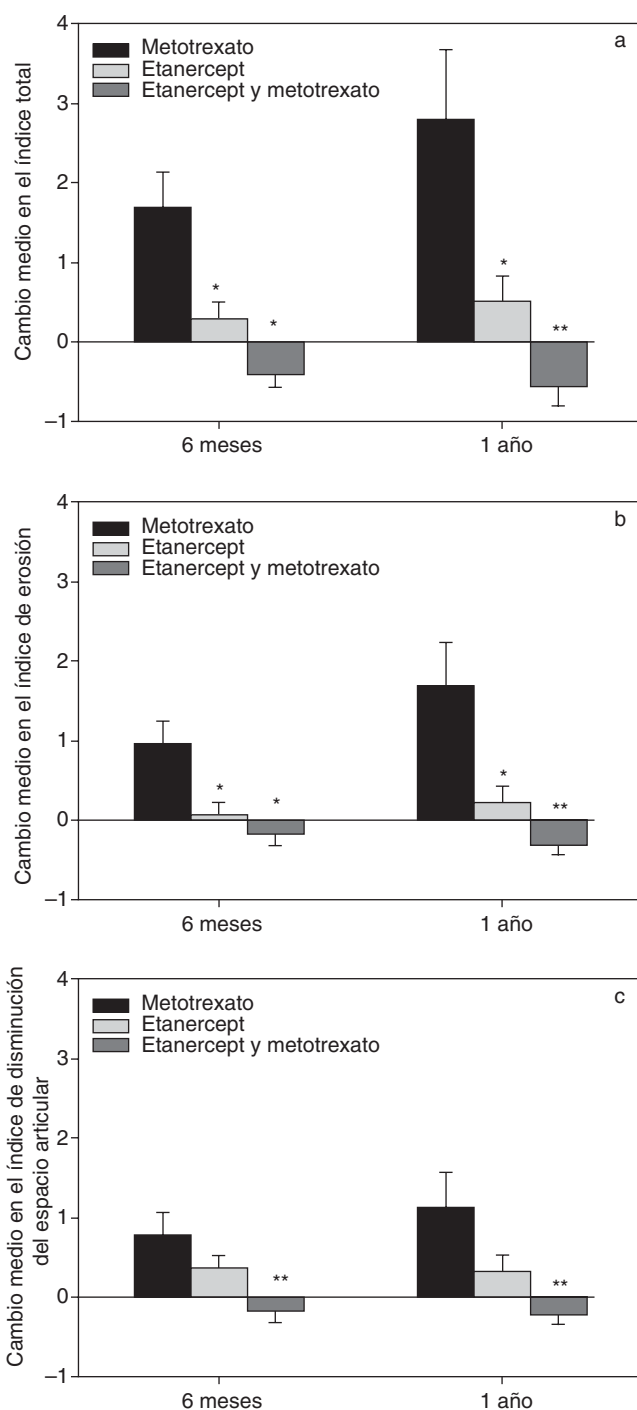
Los índices de progresión anual estimada se utilizan como patrón que permite la comparación numérica con la progresión observada pero no pueden utilizarse para comparaciones estadísticas<sup>9</sup>.

En la figura 4 se observa la comparación entre los índices de progresión anual estimados y observados en los estudios clínicos ERA y ATTRACT<sup>9</sup>.

### Presentación de los datos mediante diagramas de probabilidad acumulada

Para una mayor comprensión de la progresión del daño estructural en un grupo de pacientes de un estudio clínico determinado los datos se pueden presentar mediante los diagramas de probabilidad acumulada, tal como nos proponen Landewé y Van der Heijde en 3 artículos recientes<sup>16,18,19</sup>.

Consisten en una distribución gráfica de las proporciones acumuladas observadas (eje X) frente a los diferentes valores del índice



**Figura 3.** Representación gráfica de la progresión observada en los índices radiológicos, a los 6 meses y al año, en los 3 grupos de tratamiento del estudio TEMPO.

ce radiológico (eje Y). Permiten observar los datos individuales de todos los pacientes, ilustrados de manera continua. Nos dan una interpretación más completa de los datos, permitiendo entender en una simple visualización la coherencia de todos los resultados<sup>16,18</sup>.

Mediante estos diagramas podemos observar el porcentaje acumulado de pacientes (eje X) que presentan un índice de progresión igual o menor a un valor determinado (eje Y).

Los diagramas de probabilidades acumuladas se calculan a partir de la distribución de las frecuencias de los diferentes índices de progresión observados de todos los pacientes a estudio. Se trata de la

**Tabla 3**  
Porcentaje de pacientes del estudio TEMPO que no muestran progresión radiológica significativa utilizando diferentes valores de corte

Valor de corte	Metotrexato	Etanercept	Metotrexato y etanercept
IT ≤ 0,0	54,7	62,7	76,1
IT ≤ 0,5	57,1	67,9	79,8
IT ≤ DMD (4,4)	82,5	90,6	95,4

DMD: diferencia mínima detectable; IT: índice total.

frecuencia acumulada expresada como porcentaje del número total de pacientes<sup>18</sup>.

Para una mayor comprensión de la construcción de un diagrama de probabilidades acumuladas mostramos la tabla de distribución de frecuencias de los índices de progresión de los 135 pacientes que participaron en el estudio COBRA<sup>20</sup>, que comparaba la monoterapia con sulfasalazina con el tratamiento combinado (prednisolona, metotrexato y sulfasalazina) (tabla 4) y el diagrama resultante<sup>18</sup> (fig. 5).

Estos diagramas nos permiten también la comparación visual entre diferentes grupos de tratamiento, dado que cuando más a la izquierda se desplace una curva de probabilidad respecto a otra significa una menor eficacia del tratamiento.

Es importante destacar que el espacio entre 2 curvas de tratamiento varía a lo largo de la gráfica porque la progresión radiológica no sigue un patrón fijo en los grupos de tratamiento.

**Tabla 4**  
Distribución de frecuencias acumuladas de los índices de progresión radiológica en los 135 pacientes que participaron en el estudio COBRA

Índice de progresión	Número de pacientes	Frecuencia acumulada	Probabilidad acumulada (%)
0	22	22	16,3
1	14	36	26,7
2	7	43	31,9
3	14	57	42,2
4	12	69	51,1
5	6	75	55,6
6	6	81	60,0
7	4	85	63,0
8	2	87	64,4
9	1	88	65,2
10	3	91	67,4
11	1	92	68,1
12	2	94	69,6
13	3	97	71,9
14	3	100	74,1
15	4	104	77,0
16	3	107	79,3
17	6	113	83,7
18	1	114	84,4
19	1	115	85,2
20	1	116	85,9
21	1	117	86,7
22	5	122	90,4
23	1	123	91,1
24	0	123	91,1
25	0	123	91,1
26	1	124	91,9
27	1	125	92,6
28	1	126	93,3
29	0	126	93,3
30	2	128	94,8
> 30	7	135	100

Si hay pacientes que muestran altos índices de progresión radiológica la curvatura de la gráfica resulta más pronunciada en su extremo final. En este mismo caso se podrían modificar la media y la desviación estándar del grupo de pacientes en la forma habitual de presentación, pudiendo distorsionar los resultados.

Si un gran número de pacientes muestra índices de progresión similares, la curva es menos pronunciada y hallamos una meseta, como la observada en el estudio TEMPO<sup>16</sup>.

También es posible establecer en el diagrama un valor de corte, preferentemente la DMD, y observar el porcentaje de pacientes que muestran un índice de progresión igual o menor (pacientes sin progresión radiológica significativa).

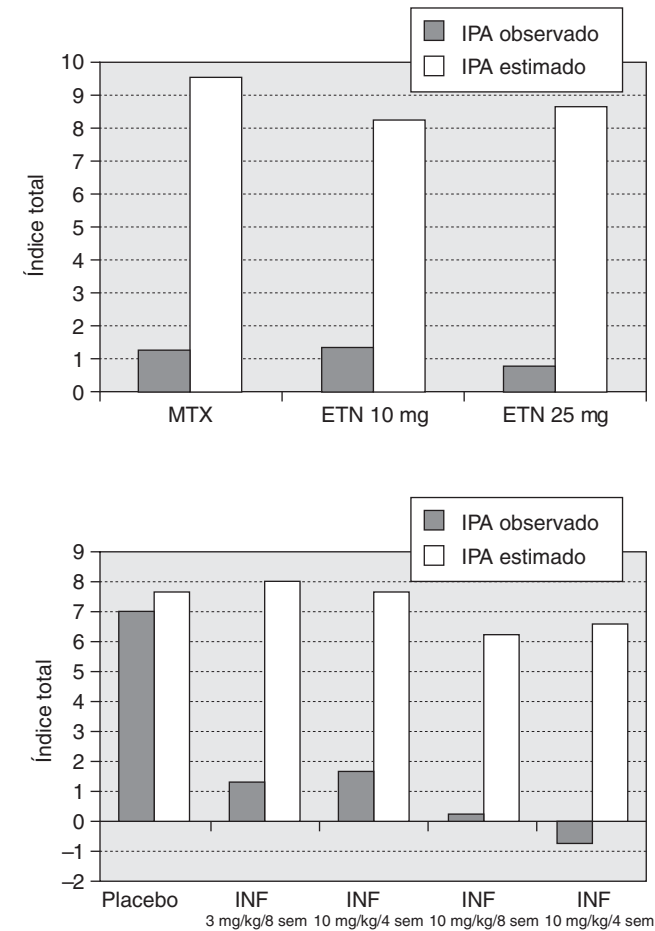
Finalmente, es importante destacar que en los diagramas de probabilidad acumulada se puede apreciar el porcentaje de pacientes que muestran índices de progresión negativos, que podrían suponer reparación del daño estructural.

En definitiva, la principal ventaja de los diagramas de probabilidad acumulada es que nos permiten visualizar a los pacientes que presentan altos índices de progresión o índices negativos, que podrían distorsionar los resultados del grupo de pacientes presentado como conjunto.

Conclusiones

Es muy útil homogeneizar la evaluación y la presentación de los resultados de progresión radiológica de la AR en los diferentes estudios clínicos. Por esta razón, consideramos importante revisar y entender la guía preliminar de presentación de resultados radiológicos de Van der Heijde, propuesta en 2002, y los 2 nuevos conceptos introducidos: la utilización de los índices de progresión anual estimada y los diagramas de probabilidad acumulada.

Es conveniente la evaluación por separado de las erosiones y la disminución del espacio articular, para proporcionar toda la infor-



**Figura 4.** Comparación gráfica de los índices de progresión radiológica observados y estimados en los estudios clínicos ERA y ATTRACT; ETN: etanercept; INF: infliximab IPA: índice de progresión anual; MTX: metotrexato.

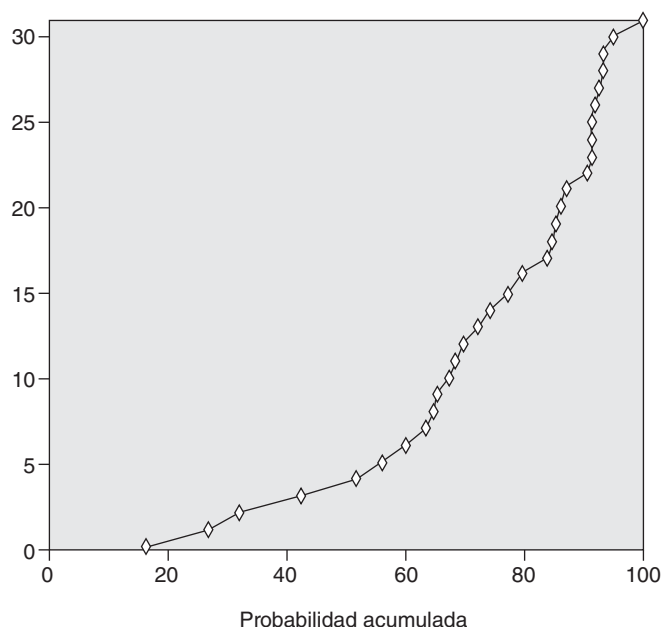
mación obtenida con más detalle, efectuar en cada estudio un control de calidad de lectura, mediante los coeficientes de correlación intraclase y el cálculo de la diferencia mínima detectable, la evaluación del cambio medio en el índice radiológico del grupo de pacientes que se estudia y la determinación del porcentaje de pacientes con progresión significativa (para entender mejor el comportamiento de los pacientes individuales).

Los resultados radiológicos también pueden complementarse mediante la determinación de los índices de progresión anual estimada, esencialmente en estudios observacionales que no disponen de grupo control, y la presentación mediante los diagramas de probabilidad acumulada, que aportan una interpretación más completa de todos los datos, lo que permite observar la evolución de todos los pacientes de manera continua (incluidos los que presentan índices negativos o una mayor progresión).

En los últimos años los principales objetivos del tratamiento en la AR han sido obtener la remisión clínica y evitar o frenar la progresión del daño estructural. Y la mejor manera de observar los resultados es utilizar una metodología de presentación estandarizada y homogénea, y que nos dé la mayor información sobre la evolución de los grupos de tratamiento y de los pacientes individuales.

## Bibliografía

1. Van der Heijde D, Boers M, Lassaré M. Methodological issues in radiographic scoring methods in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1999;26:726-30.
2. Van der Heijde D, Simon L, Smolen J, Strand V, Sharp J, Boers M, 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.
3. Van der Heijde D, Boers M. Prevention or retardation of joint damage in rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2002;62:1717-24.
4. Van der Heijde D. Radiographic imaging: the "gold standard" for assessment of disease progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2000;39 Suppl 1:9-16.
5. Wassenberg S, Herborn G, Larsen A, Sharp JT, Van der Heijde D, Wijnands M, et al. Reliability, precision and time expense of four different radiographic scoring methods. *Arthritis Rheum*. 1998;41:S50.
6. Van der Heijde D. Quantification of radiological damage in inflammatory arthritis: rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2004;18:847-60.
7. Bruynsteyn K, Van der Heijde D, Boers M, Van der Linden S, Lassaré 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. *J Clin Epidemiol*. 2004;57:502-12.
8. Prieto L, Lamarca R, Casado A. Assessment of the reliability of clinical findings: the intraclass correlation coefficient. *Med Clin (Barc)*. 1998;110:142-5.
9. Strand V, Sharp JT. Radiographic data from recent randomized controlled trials in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48:21-34.
10. Lassaré M, Boers M, Van der Heijde D, et al. Smallest detectable difference in radiological progression. *J Rheumatol*. 1999;26:731-9.
11. Bland M, Altman D. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;1:307-10.
12. Van der Heijde D. Structural damage in rheumatoid arthritis as visualized through radiographs. *Arthritis Res*. 2002;4 Suppl 2:S29-33.
13. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2000;343:1586-93.
14. Lipsky PE, Van der Heijde D, St Clair EW, Furst DE, Rosegold FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2000;343:1594-602.
15. Klareskog L, Van der Heijde D, De Jager JP, Kalden JR, Malaise M, Martin Mola E, 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.
16. Van der Heijde D, Landewe R, Klareskog L, Rodríguez-Valverde V, Settás L, Pedersen R, et al. Presentation and analysis of data on radiographic outcome in clinical trials. *Arthritis Rheum*. 2005;52:49-60.
17. Strand V, Landewe 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;61:64-6.
18. Landewé R, Van der Heijde D. Radiographic progression depicted by probability plots. *Arthritis Rheum*. 2004;50:699-706.
19. Landewé R, Van der Heijde D. Presentation and analysis of radiographic data in clinical trials and observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:48-51.
20. 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.



**Figura 5.** Diagrama de probabilidades acumuladas de los índices de progresión anual observada de los 135 pacientes que participaron en el estudio COBRA.