

Clinimetría en Artritis Reumatoidea

Emilce Edith Schneeberger¹, María Florencia Marengo², Silvia Beatriz Papisidero³,
Rafael Ernesto Chaparro del Moral⁴, Gustavo Citera⁵

¹Médica Especialista en Reumatología de la Sección Reumatología del Instituto de Rehabilitación Psicofísica, ²Médica Especialista en Reumatología de la Sección Reumatología del Instituto de Rehabilitación Psicofísica, ³Médica Especialista en Reumatología del Servicio de Reumatología del Hospital Dr. E. Tornú, ⁴Médico Especialista en Reumatología del Servicio de Reumatología del Hospital Dr. E. Tornú, ⁵Médico Especialista en Reumatología, Jefe de la Sección Reumatología del Instituto de Rehabilitación Psicofísica.

Introducción

Las medidas de evaluación en Reumatología, a diferencia de otras especialidades, tienen ciertas dificultades, ya que no existe un estándar de oro, tal como los niveles de glucemia en los diabéticos o el control de la tensión arterial en hipertensos. Por otra parte, las enfermedades reumatológicas tienen diferentes aspectos para ser medidos como actividad, función y daño, y cada uno de estos aspectos requiere de distintas evaluaciones, existiendo a su vez diversos objetivos finales. El valor de las pruebas de laboratorio es limitado, ya que tienen especificidad y sensibilidad variable; por ejemplo, el factor reumatoideo (FR) puede ser negativo en 20-30% de los pacientes con artritis reumatoidea (AR) y la eritrosedimentación (ERS) normal en más del 40% de los enfermos, a pesar de que la enfermedad esté activa¹.

La necesidad de llevar a cabo una buena evaluación radica en que una mala evaluación puede llevar a un tratamiento inadecuado con la consecuente incapacidad funcional y mortalidad temprana.

La “evaluación de las enfermedades reumáticas” incluye un correcto examen clínico, del laboratorio, radiológico, funcional y de la calidad de vida (Figura 1).

La observación sistemática e implementación de instrumentos que permitan obtener información cuantitativa, es muy importante ya que provee información más exacta sobre el diagnóstico, evolución y pronóstico de nuestros pacientes. Además, permite comparar datos durante el seguimiento y tomar conductas terapéuticas con el fin

de modificar la historia natural de la enfermedad. Pero a pesar de la importancia de estas medidas de evaluación, en la práctica clínica menos del 15% de los reumatólogos recolecta esta información cuantitativa, según una encuesta realizada por Flowers y Wolfe².

Bellamy evaluó el uso de medidas cuantitativas para varias enfermedades reumáticas en Australia y en Canadá, y si bien la mayoría de los reumatólogos realizaba alguna medida de evaluación en el seguimiento de sus pacientes se observó una falta de estandarización^{3,4}.

En una investigación realizada por el grupo de estudio de Artritis Reumatoidea de la SAR se observó que sólo el 6.4% de los reumatólogos utilizan esta información en su práctica⁵.

Medidas de evaluación en AR

Las medidas de evaluación en artritis reumatoidea (AR) comprenden: la **actividad de la enfermedad**, la **capacidad funcional**, el **daño estructural** y la **calidad de vida**.

Las propiedades que deben reunir las medidas de evaluación para ser útiles en la práctica clínica son: *validez*, que es la capacidad de un instrumento o medida de evaluación para medir exactamente lo que debe; *confiabilidad o reproducibilidad*, que es la propiedad de un instrumento de medir reiteradamente lo mismo en diferentes oportunidades y/o por distintos evaluadores sobre un mismo sujeto en condiciones idénticas; y *sensibilidad al cambio*, que es la capacidad del instrumento en detectar cambios a través del tiempo.

A principios de los años noventa, tanto el Colegio Americano de Reumatología como la Liga Europea proponen el uso de las siguientes medidas de evaluación de **actividad de la enfermedad**. Estas medidas incluyen: recuento de articulaciones dolorosas y tumefactas, evaluación de la intensidad del dolor y del estado general por el

Correspondencia

Gustavo Citera
Echeverría 955. Buenos Aires
E-mail: gustavocitera@fibertel.com.ar

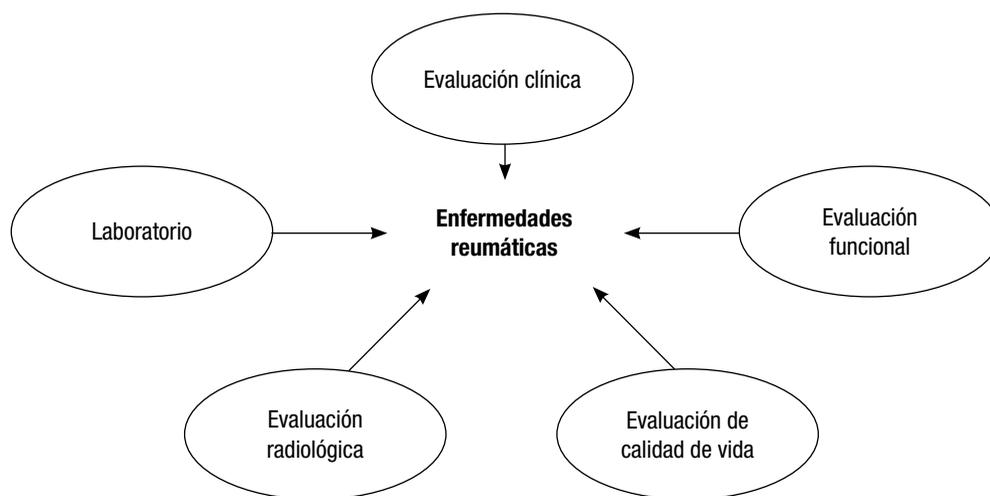


Figura 1. Evaluación en enfermedades reumáticas.

paciente y por el médico, reactantes de fase aguda, cuestionarios de autoevaluación, índices compuestos y criterios de respuesta.

Dentro de las medidas de **capacidad funcional** se destacan el HAQ (Health Assessment Questionnaire) y el AIMS (Arthritis Impact Measurement Scale), existiendo también pruebas que evalúan capacidades específicas como la fuerza de puño, la prueba del botón, la prueba de caminata, etc. El **daño estructural** en general se evalúa mediante el uso de índices radiológicos, si bien ahora también se utilizan la ecografía y la resonancia magnética. Por último, la evaluación de la **calidad de vida** puede realizarse a través de instrumentos genéricos o específicos, entre los que se destacan el SF-36 y el RAQoL^{6,7} (Tabla 1).

Recuento articular

El “recuento articular” es la medida clínica cuantitativa más específica para evaluar y monitorear el status de los pacientes con AR. Esto incluye el recuento de articulaciones dolorosas a la presión o movimiento y articulaciones tumefactas, aquellas que presentan inflamación del tejido celular subcutáneo y/o derrame articular. Para palpar correctamente las articulaciones de los dedos se utiliza la “regla del pulgar”, que consiste en hacer presión entre el índice y el pulgar generando la presión que sería necesaria para lograr que el lecho ungueal del evaluador se torne pálido⁸ (Figura 2). Vale la pena aclarar, que toda articulación que haya sido sometida a tratamiento quirúrgico no es evaluable.

En los últimos 50 años se desarrollaron varios índices

articulares, ellos difieren básicamente en el número de articulaciones evaluadas; las escalas más viejas jerarquizan las articulaciones por área de superficie y otras otorgan grados

Evaluación de la actividad de la enfermedad

Recuento de articulaciones dolorosas y tumefactas
Evaluación de la intensidad del dolor (EVA)
Evaluación del estado global de la enfermedad (médico y paciente)
Reactantes de fase aguda (ERS, PCR)
Cuestionarios de autoevaluación de actividad (RADAR, RADAI)
Índices compuestos (DAS, DAS28, SDAI, CDAI, IAS)
Criterios de respuesta (ACR, EULAR)

Evaluación de la capacidad funcional

Health Assessment Questionnaire (HAQ) y sus variantes
Arthritis Impact Measurement Scale (AIMS)
Test de capacidades específicas (fuerza de puño, test del botón, etc.)

Evaluación del daño estructural

Índices radiológicos (Larsen, Sharp, Sharp/ van der Heijde, SENS)
Ecografía
Resonancia magnética

Evaluación de la calidad de vida

Genéricas
Específicas

Tabla 1. Medidas de evaluación en artritis reumatoidea.



Figura 2. Regla del pulgar.

al compromiso articular⁸. El clásico recuento de la Asociación Americana de Reumatología (ARA), data de 1965 y comprende el recuento de 68 articulaciones dolorosas y 66 tumefactas, en este caso se excluyen las caderas por su difícil evaluación⁹. Uno de los recuentos más conocidos es el índice articular de Ritchie (1968); evalúa sólo dolor sobre 53 articulaciones, 26 áreas, tiene grados (1-3) y un puntaje máximo de 78¹⁰. Y finalmente, el índice más utilizado es el descrito por Fuchs (1989) que consta de 28 articulaciones: hombros, codos, carpos, metacarpofalángicas (MCF), interfalángicas proximales (IFP) y rodillas. Este índice es una herramienta simple y válida, y elimina la evaluación de los tobillos por la dificultad en discriminar tumefacción de otros desórdenes como obesidad y edema y de los pies ya que su evaluación no muestra una buena reproducibilidad¹¹. Es discutida la exclusión tanto de los tobillos como de los pies, ya que los tobillos se comprometen frecuentemente en AR en más del 50% de los casos y los pies se afectan en forma temprana. Fuchs demostró que este recuento más reducido no sacrifica sensibilidad al cambio tanto en articulaciones inflamadas como dolorosas, es comparable al recuento de la ARA (Asociación Reumatológica Americana) y además tiene una fuerte correlación con medidas de discapacidad y daño radiológico¹¹. En 1995, Smolen confirma que este recuento es reproducible y válido¹². Pincus también demostró que la capacidad del mismo en predecir mortalidad a largo plazo es semejante tanto para el recuento de 50 como en el de 28 articulaciones¹³ (Figura 3).

A pesar de la probada utilidad de los recuentos arti-

Índice de Fuchs (28)

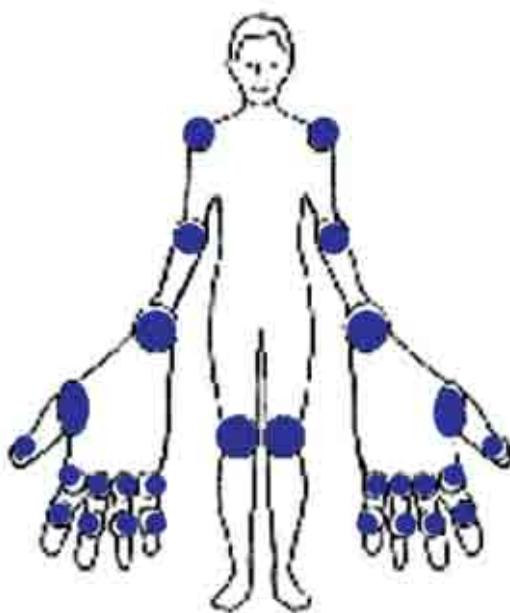


Figura 3. Recuento de 28 articulaciones.

culares en la práctica diaria, los mismos tienen una reproducibilidad intra e interobservador limitada. Además, en algunos casos la inflamación articular puede ser silente a la palpación, tal como se ha demostrado a través de estudios inmunohistológicos e imagenológicos, son consumidores de tiempo y tediosos en la práctica clínica^{14,15}. Una encuesta sobre 600 reumatólogos de 17 países europeos reveló que en la mayoría de las consultas no incluyen un recuento articular formal¹⁶. Sin embargo, debemos aclarar que la única manera objetiva de cuantificar la actividad clínica de la AR es contando las articulaciones dolorosas y tumefactas.

Dolor

En cuanto a la evaluación de la "intensidad del dolor", hay formas generales o específicas en AR para medirla. El dolor es el síntoma más prominente en esta enfermedad y es típicamente medido a través de una escala visual analógica (EVA)¹⁷. Esta escala comenzó a usarse a principios del siglo pasado, pero fue Huskisson quien introdujo su uso en reumatología en 1974¹⁸. Tiene 10 cm, de longitud, el extremo izquierdo marca 0 (ausencia de dolor) y el derecho 10 (el peor dolor posible). Se le solicita al paciente que evalúe el dolor experimentado durante la semana anterior a la evaluación. Se considera una medida robusta ya que

es sensible, simple y rápida, y lleva tan sólo 10 segundos. Puede tener una variabilidad hasta de 20%, considerándose cambio clínico a una reducción >30% y reducción estadísticamente significativa cuando supera el 50%¹⁹ (Figura 4).

Existen otras escalas, entre ellas las más conocidas son la de Likert que fue desarrollada por un sociólogo del mismo nombre en 1932, una escala ordinal o categorizada en 5 puntos, y la escala graduada que sólo se diferencia de la clásica por tener las marcas en milímetros y centímetros. También por medio de estas escalas se puede evaluar la actividad global de la enfermedad por el paciente y el médico (Figura 4).

En el Instituto de Rehabilitación Psicofísica (IREP), se realizó un estudio comparando estas tres escalas con el fin de determinar su validez, reproducibilidad y preferencia en 73 pacientes con AR. Si bien la preferencia de los pacientes fue mayor por la escala graduada y la de Likert, las tres escalas demostraron ser válidas y reproducibles y ninguna variable predijo la preferencia del paciente por alguna en particular²⁰.

Rigidez matinal

La rigidez matinal (RM) se refiere al entecimiento o dificultad de movimiento articular al levantarse o luego de permanecer en una posición por largo tiempo, el cual

involucra varias articulaciones a ambos lados del cuerpo y mejora con el movimiento²¹. Es un parámetro frecuentemente referido por los pacientes con AR, afectando su funcionalidad. Está presente en aproximadamente el 80% de los pacientes con AR de reciente inicio^{22,23}.

La RM puede ser evaluada midiendo su duración en minutos, preguntando al paciente: ¿Cuánto tiempo dura la rigidez matinal desde que se levanta o comienza a caminar hasta que alcanza la máxima mejoría?²⁴; o en forma autoadministrada con el uso de una escala de Likert²⁵. También se puede medir la intensidad o severidad de la RM a través de una escala visual^{26,27,28}.

Autocuestionarios

En 1980 surgieron nuevas prácticas médicas y políticas de salud que motivaron el desarrollo de medidas del estado de salud en las enfermedades reumáticas. Éstas debían ser confiables, válidas y prácticas, y fue así como surgieron los *Autocuestionarios*²⁹.

Los autocuestionarios son medidas clínicas útiles y efectivas reportadas por los propios pacientes, que nos permiten: documentar el estado clínico de los mismos, predecir discapacidad laboral, costos y mortalidad prematura^{30,31}.

Con el tiempo se desarrollaron cuestionarios genéricos aplicables a diferentes enfermedades y otros más específicos de enfermedades reumáticas³², como son el HAQ y el RADAI, los cuales serán desarrollados en este artículo (Tabla 2).

Discapacidad funcional

HAQ: Health Assessment Questionnaire

Pincus fue uno de los primeros en utilizar instrumentos para obtener información cuantitativa de la capacidad funcional de los pacientes con AR. De esta manera, observó que los pacientes con discapacidad más severa presentaban menor sobrevida a largo plazo, demostrando así que las pruebas funcionales permiten identificar pacientes con alto riesgo de enfermedad progresiva y mayor morbimortalidad^{33,34}.

Actualmente, el HAQ es el instrumento de elección para objetivar la capacidad funcional de los pacientes con AR.

La versión original de este autocuestionario fue desarrollada tres décadas atrás por James Fries, y constituyó la primera herramienta para medir desenlaces reportados por los pacientes³⁵. El HAQ es el paradigma de los autocuestionarios. Ha sido administrado a diferentes poblaciones en todo el mundo y traducido a más de 60 idiomas y dialectos

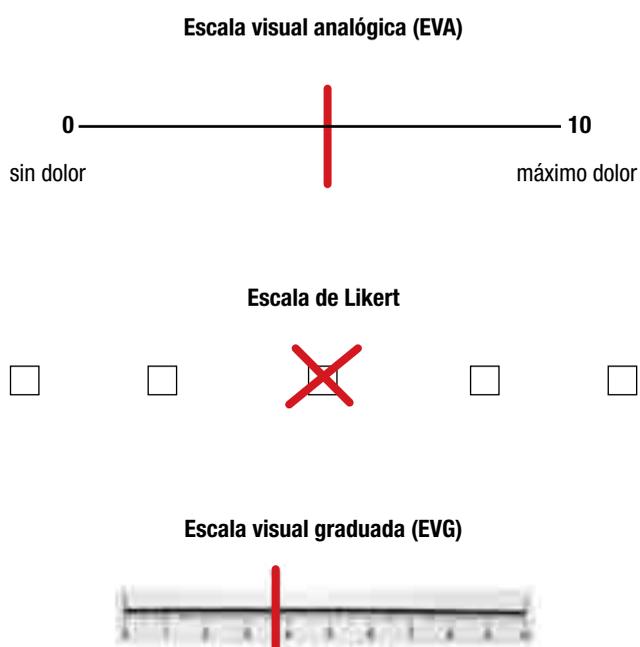


Figura 4. Escalas para la evaluación de la intensidad del dolor.

Específicos	HAQ: Health Assessment Questionnaire AIMS: Arthritis Impact Measurement Scales MACTAR: Mc Master Toronto Arthritis Patient Preference ALL: Arthritis and Lifestyle Index RADAI: Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index
Genéricos	SF-36: Medical outcomes Study Short Form SF-12 SIP: Sickness Profile NPH: Nottingham Health Profile

Tabla 2. Clasificación de autocuestionarios.

tos. La versión original consta de 5 dimensiones que evalúa discapacidad, dolor, eventos adversos, costos y mortalidad distribuidas en 23 páginas; constituyendo un cuestionario muy extenso, difícil de calcular, que ha sido utilizado sólo en investigación clínica. Se encuentra disponible en

la siguiente pagina web: <http://aramis.stanford.edu/HAQ.html>.

Por esta razón surgieron varias versiones acortadas que permitieron su uso en la práctica clínica^{30,36-38} (Figura 5). Uno de los más utilizados fue el HAQ-DI (Disability Index), el cual fue validado en nuestro país en el año 2001. Esta versión argentina HAQ-A³⁹ (Apéndice 1) resultó comparable a la versión en inglés con una mejor adaptación sociocultural que otras versiones en español^{40,41}.

En la Argentina se ha evaluado la utilidad del HAQ-A en diferentes estudios, encontrándose que:

- Correlaciona con parámetros de actividad de la enfermedad en pacientes con AR temprana y con actividad y daño radiológico en la AR establecida⁴².
- Resultó la única variable asociada a desocupación en pacientes con AR⁴³.

El HAQ-A consta de 20 preguntas sobre actividades de la vida diaria que evalúan movimientos finos de miembros superiores e inferiores. Se encuentran divididas en 8 categorías, que incluyen vestimenta, levantarse, comer, caminar, higiene, alcanzar y agarrar objetos, y otras ac-

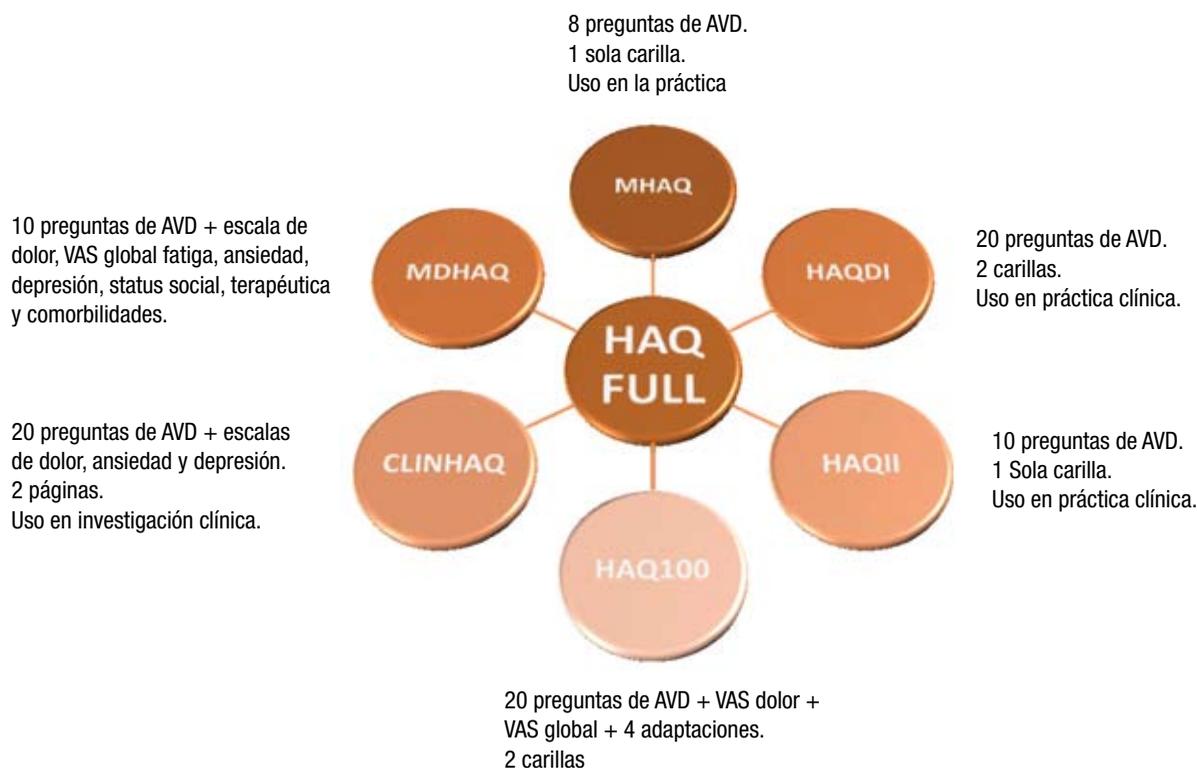


Figura 5. Versiones del HAQ.

tividades. Existen 4 posibilidades de respuesta que van desde sin dificultad a imposibilidad de realizarlo y el paciente marca con una cruz la respuesta de acuerdo a su capacidad funcional *durante la última semana*. A cada respuesta se le adjudica un valor de 0 a 3, tomándose en cada categoría el valor más alto. A modo de ejemplo, si en la categoría vestimenta un paciente elige en una pregunta la opción con mucha dificultad y en la otra con poca dificultad, le correspondería un puntaje de 2 y así sucesivamente. El puntaje global resulta del promedio de las 8 categorías. El valor del HAQ varía de 0 a 3 donde 0 es normal, es decir, sin discapacidad y 3 es discapacidad severa. Lo importante de este autocuestionario es su realización en forma seriada, al menos trimestralmente⁴⁴, lo cual nos permite constatar la evolución del paciente. Una variación de 0.25 se considera significativa. Lo ideal es que sea administrado por la secretaria en la sala de espera, siendo completado por el paciente con ayuda de la misma o de un familiar. Luego el médico lo analiza y lo interpreta. A medida que se realiza en forma sucesiva, el paciente va adquiriendo entrenamiento con lo cual el proceso se agiliza. El tiempo total del proceso es menor a 10 minutos, con costo mínimo^{45,46}.

El HAQ tiene ciertas limitaciones:

- Al existir 2 a 3 subcategorías puede ocurrir que un paciente mejore en algunas subcategorías sin que modifique el índice total.
- El uso de adaptaciones pueden aumentar el índice del paciente sin que esto implique cambios funcionales. Esto es debido a que tradicionalmente cuando un paciente utiliza una adaptación, el índice si es de 0 ó 1 sube automáticamente a 2 en esa categoría.
- Posee un efecto suelo del 10-15%; éste es el caso de los pacientes que tienen un HAQ de 0, a pesar de seguir presentando limitaciones funcionales. No ocurre lo mismo con el efecto techo, el cual es despreciable; estos son los pacientes que pese a tener el máximo índice continúan empeorando funcionalmente y esto no puede reflejarse en la puntuación.
- No correlaciona en forma lineal con los cambios clínicos.
- A su vez hay ciertas actividades que los pacientes no realizan, lo que les genera dificultad al contestarlas. Tal es el caso de bañarse en la bañera o abrir un cartón de leche.
- El cuestionario está desarrollado en 2 hojas, lo que no permite un mapeo rápido y, si bien es simple, requiere un cálculo^{47,48}.

A consecuencia de estas limitaciones, se desarrolló el **HAQ II**; éste consta de 10 preguntas, 5 de los cuales pertenecen al HAQ-DI y otras 5 nuevas que discriminan mejor movilidad y fuerza de miembros inferiores. Esta versión demostró tener excelente correlación con el HAQ-DI, ser más rápido y sencillo, con un menor efecto suelo^{49,50}. Sin embargo, algunos críticos remarcan que habría una subestimación de discapacidad en miembros superiores. El HAQ II está siendo traducido y validado al español en versión argentina en un estudio multicéntrico.

Por todo esto, podemos concluir que el HAQ es un instrumento útil, simple y sensible que nos permite documentar estado clínico y evolución, dar un pronóstico funcional, evaluar respuesta al tratamiento y predecir discapacidad laboral y mortalidad.

Actividad de la enfermedad

RADAI: Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index

En 1992 se introdujo el primer autocuestionario para evaluar actividad de AR, denominado RADAR (Rapid Assessment of Disease Activity in Rheumatology)⁵¹; si bien era completo y válido no otorgaba un índice global. Fue así como surgió el RADAI⁵². En el año 2004, en forma conjunta con el Hospital Italiano y el IREP, se realizó la validación de la versión argentina⁵³.

El RADAI consta de una carilla que incluye seis preguntas; las tres primeras evalúan actividad, la primera interroga acerca de los seis meses previos y las otras dos acerca del momento actual. La cuarta y la quinta preguntas evalúan rigidez matinal y, por último, en la sexta el paciente debe marcar la intensidad del dolor en diferentes articulaciones. Para el cálculo del índice total, los ítems 4 y 5 fueron estandarizados en una escala de 0 a 10 por lo que cada uno debe ser promediado previamente y, luego, el índice resulta del promedio del total.

El cuestionario fue respondido por 60 pacientes, con un tiempo mediano de realización de 5 minutos. Fue válido y correlacionó con ERS, articulaciones dolorosas y EVA de la evaluación global de la enfermedad por el médico.

RADAI también presentó una buena correlación con DAS28, pero cuando se compararon ambos se observó que difieren entre sus grupos. Esto se debería a que uno refleja la evaluación médica, mientras que el otro le da énfasis a la percepción del paciente. Por lo tanto, si bien ambos miden actividad, no pueden ser reemplazados entre sí⁵⁴.

Como conclusión, el RADAI resultó ser un instrumento de fácil interpretación para el paciente y de cálculo

sencillo, por lo tanto sería una alternativa útil para evaluar actividad de la enfermedad.

Calidad de vida

La evaluación de la “calidad de vida” sirve para determinar el estado de salud del paciente, objetivar los beneficios del tratamiento y evaluar costos de salud. La calidad de vida puede ser evaluada por medio de cuestionarios que brindan una aproximación del estado de salud físico, psicológico y social⁵⁵.

Hay cuestionarios genéricos dentro de los cuales se destaca el SF-36 (Short Form 36) y específicos como el RAQoL (Rheumatoid Arthritis Quality of Life).

El SF-36 evalúa el estado de salud en 8 dimensiones, tiene varias versiones, el tiempo promedio para realizarlo es de 20 minutos y requiere cálculo específico por personal entrenado y con licencia⁵⁶.

El RAQoL consta de 30 preguntas sencillas por sí o no, es fácil y rápido, se completa sólo en 6 minutos⁵⁷. El puntaje total es la suma del número de ítems afirmativos. Este cuestionario demostró ser sensible al cambio a los 6 meses⁵⁸.

Fatiga y depresión

Si bien tanto la “fatiga” como la “depresión” no son evaluadas hoy en día en forma sistemática en la práctica, las debemos tener en cuenta. El 25% de los pacientes con AR sufren de depresión y ésta se asocia íntimamente al dolor. La ausencia de la fatiga es una de los criterios de remisión de la AR y se ha comprobado que mejora con el tratamiento⁵⁵. La forma más sencilla de evaluarla es a través de una escala analógica, pero también existen cuestionarios específicos tanto para evaluar fatiga como depresión⁵⁵ (Tabla 3).

Los autocuestionarios son instrumentos válidos, sencillos y de bajo costo, que tienen un alto impacto en el tratamiento y pronóstico de nuestros pacientes, por lo cual es fundamental el uso de los mismos en la práctica reumatológica diaria.

Índices compuestos de evaluación de la actividad de la enfermedad

Debido a la gran variabilidad en la forma de presentación y en el curso de la AR, así como también en las diferentes características de la enfermedad, una sola medida simple no puede reflejar en forma confiable el grado de actividad en todos los pacientes. Además, la evaluación de cada una de las medidas en forma individual se asocia con proble-

mas metodológicos y estadísticos. Todo esto llevó a agrupar las variables individuales de actividad de la enfermedad dentro de índices compuestos que integran varias medidas simples en un número. En la práctica diaria, esto implica un mejor seguimiento por parte del médico y una mayor comprensión por parte del paciente con el consiguiente aumento de la adherencia al tratamiento, todo lo cual mejora los resultados. En los ensayos clínicos terapéuticos, el uso de índices compuestos permite una reducción en el tamaño muestral lo que lleva a que un menor número de pacientes sean tratados con placebo⁵⁹.

Uno de los índices compuestos utilizados fue el DAS que combina, mediante un cálculo matemático, el número de articulaciones tumefactas (recuento de 44), el índice de Ritchie, EVA global de la enfermedad por el paciente (0-100 mm) y la ERS en mm/1º hora⁶⁰.

$DAS = [0.54 \times \sqrt{\text{Índice de Ritchie}} + 0.065 \times \text{N}^\circ \text{ Articulaciones Tumefactas} + 0.33 \times \text{In (ERS)} + 0.0072 \times \text{EVA Global Paciente}]$

DAS28 (Disease Activity Score)

Debido a que el recuento de 28 articulaciones demostró ser tan válido y confiable como los conteos articulares mayores, se desarrolló el DAS28 (Apéndice 2).⁶¹ El mismo precisa de una calculadora debido que, al igual que el DAS, se aplica una fórmula matemática compleja:

$DAS28 = [0.56 \times \sqrt{\text{N}^\circ \text{ Articulaciones Dolorosas (conteo de 28)}} + 0.28 \times \sqrt{\text{N}^\circ \text{ Articulaciones Tumefactas (conteo de 28)}} + 0.7 \times \text{In (ERS)} + 0.014 \times \text{EVA Global Paciente}]$

Se puede acceder a esta fórmula a través del siguiente sitio de internet: www.das-score.nl//index.html.

Evaluación de la fatiga

- EVA (Escala visual analógica)
- MAF (Multidimensional Assessment of Fatigue)
- FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale)
- FSS (Fatigue Severity Scale)
- SF-36 (Short Form-36)

Evaluación de la depresión

- Hospital Anxiety and Depression Score
 - Beck Depression Inventory
 - CES-D (Center for Epidemiological Studies Depression Scale)
-

Tabla 3. Evaluación de la fatiga y de la depresión.

Los puntos de corte establecidos para el DAS28 son: >5.1 enfermedad muy activa, >3.2 y ≤5.1 actividad moderada y ≤3.2 baja actividad. Un cambio en el valor del DAS28 de 1.2 se considera significativo.

Según los valores de mejoría en el DAS28, se establecieron los criterios de respuesta EULAR en base a los cuales se considera buena respuesta una variación del DAS28 >a 1.2 si el valor basal era <3.2. Respuesta moderada con una variación entre 1.2 y 0.6 si el DAS28 anterior era <5.1 y ausencia de respuesta cuando la variación es ≤0.6⁶².

El empleo del DAS28 tiene a favor que es una medida simple y objetiva de la actividad de la enfermedad, la cual permite comparar en forma más fácil los diferentes tratamientos y según su variación se puede conocer el grado de respuesta. Las desventajas de este índice son: requiere el uso de calculadora que no siempre está disponible en el momento de evaluar al paciente, no incluye la evaluación de los tobillos y los pies por lo cual no evalúa los cambios que se producen en dichas regiones^{59,63} y se considera que los valores de corte deberían ser menores debido a la efectividad de las nuevas terapias.

También se desarrolló el DAS28-3 el cual no consigna la EVA global del paciente, siendo esta opción de utilidad en estudios retrospectivos donde puede no encontrarse consignada esta variable.

SDAI (*Simplified Disease Activity Index*)

Debido a la dificultad observada en el cálculo del DAS, Smolen y col. validaron un Índice Simple de Actividad de la Enfermedad (SDAI)⁶⁴. Este índice consta de la sumatoria de articulaciones dolorosas y tumefactas (recuento de 28), evaluación global de la enfermedad por EVA realizada tanto por el paciente como por el médico (0 a 10 cm) y el valor de la PCR (en mg/dl). Los puntos de corte establecidos para el SDAI fueron >40 actividad severa, 20-40 moderada y <20 leve. Las ventajas de este índice son que consiste en un cálculo simple, siendo más apropiado para la práctica diaria, considera tanto la evaluación del médico como del paciente, incluye la PCR, una medida más confiable como reactante de fase aguda y tiene una buena correlación con el DAS28. Sin embargo, los puntos de corte se basaron sólo en la opinión de expertos y a veces la PCR puede no estar disponible.

CDAI (*Clinical Disease Activity Index*)

Por lo expuesto, el mismo autor del SDAI comunicó el desarrollo de un Índice Clínico de Actividad (CDAI), compuesto por las mismas variables que el SDAI, pero que no

incluye PCR⁶⁵. Los puntos de corte propuestos fueron: >22 para actividad severa, ≤22 moderada y ≤10 leve⁵⁹. Su cálculo es inmediato y simple, y demostró una buena correlación con el DAS28 y el SDAI. Pero, los puntos de corte propuestos no han sido validados, no hay criterios de respuesta, no se evaluó su correlación con el daño radiológico y el valor predictivo a largo plazo y excluyen los reactantes de fase aguda que son, por sí mismos, indicadores de inflamación. De hecho, la ERS contribuye en un 15% a la composición del DAS28 lo cual es relevante, y ha demostrado ser sensible al cambio y predecir daño radiológico.

IAS (*Índice de Actividad Simplificado*)

Siendo habitual en nuestro medio el empleo de la ERS, por ser una determinación sencilla y económica, y además no presenta gran variación entre los diferentes laboratorios como la PCR, en el Hospital Tornú en conjunto con el IREP y el Hospital de Cullen se realizó una modificación del SDAI, reemplazando la PCR por la ERS, a lo cual se denominó Índice de Actividad Simplificado (IAS)⁶⁶. El mismo se calcula mediante la suma de articulaciones dolorosas, tumefactas (recuento de 28), EVA global de la enfermedad por el paciente y por el médico (0 a 10 cm) y la ERS (en mm/1º hora, por método de Westergren), a la cual se divide por 10 con el fin de equipararla numéricamente con el resto de las variables. En un estudio sobre 107 pacientes se observó una correlación significativa entre el IAS y los parámetros para evaluar la actividad de la enfermedad o discapacidad. Esta correlación fue mayor entre el IAS y el SDAI (0.97), seguido por el DAS28 (0.93) y el CDAI (0.89). Al comparar los distintos índices simples de actividad (IAS, SDAI y CDAI) el que mejor correlacionó con DAS28 y HAQ-A fue el IAS (Gráfico 1).

En el trabajo presentado como artículo original en este volumen de la Revista Argentina de Reumatología, se tomaron como referencia los puntos de corte del DAS28 para

	IAS	SDAI	DAS28	CDAI
SDAI	0.97*	–	–	–
DAS28	0.93*	0.89*	–	–
CDAI	0.89*	0.97*	0.89*	–
HAQ-A	0.64*	0.59*	0.61*	0.62*
*p <0.05				n = 107

Gráfico 1. Correlación del IAS con SDAI, CDAI, DAS28 y HAQ-A mediante coeficiente de correlación de Pearson⁶⁶.

establecer puntos de corte para el IAS. De este estudio se desprende que un valor de IAS ≤ 5.5 indica enfermedad en remisión, entre >5.5 y ≤ 10 baja actividad, entre >10 y ≤ 25 moderada actividad, y >25 actividad severa de la AR.

Las ventajas del IAS consisten en que el cálculo es simple, utiliza como parámetro de laboratorio la ERS la cual es de fácil realización y está disponible en la mayoría de los centros, demostró correlacionar con los otros índices simples de actividad y además con el HAQ. Entre las desventajas falta establecer criterios de respuesta y su correlación con daño radiológico y valor predictivo a largo plazo, todo esto se está llevando a cabo.

Criterios de respuesta

En 1993 se desarrollaron los criterios de respuesta ACR. Para la elaboración de los mismos se seleccionaron medidas que fueran sensibles al cambio, que cada una predijera un resultado importante en la AR y que no fuesen redundantes. Se buscó la definición de mejoría que mejor discrimina entre pacientes que reciben droga activa y placebo, lo cual se logra con una variación mayor o igual al 20% en el recuento de articulaciones dolorosas y tumefactas (conteo de 28 o más) y en 3 de los 5 parámetros siguientes: evaluación global de paciente y del médico, evaluación del dolor por el paciente (las mismas se pueden medir por EVA o escala Likert), discapacidad (generalmente se emplea el HAQ o el AIMS), y el valor de ERS o Proteína C Reactiva (PCR). Para trabajos con duración mayor a 1 año se requiere además la evaluación radiológica u otra técnica de imagen⁶⁷.

Estos criterios evidencian una medida de resultado, reflejan la respuesta del paciente al tratamiento y tienen validez discriminativa (es decir que pueden diferenciar muy bien pacientes que reciben tratamiento activo de los que fueron asignados a placebo). Pero, no permiten medir la actividad actual de la enfermedad. Otra desventaja es que una mejoría ACR20 es estadísticamente significativa, pero no siempre implica que sea clínicamente significativa⁶⁸. Por lo expuesto, se planteó aumentar el umbral de respuesta al 50 y 70%, y algunos autores consideran que estos niveles u otros alternativos deben ser el objetivo de las nuevas terapias en la AR⁶⁹⁻⁷¹.

Criterios de remisión

Los criterios de remisión propuestos en 1981 por Pinals consisten en:

- Ausencia de rigidez matinal o duración menor a 15 minutos.
- Ausencia de fatiga.

- Ausencia de dolor articular en el interrogatorio o a la presión.
- Ausencia de tumefacción sinovial o tenosinovial.
- ERS normal (<30 mm/1^oh en mujeres y <20 mm/1^oh en hombres).

Para definir remisión se requieren de los 5 criterios durante 2 meses, excluyendo la presencia de vasculitis activa, pericarditis, pleuritis o miositis, pérdida de peso reciente sin explicación o fiebre atribuible a la AR⁷².

Estos criterios han sido cuestionados por diferentes autores debido a que no se especificó cómo deben medirse, la dificultad para evaluar la fatiga y la pobre capacidad de la rigidez matinal para discriminar entre enfermedad articular inflamatoria y no inflamatoria^{73,74}.

Otros criterios de remisión propuestos se basan en valores de los diferentes índices compuestos: DAS <1.6 , DAS28 ≤ 2.6 y el valor más recientemente propuesto de 2.4, SDAI ≤ 5 , para el cual se propuso también un valor menor (≤ 3.3) y CDAI ≤ 2.8 e IAS ≤ 5.5 . Sin embargo, todos estos valores se encuentran en revisión. Es de destacar que hasta el nuevo valor de corte propuesto para definir remisión en el DAS28 <2.4 permite la presencia de hasta 12 articulaciones tumefactas, lo cual no es compatible con ausencia de actividad de la enfermedad^{55,74,75}. En un estudio reciente, los criterios SDAI y CDAI fueron los más estrictos para definir remisión y tuvieron el más bajo rango de conteo articular residual (1 ó 2 articulaciones tumefactas o dolorosas)⁷⁶.

Daño estructural

La AR es una enfermedad inflamatoria crónica que lleva a la destrucción ósea y del cartílago articular. El empleo de la radiología simple es de utilidad para el diagnóstico, determinar la severidad de la enfermedad, evaluar la progresión del daño estructural y medir la efectividad terapéutica⁷⁷.

En los últimos años se evaluaron métodos modernos y sensibles para detectar el daño radiológico como la ultrasonografía, ecografía con doppler y la resonancia magnética. Sin embargo, la radiografía es todavía el instrumento más frecuentemente empleado para evaluar la progresión del daño articular en AR, esto es debido a que es un método ampliamente disponible, de bajo costo y fácil realización⁷⁸.

Los índices radiológicos fueron desarrollados para la evaluación del daño estructural en estudios clínicos y observacionales. Los más ampliamente utilizados son: el método de Sharp, Larsen, Sharp modificado por van der Heijde, etc⁷⁷.

En 1971, Sharp introduce un método para la puntuación de erosiones y reducción del espacio articular en radiografías de manos. La primera descripción incluía 27 áreas a evaluar, pero luego de un amplio estudio realizado en 1985 se seleccionaron los sitios más frecuentemente comprometidos por la AR (17 áreas para erosiones y 18 para pinzamiento en cada mano).

En 1989, van der Heijde modifica el método de Sharp al incluir los pies y reducir aún más el número de áreas a evaluar en manos; estos cambios estuvieron basados en el frecuente compromiso de pies y en la exclusión de áreas de difícil visualización⁷⁹.

Durante la evolución de los diferentes métodos se resolvieron cuestiones como: ¿a qué anomalías se debe dar puntaje?; ¿qué articulaciones evaluar? y ¿qué posicionamiento se debe emplear al realizar la toma de la radiografía?

Ventajas de los métodos de lectura

La radiografía simple es un estudio ampliamente disponible, de bajo costo y fácil realización; mediante el empleo de un método de puntuación radiológica se puede obtener una medida de la severidad de la AR en un determinado momento; la metodología de la medición de la progresión radiológica está estandarizada; es posible evaluar el curso y la respuesta del tratamiento de la AR a corto y largo plazo.

Desventajas de los métodos de lectura

Cuando se aplica un sistema de puntaje o índice radiológico se debe tener en cuenta que la medición puede estar influenciada por diversos tipos de errores. La exposición variable de la placa radiográfica a los rayos X o un posicionamiento impreciso pueden ocasionar variaciones en el puntaje. Por otra parte, diferentes interpretaciones de las pautas de medición pueden causar errores relacionados con el observador (variación intraobservador) y diferencias entre observadores (variación interobservador). Una precisión pobre hace difícil discriminar entre grupos de tratamiento en estudios clínicos, especialmente cuando están involucrados varios observadores⁷⁹.

El empleo de un índice radiológico requiere lectores entrenados, demanda tiempo y condiciones de lectura, lo cual dificulta su uso en la práctica clínica.

Evolución del daño radiológico en AR

Las radiografías detectan una variedad de anomalías que incluyen osteopenia, quistes, esclerosis, reducción del espacio articular, alteraciones de la alineación, subluxaciones, erosiones y anquilosis. Las alteraciones más sig-

nificativas en los primeros estadios de la enfermedad son: la reducción del espacio articular y las erosiones; en las etapas más avanzadas, los trastornos de la alineación y la anquilosis.

El 70-80% de los pacientes con AR temprana (<2 años de evolución) presenta erosiones en las radiografías de manos y/o pies⁸⁰. Y el 25% de los pacientes con AR <3 meses tiene erosiones⁸¹.

La tasa de progresión radiológica ha sido motivo de extensas investigaciones, aún es tema de debate si disminuye con la duración de la enfermedad y si un tratamiento puede producir relleno o "curación" de erosiones⁸².

En un estudio de pacientes con AR temprana, van der Heijde y col. observaron que el mayor número de nuevas erosiones articulares se produce en el primer año y este número disminuye a lo largo del seguimiento⁸². Además, determinaron que es más fácil observar progresión de un área articular comprometida que la afección de nuevas áreas articulares.

Diferentes estudios⁸²⁻⁸⁷ muestran que el daño radiológico aumenta con la duración de la enfermedad, la tasa de incremento parecería ser constante y no depende del método de medición empleado variando entre un 1.4 y 1.9% anual del máximo puntaje posible. Existen diferencias en el compromiso en cada paciente individual, el cual puede mostrar diferentes patrones de progresión⁷¹.

Las articulaciones de los pies se afectan en forma relativamente temprana en el curso de la enfermedad, incluso en algunos casos antes que las manos⁸⁸. Brook y col., en un estudio sobre 94 pacientes con AR de menos de 1 año de evolución con un seguimiento a 5 años, encontraron que las erosiones se producían al mismo tiempo en manos y pies en el 48%, primero en pies en el 36% y primero en manos en un 16%⁸⁹.

Relación entre daño estructural, actividad de la enfermedad y función física

La progresión del daño articular evaluado mediante radiografías está fuertemente asociado con actividad de la enfermedad y con la función física⁹⁰. Varios estudios⁹¹⁻⁹³ demuestran que el daño articular como la discapacidad se incrementan con la duración de la AR⁸². En Argentina, un estudio multicéntrico de 640 pacientes con AR encontró que los principales factores asociados a daño radiológico fueron FR (+), duración de la enfermedad y discapacidad funcional medida por HAQ-A⁸³. En una cohorte de pacientes con AR se vio una débil correlación inicial entre daño articular y discapacidad ($r = 0.29$), la cual aumentó significativamente a los 12 años ($r = 0.58$)^{95,96}.

En resumen, al inicio los pacientes tienen poco daño radiológico, pero una considerable discapacidad como consecuencia de la actividad de la enfermedad. En los siguientes 3 a 8 años, la extensión del daño radiológico aumenta gradualmente y se observa una correlación significativa entre daño y función física.

A pesar de la evidencia disponible, existen algunos temas sin resolver. La mayoría de los estudios emplean índices de daño radiológico de manos y pies, y es probable que el compromiso de una gran articulación como la cadera o la rodilla tengan una mayor consecuencia funcional no evaluable en los sistemas de puntuación radiológica actualmente empleados.

Método de Sharp/van der Heijde

El método de Sharp/van der Heijde incluye 16 áreas para erosiones y 15 para reducción o pinzamiento del espacio

articular en cada mano (Figuras 6A y 6B). Las áreas donde se debe evaluar erosiones comprenden: el radio y el cúbito, el escafoides, el semilunar, el trapecio y trapezoide (como una unidad: multiangular), el 1º metacarpiano, las 10 MCF, 8 IFP y 2 interfalángicas (IF) de los pulgares. Las áreas donde se debe evaluar pinzamiento articular comprenden: articulaciones radiocarpiana, grande-escafoides-semilunar, multiangular-escafoides, 3ª, 4ª y 5ª carpometacarpianas, en 10 MCF y 8 IFP.

En los pies se evalúan las mismas áreas para erosiones y pinzamientos: 10 metatarsofalángicas (MTF) y las 2 IF de los hallux (Figuras 6C y 6D).

Las erosiones reciben un puntaje entre 0 y 5 puntos (Figura 7). Ausencia de erosiones es igual 0; el 1 corresponde a una interrupción discreta de la superficie cortical; un puntaje de 2 ó 3 si es una erosión mayor, dependiendo de la superficie articular comprometida. Un valor de 3 co-



Figura 6. A) Sitios o áreas para evaluar erosiones en manos; B) sitios para evaluar reducción o pinzamiento del espacio articular en las manos; C) sitios o áreas para evaluar erosiones en los pies; D) sitios para evaluar reducción o pinzamiento del espacio articular en los pies.



Figura 7. Puntaje para erosiones.

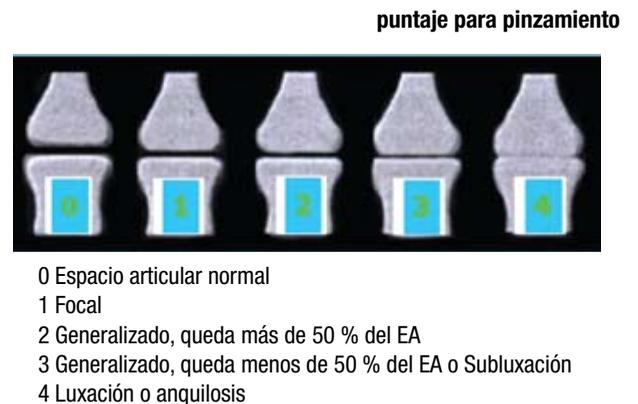


Figura 8. Puntaje para reducción o pinzamiento del espacio articular.

rresponde a la erosión que es mayor a la mitad de la superficie ósea. Por sumatoria de erosiones en un área articular se puede obtener un puntaje de 4. Si el carpo está colapsado, no es posible considerar erosiones en forma separada por hueso, en tal caso el área colapsada recibe un puntaje acorde a la superficie articular comprometida y el colapso completo corresponderá a 5 puntos. El puntaje máximo por área articular es de 5 puntos que puede corresponder a colapso completo o por sumatoria de erosiones. Todas las erosiones se valoran sin tener en cuenta si son producidas por AR u osteoartritis.

El rango para pinzamiento es de 0 a 4 (Figura 8). Normal es igual a 0, el 1 corresponde a una reducción o pinzamiento del espacio articular focal o dudoso; un pinzamiento generalizado con conservación de más del 50% del espacio articular original es igual a 2 puntos; un pinzamiento generalizado con conservación de menos del 50% del espacio articular original o una subluxación es igual a 3 puntos y una articulación luxada o anquilosada recibe un puntaje de 4. El número 1 debe ser cuidadosamente interpretado y no debe usarse cuando el lector está inseguro sobre el puntaje.

En los pies, el rango de erosión es de 0 a 10 ya que se toman 12 áreas articulares por pie teniendo en cuenta la cabeza de los metatarsianos y la región proximal de las falanges. Para pinzamiento del espacio articular son 6 áreas.

El puntaje total se obtiene de la suma total de erosiones de manos y pies más el total de pinzamientos de manos y pies. Puntaje máximo: 448^{80,88}.

Las erosiones y pinzamientos son consecuencia de la pérdida o daño del cartílago y de la destrucción ósea subyacente, por lo cual muchos autores las consideran daño irreversible.

Sin embargo, a veces hay mejoría de una erosión por lo que se debate si hay una curación real o si se debería al relleno de la misma. Existen algunos reportes en donde se menciona la mejoría del puntaje radiológico y que las erosiones pueden "curar". Rau y Herborn comunicaron curación de erosiones con neoformación ósea y recortificación en seis pacientes tratados con drogas modificadoras de la AR⁹⁶.

En la experiencia de los autores del método Sharp/van der Heijde, esto ocurre infrecuentemente y si la superficie del hueso sufre alguna remodelación no hay una completa reparación de la erosión. Por lo tanto, se asume la irreversibilidad del daño y de esto se desprenden las 2 reglas del método: primero, las radiografías deben ser evaluadas con un orden cronológico es decir que la lectura debe realizarse

en forma secuencial, la cual se basa en que frecuentemente por pequeños cambios del posicionamiento una erosión puede no ser vista en una segunda lectura y sí en una tercera lectura; y segundo, el puntaje asignado a una erosión o pinzamiento no puede disminuir, el valor será mantenido durante la evaluación de la serie completa: "una vez que es erosión siempre será erosión"⁸⁸.

SENS (Simple Erosion Narrowing Score)

En 1999, Désirée van der Heijde desarrolló una simplificación del método Sharp/van der Heijde, al cual denominó Simple Erosion Narrowing Score (SENS). Un estudio clínico radiológico con seguimiento durante los 5 primeros años de la enfermedad demostró su utilidad y propone su empleo en la práctica clínica y para estudios epidemiológicos⁹⁷.

El método radiológico simple de erosión-pinzaamiento o van der Heijde simplificado evalúa las mismas áreas articulares que el método Sharp/van der Heijde. En este método, una articulación erosionada con cualquier grado de erosión recibe un puntaje de 1 y una articulación con reducción del espacio articular recibe un puntaje de 1 sin importar el grado de pinzamiento. Por lo tanto, para cada articulación la puntuación tiene un rango de 0 a 2. El número de articulaciones que pueden ser valoradas para erosión son 32 en las manos y 12 en los pies, y para pinzamiento de 30 en manos y 12 en pies. Por lo tanto el máximo puntaje del método simplificado por paciente es de 86.

En un estudio realizado en el Hospital Dr. E. Tornú, se comparó el tiempo de lectura y la reproducibilidad de ambos métodos de valoración radiológica, el método de Sharp/van der Heijde y el SENS. Se pudo observar, luego de un período de entrenamiento de 6 meses, una buena reproducibilidad y concordancia entre observadores para ambos métodos y que el SENS demandó un significativo menor tiempo de lectura (4±1 minutos), en relación al Sharp/van der Heijde (9±3 minutos) ($p < 0.001$)⁹⁸.

Al igual que el método Sharp/van der Heijde, el SENS es una herramienta confiable que puede discriminar progresión del daño estructural en diferentes ramas de tratamiento⁸⁸. Brinda información sobre la presencia o ausencia de erosiones o pinzamientos. Este método, además, es fácil de enseñar y aprender, y requiere un menor tiempo de realización que otros métodos de lectura⁹⁹.

En resumen, el SENS sería un instrumento apropiado para evaluar el daño radiológico en pacientes con AR, especialmente durante los primeros años de evolución de la enfermedad.

Concluyendo con lo antedicho, las recomendaciones para la evaluación de la artritis reumatoidea establecidas por las Guías Argentinas para el tratamiento de esta enfermedad son¹⁰⁰:

- Utilizar escala visual analógica de dolor y de evaluación global de la enfermedad por el paciente y por el médico, así como recuento articular en cada visita.
- Medir la actividad por DAS28 o de cualquier otro índice simplificado cada tres meses.
- Realizar cuestionario de la capacidad funcional (HAQ-A) cada tres a seis meses.
- Evaluar calidad de vida por el SF-36, si bien hay ciertas limitaciones para usarlo.
- Utilizar score radiológico de Sharp modificado por van der Heijde por lo menos una vez al año. Debido al tiempo que insume la realización de este score y la necesidad de un entrenamiento específico, en la práctica puede ser reemplazado por el SENS.
- Tener en cuenta los criterios de remisión ACR y EULAR y de respuesta EULAR.

Utilizando estas medidas, podremos lograr una buena evaluación la cual nos llevará a un tratamiento adecuado y así lograremos una mejor capacidad funcional, mejor pronóstico y con ello menor mortalidad para nuestros pacientes.

Lo expuesto en este artículo fue presentado en el "Taller de Clinimetría en Artritis Reumatoidea", el cual se desarrolló durante el 40° Congreso Argentino de Reumatología y 11° Congreso de Reumatología del Conosur (Buenos Aires, septiembre de 2007).

Bibliografía

1. Pincus T, Sokka T. Complexities in the quantitative assessment of patients with rheumatic diseases in clinical trials and clinical care. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(5 Suppl 39):S1-S9.
2. Flowers N and Wolf F. *Arthritis Rheum* 1998;41 S9:S337.
3. Bellamy N, Kaloni S, Pope J, Coulter K, Campbell J. Quantitative rheumatology: a survey of outcome measurement procedures in routine rheumatology outpatient practice in Canada. *J Rheumatol* 1998 May;25(5):852-8.
4. Bellamy N, Muirden KD, Brooks PM, Barraclough D, Tellus MM, Campbell J. A survey of outcome measurement procedures in routine rheumatology outpatient practice in Australia. *J Rheumatol* 1999;26(7):1593-9.
5. Casselini C, Citera G. Comunicación del Grupo de estudio de Artritis Reumatoidea de la SAR (no publicado) 2004.
6. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, Furst D, Goldsmith C, Kieszak S, Lightfoot R, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum* 1993 Jun;36(6):729-40.
7. van Riel P, Scott D. *EULAR Handbook of clinical assessments in rheumatoid arthritis*. 3ra Ed. 2004
8. Sokka T and Pincus T. Quantitative joint assessment in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005 ;23(5 Suppl 39):S58-62. Review.
9. Cooperating Clinics Committee of American Rheumatism Association: A seven-day variability study of 499 patients with peripheral rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1965;8:302-35.
10. Ritchie DM, Boyle JA, McInnes JM, et al. Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. *Q J Med* 1968;New Series 37:303-406.
11. Fuchs HA, Brooks RH, Callahan LF, Pincus T. A simplified twenty-eight joint quantitative articular index in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1989;32:531-7.
12. Smolen JS, Breedveld FC, Eberl G, Jones I, Leeming M, Wylie GL, Kirkpatrick J. Validity and Reliability of the twenty-eight joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Arthritis Rheum* 1995;38(1):38-43.
13. Pincus T, Brooks RH, Callahan LF. Prediction of long-term mortality in patients with rheumatoid arthritis according to simple questionnaire and joint count measures. *Ann Intern Med* 1994;120(1):26-34
14. Soden M, Rooney M, Cullen A, Whelan A, Feighery C, Bresnihan B. Immunohistological features in the synovium obtained from clinically uninvolved knee joints of patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1989; 28(4): 287-92.
15. Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D, Astin P, Wakefield RJ, Gibbon WW. Elucidation of the relationship between synovitis and bone damage. A randomized magnetic resonance imaging study of individual joints in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48(1):64-71.
16. Pincus T and Segurado OG. Most visits of most patients with rheumatoid arthritis to most rheumatologists do not include a formal quantitative joint count. *Ann Rheum Dis* 2006;65(6):820-822
17. Sokka T. Assessment of pain in rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(5 Suppl 39):S77-S84.
18. Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet* 1974;2:1127-31.
19. Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *J Clin Nurs*. 2005;14(7):798-804. Review.
20. Santillán M, Arriola MS, Citera G, Maldonado Cocco JA. Comparación de tres escalas de evaluación del dolor y la actividad en pacientes con artritis reumatoidea [abstract]. *Rev Argent Reumatol* 2004;15 (Supl 1): 27.

21. Lineker S, Badley E, Charles C, Hart L, Streiner D. Defining morning stiffness in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26(5):1052-7.
22. Vliet Vlieland TPM, Zwinderman AH, Breedveld FC, Hazes JMW. Measurement of morning stiffness in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Clin Epidemiol* 1997;50(7): 757-63.
23. Yazici Y, Pincus T, Kautiainen H, Sokka T. Morning stiffness in patients with early rheumatoid arthritis is associated more strongly with functional disability than with joint swelling and erythrocyte sedimentation rate. *J Rheumatol* 2004;31(9):1723-6.
24. Hazes JM, Hayton R, Burt J, Silman AJ. Consistency of morning stiffness: an analysis of diary data. *Br J Rheumatol* 1994 Jun;33(6):562-5.
25. Fransen J, Langenegger T, Michel BA, Stucki G Feasibility and validity of the RADAI, a self-administered rheumatoid arthritis disease activity index. *Rheumatology* 2000; 39(3):321-7.
26. Chaparro del Moral R, Curet AV, Papisidero SB, Rillo OL, et al. Correlación de diferentes métodos de valoración de la rigidez matinal (RM) con índices de actividad y discapacidad en pacientes con artritis reumatoidea (AR). [abstract]. *Rev Argent Reumatol* 2005;16 (Supl 1): 35.
27. Hazes JM, Hayton R, Burt J, Silman AJ. Consistency of morning stiffness: an analysis of diary data. *Br J Rheumatol* 1994;33(6):562-5.
28. Vliet Vlieland TP, Zwinderman AH, Breedveld FC, Hazes JM. Measurement of morning stiffness in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Clin Epidemiol* 1997;50(7):757-63.
29. Meenan RF, Gertman PM, Mason JH. Measuring health status in arthritis. The arthritis impact measurement scales. *Arthritis Rheum* 1980;23:146-52.
30. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: a review of its History, issues, progress, and documentation. *J Rheumatol* 2003;30:167-78.
31. Wolfe F, Cathey MA. The assessment and prediction of functional disability in Rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol* 1991;18:1298-306.
32. Pincus T, Sokka T. Quantitative measures and indices to assess rheumatoid arthritis in clinical trials and clinical care. *Rheum Dis Clin N Am* 2004;30:725-51.
33. Pincus T, Callahan LF, Vaughn WK. Questionnaire, walking time and button test measures of functional capacity as predictive markers for mortality in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1987;14:240-51.
34. Pincus T, Callahan L F. Rheumatology function test: grip strength, walking time, button test and questionnaires document and predict long term morbidity and mortality in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1992;19:1051-7.
35. Fries J F, Spitz P, Kraines G, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980;23:137-45.
36. Bruce B, Fries JF. The health assessment questionnaire (HAQ). *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(Suppl.39):S14-S18.
37. Pincus T, Yazici Y, Bergman M. Development of a multidimensional health assessment questionnaire (MDHAQ) for the infrastructure of standard clinical care. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(Suppl.39):S19-S28.
38. Pincus T, Swearingen C, Wolfe F. Toward a multidimensional health assessment questionnaire (MDHAQ). *Arthritis Rheum* 1999;10:2220-30.
39. Citera G, Arriola MS, Maldonado Cocco JA, et al. Validation and Cross Cultural Adaptation of an Argentine Spanish Version of the Health Assessment Questionnaire Disability Index. *J Clin Rheumatol* 2004;10(3):110-5.
40. Esteve Vives J, Battle-Gualda E, Reig A. Spanish version of the Health Assessment Questionnaire: reliability, validity and transcultural equivalency. Grupo para la Adaptación del HAQ a la Población Española. *J Rheumatol* 1993; 20:2116-22.
41. Cardiel MH, Abello B, Alarcón-Segovia D. How to measure health status in rheumatoid arthritis in non-English speaking patients: validation of a Spanish version of the Health Assessment Questionnaire disability index (Spanish HAQ-DI). *Clin Exp Rheumatol* 1993;11:117-21.
42. Schneeberger EE, Citera G, Maldonado Cocco JA, Salcedo M, Chiardola F, Arriola MS, et al. Factores asociados a discapacidad en pacientes con Artritis Reumatoidea. *Rev Arg Reumatol* 2005;16 (Supl 1):34.(14).
43. Citera G, Hogrefe JF, Marengo MF, Schneeberger EE, Rosemffet M, Maldonado Coco JA. Valor de corte de HAQ para predecir discapacidad laboral en pacientes con artritis reumatoidea. *Revista Argentina de Reumatología* 2008; [in press].
44. Sociedad Argentina de Reumatología. Primeras Guías Argentinas de Práctica Clínica en el tratamiento de la Artritis reumatoidea. 2004;39-40.
45. Wolfe F, Pincus T. Listening to the patient. A practical guide to self-report questionnaires in clinical care. *Arthritis Rheum* 1999;42:1797-1808.
46. Wolfe F, Pincus T. An infrastructure of patient questionnaire at each rheumatology visit: improving efficiency and documenting care. *J Rheumatol* 2000; 27:2727-30.
47. Wolfe F. Which HAQ is the best? A comparison of the HAQ, MHAQ and RA-HAQ, a difficult 8 item HAQ (DHAQ), and a rescored 20 item HAQ (HAQ20): Analises of 2491 rheumatoid arthritis patients following leflunomide initiation. *J Rheumatol* 2001;28:982-9.
48. Fries JF. New instruments for assessing disability: not quite ready for prime time. *Arthritis Rheum* 2004; 50(10): 3064-67.
49. Wolfe F, Michaud K, Pincus T. Development and validation of the health assessment questionnaire II. A revised version of the Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Rheum* 2004;50:3296-3305.
50. Wolfe F. Why the HAQ-II can be an effective substitute for the HAQ?. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23(Suppl.39): S29-S30.
51. Mason JH, Anderson JJ, Meenan RF, Haralson KM, Lewis S, Kaine JL. The Rapid Assessment of Disease Activity in Rheumatology (RADAR) questionnaire: validity and sensitivity to change of a patient self-report measure of joint count and clinical status. *Arthritis Rheum* 1992;35:156-62.
52. Stucki G, Liang MH, Stucki S, Bruhlmann P, Michel B. A self-administered rheumatoid arthritis disease activity index (RADAI) for epidemiologic research. Psychometric proper-

- ties and correlation with parameters of disease activity. *Arthritis Rheum* 1995;38:795-98.
53. Citera G, Soriano E, Santillán M, Arriola MS, Imamura P, Sanchez E, Cattogio LJ, Maldonado Cocco JA. Adaptación cultural y validación de una versión argentina del RADAI (Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index). [abstract]. *Rev Argent Reumatol* 2004;15 (Supl 1):27.
 54. Fransen J, Langenegger T, Michel BA, Stucki G. for the members of the Swiss clinical quality management in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 2000;39:321-27.
 55. Pollard L, Choy EH, Scott DL. The consequences of rheumatoid arthritis: Quality of life measures in the individual patient. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(5 Suppl 39): S43-S52.
 56. Jenkinson C, Coulter A, Wright L. Short form 36 (SF36) health survey questionnaire: normative data for adults of working age. *BMJ* 1993 29;306(6890):1437-40.
 57. de Jong Z, van der Heijde D, McKenna SP, Whalley D. The reliability and construct validity of the RAQoL: a rheumatoid arthritis-specific quality of life instrument. *Br J Rheumatol* 1997 Aug;36(8):878-83.
 58. Wells G, Boers M, Shea B, Tugwell P, Westhovens R, et al. Sensitivity to change of generic quality of life instruments in patients with rheumatoid arthritis: preliminary findings in the generic health OMERACT study. OMERACT/ILAR Task Force on Generic Quality of Life. Life Outcome Measures in Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology. *J Rheumatol*. 1999 ;26(1):217-21.
 59. Aletaha D and Smolen J. The simplified disease activity index (SDAI) and the clinical disease activity index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(Suppl. 39), S100-8.
 60. van der Heijde DMFM, van't Hof MA, van Riel PLCM, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis* 1990;49:916-20.
 61. Prevoo MLL, van't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:44-8.
 62. van Gestel AM, Haagsma CJ and van Riel PLCM. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum* 1998;41:1845-50.
 63. Mäkinen H, Kautiainen H, Hannonen P, et al. Disease activity score 28 as an instrument to measure disease activity in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:10.
 64. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology* 2003; 42:244-57.
 65. Aletaha D, Nell VPK, Stamm T, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(4):R796-806. *Epub* 2005 .
 66. Curet AV, Rillo OL, Chaparro del Moral RE, Papisidero SB, Citera G, Maldonado Cocco JA, et al. Modificación y aplicación de un índice de actividad simplificado (IAS) en pacientes con artritis reumatoidea (AR) [abstract]. *Rev Argent Reumatol* 2005; 16 (Supl1):13.
 67. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum* 1993;36:729-40.
 68. Pincus T and Stein CM. ACR20: clinical or statistical significance? *Arthritis Rheum* 1999;42:1572-6.
 69. Felson DT, Anderson JJ, Lange MLM, et al. Should improvement in rheumatoid arthritis clinical trials be defined as fifty percent or seventy percent improvement in core set measures, rather than twenty percent? *Arthritis Rheum* 1998; 41:1564-70.
 70. Albert DA, Huang G, Dubrow G, et al. Criteria for improvement in rheumatoid arthritis: alternatives to the American College of Rheumatology 20. *J Rheumatol* 2003; 31:856-66.
 71. American College of Rheumatology Committee to reevaluate improvement criteria. A proposed revision to the ACR20: the hybrid measure of American College of Rheumatology response. *Arthritis Rheum* 2007 15;57(2):193-202.
 72. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA and the Subcommittee for Criteria of Remission in rheumatoid arthritis of the American Rheumatism Association diagnostic and therapeutic criteria committee. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981;24:1308-15.
 73. Mäkinen H, Kautiainen H, Hannonen P, et al. Frequency of remissions in early rheumatoid arthritis defined by 3 sets of criteria. A 5-year follow-up study. *J Rheumatol* 2005; 32:796-800.
 74. Mäkinen H, Hannonen P and Sokka T. Definitions of remission for rheumatoid arthritis and review of selected clinical cohorts and randomized clinical trials for the rate of remission. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24(Suppl143):S22-8.
 75. Landewé R, van der Heijde D, van der Linden S, et al. Twenty-eight-joint counts invalidate the DAS28 remission definition owing to the omission of the lower extremity joints: a comparison with the original DAS remission. *Ann Rheum Dis* 2006;65:637-41.
 76. Mierau M, Schoels M, Gonda G, et al. Assessing remission in clinical practice. *Rheumatology* 2007;46:975-9.
 77. van der Heijde D. Radiographic imaging: the 'gold standard' for assessment of disease progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000;39:(1) 9-16.
 78. Swinkels HL, Laan RF, van't Hof MA, van der Heijde DM, de Vries N, van Riel PL. Modified Sharp Method: Factors Influencing Reproducibility and Variability. *Semin Arthritis Rheum* 2001;31(3):176-90.
 79. van der Heijde DM, van Riel PL, Nuvér-Zwart IH, Gribnau FW, van de Putte LB. Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1989 13;1(8646):1036-8.
 80. van der Heijde DM. Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1995;34 (2):74-8.
 81. van der Horst-Bruinsma IE, Speyer I, Visser H, Breedveld FC, Hazes JM. Diagnosis and course of early-onset arthritis:

- results of a special early arthritis clinic compared to routine patient care. *Br J Rheumatol* 1998;37(10):1084-8
82. Scott DL, Pugner K, Kaarela K, Doyle DV, Woolf A, Holmes J, et al. The links between joint damage and disability in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000;39:122-132.
 83. van der Heijde DM, van Leeuwen MA, van Riel PL, van de Putte LB. Radiographic progression on radiographs of hands and feet during the first 3 years of rheumatoid arthritis measured according to Sharp's method (van der Heijde modification). *J Rheumatol* 1995;22:1792-6.
 84. Scott DL, Dawes PT, Fowler PD, Shadforth MF. Calculating radiological progression in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1986;5:445-9.
 85. Wolfe F, Sharp JT. Radiographic outcome of recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1571-82.
 86. Plant MJ, Jones PW, Sklatvala J, et al. Patterns of radiological progression in early rheumatoid arthritis—results of an 8 year prospective study. *J Rheumatol* 1998;25:417-26.
 87. Graudal NA, Jurik AG, de Carvalho A, Graudal HK. Radiographic progression in rheumatoid arthritis. A long-term prospective study of 109 patients. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1470-80.
 88. van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol* 2000;27:261-3.
 89. Brook A, Corbett M. Radiographic changes in early rheumatoid disease. *Ann Rheum Dis* 1977;36(1):71-3.
 90. Landewé R, van der Heijde D. Radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23 (39):S63-8.
 91. Fuchs HA, Callahan LF, Kaye JJ, Brooks RH, Nance EP, Pincus T. Radiographic and joint count findings of the hand in rheumatoid arthritis. Related and unrelated findings. *Arthritis Rheum* 1988;31:44-51.
 92. Pincus T, Callahan LF, Brooks RH, Fuchs HA, Olsen NJ, Kaye JI. Self-report questionnaire scores in rheumatoid arthritis compared with traditional physical, radiographic and laboratory measures. *Ann Intern Med* 1989;110:259-66.
 93. Li C, Scott DL, Deodhar A, Greenwood M, Woolfe AD, Doyle DV. Radiological gradients and predicting the progression of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999;58 (Suppl):97. *J Clin Rheum* 2006;12(4):S 40.
 94. Schneeberger EE, Citera G, Maldonado Cocco JA, Salcedo M, Chiardola F, Arriola MS, et al. Características del daño radiológico y principales factores asociados en una cohorte de pacientes con artritis reumatoidea. *Rev Argent Reumatol* 2005;16 (Supl 1):13.
 95. Bakker KW, Amesz E, van Zeben D, Breedveld FC, Hazes JM. Long term outcome in rheumatoid arthritis: destruction versus disability. *Br J Rheumatol* 1998;37:85.
 96. Rau R, Herborn G. Healing phenomena of erosive changes in rheumatoid arthritis patients undergoing disease-modifying antirheumatic drug therapy. *Arthritis Rheum* 1996;39:162-8.
 97. van der Heijde D, Dankert T, Nieman F, Rau R, Boers M. Reliability and sensitivity to change of a simplification of the Sharp/van der Heijde radiological assessment in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 1999;38(10):941-7.
 98. Chaparro del Moral RE, Curet AV, Uña CR, Papisidero SB, Rillo OL. Comparación entre el método de Sharp/van der Heijde y su versión simplificada para la evaluación del daño radiológico en Artritis Reumatoidea. *Rev Argent Reumatol* [abstract]. *Rev Argent Reumatol* 2006;17 (Supl 1):28.
 99. Dias EM, Lukas C, Landewé R, Fatenejad S, van der Heijde D. Reliability and sensitivity to change of the Simple Erosion Narrowing Score compared with the Sharp-van der Heijde method for scoring radiographs in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:375-9.
 100. Sociedad Argentina de Reumatología. Guías Argentinas de Práctica Clínica en el tratamiento de la artritis reumatoidea. 2008.