

REVISIÓN DE TEMAS

Evaluación radiográfica del daño anatómico en la artritis reumatoide

Angélica Vargas Guerrero¹, Carlos Pineda Villaseñor²

Resumen

En este artículo revisamos los diferentes métodos de evaluación radiográfica del daño anatómico producido por la artritis reumatoide; sus ventajas y limitaciones, así como las principales características.

Palabras clave: artritis reumatoide, métodos de evaluación radiográfica, erosiones, disminución del espacio articular.

Summary

In this article we reviewed the different radiologic methods of evaluation of the anatomical damage produced by rheumatoid arthritis; its advantages and limitations, as well as the main characteristics.

Key words: rheumatoid arthritis, methods of radiographic evaluation, erosions, narrowing of the joint space.

Introducción

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria autoinmune de evolución crónica, que resulta en destrucción de las articulaciones sinovia-

les, discapacidad y complicaciones extra-articulares. En los pacientes con AR, el daño anatómico articular se correlaciona con el deterioro funcional a largo plazo^{1,2}; por lo que el control de la progresión anatómica es uno de los objetivos prioritarios del tratamiento de la AR³.

La radiología convencional es una técnica de imagen diagnóstica que puede ser utilizada para estimar la magnitud del daño en un momento específico de la enfermedad, así como para evaluar su progresión a través del tiempo.

La evaluación radiográfica del daño estructural actualmente es considerada como el estándar de oro en los estudios de eficacia en AR² y es ampliamente utilizada en ensayos clínicos como una medida de desenlace primario; más aún, la evaluación radiográfica del daño articular es requerida por la administración de alimentos y medicamentos (FDA) como una medida de progresión de la enfermedad en ensayos clínicos de drogas modificadoras de la enfermedad⁴.

Varios métodos de evaluación radiográfica se han desarrollado para estimar la magnitud del daño anatómico; entre los más utilizados en ensayos clínicos controlados⁵ se encuentran los métodos de Sharp⁶, Larsen⁷ y sus modificaciones.

1 Adjunto, departamento de Reumatología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, México 14080, D. F., México.

2 Subdirector de Investigación, Instituto Nacional de Rehabilitación, México D. F., México.

Recibido para publicación: Julio / 2006

Aceptado en forma revisada: Agosto / 2006

Esta revisión tiene por objeto presentar un panorama de la evolución de los diferentes métodos de cuantificación del daño anatómico producido por la AR, su estado actual, ventajas, limitaciones, características principales y tendencias.

Métodos de evaluación radiográfica

Existen diversos métodos de evaluación radiográfica, algunos de ellos valoran de forma global al paciente (ej. Steinbrocker y Kellgren), mientras que los más utilizados actualmente califican articulaciones individuales (ej. Sharp y Larsen así como sus variantes). Estos métodos han sufrido múltiples modificaciones con el objetivo de mejorar la calidad de los mismos; sin embargo, hasta la fecha ninguno de los instrumentos es aceptado universalmente.

La mayoría de los métodos de cuantificación incluyen la evaluación de las mismas áreas articulares (interfalángicas proximales [IFP], metacarpofalángicas [MCF], interfalángica del primer dedo [IF], carpos, así como metatarsfalángicas [MTF]), dado que estas zonas anatómicas se han considerado representativas de las anomalías radiográficas en pacientes con AR.

El daño articular en la AR ocurre de forma temprana, principalmente en pies y posteriormente en manos. Es por eso que actualmente la mayor parte de los estudios utilizan métodos que incluyen la evaluación de pies^{8,9}.

Por otra parte a través del tiempo, se han descartado de algunos métodos otras articulaciones por no estar comúnmente afectadas o por la dificultad para su evaluación radiográfica (huesos ganchoso y grande, articulaciones radio-cubital distal y semilunarpisciforme).

En 1971, Sharp y colaboradores¹⁰ propusieron un método de evaluación de manos y carpos, que incluía 29 articulaciones para erosiones y 27 para disminución de espacios articulares (DEA). Las erosiones se calificaban en una escala de 0 a 5, con un puntaje que oscilaba de 0 a 290 puntos; mientras que la DEA iba de 0 a 4, con una puntuación de 0 a 216. Esta versión incluía la evaluación de quistes subcondrales; actualmente la técnica ya no es utilizada.

En 1985, Sharp¹¹ modificó su propio método de evaluación, ahora considera 34 áreas para erosiones y 36 áreas para DEA en manos. La escala de erosiones va de 0 a 170 puntos, mientras que la de DEA va de 0 a 144, con un puntaje total de 0 a 314 puntos. Para fines prácticos, esta modificación es considerada el método de Sharp original¹¹. En las tablas 1 y 2 se comparan las características de los principales métodos de evaluación radiográfica.

En 1983, Genant y colaboradores¹² desarrollaron un método de evaluación radiográfica de manos y pies. La técnica considera cambios erosivos en 32 sitios en las manos y 12 en los pies; así como DEA en 22 y 12 respectivamente. Este método utiliza un grupo de radiografías de control para realizar comparaciones.

En 1998, Genant¹³ modificó su método; con este instrumento únicamente se evalúan las manos, lo que puede comprometer su capacidad para detectar signos radiográficos tempranos¹⁴. Las erosiones son evaluadas acorde a una escala de cero a ocho puntos y la DEA en una escala de cero a nueve puntos, con incrementos de 0,5. Las calificaciones de erosiones y DEA son independientes y se reportan en una escala normalizada de 0 a 100 cada una de ellas. Esta versión es la que se utiliza actualmente.

En 1989, van der Heijde^{15,16} modificó el método descrito por Sharp (SvdH), reduciendo el número de articulaciones evaluadas para erosiones a 32 en manos y 30 para DEA, introduce la evaluación de pies en 12 zonas para erosiones y DEA. El puntaje total va de 0 a 448 y resulta de la suma de la calificación de erosiones y DEA. En las figuras 1 y 2, se esquematizan las articulaciones evaluadas en este método y la forma en la que se aplica el método; mientras que las figuras 3 y 4 muestran algunos ejemplos. Por ser un método detallado requiere de entrenamiento para alcanzar una mayor eficacia, además de consumir mayor tiempo en su ejecución¹⁴; es uno de los más empleados en los estudios clínicos controlados y en algunos estudios epidemiológicos.

En 1999, van der Heijde¹⁷ describió el método SENS (Simple Erosion Narrowing Score), el cual es una forma simplificada de evaluar radiografías y está basado en el método de SvdH. Para erosiones y DEA se evalúan las mismas áreas que en el método de SvdH, esto

Tabla 1. Métodos de evaluación radiográfica

Método	Articulaciones evaluadas para erosiones	Puntuación Erosiones	Articulaciones evaluadas para DEA	Puntuación DEA	Puntuación Total
Sharp ¹¹	8 IFP, 2 IF, 10 MCF, 2 CMC (1°) ^a , 2 trapecio-trapezoideas, 2 escafoides, 2 semilunares, 2 piramidales (y pisciformes), 2 radios y 2 cubitos	0 a 5, Total: 0 a 170	8 IFP, 2 IF, 10 MCF, 6 CMC (3° a 5°), 2 trapecio-trapezoidea-escafoides, 2 semilunar-piramidal, 2 grande-navicular-semilunar, 2 radiocarpales, 2 radioulnares	0 a 4 0= normal 1= DEA focal 2= <50% 3= > 50% 4= anquilosis. Total: 0 a 144	0 a 314
Genant ¹³	Manos: 2 IF, 8 IFP, 10 MCF, 2 CMC (1°), 2 escafoides, 2 cubitos, 2 radios.	0 a 3+ Donde + equivale a 0.5 0= normal 0+= cuestionable 1= mínimo 1+= leve 2= moderado 2+= más que moderado 3= severo 3+= muy severo Total: 0 a 98	Manos: 2 IF, 8 IFP, 10 MCF, 2 CMC (3°-5° tomadas como unidad), 2 grande-escafoides-semilunar y 2 radiocarpianas	0 a 4 0= normal 0+= cuestionable 1= mínimo 1+= leve 2= moderado 2+= más que moderado 3= severo 3+= muy severo 4= anquilosis o luxación Manos: 0 a 104	Se suman ambas calificaciones y cada una de ellas se reporta en una escala de 0 a 100.
Sharp/ van der Heijde ¹⁵⁻¹⁷	Manos: 10 MCF, 8 IFP, 2 IF, 2 CMC (1°), 2 radios, 2 cubitos, 2 trapecio-trapezoideas, 2 escafoides y 2 semilunares. Pies: 10 MTF, 2 IF	Manos: 0 a 5 5= colapso óseo Total: 0 a 160 Pies: 0 a 10 Total: 0 a 120	Manos: 10 MCF, 8 IFP, 6 CMC (3° a 5°), 2 trapecio-trapezoideas, 2 escafoides-semilunar y 2 radiocarpales. Pies: 10 MTF, 2 IF	0 a 4 0= normal 1= focal o dudosa 2= < 50% 3= > 50% o subluxación 4= anquilosis ósea o luxación completa Manos: 0 a 120 Pies: 0 a 48	0 a 448
SENS ¹⁷	Manos: 10 MCF, 8 IFP, 2 IF, 2 CMC (1°), 2 radios, 2 cubitos, 2 trapecio-trapezoideas, 2 escafoides y 2 semilunares. Pies: 10 MTF, 2 IF	0= normal 1= si existe alguna erosión Total: 0 a 44	Manos: 10 MCF, 8 IFP, 6 CMC (3° a 5°), 2 trapecio-trapezoideas, 2 escafoides-semilunar y 2 radiocarpales. Pies: 10 MTF, 2 IF	0= normal 1= si existe por lo menos DEA focal Total: 0 a 42	0 a 86

DEA: disminución del espacio articular, IFP: interfalángicas proximales, MCF: metacarpofalángicas, CMC: carpometacarpianas, IF: interfalángica, MTF: metatarsfalángica, SENS: Simple Erosion Narrowing Score.

^a entre paréntesis se especifican las articulaciones a evaluar.

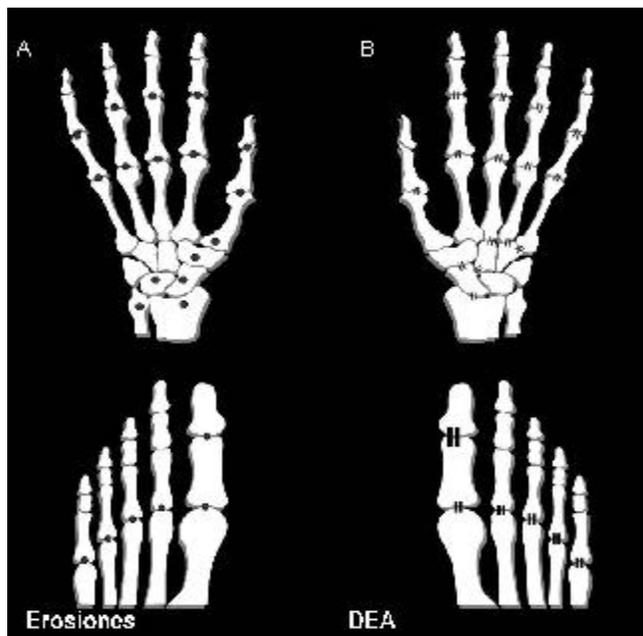


Figura 1. Articulaciones evaluadas en el método de Sharp van der Heijde. A) Erosiones. B) Disminución del espacio articular.

es en 32 articulaciones de manos y en 12 de pies; mientras que para DEA en 30 y 12 respectivamente. Se asigna un punto a cada articulación en caso de presentar erosiones (no importando su magnitud) y un punto en caso de DEA (independientemente de su grado); el puntaje máximo es de dos para cada articulación evaluada. La calificación total del SENS va de 0 a 86. Este método es apto para su aplicación en la práctica clínica diaria, así como también en estudios epidemiológicos, es especialmente útil durante los primeros años del padecimiento. En la figura 5 se muestra un ejemplo de evaluación mediante este método.

En 1974, Larsen desarrolló un método de evaluación del daño articular, el cual ha sufrido múltiples modificaciones (1977, 1978, 1984, 1985, 1987 y 1995). Este sistema se apoya en un grupo de radiografías de referencia para realizar comparaciones. Distingue seis estadios que van de cero (normal) hasta cinco, reflejando deterioro gradual y progresivo; a su vez provee una medida global del daño articular.

En 1995, Larsen¹⁸ desarrolló un método para evaluación radiográfica en estudios a largo plazo. Las diferencias principales con el método original son: la supresión de los pulgares y de la primera metatarso-

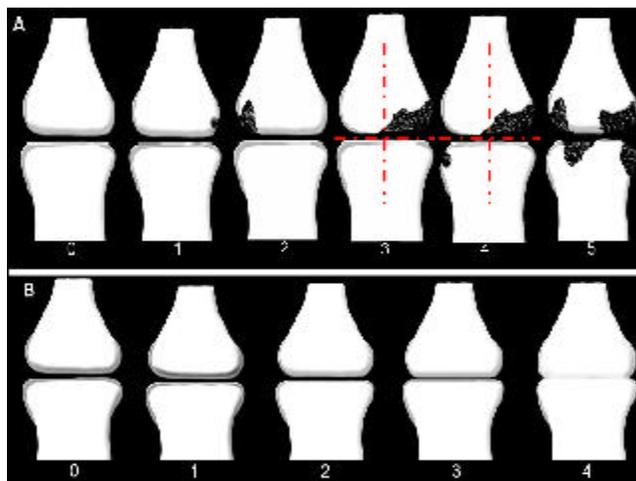


Figura 2. Método de Sharp van der Heijde.

A) Puntaje para erosiones por cuadrantes y por quintiles en el caso de erosiones confluentes.

Puntos	Erosiones por cuadrante	% en caso de evaluar por quintiles
1	Discreta o puntiforme	0-20%
2	Mayor tamaño en el mismo cuadrante	20-40%
3	Se extiende más allá de la mitad del cuadrante	40-60%
4	> 3 < 5 (Erosiones puntiformes en los cuatro cuadrantes)	60-80%
5	Colapso completo (5 o más erosiones puntiformes)	80-100%

B) Disminución del espacio articular (DEA). 0 = normal, 1 = DEA focal, 2 = <50%, 3 = > 50% y 4 = anquilosis.

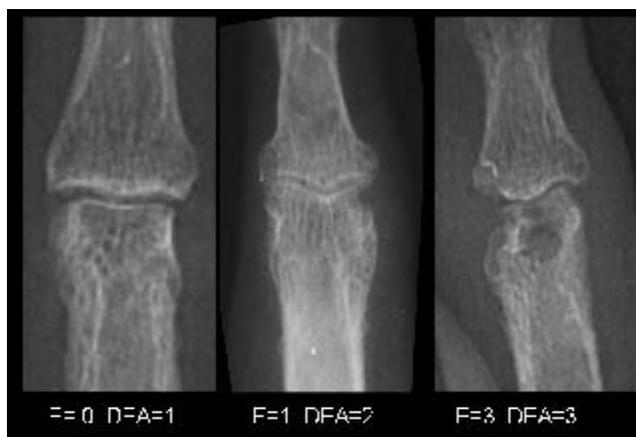


Figura 3. Ejemplos de calificación usando el método de Sharp van der Heijde en articulaciones IFP.



Figura 4. Ejemplos de calificación usando el método de Sharp/van der Heijde en articulaciones MCF.



Figura 5. Ejemplo de evaluación mediante el método SENS (Simple Erosion Narrowing Score).

falángica; la subdivisión del carpo en cuatro cuadrantes; la supresión del edema de los tejidos blandos y de la osteoporosis (ya que en ocasiones son imposibles de evaluar debido a diferencias en la película radiográfica, equipo, etc.) y la distinción entre erosiones de diferentes tamaños. Esta modificación incluye 32 articulaciones o zonas articulares en manos y pies,

que se observa en la figura 6. Este método evalúa con la misma escala las erosiones como la DEA, que se observan en la tabla 2 y figura 7; alcanza una calificación total que oscila de 0 a 160 puntos.

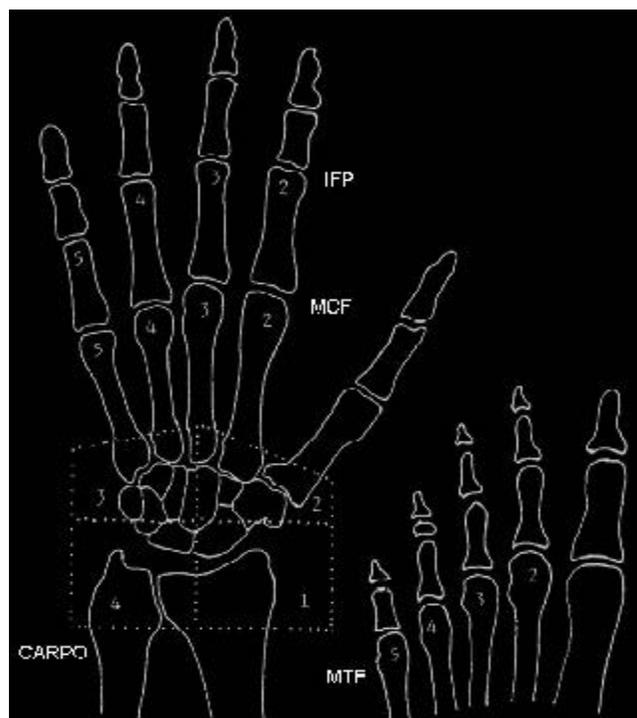


Figura 6. Áreas de evaluación radiográfica en la escala de Larsen. Se evalúa un total de 32 áreas, que incluyen 8 articulaciones en cada mano, el carpo se divide en cuadrantes y 4 articulaciones en cada pie.



Figura 7. Escala de graduación del daño articular con el método de Larsen (1995).

0 = normal; 1 = erosión < 1mm o DEA; 2 = una o múltiples erosiones pequeñas (> 1 mm); 3 = erosiones grandes; 4 = erosiones graves (generalmente sin espacio articular, márgenes óseos solo parcialmente preservados); 5 = cambios mutilantes.

Tabla 2. Métodos de evaluación radiográfica.

Método	Articulaciones evaluadas*	Puntuación	Total
Larsen ¹⁸	Manos: 8 IFP, 8 MCF (2° a 5°), cuatro cuadrantes en cada carpo Pies: 8 MTF (2° a 5°)	0= normal 1= erosión < 1mm o DEA 2= una o múltiples erosiones pequeñas (> 1mm) 3= erosiones grandes 4= erosiones graves (generalmente sin espacio articular, márgenes óseos solo parcialmente preservados) 5= cambios mutilantes	0 a 160
Larsen / Rau y Herborn ¹⁹	Manos: 8 IFP, 2 IF, 10 MCF, 2 carpos Pies: 10 MTF	0= normal 1= inflamación de tejidos blandos y/o DEA y/u osteoporosis subcondral. 2= erosiones con DSA >25% 3= DSA 26-50% 4= DSA 51-75% 5= DSA > 75%	0 a 160
Ratingen ²⁰	Manos: 8 IFP, 2 IF, 10 MCF, 2 escafoides, 2 semilunares, 2 radios, 2 cúbitos Pies: 8 MTF (2° a 5°) y 2 IF	0= normal 1= una o múltiples erosiones definitivas con destrucción ? 20% 2= destrucción 21-40% 3= 41-60% 4= 61-80% 5= > 80%	0 a 190
SES ²¹	Regiones medial- proximal, medial-distal y lateral-proximal de cada carpo, 6 MCF (2°, 3° y 5°)	0= normal 1= erosión < 1mm o DEA 2= una o múltiples erosiones pequeñas (> 1mm) 3= erosiones grandes 4= erosiones severas (generalmente sin espacio articular, márgenes óseos solo parcialmente preservados) 5= cambios mutilantes	0 a 60

DEA: disminución del espacio articular, IFP: interfalángicas proximales, MCF: metacarpofalángicas, IF: interfalángica, MTF: metatarsofalángica, DSA: destrucción de la superficie articular, SES: Short Erosión Scale.

* entre paréntesis se especifican las articulaciones a evaluar.

También en 1995, Rau y Herborn¹⁹ propusieron otra modificación al método de Larsen (Rau/Larsen). Esta técnica evalúa 32 articulaciones, con seis grados cada una y con un puntaje total de 0 a 160. En esta modificación los estadios son descritos como una medida cuantitativa de la superficie articular destruida y por lo tanto se puede aplicar más fácilmente. Sin embargo, persisten algunas limitaciones del método original como son la inclusión de inflamación de tejidos blandos y osteoporosis, que no solo dependen de la técnica sino que pueden presentar mejoría y por lo tanto regresión del estadio 1 al 0; además de que evalúa el carpo como articulación única.

En 1998, Rau y colaboradores²⁰ desarrollaron el método de Ratingen, que se deriva del método de Larsen. Esta técnica evalúa cambios definitivos (erosiones y DEA), sin tomar en cuenta la extensión del proceso erosivo.

En el 2000, Wolf y colaboradores²¹ propusieron una nueva técnica para la evaluación de erosiones "Short Erosión Scale" (SES), que representa una variante del método de Larsen de 1995. En su planeación se utilizó un análisis Rasch que determina el número mínimo de articulaciones necesarias para conseguir una representación lineal de la magnitud del daño con una escala y dimensión adecuada.

das. Considera 12 articulaciones con un puntaje total de 0 a 160. Las articulaciones son calificadas como en el sistema Larsen de 1995.

Existen algunos otros métodos de cuantificación radiográfica del daño estructural que han resultado poco útiles en la práctica clínica ya que se requiere mayor tiempo para su ejecución y es poco lo que aportan a la sensibilidad y a la confiabilidad²². Algunos otros combinan dos métodos establecidos e incluyen diferentes parámetros como anquilosis, dislocación o marcada (sub)luxación. Introducen la clasificación P para las articulaciones post-operadas y la categoría X para aquellas articulaciones que no pueden ser evaluadas²³. Algunos otros sistemas están diseñados para evaluar cuantitativamente el daño en zonas anatómicas complejas como la relación carpo: metacarpiana propuesta por Trentham y Masi²⁴.

Anormalidades evaluadas

La radiología convencional detecta diversas anomalías en la AR que incluyen: inflamación fusiforme de los tejidos blandos que rodean a las articulaciones, osteopenia periarticular, disminución concéntrica de los espacios articulares, quistes óseos subcondrales, erosiones marginales,

subluxaciones, anquilosis ósea y fibrosa, etc. Las anomalías distintivas en las etapas iniciales de la AR son las erosiones y la disminución de espacios articulares; sin embargo, las erosiones se detectan radiográficamente en tan solo una minoría de pacientes con AR temprana, con una prevalencia de 8-40% a los seis meses²⁵. En las etapas avanzadas las subluxaciones, las alteraciones en la alineación ósea, y la anquilosis se tornan de mayor importancia. Sin embargo, ninguno de los métodos de evaluación radiográfica disponibles actualmente evalúa todas estas características. Las erosiones y la DEA son altamente específicas de AR, pero poco sensibles²⁶; se pueden evaluar de manera confiable, brindando información aditiva e independiente; además de que los métodos de evaluación radiográfica más utilizados actualmente las incluyen²⁷. En la tabla 3 se comparan las alteraciones anatómicas comprendidas en diferentes métodos de evaluación radiográfica.

Erosiones y DEA: mecanismos fisiopatogénicos independientes en la AR

Actualmente se reconoce un mecanismo fisiopatogénico para las erosiones y otro diferente para la DEA, por lo que su inclusión en los diferentes

Tabla 3. Alteraciones de la AR incluidos en diferentes métodos de evaluación radiográfica.

Método	Erosiones	DEA	Osteoporosis	Inflamación de tejidos blandos	Subluxación	Anquilosis
Sharp (1985)	+	+				+
Genant (1998)	+	+			+	+
Sharp/van der Heijde (1989)	+	+			+	+
SENS (1999)	+	+			+	+
Larsen (1995)	+	+				
Larsen/Rau (1995)	+	+	+	+		
Ratingen (1998)	+	+				
SES (2000)	+	+				

DEA: disminución del espacio articular, +: incluido en el método de evaluación

De los métodos más frecuentemente utilizados actualmente, ninguno incluye alteraciones en la alineación ni los quistes.

sistemas de evaluación del daño anatómico es importante.

Radiográficamente, la destrucción cartilaginosa se detecta como DEA^{28,29}; es causada por la acción de metaloproteasas (estromelina y colagenasa) secretadas por los sinoviocitos ante el estímulo de la IL-1; esta citocina a su vez inhibe la secreción de proteoglicanos a partir de los condrocitos³⁰. La duración y gravedad de la sinovitis tienen una estrecha asociación con la magnitud de la destrucción cartilaginosa.

Las erosiones óseas son causadas por la activación persistente de osteoclastos localizados en áreas marginales (interfase membrana sinovial-hueso). La maduración de los osteoclastos es iniciada por la sobre expresión del receptor RANK (*Receptor Activator of NFκB*), el cual, al unirse a su ligando (RANKL) dispara y mantiene su activación³¹. El TNF-α facilita la diferenciación de los precursores del osteoclasto, mientras que la IL-1 induce su activación; ambas citocinas tienen efecto sinérgico entre ellas y con la IL-17.

Impacto de las erosiones frente a DEA en los métodos de evaluación radiográfica

Hasta el momento no hay consenso acerca del peso que debe otorgarse a las erosiones y a la DEA en los métodos de cuantificación del daño. La proporción que guardan las diferentes técnicas de evaluación entre erosiones y DEA son mayores o iguales a 1; para el método de Sharp 1,2, para SvdH 1,7 y para el SENS de 1.

Otras anomalías

Los quistes óseos no se contemplan actualmente en los principales métodos de evaluación radiográfica. Por otra parte, la osteoporosis se ha excluido de técnicas como la de Larsen (1995) y Ratingen, dado que fácilmente puede verse influida por la técnica (radiografía sobre/infra- expuesta)³². En el caso de las luxaciones y subluxaciones, estas pueden impedir la evaluación de erosiones ya sea parcial o totalmente y dificultar la evaluación de la DEA. Además de que contracturas en flexión o la flexión con-

dicionada por inflamación de vainas tendinosas pueden simular DEA³².

Articulaciones que deben ser incluidas en los métodos de lectura

En LA AR todas las articulaciones sinoviales se ven afectadas por el proceso inflamatorio; sin embargo, no es posible incluir todas las articulaciones en un método de cuantificación del daño, por lo que un grupo representativo de estas es el que debe ser seleccionado. Las articulaciones que son elegibles para incluirse en un método de evaluación son las que reúnen los siguientes requisitos: 1) estar afectadas en la mayor parte de los pacientes, 2) ser técnicamente fáciles de evaluar en las placas radiográficas, 3) correlacionar con el daño en otras articulaciones, 4) mostrar daño desde etapas iniciales del padecimiento, 5) mostrar progresión del daño y 6) agregar información relevante al de otras articulaciones previamente incluidas en el sistema de evaluación.

El evaluar las pequeñas articulaciones de manos, carpos y pies tiene varias ventajas: la mayoría de pacientes con AR tienen alteraciones a estos niveles; los cambios patológicos en las pequeñas articulaciones son más fácilmente visibles y detectables en comparación con los de las grandes articulaciones; su inclusión aporta un número significativo de articulaciones a evaluar; el daño radiográfico sobre las pequeñas articulaciones de las manos ha mostrado que correlaciona con el estado físico-funcional; los cambios erosivos y la DEA, se presentan desde etapas relativamente iniciales del padecimiento; a pesar de que algunos métodos de evaluación sólo emplean las alteraciones en las manos, diversos estudios de cohorte incipiente de pacientes con AR temprana han mostrado que las articulaciones metatarsofalángeas se erosionan más tempranamente y muestran mayor grado de daño, por lo que hay claras ventajas en incluir las manos y los pies en los métodos de evaluación del daño anatómico, sobre todo en AR temprana.

Dependiendo del método de evaluación, el carpo es evaluado como una sola articulación o como diferentes áreas. El tarso se excluye habitualmente debido a la pobre visualización de sus articulaciones en la mayor parte de las radiografías. Los si-

guientes puntos pueden ser tomados en cuenta para decidir qué articulaciones incluir en un método de evaluación: 1) frecuencia relativamente alta de afectación en AR; 2) infrecuentemente afectada en otros padecimientos; 3) facilidad con la que la radiografía se realiza; 4) facilidad para evaluar; 5) reproducibilidad de la posición en la que se obtiene la radiografía; 6) reproducibilidad de la calificación dada por dos o más observadores. Al combinar los puntos uno y dos, las articulaciones seleccionadas deben cubrir el espectro de la enfermedad; por ejemplo, articulaciones que se dañan fácil o tempranamente (sensibilidad) y articulaciones que se dañan con menos facilidad o tardíamente (específico). Desde una perspectiva metodológica, a mayor número de articulaciones evaluadas, mejor el método en cuanto a confiabilidad y respuesta; sin embargo, su factibilidad se convierte en un problema.

¿Deben ser evaluados ambas manos y pies?

Debido a que la poliartritis de la AR es bilateral y simétrica, la pregunta es muy pertinente; sin embargo, en las etapas iniciales las erosiones son asimétricas. La simetría es juzgada por grupo de articulaciones y no por articulaciones individuales. Scott y colaboradores³³ encontraron que el daño articular es completamente simétrico en el 63% de los casos; sin embargo, otros autores han encontrado un alto porcentaje de enfermedad unilateral o parcialmente simétrica^{34,35}. Por lo que, evaluar una sola mano o pie, puede acarrear una considerable pérdida de información y no debe ponerse en práctica, por lo menos con los datos disponibles en el momento actual.

Técnica radiográfica

Los estudios radiológicos dependen importante-mente de su calidad técnica, especialmente en relación con la reproducibilidad. La radiografía convencional constituye una técnica que evalúa de forma bidimensional un objeto tridimensional³². Idealmente los estudios radiográficos deben tener una adecuada posición (posteroanterior [PA] de manos y pies); el grado de exposición de la película radiográfica puede influir directamente en la

apropiada evaluación de erosiones. Las radiografías de alta resolución son esenciales para detectar enfermedad erosiva temprana¹⁴; con esta finalidad se puede utilizar película radiográfica de grano fino, emulsionada por un lado y un chasis de alta velocidad con pantalla de tierras raras³⁶. Debido a la necesidad de evaluar pequeños cambios óseos y articulares que aparecen con el paso del tiempo, los criterios para determinar la calidad de una radiografía en un estudio clínico controlado son más estrictos que en la práctica clínica habitual. Con la finalidad de optimizar la interpretación y reproducibilidad de los resultados en los ensayos clínicos controlados que evalúan la progresión radiográfica, es necesario llevar un registro (bitácora) de los parámetros utilizados para la adquisición de imágenes de cada paciente (kVp, mAs, etc.); además es deseable usar el mismo equipo de rayos X.

Estrategias de lectura

Un grupo de radiografías puede ser ordenado de diferentes maneras para su evaluación. Estrategia aleatoria: es independiente del paciente y de la secuencia cronológica en la que se tomaron las radiografías. Por ejemplo todas las radiografías de todos los pacientes mezclados. Tiene la desventaja de que la calidad técnica de las radiografías puede variar de forma importante y por lo tanto influir en su evaluación.

Estrategia pareada: agrupa todas las radiografías del mismo paciente sin conocimiento de la secuencia cronológica. Tiene la ventaja de poder comparar variaciones en la técnica (ej. posición, exposición).

Estrategia cronológica: evalúa todas las radiografías de manos y pies del mismo paciente con conocimiento y ordenamiento de la fecha en que fueron tomadas. Proporciona mayor información al lector; sin embargo, puede influir en la evaluación de las radiografías subsecuentes. Es más sensible al cambio, principalmente en el seguimiento a largo plazo (más de tres años)³⁷.

Algunos estudios han concluido que la estrategia pareada es la más adecuada para la evaluación^{14,22}. Mientras tanto van der Heijde y colaboradores³⁷ concluyeron para el método de SvdH que el orden cronológico era más sensible al cambio que las otras

técnicas y que esta diferencia se incrementaba a mayor seguimiento.

Número de lectores

El número de lectores puede variar desde uno a diez; la inclusión de más de un evaluador reduce los errores, arroja resultados más precisos e incrementa la confiabilidad de los puntajes de progresión, por lo que se sugiere la calificación de por lo menos dos o tres de ellos²². Un mayor número de evaluadores requiere de más tiempo para entrenamiento (esencial para unificar criterios) e incrementa los costos.

Variaciones Inter/intraobservador

Debe evaluarse la reproducibilidad intra e interobservador, la cual se realiza en los puntajes absolutos o en la progresión. Con frecuencia los coeficientes de correlación de Pearson o Spearman se reportan como medidas de reproducibilidad; sin embargo, son medidas de asociación y no de concordancia, por lo que los coeficientes de correlación y los índices kappa son las pruebas estadísticas más apropiadas³⁶. Los resultados se pueden comprender mejor con las gráficas de Bland y Altman. Diversos estudios han demostrado que no existen diferencias significativas entre lectores experimentados y sin experiencia (a pesar de que existe mayor concordancia entre los primeros)^{20, 38} ni entre radiólogos o reumatólogos²².

Tiempo requerido para la evaluación

Diversos autores han calculado el tiempo requerido para realizar la lectura radiográfica con diferentes métodos. En un estudio se reportó que el tiempo necesario para evaluar siete radiografías de manos y pies, dependía del método: 3,9 minutos con la técnica de Larsen, 19 minutos con la de Sharp, 25 minutos con la de SvdH y 9 minutos con la de Ratingen³⁹. Otros estudios arrojan tiempos similares, mientras que con el método SENS el tiempo requerido para evaluar el mismo número de radiografías fue de 7 minutos¹⁷. Cabe destacar que el tiempo calculado para la evaluación es por observadores entrenados y experimentados, destacando que los métodos de Sharp y SvdH requieren mayor tiempo debido al grado de detalle que analizan.

Reparación o curación del daño articular

Dada la disponibilidad de terapias antirreumáticas más efectivas en inducir la remisión e inhibir la progresión del daño articular de la AR, recientemente se ha enfatizado la importancia de incluir la curación, recorticación o reparación de las erosiones en los métodos de cuantificación seriada del daño estructural⁴⁰. Van der Heijde²⁸ menciona que en su experiencia la “curación” de erosiones ocurre rara vez; incluso, si la superficie ósea presenta alguna remodelación, ésta no suele ser completa, por lo que asume la irreversibilidad del daño, y la lleva a dos consideraciones: 1) Preferentemente las radiografías se deben evaluar en orden cronológico, ya que pequeños cambios en la posición pueden llevar a errores de apreciación y 2) “una vez que se reporta una erosión, esta deberá ser siempre incluida en la calificación como erosión”; esta consideración conlleva a la regla de que en la evaluación cronológica de los estudios radiográficos, no puede existir un descenso del puntaje^{32, 37}.

Por otro lado, se menciona que cuando un puntaje negativo supera el error calculado, puede indicar “curación”⁹. Hasta el momento no existe cura o algún medicamento que de forma regular pueda reparar completamente el daño articular; sin embargo, sí hay algunos tratamientos capaces de reducir el ritmo de progresión, por lo cual, es importante considerar estos cambios en el puntaje, para identificar retrasos en la progresión de la enfermedad⁴¹. Un comité de expertos evaluó una serie de imágenes concluyendo que la reparación del daño óseo en AR sí ocurre y resulta en cierto grado de mejoría⁴⁰.

Correlación entre la puntuación radiográfica y la cuenta articular

Pincus y colaboradores⁴² reportaron que no existe correlación significativa entre la puntuación radiográfica y la cuenta de articulaciones dolorosas ($p > 0,1$). Sin embargo, sí existe correlación con la cuenta de articulaciones inflamadas ($p < 0,05$), con los puntajes de deformidad articular y limitación funcional ($p < 0,001$), lo cual apoya la evolución crónica del daño articular.

Confiabilidad y sensibilidad al cambio

Confiabilidad

El valor de cualquier método de evaluación utilizado para medir una variable clínica depende de la confiabilidad demostrada por su reproducibilidad inter e intraobservador.

Los métodos más detallados son los más confiables, como lo demostró Wassenberg y colaboradores⁴³, en donde los métodos de Sharp y SvdH destacaron sobre los métodos de Ratingen y de Larsen.

Van der Heijde⁴⁴ encontró buenos coeficientes de correlación (ICC) para el método de SvdH (0,99) y para el SENS (0,98), lo cual indica una alta confiabilidad intraobservador con ambos métodos durante los primeros cinco años. Otro estudio demostró adecuados coeficientes de correlación intra (0,90) e interobservador (0,99) entre los métodos de Sharp, Larsen y el índice carpo-metacarpiano; sin embargo, la reproducibilidad fue mejor para cambios en el puntaje con el método de Sharp^{45,46}. Un estudio comparativo entre los métodos de Larsen, Larsen/Rau, Sharp, SvdH y SENS demostró que todos los métodos tenían una alta concordancia intraobservador, predominantemente el Sharp y SvdH, existiendo disminución de la concordancia interobservador al incrementar la gravedad del daño⁴⁷.

El método de Larsen ha demostrado adecuada correlación con el puntaje total del método de SvdH ($p < 0,001$), así como, de forma independiente, con los puntajes para erosiones y DEA ($p < 0,001$)⁴².

En conclusión, los métodos de Sharp y Larsen se desempeñaron de manera similar en AR temprana, pero la reproducibilidad del sistema de Sharp para cambios en la calificación fue mejor.

Sensibilidad al cambio

La sensibilidad al cambio es útil para determinar si un método de evaluación radiográfica puede detectar un cambio a través del tiempo. Diversos autores han comparado la sensibilidad al cambio entre diferentes métodos de evaluación, algunos han utilizado el promedio de respuesta estandarizado (PRE – Standardized response mean), mientras que otros

usaron el cambio mínimo detectable (CMD – minimal detectable change [también llamado diferencia mínima detectable DMD – Smallest detectable difference]), o el coeficiente G.

La variabilidad intra e interobservador, el intervalo entre las lecturas y el número de mediciones en un periodo determinado afectan considerablemente la precisión, la sensibilidad al cambio y la validez del método de SvdH⁴⁸. Un estudio mostró que la sensibilidad al cambio en radiografías de manos es similar con los diversos métodos salvo el SENS (en el que fue menor)⁴⁹. Por otra parte se ha reportado que el método de SvdH es más sensible al cambio que el método de Sharp; este a su vez, más que el de Rau/Larsen y el de Larsen⁴⁷.

El PRE se considera una expresión del cambio, que se calcula al dividir el promedio de la diferencia de puntajes en dos momentos entre la desviación estándar (DE) del cambio en el puntaje. Un valor mayor de 0,80 refleja un alto potencial para detectar cambios. Piamenta y colaboradores⁵⁰ demostraron una adecuada sensibilidad al cambio con los métodos de Larsen, Larsen modificado y Sharp, con un PRE de 0,80, 0,88 y 0,72 respectivamente.

La DMD se basa en el error calculado, considerándose como el grado de cambio que puede ser distinguido del error calculado en forma confiable⁵¹. Se calculó la DMD para diversas técnicas, encontrando los siguientes resultados: 2,3% para los métodos de Sharp y SvdH, 3,2% para el de Larsen y 3,3% para el de Ratingen; siendo que los valores menores indican mejor precisión⁴³. Un estudio demostró que el método SENS tiene una sensibilidad y confiabilidad tan buenas como el SvdH en la detección de progresión, tras comparar los coeficientes de confiabilidad (0,80 y 0,91 con el SENS y 0,81 a 0,90 con el SvdH), así como, la DMD (7 a 24 con el método de SvdH [de un máximo de 448] y 4 a 6 para el SENS [de un máximo de 86])¹⁷.

Métodos computados de evaluación radiográfica

Métodos basados en computadora

La mayor difusión y utilidad del Internet y la computación ha llevado a su aplicación en diversas áreas

de la clinimetría; de esta manera los métodos de evaluación radiográfica se están adaptando a esta tecnología. Estudios recientes han demostrado que mediante las técnicas de evaluación radiográfica automatizadas y basadas en computadora, se obtienen puntajes mayores a los reportados con los métodos tradicionales. Lo anterior se ha atribuido a una mejor visualización en la pantalla, a la posibilidad de realizar ajustes en brillo, contraste, escala de grises y magnificación, para una mejor evaluación y cuantificación de las variables de interés⁵². Los resultados indican que los métodos cuantitativos computarizados mejoran la medición del espacio articular en relación con las escalas semicuantitativas de los métodos tradicionales⁵². Los métodos computados utilizados para la evaluación radiográfica de la DEA ofrecen resultados cuantitativos y confiables; sin embargo, tienden a requerir mayor tiempo, por lo que su uso clínico se ha limitado. La reciente introducción de métodos automatizados ha minimizado esta desventaja; sin embargo, requieren ser validados y actualmente no están disponibles para su empleo en la práctica diaria.

En el 2003, el grupo de la Universidad de Viena desarrolló un programa de cuantificación del daño estructural asistido por computadora que aplica los métodos de Larsen y Ratingen, el "X-Ray Rheuma-Coach". Las ventajas de este método son: un cálculo más preciso y rápido de las calificaciones e índices, capacidad de almacenamiento, rápido acceso a la base de datos, además permite realizar cálculos cruzados con otras técnicas de evaluación y análisis estructurado de los datos⁵³.

Arbillaga y colaboradores⁵⁴ compararon la confiabilidad para evaluar las erosiones y la DEA de radiografías convencionales con radiografías escaneadas, digitalizadas y expuestas en Internet que fueron evaluadas mediante el método de Sharp/Genant, demostrando una adecuada concordancia (ICC = 0,887) para erosiones; sin embargo, esta metodología mostró una pobre concordancia (0,365) para la DEA. La calificación global mostró adecuada concordancia (0,769) entre el método convencional y el digitalizado; siendo que las radiografías digitalizadas con menor anormalidad tendieron a ser calificadas con puntajes mayores, predominantemente en el caso de DEA. Otro estudio detectó buena

concordancia entre la lectura de radiografías convencionales y digitalizadas (0,89) evaluadas con el método de Larsen modificado; sin embargo, el análisis de las imágenes digitalizadas requirió de mayor tiempo para su cuantificación, lo cual se compensa con la posibilidad de almacenamiento y recuperación computarizada de imágenes⁵⁵.

Conclusiones

El objetivo de esta revisión fue analizar los principales aspectos que deben tomarse en cuenta en la evaluación radiográfica del daño anatómico producido por la AR. Los puntos a considerar son:

1. Las articulaciones del carpo, IFP, MCF, IF y MTF son las áreas anatómicas evaluadas en la mayoría de los métodos de cuantificación del daño anatómico, dada su frecuente afección por la AR y accesibilidad para su análisis radiográfico.
2. Se deben incluir radiografías de pies, debido a que las articulaciones MTF suelen afectarse, incluso antes que las pequeñas articulaciones de manos.
3. Las proyecciones radiográficas a evaluar son: posteroanteriores de manos y pies.
4. Las erosiones y la DEA son mediciones confiables de gravedad y progresión en la AR, que pueden proveer puntajes independientes o conjuntos; y reflejan diferentes mecanismos fisiopatogénicos de daño estructural.
5. El método de evaluación radiográfica del daño articular debe elegirse con base en los objetivos del estudio, o bien aplicar una técnica simplificada para su empleo en la práctica diaria.
6. La evaluación radiográfica debe realizarse al menos por dos lectores independientes, entrenados en la técnica de evaluación.
7. El tiempo requerido para la lectura con los diversos métodos de evaluación radiográfica varía dependiendo del grado de detalle y tipo de alteraciones que evalúa.
8. La confiabilidad preferentemente debe evaluarse mediante el ICC.

9. La sensibilidad al cambio debe compararse con otros métodos, preferentemente mediante PRE.
10. En un futuro, las técnicas digitales y las basadas y/o asistidas por computadora serán más ampliamente utilizadas para cuantificar el daño de forma más precisa y reproducible.

Referencias

1. Scott DL, Smith C, Kingsley G. Joint Damage and disability in rheumatoid arthritis: an updated systematic review. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21 Suppl 31: S20-7.
2. Van der Heijde DM. Radiographic imaging: the "gold standard" for assessment of disease progression in rheumatoid arthritis (review). *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39 Suppl 1: 9-16.
3. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 328-346.
4. United States Department of Health and Human Services; Food and Drug Administration. Guidelines for industry: clinical development programs for drugs, devices and biological products for the treatment of rheumatoid arthritis. URL. www.fda.gov
5. Sharp JT. Measurement of structural abnormalities in arthritis using radiographic images (review). *Radiol Clin North Am* 2004; 42: 109-119.
6. Sharp JT, Bluhm GB, Brook A, Brower AC, Corbett M, Decker JL, et al. Reproducibility of multiple-observer scoring of radiologic abnormalities in the hands and wrists of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 16-24.
7. Larsen A, Dale K, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiol* 1977; 18: 481-491.
8. Van der Heijde DMFM, van Leeuwen MA, van Riel PL, Koster AM, van't Hof MA, van Rijswijk MH, et al. Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three year prospective follow up patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 26-34.
9. Rau R, Wassenberg S. Reliability of scoring methods to measure radiographic change in patients with rheumatoid arthritis (editorial). *J Rheumatol* 2005; 32: 766-767.
10. Sharp JT, Lidsky MD, Collins LC, Moreland J. Method of scoring the progression of radiologic changes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1971; 14: 706-720.
11. Sharp JT, Young DY, Bluhm GB, Brok A, Brower AC, Corbett M, et al. How many joints in the hand and wrists should be included in a score of radiologic abnormalities used to assess rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 1985; 28: 1226-1235.
12. Genant HK. Methods of assessing radiographic change in rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1983; 75: 35-47.
13. Genant HK, Yiang Y, Peterfy C, Lu Y, Redei J, Countryman PJ. Assessment of rheumatoid arthritis using a modified scoring method on digitized and original radiographs. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1583-1590.
14. Ory PA. Interpreting radiographic data in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*; 62: 597-604.
15. Van der Heijde D, van Riel PL, Nuver-Zwart IH, Gribnau FW, van de Putte L. Effects of hydroxychloroquine and sulfasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1989; i: 1036-1038.
16. Van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde radiological assessment in rheumatoid arthritis in long term studies. *J Rheumatol* 1999; 26: 743-745.
17. 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 (Oxford)* 1999; 38: 941-947.
18. Larsen A. How to apply Larsen score in evaluating radiographs of rheumatoid arthritis in long term studies. 1995; 22: 1974-1975.
19. Rau R, Herborn G. A modified version of Larsen's scoring method to assess radiologic changes in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995; 22: 1976-1982.
20. Rau R, Wassenberg S, Herborn G, Stucki G, Gebler A. A new method of scoring radiographic change in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25: 2094-2106.
21. Wolfe F, van der Heijde DMFM, Larsen A. Assessing radiographic status of rheumatoid arthritis: introduction of a short erosion scale. *J Rheumatol* 2000; 27: 290-299.
22. Fries JF, Bloch DA, Sharp JT, McShane DJ, Spitz P, Bluhm GB, et al. Assessment of radiologic progression in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 1-9.
23. Kaye JJ, Nance EPJ, Callahan LF, Carroll FE, Winfield AC, Earthman WJ, et al. Observer variation in quantitative assessment of rheumatoid arthritis. Part II. A simplified scoring system. *Invest Radiol* 1987; 22: 41-46.
24. Trentham DE, Masi AT. Carpometacarpal ratio. A new quantitative method of radiologic progression of wrist involvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1976; 19: 939-944.
25. Ostergaard M, Ejbjerg B, Szkudlarek M. Imaging in early rheumatoid arthritis: roles of magnetic resonance imaging, ultrasonography, conventional radiography and computed tomography. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 91-116.
26. Visser H. Early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 55-72.
27. Sharp JT, Young DY, Bluhm GB, Brook A, Brower AC, Corbett M, et al. How many joints in the hands and wrists should be included in a score of radiologic abnormalities used to assess rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 1985; 28: 1326-1335.
28. Dawes PT, Fowler PD, Clarke S, Fisher J, Lawton A, Shadforth MF. Rheumatoid arthritis: treatment which controls the C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate reduces radiological progression. *Br J Rheumatol* 1986; 25: 44-49.
29. Van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol* 2000; 27: 261-263.
30. Van de Loo AAJ, van den Berg WB. Effects of murine recombinant IL-1 on synovial joints in mice: Measurement of patellar cartilage metabolism and joint inflammation. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 238-245.
31. Nakashima T, Wada T, Penniger JM. RANKL and RANK as novel therapeutic targets for arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 280-287.

32. Wassenberg S, Rau R. Problems in evaluating radiographic findings in rheumatoid arthritis using different methods of radiographic scoring: examples of difficult cases and study design to develop an improved scoring method. *J Rheumatol* 1995; 22: 1990-1997.
33. Scott DL, Bacon PA. Joint damage in rheumatoid arthritis: radiological assessment and the effects of anti-rheumatic drugs. *Rheumatol Int* 1985; 5: 193-199.
34. Halla JT, Fallahi S, Hardin JG. Small joint involvement: systematic roentgenographic study in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 327-330.
35. Pappasavas GK, Thompson PW, Kirwan JR. Small joint involvement: systematic roentgenographic study in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 351-352.
36. Boers M, van der Heijde DMFM. Prevention or retardation of joint damage in rheumatoid arthritis. *Drugs* 2002; 62: 1717-1724.
37. Van der Heijde D, Boonen A, Boers M, Kostense P, van der Linden S. Reading radiographs in chronological order, in pairs or as single films has important implications for the discriminative power of rheumatoid arthritis clinical trials. *Rheumatology* 1999; 38: 1213-1220.
38. Nance EPJ, Kaye JJ, Callahan LF, Carroll FE, Winfield AC, Earthman WJ, et al. Observer variation in quantitative assessment of rheumatoid arthritis. Part I. Scoring erosions and joint space narrowing. *Invest Radiol* 1986; 21: 922-927.
39. Wassenberg S, Herborn G, Larsen A, Sharp JT, van der Heijde DMFM, Wijnands M, et al. Reliability, precision and time expense of four different radiographic scoring methods (abstract). *Arthritis Rheum* 1998; 41(suppl): S104.
40. Sharp J, van der Heijde D, Boers M, Boonen A, Bruynesteyn K, Emery P. Repair of erosions in rheumatoid arthritis does occur. Results from 2 studies by the OMERACT subcommittee on healing of erosions. *J Rheumatol* 2003; 30: 1102-1107.
41. Sharp J. An overview of radiographic analysis of joint damage in rheumatoid arthritis and its use in metaanalysis. *J Rheumatol* 2000; 27: 254-260.
42. Pincus T, Callahan L, Fuchs H, Larsen A, Kaye J. Quantitative analysis of hand radiographs in rheumatoid arthritis: time course of radiographic changes, relation to joint examination measures, and comparison of different scoring methods. *J Rheumatol* 1995; 22: 1983-1989.
43. Wassenberg S, Herborn G, Larsen A, Sharp JT, van der Heijde DMFM, Wijnands M, et al. Reliability, precision and time expense of four different radiographic scoring methods (abstract). *Arthritis Rheum* 1998; 41(suppl): S104.
44. Van der Heijde DMFM, 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 (Oxford)* 1999; 38: 941-947.
45. Sharp JT, Wolfe F, Lassere M, Boers M, van der Heijde D, Larsen A, Paulus H, Strand V. Variability of precision in scoring radiographic abnormalities in rheumatoid arthritis by experienced readers. *J Rheumatol* 2004; 31: 1062-1072.
46. Plant MJ, Saklatvala J, Borg AA, Jones PW, Dawes PT. Measurement and reduction of radiological progression in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1994; 21: 1808-1813.
47. Gullemin F, Oedegaard S, Gerard N, Billot L, Boini S, Kvien TK. Reproducibility and sensitivity to change of five scoring methods for hand X-ray damage in rheumatoid arthritis (abstract). *Ann Rheum Dis* 2000; 59 (suppl I): 214.
48. Swinkels H, Laan RFJM, van't Hof MA, van der Heijde DMFM, de Vries N, van Riel PLCM. Modified Sharp method: factors influencing reproducibility and variability. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 31: 176-190.
49. Gullemin F, Billot L, Boini S, Gérard N, Oedegaard S, Kvien TK. Reproducibility and sensitivity to change of five methods for scoring hand radiographic damage in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32: 778-786.
50. Piamela L, Laasonen I, Helve T, Leirsalo-Repo M. Comparison of the original and the modified Larsen methods and the Sharp method in scoring radiographic progression in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25: 1063-1066.
51. Van der Heijde D, Lassere M, Edmonds J, Kirwan H, Strand V, Boers M. Minimal clinically important difference in plain films in RA: group discussions, conclusions, and recommendations. *J Rheumatol* 2001; 28: 914-917.
52. Finckh A, de Pablo P, Katz J, Neumann G, Lu Y, Wolfe F, Duryea J. Performance of an automated computer-base scoring method to assess joint space narrowing in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1444-1450.
53. Wick M, Peloschek P, Bögl K, Graninger W, Smolen JS, Kainberger F. The "X-Ray RheumaCoach" software: a novel tool for enhancing the efficacy and accelerating radiological quantification in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 579-582.
54. Arbillaga H, Montgomery G, Cabarrus LP, Watson M, Martin L, Edworthy SM. Internet hand x-rays: a comparison of joint space narrowing and erosions scores (Sharp/Genant) of plan versus digitized x-rays in rheumatoid arthritis patients. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2002; 3: 13.
55. Young-Min S, Shakhapur S, Marshall N, Griffiths I, Cawston T, Grainger A. Modified Larsen scoring of digitalized radiographs in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 238-240.