

¿Cómo se evalúa una respuesta inadecuada en un paciente con artritis reumatoide en la práctica clínica?

Alejandro Balsa

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica que afecta sobre todo a las articulaciones y produce destrucción articular, alteración de la capacidad funcional y compromete la calidad de vida de manera considerable. Se sabe que el tratamiento precoz es capaz de reducir el daño estructural y mejorar a largo plazo la discapacidad, pero las estrategias terapéuticas óptimas todavía no están unánimemente aceptadas. Igual que en la diabetes o la hipertensión, en la AR es necesario un control estrecho de la enfermedad con el objetivo de lograr la ausencia de actividad, que se puede entender como remisión o, si no es posible, el mantenimiento de una actividad inflamatoria lo más baja posible, de modo que no origine consecuencias desfavorables, como la progresión del daño articular, y que los riesgos derivados del tratamiento sean asumibles por el paciente. Los criterios de mejoría de la ACR (American College of Rheumatology) son útiles para comparar la eficacia de tratamientos en ensayos clínicos, pero no se deben utilizar como objetivo terapéutico ya que no valoran la actividad final, que puede ser importante a pesar de haber tenido mejoría. Para valorar la respuesta, lo lógico y más cómodo para el médico, es utilizar las mismas herramientas que se utilizan para valorar la actividad de la enfermedad en la práctica clínica, como son los índices de actividad DAS y SDAI. Para mejorar su interpretación y establecer los objetivos terapéuticos se han propuesto unos límites que separan niveles de actividad diferentes. La categorización en clases según la actividad es importante para iniciar o cambiar un tratamiento (en caso de ser alta o moderada) y para definir estados de actividad conceptualmente diferentes (actividad o remisión). Los puntos de corte que separan estas categorías se propusieron hace años cuando las posibilidades terapéuticas de la AR eran limitadas y no se conocían sus consecuencias a largo plazo. En la

actualidad el objetivo terapéutico de la remisión o la baja actividad es mucho más fácil de conseguir, por lo que es necesario una reconsideración de las categorías terapéuticas y definir niveles de actividad más bajos como objetivo potencial. Hoy en día asumir una actividad moderada o alta como resultado de un tratamiento es inaceptable, sobre todo cuando nuestro arsenal terapéutico es ya considerable y se han propuesto estrategias y combinaciones de tratamiento que han demostrado mayor eficacia con unos riesgos tolerables. Aunque en todos los aspectos de la vida los cambios se introducen de manera paulatina, ya no hay ninguna razón para no aceptar la remisión en la AR como un objetivo no solo deseable sino alcanzable.

Palabras clave: Artritis reumatoide. Índices de actividad. Índices de mejoría. DAS. SDAI. ACR.

How do we evaluate an inadequate response in a patient with rheumatoid arthritis in the clinical praxis P?

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic disease that particularly affects the joints, causing their destruction, changes in its functional capacity and considerably compromising the quality of life. It is known that early treatment can reduce structural damage and improve the disability in the long term, but the optimal therapeutic strategies are still not universally accepted. As with diabetes and hypertension, strict control of the disease is required, with the objective of achieving no disease activity, which may be seen as a remission, or if this is not possible, to keep the inflammatory activity as low as possible so that the unfavourable consequences, such as the articular damage process and the risks that the patients assume deriving from treatment, do not occur. The improvement criteria of the American College of Rheumatology (ACR) are useful for comparing the efficacy of treatment in clinical trials, but they must not be used as a therapeutic objective, since they do not evaluate the final activity, which can be as important as having an improvement. To evaluate the response, the most logical and convenient for the doctor is to use the

Este trabajo ha sido financiado por laboratorios ROCHE.

Correspondencia: Dr. A. Balsa.
Servicio de Reumatología. Hospital Universitario La Paz.
P.o de la Castellana, 261. 28046 Madrid. España.
Correo electrónico: abalsa.hulp@salud.madrid.org

Manuscrito recibido el 17-7-2006 y aceptado el 4-12-2006.

same tools that are used to evaluate the activity of the disease in clinical practice, such as the DAS and SDAI activity scores. Some limits which separate the different levels of activity have been proposed to improve their interpretation and establish therapeutic objectives. The categorisation into classes according to activity is important for starting or changing treatment (when it is moderate or high) and to define stages of conceptually different activity (activity or remission). The cut-off points that separate these categories were proposed years ago when the therapeutic possibilities of RA were limited and their long term consequences were not known. The therapeutic objective of remission or lower activity is much easier to achieve these days, therefore the therapeutic categories need to be reconsidered and the definition of lower activity levels as a potential objective. Nowadays, to assume moderate or high activity as a result of treatment is unacceptable, particularly when our therapeutic arsenal is already considerable and strategies and therapeutic combinations have been proposed which have demonstrated higher efficacy with tolerable risks. Although changes happen gradually in all aspects of life, there is no reason not to accept remission of RA as not only a desirable objective, but also an achievable one.

Key words: Rheumatoid arthritis. Activity indexes. Improvement indexes. DAS. SDAI. ACR.

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica que afecta sobre todo a las articulaciones, y produce destrucción articular y alteración de la capacidad funcional, con un gran impacto en la calidad de vida y con consecuencias económicas y sociales considerables.

La enfermedad cursa característicamente en brotes, y se alternan fases con diferente actividad que obligan a modificar las actitudes terapéuticas. Con el tiempo, en la mayoría de los pacientes existe un proceso psicológico de adaptación a la enfermedad y tolerancia al dolor, que no debe interpretarse como una mejoría¹ y que obliga al médico a valorar continuamente y de manera objetiva la situación del paciente para evitar que la enfermedad esté tratada insuficientemente.

Se ha demostrado que el tratamiento temprano permite reducir el daño estructural y mejorar a largo plazo la discapacidad, pero el modo en que puede conseguirlo todavía no está aceptado unánimemente². Sea cual sea la pauta de tratamiento elegida, hay que tener en cuenta que la AR es una enfermedad muy heterogénea y la respuesta al tratamiento, impredecible.

Igual que con la diabetes o la hipertensión, en la AR es necesario un control estrecho de la enfermedad para evitar las catastróficas consecuencias que se originan a

largo plazo³. Esto significa que todo tratamiento tiene que estar dirigido a obtener unos resultados prefijados de antemano: ausencia de actividad, que se puede entender como remisión o, si no es posible, mantener una actividad inflamatoria lo más baja posible, que no origine consecuencias desfavorables. La discusión sobre lo que es una respuesta insuficiente a un tratamiento es, en realidad, una discusión sobre la medida de la actividad inflamatoria de la AR y los límites de actividad que prefijamos de antemano como aceptables. Todo lo que no sea conseguir estos objetivos se tiene que interpretar como una respuesta insuficiente y exige medidas complementarias para alcanzarlos.

En todas las enfermedades crónicas, es necesario valorar la respuesta al tratamiento y lo lógico y más cómodo para el médico es utilizar las mismas herramientas que se utilizan para medir la actividad de la enfermedad en la práctica clínica. La diabetes o la hipertensión tienen variables de proceso objetivas, que permiten una medida de la actividad relativamente fácil, lo que no sucede con la AR. En la AR, tanto en los ensayos clínicos como en la práctica clínica, se han usado multitud de medidas que hacían muy difícil la comprensión y la homogeneización de los resultados⁴. Para dar consistencia y uniformidad, en los años noventa diversas agencias reguladoras, como el American College of Rheumatology (ACR) o la European League against Rheumatism (EULAR), aceptaron el *core set* de medidas que siempre deben evaluarse⁵⁻⁷ y que incluyen la cuantificación de las articulaciones dolorosas e inflamadas, la valoración del dolor y de la actividad de la enfermedad por el paciente y el médico, la medida de la capacidad funcional y un reactante de fase aguda. La identificación de estas variables fue el resultado de un proceso científico en que se analizaron datos derivados de pacientes, según los criterios del filtro OMERACT^{8,9}.

Cada una de esas variables refleja aspectos diferentes, aunque relacionados, del proceso de la enfermedad, pero no existe una única variable que recoja de manera fiable la actividad inflamatoria ni tampoco que pueda servir para medir la respuesta a un tratamiento, por lo que es necesario medir varias de ellas simultáneamente. La evaluación simultánea de todas las medidas conlleva errores estadísticos y metodológicos que dificultan su interpretación y que se solucionan, en parte, con el uso de índices¹⁰. Los índices integran varias medidas en un único valor que las representa, con lo que se evita la multiplicidad de las variables, se eliminan las redundantes y menos representativas, se mejoran la validez y la sensibilidad, al combinar variables clínicamente importantes, se aumenta la consistencia de la evaluación entre situaciones diferentes y se aumenta el poder de discriminación, lo que permite reducir la muestra. En cambio, tienen la dificultad de su comprensión, o lo que es lo mismo, cómo y por qué se unen unas variables y no otras, y el método empleado para determinar su peso,

ya que en los índices no todas las variables tienen el mismo peso en el resultado final¹¹.

Aunque los índices se utilizan en la clínica desde hace años para valorar la evolución de los pacientes, su uso se desarrolló de una manera sustancial para definir la mejoría en los ensayos clínicos, donde la proporción de pacientes que responden, comparado con el grupo control, supone una medida de eficacia.

Los criterios de Paulus se propusieron en 1990¹² y requerían una mejoría de, al menos, el 20% de 4 de 6 variables, que incluían la velocidad de sedimentación globular (VSG), las articulaciones dolorosas e inflamadas, la rigidez matutina y la valoración del médico y el paciente. Este índice discriminaba bien entre pacientes tratados con placebo y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) y, durante muchos años, se usó como medida de eficacia.

Los criterios de mejoría del ACR, igual que los de Paulus, valoran respuesta terapéutica, pero no miden valores absolutos de actividad, sino sus cambios porcentuales. Una mejoría ACR20 requiere una mejoría de, al menos, un 20% en el número de articulaciones dolorosas e inflamadas y, al menos, una reducción del 20% en 3 de las 5 variables restantes que componen el *core set* de medidas. ACR20, 70 o 90 requieren al menos una reducción del 50, el 70 o el 90%, respectivamente. Sin embargo, un paciente con una mejoría ACR puede no tener una respuesta clínicamente satisfactoria. Por ejemplo, si un paciente tiene 20 articulaciones dolorosas e inflamadas antes del tratamiento y se consigue una reducción del 50%, clínicamente significativa, tendrá 10 articulaciones dolorosas e inflamadas, lo que es clínicamente insuficiente. Si a esto se une su complejidad de cálculo, se comprenderá por qué no son útiles en la clínica diaria¹³. Una modificación de estos criterios es el ACR-N¹⁴, que intenta estimar una mejoría cuantitativa, más que categórica, pero su uso es muy limitado y tiene un valor muy relativo, debido a problemas de desarrollo, cálculo e interpretación¹⁵.

A principios de los años noventa se propuso el Disease Activity Score (DAS)¹⁶, que se desarrolló en una cohorte de pacientes con AR de reciente comienzo y corta evolución. Se clasificó a los pacientes en 2 grupos: con actividad alta y baja, utilizando como patrón la decisión del médico de comenzar, no modificar o reducir el tratamiento con FAME. Por medio de un análisis discriminante, se seleccionaron las variables que diferenciaban mejor las 2 situaciones de actividad y, por una regresión logística, se obtuvo una fórmula matemática que explicaba la actividad clínica. En su versión original, está compuesta por una medida de dolor articular (índice de Ritchie que oscila entre 0 y 78), un índice de inflamación en 44 articulaciones (que oscila entre 0 y 44), la VSG y la valoración de la actividad por el paciente en una escala analógica (0-100 mm); como consecuencia del método estadístico

TABLA 1. Fórmulas para calcular los valores del DAS, DAS28 y DAS-PCR

$$\text{DAS} = 0,54 \times \sqrt{\text{I. Ritchie}} + 0,04 \times \text{NAT (44)} + 0,72 \times \text{Ln (VSG)} + 0,013 \times (\text{VGPaciente})$$

$$\text{DAS28} = 0,56 \times \sqrt{\text{NAD (28)}} + 0,28 \times \sqrt{\text{NAT (28)}} + 0,70 \times \text{Ln (VSG)} + 0,014 \times (\text{VGPaciente})$$

$$\text{DAS28 PCR} = 0,56 \times \sqrt{\text{NAD (28)}} + 0,28 \times \sqrt{\text{NAT (28)}} + (0,36 \times \text{Ln [CRP mg/l]} + 1) + 0,014 \times (\text{VGPaciente})$$

CPR: proteína C reactiva; NAD: número de articulaciones dolorosas; NAT: número de articulaciones tumefactas; VSG: velocidad de sedimentación globular; VGPaciente: valoración general del paciente.

empleado para su desarrollo, se deriva de una fórmula compleja. Unos años más tarde, se repitió todo el proceso con la misma cohorte, pero ya con una media de 9 años de evolución y dio como resultado una fórmula casi idéntica (tabla 1)¹⁷.

Como el DAS original utiliza índices articulares poco usados en la práctica clínica habitual, se repitió el proceso utilizando índices reducidos de 28 articulaciones, lo que dio como resultado el DAS28 (tabla 1)¹⁷, más útil, porque usa recuentos articulares más fáciles y rápidos, sin perder mucha precisión¹⁸. Igual que el DAS original, además del número de articulaciones dolorosas e inflamadas, incluye la VSG y la valoración de la actividad por el paciente en una fórmula compleja. Los valores del DAS y el DAS28 no se pueden comparar directamente, pero hay una fórmula para transformarlos¹⁹. Existen modificaciones del DAS utilizando la proteína C reactiva (PCR) en vez de la VSG (tabla 1)¹⁵, desarrolladas para usarse en ensayos clínicos donde se determina la PCR en laboratorios centrales. Este índice se ha desarrollado como una aproximación matemática al DAS y no deriva de pacientes ni se ha validado, por lo que su uso y su interpretación son controvertidos.

Recientemente, se ha propuesto otro índice similar, el SDAI (Simplified Disease Activity Index)²⁰, que deriva de un índice desarrollado para la valoración de la actividad de la artritis reactiva²¹. Este índice tiene la ventaja de que no necesita una fórmula matemática compleja para su determinación, sino que se halla mediante una simple suma aritmética del número de articulaciones dolorosas e inflamadas, usando índices reducidos de 28 articulaciones, la valoración de la actividad por el paciente y el médico (medidos de 0 a 10) y la PCR (en mg/l). La inclusión de la PCR en lugar de la VSG se basa en que la PCR es una medida de inflamación más precisa que la VSG, se ha relacionado con el daño estructural de manera más consistente y está menos influida por otras variables, como la anemia y el factor reumatoide²². Igual que con el DAS, existen modificaciones del SDAI, en particular una en el que no se incluye la PCR, el Clinical Disease Activity Index (CDAI)²³ y que se ha desarrollado para su

uso en los casos donde no se puede disponer de los reactantes de fase de manera inmediata. El SDAI se desarrolló y validó en diferentes estudios clínicos y, posteriormente, lo han validado otros grupos independientes²². En el estudio original, la correlación con el DAS28 basal y tras el tratamiento fue superior a 0,9, lo que le da el mismo valor para medir la actividad inflamatoria de la AR.

Todas las variables del DAS y en el SDAI están incluidas en el *core set* de variables recomendadas por la ACR y la EULAR, y ambos índices han demostrado que son válidos y útiles para medir la actividad y la respuesta al tratamiento.

Para mejorar su interpretación y establecer los objetivos terapéuticos, es necesario que los índices de actividad establezcan unos límites para identificar a los pacientes con grados de actividad diferentes. La categorización en clases según la actividad es importante para iniciar o cambiar un tratamiento (en caso de ser alta o moderada) y para fijar estados de actividad conceptualmente diferentes (actividad baja o remisión). Recientemente, se ha demostrado que el desenlace de la AR mejora si se mide la actividad regularmente y se ajusta el tratamiento para conseguir grados de actividad baja o la remisión²⁴. Además, la aparición de nuevos fármacos y el uso de estrategias de tratamiento intensivas ha aumentado de manera considerable el potencial de conseguir grados de actividad muy bajos o incluso la remisión²⁵, lo que era impensable hace una década y permite que el objetivo terapéutico no sea una utopía.

La remisión es el objetivo ideal del tratamiento, pero en la AR, como en muchas de las enfermedades crónicas, la remisión entendida como la curación de la enfermedad es rara. Con frecuencia, el término *remisión* se usa para definir un estado que se aproxima mucho a la curación, pero en la AR este término no está definido de una manera clara y se puede entender como la ausencia de actividad inflamatoria, la ausencia de actividad inflamatoria clínicamente detectable o una actividad clínica muy pequeña, probablemente sin consecuencias, como la destrucción articular o la pérdida de capacidad funcional²⁶.

La definición de remisión se debe basar en una combinación de medidas y variables subrogadas de inflamación, y para que sea útil en la práctica clínica no debe ser difícil de determinar. Además, como es un estado que cada vez es más fácil de obtener con los nuevos tratamientos y estrategias, esta definición debe ser lo más precisa posible, para evitar que pacientes con valores bajos de actividad, que se pueden escapar a la exploración clínica o no reflejarse en los reactantes de fase aguda, queden sin tratamiento.

En la actualidad, los criterios más utilizados para definir la remisión clínica en la AR son 3: los de la ACR, el DAS y el SDAI. Los criterios de la ACR²⁷ son los más antiguos y se propusieron mediante un análisis de

TABLA 2. Criterios de remisión de la ACR*

Rigidez matutina menor de 15 min
Ausencia de fatiga
Ausencia de dolor articular por anamnesis
Ausencia de dolor articular en la exploración
Ausencia de tumefacción articular en la exploración
VSG < 20 en varones y < 30 en mujeres

ACR: American College of Rheumatology; VSG: velocidad de sedimentación globular.

*Se deben cumplir al menos 5 durante 2 meses consecutivos.

344 pacientes por 35 reumatólogos (tabla 2). Para estar en remisión, los pacientes tienen que cumplir, al menos, 5 de los 6 criterios, lo que significa que se puede estar en remisión con articulaciones dolorosas o inflamadas, pero no con las 2 a la vez. Los criterios de remisión de la ACR tienen varias limitaciones: como es lógico, la ausencia de dolor es el criterio que discrimina mejor el estado de remisión^{28,29}, pero no siempre es real, ya que puede deberse a alteraciones residuales o a enfermedades coincidentes. Además, estos criterios incluyen 2 medidas, la rigidez matutina y la fatiga, que no se incluyen en el *core set* de variables recomendadas y no son fáciles de recoger. Finalmente, requieren una VSG normal, que puede estar alterada por comorbilidades o enfermedades intercurrentes. Estos criterios, todavía "preliminares", se realizaron en una época en que los fármacos disponibles para la AR eran muy limitados y no se tenía el concepto de enfermedad grave que se tiene ahora, por lo que deben actualizarse.

La utilidad de los criterios de remisión de la ACR en la clínica es muy escasa. Lo lógico es definir la remisión con las mismas herramientas que se utilizan para medir la actividad de la enfermedad, en este caso el DAS y el SDAI. El punto de corte para remisión mediante el DAS se propuso en 1996 como un DAS < 1,6³⁰, usando como patrón de referencia una modificación de los criterios de la ACR, por lo que tiene una validez de criterio cuestionable. Unos años más tarde, se extrapoló el valor para el DAS28, utilizando la fórmula que los relaciona; por tanto, este valor no deriva de pacientes reales³¹. Este punto de corte (DAS28 < 2,6), aunque es el más utilizado en la práctica clínica y en muchos ensayos clínicos, se ha criticado desde el punto de vista teórico y de la práctica clínica. Para el desarrollo del punto de corte según el DAS, se ha utilizado una modificación de los criterios del ACR, que se aceptan como obsoletos, y el punto de corte del DAS28 no deriva de pacientes reales, sino que es una extrapolación matemática del DAS original. Es posible, según el DAS, estar en remisión con articulaciones dolorosas e inflamadas a la vez, siempre que la VSG y la valoración del paciente no sean muy altas, y se ha descrito progresión radiológica

en pacientes en remisión persistente³², lo que significa que no detecta grados leves de actividad clínicamente poco relevantes. Utilizando diferentes cohortes de pacientes, y siempre tomando como patrón los criterios de remisión modificados de la ACR, se han descrito puntos de corte ligeramente superiores ($\text{DAS28} < 2,81$)²⁸, similares ($\text{DAS28} < 2,6$)³³ o inferiores ($\text{DAS28} < 2,32$)²⁹. Utilizando la opinión de 35 reumatólogos en pacientes ideales, el punto de corte para el DAS28 se ha establecido en 2,4³⁴, lo que refleja el cambio de percepción y de actitud hacia la AR que se ha venido produciendo en estos últimos años. Finalmente, desde un punto de vista conceptual, se ha criticado que se puedan utilizar índices reducidos, que excluyen caderas, tobillos o pies, para valorar la remisión, ya que podrían catalogar a pacientes en remisión con afección de estas articulaciones^{35,36}. Sin embargo, aunque teóricamente es cierto, este índice es más útil en la clínica y, por tanto, más utilizado, por lo que el error se puede corregir en parte, como se ha propuesto, reduciendo el punto de corte de 2,6²⁹.

Originalmente, el punto de corte para el SDAI se estableció en < 5 ²⁰, pero en un ejercicio posterior de validación de otro grupo de reumatólogos, en pacientes ficticios y, teniendo en cuenta que el daño estructural y el deterioro de la capacidad funcional progresan en presencia de actividades moderadas, se rebajaron los límites de la remisión del SDAI a 3,3³⁴.

La concordancia entre el DAS28 y el SDAI es buena, por lo que ambos índices se usan en la clínica, con pocas diferencias. El comportamiento de estos índices cuando se utiliza la opinión del médico como patrón de referencia o la necesidad del cambio de tratamiento cuando la actividad de la AR es moderada o alta es ex-

celente; sin embargo, no sucede lo mismo cuando la actividad es baja o está en remisión²². En este caso, el progreso en el desarrollo de FAME y en las estrategias de tratamiento ha ido muy por delante de los métodos de valoración, ya que los métodos de exploración no permiten detectar pequeñas inflamaciones residuales, a veces subclínicas, que no tienen repercusión en los reactivos de fase aguda y no pueden diferenciar el dolor articular originado en una articulación inflamada del dolor secundario a una alteración residual o una afección periarticular.

Además de la remisión, que es importante pero difícil de conseguir, se deben diferenciar otras categorías de actividad que clásicamente se han definido como baja, moderada y alta. Para definir los puntos de corte que separaban las categorías anteriores se empleó la cohorte original de la que derivó el DAS, en la que se había separado a los pacientes en aquellos que presentaban una actividad alta o baja, según la decisión del reumatólogo de empezar o no el tratamiento. Para disminuir la superposición de las 2 distribuciones, se escogió como límite inferior de la actividad alta el percentil 25 y el de la actividad baja, el percentil 75, y la actividad moderada quedó en el intervalo entre las 2³⁷. Los puntos de corte que separaban las 3 categorías fueron $\text{DAS} < 2,4$ para la actividad baja y $\text{DAS} > 3,7$ para la actividad alta (tabla 3), y la actividad moderada se situó entre ellos. Igual que para la remisión, basándose en los valores del DAS, se extrapolaron los valores para el DAS28, que son de $\text{DAS28} < 3,2$ para la actividad baja y $\text{DAS28} > 5,1$ para la alta (tabla 3)³¹. Con el SDAI, los puntos de corte se definieron en la publicación original, tomando como referencia los valores del DAS28, y fueron, SDAI

TABLA 3. Puntos de corte para las categorías de actividad según el DAS, DAS28 y SDAI

	Categoría	Definición original	Nueva definición propuesta
DAS	Remisión	$< 1,6$	
	Actividad baja	$< 2,4$	
	Actividad moderada	$2,4 < \text{DAS} < 3,7$	
	Actividad alta	$> 3,7$	
DAS28	Remisión	$< 2,6$	$< 2,4$
	Actividad baja	$< 3,2$	$< 3,6$
	Actividad moderada	$3,2 < \text{DAS28} < 5,1$	$3,6 < \text{DAS28} < 5,5$
	Actividad alta	$> 5,1$	$> 5,5$
SDAI	Remisión	< 5	$< 3,3$
	Actividad baja	< 20	< 11
	Actividad moderada	$20 < \text{SDAI} < 40$	$11 < \text{SDAI} < 26$
	Actividad alta	> 40	> 26

DAS: Disease Activity Score; SDAI: Simplified Disease Activity Index.

		Disminución en el DAS		
DAS28	DAS	> 1,2	> 0,6 y < 1,2	< 0,6
< 3,2	< 2,4	Buena	Moderada	No mejoría
> 3,2 y < 5,1	> 2,4 y < 3,7			
> 5,1	> 3,7			

Figura 1. Criterios de mejoría de la European League against Rheumatism (EULAR). DAS: Disease Activity Score.

< 11 para la actividad baja y SDAI > 40 para la actividad alta. Recientemente, se ha propuesto una nueva modificación a los valores del DAS28 y el SDAI, basándose en la opinión y el consenso de reumatólogos experimentados, que se expone en la tabla 3³⁴.

El DAS y su modificación, DAS28, son los índices en que se basan los criterios de mejoría de la EULAR y que clasifican la mejoría en “ausente”, “moderada” y “buena”³⁷. Para el uso de estos criterios no sólo hace falta una mejoría sustancial del DAS, que se define como 1,2, al ser el doble del error de medida, sino que también es importante el grado de actividad en el que queda el paciente después del tratamiento (alto, moderado o bajo). Para su uso se construye una tabla de doble entrada (fig. 1). La mejoría, según los criterios de la EULAR (“buena” y “moderada”), tiende a ser ligeramente mayor que la del ACR20, y la mejoría “buena” es mayor que el ACR50. Ambos criterios se comportan de manera apropiada cuando se utilizan en ensayos clínicos, lo que no necesariamente significa que sean igual de útiles en la práctica clínica, ya que los objetivos son diferentes^{38,39}.

En la práctica clínica, más que usar criterios de mejoría para evaluar la respuesta terapéutica, se deben utilizar medidas de actividad de manera regular y modificar el tratamiento hasta alcanzar grados de actividad baja y, por supuesto, la remisión, si es posible²⁴.

Bibliografía

- Griffith J, Carr A. What is the impact of early rheumatoid arthritis on the individual? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2001;15:77-90.
- Quinn MA, Conaghan PG, Emery P. The therapeutic approach of early intervention for rheumatoid arthritis: what is the evidence? *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40:1211-20.
- Pincus T, Gibofsky A, Weinblatt ME. Urgent care and tight control of rheumatoid arthritis as in diabetes and hypertension: better treatments but a shortage of rheumatologists. *Arthritis Rheum*. 2002;46:851-4.
- Tugwell P, Boers M, Baker P, Wells G, Snider J. Endpoints in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1994;21 Suppl 42:2-8.
- Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff MC, Fried B, 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;36:729-40.
- Boers M, Tugwell P, Felson DT, Van Riel PL, Kirwan JR, Edmonds JP, et al. World Health Organization and International League of Associations for Rheumatology core endpoints for symptom modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol Suppl*. 1994;41:86-9.
- Smolen JS. The work of the EULAR Standing Committee on International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCI-SIT). *Br J Rheumatol*. 1992;31:219-20.
- Tugwell P, Bombardier C. A methodologic framework for developing and selecting endpoints in clinical trials. *J Rheumatol*. 1982;9:758-62.
- Tugwell P, Boers M. Developing consensus on preliminary core efficacy endpoints for rheumatoid arthritis clinical trials. *OMERACT Committee*. *J Rheumatol*. 1993;20:555-6.
- Boers M, Tugwell P. The validity of pooled outcome measures (indices) in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol*. 1993;20:568-74.
- Roberts RS. Pooled outcome measures in arthritis: the pros and cons. *J Rheumatol*. 1993;20:566-7.
- Paulus HE, Egger MJ, Ward JR, Williams HJ. Analysis of improvement in individual rheumatoid arthritis patients treated with disease-modifying antirheumatic drugs, based on the findings in patients treated with placebo. The Cooperative Systematic Studies of Rheumatic Diseases Group. *Arthritis Rheum*. 1990;33:477-84.
- Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38:727-35.
- Siegel JN, Zhen BG. Use of the American College of Rheumatology N (ACR-N) index of improvement in rheumatoid arthritis: argument in favor. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1637-41.
- Aletaha D, Smolen JS. The definition and measurement of disease modification in inflammatory rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 2006;32:9-44.
- Van der Heijde DM, Van't Hof MA, Van Riel PL. 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.
- Prevoo ML, Van't Hof MA, Kuper HH, Van Leeuwen MA, Van-de PLB, Van Riel PL. 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.
- Fuchs HA, Brooks R, Callahan LF, Pincus T. A simplified twenty-eight-joint quantitative articular index in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1989;32:531-7.
- Van Gestel AM, Haagsma CJ, Van Riel PL. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum*. 1998;41:1845-50.
- Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42:244-57.
- Eberl G, Studnicka-Benke A, Hitzelhammer H, Gschnait F, Smolen JS. Development of a disease activity index for the assessment of reactive arthritis (DAREA). *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39:148-55.
- Aletaha D, 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 5 Suppl 39:S100-8.
- Aletaha D, Nell VP, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K, 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:R796-806.
24. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;364:263-9.
 25. Quinn MA, Emery P. Window of opportunity in early rheumatoid arthritis: possibility of altering the disease process with early intervention. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21 5 Suppl 31:S154-7.
 26. Van Riel PL, Fransen J. To be in remission or not: is that the question? *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1389-90.
 27. Pinals RS, Baum J, Bland J, Fosdick WM, Kaplan SB, Masi AT, et al. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1981;24:1308-15.
 28. Balsa A, Carmona L, González-Alvaro I, Belmonte MA, Tena X, Sanmarti R. Value of Disease Activity Score 28 (DAS28) and DAS28-3 compared to American College of Rheumatology-defined remission in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31:40-6.
 29. Makinen H, Kautiainen H, Hannonen P, Sokka T. Is DAS28 an appropriate tool to assess remission in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1410-3.
 30. Prevo ML, Van Gestel AM, Van HT, Van Rijswijk MH, Van-de PLB, Van Riel PL. Remission in a prospective study of patients with rheumatoid arthritis. American Rheumatism Association preliminary remission criteria in relation to the disease activity score. *Br J Rheumatol.* 1996;35:1101-5.
 31. Van Riel PL, Van Gestel AM. Clinical outcome measures in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2000;59 Suppl 1:28-31.
 32. Molenaar ET, Voskuyl AE, Dinant HJ, Bezemer PD, Boers M, Dijkmans BA. Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. *Arthritis Rheum.* 2004;50:36-42.
 33. Fransen J, Creemers MC, Van Riel PL. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43:1252-5.
 34. Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VP, Stamm T, Smolen JS. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2625-36.
 35. Landewe R, Van der HD, Van Der LS, Boers M. 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.
 36. Van der HD, Klareskog L, Boers M, Landewe R, Codreanu C, Bolosiu HD, et al. Comparison of different definitions to classify remission and sustained remission: 1 year TEMPO results. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1582-7.
 37. Van Gestel AM, Prevo ML, Van't Hof MA, Van Rijswijk MH, Van-de PLB, Van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1996;39:34-40.
 38. Van GA, Anderson JJ, Van Riel PL, Boers M, Haagsma CJ, Rich B, et al. ACR and EULAR improvement criteria have comparable validity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1999;26:705-11.
 39. Villaverde V, Balsa A, Cantalejo M, Fernandez-Prada M, Madero MR, Munoz-Fernandez S, et al. Activity indexes in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2000;27:2576-81.