

Original

Análisis del componente subjetivo del DAS28 en dos poblaciones de América del Sur con artritis reumatoide en tratamiento con agentes biológicos

Magali Zanotti-Cavazzoni^{1,2}, Gabriela Ávila-Pedretti^{1,2}, Paloma de Abreu^{1,2}

¹Sociedad Paraguaya de Reumatología, Asunción, Paraguay

²Sociedad Uruguaya de Reumatología, Montevideo, Uruguay

RESUMEN

Fecha de envío

14/06/20

Fecha de aprobación

21/06/20

Palabras claves

Artritis Reumatoide,
América del Sur, Trata-
miento Biológico, DAS28

Autor para

correspondencia:

Correo electrónico:
magavila@ips.gov.py
(G. Ávila-Pedretti)

Introducción: La actividad de la enfermedad en los pacientes con artritis reumatoide (AR) es frecuentemente determinada utilizando el índice compuesto DAS28. Al utilizar variables subjetivas, la actividad inflamatoria determinada por este índice puede afectarse por factores no inflamatorios y ser sobrevalorada. El DAS28 y sus componentes subjetivos han sido poco estudiados en sudamericanos.

Objetivos: Analizar el componente subjetivo del DAS28 y las variables asociadas a él en dos poblaciones sudamericanas.

Metodología: Estudio retrospectivo de pacientes con AR del registro BIOBADAGUAY que incluye pacientes de Paraguay y Uruguay bajo tratamiento biológico. Se determinó la fórmula para el componente subjetivo del DAS28 (sDAS28) y se analizaron sus valores al inicio del tratamiento y a la semana 52, así como la asociación de los mismos con variables clínicas y serológicas.

Resultados: La población paraguaya registró valores menores de edad, número de comorbilidades asociadas, tabaquistas, DAS28, EVAP, NAD que la población uruguaya. La procedencia, el IMC, el número de comorbilidades, el tabaquismo y uso de metotrexato se asociaron con el sDAS28 al inicio del tratamiento. El sDAS28 al inicio del tratamiento, fue el factor con mayor asociación a la variación del sDAS28 la semana 52 de seguimiento. No se obtuvo asociación con variables objetivas (i.e. PCR, VSG, y número de tratamientos asociados).

Conclusiones: Variables no asociadas a la actividad inflamatoria de la enfermedad pueden influir sobre el sDAS28 y el DAS28 de pacientes sudamericanos. El manejo de los mismos debe ser individualizado y no basado únicamente en el valor del DAS28.

Analysis of subjective components of DAS28 in South American patients with rheumatoid arthritis treated with biologics

ABSTRACT

Keywords

Rheumatoid Arthritis,
South America, Biological
Treatment, DAS28

Introduction: In patients with rheumatoid arthritis (RA), disease activity is often determined through the DAS28 index. Subjective components included in the index can be influenced by non-inflammatory factors, and overestimate disease activity. The DAS28 index and its subjective components have not been extensively studied in South Americans.

Objectives: Analyze the subjective components of DAS28 as well as clinical and serological variables related to it in South American patients with rheumatoid arthritis treated with biologics.

Methods: Retrospective longitudinal analysis of patients from BIOBADAGUAY registry. The formula for the subjective component of DAS28 was determined. DAS28 and its components were analyzed for both populations at treatment initiation, and 52 week follow up, and associations with clinical and serological variables were evaluated.

Results: The Paraguayan patients had lower mean age, number of comorbidities and less smokers. They were also found to have lower DAS28, sDAS28, PGH and TJC. Country of origin, number of comorbidities, BMI, smoking history and methotrexate use were associated to subjective components of DAS28 at treatment initiation. Changes in sDAS28 at week 52 were highly determined by its initial value. No association was found with objective variables (CRP, ESR, number of treatments.)

Conclusions: Variables other than inflammatory disease activity can influence sDAS28 and DAS28 of South American patients. Their management must be individualized and not be based solely on DAS28 value.

Corresponding author

Email:
magavila@ips.gov.py
(G. Avila-Pedretti)

INTRODUCCIÓN

La introducción de los fármacos modificadores de la enfermedad (FAMES) biológicos y no biológicos, ha cambiado la historia natural de la artritis reumatoide (AR), logrando controlar la inflamación sistémica y retrasar o evitar el daño estructural y la discapacidad causada por la misma. La estrategia “*treat to target*” es actualmente el gold standard del manejo de la AR a nivel mundial¹⁻⁴. La misma se basa en la utilización de distintos índices de actividad compuestos para identificar pacientes con inflamación activa que requieren un aumento de terapia inmunosupresora. El DAS28 VSG (*Disease activity score*- velocidad de sedimentación globular- de ahora en más llamado DAS28) es uno de los índices compuestos más utilizados a nivel mundial⁵. El mismo se compone de variables objetivas, como el valor de VSG y el número de articulaciones tumefactas (NAT), y variables subjetivas como el número de articulaciones dolorosas (NAD) y la valoración global de salud estimada por el paciente en base a una escala visual análoga de 0-100mm (EVA P).

Si bien el DAS28 ha sido validado en múltiples estudios prospectivos^{6,7}, el mismo no está exento de limitaciones. Las variables subjetivas o variables reportadas por los pacientes, pueden estar elevadas por razones distintas a la inflamación articular. En este sentido, en el estudio publicado por Hammer et al, se reportó que el número de articulaciones dolorosas estaba asociado a índices de actividad superiores, a pesar de tener una relación negativa con los marcadores inflamatorios y los puntajes de inflamación articular por ecografía. El número de articulaciones dolorosas al inicio del estudio fue un predictor positivo de los índices de actividad a los 6 meses, pero a su vez, un predictor negativo de los puntajes de inflamación por ecografía⁸. Otros estudios han descrito que las variables subjetivas pueden

hallarse elevadas en pacientes con fibromialgia, depresión o ansiedad, a pesar de la ausencia de inflamación objetivable⁸⁻¹¹. Si las variables subjetivas que componen el DAS28 se ven influidas por factores o variables diferentes a la inflamación, y éstas a su vez elevan los índices de actividad global, podríamos estar sobrestimando el grado de actividad inflamatoria de un paciente. Un mejor entendimiento de los factores que influyen sobre las variables que componen el DAS28 nos ayudaría a poder realizar una evaluación más precisa de la inflamación, y prevenir efectos adversos indeseados, así como el desperdicio de recursos terapéuticos.

La mayoría de los estudios sobre variables subjetivas han sido realizados en pacientes caucásicos en norte América y Europa¹² y los datos sobre pacientes sudamericanos son escasos. Existen, sin embargo, algunos hallazgos importantes descritos en pacientes hispánicos. Se han descrito índices de actividad más elevados en poblaciones hispánicas con AR que en caucásicos no hispánicos¹³. Un estudio realizado en 250 hispánicos en California demostró valores de EVA dolor elevados aun en pacientes con aparente buen control clínico¹⁴. No existen muchos datos reportados sobre la valoración global de la enfermedad y el reporte de articulaciones dolorosas en pacientes sudamericanos. Si bien estudios en caucásicos han valorado las variables subjetivas del DAS28 y sus asociaciones con factores no inflamatorios, no existen a nuestro conocimiento estudios que evalúen estas variables y su impacto sobre la valoración de la actividad de la enfermedad de pacientes hispánicos o sudamericanos con AR.

Creemos que variables, no directamente relacionadas a la inflamación, pueden tener un impacto sobre las variables subjetivas del DAS28 en pacientes sud-

americanos, y que esto puede contribuir a índices de actividad más elevados en esta población. Nuestro objetivo es analizar el componente subjetivo del DAS28 y estudiar las variables que pudieran asociarse al mismo en dos poblaciones de pacientes sudamericanos con diagnóstico de AR tratados con terapia biológica, del registro BIOBADAGUAY.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio retrospectivo de datos obtenidos del registro internacional BIOBADAGUAY. Es un registro prospectivo, multicéntrico de efectos adversos en pacientes reumatológicos en tratamiento con medicamentos biológicos de Paraguay y Uruguay. Incluye a investigadores de 9 centros en Paraguay (PY) y 9 en Uruguay (UY). Los pacientes son enrolados al iniciar una terapia biológica y son seguidos prospectivamente. El registro tiene el apoyo de la Sociedad Paraguaya de Reumatología (<https://spr.org.py/>) y la Sociedad Uruguaya de Reumatología

El presente trabajo se realizó según las Estándares de buenas prácticas de fármaco-epidemiología y principios de la Declaración de Helsinki.

Obtención de los datos

Para el presente estudio se han incluido los registros de los pacientes adultos con diagnóstico de AR que presentaban todas las variables necesarias para el cálculo del DAS28 al inicio de la terapia biológica, así como al año del seguimiento. Los datos para el estudio fueron extraídos del registro en enero del 2020.

Variables

Los siguientes datos fueron obtenidos del registro (i) datos del paciente, incluyendo sexo, edad, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), hábito de fumar, presencia de comorbilidades y país de origen; (ii) datos asociados al tratamiento, incluyendo tipo de terapia biológica, fecha de inicio y de finalización, tratamiento concomitante con fármacos modificadores de la enfermedad y corticoides y (iii) datos relacionados con la enfermedad, como el tiempo de evolución de la enfermedad, presencia de anticuerpos (factor reumatoide, anti-CCP), actividad de la enfermedad determinada por el índice DAS28, NAD (número de articulaciones dolorosas), NAT (número de articulaciones tumefactas), EVA P del paciente (evaluación global de la enfermedad determinada por el paciente mediante escala visual analógica), la VSG (velocidad de sedimentación globular) y DAS28p^{9,15}. El DAS28p es una variable que describe el peso relativo de los componentes subjetivos

del DAS28 en relación al DAS28 total^{15,16}. Los datos asociados a la actividad de la enfermedad fueron obtenidos al inicio de la terapia biológica, así como en el seguimiento anual (Semana 52, S52).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Análisis Descriptivo

El análisis descriptivo se ha realizado tomando cada tratamiento como la unidad de análisis (ya que un mismo paciente pudo haber recibido más de un tratamiento). Para las variables numéricas se proporcionan su media y desviación estándar, estratificado por el país de procedencia. Para evaluar las diferencias entre las dos poblaciones se ha utilizado el test Wilcoxon (rank-sum test). En el caso de las variables categóricas, se describen mediante el porcentaje de pacientes/tratamientos de cada uno de los valores. Las diferencias entre poblaciones se han evaluado mediante el test Chi cuadrado.

Análisis del componente subjetivo del DAS28 al inicio de la terapia biológica y los factores asociados

Se ha analizado el componente subjetivo del DAS28 considerando dos enfoques. El primero se basó en la separación de los componentes del DAS28 en componentes tanto subjetivos como objetivos. Para el segundo, se utilizó el DAS28p

a) Considerando la fórmula del DAS28:

$$\text{DAS28} = 0.56\sqrt{\text{NAD}} + 0.28\sqrt{\text{NAT}} + 0.70\ln(\text{VSG}) + 0.014\text{EVA}$$

Esta métrica de actividad se ha separado en sus dos componentes: subjetivo (sDAS28) y objetivo (oDAS28):

$$\begin{aligned} \text{sDAS28} &= 0.56\sqrt{\text{NAD}} + 0.014\text{EVA} \\ \text{oDAS28} &= 0.28\sqrt{\text{NAT}} + 0.70\ln(\text{VSG}) \\ \text{oDAS28} + \text{sDAS28} &= \text{DAS28} \end{aligned}$$

b) Se calculó el DAS28p según la siguiente fórmula:

$$\text{DAS28p} = \frac{0.56\sqrt{\text{NAD}} + 0.014\text{EVA P}}{0.56\sqrt{\text{NAD}} + 0.28\sqrt{\text{NAT}} + 0.70\ln(\text{VSG}) + 0.014\text{EVAP}}$$

$$\text{DAS28p} = \frac{\text{sDAS28}}{\text{DAS28}}$$

Análisis de los factores asociados al componente subjetivo

Se ha analizado la influencia de diferentes variables (i.e. clínicas, demográficas, y serológicas) en el sDAS28 y sus componentes (NAD, EVAP). El componente objetivo del DAS28 (oDAS28) fue incluido como variable de ajuste.

Para el análisis del componente subjetivo del DAS28 se ha considerado, tanto al componente subjetivo total (sDAS28) derivado de la fórmula del DAS28, como a cada uno de los componentes del mismo (NAD y EVAP).

Se ha realizado un análisis de regresión lineal y luego un análisis multivariante incluyendo las variables asociadas en el paso previo. Se han excluido el IMC, peso y talla, por su baja compleción.

Análisis de la variación del componente subjetivo con el tratamiento biológico a la semana 52 del seguimiento.

En el análisis de variación del componente subjetivo durante el seguimiento se ha calculado la variación de las métricas de interés entre el inicio del tratamiento (S0) y la semana 52 (S52).

$$\begin{aligned}\Delta \text{VSG} &= \text{VSG}_{S52} - \text{VSG}_{S0} \\ \Delta \text{NAD} &= \text{NAD}_{S52} - \text{NAD}_{S0} \\ \Delta \text{oDAS28} &= \text{oDAS28}_{S52} - \text{oDAS28}_{S0} \\ \Delta \text{sDAS28} &= \text{sDAS28}_{S52} - \text{oDAS28}_{S0}\end{aligned}$$

En esta fase, el análisis de regresión ha sido ajustado por los componentes subjetivos y objetivos al inicio de tratamiento y por la variación del componente objetivo del DAS28.

RESULTADOS

Selección de casos

Se identificaron 1037 registros de pacientes y 1987 registros de tratamientos, ya que un paciente puede contar con más de un tratamiento. De éstos, 674 eran registros de inicio de tratamiento y 175 correspondían a registros de seguimientos. Fueron excluidos los tratamientos de tercera línea y posteriores por presentar un bajo número, quedando un total de 618 registros de inicio de tratamiento y 101 seguimientos para el análisis. Seguidamente, se eliminaron los registros que no contaban con todos los componentes individuales del DAS28, tanto para inicio como para el seguimiento de tratamiento. Gráfico 1.

El conjunto final de análisis fue de 375 registros de inicio de tratamiento (332 pacientes) y 59 registros de seguimiento.

Características de la población analizada

El 86,1% fueron mujeres, con una edad media de $49,5 \pm 12,0$ años y una duración media de la enfermedad de $9,2 \pm 7,7$ años. El 80,3% presentaba positividad para el FR y el 75,5% para anticuerpos anti-CCP. Las principales características de la población se presentan en la Tabla 1.

En relación al tratamiento, el 86,1% de los registros analizados fueron tratamientos de primera línea. Los tratamientos concomitantes más frecuentemente registrados fueron los glucocorticoides (74,18% en PY, 54,4% UY) metotrexate (78% PY, 69% UY), leflunomida (68% PY, 31% UY) e hidroxicloroquina (48% PY, 17% UY) (Tabla 1). En la tabla 2 se presenta la distribución de la población considerando las terapias biológicas.

Componente subjetivo del DAS28 al inicio de la terapia biológica y las variables asociadas al mismo

La actividad media de la enfermedad al inicio de terapia biológica determinada por el DAS28 fue de $5,57 \pm 1,1$, mientras que para los tratamientos asociados a pacientes de origen paraguayo y uruguayo fue de $5,4 \pm 1,1$ y de $5,7 \pm 1,1$ respectivamente. El valor medio del sDAS28 fue de $2,37 \pm 0,74$ para Paraguay y de $2,70 \pm 0,77$ para los pacientes de Uruguay (p – valor = 6×10^{-5}).

El valor medio del DAS28p fue de $0,45 \pm 0,1$ para la población general, $0,43 \pm 0,1$ para Paraguay y $0,47 \pm 0,1$ para Uruguay. Los valores del DAS28 y sus componentes según el origen de los pacientes se presentan en la tabla 3.

En el análisis univariante, se observó que cinco variables resultaron asociadas con el sDAS28 tras corregir por el componente objetivo (oDAS28): procedencia paraguaya (p – valor $< 1 \times 10^{-3}$), número de comorbilidades (p – valor = 1×10^{-3}), IMC (p – valor = 1×10^{-2}); no ser fumador (p – valor = 7×10^{-3}) y el uso de metotrexato (p – valor = 1×10^{-2}). La asociación de las variables con los componentes individuales del sDAS28 (NAD, EVA) pueden ser observadas en la tabla 4.

El análisis multivariante confirmó la asociación de la procedencia paraguaya con el sDAS28 (p – valor = 5×10^{-3}), con el NAD (p – valor = 1×10^{-2}) y el EVAP (p – valor = 1×10^{-3}). La presencia de comorbilidades se asoció al EVA (p – valor = 5×10^{-2}) y el tratamiento con metotrexato con el sDAS28 (p – valor = 5×10^{-2}) (Tabla 5).

Tabla 1 Características basales de la población.

Características	Total (n=332)	Paraguay (n=167)	Uruguay (n=165)	p value
Mujeres, n (%)	286 (86,1)	136 (81,4)	150 (90,9)	2 x 10 ⁻²
Peso, media (DE)	74,4 (15,70)	73,1 (15,6)	76,6 (15,8)	1 x 10 ⁻¹
IMC, media (DE)	28,2 (5, 8)	27,5 (5, 2)	29,3 (6,5)	9 x 10 ⁻²
Edad, media (DE)	49,5 (12,0)	46,7 (12,9)	52,2 (10,5)	1 x 10 ⁻⁵
Edad al DX (años), media (DE)	40,1 (12,9)	37,8 (13,6)	42,5 (11,7)	4 x 10 ⁻⁴
Años de evolución de AR, media (DE)	9,2 (7,7)	8,6 (7,9)	9,8 (7,4)	2 x 10 ⁻²
Talla, media (DE)	162,3(8,0)	162,8 (8,5)	161,7 (7,2)	3 x 10 ⁻¹
anti-CCP positivo, n (%)	237 (75,5)	100 (65,8)	137 (84,6)	1 x 10 ⁻⁶
FR positivo, n (%)	257 (80,3)	116 (74,8)	141(85,5)	5 x 10 ⁻⁵
Edad al DX (años), media (DE)	40,1 (12,9)	37,8 (13,6)	42,5 (11,7)	5 x 10 ⁻⁵
Número de comorbilidades, n (%)				
0	141 (42,5)	97 (58,1)	44 (26,7)	8 x 10 ⁻¹¹
1	120 (36,1)	56 (33,5)	64 (38,8)	
2	71 (21,4)	14 (8,4)	57 (34,5)	
Fumador, n (%)				
No	243 (75,0)	155 (93,4)	88 (55,7)	1x10 ⁻⁶
Si	54 (16,7)	5 (3,0)	49 (31,0)	
Ex. Fumador	27 (8,3)	6 (3,6)	21 (13,3)	
Terapias biológicas previas , n (%)				
0	323 (86,1)	162 (89,0)	161 (83,4)	2x10 ⁻¹
1	52 (13,9)	20 (11,0)	32 (16,6)	
Terapias concomitantes (*), n (%)				
0		6 (3,3)	12 (6,2)	0,0
1		17 (9,3)	61 (31,6)	
2		39 (21,4)	84 (43,5)	
3		70 (38,5)	33 (17,1)	
4		50 (27,5)	3 (1,6)	

IMC: índice de masa corporal, DX: diagnóstico, anti-CCP: anticuerpos anti-peptidos ciclico citrulinados, FR: factor reumatoide, AR: artritis reumatoide

*Terapia concomitante: tratamiento concomitante al inicio de la terapia biológica con fármacos modificadores de la enfermedad y corticoides

Tabla 2 Distribución de la población considerando el tratamiento biológico recibido.

	Total	Paraguay	Uruguay
Humira	146 (38,9%)	73 (40,1%)	73 (37,8%)
Enbrel	97 (25,9%)	53 (29,1%)	44 (22,8%)
Roactemra	65 (17,3%)	46 (25,3%)	19 (9,8%)
Mabthera	47 (12,5%)	5 (2,7%)	42 (21,8%)
Simponi	10 (2,7%)	0 (0,0%)	10 (5,2%)
Remsina	5 (1,3%)	5 (2,7%)	0 (0,0%)
Remicade	4 (1,1%)	0 (0,0%)	4 (2,1%)
Orencia	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1 (0,5%)

Tabla 3 Actividad de la enfermedad al inicio de la terapia biológica.

	Global. (n=375)	Paraguay (n=182)	Uruguay (n=193)	p value
DAS28C	5,57 (1,14)	5,41 (1,13)	5,72 (1,14)	7x10 ⁻³
DAS28P	0,45 (0,09)	0,43 (0,08)	0,47 (0,10)	3x10 ⁻⁴
ODAS28	3,03 (0,63)	3,04 (0,58)	3,03 (0,68)	7x10 ⁻¹
SDAS28	2,54 (0,77)	2,37 (0,74)	2,70 (0,77)	6x10 ⁻⁵
NAT	6,71 (4,74)	6,73 (4,91)	6,70 (4,59)	7x10 ⁻¹
NAD	9,26 (6,32)	8,00 (5,90)	10,44 (6,49)	7x10 ⁻⁵
VSG	37,75 (25,11)	36,55 (23,25)	38,88 (26,76)	6x10 ⁻¹
EVA	67,57 (20,19)	64,67 (19,82)	70,31 (20,20)	3x10 ⁻³
PCR	18,65 (27,73)	20,75 (35,49)	16,97 (19,32)	5x10 ⁻¹

DAS28: *Disease activity score*, DAS28p: *Disease activity score*, peso relativo de variables independientes en relación al DAS, NAT: número de articulaciones tumefactas, NAD: número de articulaciones dolorosas, EVA P: escala visual análoga para salud global. PCR: Proteína C reactiva, VSG: velocidad de sedimentación globular

*Los valores corresponden a las medias con su desviaciones estándar

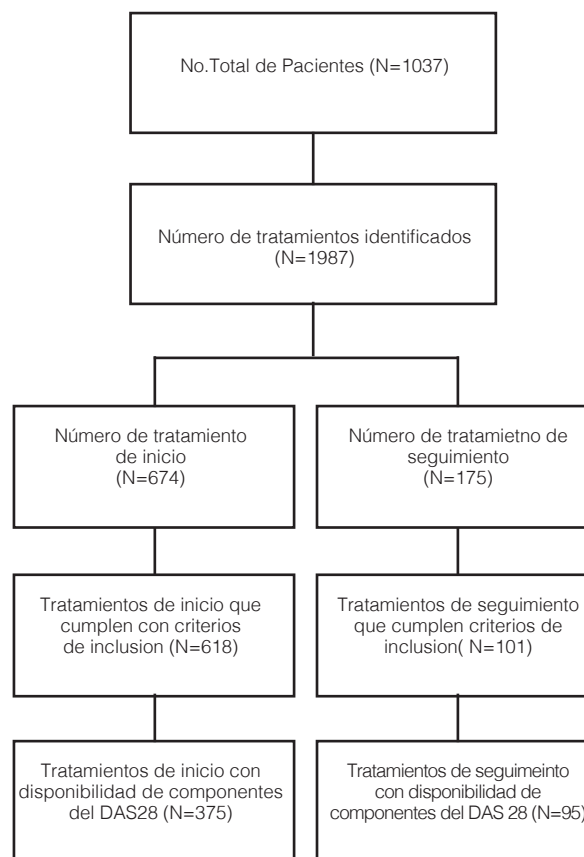


Gráfico 1 Distribución de los tratamientos analizados.

Tabla 4 Análisis univariante de los componentes subjetivos del DAS28 al inicio del tratamiento y las variables clínicas y serológicas.

Variable independiente	EVA P		NAD		sDAS28	
	Coef (IC 0.05)	p	Coef (IC 0.05)	p	Coef (IC 0.05)	p
NRO.DE TTO BIOLÓGICO	5.403 (-0.399, 11.205)	0.068	-0.066 (-1.854, 1.721)	0.942	0.044 (-0.172, 0.26)	0.692
EDAD	0.01 (-0.157, 0.178)	0.902	0.026 (-0.025, 0.078)	0.317	0.003 (-0.004, 0.009)	0.392
EVOLUCIÓN	0.027 (-0.236, 0.291)	0.838	-0.055 (-0.136, 0.025)	0.177	-0.006 (-0.015, 0.004)	0.264
CORTICOID	4.132 (-0.07, 8.334)	0.054	0.534 (-0.76, 1.829)	0.417	0.114 (-0.043, 0.27)	0.153
MTX	-2.987 (-7.532, 1.558)	0.197	-1.951 (-3.334, -0.568)	0.006	-0.22 (-0.387, -0.052)	0.010
HIDROXICLOROQUINA	-2.99 (-7.294, 1.313)	0.173	-0.689 (-2.011, 0.632)	0.306	-0.112 (-0.271, 0.048)	0.170
LEFLUN	0.417 (-3.619, 4.453)	0.839	0.516 (-0.721, 1.753)	0.413	0.047 (-0.103, 0.197)	0.537
Nº TTOS CONCOM.	-0.511 (-2.37, 1.349)	0.590	-0.279 (-0.849, 0.29)	0.335	-0.036 (-0.105, 0.033)	0.304
PCR	0.047 (-0.038, 0.132)	0.276	0.002 (-0.024, 0.029)	0.860	0.001 (-0.002, 0.004)	0.561
PROCEDENCIA_PY	-5.719 (-9.702, -1.735)	0.005	-2.474 (-3.683, -1.265)	0.000	-0.327 (-0.472, -0.181)	0.000
SEXO_V	-2.516 (-8.528, 3.495)	0.411	-0.937 (-2.78, 0.906)	0.318	-0.133 (-0.355, 0.09)	0.242
EDAD DX	-0.002 (-0.16, 0.157)	0.983	0.043 (-0.005, 0.092)	0.079	0.004 (-0.001, 0.01)	0.141
IMC	0.069 (-0.357, 0.496)	0.748	0.212 (0.088, 0.336)	0.001	0.02 (0.005, 0.035)	0.011
CHARLSON	1.36 (-1.152, 3.872)	0.288	0.075 (-0.697, 0.847)	0.848	0.019 (-0.074, 0.113)	0.682
COMORBILIDADES	4.304 (1.749, 6.859)	0.001	1.123 (0.336, 1.91)	0.005	0.168 (0.074, 0.263)	0.001
CCP neg	0.23 (-7.622, 8.081)	0.954	0.521 (-1.899, 2.942)	0.672	0.041 (-0.25, 0.331)	0.784
CCP pos	0.485 (-5.535, 6.505)	0.874	0.63 (-1.225, 2.486)	0.504	0.073 (-0.15, 0.296)	0.521
FR neg	0.055 (-11.284, 11.395)	0.992	-0.24 (-3.673, 3.193)	0.891	-0.012 (-0.433, 0.408)	0.954
FR pos	-1.592 (-12.098, 8.914)	0.766	-0.191 (-3.372, 2.99)	0.906	-0.041 (-0.431, 0.348)	0.834
T. Humira	3.112 (-1.992, 8.216)	0.231	1.01 (-0.543, 2.564)	0.202	0.135 (-0.054, 0.324)	0.161
T. Mabthera	3.024 (-3.9, 9.948)	0.391	2.091 (-0.017, 4.198)	0.052	0.173 (-0.083, 0.43)	0.185
T.Otras	-3.095 (-12.667, 6.477)	0.525	2.576 (-0.337, 5.49)	0.083	0.14 (-0.215, 0.494)	0.438
T.Roactemra	3.029 (-3.217, 9.275)	0.341	-0.538 (-2.439, 1.363)	0.578	-0.013 (-0.244, 0.219)	0.915
FUM no	-7.153 (-14.475, 0.169)	0.055	-3.174 (-5.417, -0.93)	0.006	-0.373 (-0.642, -0.104)	0.007
FUM si	-0.251 (-8.69, 8.188)	0.953	-1.318 (-3.904, 1.268)	0.317	-0.088 (-0.399, 0.222)	0.576

MTX: metotrexate, Leflun: leflunomida, No.TTOS CONCOM: tratamientos concomitantes, Sexo-V: varón, Edad DX: edad al diagnóstico, IMC: índice de masa corporal, CHARLSON: índice de Charlson, T.Humira: tratamiento con Humira, T.Mabthera: tratamiento con Mabthera, T.Otros: tratamientos con otros biológicos, T. Roactemra: tratamiento con RoActemra. FUM no: no fumador, FUM si: si fumador

Tabla 5 Análisis multivariante del componente subjetivo del DAS28 con las variables al inicio del tratamiento.

Variable Dependiente	Variable Independiente	Coef (IC 0.05)	P valor
EVAP	PROCEDENCIA_PY	-0.265 (-0.422, -0.108)	9x10 ⁻⁴
EVAP	COMORBILIDADES	0.103 (0.001, 0.204)	5x10 ⁻²
NAD	FUM no	-0.269 (-0.543, 0.005)	5x10 ⁻²
NAD	FUM si	-0.146 (-0.451, 0.159)	3x10 ⁻¹
NAD	MTX	-0.171 (-0.339, -0.004)	4x10 ⁻²
NAD	PROCEDENCIA_PY	-0.223 (-0.395, -0.051)	1x10 ⁻²
NAD	COMORBILIDADES	0.079 (-0.024, 0.182)	1x10 ⁻¹
sDAS28	FUM no	-0.241 (-0.515, 0.032)	8x10 ⁻²
sDAS28	FUM si	-0.137 (-0.444, 0.169)	4x10 ⁻¹
sDAS28	PROCEDENCIA_PY	-0.247 (-0.418, -0.076)	5x10 ⁻³
sDAS28	COMORBILIDADES	0.078 (-0.025, 0.182)	1x10 ⁻¹

EVA: escala visual análoga para salud global, NAD: número de articulaciones dolorosas, sDAS28: componente subj.del DAS28, MTX: metotrexate, FUM no: no fumador, FUM si: si fumador

Variación del componente subjetivo del DAS28 durante el seguimiento

Hubo un total de 59 tratamientos de seguimiento, 45 correspondían a tratamientos de primera línea y 14 a tratamientos de segunda línea. En el análisis de regresión lineal de los componentes del DAS28 con su variación a la semana 52, el factor más asociado a la variación del sDAS28 fue el sDAS28 al inicio del tratamiento (coef. -0,737, p – valor $<1 \times 10^{-3}$), seguido de la variación del componente objetivo (coef 0,307, p – valor = 2×10^{-2}).

El análisis univariante con las características clínicas, demográficas y serológicas identificó la procedencia paraguaya (p – valor = 4×10^{-2}) como un factor significativamente asociado a la variación del sDAS28.

El sexo masculino además registró una asociación negativa con el EVAP (coef – 0,92, p – valor = 4×10^{-2}). La línea de tratamiento (primera o segunda línea) se asoció con la variación del NAD y la variación del componente subjetivo global, pero no con el EVAP.

El análisis multivariante confirmó la asociación de la procedencia paraguaya y el sexo masculino con la variación del sDAS28.

DISCUSIÓN

En el presente estudio hemos analizado el componente subjetivo del DAS28 y las variables clínicas, demográficas y serológicas asociadas al mismo, en dos poblaciones sudamericanas en tratamiento biológico utilizando el registro BIOBADAGUAY. Al momento de la escritura del presente estudio, no tenemos conocimiento de publicaciones similares en las que se analicen y comparen estas variables en pacientes con AR de diferentes países sudamericanos.

Nuestra población registró altos índices de actividad basales considerando el DAS28 y un promedio de evolución de la enfermedad de 9,2 años. La mayoría de los pacientes (87% en Paraguay y 60% en Uruguay) se encontraban utilizando 2 o más tratamientos concomitantes al momento del inicio del tratamiento biológico y 64,3% estaba recibiendo glucocorticoides. Esto concuerda con la realidad latinoamericana en cuanto al

acceso a medicamentos biológicos. Debido a los costos elevados, los mismos por lo general son reservados para aquellos pacientes refractarios al tratamiento convencional, y en algunas instituciones inclusive se debe comprobar la falla terapéutica previa a FAMES.

Nuestros resultados sugieren que existen diferencias de los índices de actividad al inicio de tratamiento entre las dos poblaciones. Los valores del DAS28, y todos sus componentes subjetivos (DAS28p, NAD, y EVAP) fueron significativamente menores en Paraguay que en Uruguay. No se hallaron diferencias significativas en las variables objetivas como el NAT, VSG y PCR, por lo que las diferencias en el DAS28 podrían deberse principalmente a los componentes subjetivos. Estas diferencias en los componentes subjetivos del DAS28 entre Paraguay y Uruguay serán comentadas a continuación.

Variables relacionadas a los componentes subjetivos del DAS28

En el análisis realizado objetivamos que existen características del paciente que pueden influir en el componente subjetivo del DAS28. En este sentido cinco factores resultaron asociados a los componentes subjetivos del DAS28: la procedencia de Paraguay, la presencia de comorbilidades, el IMC, el ser no fumador y el uso de Metotrexato.

Procedencia

La procedencia paraguaya fue el factor más asociado al componente subjetivo del DAS28 al inicio del tratamiento. Encontramos grandes diferencias en el NAD y el EVA P, que influyeron positivamente sobre el DAS28 y consecuentemente el DAS28p (tabla 3). Es posible que diferencias culturales entre los pacientes en relación al reporte de quejas y dolor hayan contribuido a estos hallazgos, o que el idioma guaraní haya influido en la comprensión de las escalas de reporte de estas variables. Si bien no fue analizada la asociación entre el nivel socioeconómico y el sDAS28, existen estudios que reportan que el mismo puede influir en las variables reportadas por los pacientes. Estudios futuros deberán analizar si las diferencias socioeconómicas entre estas dos poblaciones influye en el sDAS28¹⁷.

Comorbilidades

La influencia de las comorbilidades sobre el DAS28 y sus componentes ha sido estudiada en otras poblaciones. Esta descrito y resulta entendible, que la presencia de comorbilidades que influyen en la percepción del dolor (ej. i.e. fibromialgia, depresión, estrés) aumentan los índices de actividad de pacientes con AR, principalmente a través del aumento del NAD y del EVA P^{11,16,18}. Además de la influencia con las entidades men-

cionadas, otras patologías no relacionadas al dolor, pueden también influenciar los índices de actividad determinados por índices compuestos. Estudios previos han objetivado que un mayor número de comorbilidades en el índice de Charlson, se asoció mayores valores de EVA P, dolor y del número de articulaciones dolorosas¹⁹. En este sentido, el menor número de comorbilidades en la población paraguaya, podría explicar los valores de NAD, EVAP y DAS28, y consecuentemente su DAS28 p menor.

Índice de masa corporal

Liu et al. realizaron una revisión sistemática y un meta-análisis sobre el impacto de la obesidad sobre la actividad inflamatoria de la AR y la respuesta al tratamiento. En este estudio se constató que el IMC tenía un impacto negativo no solo en los índices de actividad, sino también en el NAD, EVA P, el dolor y los índices de discapacidad²⁰. Aunque el mecanismo por el cual la obesidad influye negativamente en la AR aun no esta completamente dilucidado, se ha descrito el rol de los adipocitos en la liberación y aumento de distintas citoquinas inflamatorias como la IL1 y el TNF alfa^{21,22}.

En nuestro estudio, el IMC demostró tener correlación positiva tanto con el NAD como con el sDAS28. Los únicos datos reportados en pacientes latinoamericanos a nuestro conocimiento, son los de Gonzales y Alexis en su tesis, donde reportan una influencia significativa del IMC sobre los niveles de actividad por DAS28 de pacientes peruanos con AR.

Tabaquismo

En nuestro registro los NO fumadores presentaron valores de EVAP significativamente menores a los fumadores y a los ex fumadores. Estudios previos han analizado la influencia del tabaco en la AR. El mismo ha sido identificado como uno de los principales factores ambientales ligados al desarrollo de la AR. Se ha descrito que el tabaco influye en el desarrollo de anticuerpos citrulinados y carbamilados, aumenta el riesgo cardiovascular y la mortalidad y se ha asociado a una menor respuesta al tratamiento²³⁻²⁵. Nuestros datos coinciden con otros estudios que reportan mayor NAD y peores puntuaciones del EVAP en pacientes fumadores^{15,26}. En nuestro estudio, el porcentaje de fumadores en Uruguay, que contaba con índices de actividad mayores (tabla 2) fue superior a los reportado por otros registros internacionales multiétnicos²⁷.

Uso de Metotrexato

Los pacientes que recibían metotrexato al inicio de la terapia biológica presentaron un menor valor de NAD y del sDAS28 en el análisis de regresión lineal univariante. Si bien esta asociación no pudo ser confirmada en

el análisis multivariante, existen reportes de resultados similares en poblaciones caucásicas, donde el uso de metotrexato al inicio de la terapia biológica se asociaba a una mayor probabilidad de lograr remisión sostenida y bajos índices de actividad inflamatoria²⁵.

Análisis de la variación del componente subjetivo al año del tratamiento

En el análisis de las variables clínicas relacionadas con la variación de los componentes subjetivos, se detectó una asociación entre el sexo masculino y el cambio de los valores subjetivos. Los pacientes varones demostraron mayores cambios en los componentes subjetivos del DAS28 con el seguimiento, es decir una evolución más favorable. La influencia del sexo sobre los índices de actividad ya ha sido estudiada en caucásicos no hispánicos. Al igual que en nuestro estudio, Leeb et al identificaron que el sexo femenino, y los índices de actividad basales menores fueron factores asociados a una menor respuesta al tratamiento en pacientes con AR^{16,28}. El estudio de Barragan-Martínez et al²⁹ también identificó una diferencia entre hombres y mujeres latinoamericanos, siendo el sexo pronóstico peor para las mujeres.

Resulta muy interesante que factores tradicionalmente asociados a la gravedad de la enfermedad como el valor de la PCR, el número de tratamientos concomitantes utilizados, el uso de corticoides y la seropositividad para el FR y anti-CCP, no se relacionaron a los componentes subjetivos del DAS28 al inicio del tratamiento, ni al año del seguimiento. Esto podría sugerir que el cambio de estas variables subjetivas puede no estar relacionado con la actividad inflamatoria de la enfermedad y por lo tanto puede no ser susceptible a los tratamientos antiinflamatorios e inmunomoduladores.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. La primera es que el registro de BIOBADAGUAY no incluye datos de fibromialgia, depresión ni ansiedad como comorbilidades. Como ya hemos descrito anteriormente, estas patologías están ligadas al dolor no nociceptivo y a los componentes subjetivos del DAS28, por lo que podrían alterar nuestros resultados. Por otro lado, como los registros son realizados en distintos centros, puede haber cierta variabilidad en la interpretación y documentación de variables, sobre todo en la evaluación de las articulaciones tumefactas y dolorosas. La falta de datos completos al seguimiento también limitó el análisis sobre la evolución de estas variables con el tratamiento. Cabe mencionar que recién desde la segunda fase de BIOBADAGUAY, la plataforma fue habilitada para el registro del seguimiento de la actividad inflamatoria de los pacientes.

A nuestro conocimiento, este es el primer reporte que analiza el componente subjetivo del DAS28 y los factores asociados al mismo en pacientes sudamericanos con AR. Estudios posteriores deberán realizarse con un mayor número de pacientes para confirmar estos resultados además de realizar comparaciones con poblaciones no sudamericanas para un mejor entendimiento del comportamiento de los componentes del DAS28 en nuestros pacientes.

CONCLUSIÓN

En nuestro estudio, el componente subjetivo del DAS28 se vio influenciado por características del paciente como la procedencia, las comorbilidades asociadas, el IMC, el tabaquismo y el uso de metotrexato. No se encontró asociación con las variables tradicionalmente ligadas a inflamación y severidad de la enfermedad (i.e. PCR, seropositividad, uso de corticoides, uso de varios FAMES). Si bien los índices de actividad son herramientas útiles en la práctica diaria, el manejo de los pacientes debe ser individualizado teniendo en cuenta sus características particulares y no solo el valor global del índice.

CONFLICTOS DE INTERES

Los autores declaran no tener conflicto de interés relacionado al trabajo presentado.

AGRADECIMIENTOS

A los miembros del Grupo BIOBADAGUAY:

Paraguay: Dr. Zoilo Morel, Dra. Sonia Cabrera, Dra. Carmen Martínez, Dr. Pedro Babak, Dr. Gabriel Elizaur, Dra. Patricia Melgarejo, Dr. Marco Franco, Dra. Teresa Romero, Dra. Romina Glizt, Dr. Roger Rolón, Dr. Julio Mazzoleni, Dr. Ernesto Paredes, Dr. Juan Fernando Borja, Dra. Lourdes Román, Dra. Vania Valinotti, Dr. Rodrigo Acosta, Dr. Marcos Vázquez, Dra. María Isabel Acosta.

Uruguay: Dr. Miguel Albanese, Dr. Darwin Octavio Cordovilla, Dr. Daniel Palleiro, Dra. Alicia Ramagli, Dra. Margarita Calegari, Dra. Raquel Teijeir, Dra. Mariela Haguindeguy, Dra. Sandra Consani, Dra. Pamela Velázquez, Dra. María Bertola, Dr. Gonzalo Barteshagi, Dra. Lucia Drago, Dra. Rosario Jurado.

BIBLIOGRAFÍA

- Schoels M, Knevel R, Aletaha D, Bijlsma JWW, Breedveld FC, Boumpas DT, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):638-43.
- Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(3):492-509.
- Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology* (Hoboken, NJ). 2016;68(1):1-26.
- Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):3-15.
- Buzatu C, Moots RJ. Measuring disease activity and response to treatment in rheumatoid arthritis. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2019;15(2):135-45.
- Van Riel PL. The development of the disease activity score (DAS) and the disease activity score using 28 joint counts (DAS28). *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(5 Suppl 85):S-65-74.
- Prevo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, 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(1):44-8.
- Hammer HB, Michelsen B, Provan SA, Sexton J, Lampa J, Uhlig T, et al. Tender Joint Count and Inflammatory Activity in Patients With Established Rheumatoid Arthritis: Results From a Longitudinal Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(1):27-35.
- Salaffi F, Di Carlo M, Carotti M, Sarzi-Puttini P. The subjective components of the Disease Activity Score 28-joints (DAS28) in rheumatoid arthritis patients and coexisting fibromyalgia. *Rheumatol Int*. 2018;38(10):1911-8.
- McWilliams DF, Kiely PDW, Young A, Joharathnam N, Wilson D, Walsh DA. Interpretation of DAS28 and its components in the assessment of inflammatory and non-inflammatory aspects of rheumatoid arthritis. *BMC Rheumatol* [Internet]. 2018 Mar 23 [cited 2020 Jan 22];2. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6390559/>
- Ten Klooster PM, de Graaf N, Vonkeman HE. Association between pain phenotype and disease activity in rheumatoid arthritis patients: a non-interventional, longitudinal cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2019 Nov 29;21(1):257.
- Yazici Y, Kautiainen H, Sokka T. Differences in clinical status measures in different ethnic/racial groups with early rheumatoid arthritis: implications for interpretation of clinical trial data. *J Rheumatol*. 2007;34(2):311-5.
- Barton J, Trupin L, Schillinger D, Gansky S, Tonner C, Margaretten M, et al. Racial and Ethnic Disparities in Disease Activity and Function among Persons with Rheumatoid Arthritis from University-Affiliated Clinics. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(9):1238-46.
- Karpouzias GA, Dolatabadi S, Moran R, Li N, Nicassio PM, Weisman MH. Correlates and predictors of disability in vulnerable US Hispanics with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(9):1274-81.
- McWilliams DF, Zhang W, Mansell JS, Kiely PDW, Young A, Walsh DA. Predictors of change in bodily pain in early rheumatoid arthritis: an inception cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64(10):1505-13.
- Son KM, Lee SY, Seo YI, Choi J-E, Kim HA. Contribution of subjective Disease Activity Score 28 (DAS28) components to the response to treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2017; 36(6):1221-7.
- Putrik P, Ramiro S, Hifinger M, Keszei AP, Hmamouchi I, Dougados M, et al. In wealthier countries, patients perceive worse impact of the disease although they have lower objectively assessed disease activity: results from the cross-sectional COMORA study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):715-20.
- Jurgens MS, Overman CL, Jacobs JWG, Geenen R, Cuppen BVJ, Marijnissen ACA, et al. Contribution of the subjective components of the disease activity score to the response to biologic treatment in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(7): 923-8.
- Luque Ramos A, Redeker I, Hoffmann F, Callhoff J, Zink A, Albrecht K. Comorbidities in Patients with Rheumatoid Arthritis and Their Association with Patient-reported Outcomes: Results of Claims Data Linked to Questionnaire Survey. *J Rheumatol*. 2019;46(6):564-71.
- Liu Y, Hazlewood GS, Kaplan GG, Eksteen B, Barnabe C. Impact of Obesity on Remission and Disease Activity in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(2):157-65.
- Derdemezis CS, Voulgari PV, Drosos AA, Kiortsis DN. Obesity, adipose tissue and rheumatoid arthritis: coincidence or more complex relationship? *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(4):712-27.
- Castillo-Hernandez J, Maldonado-Cervantes MI, Reyes JP, Patiño-Marin N, Maldonado-Cervantes E, Solorzano-Rodriguez C, et al. Obesity is the main determinant of insulin resistance more than the circulating pro-inflammatory cytokines levels in rheumatoid arthritis patients. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2017;57(4):320-9.
- Chang K, Yang SM, Kim SH, Han KH, Park SJ, Shin JI. Smoking and rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci*. 2014;15(12):22279-95.
- Roos K, Martinsson K, Ziegelasch M, Sommarin Y, Svård A, Skogh T, et al. Circulating secretory IgA antibodies against cyclic citrullinated peptides in early rheumatoid arthritis associate with inflammatory activity and smoking. *Arthritis Res Ther*. 2016;23: 18(1):119.
- Hamann PDH, Pauling JD, McHugh N, Shaddick G, Hyrich K, BSRBR-RA Contributors Group. Predictors, demographics and frequency of sustained remission and low disease activity in anti-tumour necrosis factor-treated rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 01;58(12):2162-9.
- Gianfrancesco MA, Trupin L, Shiboski S, van der Laan M, Graf J, Imboden J, et al. Smoking Is Associated with Higher Disease Activity in Rheumatoid Arthritis: A Longitudinal Study Controlling for Time-varying Covariates. *J Rheumatol*. 2019;46(4):370-5.
- Verstappen SMM, Askling J, Berglund N, Franzen S, Frisell T, Garwood C, et al. Methodological Challenges When Comparing Demographic and Clinical Characteristics of International Observational Registries. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(12): 1637-45.
- Leeb BF, Haindl PM, Maktari A, Nothnagl T, Rintelen B. Disease activity score-28 values differ considerably depending on patient's pain perception and sex. *The Journal of Rheumatology*. 2007;34(12):2382-7.
- Barragán-Martínez C, Amaya-Amaya J, Pineda-Tamayo R, Mantilla RD, Castellanos-de la Hoz J, Bernal-Macias S, et al. Gender differences in Latin-American patients with rheumatoid arthritis. *Gend Med*. 2012;9(6):490-510.e5.