



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“DAS-28 COMO MARCADOR DE ACTIVIDAD, PREDICTIVO  
DE RESPUESTA TERAPÉUTICA Y FACTOR DE MAL  
PRONÓSTICO EN ARTRITIS REUMATOIDE.”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: JOSELINE CAMILA HERNÁNDEZ ERAZO**

**DIRECTOR: DR. JAIME VINTIMILLA UGALDE**

**CUENCA - ECUADOR**

**2022**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“DAS-28 COMO MARCADOR DE ACTIVIDAD, PREDICTIVO  
DE RESPUESTA TERAPÉUTICA Y FACTOR DE MAL  
PRONÓSTICO EN ARTRITIS REUMATOIDE.”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: JOSELINE CAMILA HERNÁNDEZ ERAZO**

**DIRECTOR: DR. JAIME UGALDE VINTIMILLA**

**CUENCA - ECUADOR**

**2022**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**

## DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

**Joseline Camila Hernández Erazo** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105507420**. Declaro ser el autor de la obra: **"DAS-28 COMO MARCADOR DE ACTIVIDAD, PREDICTIVO DE RESPUESTA TERAPÉUTICA Y FACTOR DE MAL PRONÓSTICO EN ARTRITIS REUMATOIDE"**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 22 de noviembre de 2022

F:   
.....  
**Joseline Camila Hernández Erazo**  
C.I. **0105507420**

### CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "**DAS-28 COMO MARCADOR DE ACTIVIDAD, PREDICTIVO DE RESPUESTA TERAPÉUTICA Y FACTOR DE MAL PRONÓSTICO EN ARTRITIS REUMATOIDE**" realizado por **HERNÁNDEZ ERAZO, JOSELINE CAMILA** con documento de identidad No. **01105507420**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 22 de noviembre del 2022

F:   
Dr. Jaime Vintimilla Ugalde  
DIRECTOR / TUTOR

## **DEDICATORIA**

A mis padres, Marielena y Mario, quienes son el pilar fundamental en mi vida, demostrándome incondicionalmente su apoyo en cada una de mis metas a lo largo del tiempo, siendo mi ejemplo diario de fortaleza y superación; especialmente a mi madre, quien es mi motor cada mañana y mi refugio al final del día, celebrando conmigo cada logro y alentándome en cada derrota. Lo logramos!

A mi abuelita, Mina y mi tío Marco, por brindarme su cariño y apoyo durante este proceso, motivándome a seguir luchando por mi más grande meta, sin rendirme.

Es un honor para mí, poder entregarles este logro.

## **AGRADECIMIENTO**

Agradezco a Dios por haberme permitido cumplir cada meta propuesta, acompañandome en  
cada paso.

A mi familia por su comprensión y ejemplo diario de perseverancia, forjando así la persona  
que soy hoy en día, gracias por ser mi soporte en los momentos más difíciles.

A mis catedráticos de la universidad y de manera especial a mi tutor Dr. Jaime Vintimilla por  
su paciencia y enseñanzas, siendo un guía idóneo para la realización del presente trabajo de  
titulación.

## RESUMEN

**Antecedentes:** La artritis reumatoidea es una entidad que se asocia con inflamación y destrucción de las articulaciones, que provoca dolor, hinchazón, rigidez y pérdida de función en las articulaciones de todo el cuerpo. Gradualmente, los pacientes con esta enfermedad poseen una calidad de vida disminuida, incluyendo discapacidad, que afecta en las actividades de la vida diaria y del trabajo.

**Objetivo:** Describir DAS-28 como marcador de actividad, predictivo de respuesta terapéutica y factor de mal pronóstico en artritis reumatoide.

**Metodología:** Se realizó una investigación de tipo revisión bibliográfica. En la cual se incluyen artículos, relacionados con DAS-28 y AR, publicados desde el año 2017 hasta 2022. Para esto se empleó el método PRISMA y la estrategia PICO.

**Resultados:** Mediante los estudios revisados se obtuvo que los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos no biológicos, se usan como tratamiento en puntuaciones superiores a 2,6, sin embargo si luego de esta terapia, aún la puntuación es superior a 3,2 o existe progresión imagenológica, se emplea terapia con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos.

**Conclusiones:** El DAS-28 es una escala clinimétrica que permite determinar la actividad, ayuda a definir el inicio y evolución de la respuesta terapéutica del tratamiento farmacológico para obtener una remisión completa o al menos una reducción significativa de los síntomas y los signos con fármacos de primera línea como: el metotrexate, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, glucocorticoides y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos, estos últimos con excelentes resultados, aunque son sumamente costosos.

**Palabras clave:** Artritis Reumatoidea DAS-28, Nivel de Actividad, Tratamiento.

**ABSTRACT**

**Antecedents:** Rheumatoid arthritis is an entity associated with joint inflammation and destruction, resulting in pain, swelling, stiffness, and loss of function in joints throughout the body. Gradually, patients with this disease have a diminished quality of life, including disability, which affects daily living and work activities.

**Objective:** To describe DAS-28 as a marker of activity, predictive of therapeutic response, and a poor prognostic factor in rheumatoid arthritis.

**Methodology:** A literature review was carried out in which articles related to DAS-28 and RA, published from 2017-2022, are included. The PRISMA method and the PICO strategy were used.

**Results:** Through the reviewed studies, it was obtained that non-biological synthetic disease-modifying antirheumatic drugs are used as a treatment in scores higher than 2.6; however, if after this therapy, still the score is higher than 3.2 or there is imaging progression, therapy with biological disease-modifying antirheumatic drugs is used.

**Conclusions:** The DAS-28 is a clinimetric scale that allows determining the activity and helps to define the initiation and evolution of the therapeutic response of pharmacological treatment to obtain a complete remission or at least a significant reduction of symptoms and signs with first-line drugs such as methotrexate, disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids, and biologic disease-modifying antirheumatic drugs —this latter with excellent results, although they are costly—.

**Keywords:** Rheumatoid Arthritis DAS-28, Activity Level, Treatment.

## INDICE

INTRODUCCIÓN .....	1
JUSTIFICACIÓN .....	3
TIPO DE ESTUDIO.....	4
FUENTES DE INVESTIGACIÓN Y ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA.....	4
TABLA 1. ESTRATEGIA PICO. ....	4
TABLA 2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA EN LAS BASES DE DATOS. ....	5
CRITERIOS DE SELECCIÓN .....	5
Criterios de Inclusión: .....	5
Criterios de Exclusión:.....	6
ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN .....	6
DEFINICIÓN.....	7
EPIDEMIOLOGÍA.....	7
FISIOPATOLOGÍA.....	7
DIAGNOSTICO .....	11
Hallazgos De Laboratorio .....	11
Estudios de Imagen .....	11
SEGUIMIENTO Y VALORACIÓN: PUNTUACIÓN DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD UTILIZANDO 28 RECUENTOS ARTICULARES (DAS-28).....	13
DESARROLLO DEL DAS .....	13
COMPONENTES DEL DAS.....	14
ARTICULACIONES VALORADAS.....	14
PUNTUACIONES Y CATEGORÍAS DEL DAS: .....	15

DESARROLLO DEL DAS-28.....	15
COMPONENTES DEL DAS-28.....	15
ARTICULACIONES VALORADAS.....	16
PUNTUACIONES Y CATEGORÍAS DEL DAS-28.....	17
TABLA 3. COMPARACIÓN DE LAS PUNTUACIONES DEL DAS-28.....	17
TABLA 4. CATEGORIZACIÓN DE LA AR SEGÚN LA PUNTUACIÓN DEL DAS Y DEL DAS-28. ....	18
DAS-28 PCR Y DAS-28 VSG .....	18
TABLA 5. DIFERENCIAS EN LA PUNTUACIÓN DE DAS-28 VSG Y DAS-28 PCR. ....	19
TRATAMIENTO.....	19
CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD (FAME) .....	20
RECOMENDACIONES EULAR PARA EL MANEJO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE CON FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD SINTÉTICOS Y BIOLÓGICOS.....	21
CRITERIOS DE RESPUESTA EULAR BASADOS EN DAS-28 .....	23
TABLA 6. CRITERIOS DE RESPUESTA DE EULAR BASADO EN DAS-28.....	24
RESULTADOS.....	26
TABLA 7. COMPORTAMIENTO EPIDEMIOLÓGICO Y CLÍNICO. ....	26
DISCUSIÓN .....	31
CONCLUSIONES .....	35
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS: .....	36
ANEXOS .....	41

ANEXO NO.1 FLUJOGRAMA .....	41
-----------------------------	----

## **INDICE DE ILUSTRACIONES**

Ilustración 1: Mecanismos fisiopatológicos de la artritis reumatoide. ....	8
Ilustración 2: Dedo en ojal o boutonnière y Dedo en cuello de cisne.....	10
Ilustración 3: Radiografía de manos: Erosiones y destrucción articular en metacarpofalángicas y carpos. ....	12
Ilustración 4: Recuento de articulaciones de DAS. ....	14
Ilustración 5: Recuento de articulaciones del DAS-28.....	16
Ilustración 6: Estrategia general para respuesta terapéutica de la artritis reumatoide. ....	25

## INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) se define como una enfermedad inflamatoria sistémica crónica, de etiología desconocida y de naturaleza autoinmune que en su desarrollo se relaciona en un 50 a 60% con una susceptibilidad genética y componentes autoinmunes (1).

Esta patología sistémica tiene una alta prevalencia, con afectación de 0.5-1% de la población. Con una incidencia de tres a cinco veces mayor en mujeres que en hombres (2). La edad de mayor frecuencia en la que se desarrolla la artritis reumatoide es entre 40 y 60 años, la edad de inicio y el sexo pueden influir en el curso, el resultado y el tratamiento de la enfermedad (3).

Esta enfermedad autoinmune presenta un proceso inflamatorio de patrón poliarticular, que se caracteriza por períodos de inflamación activa y fases de remisión (2). La artritis reumatoide produce dolor y puede causar discapacidad progresiva, causando daño y deterioro en el tejido sinovial de las articulaciones afectadas (3).

Clínicamente es el resultado de distintos fenómenos fisiopatológicos, como la inflamación, que se refleja en la fase de actividad, rigidez matinal, fatiga, incapacidad funcional y deterioro que puede llegar hasta la discapacidad; además provocar manifestaciones extra-articulares hasta molestias más constitucionales como pérdida de la salud general y la afección multiorgánica (4).

El diagnóstico precoz asociado a una evaluación periódica de la eficacia terapéutica, es fundamental para lograr obtener la remisión de la actividad y reducir los efectos secundarios de los fármacos elegidos (3,4).

Debido a esta variedad en la expresión de la enfermedad, en las últimas décadas se ha utilizado una gran cantidad de variables tanto para evaluar el estado, el curso de la actividad de la enfermedad de la artritis reumatoide y sus consecuencias (5).

A través del tiempo varios grupos de expertos definieron conjuntos básicos de variables que incluyen medidas clínicas y de laboratorio, permitiendo una evaluación cuantitativa estandarizada de la actividad y la eficacia del tratamiento empleado (6), facilitando así las decisiones terapéuticas basadas en fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), para lograr controlar su actividad (2).

La puntuación de actividad de la enfermedad utilizando 28 recuentos articulares, por sus siglas en inglés (DAS-28: Disease activity score using 28 joint counts); es una medida continua, con carácter lineal, en donde no es necesario un punto de partida, para la adecuada medición consecuente de la actividad clínica de la AR, tanto en pacientes como en ensayos clínicos (6).

Las puntuaciones de DAS-28 oscilan entre 0 y 9.07, se calculan utilizando articulaciones sensibles, articulaciones inflamadas, salud general y una medida de laboratorio de la inflamación aguda. Una puntuación superior a 5,1 implica enfermedad activa, menos de 3,2 actividad baja y menos de 2,6 remisión (7,8).

El DAS-28 tiene importancia evidente y de gran impacto, debido a que es la escala clinimétrica usada en la actualidad para ensayos clínicos y farmacológicos de la AR, esta medida también es participe de guías de práctica clínica para orientar el inicio y seguimiento del tratamiento, principalmente el cambio a tratamiento con FAME biológicos (9).

## **JUSTIFICACIÓN**

La artritis reumatoide produce en los pacientes procesos patológicos como: la inflamación, dolor, deformidad, disminución de la movilidad, provocando deterioro progresivo, alterando de esta manera la calidad de vida de los pacientes, por lo tanto, el tratamiento de esta patología esta orientado a disminuir la actividad de la AR, logrando así mejorar su condición(5,7).

La puntuación de actividad de la enfermedad utilizando 28 recuentos articulares, por sus siglas en inglés (DAS-28: Disease activity score using 28 joint counts); es la "herramienta" más utilizada dentro de la práctica clínica, debido a su uso para evaluar y controlar el estado de actividad de la AR de los pacientes y para ayudar a guiar los ajustes del tratamiento (6,7).

El resultado es primordial para determinar la disminución de la actividad de la AR(6), se utilizan de forma rutinaria para guiar el tratamiento individual y para evaluar la eficacia de las terapias; así como es uno de los principales determinantes para decidir el comienzo de FAME biológicos (9).

## **OBJETIVOS**

**OBJETIVO GENERAL:** Describir DAS-28 como marcador de actividad, predictivo de respuesta terapéutica y factor de mal pronóstico en artritis reumatoide.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Describir los distintos parámetros de puntuación que conforman el DAS-28.
- Describir la actividad de la artritis reumatoide según la puntuación del DAS-28.
- Detallar las decisiones terapéuticas a seguir según la puntuación del DAS-28.

## METODOLOGÍA

### Tipo de estudio

Revisión bibliográfica, siguiendo las guías PRISMA 2020.

### Fuentes de investigación y estrategias de búsqueda

Se realizó mediante una búsqueda en las bases de datos de buscadores científicos, como: PubMed.gov, Elsevier, Scopus, Google Académico, se utilizaron términos para limitar la búsqueda como “disease activity score using 28 joint counts” “DAS-28” “the disease activity score” “rheumatoid arthritis”. Se seleccionaron artículos indexados de revisión, sistemática, metaanálisis, observacionales retrospectivos y prospectivos para la correcta realización.

**Tabla 1. Estrategia PICO.**

Pregunta de Investigación	¿Qué valor tiene la puntuación de DAS-28 como marcador de actividad, predictivo de respuesta terapéutica y factor de mal pronóstico en AR?		Palabras Clave
Estrategia PICO	P: Paciente	Pacientes que padecen artritis reumatoide	Artritis reumatoide
	I: Intervención	Actividad, tratamiento, pronóstico	Actividad/ Das-28/ Tratamiento/Pronóstico
	C: Comparación	Métodos de tratamiento según DAS-28	Tratamiento/Das-28
	O: Outcomes Resultados		Puntuación de DAS-28 como

			indicador de actividad, mal pronóstico y para el tratamiento
--	--	--	--------------------------------------------------------------

**Tabla 2. Estrategia de búsqueda en las bases de datos.**

<b>BASE DE DATOS</b>	<b>PALABRAS CLAVE</b>	<b>FILTROS</b>
MedLine/PubMed/Dialnet	-AR y puntuación del DAS-28 -Tratamiento según DAS-28 -Pronóstico	Idiomas inglés y español. Contenido íntegro.
Springerlink/Science Direct	-AR y puntuación del DAS-28 -Tratamiento según DAS-28 -Pronóstico	Idiomas inglés y español. Contenido íntegro o.
Scielo/Scopus	-AR y puntuación del DAS-28 -Tratamiento según DAS-28 -Pronóstico	Idiomas inglés y español. Contenido íntegro.

### **Criterios de Selección**

#### **Criterios de Inclusión:**

- Artículos científicos publicados dentro de los últimos cinco años.
- Artículos científicos de revistas científicas reconocidas a nivel mundial, indexadas y con índice de impacto dentro de los cuartiles Q1 a Q4.
- Artículos científicos en inglés y español.

**Criterios de Exclusión:**

- Estudios sin relación con el tema de investigación planteado.
- Artículos de fuentes no confiables.

**Análisis de la información**

Se elaboró una tabla con cada publicación siguiendo la estrategia PICO.

Se analizó la información más importante de los documentos relacionados con el tema, finalidad de tener una mejor estructura de la revisión. Para el análisis del trabajo se aplicó la metodología PRISMA 2020, con sus fases (identificación, selección, elegibilidad e inclusión).

Primeramente, se revisó en cada publicación, el año de edición, autor, título y nombre de revista, libro o repositorio. Luego se leyó el resumen, para identificar si guarda relación directa con la temática y los objetivos propuestos. Finalmente, se seleccionaron las publicaciones que cumplían los criterios de selección.

## **MARCO TEÓRICO**

### **DEFINICIÓN**

La artritis reumatoide (AR) es una artropatía inflamatoria sistémica crónica, principalmente poliarticular, que se caracteriza por la inflamación sinovial que produce daño y degradación de estructuras intraarticulares y periarticulares (1), es el trastorno reumático inflamatorio más frecuente y afecta principalmente a las articulaciones pequeñas, predominando el de las manos y los pies, estas se inflaman y provocan sinovitis y dolor, con posterior destrucción articular que puede llegar a causar deformidades articulares (6).

### **EPIDEMIOLOGÍA**

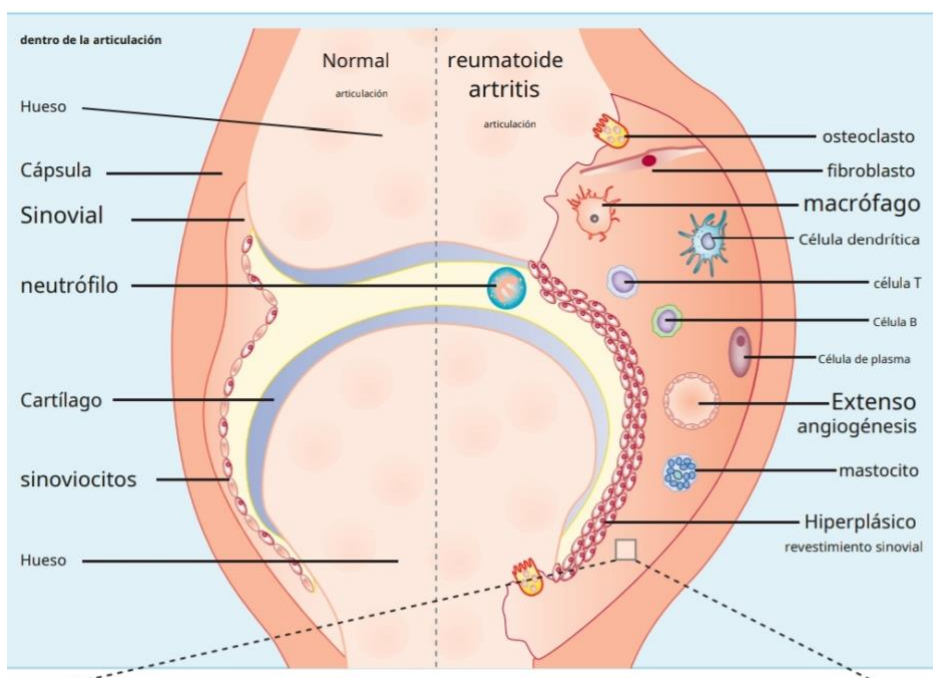
Varios estudios han demostrado que la artritis reumatoide es una enfermedad global distribuida en todo el mundo, independientemente de su raza, sexo, origen étnico, nacionalidad, edad, entre otras. Es una de las principales causas de discapacidad en todo el mundo, tiene una incidencia de 0,5% a 1% de la población, con una preponderancia femenina, con relación de 3: 1 en comparación del sexo masculino (10,11); aunque puede presentarse a cualquier edad, la más propensa es de entre 40 y 60 años. La AR eleva su incidencia en familiares directos de 2 a 3 veces, reflejando un componente genético importante; dentro de otros factores de riesgo se incluyen pacientes fumadores, en el cual hay un aumento de probabilidad de desarrollar la enfermedad de 1,5 a 2 veces mayor a comparación de la población en general (4).

### **FISIOPATOLOGÍA**

El tejido específicamente afectado en la AR es la membrana sinovial, la cual esta conformada por una capa delgada de tejido conectivo que funciona como limitante de la cavidad articular, dentro se encuentra el líquido sinovial, y cubre la articulación extendiéndose hasta la unión osteocartilaginosa (12).

### Patología Articular:

- **Infiltración Celular:** Se produce una gran infiltración de células, principalmente de mononucleares mieloides y linfoides, las cuales se organizan dentro del tejido sinovial de manera difusa o en forma de infiltraciones perivasculares (13).
- **Hiperplasia de sinoviocitos:** Estas células se acumulan en forma de varias capas superpuestas, dentro de las cuales existe inserción de macrófagos, denominándose pannus, de esta manera se logra la invasión del hueso y del cartílago (12).
- **Fenómeno de neo angiogénesis:** Dentro de este mecanismo se genera un aumento de la vascularización, que ayuda a la rápida adhesión de las células presentes en el infiltrado sinovial, causando sinovitis crónica irreversible (14).



*Ilustración 1: Mecanismos fisiopatológicos de la artritis reumatoide.*

*Fuente: Smolen et al., 2022 (6).*

## CUADRO CLÍNICO

*Dolor articular:* El dolor característico es de presentación simétrica y poliarticular, aunque en principio puede ser de presentación monoarticular. En ocasiones puede ser asimétrico, oligoarticular afectando inicialmente de 2 a 4 articulaciones.

*Inflamación articular:* Se caracteriza por ser simétrica y de inicio reciente, con gran tamaño articular por derrame de líquido sinovial (12).

*Rigidez articular:* De presentación matutina, de duración de más de una hora y que disminuye en el transcurso del día. Su presentación es por líquido inflamatorio en articulaciones y músculos (4).

*Sinovitis:* Es la inflamación de la cápsula articular. Es importante reconocer la sinovitis para el diagnóstico y determinar la respuesta al tratamiento (10,14).

*Deformidad articular:* Esta manifestación comienza en fases avanzadas, provocada por el engrosamiento óseo, así como por subluxaciones que condicionan las lesiones capsulares (12). Los pacientes con sinovitis y síntomas de duración mayor a 6 semanas tienen mayor probabilidad de presentar una enfermedad progresiva frente a procesos autolimitados (4).

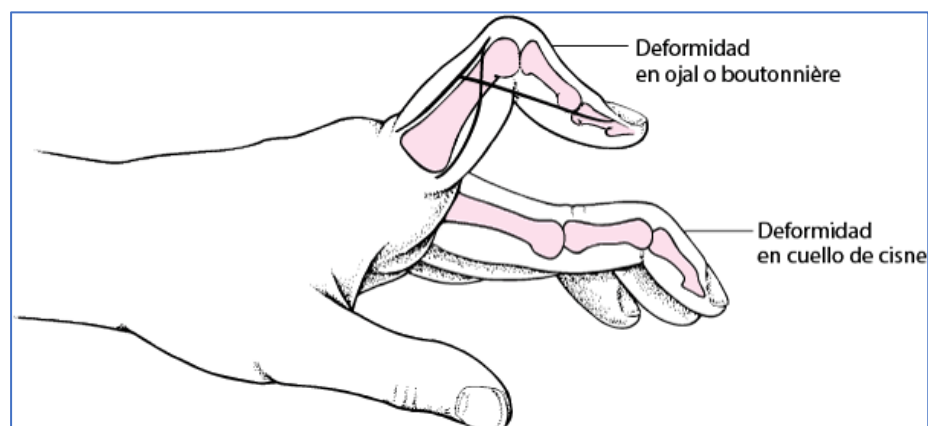
La afectación de las manos, articulación radiocarpiana y pies son más común en la artritis reumatoidea, pero en presentaciones atípicas pueden afectar solo a las articulaciones grandes, como la rodilla. En general el esqueleto axial, incluida la cadera, no suele estar afectado, en casos graves puede llegar a afectar estas articulaciones, en particular a la columna cervical (10,14).

Dentro de la afección de manos, las articulaciones metacarpofalángicas (MCF) y articulaciones interfalángicas proximales (IFP) son las articulaciones que comúnmente sufren mayor

afectación, principalmente los 3 primeros dedos, mientras que las articulaciones interfalángicas distales (IFD) se afectan raramente (6).

Los pacientes de larga evolución y con tratamiento inadecuado pueden llegar a presentar deformidades características de la AR:

- Dedos en ojal (boutonnière): Una hiper-flexión de las articulaciones interfalángicas proximales, junto con hiper-extensión de articulaciones interfalángicas distales.
- Dedos en cuello de cisne: Presentación de hiper-extensión de las articulaciones interfalángicas proximales e hiper-flexión de las interfalángicas distales.
- Desviación cubital: subluxación de los dedos al lado cubital (10,14).



*Ilustración 2: Dedo en ojal o boutonnière y Dedo en cuello de cisne.*

*Fuente: Sparks et al., 2019 (14).*

La evolución de esta patología es fluctuante con exacerbaciones episódicas y, en ausencia de un tratamiento óptimo, los síntomas empeoran gradualmente hasta que las articulaciones se dañan irreversiblemente y se ve afectado el funcionamiento físico y psicológico (10).

## DIAGNOSTICO

### Hallazgos De Laboratorio

- *Factor reumatoideo*: Este factor puede ser positivo incluso antes de la aparición clínica, pero no es específico ya que puede aparecer en otras enfermedades autoinmunes o infecciosas (11). Sirve para clasificar en seronegativa (si no tiene FR en el suero) o seropositiva (cuando sí lo posee), en donde la última mencionada posee mayor afectación articular con más severidad, peor pronóstico y mayor número de complicaciones sistémicas (10).
- *Anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado (Anti-CCP)*: La citrulinación es un proceso fisiológico en donde se produce eliminación de residuos de arginina (3). Este anticuerpo se halla en un 60-70% de los pacientes con AR y se relaciona con enfermedad más grave y erosiva, el Anti- CCP posee una especificidad del 95% y posee valor predictor antes de su presentación clínica (10).
- *Líquido sinovial*: Obtenido mediante la aspiración articular, presenta característicamente resultados de recuento leucocitario de 2.000 y 50.000 células/ $\mu$ l.
- *Anemia*: La AR presenta anemia de la inflamación (antes llamada anemia de los procesos crónicos), es decir normocítica normocrómica, con valores de hemoglobina de no menos de 10 g/dl (12).
- *Reactantes de fase aguda*. Son importantes, debido a que en la AR se elevan la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR), son marcadores usados para valorar actividad de la enfermedad (8).

### Estudios de Imagen

La artritis reumatoide a menudo se diagnostica en pacientes cuyas radiografías simples muestran datos como el aumento del tamaño de partes blandas, por infiltración y acúmulo de

líquido sinovial y al edema alrededor de las articulaciones afectadas; y la osteopenia articular en las pequeñas articulaciones las manos o los pies (13).



*Ilustración 3: Radiografía de manos: Erosiones y destrucción articular en metacarpofalángicas y carpos.*

*Fuente: Lin et al., 2020 (13).*

El ultrasonido y la resonancia magnética nuclear (RMN) son los estudios de imagen con mayor sensibilidad, comparadas con las radiografías simples para detectar inflamación de tejidos blandos, sinovitis, derrame (12).

El ultrasonido es capaz de identificar las erosiones óseas, así como la sinovitis subclínica que puede provocar la progresión de la enfermedad radiográfica incluso si el paciente está en remisión clínica aparente (13). Debido a estas capacidades, el ultrasonido es usado en la práctica clínica para las infiltraciones terapéuticas antes del desarrollo de daño articular y en la aspiración de líquido sinovial; así como en ensayos clínicos para el diagnóstico y monitoreo de

los estados de enfermedad (3). Por lo cual podríamos mencionar que existe una ventaja del ultrasonido sobre las radiografías ya que se ha demostrado en un estudio de casos y controles, que el ultrasonido detectó más erosiones, especialmente en la AR temprana (13).

Por otro lado o en relación los cambios tardíos que se producen en las articulaciones, todas las herramientas de imagen mencionadas anteriormente se pueden utilizar con buenos resultados (3).

### **SEGUIMIENTO Y VALORACIÓN: PUNTUACIÓN DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD UTILIZANDO 28 RECUELTOS ARTICULARES (DAS-28)**

Existe un amplio consenso de que la remisión clínica debe ser el objetivo de tratamiento para los pacientes con artritis reumatoide. En este sentido, se han propuesto e incorporado varias medidas de actividad en la evaluación clínica de rutina de los pacientes con esta patología (9).

Una de las medidas más utilizadas es la Puntuación de actividad de la enfermedad utilizando 28 recuentos articulares, por sus siglas en inglés (DAS-28: Disease activity score using 28 joint counts) (11).

#### **Desarrollo del DAS**

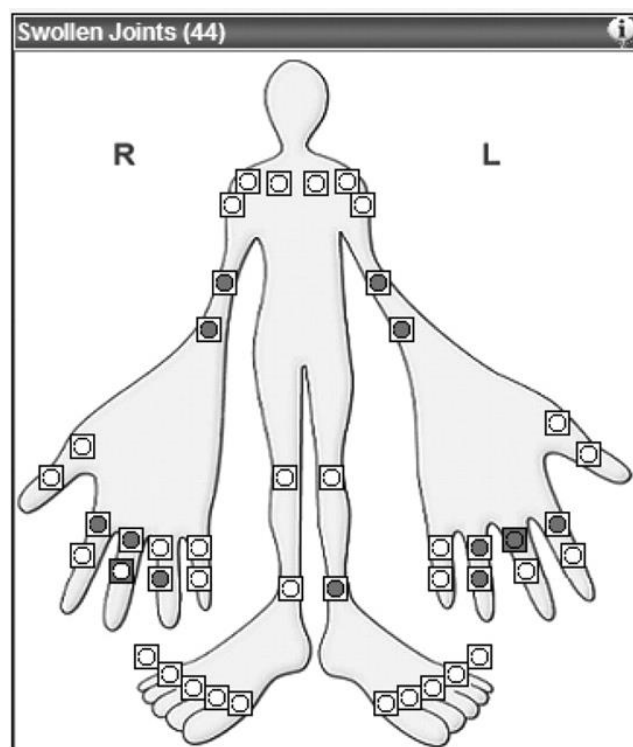
El punto de partida para el desarrollo fue en 1990 aproximadamente, en donde surgió la decisión de aumentar o disminuir las dosis del FAME en función de una evaluación en cualitativa de la actividad de la enfermedad y su respuesta terapéutica; por lo cual se creó la Puntuación de actividad de la enfermedad (DAS, proviene del inglés disease activity score) (11).

## Componentes del DAS

- *Índice de Ritchie*: Es una medida de dolor articular que oscila entre 0 y 78.
- *Índice de inflamación*: Se valora mediante el examen físico en 44 articulaciones.
- VSG
- *Valoración de la actividad por el paciente*: Medida en una escala analógica de 0-100.

## Articulaciones Valoradas

Temporomandibular, Columna cervical, Escapulohumeral, Esternoclavicular, Codos, Muñecas, Articulaciones Metacarpofalángicas (1a, 2a, 3a, 4a, 5a), Articulaciones Interfalángicas Proximales (1a, 2a, 3a, 4a, 5a), Caderas, Rodillas, Tibio-tarsal, Astrágalo-calcáneo, Medio-tarsal, Metatarsofalángica (1a, 2a, 3a, 4a, 5a) (8).



*Ilustración 4: Recuento de articulaciones de DAS.*

*Fuente: Greenmyer et al., 2020 (9).*

**Puntuaciones y categorías del DAS:**

Se considera enfermedad con actividad ALTA si la puntuación es mayor de 3,7; se considera actividad MODERADA si la puntuación es entre 2,4 y 3,7; se considera en BAJA actividad si el puntaje es menor de 2,4; finalmente se cataloga enfermedad en REMISIÓN si el puntaje del DAS es menor de 2,6 (11).

**Desarrollo del DAS-28**

El DAS ha evolucionado al DAS28 al consolidar el examen conjunto a solo 28 articulaciones con una facilidad de uso mejorada (9).

El DAS-28 es una medida continua de la actividad de la enfermedad, que combina información de las articulaciones tumefactas, las articulaciones sensibles o dolorosas, la respuesta de la VSG y PCR; y la evaluación global del paciente (5).

**Componentes del DAS-28**

- *Recuento articular:* Se realiza mediante la valoración del número de articulaciones tumefactas como articulaciones dolorosas. El usado en la actualidad es el basado en 28 articulaciones que engloban las articulaciones en total.

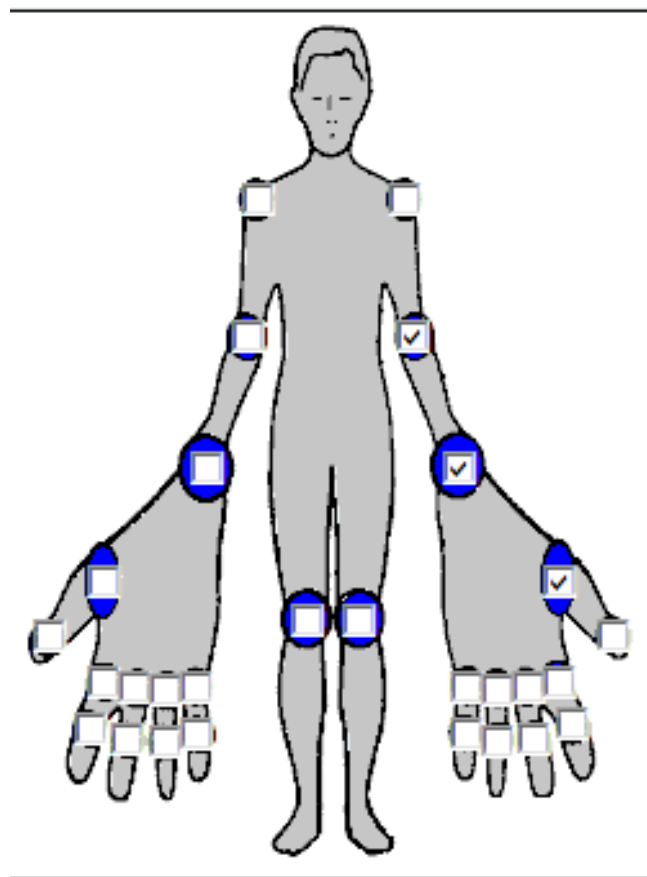
A comparación del DAS, esta escala excluye las evaluaciones de las articulaciones del pie y el tobillo porque la interpretación de la hinchazón y la sensibilidad en estas articulaciones se confunde con frecuencia con otros trastornos.

- *Escala visual analógica del dolor:* Valoración realizada por el paciente, puntuando la intensificación del dolor con 0, que significa nada de dolor; hasta 10 que representa el máximo nivel de dolor.

- *Escala visual analógica de evaluación global de la enfermedad por parte del médico y del paciente.* Se valora la actividad, cuando no existe es 0 hasta 100 que significa actividad máxima.
- *Reactantes de fase aguda:* VSG y PCR (13,14)

### Articulaciones Valoradas

El DAS-28 analiza las articulaciones: Escapulohumerales, Codos, Muñecas, Metacarpofalángicas (1a, 2a, 3a, 4a, 5a), Articulaciones Interfalángicas Proximales (1a, 2a, 3a, 4a, 5a) y Rodillas (10).



*Ilustración 5: Recuento de articulaciones del DAS-28.*

*Fuente: Van et al.,2020 (5).*

### Puntuaciones y categorías del DAS-28

Las puntuaciones de DAS-28 oscilan entre 0 y 9.07. Se considera enfermedad con actividad ALTA si la puntuación del DAS-28 es mayor de 5,1; se considera actividad MODERADA si el DAS- 28 está entre 5,1 y 3,2; se considera en BAJA actividad si el puntaje del DAS- 28 es 3,2 a 2,6; finalmente se cataloga enfermedad en REMISIÓN si el puntaje del DAS- 28 es menor de 2,6 (10).

En 2005, Aletaha et al. Mediante un estudio observacional, analítico de tipo cohorte; propuso nuevas puntuaciones por cada categoría, de esta forma planteó: enfermedad con actividad ALTA con puntaje mayor de 5,5 ; actividad MODERADA si está entre 5,5 y 3,6; se considera en BAJA actividad si el puntaje es menor a 3,6 y enfermedad en REMISIÓN si el puntaje del DAS- 28 es menor de 2,4.

Debido a poca evidencias científica, se opta por la puntuación antigua del DAS-28, ya sea para valoración clínica como para ensayos clínicos (5).

**Tabla 3. Comparación de las puntuaciones del DAS-28**

CATEGORÍA	PUNTUACIÓN ANTIGUA	PUNTUACIÓN NUEVA
Remisión	< 2,6	< 2,4
Actividad baja	<3,2	< 3,6
Actividad moderada	>3,2- <5,1	> 3,6- <5,5
Actividad alta	≥ 5,1	≥ 5,5

Fuente: Van et al.,2020 (5).

**Tabla 4. Categorización de la AR según la puntuación del DAS y del DAS-28.**

CATEGORÍA	DAS	DAS-28
Remisión	<1,6	< 2,6
Actividad baja	<2,4	<3,2
Actividad moderada	> 2,4 y <3,7	>3,2- <5,1
Actividad alta	≥ 3,7	≥ 5,1

Fuente: Greenmyer et al., 2020 (9).

### **DAS-28 PCR Y DAS-28 VSG**

La VSG y la PCR son los dos biomarcadores más utilizados para evaluar la actividad de la enfermedad. Estas pruebas están ampliamente disponibles, son relativamente económicas y reflejan la cascada de eventos inflamatorios asociados con la AR activa (8).

Recientemente se ha propuesto el uso de la escala mencionada, junto con el recuento de la PCR en lugar de la VSG, debido a que la VSG posee mayor susceptibilidad de ser influenciada por factores como los niveles de fibrinógeno, la hipergammaglobulinemia, el factor reumatoide y niveles de hemoglobina, además de expresar la actividad de la enfermedad de las últimas semanas, mientras que la PCR refleja cambios a corto plazo en la actividad de la enfermedad.

Con el paso del tiempo, se ha demostrado que DAS-28 PCR subestima la actividad de la enfermedad y sobreestima la respuesta al tratamiento, por tanto los valores de DAS28-PCR son significativamente más bajos que los de DAS-28 originales (9).

El umbral del DAS28-PCR para remisión y nivel de actividad, han demostrado ser menores que los umbrales correspondientes al DAS-28 original, por lo que con una puntuación mayor

a 4,1 en DAS-28 PCR, se categoriza en actividad ALTA; con un rango entre 2,67 y 4,1 se establece actividad MODERADA; mientras que un valor menor a 2,67 refleja actividad BAJA; finalmente un puntaje menor a 2,32 significa REMISIÓN (8,9).

**Tabla 5. Diferencias en la puntuación de DAS-28 VSG y DAS-28 PCR.**

CATEGORÍA	DAS-28 VSG	DAS-28 PCR
Remisión	< 2,6	< 2,32
Actividad baja	<3,2	<2,67
Actividad moderada	>3,2- <5,1	>2,67 - <4,1
Actividad alta	≥ 5,1	≥ 4,1

Fuente: Yoshida et al., 2021 (8).

## TRATAMIENTO

El objetivo principal del tratamiento es lograr la remisión o la actividad más baja, mediante la disminución de la inflamación sinovial (11).

Las opciones de tratamiento actuales de acuerdo con las recomendaciones del Colegio Americano de Reumatología (ACR) y de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) gestionan a esta patología desde dos perspectivas: el tratamiento sintomático (AINE y Glucocorticoides) y el manejo modificador de la AR con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) (3) .

- Los AINE (naproxeno, ibuprofeno, diclofenaco) se utilizan para reducir el dolor al disminuir la inflamación (15).

- Los glucocorticoides (prednisona, hidrocortisona, prednisolona, dexametasona) son medicamentos antiinflamatorios altamente potentes que enlentecen la progresión radiográfica en etapas tempranas, tienen dos funciones principales en el tratamiento, ayudan como terapia de puente para los FAME hasta que produzcan sus efectos y como terapia de apoyo para la AR con alta actividad persistente a pesar del uso de FAME (15,16).
- Los FAME son agentes farmacológicos que se utilizan para promover la remisión mediante la supresión de la actividad autoinmune y la disminución o la prevención de la degeneración articular (15). El tratamiento debe implementarse de forma temprana, en un período no mayor a 1 mes desde su diagnóstico, para poder lograr mejores resultados, dado que son medicamentos de acción lenta con un inicio efectivo de entre 6 semanas y 6 meses (3).

### **Clasificación de los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME)**

Los FAME se han clasificado como sintéticos convencionales (FAMEcs), sintéticos específicos (FAMEt) y biológicos (FAMEb).

*FAME sintéticos convencionales:* Generalmente se utilizan como terapia de primera línea para pacientes con AR recién diagnosticados, incluyen metotrexato (MTX), leflunomida (LEF), hidroxicloroquina (HCQ) y sulfasalazina (SSZ) (15).

*FAME sintéticos específicos:* Incluye a nuevas moléculas diseñadas para inhibir selectivamente dianas terapéuticas específicas, en vías de señalización como los inhibidores de la proteína Janus quinasas (JAK), son moléculas de pequeño tamaño y con capacidad de bloquear de forma

simultánea varias citoquinas proinflamatorias, como por ejemplo : Tofacitinib, Baricitinib, entre otros (12).

FAME biológicos: Fármacos que se caracterizan por emplear organismos vivos, diseñadas de forma específica y selectiva para neutralizar la acción de mediadores y/o receptores celulares implicados en la patogenia para las que en muchos casos no se dispone de alternativas terapéuticas realmente efectivas. Por otra parte, debido al proceso complejo de producción suponen un elevado gasto para los servicios públicos (15).

## **RECOMENDACIONES EULAR PARA EL MANEJO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE CON FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD SINTÉTICOS Y BIOLÓGICOS.**

1. La terapia con FAME debe iniciarse tan pronto como se haga el diagnóstico, debe ser inmediato, ya que la enfermedad no remitirá espontáneamente
2. El tratamiento debe estar dirigido a alcanzar un objetivo de remisión sostenida
3. El seguimiento debe ser frecuente en la enfermedad activa (cada 1 a 3 meses); si no hay mejoría en un máximo de 3 meses después del inicio del tratamiento o el objetivo no se ha alcanzado en 6 meses, se debe ajustar la terapia (3). Se debe considerar el objetivo del tratamiento deseado, así como varios factores del paciente, incluidas las comorbilidades, al realizar adaptaciones al tratamiento.
4. El metotrexato (MTX) debe formar parte de la primera estrategia de tratamiento, debido a que es un FAME eficaz por sí mismo y base para terapias combinadas, ya sea con glucocorticoides o con otros FAME (16,17).

Es importante reiterar que el MTX (ya sea que se administre por vía oral o subcutánea) se debe escalar a una dosis semanal de alrededor de 0,3 mg/kg , este escalamiento se debe realizar dentro de las 4 a 6 semanas.

La importancia de la suplementación con ácido fólico en los días que no se administre MTX, es otro aspecto central de la terapia ya que los pacientes asocian este fármaco con una variedad de eventos adversos que se relacionan con su uso como medicamento para tumores malignos (12).

5. En pacientes con contraindicación al MTX o intolerancia temprana, se debe considerar la leflunomida o la sulfasalazina como parte de la estrategia de tratamiento.
6. Se deben considerar los glucocorticoides a corto plazo al iniciar o cambiar los FAME, se deben reducir tan rápido como sea clínicamente posible, generalmente hasta que los FAME muestren su eficacia con el objetivo de discontinuar dentro de aproximadamente 3 meses (3,17).
7. Si el objetivo del tratamiento no se logra con la primera estrategia FAMEcs, en ausencia de factores de mal pronóstico, se deben considerar otros FAMEcs.
8. Si el objetivo del tratamiento no se logra con la primera estrategia FAMEcs y hay factores de mal pronóstico, se debe agregar un FAMEb o un FAMEt.
9. Los FAMEb y FAMEt deben combinarse con un FAMEcs, la terapia combinada es ventajosa en comparación con la monoterapia para todos los FAMEb y FAMEt.  
Cuando el MTX forma parte de dicha terapia combinada, pueden no ser necesarias dosis altas de MTX, 10 mg/semana pueden ser suficientes para aumentar la eficacia del FAMEb (12).
10. Si un FAMEb o FAMEt ha fallado, se debe considerar el tratamiento con otro FAMEb o FAMEt.
11. Si un paciente está en remisión persistente después de la reducción gradual de los glucocorticoides, se puede considerar la reducción gradual de los FAMEb o FAMEt, especialmente si este tratamiento se combina con un FAMEcs.

12. Si un paciente está en remisión persistente, se podría considerar la reducción gradual del FAMEcs considerando dos aspectos:

- Pacientes que respondieron bien a un FAMEcs y no necesitaron un FAMEb o FAMEt,
- Pacientes que estaba en terapia combinada y en quienes la reducción lenta de la dosis o el aumento del intervalo de un FAMEb o FAMEt, finalmente ha resultado en el cese de esta terapia adicional con el mantenimiento de la remisión persistente, se puede considerar también reducir la dosis de FAMEcs (17).

### **CRITERIOS DE RESPUESTA EULAR BASADOS EN DAS-28**

Los criterios de respuesta de la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (EULAR) se basan en la Puntuación de Actividad de la Enfermedad usando 28 articulaciones (DAS28):

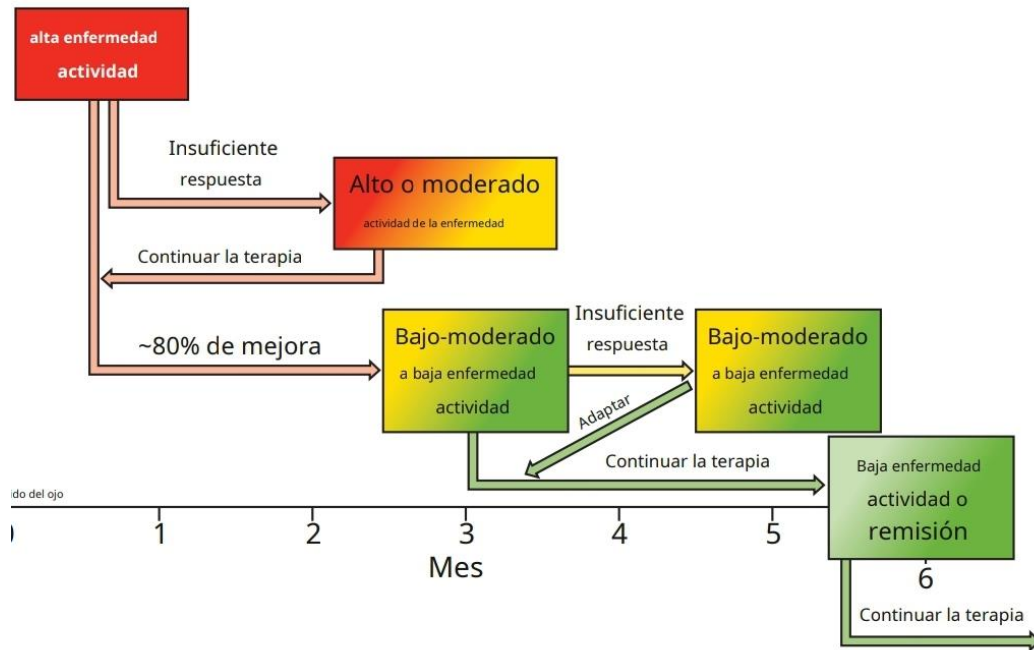
- *Buena respuesta EULAR:* Para una buena respuesta, la disminución en la puntuación debe exceder 1,2 y dar como resultado el logro de una baja actividad de la enfermedad (es decir, DAS28 <3,2).
- *Respuesta moderada EULAR:* Una respuesta moderada, por otro lado, puede lograrse mediante una disminución en el DAS28 de >1,2; manteniendo una actividad moderada o alta (sin llegar a una actividad baja de la enfermedad); o por una disminución de 0,6 a 1,2, además de alcanzar al menos una actividad moderada de la enfermedad (es decir, DAS28 <5,1).
- *Sin respuesta EULAR:* Cuando existe disminución de 0,6 a 1,2, sin embargo, se mantiene actividad alta de la enfermedad (es decir, DAS28 >5,1); o cuando existe una disminución menor o igual a 0,6, independientemente de la actividad (17).

**Tabla 6. Criterios de respuesta de EULAR basado en DAS-28.**

DAS-28 ACTUAL	DISMINUCIÓN EN EL DAS-28		
	> 1,2	1,2 - 0,6	0,6
DAS-28: 3,2 (ACTIVIDAD BAJA)	BUENA RESPUESTA	RESPUESTA MODERADA	SIN RESPUESTA
DAS-28: >3,2- < 5,1 (ACTIVIDAD MODERADA)	RESPUESTA MODERADA	RESPUESTA MODERADA	SIN RESPUESTA
DAS-28: $\geq$ 5,1 (ACTIVIDAD ALTA)	RESPUESTA MODERADA	SIN RESPUESTA	SIN RESPUESTA

Fuente: Smolen et al., 2020 (17).

Una puntuación igual o superior a 5.1 es uno de los criterios obligatorios necesarios para la elección del tratamiento con terapias biológicas o sintéticas específicas. Por lo tanto, se requiere medir la puntuación al menos cada 6 meses, ya que se requiere un puntaje persistente de al menos 1.2 puntos de su puntuación DAS-28 previa al tratamiento para permitir la continuación del tratamiento (2,5).



*Ilustración 6: Estrategia general para respuesta terapéutica de la artritis reumatoide.*

*Fuente: Smolen et al., 2022 (6).*

## RESULTADOS

**Tabla 7. Comportamiento epidemiológico y clínico.**

Autor/Año	Características del paciente (P)	Características de intervención (I)	Comparación (C)	Outcomes (O)
Nordberg <i>et al</i> (2017) (18)	234 noruegos con AR sero+ y sero-, (62% mujeres y 38% hombres) Edad promedio: 52 años	Observacional, retrospectivo	-DAS-28 ESR AR sero+ vs AR sero- Puntuación DAS28 Nivel de actividad	AR sero+: 3,4 ±1,2, ARsero-: 3,9 ±1,2 -AR sero- con actividad de enfermedad de mayor severidad clínica y por ultrasonido. -Mayor afección de articulaciones para completar criterios ACR/EULAR 2010
Martínez <i>et al.</i> (2018) (19)	101 cubanos con AR (81,2% mujeres y 18,8% hombres). Mediana de Edad: 51 años.	Analítico, de corte transversal	Puntuación DAS-28, Nivel de Actividad,	-Puntuación DAS-28 mediana: 5,1 -Actividad: Alta (48,5%), Moderada (32,7%), Baja (11,9%) y (6,9%).

Mouterde et al (2019) (20)	748 franceses con AR sero+ y sero-, (77,4% mujeres y 22,6% hombres) Edad promedio: 48,2 años	Cohorte	AR sero+ vs AR sero- Puntuación DAS28 Nivel de actividad	-Al inicio: AR sero+: 5,0 ±1,3, ARsero-: 5,3 ±1,3 -Luego de 3 años de tratamiento: ARsero+: 2,9 ±1,4 (47,4% en Remisión), ARsero-: 2,8 ±1,3 (49,4% en Remisión) -AR sero- con menor actividad basal de enfermedad en seronegativos y menor progresión en imagen radiológica.
Mochizuki et al. (2021) (21)	120 japoneses con AR, (85% mujeres y 15% hombres) Edad promedio: 66,2 años	Observacional, longitudinal	Puntuación DAS-28, Nivel de Actividad, Tratamiento Valor pronóstico	-Al inicio: DAS-28 ESR Promedio 4,61 ±1,2 -Luego de 1 a 5 años de tratamiento: DAS-28 ESR Promedio 4,29 ±1,0 en casos sin progresión DAS-28 ESR Promedio 4,85 ±1,25 en casos con progresión

				Tratamiento con Abatacept (100%), Metotrexate 58,3%, Glucocorticoides 50,8
Cajas & López (2021) (22)	200 colombianos con AR, (90% mujeres y 10% hombres) Edad promedio: 53,1 años	Observacional, descriptivo de corte transversal	DAS-28-PCR Nivel de Actividad, Seguimiento Tratamiento	-Actividad al inicio: Alta (21%), Moderada (40,5%), Baja (11,5%) y 27% (Remisión). -Actividad luego del seguimiento: Alta (9%), Moderada (25%), Baja (19,5%) y Remisión (46,5%). -Tratamiento: Terapia biológica (30%). Emplearon Telemedicina
Koh <i>et al.</i> (2022) (23)	1805 coreanos con AR, (83,2% mujeres y 16,8% hombres) Edad promedio: 55 años	Observacional, longitudinal	Puntuación DAS- 28, Nivel de Actividad, Seguimiento Tratamiento	-Al inicio DAS-28 PCR Promedio $4,9 \pm 1,1$ DAS-28 ESR Promedio $5,6 \pm 1,1$ -Luego de un año hasta 5 años de tratamiento: DAS-28 PCR Promedio $2,8 \pm 1,5$ DAS-28 ESR Promedio $3,3 \pm 1,6$

				-Tratamiento Convencional: 93,6%, Metotrexate 81,6%, Glucocorticoides 85,5%, TNFi (52,7%)
Sepúlveda <i>et al.</i> (2022) (24)	156 mexicanos con AR sero+ y sero-, (83,3% mujeres y 16,7% hombres) Mediana de edad: 42 años	Observacional, retrospectivo	DAS-28 VSG AR sero+ vs AR sero- Nivel de Actividad Tratamiento Seguimiento	-Actividad al inicio: ARsero+: Alta (59,8%), Moderada (36,8%), Baja (3,4%) -Luego del tratamiento: ARsero-: Alta (91,9%), Moderada (8,1%). -Luego de tratamiento con metotrexate en todos los casos y cloroquina o sulfasalazina y dosis bajas de prednisona. 91% de remisión en sero+ y 82% en sero-
Rodríguez <i>et al.</i> (2022) (25)	94 venezolanos con AR (87,2% mujeres y 12,8% hombres).	Observacional, descriptivo de corte transversal	Puntuación DAS-28, Nivel de Actividad, Tratamiento	-Puntuación DAS-28 promedio: 5,4 ±1,4. -Actividad: 68,1% (Alta) y 26,3% (Moderada) y 8,3% (Remisión)

	Edad promedio: 52,5 años.		Valor pronóstico	-Tratamiento con prednisona (55,3%), AINES (69,2%) y FAME (con metotrexate -91,5% principalmente). Mortalidad: 2,1%
Escobar <i>et al.</i> (2021) (26)	82 paraguayos con AR (81% mujeres y 19% hombres). Edad promedio: 49 años.	Observacional, descriptivo de corte transversal	Puntuación DAS-28, Nivel de Actividad, Tratamiento	-Puntuación DAS-28 promedio: 3,37 ±1,4 -Actividad: Alta (11%), 45% (Moderada), Baja (13,4%) y 30,5% (Remisión). -Tratamiento: FAME (65,9%) y FAME+ corticoides (24,4%).

## DISCUSIÓN

Nasir *et al.* (11), exponen que la artritis reumatoide es una enfermedad multisistémica que puede provocar discapacidad, deterioro funcional significativo y muerte prematura. Conceptos similares maneja, Smolen *et al.* (12), quien plantea que es una enfermedad crónica que conlleva una carga sustancial tanto para el individuo como para la sociedad, con la consiguiente disminución de la función física y la calidad de vida, por lo tanto, puede causar una morbilidad significativa haciendo que el manejo de esta enfermedad puede convertirse en un desafío.

Con respecto a la escala Vann *et al.* (5), mencionan que el DAS-28 es una medida continua de la actividad de la AR de gran ayuda al momento de establecer la terapia en la práctica clínica diaria, ensayos clínicos y estudios observacionales a largo plazo. El DAS-28 se ha desarrollado como un índice cuantitativo para poder medir, estudiar y gestionar la actividad en la AR en las guías de práctica clínica, ensayos clínicos y estudios a largo plazo (27).

En la actualidad, las puntuaciones de DAS-28 se basan en la utilización de medidas a nivel de las articulaciones sensibles, articulaciones inflamadas, salud general y la inflamación aguda. Un DAS-28 superior a 5,1 implica enfermedad activa, menos de 3,2 actividad baja y menos de 2,6 remisión (7,8). En el estudio de Koh *et al.* (23), reportaron que la puntuación del DAS-28 permite clasificar una proporción considerable de los pacientes como en remisión, a pesar de la presencia de un conteo de articulaciones tumefactas significativo.

Las variables: DAS28-VSG y DAS28-PCR comparten multiplicandos iguales; sin embargo, las contribuciones de VSG Y PCR son diferentes: VSG contribuye aproximadamente en un 15 % a DAS28-VSG, mientras que PCR contribuye aproximadamente en un 5 % a DAS28-PCR.

Por lo tanto, la definición de remisión basada en DAS-28 no puede ser un instrumento fiable para evaluar la remisión en personas tratadas con FAME biológicos y FAME sintéticos específicos (23).

En relación, Kneepkens *et al.* (29), plantean que, en comparación con FAME sintéticos específicos, el FAMEb inhibidor del receptor de IL-6 (Tocilizumab) provoca una remisión más evidente en DAS28-VSG que en DAS28-PCR, esto se puede explicar porque la secreción del reactivo de fase aguda es en gran parte dependiente de IL-6 (28).

Sin embargo, Orr *et al.* (29), indican que entre los pacientes en remisión de DAS28-VSG, los usuarios de FAME biológicos tenían número de articulaciones tumefactas residuales considerables. Lo que demuestra, que aunque la VSG y la PCR son los únicos índices objetivos que indican la actividad de la enfermedad, no siempre concuerdan con actividad medida por recuentos de articulaciones, evaluación global, o inflamación histológica en el tejido sinovial.

Yu *et al.* (26), plantean que la remisión es el objetivo final del tratamiento moderno, por tanto, la valoración continua de la actividad de la AR, tiene una importancia fundamental para las decisiones terapéuticas y para lograr establecer el pronóstico. De la misma forma, Schoels *et al.* (28), en su estudio menciona que estos pacientes requieren una valoración consecutiva del índice de actividad inflamatoria, para asegurar el adecuado manejo terapéutico, como para prevenir la invalidez del proceso.

Los tratamientos más comunes son el metotrexate, los glucocorticoides y la terapia biológica. Esta última se aplica en los pacientes en los luego de la terapia con FAMEcs aún registran DAS-28 superior a 3,2; en los pacientes que tienen un valor por debajo de este, pero muestran

progresión significativa de las lesiones vistas por imagenología, o los que mantienen una inflamación persistente en una articulación que funcionalmente es de vital importancia para el paciente (16).

En un estudio similar de FAMEb, de Rodríguez et al. (25), exponen que solo hubo un 2,1% de mortalidad, a pesar de que el valor promedio de la DAS-28 era de 5,4 y más del 65% mostraba un nivel de actividad alta de la enfermedad, bajo este indicador.

Por otro lado, el estudio de Mochizuki *et al.* (2), mostró que el tratamiento debe adaptarse para que los pacientes estén en remisión o en una categoría baja, a menos que esté clínicamente contraindicado, mostró que una combinación de FAME biológicos con metotrexate (MTX) mejora los signos, síntomas, función física, calidad de vida y actividad de la enfermedad, en pacientes con AR activa a pesar de la terapia en curso con MTX.

De manera similar, Matsubara *et al.* (31), en su estudio argumentan que la administración de 10 mg/kg de abatacept, que es un FAME biológico con MTX mejoró significativamente la puntuación de actividad de la DAS-28 basada en PCR en comparación con lo informado en el grupo de placebo.

No obstante, Escobar *et al* (26), en su investigación argumentan que, los pacientes que recibieron en mayor proporción el medicamento, necesitaron terapia biológica. Esto viene determinado porque solo un 11% mostraba alta actividad de la enfermedad según DAS28 por lo que este tipo de terapia no fue tan necesaria. Es bueno aclarar que los fármacos de tratamiento biológicos son sumamente costosos y no están al acceso de todos los pacientes, sobre todo aquellos con nivel socioeconómico bajo.

Otros estudios comparan los resultados de DAS28 en pacientes AR sero+ y AR sero-, así como el nivel de actividad y la respuesta de los mismos al tratamiento. Nordberg *et al.* (18), reportaron niveles mayores de inflamación en los pacientes con AR sero- que en los que padecían AR sero+. Por otro lado, Choi & Lee (32), indican en su estudio que, los pacientes AR sero- tenían mayor nivel de actividad basal, a pesar de esto, mostraron una mejor respuesta al tratamiento si se compara con los de AR sero+. En un estudio similar, Mouterde *et al.* (20), registraron que los pacientes AR sero- luego del tratamiento reflejaron menor actividad y menor progresión dentro de imagen radiográfica.

En comparación, en la investigación de Sepúlveda *et al.* (24), los pacientes con AR sero- mostraron enfermedad más activa y menos grave. Luego de 12 meses de tratamiento con metotrexate en todos los casos, junto con cloroquina o sulfasalazina, más dosis bajas de prednisona, el porcentaje de remisión fue mayor en los AR sero+ (91%) por un 82% en los pacientes AR sero-. Este último trabajo tuvo sus limitaciones y se empleó la medición de PCR, que es la más apropiada para el cálculo de DAS28.

## CONCLUSIONES

Los estudios revisados muestran distintos parámetros de puntuación empleando DAS-28, vinculados principalmente a PCR Y VSG. La actividad de la artritis reumatoide puede ser determinada por el DAS-28, aunque la definición basada en este indicador de la remisión puede no ser un instrumento fiable para evaluar la remisión en pacientes con AR tratados con FAME biológicos.

Las decisiones terapéuticas a seguir según la puntuación del DAS-28, dependen de varios factores, en un principio se usa los FAMEcs y FAMEt para puntuaciones superiores a 2,6, pero si luego de esta terapia, aún registran DAS-28 superior a 3,2, se emplea la terapia biológica. A pesar de esto, casos con puntuaciones menores a 3,2 pueden incluir terapia biológica, ya sea por una progresión significativa de las lesiones vistas por imagenología, o por mantener una inflamación persistente en articulaciones funcionales importantes. Los fármacos mencionados anteriormente, se utilizan ampliamente y durante períodos de tiempo más largos, sin embargo el acceso no se puede cumplir en todos los grupos de pacientes elegibles.

La puntuación alta del DAS-28 como factor de mal pronóstico, es una herramienta clinimétrica de gran utilidad que nos permite establecer e identificar la disminución de la actividad de la enfermedad, por lo cual se utilizan de forma rutinaria para guiar el tratamiento individualizado y de la misma forma evaluar la eficacia de las terapias ya sea a corto o largo plazo.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:**

1. Espinosa D, Hernández MC, Cerdán M. Calidad de vida y capacidad funcional en pacientes con artritis reumatoide. *Atención Familiar*. 2017; 24(2) Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=71894>).
2. Aletaha D, Wang x, Zhong S, et al. Differences in disease activity measures in patients with rheumatoid arthritis who achieved DAS, SDAI, or CDAI remission but not Boolean remission. *Semin Arthritis Rheum*. 2020; 50(2) Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31590930/>).
3. Radu AF, Bungau SG. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells*. 2021; 10(11) Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8616326/>).
4. Scherer HU, Haupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2020; 110(Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31980337/>).
5. Van Onna M, Putrick P, Lie E, et al. What do we measure with 28-joint DAS in elderly patients? An explorative analysis in the NOR-DMARD study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020; 59(7) Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31665481/>).
6. Smolen JS, Aletaha D. Assessment of rheumatoid arthritis disease activity and physical function. 2022;(Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/undifferentiated-early-inflammatory-arthritis-in-adults>).
7. Rajan A, Soman D, Kundagol MM, et al. Reduction in score on oswestry disability index in lumbar spondylosis after an ayurvedic intervention – A case study. *Journal of Ayurveda and integrative medicine*. 2018;(Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/326515897\\_183\\_Reduction\\_in\\_score\\_on\\_osw](https://www.researchgate.net/publication/326515897_183_Reduction_in_score_on_osw)

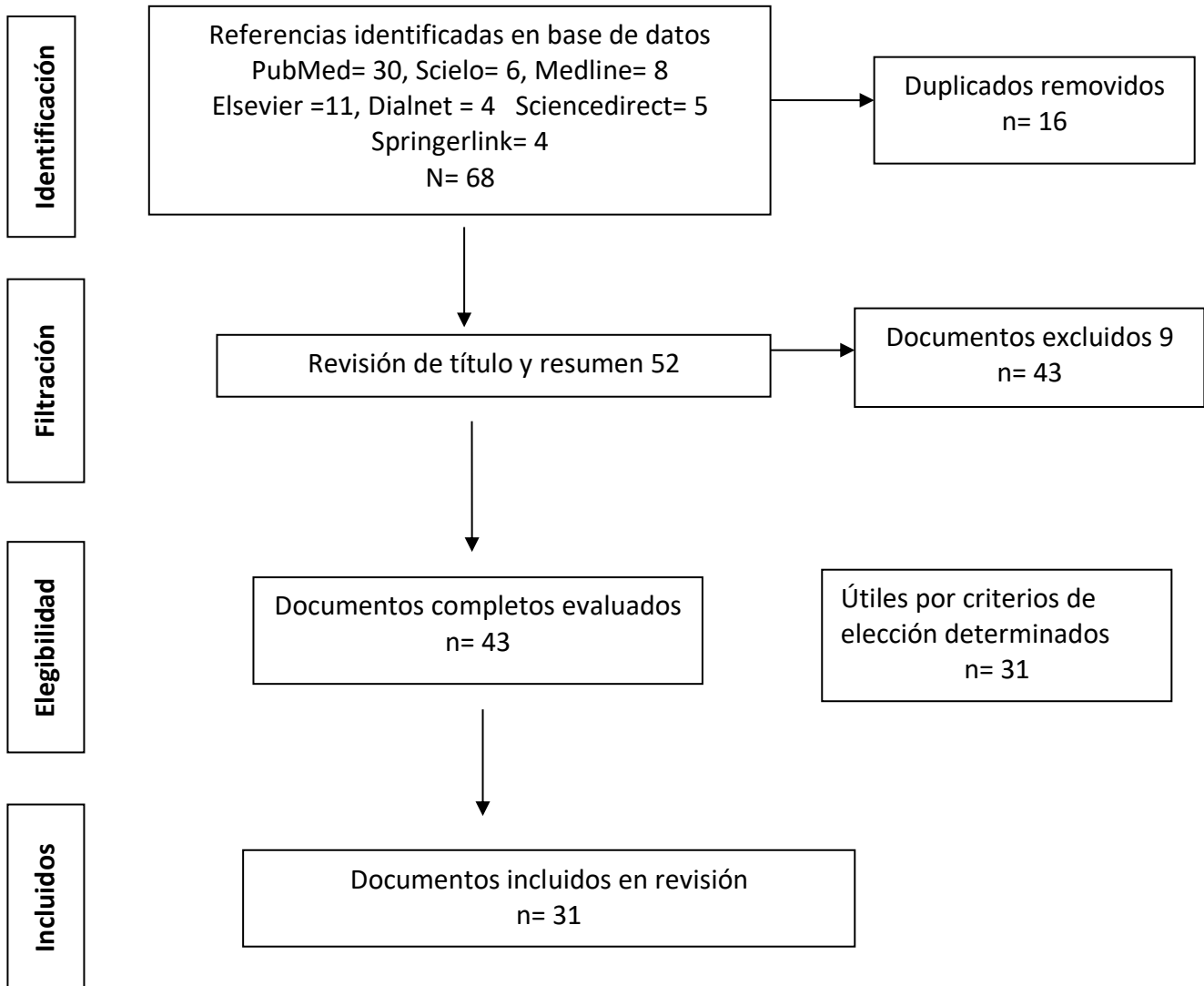
estry\_disability\_index\_in\_lumbar\_spondylosis\_after\_an\_ayurvedic\_intervention\_-\_A\_case\_study).

8. Yoshida T, Hashimoto MO, Horiguchi G, et al. Pain catastrophizing hinders Disease Activity Score 28 - erythrocyte sedimentation rate remission of rheumatoid arthritis in patients with normal C-reactive protein levels. *Int J Rheum Dis.* 2021; 24(12) Dispoible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34698449/>).
9. Greenmyer JR, Stacy JM, Sahnoun AE, et al. DAS28-CRP Cutoffs for High Disease Activity and Remission Are Lower Than DAS28-ESR in Rheumatoid Arthritis. *ACR Open Rheumatology.* 2020; 2(9) Dispoible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/acr2.11171>).
10. Gossec L. Monitoring of disease and treatment of patients with rheumatic disease. *Handbook of Systemic Autoimmune Diseases.* 2018; 15(Dispoible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780444638878000050>).
11. Nasir N, Majid H, Khan AY, et al. Disease activity correlates and functionality in patients with rheumatoid arthritis – real-world experience from a South Asian country. *Reumatologia.* 2022; 60(3) Dispoible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9301664/>).
12. Smolen JS, Aletah D, McInnes IG. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2017; 22(Diponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27156434/>).
13. Lin YJ, Anzaghe M, Schulke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells.* 2020; 9(4) Dispoible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32260219/>).
14. Sparks JA. Rheumatoid Arthritis. *Ann. of Inter. Med.* 2019;(Dispoible en: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/AITC201901010>).

15. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & rheumatology*. 2021; 73(7) Disponible en: <https://jhu.pure.elsevier.com/en/publications/2021-american-college-of-rheumatology-guideline-for-the-treatment>).
16. Bullock J, Rzivi SA, Saleh AM, et al. Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment. *Med Princ Pract*. 2019; 27(6) Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6422329/>).
17. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020; 79(6) Disponible en: <http://orcid.org/0000-0002-4302-8877>.
18. Nordberg LB, Lillegraven S, Lie E, Aga AB, Olsen IC, Hammer HB, et al. Patients with seronegative RA have more inflammatory activity compared with patients with seropositive in an inception cohort of DMARD-naïve patients classified according to the 2010 ACR/EULAR criteria. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209629>): p. 341-5.
19. Martínez G, Torres B, Gómez J, Prada DM, Sánchez V. Eficacia diagnóstica de anticuerpos antipéptidos citrulinados de segunda y tercera generaciones para la artritis reumatoide. *Rev Haban Cienc Méd*. 2018; 17(4).
20. Mouterde G, Cheval NR, Lukas C, Daien C, Saraux A, Dieude P. Outcome of patients with early arthritis without rheumatoid factor and ACPA and predictors of rheumatoid arthritis in the ESPOIR cohort. *Arthritis Res Ther*. 2019; 21(Disponible en: doi: [10.1186/s13075-019-1909-8](https://doi.org/10.1186/s13075-019-1909-8)).

21. Mochizuki T, Yano K, Ikari K, Okazaki K. Long-term results of joint damage in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept: 5-year results of a clinical observational study. *Int J Clin Rheumatol*. 2021; 16(3): p. 90-96.
22. Cajas LJ, López JG. Descripción de un servicio de telerreumatología en una institución colombiana. *Rev Colomb Reumatol*. 2021; 28(3 Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2020.08.002>): p. 161-70.
23. Koh JH, Lee Y, Kim HA, Kim J, Shin K. Comparison of remission criteria in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic or targeted synthetic diseasemodifying anti-rheumatic drugs: results from a nationwide registry. *Ther Adv Musculoskel Dis*. 2022; 14(Disponible en: DOI: 10.1177/1759720X221096363): p. 1-11.
24. Sepúlveda R, Soto DR, Mercado U. Manifestación clínica de pacientes con artritis reumatoide temprana sin factor reumatoide y anticuerpos contra proteínas citrulinadas. *Med Int Méx*. 2022; 38(4): p. 753-9.
25. Rodríguez MD, Rodríguez JA, Fuentes YJ. Comorbilidades y mortalidad en pacientes con artritis reumatoide. *Rev Parag Reumatol*. 2022; 8(1 Disponible en: DOI:10.18004/rpr/2022.08.01.34): p. 34-40.
26. Escobar JS, Ortíz SE, Montiel DE. Nivel de actividad en pacientes con artritis reumatoidea en el Hospital Nacional de Itauguá. *Rev Virtual Soc Parag Med Int*. 2021; 8(2 Disponible en: <https://doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2021.08.02.34>): p. 34-43.
27. Yu C, Jin S, Wang Y. Remission rate and predictors of remission in patients with rheumatoid arthritis under treat-to-target strategy in real-world studies: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2019; 38: p. 727-38.

28. Schoels M, Alasti F, Smolen JS. Evaluation of newly proposed remission cut-points for disease activity score in 28 joints (DAS28) in rheumatoid arthritis patients upon IL-6 pathway inhibition. *Arthritis Res Ther.* 2017; 19.
29. Kneepkens EL, van den oever I, Plasencia CH. Serum tocilizumab trough concentration can be used to monitor systemic IL-6 receptor blockade in patients with rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study. *Scand J Rheumatol.* 2017; 46: p. 87-94.
30. Orr CK, Najm A, Young F. The utility and limitations of CRP, ESR and DAS28-CRP in appraising disease activity in rheumatoid arthritis. *Front Med.* 2018; 5.
31. Matsubara T, Inoue H, Nakajima T. Abatacept in combination with methotrexate in Japanese biologic-naïve patients with active rheumatoid arthritis: a randomized placebo-controlled phase IV study. *RMD Open.* 2018; 4(e000813).
32. Choi ST, Lee KH. Clinical management of seronegative and seropositive rheumatoid arthritis: A comparative study. *PLoS ONE.* 2018; 13(Disponibile en: doi: 10.1371/journal.pone.0195550): p. 1-10.

**Anexos****Anexo no.1 Flujograma****DIAGRAMA PRISMA**

### AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Joseline Camila Hernández Erazo portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0105507420. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“DAS-28 COMO MARCADOR DE ACTIVIDAD, PREDICTIVO DE RESPUESTA TERAPÉUTICA Y FACTOR DE MAL PRONÓSTICO EN ARTRITIS REUMATOIDE”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 22 de noviembre de 2022

F:   
Joseline Camila Hernández Erazo  
C.I. 0105507420