

Original

Influencia del género en la respuesta al tratamiento en una cohorte de pacientes con artritis reumatoide precoz del área 2 de la Comunidad de Madrid

Isabel Castrejón Fernández ^{a,*}, Juan A. Martínez-López ^b, Ana M. Ortiz García ^a, Loreto Carmona Ortells ^b, Rosario García-Vicuña ^b e Isidoro González-Álvaro ^a

^a Servicio de Reumatología, Hospital Universitario «La Princesa», Madrid, España

^b Unidad de Investigación, Fundación Española de Reumatología, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de abril de 2009

Aceptado el 3 de septiembre de 2009

On-line el 27 de enero de 2010

Palabras clave:

Artritis reumatoide

Género

Índices de actividad

DAS28

Velocidad de sedimentación globular

Proteína C reactiva

RESUMEN

Objetivo: Valorar las diferencias de respuesta al tratamiento mediante DAS28 calculado mediante velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva teniendo en cuenta el género del paciente y analizar el comportamiento individual de cada uno de sus componentes en una cohorte de pacientes de artritis precoz en el área 2 de la Comunidad de Madrid.

Pacientes y métodos: Se estudiaron un total de 134 pacientes (77,6% mujeres) que cumplían criterios del Colegio Americano de Reumatología para el diagnóstico de artritis reumatoide del registro de artritis precoz del Hospital de La Princesa. En dicho registro se realizaron 4 visitas protocolizadas en las que se recogen de forma sistemática los datos necesarios para calcular el DAS28 con VSG y proteína C reactiva, así como el tratamiento prescrito a los pacientes. Se analizaron las diferencias por género en la respuesta al tratamiento mediante ambos índices compuestos, así como de las variables que los componen y la valoración de la enfermedad por el médico.

Resultados: Las mujeres presentaron mayor actividad de la enfermedad y discapacidad al inicio del seguimiento. A pesar de que estas recibieron un tratamiento más intenso, su valor promedio de DAS28 no llegó a igualarse con el de los hombres a lo largo del seguimiento. Por el contrario, la valoración de la enfermedad por parte del paciente y del médico sí llegó a igualarse. Al analizar los componentes del DAS28 por separado, se observó que esta discordancia era debida principalmente a las variables VSG y recuento de articulaciones dolorosas.

Conclusiones: La VSG y el recuento de articulaciones dolorosas causan un sesgo en la evaluación de la actividad de la artritis reumatoide con el DAS28 que puede afectar a la evaluación de la respuesta al tratamiento.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Influence of gender on treatment response in a cohort of patients with early rheumatoid arthritis in the area 2 of Madrid

ABSTRACT

Objective: To evaluate the differences between the responses to treatment using DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) in male and female patients. We then analyzed the individual behaviour of each component in a cohort of early arthritis patients in zone 2 of Madrid.

Patients and methods: We studied a total of 134 patients (77.6% women) who met the American College of Rheumatology (ACR) criteria for the diagnosis of rheumatoid arthritis (RA) belonging to an early arthritis register of the Hospital de La Princesa. We performed 4 visits following a standardized protocol which included necessary variables to calculate the DAS28 with ESR and CRP as well as determining the treatment received by the patients. We analyzed the differences in responses to treatment in males and females using both indexes, as well as their component and the assessment of the disease by the physician.

Results: Women had higher disease activity and disability at baseline. Although they received more intensive treatment, their average value of DAS28 remained significantly higher compared to men during the follow-up. By contrast, the global disease assessment evaluated by the patient and by the physician remained similar in both gender. When we analyze the DAS28 components separately, it was observed that this discrepancy was due mainly to the tender joints count and the ESR.

Keywords:

Rheumatoid arthritis

Gender

Disease Activity Indices

DAS28

ESR

CRP

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: isabelcastrejon@ser.es, isonci@yahoo.com (I. Castrejón Fernández).

Conclusions: Women with early RA have higher DAS28ESR scores as a result of higher tender joint counts and ESR. This may represent bias when assessing the response to treatment using the DAS28ESR.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El manejo de la artritis reumatoide (AR) ha mejorado de forma considerable en los últimos años. Además del desarrollo de nuevos fármacos, una parte importante de esta mejoría puede deberse a un mejor manejo de los fármacos modificadores de la enfermedad clásicos (FAME), entre ellos el metotrexate, como consecuencia de la utilización de índices compuestos que valoran la actividad de la enfermedad y nos ayudan a optimizar las decisiones terapéuticas^{1,2}.

En la actualidad, el DAS28 probablemente sea el índice compuesto más empleado en la práctica clínica diaria. Este índice incluye una valoración ponderada del número de articulaciones dolorosas y tumefactas sobre un recuento de 28 articulaciones, la valoración de la enfermedad por el paciente y la velocidad de sedimentación globular (VSG) como reactante de fase³. Sin embargo, durante la última década se han puesto de manifiesto algunas limitaciones para este índice. En general, las mujeres obtienen puntuaciones más elevadas y por tanto, se clasifican en remisión con menos frecuencia que los hombres⁴. Esto es debido, en parte, a que las mujeres presentan VSG más altas⁵. Por el contrario, usando la definición de remisión por los criterios del Colegio Americano de Reumatología⁶, no hay diferencias según el género ya que se da un valor distinto para la VSG (mujeres < 30 y hombres < 20).

Por este motivo se ha desarrollado una fórmula para calcular el DAS28 utilizando la proteína C reactiva (PCR) en lugar de la VSG (<http://www.das-score.nl>). Aunque existe una buena correlación entre ambos índices, diferentes estudios han puesto de manifiesto que no son totalmente equivalente^{7,8}. En este sentido, nuestro grupo ha descrito que el DAS28 con VSG tiende a dar valores más altos, principalmente en mujeres y en pacientes con mayor tiempo de evolución de la enfermedad⁹.

Por ello el objetivo de este estudio es valorar las diferencias de respuesta al tratamiento mediante DAS28 calculado mediante VSG y PCR teniendo en cuenta el género del paciente y analizar el comportamiento individual de cada uno de sus componentes.

Pacientes y métodos

Se utilizaron los datos del registro de pacientes pertenecientes a la consulta monográfica de artritis de reciente comienzo del Hospital Universitario de La Princesa en el área 2 de la Comunidad de Madrid. A esta consulta se derivaron, desde atención primaria, pacientes que presentaban dos o más articulaciones inflamadas al menos durante 4 semanas y no más de un año de evolución. Se excluyeron pacientes diagnosticados de artritis microcristalina, artritis séptica, espondiloartropatías o enfermedades del tejido conectivo. El protocolo del estudio fue revisado y aprobado por el Comité Ético y todos los pacientes participantes firmaron un consentimiento informado.

El registro comenzó en Septiembre de 2001 y la fecha de corte para el análisis de los datos fue Julio de 2008. Se estudiaron 484 visitas de 134 pacientes (media=3,6 visitas por paciente con un rango de 2 a 4 visitas por paciente). Los pacientes incluidos cumplían criterios del Colegio Americano de Reumatología para el diagnóstico de AR al final del seguimiento¹⁰. El 77,6% fueron mujeres, con una edad al inicio de la enfermedad de 66 años para los hombres y 51 años para las mujeres, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (tabla 1). Se realizaron 4 visitas protocolizadas en un periodo de seguimiento de 2 años, consistente en una visita basal, a los 6 meses, al año y a los dos años. En cada visita se recogieron datos clínicos y demográficos incluidos en una base de datos, como el recuento de 28 articulaciones dolorosas y tumefactas, la valoración global de la enfermedad por parte del médico (VGEM) y por parte del paciente (VGEP) en una escala analógica visual y se realizaron análisis de sangre que incluyeron la VSG, la PCR, el factor reumatoide y el anticuerpo antipéptido cíclico citrulinado (ACCP) entre otros. Los reactantes de fase se midieron mediante técnicas rutinarias de laboratorio (VSG por Westergren y PCR por nefelometría), el FR mediante nefelometría (positivo > 20 UI/ml) y el ACCP se determinó mediante ELISA (immunoscan CCPlus[®], Euro-Diagnóstica, Arnhem, Holanda).

Se calcularon el DAS28 tanto con VSG como con PCR como está previamente descrito:

Tabla 1
Características demográficas y basales de los pacientes (n=134)

	Hombres	Mujeres	p	Total
Sexo n (%)	30 (22%)	104 (78%)		134
Edad al inicio de la enfermedad (años) mediana (RI)	66,4 (50,8 – 71)	51,2 (42,7 – 63,2)	< 0,01 ^a	54,08 (42,9 – 67,3)
Tiempo de evolución de la enfermedad en meses (1.ª visita) mediana (RI)	5,35 (3,8 – 7)	6,4 (4,2 – 8,8)	0,14	5,7 (4,2 – 8,5)
FR positivo N (%)	16 (53%)	56 (54%)	0,96	72 (54%)
ACCP positivo N (%)	11 (39%)	54 (52%)	0,22	65 (49%)
DAS28 mediana (RI)	3,8 (3,3 – 4,9)	5 (3,9 – 6)	< 0,01 ^a	4,9 (3,8 – 5,9)
HAQ mediana (RI)	0,675 (0 – 1,375)	1,375 (0,75 – 1,085)	< 0,01 ^a	1,125 (0,05 – 1,75)
VSG (mm primera hora) mediana (RI)	22 (11 – 38)	28 (18 – 46)	0,11	24,5 (17 – 45)
PCR (mg/dl) mediana (RI)	1 (0,6 – 1,67)	0,8 (0,3 – 1,8)	0,30	0,8 (0,3 – 1,8)
NAD mediana (RI)	2 (0 – 6)	6 (2 – 12)	< 0,01 ^a	5,5 (2 – 11)
NAT mediana (RI)	4 (2 – 6)	5 (2 – 10)	0,11	5 (2 – 9)
VGEP mediana (RI)	38,5 (24 – 49,5)	47 (30 – 60)	0,04 ^a	45 (26,5 – 57)
VGEM mediana (RI)	31 (25 – 50)	47,5 (25 – 66)	0,03 ^a	40,5 (25 – 65)

ACCP: anticuerpo antipéptido citrulinado; FR: factor reumatoide; NAD: número de articulaciones dolorosas; NAT: número de articulaciones tumefactas; PCR: proteína C reactiva; RI: rango intercuartílico; VGEM: valoración global de la enfermedad por el médico; VGEP: valoración global de la enfermedad por el paciente; VSG: velocidad de sedimentación globular.

^a Diferencias estadísticamente significativas.

$$\text{DAS28ESR} = 0,56 \cdot \ddot{\text{O}} (\text{TJC28}) + 0,28 \cdot \ddot{\text{O}} (\text{SJC28}) + 0,70 \cdot \ln (\text{ESR}) + 0,014 \cdot (\text{GDAP})^3$$

$$\text{DAS28CRP} = 0,56 \cdot \ddot{\text{O}} (\text{TJC28}) + 0,28 \cdot \ddot{\text{O}} (\text{SJC28}) + 0,36 \cdot \ln (\text{C-RP} + 1) + 0,014 \cdot (\text{GDAP}) + 0,96$$

(<http://www.das-score.nl>)

En la consulta de artritis de reciente comienzo (ARC) también se recogió de forma sistemática: la fecha de inicio y finalización de cada FAME y las dosis máximas y mínimas alcanzadas a lo largo del seguimiento. Esto nos permitió determinar que FAME recibía en cada visita el paciente pero no la dosis que recibía en cada visita. El registro no contempla un tratamiento protocolizado sino que las decisiones terapéuticas fueron tomadas por el reumatólogo que hacía el seguimiento habitual en cada paciente.

El análisis estadístico fue realizado con el programa Stata 9.2[®] para Windows (StataCorp LP, College Station, TX, USA). Se calcularon la mediana y rango intercuartílico de cada variable, en algunos casos los datos se muestran como media y desviación típica. Para evaluar diferencias entre los grupos se utilizó el test U de Mann Whitney para variables independientes y continuas. Para variables cualitativas se utilizó el test de chi-cuadrado. Se consideró estadísticamente significativo una $p < 0,05$.

Resultados

Características de los pacientes en la primera visita

Los datos basales de los pacientes se reflejan en la [tabla 1](#). Antes de iniciar el tratamiento las mujeres presentaron datos de mayor actividad de la enfermedad y mayor discapacidad, como se refleja por los valores más elevados de DAS28 y de HAQ. La VSG presentó una tendencia a ser más alta en las mujeres. Sin embargo, no se detectaron diferencias por género en el porcentaje

de pacientes con marcadores de severidad como el factor reumatoide y los ACCP, ni en la duración de la enfermedad en la primera visita ([tabla 1](#)).

Tratamientos

Como consecuencia de este mayor grado de actividad de la enfermedad, las mujeres recibieron un tratamiento más intenso. De forma que el porcentaje de mujeres que no recibieron FAME a lo largo del seguimiento fue menor que el de los hombres, mientras que el porcentaje de mujeres con terapia combinada fue mayor, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ([tabla 2](#)). En cuanto al uso de corticoides, no se encontraron diferencias significativas por género en las sucesivas visitas (datos no mostrados).

Respecto al tipo de FAME utilizado en hombres y mujeres, los más utilizados fueron el metotrexato y los antipalúdicos con porcentajes de uso similares en ambos géneros, pero las mujeres recibieron dosis de metotrexato significativamente mayores que los hombres. Además, el porcentaje de mujeres a las que se prescribió leflunomida fue el doble respecto a los hombres en el total de las visitas y esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0,026$; [tabla 3](#)). También los agentes bloqueadores del TNF fueron usados con más frecuencia en mujeres, aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística ([tabla 3](#)).

Actividad de la enfermedad

A pesar de que las mujeres recibieron un tratamiento más intenso desde el inicio del seguimiento el nivel de actividad medido por el DAS28 con VSG nunca se equiparó al de los hombres, ([fig. 1A](#)). Cuando analizamos el comportamiento del DAS28 calculado con PCR, las diferencias con los hombres, una vez establecido el tratamiento no fueron tan llamativas, aunque

Tabla 2
Número de pacientes sin tratamiento, en monoterapia o con tratamiento combinado en las visitas 2, 3 y 4

Tratamiento	Visita 2 n=108		Visita 3 n=118		Visita 4 n=124	
	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer
Sin tratamiento	4 (17%)	8 (9%)	4 (15%)	1 (1%)	4 (15%)	6 (6%)
Monoterapia	17 (74%)	56 (66%)	20 (77%)	59 (64%)	19 (70%)	49 (51%)
Combinado	2 (9%)	21 (25%)	2 (8%)	32 (35%)	4 (15%)	42 (43%)
p	0,18		< 0,001 ^a		0,018 ^a	

^a Estadísticamente significativo.

Tabla 3
Uso de FAME en hombres y mujeres en el total de visitas. En la segunda columna se refleja la duración del tratamiento en días y en la tercera columna la dosis máxima alcanzada para cada uno de los tratamientos

Tratamiento	Número de visitas con FAME en el seguimiento n (%)			Tiempo de tratamiento (días) Media ± ES			Dosis máxima (mg) Mediana (RI)		
	Mujer	Hombre	p	Mujer	Hombre	p	Mujer	Hombre	p
Metotrexato	218 (76)	58 (71)	n.s.	569 ± 29	487 ± 65	n.s.	17,5 (15-20)	15 (10-17,5)	< 0,001
Antipalúdicos	69 (25)	15 (19)	n.s.	211 ± 35	87 ± 42	0,03	400 (200-400)	300 (200-400)	n.s.
Leflunomida	62 (22)	8 (11)	0,026	150 ± 24	47 ± 30	0,02	14,5 (10-20)	20 (10-20)	n.s.
Salazopirina	13 (5)	3 (4)	n.s.	29 ± 11	30 ± 30	n.s.	1.500 (1.500-1.500)	1.500 (1.500-1.500)	n.s.
Sales de oro	4 (1)	4 (4)	n.s.	10 ± 7	37 ± 27	n.s.	200 (200-200)	125 (50-200)	n.s.
Anti-TNF	11 (4)	0 (0)	0,079	27 ± 9	0	0,07	n.d.	n.d.	-

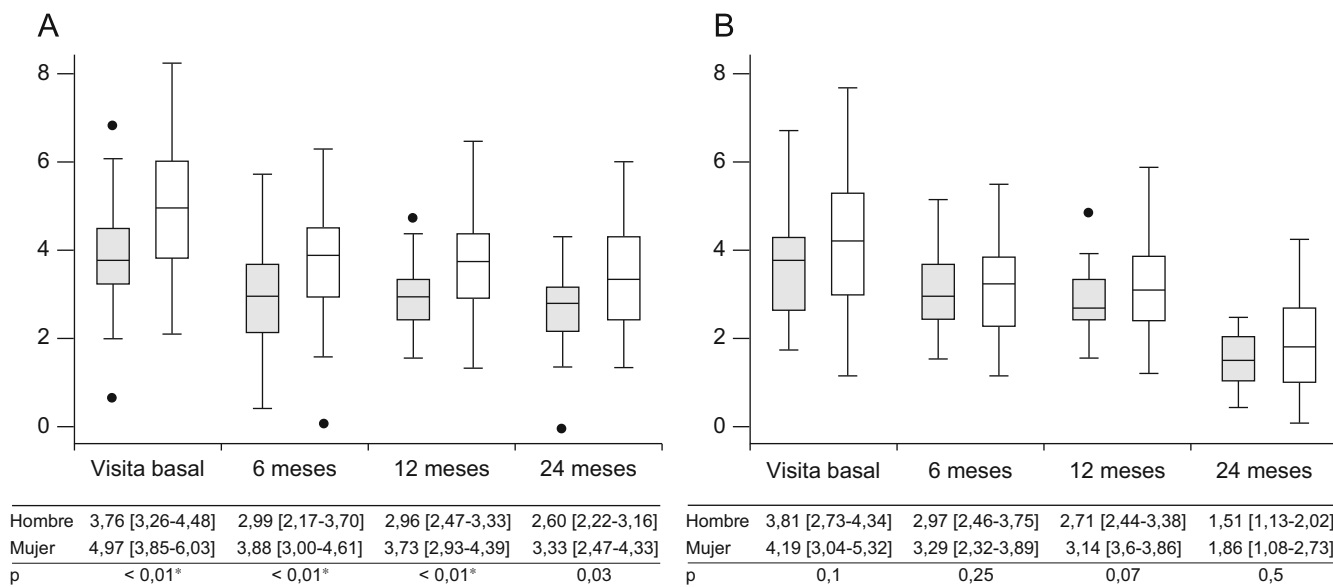


Figura 1. Valores del DAS28 en una población de artritis reumatoide de inicio calculados con: 1A) VSG y 1B) PCR. Los datos se presentan como mediana (línea dentro de la caja, percentil 75 y 25 [bordes superior e inferior de la caja, respectivamente], así como los percentiles 95 y 5 [línea superior e inferior fuera de la caja]). Los datos pertenecientes a varones se muestran en color gris y los de las mujeres en blanco. Datos de las tablas presentados como mediana y rango intercuartílico.
* Diferencias estadísticamente significativas con el test U de Mann Whitney.

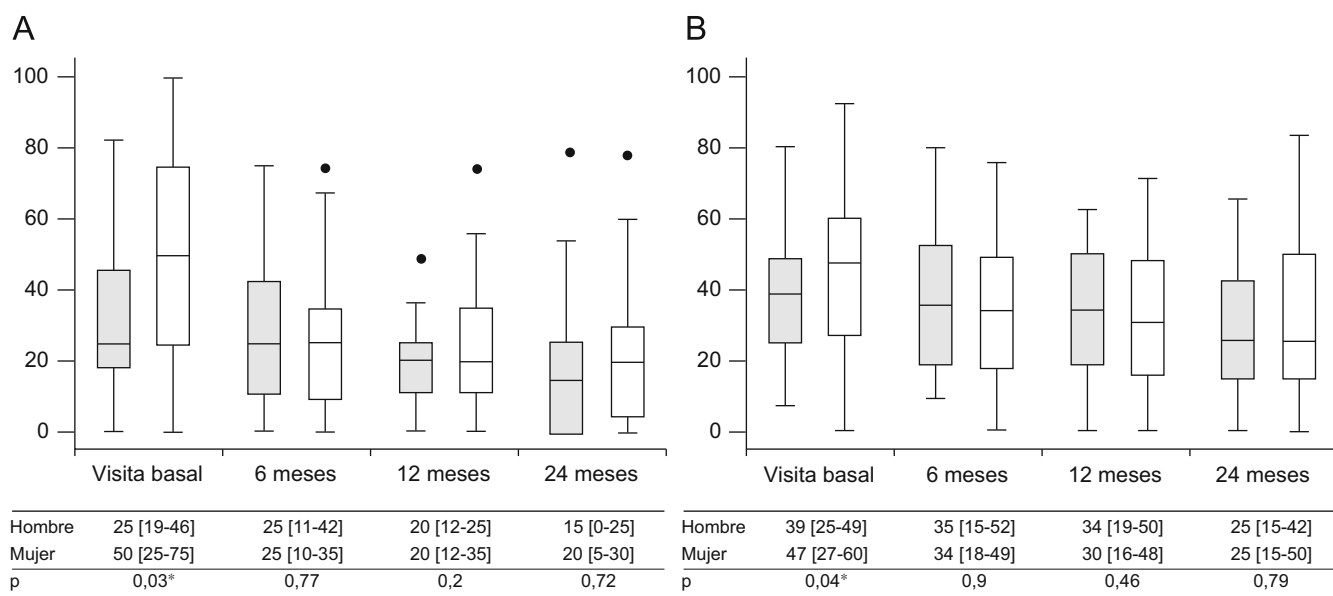


Figura 2. Valoración global de la enfermedad: A) realizada por el médico y B) realizada por el paciente en una población de artritis de reciente durante las cuatro visitas de seguimiento. Al inicio del seguimiento tanto la valoración de la enfermedad por el médico como por el paciente es mayor en mujeres pero en ambos casos tiende a igualarse con el seguimiento. Los datos se presentan como mediana (línea dentro de la caja, percentil 75 y 25 (bordes superior e inferior de la caja, respectivamente), así como los percentiles 95 y 5 (línea superior e inferior fuera de la caja). Los datos pertenecientes a varones se muestran en color gris y los de las mujeres en blanco. Datos de las tablas presentados como mediana y rango intercuartílico.
* Diferencias estadísticamente significativas con el test U de Mann Whitney.

persistían durante el seguimiento no fueron estadísticamente significativas salvo en la visita de 1 año que estuvo cerca de ser estadísticamente significativo (fig. 1B). Una posibilidad es que a pesar del tratamiento, las mujeres hubieran respondido peor y mantuvieran una mayor actividad de la enfermedad y, por tanto, mantengan los valores de estos índices más elevados. Para contrastar esta posibilidad analizamos la VGEP y la VGEM a lo largo del seguimiento en ambos sexos. Como se observa en la figura 2, a pesar de que tanto la VGEP y la VGEM son más elevadas en mujeres antes de recibir tratamiento, posteriormente estas valoraciones se van igualando por sexo en las sucesivas visitas.

Ante esta discrepancia, analizamos el comportamiento de los diferentes elementos del DAS28 constatando que las mujeres presentan a lo largo del seguimiento y de forma significativa mayores recuentos de articulaciones dolorosas (fig. 3A). Por el contrario, aunque al inicio del seguimiento el recuento de articulaciones tumefactas es mayor en mujeres, esta variable se van igualando con las de los varones una vez iniciado el tratamiento (fig. 3B). Por otra parte, como es bien sabido, las mujeres presentaron valores más elevados de VSG durante todo el seguimiento, mientras que la PCR no mostró diferencias estadísticamente significativas (fig. 4A y B respectivamente).

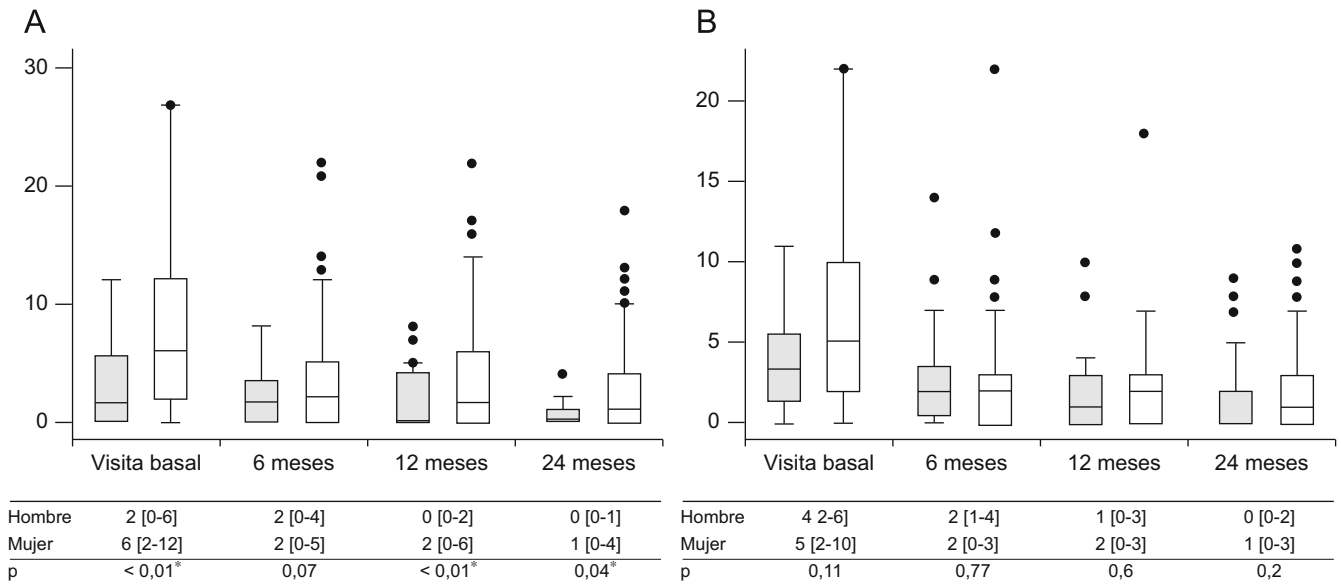


Figura 3. A) Recuento de articulaciones dolorosas y B) recuento de articulaciones tumefactas en las sucesivas visitas en una cohorte de artritis de reciente comienzo. El recuento de articulaciones dolorosas es mayor en mujeres durante prácticamente todo el seguimiento, mientras que el recuento de articulaciones tumefactas es mayor en mujeres en la primera visita (no estadísticamente significativo) pero tiende a igualarse una vez iniciado el tratamiento. Los datos se presentan como mediana (línea dentro de la caja, percentil 75 y 25 [bordes superior e inferior de la caja, respectivamente], así como los percentiles 95 y 5 [línea superior e inferior fuera de la caja]). Los datos pertenecientes a varones se muestran en color gris y los de las mujeres en blanco. Datos de las tablas presentados como mediana y rango intercuartílico.

* Diferencias estadísticamente significativas con el test U de Mann Whitney.

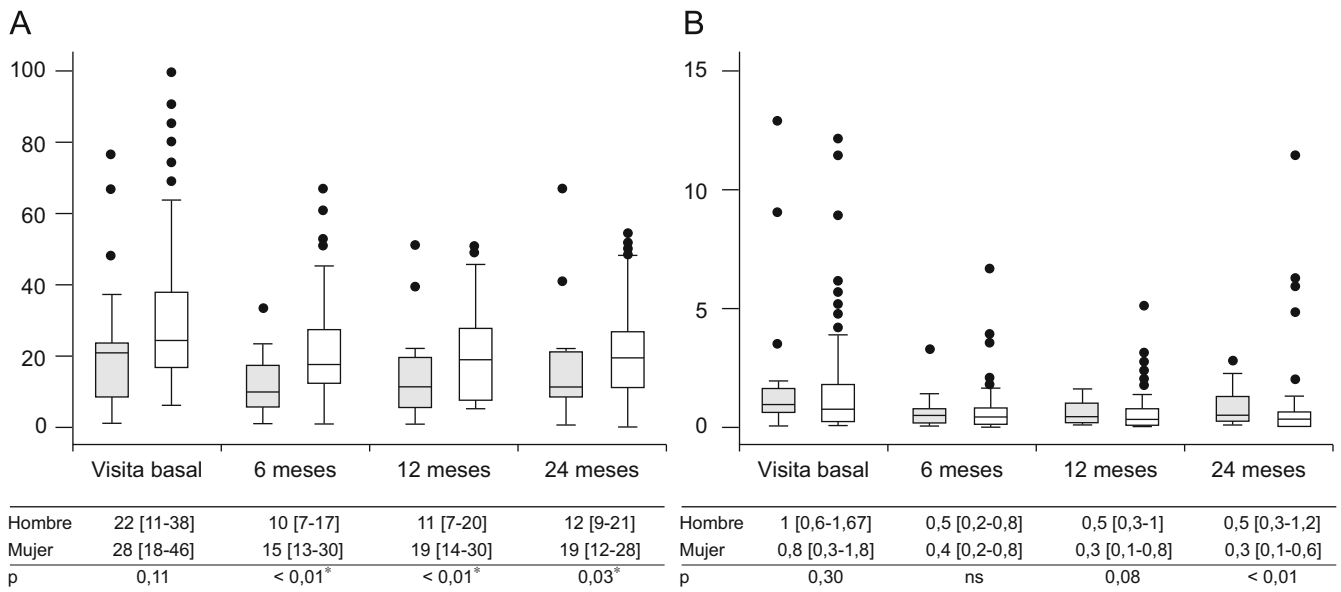


Figura 4. A) Valores de VSG y B) PCR durante el seguimiento. La VSG tiene valores más altos en mujeres en todas las visitas mientras que la PCR solo al inicio del seguimiento. Los datos se presentan como mediana (línea dentro de la caja, percentil 75 y 25 [bordes superior e inferior de la caja, respectivamente], así como los percentiles 95 y 5 [línea superior e inferior fuera de la caja]). Los datos pertenecientes a varones se muestran en color gris y los de las mujeres en blanco. Datos de las tablas presentados como mediana y rango intercuartílico.

* Diferencias estadísticamente significativas con el test U de Mann Whitney.

Discusión

El hallazgo principal de nuestro estudio es que existe una discrepancia por género en la respuesta al tratamiento valorada mediante el DAS28 y la valoración de la enfermedad tanto por el médico como por el paciente. Los principales responsables de estas diferencias son la VSG en el DAS28 clásico y el recuento de articulaciones dolorosas en el DAS28 clásico y en el calculado con PCR.

Estas diferencias en el DAS28 debidas al género ya han sido descritas por otros autores. En distintos estudios se ha visto como las mujeres tienden a puntuar más alto que los hombres en este índice¹¹, debido principalmente a que las mujeres presentan mayores niveles de VSG. Pero, aunque la VSG es una clara causante del problema de esta diferencia, el uso de la PCR no resuelve totalmente las discrepancias por género y por tanto otros factores que componen el DAS28 deben contribuir a estas diferencias.

Nuestros datos confirman que otro factor que favorece estas diferencias es el recuento de articulaciones dolorosas ya que, a pesar de un tratamiento más intenso, las mujeres presentaron por término medio mayores recuentos de articulaciones dolorosas que los hombres a lo largo de todo el seguimiento. En algunos estudios se ha descrito cómo la percepción del dolor es más pronunciada en mujeres que en hombres con AR¹² y este dato también se ha confirmado en la población general¹³. La explicación fisiológica a esta diferencia por género podría ser que las mujeres presentan mayor activación de las fibras amielínicas nociceptivas de tipo C^{14,15}, y presentan menor respuesta a analgésicos que actúan sobre receptores opioides¹⁶. Por ello, aunque algunos autores consideran que los recuentos de articulaciones dolorosas deben tener un peso importante en la evaluación de la actividad de la enfermedad¹⁷, es posible que esta variable refleje una situación ajena a la AR y, por lo tanto, suponga un sesgo en la valoración de la actividad de la enfermedad.

Se podría argumentar en contra de nuestros resultados que tanto la VGEM como la VGEP es un «gold standard» poco sólido y que los mayores recuentos de articulaciones dolorosas en las mujeres sí sean manifestación de una mayor actividad de la AR. Sin embargo, otros autores también han encontrado diferencias relacionadas con el género en el DAS28 sin que ello repercuta en una variable de mayor peso como es la progresión radiológica a los 5 años de seguimiento¹⁸. Este dato, junto a los nuestros, sugiere que no siempre un mayor DAS28 significa necesariamente mayor agresividad y peor evolución de la enfermedad en mujeres.

La repercusión de esta diferencia por género en la valoración de la enfermedad mediante el DAS28 es muy importante debido a su utilización en ensayos clínicos para valorar la respuesta al tratamiento¹⁹. Por una parte, al utilizar el DAS28 como índice de valoración, las mujeres conseguirían la remisión en menos ocasiones que los hombres⁴. Por otro lado, dado que las mujeres parten de unos niveles de DAS28 más altos al inicio del seguimiento, en ellas tendríamos peores tasas de respuesta al tratamiento según los criterios EULAR²⁰. Desde el punto de vista clínico, otro problema que se plantea es que muchas guías de práctica clínica proponen un punto de corte del DAS28 a partir del cual estaría indicado iniciar las terapias biológicas²¹. De esta forma, sería más fácil empezar este tipo de tratamiento en pacientes de sexo femenino.

Todo ello nos lleva a plantearnos si debemos seguir usando el DAS28 clásico en la evaluación de los pacientes con AR. Como

hemos demostrado en este trabajo el DAS28 calculado con PCR tiene menor sesgo en la evaluación de la actividad de la enfermedad aunque persisten ciertas diferencias por género debido a la alta ponderación del recuento de articulaciones dolorosas.

En cuanto a otros índices de los que disponemos, el SDAI y el CDAI también evitarían parte del sesgo que se produce ya que incluyen la PCR como reactante de fase^{22,23}. Sin embargo, estos índices tienen algunos inconvenientes, por un lado no ponderan las diferentes variables que los constituyen y además la PCR está incluida como un valor absoluto a pesar de no presentar una distribución normal lo cual puede constituir un problema. En nuestra población el SDAI también muestra diferencias por género (fig. 5), con una tendencia a ser mayor en mujeres aunque sólo muestra diferencias estadísticamente significativas en la visita de un año.

En resumen, nuestro estudio pone de manifiesto que la evaluación de la respuesta al tratamiento basada en los índices disponibles en la actualidad tiene un sesgo relacionado con diferencias de género. Sería importante desarrollar nuevos índices que eviten este sesgo y por tanto sean más objetivos a la hora de tomar decisiones terapéuticas y valorar los resultados en los ensayos clínicos.

Conflicto de intereses

El doctor Isidoro González-Álvarez ha recibido en los últimos 5 años fondos para la investigación de los laboratorios Abbott, Sanofi-Aventis y Bristol-Myers Squibb. Todos estos proyectos de investigación no tienen relación con este trabajo.

Financiación

Este trabajo ha sido financiado parcialmente con el Programa RETICS, RD08/0075 (RIER) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y por los proyectos FIS n.º 05/2044 y 08/0754, además de una beca de intensificación de la labor investigadora concedida al Dr. Isidoro González Álvarez promovida por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII).

El trabajo de la Dra. Isabel Castrejón ha sido financiado en parte mediante una beca del proyecto SERAP de la Fundación Española de Reumatología. El Dr. JA Martínez disfruta de un contrato de formación en investigación Río Hortega del ISCIII.

Bibliografía

- González-Álvarez I, Descalzo MA, Carmona L. Trends towards an improved disease state in rheumatoid arthritis over time: influence of new therapies and changes in management approach: analysis of the EMECAR cohort. *Arthritis Res Ther.* 2008;10:R138.
- Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;364:263-9.
- Prevoost 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;38:44-8.
- Forslind K, Hafstrom I, Ahlmen M, Svensson B. Sex: a major predictor of remission in early rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis.* 2007;66:46-52.
- Miller A, Green M, Robinson D. Simple rule for calculating normal erythrocyte sedimentation rate. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983;286:266.
- Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38:727-35.
- Inoue E, Yamanaka H, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N. Comparison of Disease Activity Score (DAS)28—erythrocyte sedimentation rate and DAS28-C-reactive protein threshold values. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:407-9.
- Matsui T, Kuga Y, Kaneko A, Nishino J, Eto Y, Chiba N, et al. Disease Activity Score 28 (DAS28) using C-reactive protein underestimates disease activity and

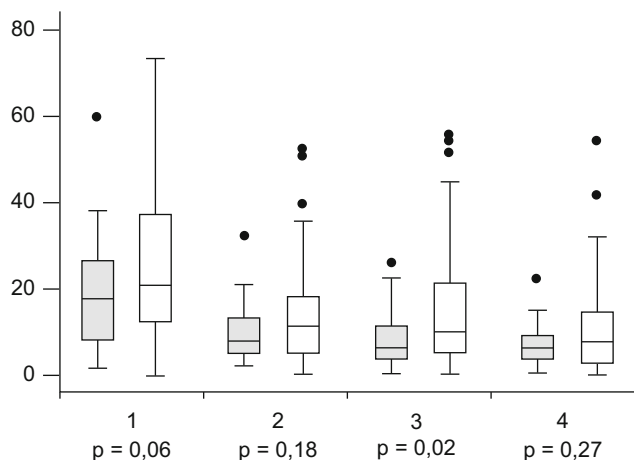


Figura 5. Valores de SDAI en hombres y mujeres durante el seguimiento. Los datos se presentan como mediana (línea dentro de la caja, percentil 75 y 25 [bordes superior e inferior de la caja, respectivamente], así como los percentiles 95 y 5 [línea superior e inferior fuera de la caja]). Los datos pertenecientes a varones se muestran en color gris y los de las mujeres en blanco.

- overestimates EULAR response criteria compared with DAS28 using erythrocyte sedimentation rate in a large observational cohort of rheumatoid arthritis patients in Japan. *Ann Rheum Dis.* 2007;**66**:1221–6.
9. Castrejón I, Ortiz AM, García-Vicuna R, Lopez-Bote JP, Humbria A, Carmona L, et al. Are the C-reactive protein values and erythrocyte sedimentation rate equivalent when estimating the 28-joint disease activity score in rheumatoid arthritis?. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;**26**:769–75.
 10. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;**31**:315–24.
 11. Hallert E, Thyberg I, Hass U, Skargren E, Skogh T. Comparison between women and men with recent onset rheumatoid arthritis of disease activity and functional ability over two years (the TIRA project). *Ann Rheum Dis.* 2003;**62**:667–70.
 12. 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. *J Rheumatol.* 2007;**34**:2382–7.
 13. Unruh AM. Gender variations in clinical pain experience. *Pain.* 1996;**65**:123–67.
 14. Feine JS, Bushnell MC, Miron D, Duncan GH. Sex differences in the perception of noxious heat stimuli. *Pain.* 1991;**44**:255–62.
 15. Lautenbacher S, Rollman GB. Sex differences in responsiveness to painful and non-painful stimuli are dependent upon the stimulation method. *Pain.* 1993;**53**:255–64.
 16. Gear RW, Gordon NC, Heller PH, Paul S, Miaskowski C, Levine JD. Gender difference in analgesic response to the kappa-opioid pentazocine. *Neurosci Lett.* 1996;**205**:207–9.
 17. Wolfe F, Pincus T, Thompson AK, Doyle J. The assessment of rheumatoid arthritis and the acceptability of self-report questionnaires in clinical practice. *Arthritis Rheum.* 2003;**49**:59–63.
 18. Ahlmen M, Svensson B, Albertsson K, Forslind K, Hafstrom I. Influence of gender on assessments of disease activity and function in early rheumatoid arthritis in relation to radiographic joint damage. *Ann Rheum Dis.* 2009.
 19. Aletaha D, Landewe R, Karonitsch T, Bathon J, Boers M, Bombardier C, et al. Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations. *Arthritis Rheum.* 2008;**59**:1371–7.
 20. Prevoo ML, van Gestel AM, van THMA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Remission in a prospective study of patients with rheumatoid arthritis. American Rheumatism Association preliminary remission criteria in relation to the disease activity score. *Br J Rheumatol.* 1996;**35**:1101–5.
 21. Emery P, Van Vollenhoven R, Ostergaard M, Choy E, Combe B, Graninger W, et al. Guidelines for initiation of anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis: similarities and differences across Europe. *Ann Rheum Dis.* 2009;**68**:456–9.
 22. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;**23**:S100–8.
 23. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford).* 2003;**42**:244–57.