

Revista de la Sociedad
Valenciana de Reumatología

EDITOR

José Rosas Gómez de Salazar

COEDITOR

Juan Antonio Castellano Cuesta

SECRETARIOS DE REDACCIÓN

Miguel Belmonte Serrano

María Isabel Tevar Sánchez

COMITÉ EDITORIAL

Juan José Alegre Sancho

Javier Calvo Catalá

Cristina Campos Fernández

Cristina Fernández Carballido

Isabel Ibero Díaz

José Ivorra Cortés

Vega Jovaní Casano

Antonio José Lozano Saez

Mauricio Mínguez Vega

José Román Ivorra

Gregorio Santos Soler

Francisca Sivera Mascaró

E-mail: revista@svreumatologia.com

DISEÑO Y COORDINACIÓN EDITORIAL

Ibáñez&Plaza Asociados, S.L.

correo@ibanezyplaza.com

www.ibanezyplaza.com

IMPRESIÓN

Tintas y Papel S.L.

DEPÓSITO LEGAL

V-1350-1993

SOPORTE VÁLIDO

SV02/92

ISSN 1133-4800

SOCIEDAD VALENCIANA
DE REUMATOLOGÍA

Presidente Javier Calvo Catalá

Secretaria: Cristina Campos Fernández

Tesorera: Amalia Rueda Cid

Vicepresidenta: Emma Beltrán Catalán

Vocal Alicante: Gregorio Santos Soler

Vocal Castellón: Vicente Vila Fayos

Vocal Valencia: José Ivorra Cortés

Presidenta electa: Pilar Trenor Larranz

Avda de la Plata, nº 20

46013 Valencia

<http://www.svreumatologia.com>

Comparación de la efectividad clínica y los umbrales de corte para el cálculo del DAS28 basado en VSG vs. PCR

BELMONTE M

Sección de Reumatología - Hospital General de Castellón

Correspondencia: M. A. Belmonte Serrano - Sección Reumatología - Hospital General de Castellón - Avda. Benicasim s/n - 12004 Castellón

✉ belmonte_mig@gva.es



Actualmente la respuesta a los tratamientos en pacientes con artritis reumatoide (AR) se evalúa mediante dos métodos de valoración de la actividad de la enfermedad: el estándar americano es el porcentaje de mejora de diversos parámetros respecto a su valor basal, expresado como ACR20, 50 ó 70; el estándar europeo se basa en un índice compuesto obtenido por una compleja ecuación de regresión múltiple y denominado Disease Activity Score (DAS). El índice original se basa en el índice de Ritchie de exploración de 44 articulaciones, pero por conveniencia el más utilizado es el DAS28 que combina la exploración de 28 articulaciones dolorosas (NAD) y tumefactas (NAT), así como la valoración global de actividad de enfermedad por el paciente (VAS-GH) en una escala visual análoga de 100 mm y el valor de la velocidad de sedimentación global (VSG en mm 1^h). Se han establecido puntos de corte del DAS28(VSG) que se asimilan a un estado de remisión clínica (<2.6), baja actividad (<3.2), actividad moderada (3.2-5.1) o alta actividad (>5.1). Se han desarrollado, asimismo, criterios de respuesta al tratamiento basados en la mejora del DAS28(VSG) y su valor al final del tratamiento. Se trata pues de un índice validado, útil y de uso habitual tanto en la práctica clínica como en los ensayos clínicos de fármacos utilizados en artritis reumatoide.

El DAS28(VSG) presenta, sin embargo, varios puntos cuestionables tanto desde el punto de vista clinimétrico como técnico. En el primer aspecto, la valoración de articulaciones dolorosas se puntúa el doble que las tumefactas, lo que puede elevar artefactualmente su valor en situaciones de dolor generalizado, como la fibromialgia², y puede dar valores de actividad persistente en pacientes que de otro modo se considerarían en remisión clínica³. Por otra parte, técnicamente la VSG es una prueba que se influencia por diversos factores de confusión como la edad, el sexo, niveles de fibrinógeno, gammaglobulinas, y la anemia, y tarda varias semanas en modificarse⁴. La proteína C reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda sensible a los cambios a corto plazo (días) en la actividad inflamatoria y que no se influencia por los factores de confusión antes citados, por lo que se ha desarrollado un índice basado en este test denominado DAS28(PCR). Este índice no está tan bien establecido como el DAS28(VSG), que sigue siendo el estándar para ensayos clínicos, si bien se ha realizado ya una validación formal con buenos resultados en bases de datos de artritis reumatoide⁵.

La fórmula de cálculo para ambos tipos de DAS28 es muy similar, teniendo parámetros idénticos para NAD, NAT y VASGH, variando solamente la constante de la ecuación y el multiplicando de VSG y PCR. En ambos casos se utiliza el

FÓRMULAS PARA EL CÁLCULO DE DISTINTAS FORMAS DEL DAS28

DAS28/ESR-4 ítem11	$0,56\sqrt{TJC28} + 0,28\sqrt{SJC28} + 0,70 \ln(\text{ESR}) + 0,014 * \text{GH}$
DAS28/ESR-3 ítem3	$[0,56\sqrt{TJC28} + 0,28\sqrt{SJC28} + 0,70 \ln(\text{ESR})]^* + 1,08 + 0,16$
DAS28/CRP-4 ítem3	$0,56\sqrt{TJC28} + 0,28\sqrt{SJC28} + 0,36 \ln(\text{CRP} + 1) + 0,014 * \text{GH} + 0,96$
DAS28/CRP-3 ítem3	$[0,56\sqrt{TJC28} + 0,28\sqrt{SJC28} + 0,36 \ln(\text{CRP} + 1)]^* + 1,1 + 1,15$

logaritmo neperiano de estos reactantes en la fórmula correspondiente. Dado que en ocasiones no se tienen datos disponibles de la valoración de actividad subjetiva del paciente, se han realizado además variaciones del DAS28 para tres y para cuatro variables, tanto para la variante con VSG como con PCR, siendo preferible utilizar el estándar original de cuatro variables.

Se han realizado varios estudios comparando la efectividad del DAS28(VSG) con el DAS28(PCR), siempre utilizando bases de datos ya existentes. En general se demuestra buena concordancia entre ambos pero todos los autores enfatizan que ambos índices no son intercambiables. Así, varios estudios coinciden al encontrar una concordancia de un 85-91% entre ambos índices para categorizar la respuesta al tratamiento (buena, moderada o mala) utilizando las escalas de respuesta EULAR^{6,7} y sólo <1% de casos dan respuestas totalmente discordantes. Es interesante señalar que un 10-12% de sujetos suben de categoría de respuesta y sólo un 3-5% bajan de categoría al utilizar PCR en lugar de VSG^{5,7}. Asimismo, existe una gran variabilidad de valores VSG y PCR para un mismo individuo, incluyendo casos de valores normales de VSG con PCR elevadas y viceversa, de modo que es difícil indicar cual de estos índices es más aplicable para la práctica diaria. En todo caso, parece ser que estas discrepancias son mucho más frecuentes en los casos de baja actividad que en los casos con alta actividad de AR⁸.

En general podemos decir que el DAS28(PCR) infraestima significativamente la actividad de la enfermedad (0.5 a 1 puntos de media)⁹ y sobreestima la mejoría en hasta el 10-12% de casos respecto al DAS28(VSG)^{6,7}. Debido a estas

diferencias se ha intentado establecer unos puntos de corte de actividad de la AR específicos para el DAS28(PCR). Así, Inoue et al.⁸ utilizando datos de una cohorte japonesa de 6.729 pacientes determinaron mediante curvas ROC una equivalencia de 2,32 puntos para remisión, 2,67 para baja actividad y 4,09 para alta actividad. Estos autores establecieron también una fórmula de ajuste para obtener equivalencias entre ambos métodos pero la eficacia de éste y otros ajustes matemáticos posibles no han confirmado su utilidad en otros datasets⁵ por lo que su uso no pasa de un interés teórico por ahora. Recientemente, Castrejón et al. han determinado los puntos de corte para DAS28(PCR) en una cohorte española de artritis de reciente comienzo encontrando también valores de corte más bajos que con DAS28(VSG) en todos los estratos de actividad¹⁰.

En el artículo que Santos-Ramírez et al.¹¹ presentan en este número de la Sociedad Valenciana de Reumatología se estudia la influencia que tienen ambos tipos de medida del DAS28 en la estratificación del nivel de actividad inflamatoria en una cohorte de 381 pacientes con AR precoz de la Comunidad Valenciana (cohorte CoAR-SVR). Los resultados de este estudio confirman los de los anteriormente citados en el sentido de que el promedio de los valores de DAS28(PCR) es inferior al obtenido utilizando la VSG. Se resalta que el porcentaje de sujetos clasificados como de actividad baja o moderada son similares utilizando ambas mediciones, pero se encuentran discrepancias significativas en el porcentaje de sujetos con remisión (DAS28 <2.6) y con actividad elevada (DAS28 >5.1). La explicación más probable se encuentra en un desplazamiento de los pacientes que están en zonas limi-

trofes entre categorías a una categoría inferior al utilizar DAS28(PCR). En otras palabras, el porcentaje de pacientes incluidos en las categorías de actividad baja y moderada es similar usando ambos cálculos, pero eso no implica que sean los mismos pacientes en ambos casos, de forma que un desplazamiento de las mediciones se manifestaría sólo en las categorías extremas, lo que parece confirmarse en este estudio dado el mayor porcentaje de remisiones y menor de actividad elevada observadas al utilizar DAS28(PCR). Sería interesante en todo caso indicar cuantos sujetos cambian de categoría al usar uno u otro método de medición del DAS28. El valor relativamente bajo de concordancia kappa entre ambos métodos de 0,496 apunta a favor de esta posibilidad.

Podemos concluir pues que el cálculo del DAS28 basado en PCR se correlaciona bien con el DAS28 basado en VSG (valores de $r > 0,9$) pero con tendencia a dar valores absolutos más bajos que éste, y por tanto ambos índices no son intercambiables. Tampoco se ha logrado establecer una fórmula de equivalencia entre ambas plenamente aceptada. El DAS28(PCR) parece infravalorar la actividad de la enfermedad y, consecuentemente, sobrevalora la respuesta a los tratamientos respecto al DAS28(VSG). En pacientes individuales, ambos índices pueden diferir en más de un punto, especialmente en casos de baja actividad de la artritis reumatoide, por lo que su uso en la práctica diaria debe realizarse teniendo estas limitaciones en mente. Respecto a las preferencias por uno u otro índice, cabe recordar que todos los ensayos clínicos y la inmensa mayoría de estudios se han realizado con el DAS28(VSG) y dado que la versión con PCR no ha demostrado aportar ventajas significativas, parece recomendable seguir utilizando el método tradicional basado en VSG.

BIBLIOGRAFÍA

1.- Prevoo 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 longitu-

- dinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38(1):44-8.
- 2.- Daniel Roig Vilaseca D, Hoces Otero C. Efecto de la coexistencia de fibromialgia en el índice DAS28 en mujeres con artritis reumatoide. *Reumatol Clin* 2008; 4(3): 96-99.
- 3.- Belmonte MA. ¿Es la puntuación DAS28 el método más adecuado para estimar la actividad de la artritis reumatoide? Consideraciones clinimétricas y escenarios de simulación. *Reumatol Clin* 2008; 4(5):183-90.
- 4.- Radovits BJ, Fransen J, van Riel PLCM, Laan RFJM. Influence of age and gender on the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1127-1131
- 5.- Wells G, Becker JC, Teng J, Dougados M, Schiff M, Smolen J, Aletaha D, van Riel PL. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68(6):954-60.
- 6.- Ranganath VK, Yoon J, Khanna D, Park GS, Furst DE, Elashoff DA, Jawaheer D, Sharp JT, Gold RH, Keystone EC, Paulus HE. Western Consortium of Practicing Rheumatologists. Comparison of composite measures of disease activity in an early seropositive rheumatoid arthritis cohort. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(12):1633-40.
- 7.- Matsui T, Kuga Y, Kaneko A, Nishino J, Eto Y, Chiba N, Yasuda M, Saisho K, Shimada K, Tohma S. Disease Activity Score 28 (DAS28) using C-reactive protein underestimates disease activity and 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(9):1221-6.
- 8.- 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(3):407-9.
- 9.- Castrejón I, Ortiz AM, García-Vicuña R, Lopez-Bote JP, Humbria A, Carmona L, Gonzalez-Alvaro I. 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(5):769-75.
- 10.- Castrejón I, Ortiz AM, Toledano E, Castañeda S, García-Vadillo A, Patiño E, González-Alvaro I. Estimated cutoff points for the 28-joint disease activity score based on C-reactive protein in a longitudinal register of early arthritis. *J Rheumatol* 2010; 37(7):1439-43.
- 11.- Santos-Ramírez C, Rosas J, Senabre JM, Santos-Soler G, Barber X. Estudio de correlación entre DAS28-VSG y DAS28-PCR en la Cohorte Valenciana de Pacientes con Artritis Reumatoide Precoz (CoAR-SVR). *Rev. Sociedad Val. Reuma.* 2011;4:17-19.