

# Estudio de correlación entre DAS28-VSG y DAS28-PCR en la cohorte valenciana de pacientes con artritis reumatoide precoz (CoAR-SVR)

SANTOS-RAMÍREZ C<sup>1</sup>, ROSAS J<sup>1</sup>, SANTOS-SOLER G<sup>1</sup>, GONZÁLEZ-FERRÁNDEZ JA<sup>2</sup>, MARTÍNEZ-CRISTÓBAL A<sup>3</sup>, MUÑOZ-GIL S<sup>4</sup>, ROMÁN J<sup>5</sup>, BARBER X<sup>6</sup>, SENABRE JM<sup>1</sup>, CARRO A<sup>7</sup>, BERNABÉU P<sup>8</sup>, SIVERA F<sup>9</sup>, JOVANÍ V<sup>10</sup>, CAMPOS C<sup>11</sup>, BELMONTE M<sup>12</sup>, HORTAL R<sup>13</sup>, SANMARTÍN A<sup>14</sup> Y EL GRUPO DE ESTUDIO COAR-SVR\*

\*Centro de Investigación Operativa de la Universidad Miguel Hernández de Elche.

Secciones de Reumatología - Hospitales de: <sup>1</sup>Villajoyosa, <sup>2</sup>Elche, <sup>3</sup>Alzira, <sup>4</sup>Manises, <sup>5</sup>Dr Peset de Valencia, <sup>7</sup>Villarreal, <sup>8</sup>San Juan, <sup>9</sup>General de Alicante, <sup>10</sup>Elda, <sup>11</sup>General de Valencia, <sup>12</sup>General de Castellón, <sup>13</sup>Gandía, <sup>14</sup>Denia y el grupo de estudio CoAR-SVR\*

Correspondencia: Carlos Santos Ramírez - Sección de Reumatología - Hospital de la Marina Baixa - Alcalde Jaume Botella Major, 7 - 03570 Villajoyosa (Alicante)

✉ carlossanra@yahoo.es

## RESUMEN

**Objetivo:** Conocer la existencia de diferencias en la estratificación de la actividad inflamatoria en la CoAR-SVR según se emplee el DAS28-VSG o el DAS28-PCR.

**Material y métodos:** Se analizaron 381 pacientes de la CoAR-SVR. Se evaluó la relación entre los valores medidos de DAS28-VSG y DAS28-PCR para la estratificación de la actividad de la enfermedad según los criterios establecidos por la EULAR. Para ello se cotejaron las mediciones DAS28 VSG y PCR existentes de forma apareada por cada paciente en el mismo momento temporal. Se obtuvieron un total de 241 lecturas apareadas y se estratificaron según los criterios EULAR de actividad.

**Resultados:** Los pacientes que cumplieron los criterios de remisión (DAS 28<2.6) en el grupo DAS28-VSG fueron el 36% versus el 48% en el grupo DAS28-PCR. El número de pacientes que cumplían los

criterios de actividad baja (DAS28 2.6 a 3.2) en el grupo DAS28-VSG fue del 17% versus el 16% en el grupo DAS28-PCR. El 30% y el 29% de los pacientes cumplieron los criterios de actividad moderada con DAS28-VSG y PCR respectivamente; y actividad grave (DAS28>5.1) el 17% con VSG versus el 7% empleando la PCR. Con el análisis estadístico de los datos, se obtiene un porcentaje de acuerdo del 64,73% con un estadístico kappa de concordancia de 0,496.

**Conclusiones:** 1.- Existe una discrepancia en la estratificación de la actividad inflamatoria en pacientes con AR según se emplee el DAS28 VSG o PCR. 2.- La diferencia es manifiesta en las categorías de remisión y de actividad grave. 3.- Estas diferencias condicionan lecturas de menor actividad de la enfermedad al emplear el DAS28 PCR a tener en cuenta en la práctica clínica.

**Palabras clave:** CoAR-SVR, DAS28-VSG, DAS28-PCR, correlación.

## INTRODUCCIÓN

La correcta evaluación de la actividad de la artritis reumatoide (AR) es un punto crucial para determinar el pronóstico y para la toma de decisiones terapéuticas. El "Disease Activity Score" (DAS) es un sistema de puntuación para evaluar la actividad de la enfermedad reumatoide, habiendo sido recomendado por la "European League Against Rheumatism" (EULAR) para este fin tanto en estu-

dios clínicos como para la práctica clínica diaria. El índice DAS combina información relativa al número de articulaciones tumefactas, dolorosas, reactantes de fase aguda y una medición global del estado de salud.

Para aumentar el pragmatismo de este índice se ha propuesto el empleo de un índice DAS modificado incluyendo 28 articulaciones (DAS28)<sup>1</sup>. El DAS28 basado en el empleo de la velocidad de sedi-

mentación globular (DAS28-VSG) ha sido extensamente validado para su uso en ensayos clínicos en combinación con los criterios de respuesta de la EULAR<sup>1</sup>.

Más recientemente se ha propuesto el uso de un índice DAS28 basado en el uso de la proteína C reactiva (PCR) en lugar de la VSG<sup>2</sup>. Las principales ventajas del empleo de la PCR en lugar de la VSG son la mayor sensibilidad a cambios recientes en la actividad inflamato-

ria de la PCR<sup>3</sup>, y la mayor susceptibilidad de la VSG para ser influenciada por factores de confusión como la edad, el sexo, la hipergammaglobulinemia, los niveles de fibrinógeno, el factor reumatoide o la anemia<sup>4</sup>. Teniendo en cuenta que el parámetro VSG/PCR aporta al índice DAS aproximadamente un 40% de su valor total y que, dada su naturaleza logarítmica, esta contribución es mayor cuantos menores son sus valores<sup>5</sup>; el uso del DAS28-PCR podría suponer mayor fiabilidad a la hora de ponderar con este índice la actividad inflamatoria en la AR.

La Cohorte Valenciana de pacientes con artritis reumatoide precoz (CoAR-SVR) es un proyecto de la Sociedad Valenciana de Reumatología que tiene como objetivo principal, conocer las características de los pacientes con artritis reumatoide (AR) precoz que son diagnosticados y posteriormente seguidos en Unidades de Reumatología de la Comunidad Valenciana. El objetivo principal de este estudio es estudiar la correlación existente en las mediciones DAS28-VSG y DAS28-PCR de los pacientes de la CoAR-SVR.

**MATERIAL Y MÉTODOS**

**Fuente de datos**

Los datos para la realización de este estudio se obtuvieron de la Cohorte de Artritis Reumatoide Precoz de la Comunidad Valenciana (CoAR-SVR). La CoAR-SVR es un proyecto de la Sociedad Valenciana de Reumatología cuyo principal objetivo es conocer las características de los pacientes con AR de menos de 2 años de evolución, diagnosticados y en seguimiento en 14 Unidades de Reumatología. Desde enero del año 2006 hasta la actualidad se recogen datos epidemiológicos, analíticos, clínicos, radiológicos, tiempo de evolución, tratamientos, complicaciones y diferentes cuestionarios funcionales y de calidad de vida.

**Pacientes**

Se analizaron los datos de 381 pacientes incluidos en la CoAR-SVR desde enero del año 2006 hasta diciem-

**TABLA 1**  
COMPARACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA AR ENTRE LAS MEDICIONES DAS28-VSG/PCR

DAS28-PCR	DAS28-VSG				Total
	<2.6	2.6-3.2	3.3-5.1	>5.1	
<2.6	≤85	29	1	0	115(48%)
2.6-3.2	3	9	26	0	38 (16%)
3.3-5.1	0	2	45	24	71 (29%)
>5.1	0	0	0	17	17 (7%)
<b>Total</b>	17 (7%)	40 (17%)	72 (30%)	41 (17%)	241 (100%)

bre del año 2009. Aunque no en todos, sí de un gran porcentaje de ellos se pudieron obtener los cálculos apareados DAS28-VSG y DAS28-PCR en el mismo momento de tiempo para la estratificación de la actividad de la enfermedad.

**Cálculo y evaluación de la actividad de la enfermedad**

El cálculo de los índices DAS28 se calcularon según las siguientes fórmulas:<sup>6</sup>

$$DAS28-ESR=0.56*\sqrt{(TJC28)+0.28*\sqrt{(SJC28)+0.70*1n(ESR)+0.014*(GDAP)}$$

$$DAS28-CRP=0.56*\sqrt{(TJC28)+0.28*\sqrt{(SJC28)+0.36*1n(CRP+1)*0.014*(GDAP)+0.96}$$

Se cotejaron las mediciones DAS28 VSG y PCR existentes de forma apareada por cada paciente en el mismo momento temporal. Se realizó la siguiente categorización según los resultados del DAS28: >5.1 actividad alta, ≤5.1 - >3.2 actividad moderada, ≤3.2 actividad baja y <2.6 remisión<sup>7</sup>.

**Estudio estadístico**

Los valores de DAS28-VSG y DAS28-PCR fueron comparados mediante cálculos de coeficientes de correlación de spearman. Se realizaron comparaciones del número de pacientes en cada categoría de actividad de la AR según el uso de la VSG o la PCR en el cálculo del índice DAS28.

Para el estudio de la concordancia

entre la VSG y la PCR se utilizó el estadístico kappa y su intervalo de confianza.

**RESULTADOS**

**Características de los pacientes**

Se analizaron 381 pacientes de la CoAR-SVR. El 68% de los pacientes son mujeres. La edad media al inicio de los síntomas de AR fue de 53±15 años (mediana 52 años. Rango: 21-84 años), siendo la edad media al diagnóstico de 56±15 años (mediana: 56 años), con un tiempo medio de evolución de la enfermedad desde inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de AR de 24 meses (mediana: 6 meses). El 82% de los pacientes eran españoles y el 18% de origen extranjero (14% Europeos –el 50% de ellos de origen británico–, 3% latinoamericanos y el 1% restante norteafricanos).

**Comparación de la actividad de la enfermedad entre DAS28-VSG y DAS28-PCR**

Se obtuvieron un total de 241 lecturas apareadas en el mismo momento temporal y se estratificaron según los criterios EULAR de actividad. El número de pacientes categorizado según la medición DAS28-VSG y DAS28-PCR fue el siguiente: pacientes que cumplieron los criterios de remisión (DAS 28<2.6) en el grupo DAS28-VSG fueron el 36% versus el 48% en el grupo DAS28-PCR. El número de pacientes que cumplían los criterios de actividad baja (DAS28 2.6 a 3.2) en el grupo DAS28-VSG fue del 17% versus el

16% en el grupo DAS28-PCR. El 30% y el 29% de los pacientes cumplieron los criterios de actividad moderada con DAS28-VSG y PCR respectivamente; y actividad grave (DAS28>5.1) el 17% con VSG versus el 7% empleando la PCR (Tabla 1).

Con el análisis estadístico de los datos, se obtiene un porcentaje de acuerdo del 64,73% con un estadístico kappa de concordancia de 0,496.

## DISCUSIÓN

El DAS28-PCR se desarrolló sobre la base de tratarse la PCR de un reactante de fase aguda con mayor fiabilidad que la VSG<sup>8</sup> dada su mayor sensibilidad a cambios recientes en la actividad inflamatoria de la PCR<sup>3</sup>, y la mayor susceptibilidad de la VSG para ser influenciada por factores de confusión como la edad, el sexo, la hipergammaglobulinemia, los niveles de fibrinógeno, el factor reumatoide o la anemia<sup>4</sup>.

En este estudio, utilizando los datos de la CoAR-SVR, se demuestra que los valores de DAS28-PCR son significativamente menores que los valores de DAS28-VSG, principalmente en las categorías de remisión y de actividad grave de tal manera que se obtienen lecturas de menor actividad de la enfermedad al emplear el DAS28 PCR.

Estos resultados concuerdan con los obtenidos en otras poblaciones. Así, en un estudio realizado en una cohorte madrileña de 220 pacientes con AR precoz, se objetivó la no equivalencia de los valores DAS28-VSG y DAS28-PCR, ya que se obtenían valores más altos al emplear el DAS28-VSG, particularmente relevante en mujeres y pacientes con enfermedad de larga evolución<sup>9</sup>. Estas discrepancias también son corroboradas en población japonesa<sup>10,11</sup>. En el estudio realizado por Matsui, se analizan los datos de 3.073 pacientes registrados en la cohorte Ninja (National Database of Rheumatic Diseases by iR-net en Japón). Se observa que utilizando el DAS28-PCR se infraestima la actividad de la enfermedad y sobreestima la mejoría comparado con el DAS28-VSG<sup>11</sup>.

De esta manera, sería inapropiado evaluar los resultados de DAS28-PCR usando los criterios avalados para la evaluación de los resultados de DAS28-VSG. Una solución sería crear nuevos puntos de corte para los valores de DAS28-PCR, lo cual contaría con importantes dificultades prácticas como la obtención de datos generalizables entre distintas poblaciones<sup>12</sup>. Con este fin se ha realizado un amplio estudio en una cohorte de pacientes con AR precoz, recientemente publicado, en el que se proponen nuevos puntos de corte para los valores de DAS28-PCR que compensen estas discrepancias<sup>8</sup>. Los nuevos puntos de corte estimados que se proponen serían los siguientes: <2.3 remisión, 2.3-3.8 actividad leve, 3.8-4.9 actividad moderada y >4.9 actividad alta<sup>8</sup>. Inoue y col. en su estudio realizado en población japonesa con análisis de los datos mediante curvas ROC, obtienen puntos de corte similares: <2.32 remisión, 2.32-2.67 actividad baja, 2.67-4.09 actividad moderada y >4.09 para actividad alta<sup>10</sup>.

Con el presente estudio, realizado con los datos de la Cohorte Valenciana de pacientes con artritis reumatoide precoz, confirmamos la no equivalencia de los valores DAS28-VSG y DAS28-PCR; y la necesidad, por tanto, de emplear nuevos puntos de corte para evaluar la actividad inflamatoria de la AR cuando se emplee el DAS28-PCR.

## CONCLUSIONES

Existe una discrepancia en la estratificación de la actividad inflamatoria en pacientes con AR según se emplee el DAS28 VSG o PCR. Esta diferencia es manifiesta en las categorías de remisión y de actividad grave de tal manera que se obtienen lecturas de menor actividad de la enfermedad al emplear el DAS28 PCR a tener en cuenta en la práctica clínica.

## Agradecimientos

*Los autores agradecen a la Sociedad Valenciana de Reumatología (SVR) y al Grupo de estudio CoAR-SVR el apoyo y cesión de datos de la CoAR-SVR para la realización de este estudio.*

## 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 longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38:44-8.
- 2.- Fransen J, Welsing PMJ, de Keijzer RMH, van Riel PL. Disease activity score using C-reactive protein: CRP may replace ESR in the assessment of RA disease activity. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:s151.
- 3.- van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, van der Heijde DM, Te Meerman GJ, van Riel PL, Houtman PM, et al. The acute-phase response in relation to radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a prospective study during the first three years of the disease. *Br J Rheumatol* 1993; 32(Suppl 3):9-13.
- 4.- Kushner I. C-reactive protein in rheumatology. *Arthritis Rheum* 1991; 34:1065-8.
- 5.- Belmonte Serrano MA. ¿Es la puntuación DAS28 el método más adecuado para estimar la actividad de la artritis reumatoide? Consideraciones clínicas y escenas de simulación. *Reumatol Clin* 2008; 4(5):183-90.
- 6.- DAS-SCORE.NL. Home of the DAS: Disease activity score in rheumatoid arthritis, <http://www.das-score.nl>.
- 7.- van Riel PL, ed. Disease activity EULAR handbook of clinical assessment in rheumatoid arthritis. The Netherlands: Van Zuiden Communications BV, 2004:37.
- 8.- Castrejón I, Ortiz AM, Toledano E, Castañeda S, García-Vadillo A, Patiño E, González-Álvaro 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; 37:1439-1443.
- 9.- Castrejón I, Ortiz AM, García-Vicuña R, López-Bote JP, Humbria A, Carmona L, González-Álvaro 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.- 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; 66:407-409.
- 11.- 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 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; 66:1221-1226.
- 12.- Wells G, Becker JC, Teng J, Dougados M, Schiff M, Smolen J, et al. 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; 68:954-960.