

# Evaluación del daño crónico en pacientes con síndrome antifosfolípidos con el instrumento *Damage Index in Antiphospholipid Syndrome (DIAPS)*

Paola Estefanía Bermúdez Bermejo,\* Alain Sánchez Rodríguez,\*\* Alonso Turrent Carriles,\*\*\*  
Mary Carmen Amigo Castañeda\*\*\*

## RESUMEN

**Antecedentes:** Existe poca información sobre la medición del daño crónico por síndrome antifosfolípidos mediante el instrumento específico para la enfermedad conocido como *Damage Index in Antiphospholipid Syndrome* (DIAPS) en pacientes ambulatorios. **Objetivo:** Evaluar el daño crónico mediante la escala DIAPS en individuos con síndrome antifosfolípidos que acuden a consulta externa de seguimiento. **Material y métodos:** Realizamos un estudio prospectivo, transversal, en sujetos con diagnóstico de síndrome antifosfolípidos atendidos de forma ambulatoria en consulta externa en Reumatología durante el periodo de enero de 2014 a enero de 2015 en el Centro Médico ABC. Incluimos variables sociodemográficas, clínicas, estudios de laboratorio y puntaje DIAPS. **Resultados:** Se incluyeron 29 personas con edad promedio de  $42.6 \pm 16.6$  años, el 86.2% de sexo femenino y 6.9% con presentación catastrófica. La mediana del puntaje por DIAPS fue de dos, con rango intercuartilar de uno a cinco puntos. Se asociaron a mayor puntaje DIAPS el uso de acenocumarina (mediana = 3 [rango intercuartilar 1-7] versus 1 [rango intercuartilar 0-3],  $p = 0.035$ ) y trombosis arterial (mediana = 3 [rango intercuartilar 1-7] versus 2.5 [rango intercuartilar 1-5],  $p = 0.07$ ). No existió correlación entre el curso clínico, la serología y el puntaje DIAPS. **Conclusiones:** La totalidad de los casos evaluados cursaron con puntajes bajos en la escala DIAPS; las variables asociadas con puntajes más altos fueron el uso de anticoagulantes y la trombosis arterial; sin embargo, esta última no alcanzó significancia estadística.

*Assessment of chronic damage in patients with antiphospholipid syndrome with the Damage Index in Antiphospholipid Syndrome (DIAPS)*

## ABSTRACT

**Background:** There is insufficient information in the medical literature that outlines the assessment of chronic damage in patients with antiphospholipid syndrome (APS) with the instrument *Damage Index in Antiphospholipid Syndrome* (DIAPS). **Objective:** To assess, using the DIAPS scale, the chronic damage in outpatients with antiphospholipid syndrome. **Methods:** We conducted a cross-sectional, prospective study in outpatients with APS during the period from January 2014 to January 2015. We included demographic, clinical and laboratory data. All patients were assessed with the DIAPS instrument. **Results:** Twenty-nine patients aged  $42.6 \pm 16.6$  years were included; 86.2% females; 6.9% with a catastrophic course. The DIAPS instrument scored with a median of two (interquartile range, one to five). Variables associated with higher scores were acenocoumarin [median = 3 (interquartile range 1-7) versus 1 (interquartile range 0-3),  $p = 0.035$ ] and arterial thrombosis [median = 3 (interquartile range 1-7) versus 2.5 (interquartile range 1-5),  $p = 0.07$ ]. We found no associations with the clinical course, serology patterns and DIAPS score. **Conclusions:** Most of our patients rated low scores in the DIAPS instrument. Variables related to higher scores were acenocoumarin and arterial thrombosis; however the latter did not reach statistical significance.

\* Residente del primer año de Reumatología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán», Ciudad de México.  
\*\* Residente del tercer año de Medicina Interna en The American British Cowdry Medical Center, IAP, Ciudad de México.  
\*\*\* Coordinadora de Reumatología, Centro Médico ABC. Miembro de la Academia Nacional de Medicina. Maestra de la Reumatología Mexicana. Máster del American College of Rheumatology.

Recibido para publicación: 06/06/2016. Aceptado: 21/07/2016.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:  
<http://www.medicgraphic.com/analesmedicos>

Correspondencia: Dr. Alain Sánchez Rodríguez  
Calle Sur 136 Núm. 116,  
Col. Las Américas, 01120,  
Ciudad de México, México.  
Teléfono: 52308000  
E-mail: sanchezrodriguez.alain@gmail.com

## Abreviaturas:

SAF = Síndrome antifosfolípidos.  
aFL = Anticuerpos antifosfolípidos.  
LEG = Lupus eritematoso generalizado.  
DIAPS = *Damage Index Antiphospholipid Syndrome*.  
RIQ = Rango intercuartilar.

Estudios longitudinales podrían evaluar el comportamiento de las mediciones seriadas por DIAPS.

**Palabras clave:** Síndrome antifosfolípidos, daño crónico, *Damage Index in Antiphospholipid Syndrome*.

Nivel de evidencia: III

cance. Longitudinal studies should evaluate the serial measurements of the DIAPS score.

**Key words:** Antiphospholipid syndrome, chronic damage, *Damage Index in Antiphospholipid syndrome*.

Level of evidence: III

## INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolípidos (SAF) es una enfermedad caracterizada por trombosis venosa o arterial, morbilidad obstétrica, así como la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aFL). Puede ser primario, frecuentemente asociado con otras enfermedades reumáticas como lupus eritematoso generalizado (LEG), y posee un variado espectro clínico que abarca desde enfermedad leve hasta eventos trombóticos en múltiples sistemas y SAF catastrófico.<sup>1,2</sup>

La presencia de aFL se asocia con mortalidad y secuelas incapacitantes en SAF primario y LEG.<sup>3-5</sup> Es por esto que se ha reconocido cada vez más la importancia de los desenlaces cuantificados desde la perspectiva de los pacientes, como la calidad de vida relacionada con la salud, funcionalidad y escalas análogas de dolor.<sup>6,7</sup>

La escala conocida como *Damage Index in Antiphospholipid Syndrome* (DIAPS, por sus siglas en inglés) es un instrumento validado y específico para SAF que permite medir el daño crónico acumulado atribuible a las secuelas de la enfermedad. Sin embargo, debido a que su desarrollo y validación son relativamente recientes, aún existe poca información sobre su comportamiento y desempeño en entornos clínicos reales, por lo que proponemos un estudio para evaluar el daño crónico mediante el cuestionario DIAPS en individuos con SAF que acuden a la consulta externa en un centro de referencia de tercer nivel de atención.<sup>8</sup>

## MATERIAL Y MÉTODOS

Diseñamos un estudio prospectivo, de corte trasversal, que incluyó personas atendidas de forma ambulatoria en consulta externa de seguimiento que contaban con diagnóstico clínico y serológico de SAF. Se obtuvieron durante la visita las variables clínicas, de laboratorio, sociodemográficas y de tratamiento. Todos los sujetos fueron sometidos a la evaluación del cuestionario DIAPS. Se seleccionaron todos los casos subsecuentes durante el periodo de estudio de forma no aleatorizada.

## Escala Damage Index in Antiphospholipid Syndrome (DIAPS)

La validación de la escala DIAPS constituye un avance en la evaluación del daño crónico específico por SAF. Es un instrumento compuesto por 37 ítems organizados por aparatos y sistemas que incluye tanto manifestaciones clínicas típicas asociadas con la enfermedad como otras no incluidas en los criterios de clasificación del SAF. El puntaje obtenido es la suma de los ítems consignados como positivos durante el momento de la evaluación. Durante el proceso de validación, la escala DIAPS demostró tener una excelente validez de constructo y consistencia, así como una igual correlación con la calidad de vida evaluada por el cuestionario EuroQoL - 5D. Es una herramienta útil en la evaluación inicial y el seguimiento de los pacientes que permite discriminar con gran precisión el daño crónico acumulado únicamente atribuible al SAF.<sup>8</sup>

## Análisis estadístico

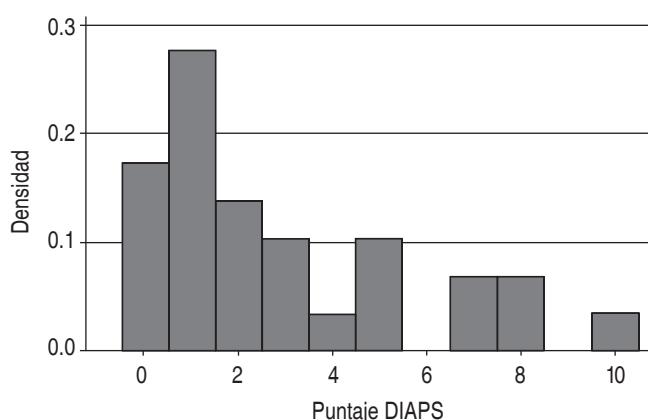
Realizamos estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión; las variables categóricas fueron expresadas como frecuencia absoluta y relativa, y las variables lineales como promedio y desviación estándar o mediana y rango intercuartíl (RIQ), según correspondió a la distribución de frecuencias. Las pruebas de hipótesis fueron para variables categóricas, prueba de  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher. Para variables lineales utilizamos la t de Student para muestras no relacionadas o prueba de U de Mann Whitney para variables con distribución de frecuencia de tipo normal o no paramétrica. La significancia estadística a dos colas fue considerada al alcanzar una  $p < 0.05$ . La paquetería estadística utilizada fue Stata SE11.0.

## RESULTADOS

Analizamos los datos provenientes de 29 individuos con edad promedio de  $42.6 \pm 16.6$  años; el 86.2% era

de sexo femenino y 6.9% tenía una presentación catastrófica. Registramos SAF primario en el 65% de los sujetos, y secundario a lupus y síndrome de Sjögren en el 20.7 y 13.8%, respectivamente. Las secuelas por trombosis fueron, en orden de frecuencia, trombosis venosa profunda, complicaciones obstétricas, enfermedad vascular cerebral y tromboembolia pulmonar, en el 31, 27, 20.7 y 10.3%, respectivamente. La serología incluyó positividad para anticoagulante lúpico en el 48.3%, anti-beta 2 glicoproteína 1 en 20.7% y anticardiolipinas en el 42.9%. La mediana del puntaje por DIAPS fue de dos (RIQ uno a cinco). Las variables asociadas a mayores puntajes en la escala DIAPS fueron uso de inhibidores de la vitamina K (mediana = 3 [RIQ 1-7] versus 1 [RIQ 0-3], p = 0.035), así como trombosis arterial, pero este aumento no alcanzó significancia estadística (mediana = 3 [RIQ 1-7] versus 2.5 [RIQ 1-5], p = 0.07). No hubo asociación entre el grado de daño crónico y la serolo-

gía, el tiempo de evolución, comorbilidad con LEG o síndrome de Sjögren (*Cuadro I* y *Figura 1*).



*Figura 1. Distribución de frecuencias de puntaje DIAPS (n = 29).*

**Cuadro I.** Características del total de pacientes evaluados por DIAPS (Damage Index in Antiphospholipid Syndrome) (n = 29).\*

Sociodemográficas:	Edad en años, media (DE)	42.6 (16.6)
	Sexo femenino	25 (86.2)
Presentación clínica:	Síndrome antifosfolípidos catastrófico	2 (6.9)
	Primario	19 (65)
	Tiempo de evolución en meses, mediana (intervalo intercuartilar)	42 (12-84)
Trastorno primario:	Lupus	6 (20.7)
	Sjögren	4 (13.8)
Comorbilidades:	Hipertensión arterial sistémica	5 (17.2)
	Hipotiroidismo	3 (10.3)
	Otras trombofilias <sup>§</sup>	4 (13.8)
	Cáncer	3 (10.3)
Secuelas trombóticas (n = 20):	Trombosis arterial	7/20 (35)
	Trombosis venosa	12/20 (60)
	Ambas	1/20 (5)
	Trombosis venosa profunda	9 (31)
	Complicaciones obstétricas	8 (27)
	Enfermedad vascular cerebral	6 (20.7)
	Tromboembolia pulmonar	3 (10.3)
	Amputaciones	1 (3.4)
	Ceguera	1 (3.4)
	Enfermedad recurrente	3 (10.3)
Serología:	Anticoagulante lúpico	14 (48.3)
	Anti-β2 glicoproteína 1	6 (20.7)
	Anticardiolipinas	12 (42.9)
	Anticuerpos antinucleares	7 (24.1)
	Otros anticuerpos antifosfolípidos	6 (20.7)
Tratamiento:	Ácido acetilsalicílico	17 (65.4)
	Antimaláricos	13 (44.8)
	Inhibidores de factores dependientes de vitamina K	11 (37.9)
	Otros tratamientos	4 (13.8)
Clinimetría:	Puntaje DIAPS, mediana (intervalo intercuartilar)	2 (1-5)

\* Los valores se presentan como n (%) a menos que se especifique lo contrario. <sup>§</sup> Presencia de factor V de Leyden o mutación de la tetrahidrofolato reductasa.

## DISCUSIÓN

Presentamos un estudio transversal de medición del daño crónico acumulado con el instrumento DIAPS. La fortaleza de nuestro trabajo consiste en la evaluación de personas provenientes de consulta externa en un escenario clínico real. La evaluación de la totalidad de los casos incluyó diversos grados de daño crónico. La mayoría de los enfermos de nuestro centro cuentan, en general, con puntajes bajos de la escala DIAPS; sin embargo, también se observaron casos de SAF catastrófico, los cuales tuvieron puntajes de DIAPS de 10 y cuatro puntos. Ambos valores están ubicados por encima del percentil 50 de los sujetos evaluados. Las características de los vasos afectados en nuestra investigación fueron concordantes con los resultados del cuestionario, ya que la trombosis arterial se traduce en mayor daño crónico, amputaciones, aumento en la discapacidad y altos puntajes DIAPS; particularmente, citamos el ejemplo del paciente con mayor puntaje en nuestra serie, quien presentó de forma simultánea trombosis arterial y venosa, pérdida de extremidades y grave deterioro de la funcionalidad. Los sitios de trombosis descritos en nuestra población coinciden con los más frecuentes observados en el estudio original de validación del DIAPS, que fueron ictus y trombosis venosa profunda.<sup>8</sup>

Las características que resumen a la mayoría de los individuos evaluados corresponden a sujetos con evolución crónica, algunos con múltiples secuelas por SAF, pero con tratamiento óptimo de acuerdo con sus manifestaciones clínicas previas. Ninguno de los casos incluidos presentó un evento de trombosis aguda y todos se encontraban con tratamiento antiagregante o anticoagulante. Los puntajes más elevados en personas con anticoagulantes se traducen evidentemente en la indicación de anticoagulación formal en este subgrupo de pacientes, en contraste con individuos que únicamente han cursado con complicaciones obstétricas.

En el trabajo sobre calidad de vida publicado por S. Zuily y colaboradores,<sup>9</sup> describieron en la totalidad de los sujetos incluidos la asociación de la positividad de aFL (en sujetos con LEG o SAF primario) con mayor deterioro de la calidad de vida. El grupo de personas con SAF primario descrito en el trabajo de Zuily y su grupo tuvo un importante deterioro de la calidad de vida, particularmente sobre el componente mental (MCS) del cuestionario SF-36. No obstante, una serología positiva contra aFL se asoció a peores puntajes en todos los grupos de pacientes. En nuestro estudio, la positividad de los anticuerpos y sus combinacio-

nes no se tradujeron en peores puntajes. En el caso particular de los individuos con SAF catastrófico, encontramos ambos casos con anticoagulante lúpico positivo, pero no otros anticuerpos AFL, por lo que no se reproduce el patrón observado en otras series.

El curso clínico del SAF es variable y se asume que el daño acumulado en sujetos con SAF se correlaciona fuertemente con el tiempo de evolución, pero en nuestra investigación no logramos demostrar correlación entre las recurrencias, el tiempo de evolución o la edad. Esto posiblemente se explica por el curso impredecible de la enfermedad, el tamaño de la muestra y las limitaciones de la metodología, dado que ya se ha demostrado en estudios longitudinales el curso clínico de las personas con SAF y manifestaciones graves. La serie descrita por Ruiz-Iraizorza analizó la evolución de enfermos con LEG, y encontró un daño acumulado mayor en pacientes con serología para SAF; sin embargo, a diferencia de nuestro trabajo, la escala utilizada fue la *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index (SDI)*, y no existen estudios de este tipo que describan la evolución con la escala DIAPS.<sup>10,11</sup>

Finalmente, señalamos las debilidades de nuestra investigación, relacionadas con su naturaleza transversal, el número de tamaño de muestra y la selección de individuos en forma no aleatorizada. Trabajos prospectivos y de cohorte podrían contestar las preguntas que sobrepasan los objetivos del nuestro, como la utilidad de las mediciones subsecuentes y la sensibilidad al cambio del instrumento, así como su asociación con peores desenlaces y su correlación con otras escalas de clinimetría.

## CONCLUSIONES

Presentamos un estudio transversal de la medición del daño crónico acumulado en personas con SAF que acudieron a consulta externa. Utilizamos un instrumento calificado por el médico y que tiene como objetivo estratificar e identificar el daño crónico atribuible al SAF. Nuestro trabajo es uno de los primeros en describir el comportamiento del cuestionario DIAPS en sujetos con diversos grados de daño crónico. Nuestros pacientes con compromiso arterial, uso de acenocumarina y SAF catastrófico tuvieron mayores puntajes de daño crónico acumulado. Investigaciones posteriores de tipo longitudinal definirán el papel de las mediciones seriadas y su impacto sobre otras escalas de clinimetría utilizadas en la evaluación de individuos con SAF.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Girón-González JA, García del Río E, Rodríguez C, Rodríguez-Martorell J, Serrano A. Antiphospholipid syndrome and asymptomatic carriers of antiphospholipid antibody: prospective analysis of 404 individuals. *J Rheumatol.* 2004; 31 (8): 1560-1567.
2. Aguiar, CL, Erkan D. Catastrophic antiphospholipid syndrome: how to diagnose a rare but highly fatal disease. *Ther Adv Musculoskel Dis.* 2013; 5 (6): 305-314.
3. Somers E, Magder LS, Petri M. Antiphospholipid antibodies and incidence of venous thrombosis in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2002; 29 (12): 2531-2536.
4. Grika EP, Ziakas PD, Zintzaras E, Moutsopoulos HM, Vlachoyiannopoulos PG. Morbidity, mortality, and organ damage in patients with antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 2012; 39 (3): 516-523.
5. Mok C, Chan P, Ho L, Yu K, To C. Prevalence of the antiphospholipid syndrome and its effect on survival in 679 Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Medicine.* 2013; 92 (4): 217-222.
6. Humphrey L, Heron L, Pilling C, Holloway L, Højbjørre L, Strandberg-Larsen M et al. Patient-reported outcome measures for systemic lupus erythematosus clinical trials: a content validity and psychometric performance review. *Value in Health.* 2013; 16 (7): A600.1.
7. Holloway L, Humphrey L, Heron L, Pilling C, Kitchen H, Højbjørre L et al. Patient-reported outcome measures for systemic lupus erythematosus clinical trials: a review of content validity, face validity and psychometric performance. *Health Qual Life Outcomes.* 2014; 12: 116.
8. Amigo MC, Goycochea-Robles MV, Espinosa-Cuervo G, Medina G, Barragán-Garfias JA, Vargas A et al. Development and initial validation of a damage index (DIAPS) in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome (APS). *Lupus.* 2015; 24 (9): 927-934.
9. Zuily S, Rat A, Regnault V, Kaminsky P, Mismetti P, Ninet J et al. Impairment of quality of life in patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2015; 24 (11): 1161-1168.
10. Ruiz-Irastorza G, Egurbide M, Ugalde J, Aguirre C. High impact of antiphospholipid syndrome on irreversible organ damage and survival of patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med.* 2004; 164 (1): 77-82.
11. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996; 39 (3): 363-369.