

1. INTRODUCCIÓN

1.1. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO

En el año 1985 Harris y cols. (1) definieron por primera vez el síndrome antifosfolipídico como una entidad clínica nueva caracterizada por la asociación de los anticuerpos antifosfolipídicos con ciertas manifestaciones clínicas (trombosis, pérdidas fetales recurrentes y trombocitopenia). Este síndrome puede ser primario, si no se asocia a ninguna enfermedad subyacente, o secundario, cuando está asociado a otras enfermedades autoinmunitarias. Entre estas últimas la más frecuente es el lupus eritematoso sistémico (2). Aproximadamente el 30% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico tiene anticuerpos antifosfolipídicos y un tercio de los mismos suele desarrollar el síndrome (3).

Las formas primaria y secundaria tienen un espectro clínico muy similar, aunque algunos autores han observado una mayor frecuencia de enfermedad cardíaca valvular, anemia hemolítica, neutropenia y niveles más bajos de la fracción C4 del complemento en la forma asociada al lupus eritematoso sistémico (4). Recientemente, Cervera y cols. (2) también han descrito una mayor frecuencia de artritis, *livedo reticularis*, trombocitopenia y leucopenia en esta forma secundaria.

Para el diagnóstico del síndrome antifosfolipídico se utilizan criterios clínicos y de laboratorio. Hasta 1999 los más utilizados fueron los criterios

propuestos por Harris y cols. (5) debido a su simplicidad (Tabla 1). Como manifestaciones clínicas incluyen trombosis arteriales y/o venosas, abortos recurrentes y trombocitopenia. Los criterios de laboratorio son la presencia de anticuerpos anticardiolipina del isotipo IgG o IgM a títulos moderados o altos y el anticoagulante lúpico. Para establecer el diagnóstico se requiere un criterio clínico y otro analítico, debiéndose confirmar el criterio de laboratorio en una nueva determinación tras un intervalo mínimo de 8 semanas.

Tabla 1. Criterios clásicos para el diagnóstico del Síndrome Antifosfolipídico.

Criterios clínicos	Criterios analíticos
1. Trombosis venosas	1. Anticuerpos anticardiolipina Ig G (títulos moderados/altos)
2. Trombosis arteriales	2. Anticuerpos anticardiolipina Ig M (títulos moderados/altos)
3. Trombocitopenia	3. Anticoagulante lúpico
4. Abortos o pérdidas fetales de repetición	

En 1992 Alarcón-Segovia y cols. (6) publicaron sus propios criterios que incluían un mayor número de manifestaciones clínicas (Tabla 2), aunque tenían el inconveniente de no introducir la presencia del anticoagulante lúpico entre los datos de laboratorio.

Tabla 2. Criterios según Alarcón-Segovia y cols.

Manifestaciones clínicas	Laboratorio
Pérdida fetal recurrente	aCL niveles altos (>5 DE)
Trombosis arterial	aCL niveles bajos (2-5 DE)
Trombosis venosa	
Úlceras cutáneas en piernas	
<i>Livedo reticularis</i>	
Trombocitopenia	
Anemia hemolítica	

aCL: anticuerpos anticardiolipina; DE: desviación estándar

Condiciones:

- a) *SAF definido*: dos o más manifestaciones clínicas y títulos altos de aCL.
- b) *SAF probable*: una manifestación clínica y títulos altos de aCL o dos o más manifestaciones con títulos bajos.
- c) *SAF dudoso*: ninguna manifestación clínica con títulos altos, una manifestación y títulos bajos o dos o más manifestaciones sin aCL.

Recientemente han sido publicados unos criterios de consenso para el diagnóstico definitivo del síndrome antifosfolipídico (7). Son los denominados criterios de Sapporo (Tabla 3) y consideran sólo como manifestaciones clínicas las trombosis y complicaciones obstétricas, pero excluyen la trombocitopenia.

Tabla 3. Consenso de Sapporo.

Criterios clínicos	Criterios de laboratorio
1. Trombosis vascular: Uno o más episodios de trombosis venosa, arterial o de pequeño vaso en cualquier órgano y en ausencia de vasculitis	1. Anticuerpos anticardiolipina (Ig G / Ig M) a títulos moderados o altos. Se requieren 2 o más determinaciones separadas al menos en 6 semanas
2. Complicaciones obstétricas <ul style="list-style-type: none"> ➤ Uno o más muertes inexplicadas de un feto morfológicamente normal a partir de la semana 10 de gestación ➤ Uno o más partos prematuros antes de la semana 34 de gestación por preeclampsia, eclampsia o insuficiencia placentaria ➤ Tres o más abortos inexplicados antes de la semana 10 de gestación 	mediante una técnica de ELISA dependiente de la β 2- glicoproteína I 2. Anticoagulante lúpico

Para establecer definitivamente el diagnóstico de síndrome antifosfolípídico se requiere cumplir al menos un criterio clínico y otro de laboratorio.

Finalmente, para poder establecer el diagnóstico de la forma primaria es necesario excluir la presencia de un lupus eritematoso sistémico. Piette y cols. (8) publicaron unos criterios de exclusión (Tabla 4) y propusieron que la presencia de cualquiera de ellos puede indicar la progresión de un síndrome antifosfolípídico primario a lupus eritematoso sistémico. Esta evolución es infrecuente, pero existen

casos descritos incluso 15 años después del diagnóstico inicial de la forma primaria (9).

Tabla 4. Criterios de exclusión de la forma primaria según Piette y cols.

Criterios de exclusión del síndrome antifosfolipídico primario
1. Eritema malar
2. Lesiones cutáneas de lupus discoide
3. Úlceras orales
4. Artritis
5. Pleuritis
6. Pericarditis
7. Proteinuria >500 mg/día
8. Linfopenia <1000/mL
9. Anticuerpos anti-DNA
10. Anticuerpos anti-ENA
11. Anticuerpos antinucleares >1/320
12. Fármacos que pueden inducir la aparición de anticuerpos antifosfolipídicos

Se han descrito formas familiares del síndrome antifosfolipídico. En estos casos familiares parece existir una susceptibilidad genética para el desarrollo de la enfermedad que podría transmitirse mediante un patrón autosómico dominante, sin que se haya observado una clara asociación con el HLA (10).

1.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El síndrome antifosfolipídico se define básicamente por tres características clínicas fundamentales: trombosis arteriales y/o venosas, abortos o pérdidas fetales recurrentes y trombocitopenia, aunque el espectro clínico puede ser mucho más amplio, pudiendo incluir manifestaciones tan diversas como anemia hemolítica, lesiones en las válvulas cardiacas, *livedo reticularis* o mielitis transversa entre otras muchas (11-14).

Las trombosis constituyen su principal complicación clínica y pueden afectar a vasos de cualquier tamaño, tanto en el territorio arterial como venoso. La lesión histopatológica es fundamentalmente la existencia de trombos sin inflamación de la pared vascular. En raras ocasiones la vasculitis puede coexistir con el síndrome antifosfolipídico. Esto puede ocurrir cuando la vasculitis es debida a la presencia simultánea de lupus eritematoso sistémico o cuando existe una capilaritis generalmente pulmonar que, en raras ocasiones, se ha descrito como manifestación clínica del síndrome antifosfolipídico (15,16). Las trombosis en el síndrome antifosfolipídico se caracterizan por su alta recurrencia: más del 50% de los pacientes suelen presentar fenómenos trombóticos recurrentes que, generalmente, se desarrollan en el mismo territorio vascular que el episodio previo (17-20). Aunque se han descrito trombosis venosas en cualquier territorio, las más frecuentes son las que afectan al sistema venoso profundo de las extremidades inferiores, que pueden

acompañarse de tromboembolismo pulmonar (2). En raras ocasiones la recurrencia de episodios tromboembólicos puede conducir al desarrollo de una hipertensión pulmonar crónica (21-22).

Las trombosis arteriales más frecuentes son las oclusiones de las arterias intracraneales, que se manifiestan como accidentes isquémicos transitorios o accidentes vasculares cerebrales establecidos (2). Ocasionalmente, estas trombosis cerebrales se asocian a *livedo reticularis* e hipertensión arterial, lo que se conoce con el nombre de síndrome de Sneddon (23). A diferencia de los pacientes con el síndrome de Sneddon clásico, aquellos que además tienen anticuerpos antifosfolipídicos se diferencian de los primeros por presentar una mayor frecuencia de convulsiones, regurgitación mitral y trombocitopenia (24). La recurrencia de estas trombosis puede conducir a una demencia multiinfártica o demencia vascular.

Otras manifestaciones neurológicas menos frecuentes que se han descrito asociadas a la presencia de los anticuerpos antifosfolipídicos son trombosis de los senos venosos, isquemia ocular, encefalopatía isquémica, corea, epilepsia, migraña y mielopatía transversa. Casi todas estas manifestaciones parecen ser de naturaleza isquémica. Cabe precisar que la relación de los anticuerpos antifosfolipídicos con la migraña ha sido muy controvertida (25-27). En otras ocasiones las lesiones cerebrales asociadas a los anticuerpos antifosfolipídicos pueden simular una esclerosis múltiple y su distinción puede resultar difícil. Para ello es de gran ayuda el antecedente de trombosis o pérdidas fetales

previas, una anormal localización de las lesiones en la resonancia magnética cerebral y la respuesta a la terapia anticoagulante (28).

Al margen de la afectación cerebral, las trombosis arteriales pueden también ocurrir en cualquier territorio del organismo. Las manifestaciones cardíacas del síndrome antifosfolípídico son variables e incluyen disfunción miocárdica secundaria a la oclusión trombótica de las arterias intramiocárdicas, formación de trombos intracardiacos, enfermedad coronaria y lesiones valvulares (29). De todas ellas la más frecuente es la disfunción valvular con una prevalencia superior al 30%. La válvula más afectada es la mitral seguida de la aórtica. Suele condicionar una insuficiencia valvular y la lesión oscila entre el engrosamiento de las valvas y la formación de verrugas (endocarditis trombótica no bacteriana o Libman-Sacks) (30). La afectación valvular suele asociarse a manifestaciones isquémicas cerebrales, secundarias generalmente a fenómenos cardioembólicos, aunque en otras ocasiones estos ictus son de naturaleza aterotrombótica (31-33).

Las manifestaciones renales también son de naturaleza trombótica. El espectro clínico incluye la presencia de lesiones de la arteria renal o alguna de sus ramas, infartos renales, trombosis de las venas renales o lesiones vasculares intrarrenales caracterizadas por una microangiopatía trombótica renal (34,35).

Las manifestaciones digestivas son infrecuentes. Se han descrito episodios de isquemia intestinal, trombosis del eje esplenoportal e incluso trombosis de las venas suprahepáticas. Actualmente el síndrome

antifosfolipídico es considerado como una de las causas más frecuentes del síndrome de Budd-Chiari (36,37).

La afectación ocular asociada con la presencia de los anticuerpos antifosfolipídicos incluye la retinopatía vasooclusiva, cuya prevalencia ha sido estimada en el 29% de los pacientes con síndrome antifosfolipídico primario (38), y la neuropatía óptica, probablemente de naturaleza isquémica (39). La enfermedad vasooclusiva puede producir tanto isquemia arterial como trombosis venosa retiniana.

Las manifestaciones cutáneas que se han descrito son muy variadas e incluyen *livedo reticularis*, vasculitis necrotizante, úlceras y nódulos cutáneos, tromboflebitis, necrosis y gangrena cutánea, hemorragias subungueales en astilla, equimosis y púrpura. De todas ellas la más frecuente es la presencia de *livedo reticularis* (40).

Ocasionalmente se ha descrito un cuadro clínico caracterizado por un inicio agudo con múltiples trombosis en diferentes territorios y con una elevada mortalidad; este síndrome se ha denominado síndrome antifosfolipídico catastrófico. Todos los casos tienen en común la evidencia clínica de tres o más órganos afectados junto con una evidencia histopatológica de múltiples oclusiones vasculares, preferentemente en la microcirculación principalmente de riñón, pulmón, cerebro, corazón e hígado. En una minoría de estos casos también se han observado oclusiones de grandes vasos. Recientemente Asherson y cols. (41) han constatado una mortalidad del 48% en una amplia serie de pacientes con dicho cuadro clínico a pesar del tratamiento médico

instaurado. La mayoría de los pacientes recibieron una combinación de tratamientos que incluían los anticoagulantes, diferentes inmunosupresores y, ocasionalmente, plamaféresis. La posibilidad de recuperación estaba asociada fundamentalmente con el haber recibido tratamiento anticoagulante (41).

Las alteraciones hematológicas fundamentales asociadas a los anticuerpos antifosfolipídicos son la trombocitopenia y, menos frecuentemente, la anemia hemolítica autoinmune (2). La prevalencia de la trombocitopenia en el síndrome antifosfolipídico es superior al 20%, suele ser generalmente ligera o moderada y no requiere habitualmente tratamiento (42). Puede ser la primera manifestación clínica simulando una púrpura trombocitopénica idiopática. En este sentido, Diz-Küçükkaya y cols. (43) observaron que un 37,8% de los pacientes con el diagnóstico inicial de púrpura trombocitopénica idiopática tenía anticuerpos antifosfolipídicos. Tras un seguimiento prospectivo de los pacientes, observaron que el 45% de aquellos con anticuerpos antifosfolipídicos desarrollaron otras manifestaciones clínicas del síndrome antifosfolipídico, como trombosis y pérdidas fetales.

Las complicaciones obstétricas constituyen otro de los pilares básicos en el espectro clínico del síndrome antifosfolipídico. Los anticuerpos antifosfolipídicos son actualmente una de las principales causas conocidas de abortos de repetición con una prevalencia aproximada del 10% entre mujeres no seleccionadas con antecedentes de abortos de repetición espontáneos (44). Rai y cols. (45) estudiaron de forma prospectiva la incidencia de pérdidas embriofetales en mujeres con abortos recurrentes previos y anticuerpos

antifosfolipídicos que declinaron voluntariamente cualquier tratamiento profiláctico. Esta incidencia fue del 90%, muy superior a la observada en mujeres con abortos previos sin causa conocida, que fue del 34%. La mayoría de las pérdidas se produjeron en el primer trimestre de embarazo. En este mismo sentido, Lynch y cols. (46) observaron que la presencia de niveles elevados de anticuerpos antifosfolipídicos detectados en la primera valoración prenatal de mujeres embarazadas sin antecedentes de abortos de repetición estaba asociada con un incremento significativo de las pérdidas fetales. En la mayoría de las series se ha constatado un porcentaje de embarazos a término inferior al 20% antes del diagnóstico del síndrome antifosfolipídico y, en consecuencia, sin ningún tipo de tratamiento profiláctico (47,48). Estas pérdidas pueden ocurrir en cualquier momento a lo largo del embarazo y, aunque son más frecuentes en el primer trimestre, parece que la muerte fetal es más específica del síndrome antifosfolipídico (49). Otras complicaciones obstétricas asociadas son retraso en el crecimiento intrauterino, preeclampsia y prematuridad (50).

El manejo terapéutico óptimo de los pacientes con síndrome antifosfolipídico es controvertido y está en continua revisión, debido a que el número reducido de pacientes dificulta la elaboración de estudios prospectivos adecuados que permitan obtener conclusiones definitivas. Así, la mayor parte de la información se ha obtenido de estudios retrospectivos.

Aunque parece clara la asociación entre la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos y trombosis, la actitud terapéutica no debe ir dirigida a la

eliminación o reducción de los niveles de estos anticuerpos con terapias inmunosupresoras (plasmaféresis, ciclofosfamida o gammaglobulina endovenosa), ya que no existe una clara correlación entre los niveles de los anticuerpos antifosfolipídicos y los eventos trombóticos. Además, si consideramos que la mayoría de las complicaciones clínicas descritas en el síndrome antifosfolipídico son de naturaleza trombótica, el manejo de estos pacientes debe basarse en el uso de antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes. Aunque los antiagregantes plaquetarios pueden ofrecer cierta protección ante la posible recurrencia de trombosis arteriales, diferentes estudios han demostrado que la anticoagulación es superior a la antiagregación como profilaxis secundaria de nuevos episodios tanto para las trombosis arteriales como venosas (17-19).

El episodio trombótico agudo debe ser tratado con heparina y posteriormente hay que efectuar el paso a anticoagulantes orales. La utilización de heparina no fraccionada por vía endovenosa requiere ser monitorizada mediante el tiempo de tromboplastina parcial activada. Esta monitorización puede resultar problemática debido a la existencia de anticoagulantes lúpicos que prolonguen dicho tiempo. Ante tal circunstancia la utilización de heparinas de bajo peso molecular, que no necesitan una monitorización, es una buena alternativa terapéutica especialmente en el tratamiento de las trombosis venosas. En pacientes sin síndrome antifosfolipídico las heparinas de bajo peso molecular han demostrado una eficacia y seguridad similares a la heparina no

fraccionada en el tratamiento tanto de la trombosis venosa profunda como del tromboembolismo pulmonar (51-53).

Debido a la alta recurrencia de los episodios trombóticos y a su rapidez tras la retirada del tratamiento anticoagulante, parece prudente aconsejar el mantenimiento de dicho tratamiento de forma indefinida (54). La intensidad de la anticoagulación es un tema muy controvertido. Khamashta y cols. (19) demostraron en un estudio retrospectivo que las recurrencias se reducían de forma significativa con una anticoagulación de alta intensidad definida como un International Normalized Ratio (INR) superior a tres, aunque en el mencionado estudio todas las complicaciones hemorrágicas ocurrieron coincidiendo con un INR igual o superior a tres. La incidencia de hemorragia fatal en pacientes que están tomando anticoagulantes orales se sitúa alrededor de 0,25 por 100 pacientes y año (55). El riesgo es mayor en pacientes de edad avanzada y con un INR superior a cuatro. En definitiva, la anticoagulación de alta intensidad parece conferir una mayor protección pero puede incrementar el riesgo de sangrado. Por ello, la Sociedad Británica de Hematología recomienda inicialmente alcanzar un INR entre dos y tres para el tratamiento tanto de las trombosis arteriales como venosas. Sólo en casos de recurrencia sería aconsejable incrementar la intensidad de la anticoagulación por encima de tres (56).

A la controversia existente sobre el rango ideal de anticoagulación hay que añadir la posible dificultad en la monitorización del tratamiento mediante la determinación del INR, debido a la existencia de algunos anticoagulantes

lúpicos que pueden interferir con el tiempo de protrombina. Algunos autores han cuestionado la validez de dicha determinación para el control terapéutico de los pacientes con síndrome antifosfolipídico (57,58).

Si la terapia adicional con antiagregantes plaquetarios puede ofrecer algún beneficio en pacientes con tratamiento anticoagulante y trombosis arterial recurrente es un tema todavía no resuelto. Parece que esta asociación terapéutica incrementa el riesgo de hemorragia cuando se ha utilizado para la prevención secundaria de nuevos eventos cardiovasculares en pacientes sin síndrome antifosfolipídico, sin aportar una mejor protección que la administración de ácido acetilsalicílico en monoterapia (59).

Otro punto no resuelto es la necesidad de efectuar una profilaxis primaria en pacientes con anticuerpos antifosfolipídicos pero sin episodios trombóticos previos. Aunque no hay datos concluyentes sobre la necesidad de un tratamiento antitrombótico en este grupo de pacientes (56), algunos autores recomiendan la administración de bajas dosis de ácido acetilsalicílico en aquellos con persistencia del anticoagulante lúpico o de títulos moderados o altos de los anticuerpos anticardiolipina (54,60). En cambio, sí que existe un acuerdo generalizado sobre la necesidad de una adecuada profilaxis con heparina subcutánea en determinadas situaciones de riesgo como la cirugía, así como en el control de otros factores de riesgo adicionales como la hipertensión, dislipemia, tabaquismo o evitar el uso de anticonceptivos orales que contengan estrógenos.

La elevada incidencia de complicaciones obstétricas en mujeres con síndrome antifosfolipídico hace necesaria la administración de un adecuado tratamiento profiláctico. Los hallazgos histopatológicos en placentas de mujeres con anticuerpos antifosfolipídicos se caracterizan por la presencia de infartos debidos a trombosis y arteriopatía ocliterativa en la circulación uteroplacentaria (61). Consecuentemente, el mejor tratamiento profiláctico debe basarse en la administración de antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes.

Con una adecuada profilaxis se consigue un porcentaje de recién nacidos vivos superior al 70%, aunque generalmente con un elevado porcentaje de complicaciones obstétricas, tales como prematuridad o retraso en el crecimiento intrauterino (62). Por ello, estos embarazos deben ser considerados de alto riesgo y la mujer debe ser sometida a una estrecha monitorización. El ácido acetilsalicílico a dosis bajas (75-100 mg/día) desde el momento de la concepción y a lo largo de todo el embarazo se ha mostrado como un tratamiento profiláctico eficaz y seguro según algunos estudios (48). Posteriormente otros estudios confirmaron que la administración de heparina no fraccionada administrada por vía subcutánea junto con bajas dosis de ácido acetilsalicílico era más eficaz que el ácido acetilsalicílico solo para la prevención de las pérdidas fetales en mujeres que habían tenido previamente tres o más abortos o pérdidas fetales, aunque la incidencia de complicaciones obstétricas fue similar (63,64). Además, estudios todavía más recientes han puesto en duda la eficacia del ácido acetilsalicílico como tratamiento profiláctico y han concluido que la mejoría en el pronóstico de los embarazos en mujeres con

síndrome antifosfolipídico debía ser atribuida a un mejor control obstétrico de los mismos, más que al efecto terapéutico del ácido acetilsalicílico (65).

Finalmente, el uso de prednisona durante el embarazo debe responder a necesidades no obstétricas, como el tratamiento de diferentes manifestaciones clínicas debidas a la coexistencia de un lupus eritematoso sistémico con el síndrome antifosfolipídico. La administración de prednisona a mujeres con anticuerpos antifosfolipídicos parece asociarse a una mayor incidencia de complicaciones obstétricas y a una peor evolución del embarazo (66,67).

1.3. AUTOANTICUERPOS EN EL SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO

El síndrome antifosfolipídico se caracteriza inmunológicamente por la presencia en el plasma de los pacientes que lo padecen de los autoanticuerpos denominados anticuerpos antifosfolipídicos. Éstos constituyen un grupo heterogéneo de autoanticuerpos que inicialmente se suponía que reconocían los fosfolípidos aniónicos de las membranas celulares. Los mejor conocidos y que además ayudan a establecer el diagnóstico de la enfermedad son los anticuerpos con actividad anticoagulante lúpico y los anticuerpos anticardiolipina (7) (Tabla 5).

Los anticuerpos con actividad anticoagulante lúpico son un grupo heterogéneo de inmunoglobulinas que interfieren con las pruebas coagulométricas dependientes de la presencia de fosfolípidos, provocando su prolongación. *Conley y Hartmann* (68) describieron por primera vez los anticoagulantes circulantes en 1952 en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Posteriormente se observó que, a pesar de su denominación, su presencia no se asociaba a fenómenos hemorrágicos sino a manifestaciones trombóticas (69). El término anticoagulante lúpico fue introducido en 1972 por *Feinstein y Rapaport* (70), debido a la frecuente asociación de estos anticoagulantes circulantes con el lupus eritematoso sistémico. Fundamentalmente su acción depende de la inhibición del complejo protrombinasa, constituido por el factor Xa, factor Va y fosfolípidos en presencia de iones de calcio; de esta forma se inhibe el paso de protrombina a trombina y se

prolongan las pruebas coagulométricas. También parece que actúan inhibiendo la activación del factor X (71).

Tabla 5. Diferentes tipos de anticuerpos antifosfolipídicos.

TIPO aPL	MOLÉCULA DE UNIÓN
Serología luética falsamente positiva	Cardiolipina
Anticuerpos anticardiolipina	Fosfolípido/ β 2glicoproteína I
Anticoagulante lúpico	Fosfolípido/ β 2glicoproteína I o Fosfolípido/protrombina
Anticuerpos anticofactor:	
Anti- β 2glicoproteína I	β 2glicoproteína I
Anti-protrombina	protrombina
Anti-anexina V	anexina V
Anti-trombomodulina	trombomodulina
Anti-proteína C	proteína C
Anti-proteína S	proteína S

aPL: anticuerpos antifosfolipídicos.

El diagnóstico del anticoagulante lúpico se efectúa en tres pasos consecutivos siguiendo las recomendaciones del *Scientific Subcommittee on Lupus Anticoagulants/Phospholipid-Dependent Antibodies* de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (72,73): 1º *Pruebas de cribado*: se

utilizan básicamente el tiempo de tromboplastina parcial activada, el test de inhibición de la tromboplastina tisular diluida o el test de veneno de víbora de Russell diluido. Si alguna de las pruebas está alargada se procede a la identificación del inhibidor. *2º Identificación del inhibidor:* Se repite la misma prueba que estaba alargada en la etapa anterior, mezclando el plasma del paciente con plasma normal en una proporción 1:1. Si no se corrige traduce la presencia de un inhibidor plasmático. *3º Prueba confirmatoria:* Para confirmar la existencia de un inhibidor plasmático dependiente de fosfolípidos, se repite el test coagulométrico aportando un exceso de fosfolípidos. Esto debe anular su efecto.

Los anticuerpos anticardiolipina se detectan mediante una técnica de enzimoimmunoanálisis (ELISA) utilizando como antígeno la cardiolipina fijada en los pocillos de la placa (74). Posteriormente se observó que la unión de los anticuerpos anticardiolipina a su antígeno dependía de la presencia de un cofactor plasmático. Este cofactor fue identificado como la β 2-glicoproteína I o apolipoproteína H. Esta es una glicoproteína con un peso molecular de 50 Kd y que tiene una función anticoagulante natural *in vitro*. Entonces se sugirió que la interferencia de los anticuerpos antifosfolípidicos con dicha función anticoagulante podría ayudar a entender el estado protrombótico generado por los mismos (75-77). Los anticuerpos anticardiolipina en realidad no reconocen la molécula de cardiolipina, sino un neoepítipo que aparece en la molécula de la β 2-glicoproteína I al sufrir un cambio conformacional tras unirse a la cardiolipina (78). La dependencia de este cofactor permite distinguir dos subpoblaciones de

anticuerpos anticardiolipina (79): aquellos dependientes del cofactor suelen asociarse a las manifestaciones clínicas del síndrome antifosfolípido y, consecuentemente, parecen jugar un papel clave en su desarrollo, en cambio, los no dependientes del cofactor suelen detectarse fundamentalmente en enfermedades infecciosas, tales como la sífilis o la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (80), pero no suelen estar asociados a manifestaciones trombóticas.

De forma similar a los anticuerpos anticardiolipina, aquellos con actividad anticoagulante lúpico necesitan de algún cofactor para unirse a los fosfolípidos de membrana. Tanto la β 2-glicoproteína I (81) como la protrombina (82) pueden actuar como cofactores del anticoagulante lúpico. Algunos estudios han observado que el anticoagulante lúpico es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de trombosis por encima de otros autoanticuerpos, tanto en pacientes con lupus eritematoso sistémico (83) como en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos no asociados al lupus eritematoso sistémico (84). Galli y cols. (85) en 1999 estudiaron los diferentes perfiles de coagulación en pacientes con anticoagulante lúpico y observaron que la presencia de un anticoagulante lúpico que alarga fundamentalmente el tiempo de veneno de víbora de Russell diluido se asocia con un mayor riesgo de desarrollar fenómenos trombóticos por encima de aquellos que alargan el tiempo de coagulación de kaolin. El mismo grupo de investigadores previamente había demostrado que ambos tiempos coagulométricos podían distinguir dos subpoblaciones diferentes

de anticuerpos con actividad anticoagulante lúpico: aquellos que dependen de la presencia de la protrombina como cofactor alargan fundamentalmente el tiempo de coagulación de kaolin, mientras que los dependientes de la β 2-glicoproteína I alargan el tiempo de veneno de víbora de Russell diluido (86).

Además es posible identificar en el suero de estos pacientes la existencia de anticuerpos dirigidos contra la β 2-glicoproteína I utilizada como antígeno fijado en los pocillos de las placas de ELISA. Estas placas deben estar previamente irradiadas con radiación gamma. Su irradiación produce la oxidación de su superficie aumentando las cargas negativas y facilitando la unión de la glicoproteína. Tras esta unión, la β 2-glicoproteína I parece sufrir un cambio estructural que determina la exposición de neoepítopes que serán reconocidos por los anticuerpos, de forma similar a lo que ocurre tras la unión de la β 2-glicoproteína I a la cardiolipina (78). Estos anticuerpos anti- β 2-glicoproteína I muestran una buena correlación con los anticuerpos anticardiolipina, pero parecen más útiles para poder identificar aquellos anticuerpos anticardiolipina dependientes de la β 2-glicoproteína I y para evaluar el riesgo de trombosis de los pacientes afectos del síndrome antifosfolípido (87-89). De todas formas no se recomienda su determinación en la evaluación inicial de los pacientes en los que se sospecha el mencionado síndrome.

De forma similar a lo anteriormente descrito para los anticuerpos anti- β 2-glicoproteína I, también es posible detectar anticuerpos dirigidos contra la protrombina en ausencia de fosfolípidos cuando se utiliza como antígeno en

placas de ELISA igualmente irradiadas (90). Globalmente los anticuerpos antiprotrombina también constituyen un grupo heterogéneo de autoanticuerpos. Inicialmente se identificó un subgrupo de pacientes con lupus eritematoso sistémico y presencia de anticoagulante lúpico que se asociaba a una hipoprotrombinemia adquirida y a complicaciones hemorrágicas (91). Posteriormente se observó que esta hipoprotrombinemia adquirida parecía deberse a la existencia de anticuerpos de alta afinidad que eran capaces de unirse a la molécula de protrombina, aunque sin inhibir su capacidad de conversión en trombina. Estos anticuerpos no eran neutralizantes y se postuló que probablemente la hipoprotrombinemia era debida a un rápido aclarado de los complejos antígeno-anticuerpo de la circulación (92). Este tipo de anticuerpos antiprotrombina es poco prevalente. Más tarde se detectaron anticuerpos antiprotrombina en el suero de pacientes con anticoagulante lúpico que no se asociaban a hipoprotrombinemia ni a complicaciones hemorrágicas (93,94). Estos otros anticuerpos antiprotrombina suelen tener una baja afinidad por la molécula de protrombina y parece que no son capaces de unirse a ella en condiciones de flujo normal, sino sólo cuando hay una alta densidad antigénica, por ejemplo, sobre la superficie de un placa de ELISA previamente irradiada (94) o sobre una membrana celular cargada negativamente. Son los más prevalentes, pero su reconocimiento varía ampliamente dependiendo del modo de presentación de la protrombina en las placas de ELISA. Arvieux y cols. (90) observaron que el 55,4% de los pacientes con anticoagulante lúpico tenían anticuerpos antiprotrombina utilizando para su detección placas de ELISA de poliestireno previamente

irradiadas. Galli y cols. (95) estudiaron el suero de 59 pacientes con anticuerpos antifosfolipídicos mediante dos técnicas de ELISA para detectar anticuerpos antiprotrombina. La primera era similar a la descrita por Arvieux y cols. pero, en lugar de placas de poliestireno irradiadas, utilizaron placas de PVC altamente activadas. Mediante esta técnica la prevalencia de los anticuerpos antiprotrombina fue del 58%. En la segunda técnica de ELISA se detectaban aquellos anticuerpos antiprotrombina que se fijaban a un complejo de protrombina humana utilizada como antígeno unida previamente a fosfatidilserina en presencia de iones de calcio. Con esta segunda técnica su prevalencia subió al 90%. Estas discrepancias podrían tener diferentes explicaciones. La unión de la protrombina a la fosfatidilserina facilitaría una mejor orientación espacial para su reconocimiento por los anticuerpos antiprotrombina que la simple fijación de la protrombina a las paredes de los pocillos de la placa de ELISA. Además estos anticuerpos podrían reconocer neoepítopes en la molécula de protrombina que se pondrían de manifiesto sólo tras producirse la unión con la fosfatidilserina en presencia de calcio. Por todo ello parece que ambas técnicas podrían identificar diferentes tipos de anticuerpos antiprotrombina.

Por otro lado, los anticuerpos antiprotrombina pueden expresar actividad anticoagulante lúpico mediante el bloqueo tanto de la activación del factor X como de la conversión de protrombina en trombina (96). De todas formas, existen anticuerpos antiprotrombina que no expresan dicha actividad (95,97) y que sólo pueden ser reconocidos mediante la utilización de una técnica de ELISA. En

definitiva, las anteriores observaciones ponen de manifiesto la heterogeneidad de estos anticuerpos dentro de un campo ya de por sí heterogéneo, como es el de los anticuerpos antifosfolipídicos.

La importancia clínica de los anticuerpos antiprotrombina no está de momento aclarada. Desconocemos si su detección puede ayudar a identificar pacientes de mayor riesgo de desarrollar trombosis o cualquier otra manifestación clínica asociada al síndrome antifosfolipídico y, en definitiva, si su detección puede resultar útil en el manejo clínico de los pacientes con el mencionado síndrome. En pacientes sin enfermedad inmunológica conocida estos anticuerpos se han asociado con manifestaciones trombóticas, como la cardiopatía isquémica (98) o la trombosis venosa profunda (99). En pacientes con lupus eritematoso sistémico o síndrome antifosfolipídico los resultados son contradictorios. Pengo y cols. (100) analizaron un grupo de 22 pacientes con anticuerpos anticardiolipina y antecedentes de trombosis. Encontraron una prevalencia del 50% de los anticuerpos antiprotrombina, pero que no difería significativamente de la observada en pacientes con anticuerpos anticardiolipina sin historia de trombosis. Horbach y cols. (83) estudiaron la relación entre los diferentes anticuerpos antifosfolipídicos y las complicaciones trombóticas en pacientes con lupus eritematoso sistémico. En el análisis univariante los anticuerpos antiprotrombina de ambos isotipos se asociaron a trombosis venosas, pero en el multivariante esta asociación desapareció y sólo el anticoagulante lúpico se mantuvo como principal factor de riesgo independiente para trombosis, tanto arteriales como venosas.

Tampoco Swadzba y cols. (101) encontraron una asociación entre los anticuerpos antiprotrombina y trombosis en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Sólo altos niveles de anticuerpos anticardiolipina (IgG), la presencia de anticoagulante lúpico y anticuerpos anti- β 2-glicoproteína I contribuían en la definición de un subgrupo de pacientes con un mayor riesgo trombótico. Posteriormente, Forastiero y cols. (102) estudiaron un amplio grupo de pacientes con anticuerpos antifosfolipídicos de diferente etiología y tampoco observaron una asociación entre los anticuerpos antiprotrombina y fenómenos trombóticos o complicaciones obstétricas. Sin embargo, recientemente Bertolaccini y cols. (103) encontraron una asociación significativa entre la presencia de los anticuerpos antiprotrombina y trombosis en pacientes con lupus eritematoso sistémico (53% vs 32%). La divergencia en los resultados podría ser debida en parte a las diferencias en el tipo de población analizada. Otro elemento que puede favorecer la heterogeneidad en los resultados es la propia técnica utilizada para la detección de los anticuerpos antiprotrombina. Como se comentó con anterioridad, la utilización de una técnica de ELISA en la que se usaba como antígeno un complejo constituido por protrombina unida a fosfatidilserina en presencia de calcio permitía detectar un mayor porcentaje de anticuerpos antiprotrombina en el suero de pacientes con anticuerpos antifosfolipídicos que al utilizar protrombina purificada como antígeno en placas de ELISA de poliestireno previamente irradiadas o de PVC altamente activadas (95). Recientemente Atsumi y cols. (104) han estudiado la asociación de los anticuerpos antiprotrombina con las

manifestaciones clínicas del síndrome antifosfolípido detectados por las dos técnicas de ELISA en una amplia población de 265 pacientes con diferentes enfermedades inmunológicas. Observaron que sólo la detección de anticuerpos antiprotrombina mediante la técnica de ELISA que utilizaba como antígeno el complejo protrombina-fosfatidilserina se correlacionó con las manifestaciones clínicas del síndrome y con el anticoagulante lúpico detectado mediante el tiempo de veneno de víbora de Russell diluido. Además estos anticuerpos fueron tan específicos como los anticuerpos anticardiolipina dependientes de la β 2-glicoproteína I para el síndrome antifosfolípido. Concluyeron que los anticuerpos antiprotrombina son muy heterogéneos y que su importancia clínica puede depender del método aplicado para su detección.

Los mecanismos de acción de los anticuerpos antiprotrombina no son bien conocidos. Como ya hemos mencionado anteriormente, la mayoría de los anticuerpos antiprotrombina exhibe una actividad anticoagulante lúpico *in vitro*. Si son capaces de prolongar los ensayos coagulométricos *in vitro*, ¿cómo se podría explicar que *in vivo* puedan ocasionar trombosis?. Una secuencia de evidencias podría explicar esta circunstancia. Previamente, Fleck y cols. (94) y Permpikul y cols. (105) demostraron que los anticuerpos antiprotrombina eran capaces de unirse a fosfolípidos como la fosfatidilserina inmovilizada en presencia de calcio y protrombina. Posteriormente Rao y cols. (106) también demostraron que una preparación IgG con actividad anticoagulante lúpico era capaz de potenciar la fijación de la protrombina a una superficie endotelial constituida por células

endoteliales procedentes de vena umbilical humana y, al mismo tiempo, de incrementar la generación de trombina sobre dicha superficie. Además Rand y cols. (107) observaron que en presencia de anticuerpos antifosfolipídicos los tiempos de coagulación se acortaban sobre una superficie endotelial de vena umbilical. Finalmente, Zhao y cols. (108) generaron un anticuerpo IgG antiprotrombina monoclonal de baja afinidad procedente de un paciente con un síndrome antifosfolipídico primario. Demostraron que dicho anticuerpo exhibía una actividad anticoagulante lúpico, potenciaba la fijación de la protrombina a una superficie endotelial dañada previamente constituida por células endoteliales procedentes de vena umbilical humana, y era capaz de acortar sobre dicha superficie los tiempos de coagulación plasmática. En definitiva sus hallazgos sugerían que los anticuerpos antiprotrombina podrían promover la coagulación sobre un endotelio previamente dañado y contribuir en el desarrollo de las trombosis en los pacientes con un síndrome antifosfolipídico. De todas formas, según este modelo deben existir otros factores adicionales con capacidad para dañar el endotelio vascular y actuar como disparadores o iniciadores del proceso que conduce a la aparición de las trombosis. Más recientemente Haj-Yahja y cols. (109) han observado que la inmunización activa de ratones con protrombina inducía la aparición de altos niveles de autoanticuerpos dirigidos contra la misma. Además todos los ratones inmunizados con protrombina desarrollaron trombos visibles en la superficie de la aorta en un modelo *ex-vivo* en mayor cantidad que aquellos inmunizados exclusivamente con β 2glicoproteína I. Concluyeron que la

inmunización activa con protrombina se asociaba con una actividad protrombótica de la sangre en un modelo *ex-vivo*.

Otra hipótesis atractiva es la posible interferencia de los anticuerpos antiprotrombina con el sistema anticoagulante de la proteína C. Nojima y cols. (110) observaron una asociación entre la coexistencia de anticuerpos con actividad anticoagulante lúpico y anticuerpos antiprotrombina con una resistencia adquirida a la acción de la proteína C activada en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Dicha resistencia también se asoció con trombosis venosas. Los autores sugirieron que la resistencia adquirida a la acción de la proteína C activada en pacientes con lupus eritematoso sistémico era debida a una interferencia funcional en la vía de la proteína C por la coexistencia de anticuerpos antiprotrombina y anticoagulante lúpico, y que éste podría ser un mecanismo importante que justificase la prevalencia aumentada de trombosis venosas en estos pacientes. En otro estudio reciente Simmelink y cols. (111) también exploraron la vía de la proteína C en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Observaron que la presencia de anticuerpos antiprotrombina se relacionaba con niveles más bajos de protrombina, trombina y proteína C activada. Sugirieron como hipótesis que una activación insuficiente de la proteína C debida al descenso en los niveles de trombina y protrombina, quizás como consecuencia de un aclaramiento acelerado de los complejos protrombina-antiprotrombina, podría conducir a un estado de hipercoagulabilidad.

Por otro lado, Puurunen y cols. (112) estudiaron el suero de 17 pacientes que posteriormente sufrieron un infarto de miocardio y observaron que los anticuerpos antiprotrombina mostraban una reactividad cruzada con el plasminógeno. Concluyeron que estos anticuerpos podrían interferir con la vía de la fibrinólisis y contribuir también a explicar de este modo el estado de hipercoagulabilidad característico del síndrome antifosfolípido. En definitiva, sobre la base de todos estos estudios y a pesar de los resultados en ocasiones contradictorios, parece que los anticuerpos antiprotrombina pueden jugar un papel en la compleja fisiopatología del mencionado síndrome.

1.4. FISIOPATOLOGÍA

Los anticuerpos antifosfolipídicos constituyen un grupo muy heterogéneo de autoanticuerpos relacionados con la aparición de fenómenos trombóticos. En estudios experimentales se ha podido demostrar que estos anticuerpos no constituyen un epifenómeno que serviría sólo como marcador de la enfermedad, sino que parecen tener una relación causal. En este sentido la transferencia pasiva (113) o una inmunización activa con anticuerpos antifosfolipídicos (114) ha permitido inducir la aparición de un cuadro similar al síndrome antifosfolipídico humano en el ratón.

Probablemente debido a la gran heterogeneidad de los anticuerpos antifosfolipídicos se han propuesto numerosos mecanismos de acción que permitan explicar la aparición de trombosis (115). Entre todos estos mecanismos parece adquirir una especial relevancia la posible interferencia de los anticuerpos antifosfolipídicos con el sistema anticoagulante de la proteína C. La proteína C es una proteína anticoagulante natural que, una vez activada por la trombomodulina, degrada los factores de la coagulación V y VIII activados en presencia de fosfolípidos y de su cofactor, la proteína S (116) (Figura 1).

proteína C para degradar los factores V y VIII activados. Este descenso en los niveles de proteína S libre podría deberse tanto a un incremento de su afinidad por la *C4b-binding protein* (118,121) como a un aumento en los niveles de *C4b-binding protein* como reactante de fase aguda (122). Finalmente los anticuerpos antifosfolipídicos también pueden actuar inhibiendo directamente la acción de la proteína C activada y evitar de esta forma la degradación de los factores V y VIII activados (123-125). Mediante este último mecanismo se produciría una resistencia adquirida a la acción de la proteína C activada.

En 1993 Dahlbäck y cols. (126) describieron por primera vez un nuevo mecanismo responsable de la aparición de la enfermedad tromboembólica caracterizado por una pobre respuesta anticoagulante a la adición de proteína C activada al plasma de un paciente. La administración de proteína C activada no era capaz de prolongar el tiempo de tromboplastina parcial activada como sería esperable. Este nuevo mecanismo de trombosis se denominó resistencia a la proteína C activada. Un año más tarde los mismos autores publicaron una alta prevalencia de resistencia a la proteína C activada entre pacientes jóvenes con antecedentes de trombosis venosa y concluyeron que dicho mecanismo parecía heredarse de forma autosómica dominante (127). Ese mismo año, 1994, Bertina y cols. (128) describieron la base molecular de la resistencia a la proteína C activada; se debe a una mutación puntual en el gen que codifica el factor V de la coagulación. La sustitución en el nucleótido 1691 de una base de guanina por adenina (1691 G→A) determina la síntesis de una molécula de factor V en la que

en la posición 506 se sustituye un aminoácido de arginina por glutamina (FV Q506 o FV Leiden). Dicha posición es el lugar de anclaje de la proteína C activada sobre el factor V activado para proceder a su degradación y, en consecuencia, la nueva molécula resultante o FV Leiden es resistente a dicha degradación. Actualmente se sabe que esta mutación en el factor V es la principal causa de trombofilia. La prevalencia del FV Leiden entre pacientes no seleccionados con enfermedad tromboembólica venosa se sitúa alrededor del 18% y alcanza cifras muy superiores (40%) entre pacientes seleccionados (edad inferior a los 50 años, historia familiar de trombosis, episodios recurrentes y ausencia de factores de riesgo claramente asociados al desarrollo de trombosis venosas como la cirugía o las neoplasias) (129).

Simultáneamente a la forma hereditaria de resistencia a la proteína C activada se han descrito situaciones en las que se desarrolla una forma adquirida, como el embarazo (130) o el consumo de anticonceptivos orales (131). Dos situaciones que favorecen la aparición de trombosis venosas y en las que esta forma adquirida de resistencia a la proteína C activada podría jugar un papel relevante. De forma similar, la posible interferencia de los anticuerpos antifosfolipídicos en la acción de la proteína C activada podría generar otra forma adquirida de resistencia a la proteína C activada.

Todos los estudios publicados hasta la actualidad ponen de manifiesto que la prevalencia del factor V Leiden es baja y similar a la población normal tanto en pacientes con lupus eritematoso sistémico como en pacientes con síndrome

antifosfolipídico primario. En este sentido, Pablos y cols. (132) encontraron una prevalencia del factor V Leiden del 5% en una población de 158 pacientes con lupus o síndrome antifosfolipídico primario, similar al grupo control (3%). Además no observaron ninguna asociación con la presencia de fenómenos trombóticos. De forma similar, Dizon-Townson y cols. (133) no encontraron ningún portador del factor V Leiden en un grupo de 30 mujeres con síndrome antifosfolipídico, 10 de las cuales tenían historia de trombosis. Sasso y cols. (134) también observaron una baja prevalencia de la mutación factor V Leiden en 58 pacientes con lupus (3,4%) y tampoco encontraron ninguna relación con trombosis. Bengtsson y cols (135), aunque encontraron una prevalencia del factor V Leiden en pacientes con lupus ligeramente superior a otros estudios (10%), ésta fue similar a la de la población general en Suecia (11,4%) y tampoco observaron ninguna asociación con la aparición de trombosis.

Sin embargo, la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos parece estar asociada a una forma de resistencia a la proteína C activada que no es debida a la existencia del factor V Leiden y que se puede denominar como resistencia adquirida a la acción de la proteína C activada (136). Male y cols. (137) estudiaron 59 pacientes pediátricos con lupus y encontraron una prevalencia de resistencia adquirida a la proteína C activada del 31%. En el mencionado estudio esta resistencia adquirida se asoció de forma significativa con la presencia del anticoagulante lúpico, pero no con los anticuerpos anticardiolipina. Más recientemente Nojima y cols. (110) estudiaron 96 pacientes adultos con lupus

eritematoso sistémico y encontraron un prevalencia similar (34,4%). Además, tras un análisis multivariante, obtuvieron una asociación significativa entre dicha resistencia adquirida y la coexistencia del anticoagulante lúpico y los anticuerpos antiprotrombina. Concluyeron que la mencionada coexistencia puede ser un importante factor en el desarrollo de una resistencia a la acción de la proteína C activada en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

En presencia de un anticoagulante lúpico que prolongue el tiempo de tromboplastina parcial activada podemos encontrar una resistencia a la proteína C activada que simplemente sea un artefacto de laboratorio, porque la determinación de dicha resistencia se basa en un cociente entre dos tiempos de tromboplastina parcial activada (TTPA con PCa / TTPA sin PCa). Si se alarga el denominador por el efecto del anticoagulante lúpico se podría generar una falsa resistencia a la proteína C activada. Sin embargo, Ehrenforth y cols. (138) demostraron la existencia de pacientes con anticoagulantes lúpicos que no prolongaban el tiempo de tromboplastina parcial activada y que sí exhibían una resistencia adquirida a la proteína C activada. En consecuencia, en este último caso no podemos hablar de un artefacto de laboratorio sino de una verdadera resistencia adquirida.

Tsakiris y cols. (139) no encontraron asociación entre anticuerpos anticardiolipina y resistencia a la proteína C activada entre 162 pacientes consecutivos a los que se les efectuó un estudio de trombofilia. Además observaron que al añadir en un ensayo *in vitro* la fracción IgG obtenida del plasma

de pacientes con anticuerpos anticardiolipina a un plasma normal no se alteraba el cociente para calcular dicha resistencia. Concluyeron que la degradación del factor V activado, medida como resistencia a la proteína C activada, no se altera por la presencia de los anticuerpos anticardiolipina.

Martinuzzo y cols. (140) analizaron el plasma de 74 pacientes con anticuerpos antifosfolipídicos y obtuvieron una mayor prevalencia de resistencia a la proteína C activada (31,1%) comparado con el grupo control (4,5%). Aunque, de forma contraria a los resultados obtenidos en estudios previos, esta resistencia no se asoció a la presencia del anticoagulante lúpico y sí con los anticuerpos anticardiolipina y con la presencia de los anticuerpos anti- β 2 glicoproteína I. Concluyeron que dicha resistencia no parecía ser debida a una interferencia *in vitro* por la presencia del anticoagulante lúpico. En definitiva, parece existir una asociación entre la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos como grupo de autoanticuerpos y la resistencia adquirida a la proteína C activada, pero no está establecida la relación de dicha resistencia con los diferentes anticuerpos antifosfolipídicos.

Tampoco están claros los mecanismos por los que dichos autoanticuerpos podrían inducir una resistencia a la acción de la proteína C activada. Parece que no se produce una depleción de los niveles de los diferentes componentes de la vía de la proteína C (110,137), sino que hay una interferencia real sobre la acción de la proteína C ejercida por los anticuerpos antifosfolipídicos. Ieko y cols. (141) demostraron que los anticuerpos anticardiolipina monoclonales podían inhibir la

actividad de la proteína C sólo en presencia de β 2-glicoproteína I. Además se ha especulado que el deterioro de la actividad catalítica de la proteína C activada podría ser el resultado de una reducción en el número de lugares disponibles sobre la superficie fosfolipídica debido a la unión de los anticuerpos antifosfolipídicos sobre la misma (142).

Finalmente, aunque parece existir una relación entre los anticuerpos antifosfolipídicos y la resistencia adquirida a la proteína C activada y se ha especulado que dicha resistencia podría ser un posible mecanismo de acción de los mismos, no hay datos concluyentes sobre la asociación entre los fenómenos trombóticos y la mencionada resistencia en pacientes portadores de anticuerpos antifosfolipídicos. Hasta el momento sólo existen dos estudios que establezcan dicha asociación. En primer lugar, Male y cols. (137) pudieron demostrar una asociación significativa entre resistencia adquirida a la proteína C activada y trombosis cuando estudiaron una población de 59 pacientes con lupus eritematoso sistémico en edad pediátrica. En el mencionado estudio el 39% de los pacientes con resistencia adquirida a la proteína C activada desarrolló trombosis comparado con el 5% de aquellos pacientes sin dicha resistencia. De todas formas el número de eventos trombóticos fue relativamente pequeño (17%) y no se pudo realizar ningún análisis sobre su posible diferente asociación con trombosis en el territorio venoso o arterial. Posteriormente Nojima y cols. (110) observaron una prevalencia de resistencia adquirida a la proteína C activada significativamente superior en pacientes con lupus eritematoso sistémico y

trombosis venosas respecto a los pacientes sin trombosis (63,2% vs 27,3%). Sus resultados revelaron que los pacientes con la mencionada resistencia tenían un riesgo 4,57 veces superior de padecer una trombosis venosa respecto a aquellos pacientes que la presentaban.

La resistencia congénita a la proteína C activada se ha asociado con la aparición de trombosis venosas, en cambio su relación con trombosis en el territorio arterial no está establecida, aunque recientemente han aparecido algunos estudios que sugieren dicha relación. Van der Bom y cols. (143) observaron un incremento progresivo de la prevalencia de enfermedad cerebrovascular que se correspondía con el descenso de la respuesta a la acción de la proteína C activada. En el mismo sentido Kiechl y cols. (144) observaron un mayor riesgo de estenosis de la arteria carotídea, estenosis de la arteria femoral y enfermedad cardiovascular asociado a un descenso en la respuesta a la proteína C activada.

Por otro lado, hay datos recientes en la literatura que muestran una asociación entre la resistencia congénita y adquirida a la acción de la proteína C activada y complicaciones obstétricas en mujeres sin una enfermedad autoinmunitaria subyacente. Rai y cols. (145) obtuvieron una prevalencia de resistencia adquirida a la proteína C activada del 8,8% en mujeres con abortos de repetición de menos de 12 semanas de gestación y del 8,7% en mujeres con pérdidas fetales por encima de la semana 12, significativamente superior a la observada entre 150 mujeres con embarazos que transcurrieron sin

complicaciones (3,3%). En otro estudio reciente también se observó una asociación entre resistencia a la proteína C activada y factor V Leiden con pérdidas obstétricas tanto en el primer como en el segundo trimestre (146). La prevalencia de resistencia a la proteína C activada fue significativamente superior en mujeres con pérdidas recurrentes durante el primer trimestre (27%) y en mujeres con pérdidas en el segundo trimestre (49%) con respecto a un grupo control constituido por mujeres fértiles sin complicaciones obstétricas (8%). De forma similar, la prevalencia del factor V Leiden también fue superior en el primer (16%) y segundo grupo (22%) comparado con el grupo control (6%), aunque no todos los casos de resistencia a la acción de la proteína C activada eran debidos a la presencia del factor V Leiden (146).

No existen estudios en mujeres con lupus eritematoso sistémico u otra enfermedad autoinmunitaria subyacente que analicen la posible asociación entre la resistencia adquirida a la proteína C activada y complicaciones obstétricas.