

Inmunopatogenia del Síndrome Antifosfolípido

María de los Ángeles Contreras R.
Sección Inmunología y Alergología,
Depto. Medicina Interna, Hospital Clínico, Universidad de Chile

Resumen

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune sistémica que se caracteriza por la presencia de fenómenos trombóticos y/o morbilidad durante el embarazo, asociado a la producción de autoanticuerpos dirigidos contra proteínas que reconocen fosfolípidos aniónicos o contra el complejo fosfolípido/proteína denominados anticuerpos antifosfolípidos (aPL). Dichos anticuerpos serían marcadores de enfermedad y además tendrían una relación directa en la génesis de ésta.

El conocimiento respecto al origen de dichos anticuerpos, sus especificidades antigénicas y su rol en la inmunopatogenia del SAF son puntos importantes que son motivo actual de investigación y que permitirán a futuro el desarrollo de nuevas armas terapéuticas.

Palabras clave: Síndrome antifosfolípido, anticuerpos antifosfolípidos, inmunopatogenia.

Immunopathogenesis of the Antiphospholipid Syndrome

Summary

The antiphospholipid syndrome (APS) is a systemic autoimmune disease characterized by the presence of thrombotic and/or morbid phenomena during pregnancy, associated to the production of autoantibodies directed against proteins that recognize anionic phospholipids, or against the phospholipid/protein complex known as antiphospholipid antibodies. Said antibodies seem to be disease markers and would have a direct relation in its genesis.

Knowledge with respect to the origin of said antibodies, antigenic specificities and its role in APS immunopathogenesis are important points that are currently being investigated and will give way to the future development of new therapeutic instruments.

Key words: Antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, immunopathogenesis

INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una entidad clínica sistémica de origen autoinmune caracterizado por la presencia de fenómenos trombóticos (arteriales o venosos), morbilidad durante el embarazo y la aparición de marcadores serológicos persistentemente positivos denominados anticuerpos antifosfolípidos (aPL) a títulos moderados o altos, principalmente anticuerpos anticardiolipina, anti β_2 GPI y anticoagulante lúpico.^(1,2)

La etiología y patogenia de estos anticuerpos no están completamente dilucidadas, y el gran abanico de manifestaciones clínicas podría explicarse por múltiples mecanismos. El objetivo de este artículo es describir los mecanismos inmunológicos involucrados en la patogenia del SAF, especialmente el rol de los aPL.

HISTORIA DEL SAF

La historia de la detección del primer aPL comienza en 1906 con la invención de métodos serológicos no treponémicos para detectar sífilis que utilizaban como antígenos extractos de corazón bovino que poseían cardiolipina, un fosfolípido mitocondrial. Observaciones posteriores permitieron reconocer que pacientes con LES poseían un VDRL positivo, pero no presentaban otra evidencia clínica ni serológica de sífilis; además, estos pacientes en algunas ocasiones desarrollaban fenómenos trombóticos. Esta observación fue la base para el desarrollo en 1983 de ELISA para detectar anticuerpos anticardiolipina (aCL); este ensayo poseía mayor sensibilidad que el VDRL para detectar aCL y se asociaba con la presencia de trombosis y VDRL falsos positivos.^(1,2)

Casi 50 años después de la introducción del VDRL se observó la existencia de anticuerpos con rol anticoagulante lúpico (aL). Conley y Hartman describieron dos pacientes lúpicos cuyo plasma contenía un inhibidor de la coagulación; como este inhibidor se encontraba predo-

minantemente en pacientes con lupus, se denominó aL.⁽¹⁾

El primer reporte de la relación entre aL y clínica de SAF fue en 1954, y a pesar de la mayor frecuencia de fenómenos trombóticos en pacientes con SAF la asociación se hizo en primera instancia en relación a morbilidad durante el embarazo, y no fue hasta 1963 cuando se describe el primer reporte que relaciona la presencia de anticoagulante lúpico con trombosis.⁽¹⁾

En 1983 se describe el síndrome por Hughes, y no fue hasta los inicios de 1990 cuando se descubrió que los aPL involucrados en SAF no reconocen fosfolípidos en forma directa, sino que lo hacen preferentemente en forma indirecta al reconocer proteínas que se unen a fosfolípidos. Muchas proteínas han sido involucradas en SAF; sin embargo, anticuerpos anti β_2 Glicoproteína I (β_2 GPI) son los que se aparentemente tienen mayor significancia clínica.⁽¹⁾

En 1999 se realizan los criterios diagnósticos oficiales de SAF (Criterios de Sapporo) que posteriormente se modifican en 2006.⁽¹⁾

ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS (APL)

Los aPL son un grupo heterogéneo de anticuerpos, principalmente IgG, que reconocen fosfolípidos y/o proteínas. No todos los aPL se asocian a SAF; aquellos que reconocen proteínas plasmáticas que se unen a fosfolípidos aniónicos o al complejo fosfolípido/proteína son los que han mostrado correlación con trombosis y morbilidad durante el embarazo.^(3, 4)

Existe evidencia experimental que sugiere que los distintos grupos de aPL no son sólo indicadores serológicos de enfermedad, sino que pueden contribuir en la patogénesis de ésta al alterar la función de proteínas que participan en los procesos de hemostasia y al actuar directamente sobre receptores celulares como TLR4, GPIBa y miembros de la familia de receptores de LDL que activan diversos tipos celulares, como células endoteliales, plaquetas y monocitos. Observaciones que soportan esta hipótesis son el hecho de que muchos de los epítomos de los aPL se encuentran en proteínas involucradas en la hemostasia y trombosis; además, modelos animales han mostrado que la transferencia de aPL conlleva SAF en el receptor.^(5, 6)

La principal proteína plasmática reconocida por aPL y que tiene un rol inmunopatológico es la β_2 GPI. Otros antígenos reconocidos se enumeran en la Tabla 1.^(7, 8)

β_2 GPI

La β_2 GPI es el principal antígeno en SAF (Figura 1); corresponde a una proteína plasmática que circula en

TABLA 1.
ANTÍGENOS RECONOCIDOS POR APL

Fosfolípidos	Proteínas reguladoras de coagulación y fibrinólisis	Lipoproteínas
Fosfolípidos aniónicos: cardiolipina, fosfatidilserina Fosfolípidos zwitteriónicos	β_2 GPI Protrombina Trombina Complejo Antitrombina III/Trombina Complejo Factor Tisular/Factor VIIa Cinínógeno de alto y bajo peso molecular Precalicroína Proteína Z Proteína C Proteína S Trombomodulina Anexina V Factor tisular activador del plasminógeno	LDL oxidada HDL Apolipoproteína A I

bajas concentraciones, cuyo rol fisiológico no está completamente dilucidado; posiblemente posee propiedades anticoagulantes, pues se ha visto que en condiciones de apoptosis esta proteína junto a otros antígenos se concentran sobre los fosfolípidos aniónicos de las membranas celulares expuestas e inhiben las consecuencias no deseadas de la exposición de superficies cargadas negativamente a componentes sanguíneos.⁽¹⁾

Está constituida por 326 aminoácidos que se organizan en cinco dominios (DI-DV); el dominio V está constituido por una mayor cantidad de aminoácidos que forman una *loop* hidrofílico por medio del cual se une a fosfolípidos aniónicos. El dominio I tiene un parche hidrofílico que es altamente inmunogénico.^(1, 8)

La unión de aPL a β_2 GPI es de baja afinidad; cuando la β_2 GPI se une a fosfolípidos aniónicos se induce un cambio conformacional, revelando epítomos crípticos, lo que permite la unión de aPL de alta afinidad.^(1, 8)

Al igual que otros aPL, los anticuerpos anti- β_2 GPI son bastante heterogéneos y no todos se relacionan a trombosis. Los cinco dominios de β_2 GPI son epítomos de anti- β_2 GPI, pero la mayoría de los estudios evidencian la importancia clínica de los que se unen al dominio I, particularmente al epítomo Gly40-Arg43.⁽⁸⁾

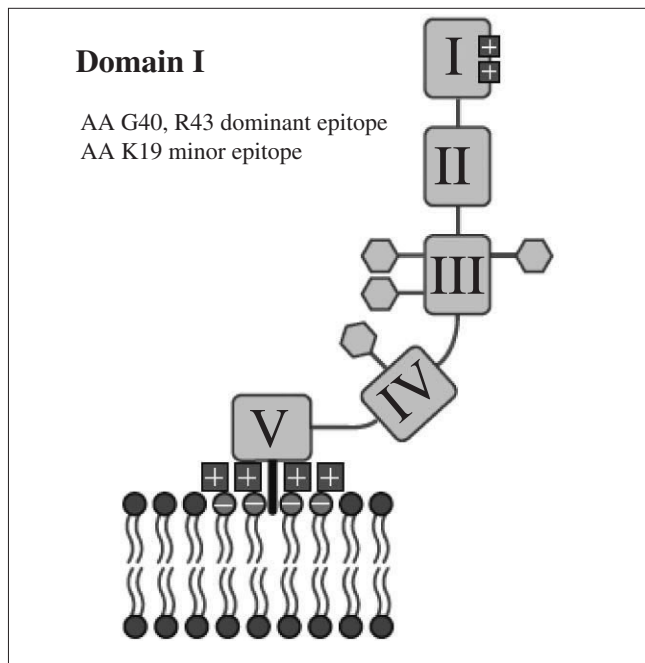


Figura 1. Estructura de β_2 GPI. Obtenida de Giannakopoulos *et al.* Blood 2009; 113: 985-994.

El *odds ratio* para trombosis aumenta de 6,7 en pacientes con anti- β_2 GPI positivos a 18,9 cuando se detectan anticuerpos antidominio I, por lo que esta técnica diagnóstica podría plantearse como posible criterio de SAF y está siendo investigada con el fin de evaluar su especificidad.⁽⁸⁾

Detección de aPL

El diagnóstico de SAF es complejo dada la ausencia de un estándar de oro; además, los criterios serológicos persisten como tema de debate principalmente debido a su baja especificidad y la poca estandarización.⁽⁹⁾

Hasta la actualidad diversos tests de laboratorio han surgido para detectar los aPL; entre ellos, las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos, ELISA para detectar anticuerpos dirigidos contra la β_2 glicoproteína I y para detectar anticuerpos anticardiolipinas.

a) Anticoagulante lúpico (AL)

Es un ensayo funcional que detecta una población heterogénea de inmunoglobulinas (en un 90% anti β_2 GPI y antiprotrombina) que *in vitro* se asocian a fenómenos anticoagulantes, pero que *in vivo* lo hacen a trombosis.⁽⁹⁾

Los aPL interfieren con las vías anticoagulantes y procoagulantes; sin embargo, las superficies de fosfolípidos utilizados en ensayos *in vitro* favorecen la inhibición de la vía procoagulante, mientras que *in vivo* las membra-

nas celulares promueven una mayor inhibición de la vía anticoagulante.^(8, 9)

Esta prueba consta de cuatro etapas:^(8, 9)

– Etapa 1: Corresponde a pruebas *screening* que buscan detectar prolongación en las vías de la coagulación dependientes de fosfolípidos sobre el límite superior del intervalo aceptado como rango normal.

Distintas pruebas de laboratorio se utilizan en esta etapa de estudio; algunas de las más utilizadas son TTPA (tiempo de tromboplastina parcial activada), tiempo de coagulación Caolín (TCC), tiempo de protrombina diluida y tiempo de veneno de víbora Russell diluido (TVVRD).

Debido a que ningún ensayo es por sí solo 100% sensible, se recomienda hacer por lo menos una prueba adicional, idealmente que evalúen la cascada de la coagulación a distinto nivel; por ejemplo, evaluar la activación de la vía intrínseca (TTPA o TCC) y la activación directa del factor X (TVVRD).

– Etapa 2: Corresponde a la confirmación de la presencia de un inhibidor y la exclusión del déficit de factores de coagulación como los responsables del trastorno.

En términos prácticos consiste en la combinación del plasma del paciente con plasma normal en una relación 1:1 y se evalúa la influencia de este procedimiento en las pruebas de la coagulación. Si la alteración en las pruebas de coagulación detectadas en la etapa de *screening* se deben a déficit de factores de la coagulación, al mezclar el plasma del paciente con uno normal los tiempos se corrigen y alcanzan valores normales; en cambio, si es por actividad de anticoagulante lúpico no se corrige.

Numerosos métodos se han propuesto para la interpretación de esta etapa: el más utilizado corresponde al cálculo del índice de anticoagulante circulante.

– Etapa 3: Consiste en la confirmación de que la alteración es un inhibidor dependiente de fosfolípidos y que no está dirigido contra un factor específico de la coagulación.

Para esto se utiliza un exceso de fosfolípidos a través de un procedimiento que requiere neutralizar la actividad plaquetaria por medio de la lisis de éstas por acción de congelación/descongelación, lo que trae consigo la exposición de los fosfolípidos aniónicos de membrana en su superficie. Si existe actividad anticoagulante lúpica, los tiempos de coagulación se corrigen.

– Etapa 4: Descartar coagulopatías.

Para descartar la presencia de AL dos o más pruebas deben ser negativas. Pese a ser considerado el ensayo que mejor se correlaciona con trombosis y patología del embarazo, recientes estudios evidencian un 18,5% de falsos negativos y un 24% de falsos positivos; estos últi-

mos se deben a la contaminación con heparina, pacientes añosos y terapia anticoagulante; para disminuir el riesgo de falsos positivos por contaminación con heparina se recomienda medir el tiempo de trombina.⁽⁸⁾

Se recomienda no realizar estas pruebas si el paciente está recibiendo anticoagulante; sin embargo, si es necesario hacerlo es posible diluir la muestra con plasma normal a una relación 1:2 si el INR es menor a 3,5, teniendo en cuenta que la sensibilidad del ensayo disminuye. En pacientes con INR mayor no es posible realizar el examen.^(2, 8, 9, 10)

Un test positivo debe ser repetido a las 12 semanas para realizar el diagnóstico de SAF.

b) Anticuerpos anticardiolípidinas

Se detecta a través de un ELISA, ensayo que consiste en la detección de los anticuerpos IgG o IgM del suero diluido del paciente a través de su unión a cardiolípidinas fijadas en la placa en presencia de suero bovino. Detecta aquellos anticuerpos que se unen a la cardiolípina directamente y a aquellos que reconocen a la β_2 GPI bovina unida a la cardiolípina. Existen algunos *kits* que usan β_2 GPI humana en vez de la bovina.

Los anticuerpos se expresan en unidades internacionales GPL (para IgG) y MPL (para IgM). Se considera positiva para SAF la presencia de títulos altos por un período prolongado (más de 12 semanas).⁽⁸⁾

Este examen se considera un ensayo con alta sensibilidad pero baja especificidad.^(1, 8, 9)

c) Anticuerpos anti β_2 GPI

ELISA que detecta anticuerpos dirigidos contra β_2 GPI nativa. En teoría este test debiera detectar la gran proporción de anticuerpos clínicamente relevantes en SAF, pero en la práctica no es así; esto puede ser explicado por la falta de estandarización de la técnica y la presencia de anticuerpos anti β_2 GPI no patogénicos.⁽⁸⁾

Tanto aL, la detección aCL y anti β_2 GPI han mostrado una variable pero mediocre correlación con trombosis en estudios prospectivos; un gran problema en la actualidad es que los ensayos utilizados para detectar anticuerpos antifosfolípidos no son lo suficientemente específicos como para predecir trombosis ni morbilidad relacionada con el embarazo.^(1, 8)

El corolario de distintas investigaciones señala que pacientes con AL (+) y ELISA anti β_2 GPI (+) poseen una mayor probabilidad de tener una mayor proporción de anticuerpos de alta avidéz que reconocen la β_2 GPI que aquellos pacientes que poseen un ELISA anti β_2 GPI (+) solo. Esto explica la mayor relación con trombosis en pacientes que poseen ambas pruebas positivas al ser comparadas con cada prueba por sí sola.^(1, 8)

INMUNOPATOGENIA

Predisposición genética

Pacientes con SAF poseen un factor genético predisponente, y se postula que en un 10% de los casos de SAF pueden intervenir factores de transmisión hereditaria. Numerosos estudios avalan esta teoría: la concordancia de la enfermedad en gemelos, agrupación familiar, aumento de la frecuencia en ciertos grupos étnicos y el aumento de ciertos alelos HLA en estos pacientes.⁽³⁾

Algunos genes que se han planteado como factores predisponentes son los polimorfismos del gen de la β_2 GPI y determinados alelos HLA, como HLA DRB1*14, HLA DR *07, HLA DR*4, Alelos C4 nullos.⁽¹¹⁾

Factor ambiental

Algunos agentes infecciosos, fármacos y neoplasias se asocian a la presencia de aPL; sin embargo, es necesario dilucidar su relevancia clínica.^(3, 4)

Origen aPL

La génesis de los aPL en el SAF y sus especificidades antigénicas no se conocen con exactitud. Análisis de células T, HLA clase II y subclases de IgG sugieren un rol importante del linfocito T en la patogénesis de la enfermedad y en la inducción de la producción de autoanticuerpos por la célula B.

La ausencia de fosfolípidos aniónicos en la superficie celular asociado a la aparente ausencia de reactividad de aPL con células intactas sugieren como requisito para la noxa mediada por aPL una perturbación de la integridad de la membrana celular. Se esbozan cuatro mecanismos propuestos en la producción de autoanticuerpos en SAF; el primer modelo se correlaciona con un defecto del *clearance* de células apoptóticas, y esto generaría una mayor masa celular que expondría sus fosfolípidos aniónicos en su superficie a los cuales se unirían proteínas plasmáticas, destacando la β_2 GPI, generando en individuos susceptibles la producción de autoanticuerpos. La segunda hipótesis señala al mimetismo molecular como fuente de los aPL, particularmente anticuerpos anti β_2 GPI, pero su rol en SAF es tema de debate. El tercer modelo plantea un rol de los clones CD4 autorreactivos; los aPL son principalmente linfocitos IgG₂, pero muestran algún grado de maduración de afinidad, lo que hace pensar una influencia T en la génesis. Adicionalmente en pacientes con SAF se han identificado clones CD4 dirigidos contra β_2 GPI, y estudios *in vitro* señalan la existencia de un reconocimiento antígeno específico de β_2 GPI por los CD4 que induce su activación, siempre y cuando la β_2 GPI esté unida a fosfolípidos (permite la expresión de

antígenos ocultos). La estimulación de linfocitos B para la génesis de autoanticuerpos *in vivo* está mediada por CD40-CD40L e IL-6. El último modelo propuesto es la hipótesis de TLR; se piensa que la β_2 GPI oxidada puede unirse a la célula dendrítica al interactuar con TLR4 e inducir su maduración; adicionalmente la CPA procesa la β_2 GPI y presenta antígenos ocultos al linfocito CD4 autorreactivo, y de esta forma permite activar a linfocitos e inducir una respuesta Th1, el cual es capaz de activar a linfocitos B autorreactivos.⁽¹²⁾

Mecanismos inmunopatogénicos de la trombosis

La regulación de la hemostasia es compleja y ocurre en distintos niveles; destaca el rol de células endoteliales y plaquetas, así como de la cascada de la coagulación y fibrinólisis. Existe evidencia actual que señala la habilidad de aPL de interferir en todos los niveles.⁽¹³⁻¹⁵⁾ (Figura 2).

i) Aumento de la resistencia de anexina A5

Se ha postulado que los anticuerpos antifosfolípidos confieren un aumento de la resistencia a la capacidad anticoagulante de la anexina A5.⁽⁴⁾

La anexina A5 circula en bajas concentraciones plasmáticas; cuando las plaquetas u otro tipo celular se activa exponen sus fosfolípidos cargados negativamente en su superficie, la anexina se une a ellos y previene la unión de

los factores de la coagulación y de esta forma previene su activación. Los anticuerpos antifosfolípidos podrían estimular procesos trombotogénicos al competir con la anexina A5 por los sitios de unión en las plaquetas activadas y de esta forma disminuir su capacidad anticoagulante.⁽⁴⁾

ii) Aumento de la resistencia de la proteína C

Se ha postulado como causa de SAF el aumento de la resistencia a la proteína C inducida por los anticuerpos antifosfolípidos en forma Factor V Leiden independiente. Los posibles mecanismos por los cuales los anticuerpos antifosfolípidos inhibirían las propiedades anticoagulantes de la proteína C serían dos: a través de la competencia por los sitios de unión a fosfolípidos en la superficie celular o al inducir una disrupción del complejo proteína C activada.⁽¹⁾

La proteína C es una serinoproteasa plasmática dependiente de vitamina K que en presencia del complejo trombina/trombomodulina en la superficie endotelial se activa e inactiva al factor Va y al factor VIIIa. En presencia de cofactores como proteína S y factor V la proteína C activada adquiere su máxima eficacia en inactivar al factor V y VIII.

Este fenómeno se asocia a la presencia de anticuerpos anti- β_2 GPI así como a otros anticuerpos antifosfolípidos (complejo proteína C/fosfolípido, proteína S/fosfolípido y contra trombomodulina); clínicamente se correlaciona con la presencia de trombosis venosa y en menos medida con trombosis arterial.^(1, 5)

iii) Otros

– Aumento de las concentraciones del Factor Von Willebrand

El aumento de este factor se relaciona con un aumento de su liberación por la célula endotelial. Esto favorecería la adhesión plaquetaria a la pared vascular, lo cual aumenta el riesgo de trombosis y disminuye el número de plaquetas circulantes.⁽¹³⁾

– Alteración en la función de protrombina y trombina

El resultado final de la vía extrínseca e intrínseca de la coagulación es la conversión de protrombina a trombina. Pacientes con SAF poseen anticuerpos dirigidos contra ambas moléculas; el rol *in vitro* de los anticuerpos dirigidos contra la protrombina es anticoagulante mientras que su rol procoagulante *in vivo* es tema de discusión. Los anticuerpos antitrombina estabilizarían esta molécula, evitando su inactivación y favoreciendo la trombosis.⁽¹³⁾

– Aumento del factor tisular

El factor tisular es el principal iniciador de la vía extrínseca de la coagulación; se ha visto que se encuentra sobreexpresado en personas con SAF, probablemente debido al aumento de la liberación de éste por las células endoteliales y monocitos.⁽¹³⁾

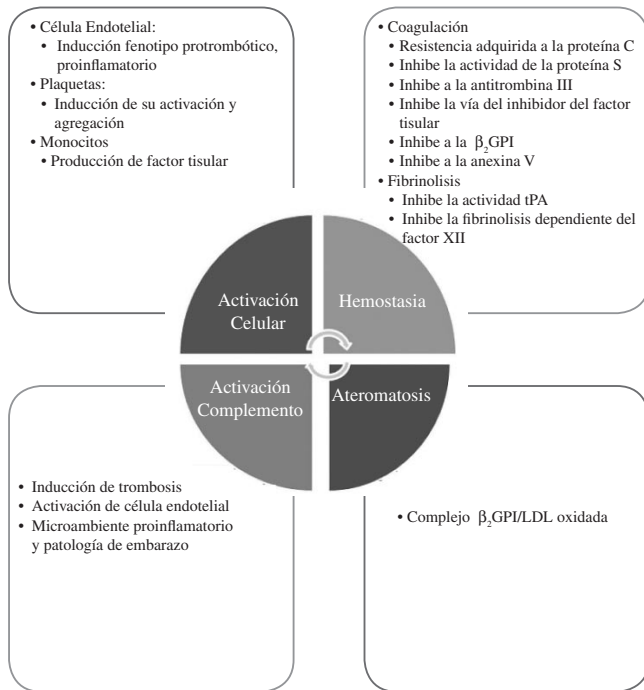


Figura 2. Mecanismos involucrados en trombosis. Adaptado de Espinosa *et al.* Arthritis Research and Therapy 2008; 10:230-238.

– Defectos en fibrinolisis

Pacientes con SAF poseen anticuerpos dirigidos contra la anexina A2, contra el activador tisular del plasminógeno y contra la plasmina. Los anticuerpos anti anexina A2 ejercen un rol procoagulante al inhibir el proceso de fibrinolisis en la superficie endotelial, puesto que la función de la anexina A2 (colocalizar el activador tisular del plasminógeno con el plasminógeno catalizando la generación de plasmina) se ve interrumpida.⁽¹²⁾

Rol del complemento en trombosis

Se ha visto que pacientes con SAF y fenómenos isquémicos cerebrales poseen un aumento de los productos del complemento activado en plasma al ser comparados con aquellos pacientes no SAF con fenómenos isquémicos.⁽¹²⁾

Modelos animales han evidenciado que al inhibir por medio de anticuerpos monoclonales el complemento a nivel de C3, C5 y C5a disminuía la trombosis inducida por aPL, lo cual sugiere un rol de la activación del complemento en la patogenia de la trombofilia en SAF. La activación del complemento generaría anafilotoxinas que activarían a plaquetas y células endoteliales, estimulando un ambiente inflamatorio y procoagulante.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

En pacientes con SAF los aPL tienden a ser de isotipo IgG, aunque también poseen IgM e IgA. Las subclases de IgG que se han relacionado corresponden a la IgG₁, IgG₂ e IgG₄, siendo la IgG₂ la subclase más frecuente. La IgG₂ e IgG₄ poseen una débil habilidad para activar la vía clásica del complemento, por lo que es necesario considerar otros mecanismos, como la activación de la vía alterna.⁽¹²⁾

Eventos celulares

i) Plaquetas

Las plaquetas juegan un rol importante en la coagulación, pues proporcionan proteínas procoagulantes y una superficie celular procoagulante, caracterizada por la exposición de fosfolípidos aniónicos. Existe actualmente un cuerpo de evidencia que sugiere que parte de la patogenia de SAF incluye efectos de aPL en plaquetas.⁽¹³⁾

Pacientes con SAF poseen un aumento de la activación plaquetaria que es mediada por aPL en forma directa, particularmente por anticuerpos anti β_2 GPI que reconocen como receptor a ApoER2' (pertenece a la familia de los receptores de LDL) o a la subunidad GPIb α del receptor GPIb/IX/V que se encuentran en la superficie plaquetaria. Frente a un estímulo submáximo se induce la expresión de fosfolípidos aniónicos y de ApoER2'; la unión de anti β_2 GPI a β_2 GPI resulta en la dimerización de ésta y la sub-

secuente unión a ApoER2' por medio del dominio V; esto activa señales intracelulares que inducen la activación plaquetaria, permitiendo su adhesión a colágeno, agregación y la liberación de mediadores.⁽¹³⁾

ii) Célula endotelial

En condiciones normales las células endoteliales juegan un rol importante en la hemostasia ayudando a mantener el flujo sanguíneo por medio de distintos mediadores que inhiben la coagulación; sin embargo, bajo ciertos estímulos el fenotipo cambia y promueve un rol procoagulante. Los aPL promueven el cambio a un fenotipo proinflamatorio/procoagulante y lo hacen a través del reconocimiento de β_2 GPI; al igual que en las plaquetas, estudios *in vivo* han mostrado la necesidad de un factor preestimulante subóptimo.⁽¹²⁾

La anexina A2 y TLR2/4 cumplen un rol importante en la activación de la célula endotelial al interactuar con el complejo anti β_2 GPI/ β_2 GPI en la superficie endotelial, permitiendo su activación, probablemente por mecanismo *cross-linking* y la transmisión de señales intracelulares que inducirán sobreexpresión de moléculas de adhesión como E-selectina, ICAM-1, VCAM-1; estimulación de la secreción de citoquinas proinflamatorias como IL-1 e IL-6; estimulación del metabolismo de la prostaciclina, y aumenta la expresión del factor tisular.^(1, 12, 13)

iii) Monocitos

La anexina A2 se ha asociado a la activación de monocitos mediada por anticuerpos antifosfolípidos, probablemente en relación a β_2 GPI; una vez activado el monocito libera factor tisular y varias citoquinas proinflamatorias. El receptor celular relevante en esta respuesta aún no ha sido determinado.⁽¹²⁾

SAF y aterosclerosis

Datos indirectos de estudios en animales *in vitro* apoyan la hipótesis de que los aPL aceleran el desarrollo de ateromas, aunque otros autores no han encontrado correlación.

Una posible explicación es que β_2 GPI se une al LDL oxidado; el complejo formado es reconocido por anticuerpos anti β_2 GPI que favorece la fagocitosis de LDL oxidado por los macrófagos *in vitro*.⁽¹³⁾

Mecanismos inmunopatogénicos de la morbilidad durante el embarazo

En el embarazo la trombofilia provocada por los mecanismos protrombóticos señalados anteriormente no son la única explicación de morbilidad; se ha visto que además existe un defecto en la placentación, pues estudios *in vitro* evidencian una alteración en la maduración

e invasión de la célula trofoblástica mediada por aPL, particularmente anticuerpos anti β_2 GPI, que al reconocer a β_2 GPI en la célula trofoblástica, inhibe la síntesis de gonadotropina coriónica.^(12, 13)

Durante los últimos años ha surgido evidencia del rol del complemento como fuente de los estímulos inflamatorios que determinarán injuria fetal y placentaria; más aún, se postula que las complicaciones durante el embarazo son iniciadas por mecanismos inflamatorios más que trombóticos.⁽¹⁶⁾

Durante la diferenciación trofoblástica, fosfatidilserina es externalizada en la superficie celular, siendo un potencial blanco de los aPL. Se postula que los aPL se unen al trofoblasto y producen una sobreestimulación del complemento por medio de la vía clásica; esto supera la capacidad inhibitoria local de las proteínas regulatorias del complemento, permitiendo el influjo de células inflamatorias gracias a las anafilotoxinas, principalmente C5a, que atrae y activa a monocitos y eutróficos, permitiendo la liberación de mediadores inflamatorios tales como enzimas proteolíticas, citoquinas y radicales libres con el posterior daño de la unidad feto-placentaria. Adicionalmente, la activación de la vía alterna amplifica esta respuesta inflamatoria.^(16, 17)

En modelos animales se ha visto que el bloqueo de la cascada del complemento evita las pérdidas y la restricción del crecimiento fetal. La vía involucrada en forma inicial es la vía clásica, puesto que modelos animales mostraron que los fragmentos $F(ab')_2$ de los aPL no inducen morbilidad durante el embarazo.^(16, 17)

Se ha demostrado que la interacción de C5a con su receptor (C5aR) es la responsable de las pérdidas, pues esta interacción aumenta la liberación de TNF e induce la expresión de factor tisular en neutrófilos maternos. El TNF posee efectos citotóxicos directos en las células trofoblásticas y activa células del sistema inmune.^(16, 17)

CONCLUSIONES

SAF continúa siendo en muchos aspectos una enfermedad poco conocida, a pesar de la intensa investigación que se ha realizado en los últimos años. Esto se debe en gran medida a la poca fiabilidad de las pruebas diagnósticas de laboratorio utilizadas en la detección de anticuerpos antifosfolípidos, lo que conlleva una pobre correlación entre la clínica/marcadores serológicos, y la falta de claridad respecto a la inmunopatogenia del síndrome.

En la medida que exista una mejor comprensión de la inmunopatogenia nuevas orientaciones terapéuticas podrán desarrollarse.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Laat B, Mertens K, Groot P. Mechanisms of disease: antiphospholipid antibodies – from clinical association to pathologic mechanism. *Nat Clin Prac Rheum* 2008; 4:192-199.
2. Levine J, Branch W, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346:752-763.
3. Asherson R, Cervera R. Antiphospholipid antibodies and infections. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:388-393.
4. Orts, Zúñiga, Orera. Actualización del síndrome antifosfolípido. *Med Clin (Barc)* 2003; 121(12):459-71.
5. Roubey R. Immunology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Arthritis Rheum* 1996; 39(9):1444-1454.
6. Pennings M. Platelets express three different splice variants of ApoER2 that are all involved in signaling. *J Thromb Haemost* 2007; 5:1538-44.
7. Lockshin M. Update on Antiphospholipid Syndrome. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases* 2008; 66:195-197.
8. Giannakopoulos B, Passam F, Ioannou Y, Krilis SA. How we diagnose the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2009 (Jan 29); 113(5):985-94.
9. Devreese K, Hoylaerts M. Laboratory diagnosis of antiphospholipid syndrome: a plethora of obstacles to overcome. *Eur J Haematol* 2009; 83:1-16.
10. Miyakis S, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2006; 4:295-306.
11. Hudson N. Familial antiphospholipid syndrome and HLA-DRB gene associations. *Arthritis Rheum* 1997 (Oct); 40(10):1907-8.
12. Giannakopoulos B, et al. Current concepts on the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2007; 109:422-430.
13. Young M. Antiphospholipid syndrome: multiple mechanisms. *Clin Exp Immunol* 2004; 136:393-401.
14. Espinosa G, Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Arthritis Res Ther* 2008; 10:230-238.
15. Salmon J, Groot P. Pathogenic role of antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2008; 17:406-411.
16. Salmon J, Girardi G, Lockshin M. The antiphospholipid syndrome as a disorder initiated by inflammation: implications for the therapy of pregnant patients. *Nat Clin Prac Rheum* 2007; 3:140-146.
17. Salmon J, Girardi G. Antiphospholipid antibodies and pregnancy loss: a disorder of inflammation. *J Reprod Immunol* 2008; 77:51-56.