



FACULTADE DE MEDICINA  
E ODONTOLOXÍA

## Traballo de fin de grao

**Revisión sistemática sobre liñas de tratamento e investigación no síndrome antifosfolípido.**

**Revisión sistemática sobre líneas de tratamento e investigación en el síndrome antifosfolípido.**

**Systematic review on treatment and research approaches in antiphospholipid syndrome.**

**Autor:** David Vázquez Santos.

**Titora:** María del Pilar Fernández Rodríguez.

**Departamento:** Farmacología, Farmacia e Tecnoloxía Farmaceutica.

Xullo 2023



## Resumo

**Obxectivos:** O obxectivo principal deste traballo foi realizar unha revisión da literatura sobre novas liñas de tratamento e investigación no síndrome antifosfolípido (SAF) que poidan levar a novas estratexias terapéuticas e avaliar que vantaxes presentarían con respecto ao tratamento actual.

**Métodos:** Realizouse unha busca nas bases de datos Medline (PubMed) e Scopus. Incluíronse artigos relacionados coas novas terapias en pacientes con SAF.

**Resultados:** Incluíronse un total de 17 estudos que abarcan os diferentes plans terapéuticos no SAF como posibles estratexias no tratamento desta enfermidade.

**Discusión:** Diferentes investigacións sobre os novos tratamentos que poderían utilizarse no SAF aínda están en fases moi iniciais como para recomendar o seu uso. Pero moitos deles propoñen escenarios moi prometedores no manexo desta enfermidade. Novas investigacións e ensaios clínicos axudarán a establecer o papel que poden desempeñar estes novos fármacos ou tratamentos.

**Palabras chave:** síndrome antifosfolípido (SAF), tratamento, terapia, investigación, revisión.

## Resumen

**Objetivos:** El objetivo principal de este trabajo ha sido hacer una revisión de la literatura sobre nuevas líneas de tratamiento e investigación en el síndrome antifosfolípido (SAF) que puedan dar lugar a nuevas estrategias terapéuticas y valorar qué ventajas presentarían con respecto al tratamiento actual.

**Métodos:** Se realizó una búsqueda en las bases de datos Medline (PubMed) y Scopus. Se incluyeron artículos relacionados con las nuevas terapias en pacientes con SAF.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 17 estudios que abarcan los diferentes planes terapéuticos en el SAF como posibles estrategias en el tratamiento de dicha enfermedad.

**Discusión:** Diferentes investigaciones sobre los nuevos tratamientos que podrían utilizarse en el SAF están todavía en fases muy precoces como para recomendar su uso. Pero muchas de ellas plantean escenarios muy prometedores en el manejo de esta enfermedad. Nuevas investigaciones y ensayos clínicos ayudarán a establecer el papel que pueden desempeñar estos nuevos fármacos o tratamientos.

**Palabras clave:** síndrome antifosfolípido (SAF), tratamiento, terapia, investigación, revisión.

## **Abstract**

**Objectives:** The main objective of this work has been to conduct a literature review on new treatment and research approaches in antiphospholipid syndrome (APS) that could lead to new therapeutic strategies. Additionally, it aims to assess the potential advantages of these approaches compared to current treatment methods.

**Methods:** A search was conducted in the Medline (PubMed) and Scopus databases. Articles related to new therapies in patients with APS were included.

**Results:** A total of 17 studies were included, covering various therapeutic plans in APS as potential strategies for the treatment of this disease.

**Discussion:** Different investigations on new treatments that could be used in APS are still in very early stages to recommend their use. However, many of them propose highly promising scenarios in the management of this disease. Further research and clinical trials will help establish the role that these new drugs or treatments can play.

**Keywords:** antiphospholipid syndrome (APS), treatment, therapy, research, review.



# Índice

Índice de abreviaturas.....	8
1.Introducción.....	9
1.1. Definición.....	9
1.2. Epidemiología.....	9
1.3. Etiología.....	9
1.4. Fisiopatología.....	10
1.5. Manifestaciones clínicas.....	11
1.6. Diagnóstico.....	14
1.7. Tratamiento.....	14
1.7.1. Recomendaciones de tratamiento.....	15
1.7.2. Recomendaciones de tratamiento en el embarazo.....	15
1.7.3. Recomendaciones de tratamiento en el SAF catastrófico.....	17
1.8. Pronóstico.....	18
2. Objetivos.....	19
3. Métodos.....	20
3.1. Estrategia de búsqueda.....	20
3.1.1. Filtros.....	20
3.2. Criterios de inclusión.....	20
3.3. Criterios de exclusión.....	20
4. Resultados.....	21
4.1. Los ACOD en el SAF.....	24
4.2. Vitamina D.....	28
4.3. Complemento.....	28
4.4. Anticuerpos anti-β2GP1.....	30
4.5. Interferones tipo I (IFN-I).....	31
4.6. Otros fármacos biológicos.....	32
4.7. Células y mecanismos celulares en el SAF.....	32
4.8. Genética y epigenética.....	35
5. Discusión.....	37
6. Conclusiones.....	39
7. Bibliografía.....	40
Agradecimientos.....	42

## Índice de abreviaturas

**β2GP1:** beta-2 glicoproteína 1.

**AAF:** anticuerpos antifosfolípido.

**AAS:** ácido acetil salicílico.

**aCL:** anticuerpos anticardiopina.

**ACV:** accidente cerebrovascular.

**ACOD:** anticoagulantes orales de acción directa.

**AL:** anticoagulante lúpico.

**AVK:** antagonista de la vitamina K.

**DNMT:** *DNA methyltransferase*.

**FRCV:** factores de riesgo cardiovascular.

**HLA:** *human leukocyte antigen*.

**HBPM:** heparina de bajo peso molecular.

**IFN:** interferón.

**IGIV:** inmunoglobulinas intravenosas.

**IL:** interleucina.

**INR:** *international normalized ratio*.

**ISTH:** *International Society on Thrombosis and Haemostasis*.

**LES:** lupus eritematoso sistémico.

**mTOR:** *mammalian target of rapamycin*.

**NET:** *neutrophil extracellular traps*.

**NADPH:** nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido.

**NLRP3:** *NOD-like receptor family pyrin domain containing 3*.

**PRISMA:** *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses*.

**ROS:** *Reactive oxygen species*.

**SAF:** síndrome antifosfolípido.

**TNF:** *Tumor necrosis factor*.

**TLR:** *Toll-like receptor*.

**VEGF:** *Vascular endothelial growth factor*.

# 1. Introducción

## 1.1. Definición

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una trombofilia adquirida mediada por autoanticuerpos dirigidos contra proteínas de unión a los fosfolípidos de las membranas celulares, que se caracteriza por un estado de hipercoagulabilidad, con desarrollo de eventos trombóticos tanto arteriales como venosos y/o morbilidad durante el embarazo.

Los anticuerpos asociados al SAF son el anticoagulante lúpico (AL), los anticuerpos anticardiolipina (aCL) y los anticuerpos contra  $\beta$ 2GPI (anti- $\beta$ 2GPI). (1)

Puede presentarse como una entidad aislada, en cuyo caso se denomina síndrome antifosfolípido (SAF) primario, o asociado a otras enfermedades reumatológicas, en especial al lupus eritematoso sistémico (LES). También existe una variante grave denominada síndrome antifosfolípido catastrófico, que se caracteriza por la presencia de múltiples trombosis en 3 o más territorios vasculares en un breve periodo de tiempo (días) y que es potencialmente letal. (2)

## 1.2. Epidemiología

Los anticuerpos antifosfolípidos (AAF) a títulos bajos están presentes en hasta el 10% de la población general, y entre moderados y altos en menos del 1% de la población. (3)

La incidencia se calcula en casi 5 casos por 100.000 por año y su prevalencia aumenta con la edad. (1)

Entre el 10 y el 40% de los pacientes con LES y sobre el 20% de pacientes con artritis reumatoide presentan positividad para AAF, sin embargo, la incidencia es relativamente baja en estos grupos. (3)

## 1.3. Etiología

El antígeno principal al que se unen los AAF es la  $\beta$ 2GP1 que es un miembro de la familia de proteínas de control del complemento. En condiciones fisiológicas participaría en la eliminación de células apoptóticas y como un anticoagulante natural.

En modelos animales se ha demostrado que la inmunización tanto activa como pasiva con péptidos tanto víricos como bacterianos, así como con  $\beta$ 2GP1 heteróloga inducen la producción de anticuerpos antifosfolípido y eventos trombóticos. Estos datos sugieren que algunas infecciones podrían inducir en personas susceptibles la producción de AAF por un mecanismo de mimetismo molecular. Estos AAF son capaces de aumentar la expresión del receptor de tipo Toll 7 perpetuando y amplificando la respuesta inmune.

Sin embargo, AAF inducidos por infecciones (*Treponema*, *Borrelia burgdorferi*, VIH, parásitos...) o por algunos medicamentos (clorpromazina, procainamida, fenitoína...) son independientes de  $\beta$ 2GP1.

Niveles bajos de AAF podrían aparecer en condiciones normales. Una de sus funciones podría ser participar en la eliminación de lípidos oxidados. (3)

#### **1.4. Fisiopatología**

Los mecanismos propuestos para explicar la trombosis y la lesión de la placenta se muestran en la Figura 1.

El evento inicial es la activación o apoptosis de las plaquetas, las células endoteliales o los trofoblastos, durante la cual la fosfatidilserina (un fosfolípido de membrana con carga negativa, presente en la capa interna de la bicapa lipídica) migra a la capa externa, que en condiciones normales presenta carga neutra.

Después la  $\beta$ 2GP1 dimérica circulante se une a la fosfatidilserina (seguramente a través del receptor apoER2, la anexina A2 o un receptor tipo Toll (TLR)) y posteriormente los AAF se unen a la  $\beta$ 2GP1, activando el complemento y produciendo C5a, que ocasiona el reclutamiento y la activación de monocitos, polimorfonucleares y plaquetas, que liberan mediadores proinflamatorios como el TNF, y además inicia señales intracelulares que inducen la expresión del factor tisular y de moléculas de adhesión. Estas sustancias causan la agregación plaquetaria y los eventos trombóticos.

Los receptores apoER2 también inhiben la sintetasa de óxido nítrico endotelial, favoreciendo así la adhesión leucocitaria y la trombosis.

En la placenta, los anticuerpos antifosfolípido infrarregulan la expresión del transductor de señal de los trofoblastos y del activador de la transcripción 5 (Stat-5), por lo que se reduce la producción de prolactina placentaria y del factor de crecimiento similar a la insulina  $\beta$ -1.

Todo ello provoca efectos negativos sobre los procesos necesarios para el establecimiento de la función placentaria normal como son la formación del sincitiotrofoblasto, la migración del trofoblasto, la invasión y apoptosis placentaria. (3)

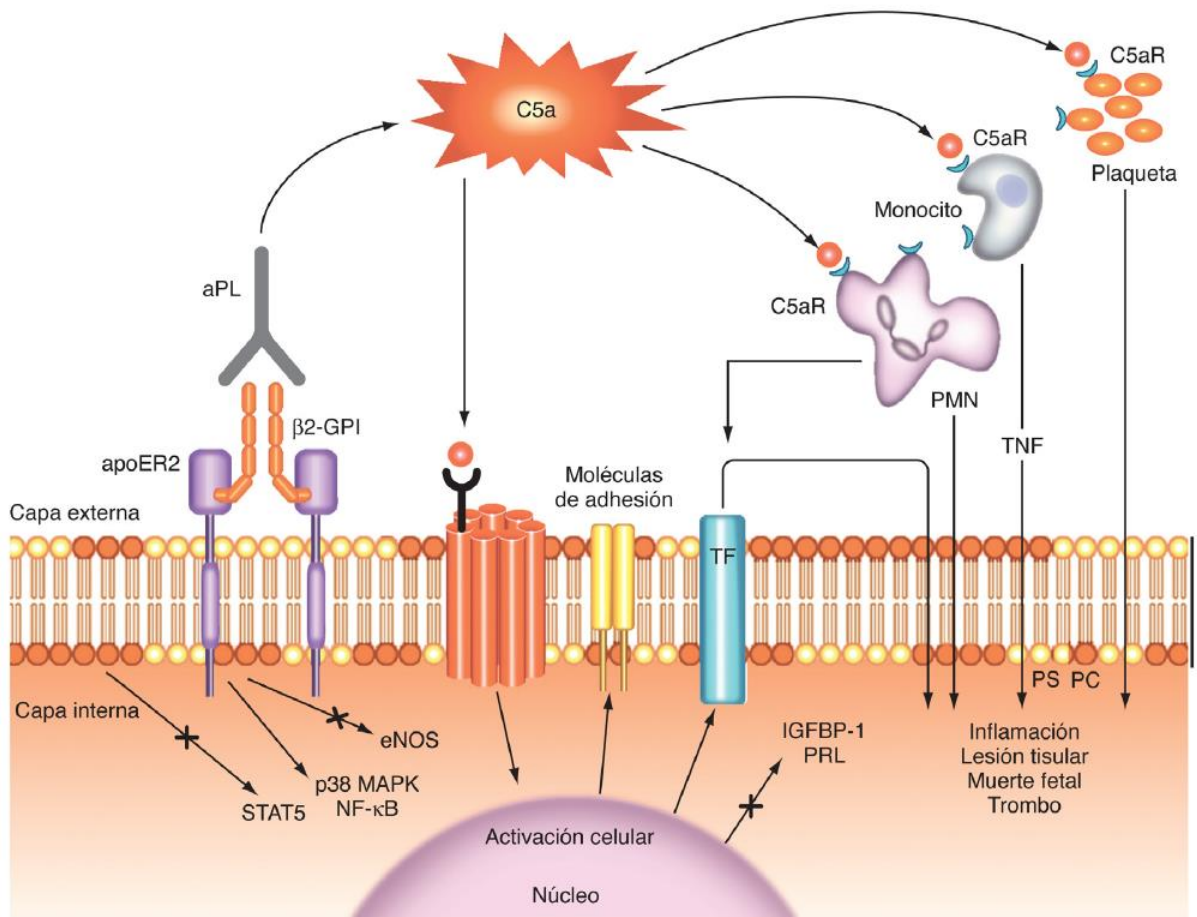
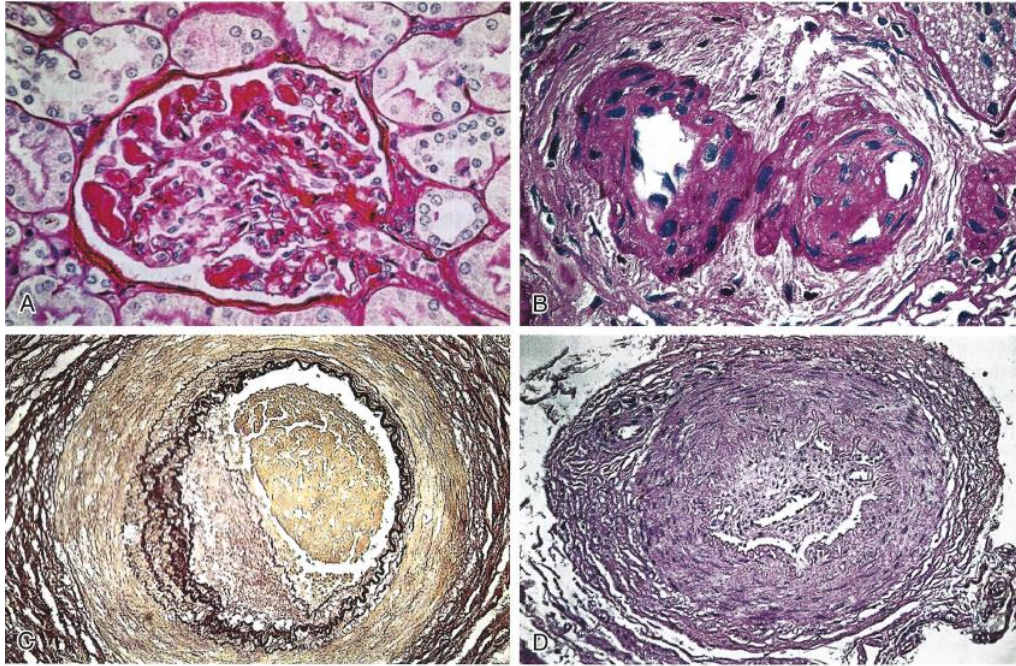


Figura 1. Mecanismos propuestos para explicar la trombosis y la lesión placentaria. (3)

### 1.5. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas son la expresión de la trombosis tanto venosa como arterial, de los abortos repetidos o de ambos. Las trombosis (Figura 2), excepto por su gravedad, recurrencia, localizaciones inusuales y la juventud de los pacientes, no se diferencian de las atribuibles a otras causas.



**Figura 2.** Microangiopatía trombótica renal en el SAF. **A.** Biopsia renal de una mujer de 35 años con SAF primario, microhematuria y proteinuria no nefrótica. El glomérulo contiene microtrombos y luces capilares ocluidas, y es evidente la tumefacción endotelial. **B.** La arteria renal pequeña del mismo paciente contiene un trombo organizado, con recanalización y arterioesclerosis (ácido peryódico de Schiff,  $\times 100$ ). **C.** Muestra de necropsia de un hombre de 45 años con SAF primario. Obsérvense el trombo en varios estadios de organización, la lámina elástica intacta con reduplicación focal y el engrosamiento medial (tinción de Verhoeff,  $\times 100$ ). **D.** Arteria periférica de tamaño mediano del mismo paciente. Obsérvense el trombo organizado con recanalización, el engrosamiento fibrointimo acentuado, la hipertrofia medial y la estenosis extrema de la luz (hematoxilina y eosina,  $\times 75$ ). (3)

Las manifestaciones de las trombosis venosas incluyen la trombosis venosa superficial y profunda, lívido reticularis, trombosis de la vena retiniana, embolia pulmonar, etc.

Las manifestaciones arteriales incluyen apoplejía, ataque isquémico transitorio, infarto de miocardio y otros órganos como bazo, páncreas o glándulas suprarrenales, oclusión de la arteria retiniana, necrosis avascular de los huesos, etc.

Las manifestaciones obstétricas incluyen pérdidas fetales, preeclampsia y eclampsia. (3)

En la Tabla 1 se muestran las manifestaciones junto al porcentaje de aparición.

MANIFESTACIÓN	PORCENTAJE
<b>Trombosis venosas y consecuencias</b>	
Trombosis venosa profunda	39
Livedo reticular	24
Embolia pulmonar	14
Tromboflebitis superficial	12
Trombosis en otros sitios	11
<b>Trombosis arterial y consecuencias</b>	
Apoplejía	20
Engrosamiento y disfunción de válvulas cardíacas, vegetaciones de Libman-Sacks o ambos trastornos	14
Episodio isquémico transitorio	11
Isquemia del miocardio (infarto o angina) o trombosis en la derivación coronaria	10
Úlceras de extremidades inferiores, gangrena de dedos o ambas alteraciones	9
Trombosis arterial de las extremidades	7
Trombosis de arteria retiniana y amaurosis fugaz	7
Isquemia de vísceras u órganos o necrosis avascular de huesos	6
Demencia por múltiples infartos	3
<b>Manifestaciones neurológicas de origen incierto</b>	
Migraña	20
Epilepsia	7
Corea	1
Ataxia cerebelosa	1
Mielopatía transversa	0.5
<b>Manifestaciones renales por otras causas (trombosis de arteria o vena renal o glomérulos; hiperplasia fibrosa de la íntima)</b>	
	3
<b>Manifestaciones osteoarticulares</b>	
Artralgias	39
Artritis	27
<b>Manifestaciones obstétricas (relacionadas con el número de embarazos)</b>	
Preeclampsia	10
Eclampsia	4
<b>Manifestaciones fetales (relacionadas con el número de embarazos)</b>	
Pérdida fetal precoz (<10 semanas)	35
Pérdida fetal tardía (≥10 semanas)	17
Parto prematuro entre los productos nacidos vivos	11
<b>Manifestaciones hematológicas</b>	
Trombocitopenia	30
Anemia hemolítica autoinmunitaria	10

**Tabla 1.** Manifestaciones clínicas del SAF. (1)

## 1.6. Diagnóstico

El diagnóstico se establece en base a la presencia de un criterio clínico y un criterio de laboratorio (como mínimo), incluso aunque coexistan otras causas de trombofilia.

- Los criterios clínicos son:
  - Trombosis venosas o arteriales en cualquier órgano o tejido.
  - En la mujer, complicaciones del embarazo:
    - Muerte de uno o más fetos morfológicamente normales después de la décima semana de gestación.
    - Uno o más partos prematuros antes de la semana 34 de gestación debido a preeclampsia grave, eclampsia o insuficiencia placentaria.
    - Tres o más abortos espontáneos consecutivos antes de la décima semana de gestación.
- Los criterios de laboratorio son:
  - Anticoagulante lúpico (AL): a títulos medios o elevados determinado según los criterios de la ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis).
  - Anticuerpos anticardiolipina (aCL): IgG y/o IgM a títulos medios o elevados determinados mediante ELISA.
  - Anticuerpos anti- $\beta$ 2GP1: IgG y/o IgM a títulos medios o elevados determinados mediante ELISA.

La prueba de laboratorio debe ser positiva en 2 o más ocasiones separadas entre sí al menos 12 semanas.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con otras causas hereditarias o adquiridas de trombofilia, anemia hemolítica autoinmune y trombocitopenia. (1)

## 1.7. Tratamiento

Actualmente la anticoagulación es el único tratamiento eficaz. Se puede utilizar heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular (HBPM) o antagonistas de la vitamina K (warfarina o acenocumarol), pudiendo asociarse en ocasiones dosis bajas de ácido acetil salicílico (AAS). El objetivo es conseguir un INR (*international normalized ratio*) entre 2 y 3. (1)

Los glucocorticoides no son eficaces para el SAF primario, pero se pueden usar para tratar los síntomas de otras enfermedades reumatológicas en el SAF secundario.

La anticoagulación se inicia con heparina junto con un antagonista de la vitamina K (AVK) hasta conseguir el INR deseado, momento en el cual se retira la heparina. (3)

Actualmente el uso de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) queda restringido a pacientes que presentan alergia a los AVK y/o dificultad para mantener con estos el INR en el rango terapéutico en caso de trombosis venosa y bajo riesgo trombótico. (2)

### 1.7.1. Recomendaciones de tratamiento

En la Figura 3 se puede ver el algoritmo terapéutico para pacientes con AAF positivos.

En personas que están asintomáticas en las que de manera casual aparece positividad moderada o baja para AAF la recomendación es no tratar. Se puede utilizar un tratamiento profiláctico con HBPM si se prevé una situación de alto riesgo embólico (reposo en cama prolongado, cirugía...). También se deben controlar los FRCV (2). En el caso de que los AAF aparezcan muy elevados se puede antiagregar con dosis bajas de AAS (3).

En personas con positividad para AAF y trombosis previas el tratamiento se basa en anticoagular. Se comienza con HBPM y se continua con acenocumarol con un objetivo de INR entre 2 y 3. Existe controversia en caso de que la trombosis sea arterial sobre si la anticoagulación debería ser más intensa (INR 3-4) y si debería realizarse con antiagregación, anticoagulación o con ambas (2).

En el caso de SAF trombótico refractario al tratamiento se recomienda asociar AAS, hidroxycloerquina o estatinas.

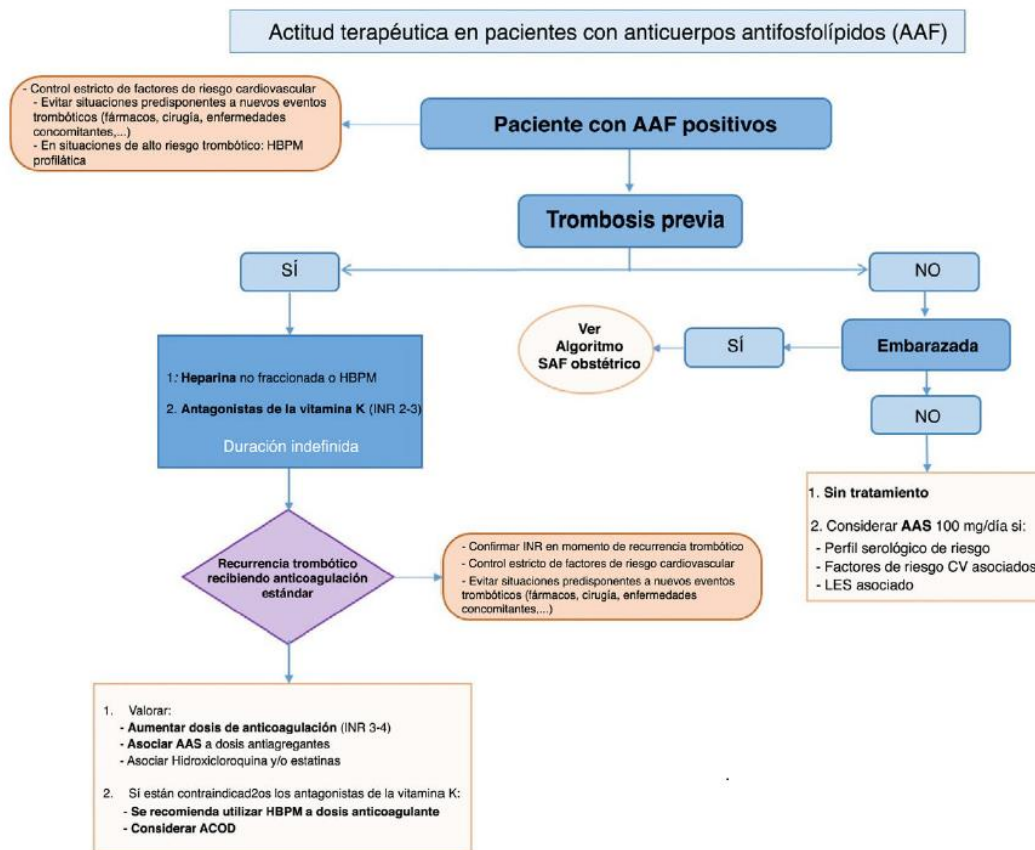


Figura 3. Algoritmo terapéutico en pacientes con AAF. (2)

### 1.7.2. Recomendaciones de tratamiento en el embarazo

En la Figura 4 se puede ver el algoritmo terapéutico para pacientes con SAF obstétrico.

Durante el embarazo no se pueden utilizar AVK (al menos durante el primer trimestre) porque son teratogénicos. Pueden provocar alteraciones óseas, anomalías del sistema nervioso

central (atrofia del nervio óptico, microcefalia, retraso mental, espasticidad e hipotonía) y aborto espontáneo.

En mujeres con SAF obstétrico que quieran quedarse embarazadas se aconseja AAS a dosis bajas como profilaxis preconcepcional y que se mantenga durante todo el embarazo. En cuanto se confirme la gestación se recomienda añadir HBPM durante todo el embarazo individualizando la dosis en función del riesgo de cada mujer.

Si fuese un SAF obstétrico refractario al tratamiento se recomienda añadir hidroxiclороquina con o sin prednisona. Y como última opción y en ausencia de respuestas a los demás tratamientos inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) y plasmaféresis.

En el caso de presentar datos de insuficiencia placentaria se debe añadir pravastatina.

Una vez finalizado el embarazo si la mujer ha tenido trombosis previa se recomienda reintroducir el AVK. Si no ha tenido trombosis previa se recomienda utilizar HBPM entre 6 y 12 semanas y después individualizar según el riesgo de cada paciente. (4)

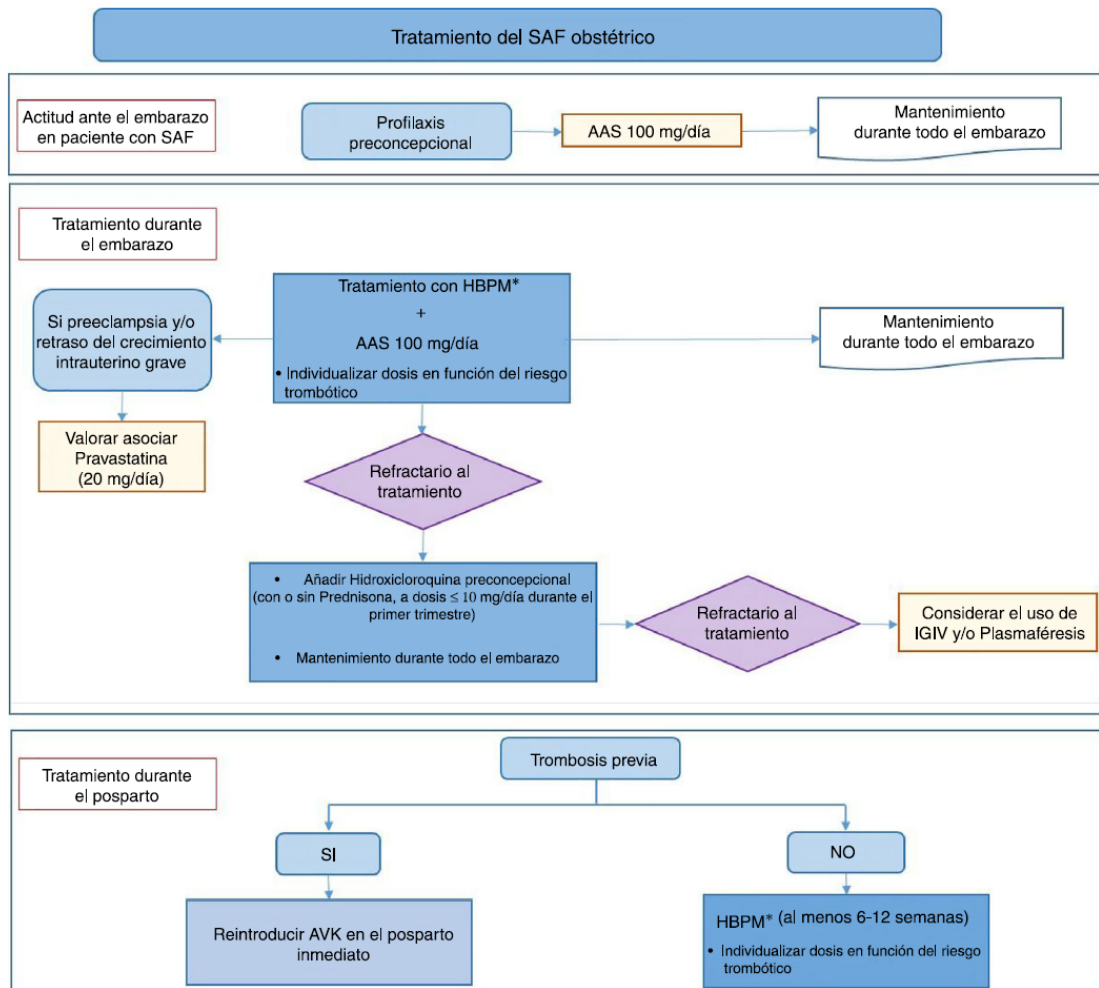


Figura 4. Algoritmo terapéutico del SAF obstétrico. (4)

### 1.7.3. Recomendaciones de tratamiento en el SAF catastrófico

En la Figura 5 se puede ver el algoritmo terapéutico para pacientes con SAF catastrófico.

La identificación del SAF catastrófico, la corrección de los factores precipitantes y la instauración del tratamiento debe hacerse rápidamente debido a que es una situación grave con una mortalidad muy alta (63%).

El manejo inicial se basa en la triple terapia, que incluye anticoagulación con heparina no fraccionada, junto a dosis altas de glucocorticoides y plasmaféresis o IGIV.

Se pueden asociar fármacos biológicos como Rituximab o Eculizumab en casos refractarios a la triple terapia. (4)

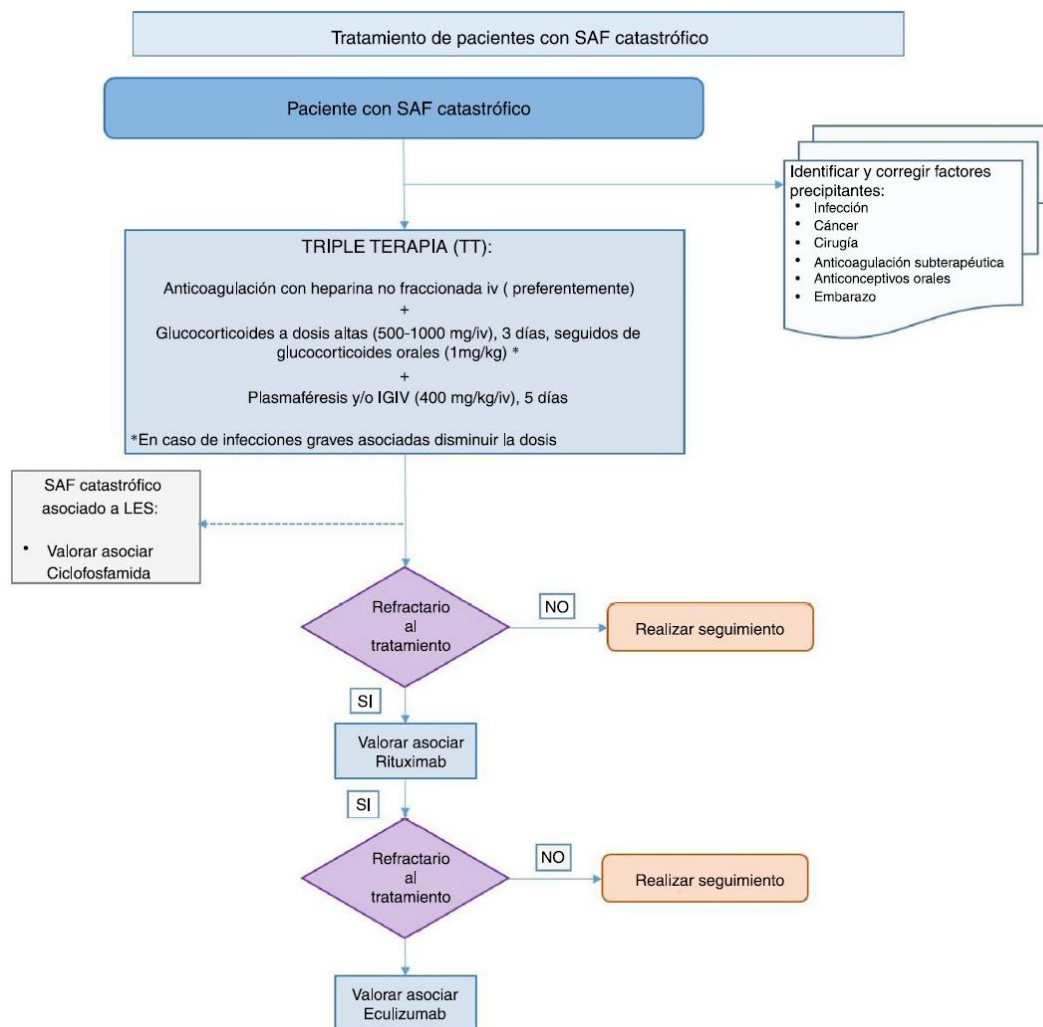


Figura 5. Tratamiento de pacientes con SAF obstétrico. (4)

## 1.8 Pronóstico

Las complicaciones graves como hipertensión pulmonar, afectación neurológica, isquemia miocárdica, nefropatía, gangrena de las extremidades y el síndrome antifosfolípido catastrófico empeoran el pronóstico. A largo plazo una proporción impredecible de pacientes con SAF primario que experimentan eventos vasculares importantes o retrasos en el diagnóstico y tratamiento, sufren morbilidad grave y discapacidad. A los 10 años, aproximadamente un tercio de estos pacientes experimentan daño orgánico permanente y alrededor de una quinta parte no puede realizar las actividades de la vida diaria.

A pesar de la profilaxis, pueden surgir complicaciones perioperatorias graves en pacientes con AAF debido a su mayor riesgo de trombosis durante los procedimientos quirúrgicos. También hay que tener en cuenta que la trombosis inmediata puede provocar la pérdida de un órgano trasplantado.

No se conocen los resultados a largo plazo en hijos de mujeres con SAF. (3)

## **2. Objetivos**

El SAF es una trombofilia adquirida caracterizada por el desarrollo de eventos trombóticos. El manejo actual de la enfermedad se basa en la prevención de dichos eventos utilizando principalmente los fármacos AVK.

El objetivo principal de este trabajo es hacer una revisión de la literatura sobre nuevas líneas de tratamiento e investigación en el SAF que puedan dar lugar a nuevas estrategias terapéuticas.

Como objetivos secundarios se busca evaluar qué papel podrían cumplir estos nuevos fármacos o dianas terapéuticas y qué ventajas presentarían con respecto al tratamiento actual.

### **3. Métodos**

Se ha realizado una revisión sistemática sobre líneas de tratamiento e investigación en el SAF siguiendo las directrices de PRISMA.

#### **3.1. Estrategia de búsqueda**

Para realizar este trabajo se hizo una búsqueda bibliográfica en las bases electrónicas MEDLINE (PubMed) y Scopus utilizando la siguiente estrategia de búsqueda: *("antiphospholipid syndrome" OR "anti-phospholipid syndrome") AND ("treatment" OR "therapy" OR "therapeutics") AND "research" AND "review"*.

##### **3.1.1. Filtros**

Como filtros en ambas bases de datos se utilizaron los siguientes:

- Estudios publicados entre el 1 de enero de 2018 y el 30 de mayo de 2023.
- Estudios publicados en inglés y castellano.
- Tipo de artículo: ensayo clínico, revisión, revisión sistemática y metaanálisis.

#### **3.2. Criterios de inclusión**

- Estudios centrados en pacientes con SAF primario.
- Estudios centrados en investigaciones sobre el SAF.

#### **3.3. Criterios de exclusión**

- Publicaciones en las que aparecen otras enfermedades trombóticas en un mismo paciente.
- Estudios centrados en población infantil.
- Estudios centrados en terapias ya estandarizadas.

## 4. Resultados

El diagrama de flujo se recoge en la Figura 6.

La búsqueda en PubMed y Scopus con los filtros aplicados obtuvo un total de 245 estudios (159 y 86 respectivamente). Después de la eliminación de 30 artículos duplicados, 215 estudios pasaron a la fase de cribado de revisión de título y resumen. Tras esto, 34 artículos accesibles pasaron a la fase de lectura completa.

Después de esto 17 artículos cumplieron con los criterios de inclusión y fueron seleccionados para la revisión. Además, se incluyó un artículo manualmente revisando las referencias bibliográficas.

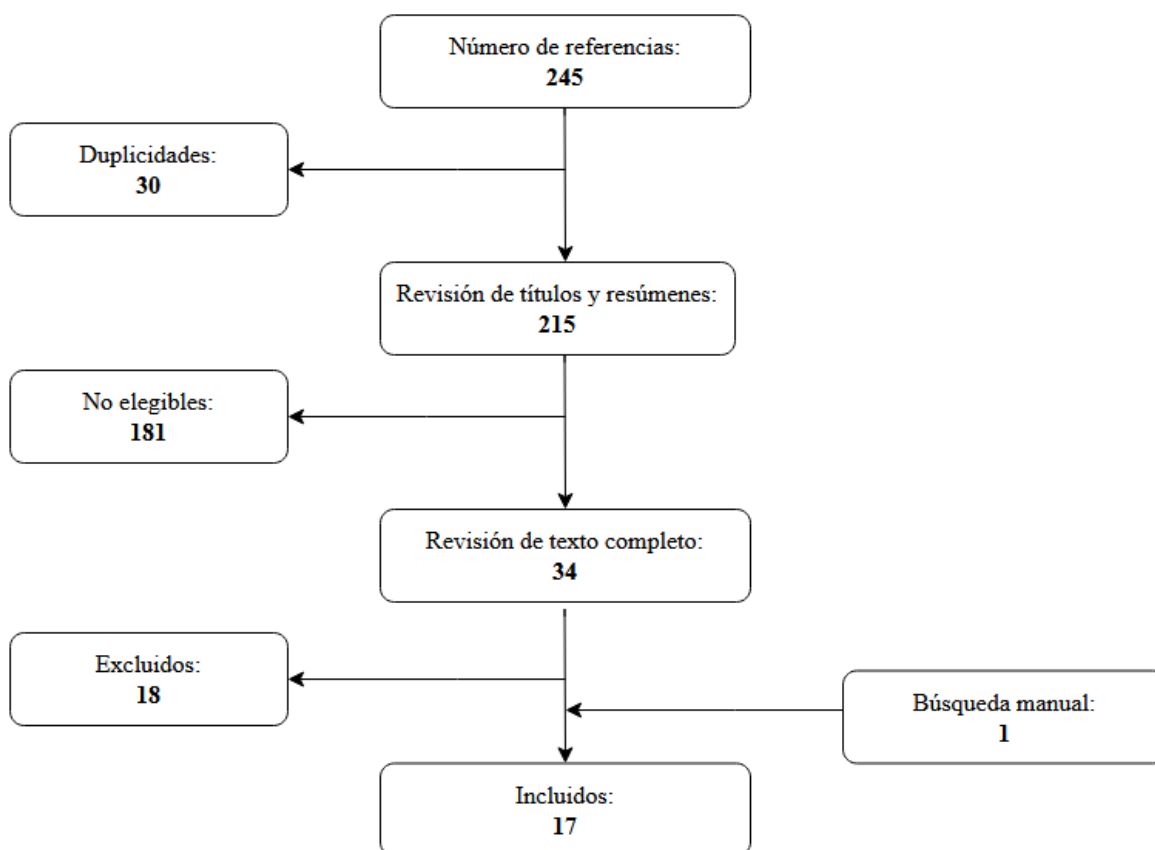


Figura 6. Diagrama de flujo.

La Tabla 2 recoge los artículos que se han incluido en esta revisión sistemática.

<b>Autores y año</b>	<b>Título</b>	<b>Fuente</b>	<b>Tipo de estudio</b>
Cohen H, et al. 2020	16th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Treatment Trends	Lupus. 2020; 29(12): p. 1571-1593. doi: 10.1177/0961203320950461	Revisión
Cohen H, et al. 2018	Use of direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome.	Journal of thrombosis and haemostasis: JTH. 2018; 16(6): p. 1028-1039. doi: 10.1111/jth.14017	Revisión
Woller SC, et al. 2021	Apixaban compared with warfarin to prevent thrombosis in thrombotic antiphospholipid syndrome: a randomized trial	Blood Advances. 2021; 6(6) doi: 10.1182/bloodadvances.2021005808	Ensayo clínico aleatorizado fase 3
Sánchez-Redondo J, et al. 2019	Recurrent Thrombosis With Direct Oral Anticoagulants in Antiphospholipid Syndrome: A Systematic Literature Review and Meta-analysis.	Clinical Therapeutics. 2019; 41(9): p. 1839-1862. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.06.015	Revisión sistemática y metaanálisis
Dufrost V, et al. 2018	Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis.	Autoimmunity reviews. 2018; 17(10): p. 1011-1021. doi: 10.1016/j.autrev.2018.04.009	Metaanálisis
Dufrost V, et al. 2020	New Insights into the Use of Direct Oral Anticoagulants in Non-high Risk Thrombotic APS Patients: Literature Review and Subgroup Analysis from a Meta-analysis.	Current rheumatology reports. 2020; 22(7): p. 25. doi: 10.1007/s11926-020-00901-y	Revisión y metaanálisis
García-Carrasco M, et al. 2018	The anti-thrombotic effects of vitamin D and their possible relationship with antiphospholipid syndrome.	Lupus. 2018; 27(14): p. 2181-2189. doi: 10.1177/0961203318801520	Revisión
Chaturvedi S, et al. 2019	Complement in the Pathophysiology of the Antiphospholipid Syndrome.	Frontiers in immunology. 2019; 10: p. 449. doi: 10.3389/fimmu.2019.00449	Revisión

Chaturvedi S, et al. 2021	Antiphospholipid syndrome: Complement activation, complement gene mutations, and therapeutic implications.	Journal of thrombosis and haemostasis. 2021; 19(3): p. 607-616. doi: 10.1111/jth.15082	Revisión
Fierro JJ, et al. 2022	Effects of anti-beta 2-glycoprotein 1 antibodies and its association with pregnancy-related morbidity in antiphospholipid syndrome.	American journal of reproductive immunology. 2022; 87(1): p. e13509. doi: 10.1111/aji.13509	Revisión
Cecchi I, et al. 2021	Utilizing type I interferon expression in the identification of antiphospholipid syndrome subsets.	Expert Review of Clinical Immunology. 2021; 17(4): p. 395-406. doi: 10.1080/1744666X.2021.1901581	Revisión
Salet DM, et al. 2023	Targeting thromboinflammation in antiphospholipid syndrome.	Journal of thrombosis and haemostasis. 2023; 21(4): p. 744-757. doi: 10.1016/j.jth.2022.12.002	Revisión
Tambralli A, et al. 2020	NETs in APS: Current Knowledge and Future Perspectives.	Current rheumatology reports. 2020; 22(10): p. 67. doi: 10.1007/s11926-020-00936-1	Revisión
Tang KT, et al. 2021	Dendritic Cells and Antiphospholipid Syndrome: An Updated Systematic Review.	Life. 2021; 11(8). doi: 10.3390/life11080801	Revisión sistemática
Tan Y, et al. 2023	Pyroptosis-triggered pathogenesis: New insights on antiphospholipid syndrome.	Frontiers in immunology. 2023; 14: p. 1155222 doi: 10.3389/fimmu.2023.1155222	Revisión
Lopez-Pedraza C, et al. 2019	New Biomarkers for Atherothrombosis in Antiphospholipid Syndrome: Genomics and Epigenetics Approaches.	Frontiers in immunology. 2019; 10: p. 764. doi: 10.3389/fimmu.2019.00764	Revisión
Tan Y, et al. 2022	Epigenetics-mediated pathological alternations and their potential in antiphospholipid syndrome diagnosis and therapy.	Autoimmunity reviews. 2022; 21(8): p. 103130. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103130	Revisión

**Tabla 2.** Artículos incluidos en la revisión sistemática.

#### 4.1. Los ACOD en el SAF

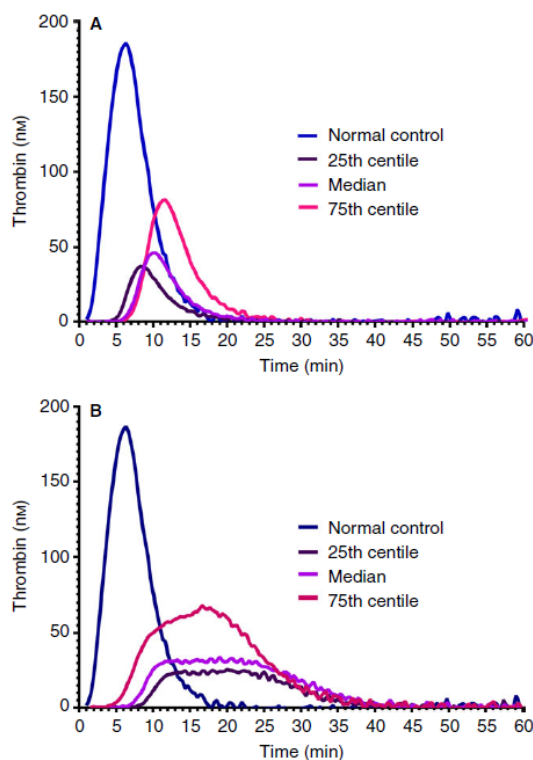
En una revisión de Cohen H, et al. (5) se recoge la evidencia sobre el uso de los ACOD en el SAF. Agrupa la evidencia disponible de informes de casos, series de casos y estudios de cohortes entre los que se incluyen casi 200 casos. Los resultados son heterogéneos, ya que en algunos se informa de que si existe recurrencia de trombosis en pacientes que cambian de AVK a ACOD, mientras que otros comunican que este cambio no se asocia con la recurrencia de trombosis. Los autores reconocen que los datos tienen bastantes limitaciones (entre los que se incluyen el sesgo de selección o la falta de un grupo de control), pero que sugieren que los eventos trombóticos ocurrían sobre todo en aquellos pacientes que utilizaban los ACOD y habían tenido trombosis arteriales, trombosis microvasculares o presentaban triple positividad para AAF.

También recoge un estudio de cohortes prospectivo (*Rivaroxaban in antiphospholipid syndrome pilot feasibility study*) que comparaba Rivaroxaban 20mg al día con el tratamiento estándar con AVK (INR 2-3) en pacientes con SAF confirmado con trombosis venosa previa con o sin trombosis arterial previa. El objetivo de reclutamiento inicial era de 150 pacientes de los cuales se reclutaron 81. El seguimiento de los pacientes se realizó durante un año y no se notificaron recurrencias de trombosis.

Tanto en esta revisión (5) como en otra posterior de Cohen H, et al. (6) se incluye los datos de varios ensayos clínicos aleatorizados sobre los ACOD en el SAF.

El primero de ellos, llamado *RAPS trial (Rivaroxaban in antiphospholipid syndrome trial)*, consistía en un ensayo clínico aleatorizado en fase 2/3 de no inferioridad, donde se comparaba Rivaroxaban 20mg al día con el tratamiento estándar con AVK (INR 2-3) en 116 pacientes con SAF con un episodio previo de trombosis venosa. De este ensayo se excluyeron a los pacientes que desarrollaron trombosis venosa mientras estaban en tratamiento con AVK y aquellos con un episodio previo de trombosis arterial. (5) (6)

El resultado principal del estudio, que era evaluar el cambio porcentual en el potencial de trombina endógena con Rivaroxabán, no cumplió el criterio de no inferioridad establecido. A pesar de esto, se observó que el pico de generación de trombina fue más bajo en el grupo tratado con Rivaroxabán. Esto se debe a que los AVK afectan a todas las fases de la generación de la trombina mientras que el Rivaroxaban sólo inhibe al factor Xa y afecta sobre todo a la iniciación y propagación de la generación de trombina, haciendo que la curva se prolongue (Figura 7). Pese a estas diferencias los investigadores concluyeron que no había diferencia en el riesgo trombótico. (5)



**Figura 7.** Trombogramas del ensayo RAPS. Trombogramas del ensayo RAPS que muestran la mediana (percentiles 25 y 75) del potencial de trombina endógena en pacientes que recibieron warfarina (A) o rivaroxabán (B) en comparación con un valor de control normal típico. (5)

A pesar de que el ensayo no tuvo suficiente poder estadístico para evaluar los resultados clínicos (6), no se observaron eventos tromboticos durante los siete meses de seguimiento ni episodios de sangrado mayor. (5)

En un estudio translacional sobre el RAPS se vio que los pacientes tratados con Rivaroxabán mostraron unos niveles más bajos de C3a, C5a y complejo C5b-9, lo que sugiere que el Rivaroxaban podría presentar un beneficio extra en pacientes con SAF. (5)

El otro ensayo clínico recogido en ambas revisiones (5) (6) es el TRAPS (*Rivaroxaban in thrombotic APS*). En este ensayo clínico de fase 3 se buscaba demostrar la no inferioridad de Rivaroxaban 20mg al día (15mg en caso de insuficiencia renal moderada) con el tratamiento estándar con AVK (INR 2-3) (5). Se reclutaron 120 pacientes con SAF trombotico y triple positividad para AAF. Pero este ensayo tuvo que finalizarse de manera prematura tras un seguimiento de 1,6 años por recomendación del comité de seguridad, ya que se observaron eventos tromboembolicos en 7 de 59 pacientes (tasa trombotica anualizada 7,5%) asignados al grupo de Rivaroxaban mientras que no ocurrió ninguno en el grupo tratado con AVK. (6)

Otro ensayo clínico aleatorizado de fase 3 incluido en la revisión de Cohen H, et al. [2020-2] (*Rivaroxaban versus VKA in APS: a noninferiority trial*) buscaba demostrar la no inferioridad de Rivaroxaban 20mg al día (15mg en caso de insuficiencia renal) con el tratamiento estándar con AVK (INR 2-3) en 190 pacientes con SAF trombotico (aproximadamente el 60% de los cuales presentaban triple positividad para AAF). La tasa de recurrencia anual de eventos tromboticos recurrentes tras 3 años de seguimiento fue del 3,9% para el Rivaroxaban y del 2,1% para los AVK. Cabe destacar que los ACV ocurrieron en mayor frecuencia en los pacientes tratados con Rivaroxaban (19 eventos frente a 0 eventos).

Un análisis *post hoc* sugirió que el riesgo de recurrencia de la trombosis era mayor en los pacientes tratados con Rivaroxaban que tenían antecedentes de trombosis arterial, lívido racemosa o enfermedad valvular relacionada con el SAF.

Woller SC, et al. (7) llevaron a cabo un ensayo clínico de fase 3 para determinar el papel del Apixaban para prevenir la trombosis en el SAF trombótico. El protocolo pretendía comparar Apixaban 2,5mg dos veces día con el tratamiento estándar de AVK (INR 2-3). Pero tras la inscripción de 25 paciente se observaron 3 ACV en los pacientes que recibían Apixaban, por lo que se decidió aumentar a 5mg dos veces al día. Tras inscribir a 5 pacientes más se comunicaron otros 3 ACV en los pacientes tratados con Apixaban, por lo que se decidieron hacer las siguientes modificaciones: cualquier paciente con historia previa de trombosis arterial a tratamiento con Apixaban tendría que volver a tratamiento con AVK, solo aquellos sin historia previa de trombosis arterial podrían ser candidatos a tratamiento con Apixaban y para ello sería imprescindible que no presentasen evidencia radiográfica mediante resonancia magnética de ACV o cambios desproporcionados de la sustancia blanca para la edad.

Al final se incluyeron 48 pacientes. Después de excluir a los pacientes con historia de trombosis arterial quedaron 33, de los cuales 17 fueron aleatorizados a recibir Apixaban con un seguimiento de un año.

Tras concluir el año de seguimiento se comunicaron 6 eventos trombóticos (todos ACV) en los pacientes tratados con Apixaban mientras que no ocurrió ninguno en los que recibían AVK. Estos datos están en línea con otros ensayos clínicos, y sugieren que el Apixaban no es una alternativa eficaz a los AVK para el tratamiento del SAF trombótico.

J. Sánchez-Redondo et al. (8) elaboraron una revisión sistemática y un metaanálisis sobre la recurrencia de trombosis en el SAF en pacientes que recibían ACOD. En los 60 artículos seleccionado había un total de 728 pacientes, la mayoría (57,2%) con SAF primario. En relación con los eventos trombóticos previos al cambio a un ACOD la mayoría (78,2%) habían sufrido trombosis venosa, un 9,4% trombosis arterial y 12,4% trombosis tanto arterial como venosa, aunque solo se disponía de esta información en 113 pacientes. Del total de pacientes un 58,3% presentaban triple positividad para AAF.

Rivaroxaban fue el fármaco más estudiado (76,6%), seguido por Dabigatran (20,8%) y Apixaban (2,6%). Las principales razones para el cambio de tratamiento a un ACOD (datos de 96 pacientes) fueron: imposibilidad de conseguir un INR en rango terapéutico o falta de adherencia a la monitorización (54,1%), recurrencia de trombosis durante el tratamiento con AVK (10,4%), elección del médico (10,4%), elección del paciente (8,3%) y otras (4,2%).

La prevalencia de trombosis (la mayoría durante el primer año de tratamiento) fue de un 13,9%, siendo un 42,2% venosas, un 41,2% arteriales, un 2% en ambos y un 4,9% de pequeño vaso.

Los factores de riesgo independientes de trombosis identificados fueron: el número de trombosis previas, la presencia de trombosis arterial y venosa previa, tratamiento previo con HBPM, la elección del paciente (entendida como la razón para el cambio de tratamiento a un ACOD) y el uso de un tratamiento inmunosupresor. De hecho, el 100% (4 casos) de pacientes a tratamiento con Rituximab desarrollaron eventos trombóticos, aunque la presencia de una inflamación activa podría ser un factor confusor.

El resultado del metaanálisis posterior sugiere que la eficacia de los ACOD frente a los AVK es menor, aunque señala que la calidad de la evidencia es baja y que no hubo diferencias estadísticamente significativas. Esto es especialmente relevante en el caso de los pacientes de alto riesgo trombótico (aquellos que presentan triple positividad para AAF).

Como ya se ha señalado, la mayoría de los eventos trombóticos ocurren en el primer año, y a partir de los 15 meses el riesgo relativo decae drásticamente. Lo que sugiere que podría existir un subgrupo de pacientes que se beneficiarían del uso de ACOD, pero se necesitan más datos para establecer cuál es ese subgrupo.

Las mayores limitaciones de este estudio fueron la heterogeneidad de los estudios incluidos y la falta de datos comunicados en algunos.

Un metaanálisis de Dufrost V, et al. (9) evaluó el riesgo incrementado de trombosis en pacientes con SAF a tratamiento con ACOD tratando de buscar estimar la tasa de recurrencia de trombosis en pacientes tratados con ACOD y de identificar los factores de riesgo.

De un total de 447 pacientes (provenientes de 47 publicaciones incluidas), 73 (16%) sufrieron un evento trombótico. Entre los pacientes con triple positividad para AAF la tasa fue de un 56%. Como factores de riesgo se identificaron: la presencia de un mayor número de criterios clínicos de la enfermedad y la triple positividad para AAF (que se asoció con un riesgo 4 veces mayor de recurrencia de trombosis).

En pacientes tratados con un inhibidor del factor Xa (Rivaroxaban o Apixaban) e historia de trombosis arterial previa se encontró una asociación de riesgo de recurrencia, por lo que estos pacientes no serían buenos candidatos para el tratamiento con un ACOD. Lo que no está claro es si la inhibición de un solo factor de la coagulación como hacen los ACOD en lugar de varios como hacen los AVK explicaría el fracaso terapéutico.

El metaanálisis mostró que incluso en pacientes de bajo riesgo trombótico (aquellos con un solo evento previo) pueden ocurrir trombosis arteriales (5%), de pequeño vaso (3%) y SAF catastrófico (1%). Además, se encontró un mayor riesgo de recurrencia de trombosis en pacientes tratados con ACOD que habían sufrido trombosis mientras estaban en tratamiento con AVK (por lo que estos pacientes no deberían ser tratados con ACOD).

Sobre el anterior metaanálisis V. Dufrost et al. (10) hicieron un análisis de subgrupo excluyendo a aquellos pacientes con triple positividad para AAF y a aquellos con historia previa de trombosis arterial o de pequeño vaso, para averiguar si los ACOD pueden ser usados en pacientes con SAF que no sean de alto riesgo trombótico.

Se incluyeron un total de 290 pacientes con historia previa de al menos un episodio de trombosis venosa. De ellos el 8,6% desarrollaron un evento trombótico en comparación con el 16% del metaanálisis original. Los factores de riesgo que se asociaron con la recurrencia de trombosis durante el tratamiento con un ACOD fueron: doble positividad para AAF (en cualquier combinación) e historia de recurrencia de trombosis estando a tratamiento con un AVK.

En el subgrupo de pacientes tratados con inhibidores del factor Xa (Rivaroxaban o Apixaban) la recurrencia fue del (7,6%) mientras que en el subgrupo tratado con inhibidores del factor IIa (Dabigatran) la recurrencia fue del 10,8%. Como factores de riesgo se

identificaron: la presencia de un mayor número de criterios clínicos de SAF y una edad más baja.

Estos resultados confirman que los pacientes que no presentan triple positividad y con historia de una única trombosis venosa previa tienen un riesgo menor de recurrencia al ser tratados con ACOD que aquellos pacientes de alto riesgo (8,6% frente al 16%). Aunque esto no permite establecer la seguridad de tratar a estos pacientes con ACOD frente a tratarlo con AVK.

## **4.2. Vitamina D**

En la revisión de García-Carrasco M, et al. (11) se aborda el tema de la vitamina D y su posible relación con el SAF. Varios de los estudios incluidos en la revisión sobre pacientes de alto riesgo trombótico señalan que en estos en relación con la población general existen niveles más bajos de vitamina D, aunque existe controversia porque la mayoría de los datos sugieren que no hay una relación clínica entre los niveles de Vitamina D y los eventos tromboembólicos.

En la revisión de Cohen H, et al. (6) se muestra que en algunos estudios intervencionistas que utilizaban suplementación de vitamina D en la población general y en otras condiciones crónicas protrombóticas han llegado a utilizar dosis de hasta 100.000 UI al mes y aun así el papel antitrombótico de la suplementación con Vitamina D no fue concluyente.

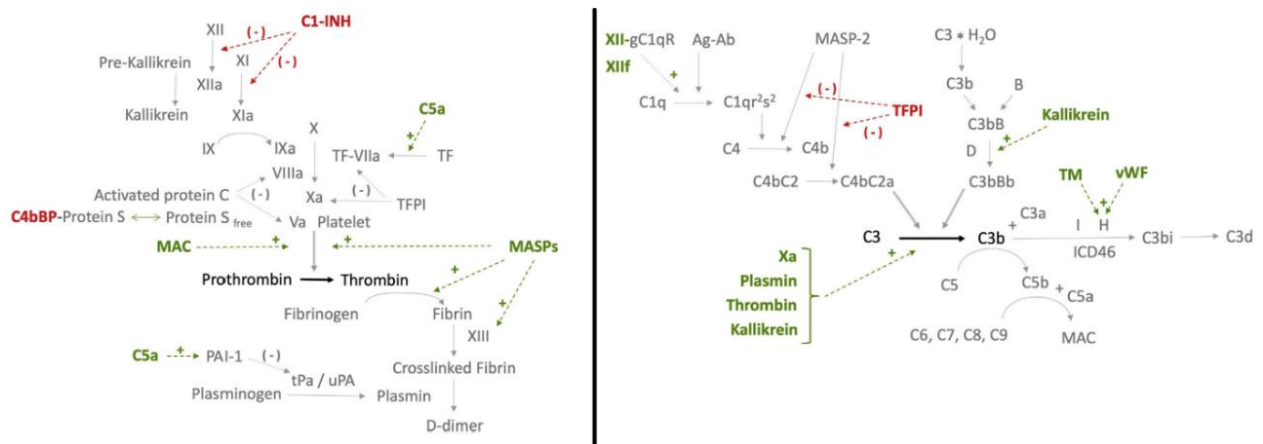
La prevalencia de insuficiencia de Vitamina D (<30 ng/mL) en los pacientes con SAF es de hasta el 70%, mientras que la de deficiencia (<10 ng/mL) varía entre el 11 y el 50%. Además, los pacientes con SAF que sufren eventos trombóticos presentan niveles más bajos que aquellas pacientes con SAF que solo tenían manifestaciones obstétricas.

García-Carrasco M, et al. (11) proponen en su revisión que los posibles efectos de la vitamina D en el SAF son los siguientes: la vitamina D parece reducir la actividad de los polimorfonucleares bloqueando las citoquinas proinflamatorias, en el endotelio disminuye la expresión del factor tisular, en las células hepáticas regula la expresión tanto de genes procoagulantes como anticoagulantes y en el trofoblasto inhibe la actividad de los anticuerpos anti-β2GP1 y bloquea los factores angiogénicos.

El papel protector de la vitamina D en el SAF se basa en la reducción de los estímulos que desencadenan los anticuerpos anti-β2-GP1, reduciendo así la expresión del factor tisular, la actividad de los monocitos y la expresión de factores angiogénicos.

## **4.3. Complemento**

Siempre se ha considerado que la cascada de coagulación y el sistema del complemento era dos vías distintas que no estaban interrelacionadas, sin embargo, como se puede ver en la Figura 8 existen muchas interacciones entre ambas cascadas proteolíticas.



**Figura 8.** A la izquierda algunos ejemplos de interacciones del complemento sobre la cascada de coagulación. A la derecha algunos ejemplos de interacciones de los factores de coagulación sobre el sistema del complemento. El verde indica activación y el rojo inhibición. (12)  
 MASP: Mannan-binding lectin serine peptidase; MAC: Membrane attack complex; TFPI: Tissue factor pathway inhibitor; TM: thrombomodulin; vWF: Von Willebrand factor.

Varios estudios se centran en el complemento que, como ya se ha visto, juega un papel muy importante en la fisiopatología de la enfermedad.

En una revisión de Chaturvedi S, et al (13) se constata que C5a actúa sobre los neutrófilos induciendo su actividad procoagulante dependiente del factor tisular y que puede inhibir la fibrinólisis aumentando la actividad del inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina. C3a y C5a inducen la expresión de moléculas de adhesión y la actividad procoagulante en las células endoteliales y en las plaquetas. La activación del complemento también causa inflamación y daño placentario, ambos característicos del SAF obstétrico.

Algunos de los estudios revisados observaron hipocomplementemia (lo que sugiere activación del complemento) en pacientes con SAF y complicaciones obstétricas. Sin embargo, otros de los estudios no han encontrado esa asociación. Esto lo explica en su revisión Cohen H, et al. (6) de dos maneras: o bien porque los productos de la activación del complemento sean inestables *in vitro* dificultando su análisis, o bien porque la activación del complemento ocurra localmente y no pueda detectarse en sangre.

Otra revisión de Chaturvedi S, et al. (14) observó que los pacientes con SAF catastrófico presentaban una mayor frecuencia de mutaciones raras en línea germinal de proteínas reguladoras del complemento, lo que podría indicar por qué son más susceptibles a sufrir eventos tromboticos.

Como se puede ver en la revisión de Cohen H, et al. (6) Eculizumab (un anticuerpo monoclonal dirigido contra C5) ya ha sido usado con éxito en el embarazo), en una paciente con SAF triple positivo con trombosis arterial recurrente a pesar de la anticoagulación y en pacientes con SAF catastrófico. Es importante resaltar que como se señala en ambas revisiones de Chaturvedi S et al. (13) (14) Eculizumab atraviesa mínimamente la placenta y no tiene efectos sobre el feto.

Sin embargo, de momento no está aprobado el uso de ningún inhibidor del complemento en el SAF. (14)

#### 4.4. Anticuerpos anti-β2GP1

En la revisión de Fierro JJ, et al. (15) se destaca el papel de la β2GP1 en el SAF obstétrico. β2GP1 es una proteína de unión a fosfolípidos de la familia de las apolipoproteínas. Se sintetiza mayoritariamente en el hígado y tiene una concentración en plasma de 0,2 mg/mL. Su expresión no depende de la presencia de AAF, aunque sí que se ha visto que se ve aumentada en el trofoblasto y en la placenta de pacientes con títulos altos de AAF.

Es una proteína de 5 dominios de los que se cree que los más importantes son el dominio I N-terminal al que se unirían la mayoría de AAF y el dominio V C-terminal que se uniría a los fosfolípidos de la membrana celular. (6)

En los artículos revisados por Fierro JJ, et al. (15) se observa que β2GP1 puede tener tanto efectos anticoagulantes como efectos procoagulantes dependiendo de las características del ambiente en el que se encuentre, aunque estas todavía no han sido identificadas.

También que funciona como un mediador en el sistema inmune innato, inhibiendo la activación del complemento al unirse a C3 creando así lugares de unión para el factor H, lo que permite que el factor I degrade a C3.

En esta revisión se pone de manifiesto que los anti-β2GP1 son los principales anticuerpos relacionados con la morbilidad durante el embarazo por su interacción con el trofoblasto, la decidua y el endotelio de los vasos uterinos produciendo disfunción endotelial, ya que reduce los factores angiogénicos (el VEGF (*vascular endothelial growth factor*) entre ellos).

En base a los datos de la revisión se cree que los anti-β2GP1 podrían ser una herramienta útil en la estratificación del riesgo obstétrico, ya que en embarazadas que solo son positivas a los anti-β2GP1 se han encontrado mayores tasas de incidencia de morbilidades durante el embarazo (como preeclampsia, restricción del crecimiento fetal, partos prematuros, muerte fetal y menor tasa de nacidos vivos) que en aquellas que solo son positivas a aCL o LA.

La β2GP1 se ha sugerido como una posible diana terapéutica por su papel en la patogénesis del SAF y en base a esto se han propuesto varias terapias que se exponen a continuación.

La primera es TIFI, un péptido compuesto por 20 aminoácidos homólogo al dominio V de la β2GP1. Es un inhibidor competitivo de este dominio e impide que la β2GP1 se una a las superficies celulares y a los fosfolípidos. En modelos animales ha demostrado que es capaz de prevenir la trombosis mediada por AAF y de inhibir la unión de β2GP1 a las células del trofoblasto. En estudios *in vitro* logró prevenir el efecto antiangiogénico de anti-β2GP1 en el endotelio de los vasos del endometrio. Sin embargo, todavía no está claro si podría interferir en las funciones fisiológicas que tiene la β2GP1 (participar en el sistema inmune innato y en la coagulación), lo que podría ser perjudicial en caso de infecciones.

Se han estudiado en modelos animales e *in vitro* dos anticuerpos monoclonales contra β2GP1: 1N11 y MBBA2CH2. El primero disminuye la unión de los AAF a β2GP1 y su interacción con ApoER2, y el segundo es un inhibidor competitivo que impide la unión de los anti-β2GP1 al dominio I de β2GP1.

Otra terapia sobre la que se ha investigado es la molécula recombinante del dominio I, que ha demostrado en modelos animales la capacidad de unirse a los AAF y prevenir sus efectos adversos. Aunque los autores de la revisión también señalan que la prevalencia en mujeres embarazadas con SAF de los anti- $\beta$ 2GP1 contra el dominio I es del 45%, por lo que enfocarse únicamente en esta vía podría no ser suficiente.

#### 4.5. Interferones tipo I (IFN-I)

La revisión de Cecchi I, et al. (16) tiene como objetivo analizar el papel que tienen los IFN-I en los mecanismos que ocurren en el SAF y su posible uso para estratificar a los pacientes y seleccionar un tratamiento más adecuado para cada uno.

Los interferones son una gran familia de proteínas con acciones tanto autocrinas como paracrinas. Son secretados por células infectadas sobre todo por virus, aunque ahora se sabe que juegan un papel importante en la protección contra el cáncer y la respuesta inmune.

Los IFN-I incluyen el IFN- $\alpha$ , el IFN- $\beta$  y otros. Entre sus funciones se encuentran equilibrar la respuesta inmunitaria innata y favorecer la memoria inmunológica y las respuestas de linfocitos B y T específicas de antígeno. También se sabe que tienen un papel importante en la iniciación, desarrollo, progresión y respuesta al tratamiento en muchas enfermedades inmunológicas, como el LES, la artritis reumatoide o el síndrome de Sjögren, entre otras.

Todavía no se sabe cuál es la principal célula productora de IFN-I en el SAF, pero sí que tanto las células epiteliales, como las endoteliales, los fibroblastos, los neutrófilos y las células dendríticas son capaces de producirlos. Estas últimas a través de la interacción con un receptor tipo Toll (TLR).

Los datos de los estudios revisados sugieren que los AAF tienen la capacidad de potenciar la actividad de TLR, lo que desencadena la producción de IFN-I por parte de las células dendríticas plasmocitoides y posiblemente de otras células. Es probable que este proceso esté regulado por microARN y las NET (*neutrophil extracellular traps*), y existe evidencia de que pueden existir relaciones bidireccionales entre ellos.

La revisión encontró que los niveles elevados de IFN-I pueden contribuir al daño endotelial y aumentar el número de plasmablastos, que probablemente sean una fuente importante de AAF.

La expresión del IFN-I podría influir en la elección del tratamiento. Evaluar las asociaciones entre la expresión de IFN-I y las características clínicas, de laboratorio y de tratamiento de los pacientes con SAF primario es importante para poder identificar enfoques terapéuticos dirigidos a las vías del IFN.

Pero, como se pone de manifiesto actualmente existe una limitación para la validación clínica de los IFN-I, ya que las pruebas disponibles para medirlos son muy heterogéneas entre sí, lo que implica que, aunque la evidencia de los IFN-I en el SAF es buena, su valor como biomarcador biológico todavía no está claro y requiere de más estudios.

En la revisión también se ha observado que el uso de hidroxicloroquina (que ya se utiliza en algunos pacientes) está asociado con grados más bajos de activación de IFN-I en

pacientes con SAF primario, lo cual coincide con su capacidad para modular la formación de NET y la señalización a través de TLR.

#### **4.6. Otros fármacos biológicos**

Otros fármacos biológicos además de los ya vistos también han sido incluidos en la revisión de Cohen H, et al. (6) como son el Rituximab (anti CD20) y el Belimumab (anticuerpo monoclonal contra BAFF (*B-cell activating factor*)).

Sobre el Rituximab ya existen algunos informes de casos y series de casos analizadas en la revisión donde se ha utilizado, sobre todo en pacientes con SAF catastrófico refractario a la triple terapia (anticoagulación con heparina no fraccionada, dosis altas de glucocorticoides y plasmaféresis o IGIV).

La evidencia actual proveniente de series de casos plantea el uso de Rituximab para mejorar algunas de las manifestaciones que no forman parte de los criterios del SAF como la trombocitopenia o la hemorragia alveolar difusa.

En cuanto al Belimumab se ha estudiado en pacientes con LES y según varios informes parecía que podía reducir los niveles de AAF (tanto aCL como anti- $\beta$ 2GP1, no AL), pero un estudio *post hoc* reveló que no tenía efecto ni sobre las IgM ni sobre las IgG, solo sobre las IgA y además únicamente en pacientes que recibían al mismo tiempo antipalúdicos.

#### **4.7. Células y mecanismos celulares en el SAF**

En la revisión de Salet DM, et al. (17) se propone la tromboinflamación como un posible objetivo terapéutico en el SAF. La interacción entre el sistema inmune y la coagulación se ha llamado inmunotrombosis y tiene efectos beneficiosos, como puede ser el de atrapar microorganismos en coágulos sanguíneos para impedir su diseminación. La desregulación de este mecanismo se conoce como tromboinflamación, y se caracteriza por la existencia de un estado protrombótico y proinflamatorio que no se corrige con anticoagulación.

En el SAF la tromboinflamación está causada por los AAF que actúan sobre las células del sistema inmune innato (monocitos y neutrófilos), sobre las plaquetas y sobre las células endoteliales.

En un ensayo en animales de los incluidos en la revisión el aCL en su interacción con los monocitos a través de una compleja señalización endosomal condujo a la activación del factor tisular y la trombosis. Esa misma señalización llevó a la producción de IFN-I por parte de las células dendríticas y la posterior producción de AAF por los linfocitos B, lo que contribuye a la coagulación e inflamación además de a la propagación de la autoinmunidad en el SAF.

Estudios *in vitro* han encontrado un aumento de la producción de TNF $\alpha$  y de otras citoquinas proinflamatorias como IL-6 e IL-8 en respuesta a los anticuerpos anti- $\beta$ 2GP1. Los aCL también producen un aumento del TNF $\alpha$  (*Tumor necrosis factor  $\alpha$* ) y del inflamósoma NLRP3 (*NOD-like receptor family pyrin domain containing 3*), que a través de la NADPH

(nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido) oxidasa-2 aumenta la producción de ROS (*reactive oxygen species*). Esta vía junto con la de mTOR (*mammalian target of rapamycin*) contribuyen al aumento de expresión del factor tisular.

Para los autores todos estos son posibles objetivos terapéuticos en el SAF.

El bloqueo del TNF $\alpha$  (Adalimumab) inhibe la expresión de factor tisular inducida por los anticuerpos anti- $\beta$ 2GP1, pero no la inducida por los aCL, lo que podría ser interesante en algunos pacientes dependiendo de su perfil de AAF.

Inhibir la vía de mTOR (sirolimus) ya se ha utilizado en trasplantados renales con positividad para AAF y se ha asociado con preservación de la función renal.

Existen algunos inhibidores del inflamosoma NLRP3, aunque ninguno se ha probado todavía en el contexto del SAF.

La coenzima Q10 (ubiquinol) de la que se habla en varias revisiones (6) (17) (18) redujo la producción de citoquinas proinflamatorias (como IL-6, IL-8 y TNF $\alpha$ ), además de una reducción tanto en la expresión como en la actividad del factor tisular. También demostró modular a la baja las ROS producidas por los neutrófilos y reducir la liberación de NET. Este podría ser un buen tratamiento adyuvante ya que carece de efectos secundarios.

Sobre el papel de los neutrófilos hablan tanto la revisión de Salet MD, et al. (17) como la de Tambralli A, et al. (18)

En experimentos animales se ha demostrado que los AAF activan a los neutrófilos provocando que liberen sus gránulos intracelulares y que produzcan ROS. La activación de los neutrófilos también parece estar mediada por C5a y por el factor tisular. (18)

También se ha visto que en el contexto del SAF la interacción entre los neutrófilos y el endotelio mediada por los AAF es mayor, lo que facilita la interacción entre las moléculas de adhesión. (17)

El papel de los neutrófilos en la tromboinflamación ha ganado mucha importancia desde el descubrimiento de las NET. Las NET son estructuras similares a redes que son expulsadas por los neutrófilos en un proceso llamado NETosis. Estas estructuras contienen factores procoagulantes y proinflamatorios como ADN nuclear, histonas, mieloperoxidasa y elastasa entre otros (17). El ADN presente en las NET puede activar directamente la vía intrínseca de la coagulación (17) (18). Las histonas desencadenan la agregación y activación plaquetaria. (17)

Además, según la revisión de Salet MD, et al. (17) los neutrófilos de los pacientes con SAF tienen un umbral más bajo para la liberación de NET. Y el anticuerpo anti- $\beta$ 2GP1 en su interacción con la proteína  $\beta$ 2GP1 de la superficie de los neutrófilos es capaz de desencadenar la NETosis y generar trombina. De este proceso depende la trombosis de venas grandes y, posiblemente de las arterias. También se ha visto que los pacientes con SAF degradan las NET de forma menos eficiente que los controles sanos.

Teniendo esto en cuenta un objetivo terapéutico que plantean los autores para prevenir la trombosis en el SAF sería interrumpir la liberación de NET mediante la administración de ADNasa e impedir la NETosis mediante la activación de receptores de adenosina.

En este sentido la revisión de Cohen et al. (6) habla sobre un medicamento similar al dipiradamol que parece suprimir la NETosis y reducir las trombosis venosas en modelos animales. Otros medicamentos como el defibrotida y dilazep con propiedades similares de amplificación de adenosina sí que ha informado de su eficacia en informes de casos y modelos preclínicos.

Para Salet MD, et al. (17) la interacción entre los neutrófilos y el endotelio podría ser otro objetivo en la prevención de la NETosis y la trombosis en el SAF. Refieren algunos estudios prometedores en este campo, pero todavía ninguno centrado en el SAF. La ventaja que tendría este tratamiento es que no aumenta el riesgo de sangrado.

En otros estudios de esa revisión (17) exponen que las plaquetas activadas son capaces de activar la liberación de NET, y estas a su vez (a través de proteínas como las histonas) son capaces de inducir la agregación y degranulación plaquetaria.

En estudios revisados (17) sobre modelos animales se ha visto que tras una lesión vascular el complejo anti- $\beta$ 2GP1- $\beta$ 2GP1 se une a las plaquetas que se están agregando antes que a otras células. De hecho, la inhibición de la agregación plaquetaria mediante un inhibidor de la glicoproteína IIa/IIIb previno la activación de las células endoteliales, lo que podría implicar que las plaquetas son el principal objetivo de los AAF. Además, la trombocitopenia tiene una prevalencia de hasta el 34% en pacientes con SAF, y es un factor de riesgo independiente para sufrir eventos trombóticos. Los autores proponen que esta trombocitopenia podría estar causada por una activación continua de bajo grado de las plaquetas.

Los múltiples receptores plaquetarios que están involucrados en la activación producida por los AAF podrían ser un objetivo futuro de tratamiento. También se ha investigado la acción de la hidroxiclороquina y en modelos animales se ha visto que reduce la trombosis al eliminar el aumento en la expresión de glicoproteína IIa/IIIb que producen los AAF.

La revisión sistemática de Tang KT, et al. (19) busca establecer el papel de las células dendríticas en la patogénesis del SAF y la posibilidad de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas. Para ello incluyeron un total de 33 artículos tras la realización de la búsqueda y el cribado.

Las células dendríticas son células presentadoras de antígeno localizadas mayoritariamente en los tejidos periféricos. Se activan a través de TLR y producen citoquinas proinflamatorias. También liberan citoquinas capaces de activar y regular la diferenciación de los linfocitos T hacia Th1, Th2, Th17 y Treg.

En el SAF, tanto la  $\beta$ 2GP1 como los AAF promueven la presentación de antígeno por parte de las células dendríticas y la generación o mantenimiento de la autoinmunidad con la  $\beta$ 2GP1. Los AAF también son capaces de aumentar la respuesta inflamatoria de las células dendríticas.

Algunos de los estudios incluidos en la revisión sistemática informan que en modelos animales se ha logrado inducir la tolerancia utilizando el dominio I de la  $\beta$ 2GP1 para madurar

células dendríticas *ex vivo* y que estas sean capaces de inducir tolerancia produciendo Treg y suprimiendo la producción de anticuerpos anti- $\beta$ 2GP1. Posteriormente se probó a infundir esos Treg desde unos ratones a otros y fueron capaces de inducir tolerancia. En base a esto a los autores han propuesto que la inducción de tolerancia puede ser un tratamiento prometedor.

Tan Y, et al. (20) en su revisión buscan aclarar el papel de la piroptosis en la progresión del SAF y proponer enfoques terapéuticos basados en la regulación de este mecanismo. La piroptosis es una forma lítica de muerte celular programada que, a través de la vía canónica dependiente de la caspasa-1 y la vía no canónica mediada por caspasa-4/5/11 termina con la formación de poros y desestabilización de la célula, lo que provoca la liberación del contenido celular incluyendo las citoquinas proinflamatorias.

En esa revisión se evidenció que este proceso está presente en todas las células relacionadas con SAF (monocitos, neutrófilos, células endoteliales, células del trofoblasto y plaquetas), y tiene lugar a través de mecanismos como el inflamosoma NLRP3, la liberación de NET y la liberación de ROS. Por ello los autores sostienen que las terapias basadas en regular la piroptosis podrían ofrecer una mejora en el tratamiento del SAF.

La gasdermina D es el efector principal de la piroptosis y por ello su inhibición podría prevenir la inflamación y la trombosis en el SAF. Un estudio de los analizados informó que la succinación de gasdermina D bloquea su interacción con las caspasas, atenuando su oligomerización y limitando su capacidad para inducir inflamación y muerte celular por piroptosis.

La inhibición del inflamosoma NLRP3 mejora la inflamación y la piroptosis. Se están investigando muchos medicamentos capaces de modular o inhibir este mecanismo, lo que puede proporcionar muchas opciones en el tratamiento del SAF.

Para los autores la inhibición selectiva de la caspasa-1, al ser esta crucial para la piroptosis, también es una buena diana terapéutica y ya existen varios estudios en animales con fármacos diferentes investigando sobre ello.

#### **4.8. Genética y epigenética**

López-Pedraza C, et al. (21) hacen una revisión sobre los estudios que tratan los cambios tanto genéticos como epigenéticos en el SAF.

Estudios familiares y poblacionales incluidos para la revisión han observado que los factores genéticos juegan un papel importante en la etiopatogenia del SAF, lo que sugiere que existe una predisposición genética a esta enfermedad.

Se han encontrado varios alelos del HLA (HLA DR y HLA DQ) fuertemente asociados a la presencia de AAF (los alelos HLA más frecuentemente asociados al SAF son: HLA DRB1 04 (DR4), DRB1 07 (DR7), DRB1 1302 (DR6), DRw53, DQA1 0102, DQA1 0201, DQA1 0301, DQB1 0302 (DQ8), y DQB1 0604/5/6/7/9). Varios de estos alelos determinan la susceptibilidad a producir anticuerpos AAF frente a protrombina, anexina V, fosfatidiletanolamina y fosfatidilserina.

También se han identificado genes implicados en la trombosis, inflamación y disfunción endotelial, la mayoría mostrando una mayor expresión tanto en monocitos, neutrófilos, plaquetas como células endoteliales, lo que favorece la actividad procoagulante y la generación de trombina.

Pero para los autores el perfil genético no ofrece una explicación clara que esclarezca todo lo que ocurre en el SAF, pero las modificaciones epigenéticas sí que podrían hacerlo, al ser mecanismos capaces de regular la transcripción de genes y la estabilidad genómica en relación con factores ambientales.

Se han propuesto muchos biomarcadores epigenéticos que podrían estar involucrados en el desarrollo del SAF, pero todavía no se han encontrado los que se asocian claramente con la enfermedad.

Los mecanismos epigenéticos relacionados con el SAF además de en esta revisión (21) también se tratan en la revisión de Tan Y, et al. (22). Los estudios incluidos establecen que las modificaciones de las histonas están estrechamente relacionadas con la inflamación, la trombosis y la morbilidad del embarazo en pacientes con SAF.

La metilación del ADN es uno de los procesos más estudiados en el SAF. Las DNMT (*DNA methyltransferase*) son responsables de la hipometilación y la hipermetilación del ADN, lo que contribuye a la expresión inadecuada de genes que se manifiestan en diversos procesos clínicos en pacientes con SAF. En este sentido, los fármacos inhibidores de las DNMT parecen ser una buena opción sobre la que fijarse.

También se ha visto que múltiples miARN circulantes están desregulados en pacientes con SAF. Analizar el perfil de estos miARN podría permitir utilizarlos como biomarcadores diagnósticos y pronósticos de la enfermedad. Además, su estudio podría revelar mecanismos patogénicos nuevos que podrían ser usados como dianas terapéuticas.

## 5. Discusión

Los ACOD ofrecen muchas mejoras en la calidad de vida de los pacientes sobre los AVK: no requieren una monitorización periódica, no interactúan con alimentos, tienen menos interacciones con otros medicamentos y se prescriben a una dosis fija.

Todavía no está claro el papel que podrían desempeñar los ACOD en el SAF. Sí sabemos que están contraindicados en pacientes de alto riesgo (presencia de triple positividad para AAF o historia previa de trombosis arterial o de pequeño vaso), pero podrían tener un lugar en la prevención secundaria de la trombosis venosa en algunos pacientes seleccionados de bajo riesgo trombótico. Sin embargo, la identificación correcta de estos pacientes todavía está sin resolver y hacen falta más investigaciones al respecto. Al tratarse de un síndrome las manifestaciones de la enfermedad tanto clínicas como de laboratorio son muy heterogéneas, lo que hace difícil clasificar a los pacientes.

Es importante recalcar que, como ya se ha visto, la decisión del paciente de cambiar el tratamiento de un AVK a un ACOD es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de un evento trombótico (8). Este hecho añade importancia a seguir las indicaciones que tiene cada fármaco.

Tampoco está claro por qué los ACOD son inferiores a los AVK. Un motivo podría ser que los inhibidores del factor Xa (que son los más estudiados) tienen una vida media más corta en comparación con los AVK y, por lo tanto, olvidos puntuales o falta de adherencia al tratamiento implicarían un riesgo trombótico mayor en los ACOD frente a los AVK.

La vitamina D puede ser un tratamiento coadyuvante en el SAF, ya que su deficiencia tiene una alta prevalencia y se ha relacionado con un aumento de los eventos trombóticos.

Pero, a pesar de los estudios publicados, no está claro todavía si esa deficiencia forma parte de la fisiopatología de la enfermedad, es una consecuencia de la actividad de la enfermedad o simplemente un hallazgo casual. (11)

Los estudios recientes indican que el complemento tiene un papel fundamental en la fisiopatología de la enfermedad y en el desarrollo de los eventos trombóticos, así como de las complicaciones en el embarazo. Si bien es cierto que Eculizumab se ha probado con éxito en algunos pacientes, hasta el momento ningún inhibidor del complemento ha sido aprobado para el tratamiento del SAF.

La inhibición del complemento podría ser una terapia adyuvante muy útil en el SAF. Sin embargo, hacen falta más estudios para establecer cuáles pueden ser las indicaciones de estos fármacos y cuál es el mejor inhibidor del complemento para utilizar en el SAF.

Con los datos actuales las indicaciones que podrían tener estos fármacos serían pacientes con SAF catastrófico y aquellos pacientes con SAF refractarios a la anticoagulación estándar. Pero hacen falta más investigaciones sobre los mecanismos mediante los cuales los AAF activan el complemento. Estas nuevas investigaciones además pueden hacer que aparezcan nuevas dianas farmacológicas sobre las que actuar.

Las investigaciones sobre los anticuerpos anti- $\beta$ 2GP1 todavía se encuentran en una etapa muy temprana, pero estos tratamientos podrían tener un papel importante sobre todo en el tratamiento y prevención de las manifestaciones del SAF relacionadas con el embarazo.

Los IFN-I también están en una etapa muy reciente de desarrollo. Pero podrían ser una buena herramienta tanto en la clínica a la hora de estratificar pacientes como a la hora de proponer una estrategia terapéutica. En este sentido, la hidroxicloroquina que ya es un fármaco que se utiliza sobre todo en el SAF obstétrico, se ha asociado con una disminución de la activación del IFN-I. Sin embargo, se necesitan más investigaciones para comprender completamente la función de los IFN-I en la enfermedad y su relevancia como objetivo terapéutico en el tratamiento del SAF.

Otros fármacos biológicos también se están estudiando. El Rituximab, que ya se utiliza en algunos casos de SAF catastrófico, parece mejorar algunas manifestaciones de la enfermedad y podría tener un papel en ese ámbito, pero hacen falta más datos, sobre todo provenientes de ensayos clínicos. Sin embargo, otros como el Belimumab no parecen tener ninguna indicación para el SAF con los datos de los que disponemos hoy en día.

Una mayor comprensión de las células implicadas en el desarrollo del SAF, de los mecanismos celulares involucrados y de cómo interactúan con los AAF es esencial. Este conocimiento puede conducir al desarrollo de terapias más específicas y personalizadas, teniendo en cuenta el perfil de AAF de cada paciente, y proporcionar un mejor manejo de la enfermedad.

En este aspecto se están investigando muchos medicamentos y posibles dianas terapéuticas nuevas relacionadas con la trombinflamación, las NET y la piroptosis que parecen prometedoras.

La inducción terapéutica hacia la formación de linfocitos Treg utilizando células dendríticas es una terapia altamente personalizada, pero requiere mucho esfuerzo y una gran inversión económica, lo que puede limitar su aplicación clínica. Es cierto que hacen falta muchos estudios al respecto, pero esta línea de investigación parece prometedora, no solo en el SAF sino también en otras enfermedades autoinmunes, por su potencial capacidad de revertir el proceso patológico. (19)

Cada vez son más los estudios que se centran en la genética que subyace tras el SAF y ya se han identificado varios genes que están asociados con una predisposición a padecer la enfermedad. En este campo los estudios sobre epigenética también son muy novedosos y los avances en este campo revelan nuevas áreas de investigación y posibles nuevos objetivos sobre los que dirigir nuevos tratamientos y enfoques terapéuticos.

## 6. Conclusiones

1. Los fármacos AVK son de elección en el tratamiento de los pacientes con SAF e historia previa de trombosis arterial o de pequeño vaso y con alto riesgo trombótico.

2. En los pacientes con SAF de bajo riesgo trombótico con un único evento previo de trombosis venosa debe valorarse de forma individual el uso de los ACOD.

3. Tanto el déficit como la insuficiencia de vitamina D deberían corregirse en todos los pacientes con SAF, con las mismas recomendaciones que en la población general.

4. En el SAF catastrófico debe considerarse la terapia con inhibidores del complemento como el Eculizumab.

5. Los hallazgos actuales relacionados con los anticuerpos anti- $\beta$ 2GP1, los relacionados con los IFN-I, así como los relacionados con los mecanismos celulares en el SAF son prometedores, pero todavía requieren más investigación para comprender completamente su papel y determinar su utilidad clínica.

6. Utilizar células dendríticas para promover la diferenciación de linfocitos T hacia linfocitos Treg parece una terapia prometedora, pero todavía es muy pronto para sacar conclusiones.

7. La investigación en el campo de la genética y epigenética ofrecen nuevos objetivos sobre los que avanzar en el conocimiento de la enfermedad y en nuevos objetivos terapéuticos.

## 7. Bibliografía

- (1) Moutsopoulos HM. Síndrome antifosfolípido. In Jameson JL, editor. Harrison Principios de Medicina Interna. 20th ed. Ciudad de México: McGraw Hill Global Education; 2018. p. 2526-2527.
- (2) Cáliz Cáliz R, Díaz del Campo Fontecha P, Galindo Izquierdo M, al e. [www.reumatologiaclinica.org](https://www.reumatologiaclinica.org). [Online].; 2018 [cited 2023 febrero 20. Available from: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-recomendaciones-sociedad-espanola-reumatologia-sobre-articulo-S1699258X18302547>.
- (3) Erkan D, Salmon JE, Lockshin MD, et al. Anti-phospholipid Syndrome. In Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al. Kelley & Firestein's Textbook of Rheumatology. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 1389-1399.
- (4) Cáliz Cáliz R, Díaz del Campo Fontecha P, Galindo Izquierdo M, al e. <https://www.reumatologiaclinica.org/>. [Online].; 2018 [cited 2023 febrero 20. Available from: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-recomendaciones-sociedad-espanola-reumatologia-sobre-articulo-S1699258X18302559>.
- (5) Cohen H, Efthymiou M, Isenberg D. A. Use of direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH. 2018; 16(6): p. 1028-1039.
- (6) Cohen H, et al. 16th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Treatment Trends. Lupus. 2020; 29(12): p. 1571-1593.
- (7) Woller SC, et al. Apixaban compared with warfarin to prevent thrombosis in thrombotic antiphospholipid syndrome: a randomized trial. Blood Advances. 2021; 6(6)
- (8) Sánchez-Redondo J, Espinosa G, Varillas Delgado D, Cervera R. Recurrent Thrombosis With Direct Oral Anticoagulants in Antiphospholipid Syndrome: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. Clinical Therapeutics. 2019; 41(9): p. 1839-1862.
- (9) Dufrost V, et al. Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis. Autoimmunity reviews. 2018; 17(10): p. 1011-1021.
- (10) Dufrost V, et al. New Insights into the Use of Direct Oral Anticoagulants in Non-high Risk Thrombotic APS Patients: Literature Review and Subgroup Analysis from a Meta-analysis. Current rheumatology reports. 2020; 22(7): p. 25.
- (11) García-Carrasco M, et al. The anti-thrombotic effects of vitamin D and their possible relationship with antiphospholipid syndrome. Lupus. 2018; 27(14): p. 2181-2189.
- (12) Dzik S. Complement and Coagulation: Cross Talk Through Time. Transfusion Medicine Reviews. 2019; 33(4): p. 199-206.
- (13) Chaturvedi S, Brodsky RA, McCrae KR. Complement in the Pathophysiology of the Antiphospholipid Syndrome. Frontiers in immunology. 2019; 10: p. 449.

- (14) Chaturvedi S, Braunstein EM, Brodsky RA. Antiphospholipid syndrome: Complement activation, complement gene mutations, and therapeutic implications. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2021; 19(3): p. 607-616.
- (15) Fierro JJ, Velásquez M, Cadavid AP, de Leeuw K. Effects of anti-beta 2-glycoprotein 1 antibodies and its association with pregnancy-related morbidity in antiphospholipid syndrome. *American journal of reproductive immunology*. 2022; 87(1): p. e13509.
- (16) Cecchi I, et al.. Utilizing type I interferon expression in the identification of antiphospholipid syndrome subsets. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2021; 17(4): p. 395-406.
- (17) Salet DM, Bekkering S, Middeldorp S, van den Hoogen LL. Targeting thromboinflammation in antiphospholipid syndrome. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2023; 21(4): p. 744-757.
- (18) Tambralli A, Gockman K, Knight JS. NETs in APS: Current Knowledge and Future Perspectives. *Current rheumatology reports*. 2020; 22(10): p. 67.
- (19) Tang KT, Chen HH, Chen TT, Bracci NR, Lin CC. Dendritic Cells and Antiphospholipid Syndrome: An Updated Systematic Review. *Life*. 2021; 11(8).
- (20) Tan Y, Liu Q, Li Z, Yang S, Cui L. Pyroptosis-triggered pathogenesis: New insights on antiphospholipid syndrome. *Frontiers in immunology*. 2023; 14: p. 1155222.
- (21) Lopez-Pedrerera C, Barbarroja N, Patiño-Trives AM, Collantes E, Aguirre MA, Pérez-Sánchez C. New Biomarkers for Atherothrombosis in Antiphospholipid Syndrome: Genomics and Epigenetics Approaches. *Frontiers in immunology*. 2019; 10: p. 764.
- (22) Tan Y, Liu Q, Li Z, Yang S, Cui L. Epigenetics-mediated pathological alternations and their potential in antiphospholipid syndrome diagnosis and therapy. *Autoimmunity reviews*. 2022; 21(8): p. 103130.

## **Agradecimientos**

A mi tutora, María del Pilar Fernández, por orientarme durante la realización de este trabajo.

A Angélica, gracias por su apoyo incondicional y sus constantes palabras de ánimo.

A mi familia por su paciencia y comprensión.