

Síndrome antifosfolípido y enfermedad cardiovascular

J. I. García Bolao* / I. Iglesias* / M. L. Fidalgo* / E. Alegría* /
S. Mejía* / A. Huelmos* / C. Garrote*

RESUMEN

El síndrome antifosfolípido presenta, entre otras manifestaciones, trombosis recurrentes, abortos de repetición y trombocitopenia, y se acompaña de anticuerpos contra algunos fosfolípidos aniónicos. Inicialmente fue incluido dentro del amplio grupo de síntomas y signos del lupus eritematoso sistémico, pero actualmente se considera como una entidad independiente de las demás enfermedades autoinmunes.

Varias hipótesis intentan explicar el origen de los anticuerpos antifosfolípidos; entre ellas, enfermedades infecciosas y enfermedades autoinmunes, que cursan con títulos elevados de anticuerpos anticardiolipina.

Las técnicas de elección para la detección de los anticuerpos anticardiolipina son el radioinmunoanálisis (RIA) y el test de ELISA, encontrándose diferencias en la estructura de tales anticuerpos dependiendo de la enfermedad de base.

La hipercoagulabilidad y las trombosis recurrentes son los fenómenos más notorios en esta entidad; dentro de éstos, la cardiopatía isquémica tiene una importancia notable. Aunque no hay una relación directa probada "in vivo" entre el síndrome anticardiolipina y el desarrollo de cardiopatía isquémica, existen múltiples estudios "in vitro" que apoyan esta posibilidad.

Introducción

En los últimos años ha despertado un interés considerable la descripción de un síndrome caracterizado por una serie de manifestaciones clínicas, entre las que se encuentran trombosis recurrentes, abortos de repetición, trombocitopenia y probablemente otras aún no claramente demostradas, acompañado de títulos elevados de anticuerpos contra un heterogéneo grupo de fosfolípidos aniónicos^{1,2}.

Aunque el término síndrome antifosfolípidos o síndrome anticardiolipina es relativamente reciente, se conocía desde mucho tiempo antes la existencia de falsos positivos en pruebas serológicas para la detección de sífilis en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). Posteriormente, los anticuerpos antifosfolípidos se asociaron con anomalías de la coagulación, motivo por el que recibieron el confuso nombre de anticoagulante lúpico³, pese a que, como se demostraría más adelante, se asocian a un estado de hipercoagulabilidad y no son exclusivos del LES. Hoy en día se considera a este síndrome como una entidad clínica independiente del LES u otros trastornos autoinmunes, con una expresividad propia y probablemente con una patogenia distinta a la de las demás enfermedades autoinmunes⁴.

En este trabajo vamos a intentar despejar ciertas incógnitas que rodean a esta apasionante entidad, haciendo especial énfasis en su pretendida asociación con la cardiopatía isquémica.

Origen de los anticuerpos antifosfolípidos

El origen de los anticuerpos antifosfolípidos sigue siendo una incógnita. Fueron descritos por primera vez en el LES, pero además se han encontrado títulos elevados en procesos infecciosos, neoplásicos y otros trastornos autoinmunes⁵. En personas sanas existen títulos moderadamente elevados (hasta en un 2,3 %) de IgM e IgG anticardiolipina⁶. En ancianos, la incidencia de anticuerpos anticardiolipina llega hasta un 51,6 % según algunas series⁷.

Se han elaborado varias hipótesis para explicar el origen de estos anticuerpos. El hecho de que estén elevados en algunas infecciones nos proporciona datos útiles para explicar este interrogante. Por ejemplo, en la enfermedad de Lyme están elevados los anticuerpos anticardiolipina y no presentan actividad antiespiroqueta, lo que sugiere que no constituyen una respuesta específica frente al organismo sino quizá a un antígeno interno⁸. En la mononucleosis infecciosa, estos anticuerpos reaccionan contra la membrana celular del linfocito transformado, pero no con la del no infectado. Probablemente, aquí, la infección por el EBV genera en el linfocito nuevos epítopes en fosfolípidos alterados que subsiguientemente desencadenan la respuesta de los anticuerpos anticardiolipina⁹. Mecanismos similares podría operar en las enfermedades autoinmunes que cursan con anticuerpos anticardiolipina elevados.

La genética podría desempeñar también un papel, dado que existe una incidencia aumentada de anticuerpos antifosfolípidos en parientes en primer grado de pacientes con LES¹⁰.

* Departamento de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

Determinación y reacciones cruzadas

La detección de anticuerpos antifosfolípidos se realizaba en un principio indirectamente por sus efectos sobre la coagulación y más concretamente sobre la formación del complejo activador de la protrombina: marcada prolongación del tiempo de tromboplastina y del tiempo de veneno de la víbora de Russell, que evaluaban la vía intrínseca, y ligera prolongación del tiempo de protrombina, que mide la vía extrínseca. De ahí arranca la denominación "anticoagulante lúpico", cuando se creía que era exclusivo de esta enfermedad¹¹.

En 1983, se publicó por primera vez la utilización de radioinmunoensayo (RIA) para la detección de anticuerpos anticardiolipina¹²; al año siguiente comenzaron a aparecer tests de ELISA con ese mismo fin^{13,14}. Posteriormente se fueron publicando múltiples modificaciones de estas técnicas^{15,16}, hasta que en 1986 se decidió normalizarlas, dada su importancia potencial y su relativa novedad. Tanto los RIA como los ELISA, adecuadamente realizados, proporcionan una cuantificación exacta y reproducible de la concentración sérica de IgM e IgG anticardiolipina y, de hecho, hoy son las técnicas más extendidas¹⁷.

En algunos casos, la presencia de anticuerpos anticardiolipina en suero de pacientes con enfermedades autoinmunes se asocia con falsas positividades para el VDRL utilizado para el diagnóstico de sífilis. Esto es esperable, puesto que este test utiliza una mezcla de fosfolípidos: cardiolipina, fosfatidilcolina y colesterol. Sin embargo, muchas personas con anticuerpos anticardiolipina detectados por ELISA son VDRL negativos y viceversa^{12,18}. Esto sugiere que los anticuerpos anticardiolipina de pacientes autoinmunes y sífilíticos presentan diferentes especificidades de unión. En efecto, parece ser que los anticuerpos anticardiolipina de pacientes con enfermedad autoinmune van dirigidos contra la cardiolipina pura, mientras que los de los pacientes sífilíticos sólo la reconocen en el contexto de una estructura de membrana¹⁹. La unión de los anticuerpos anticardiolipina de pacientes sífilíticos parece depender altamente de los epítopes no polares localizados en los alrededores de los grupos fosfodiéster, mientras que en pacientes con enfermedad autoinmune se ligan a epítopes polares²⁰. Todo ello adquiere

re sentido si tenemos en cuenta que el treponema contiene cardiolipina en su membrana celular.

Un tema controvertido y que ha levantado gran polémica durante los últimos años ha sido la existencia de reacciones cruzadas entre anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-DNA. En un principio se supuso que dichas reacciones cruzadas se debían al parecido estructural entre la cardiolipina y el DNA: ambos presentan grupos fosfato unidos por enlaces fosfodiéster y separados por el mismo número de átomos de carbono. Esta reacción sugería que, en el LES, tanto los anticuerpos antifosfolípidos como los anti-DNA aparecen en respuesta a un antígeno extraño similar. El hecho de que estas reacciones tengan lugar cuando se utilizan anticuerpos monoclonales anti-DNA²¹ y no cuando se usan anticuerpos policlonales derivados de suero de pacientes¹², que son de alta afinidad para el DNA, está en consonancia con los hallazgos de Sweeny y cols.²², quienes observaron que los anticuerpos de pacientes con LES con baja afinidad por el DNA tienden a sufrir frecuentes reacciones cruzadas con la cardiolipina, en contraste con los de alta afinidad. Eilart y cols. concluyen que tales reacciones cruzadas representan probablemente un fenómeno de baja afinidad, correspondiente a una población pequeña y atípica de autoanticuerpos que sólo se detectan en sistemas de fase sólida con alta amplificación²³. Esto podría ser significativo en su patogenia, puesto que algunas estructuras biológicas, como superficies celulares o matrices extracelulares, podrían funcionar como sistemas en fase sólida altamente amplificados.

El síndrome antifosfolípidos. Manifestaciones clínicas

Las tres manifestaciones clínicas más constantes del síndrome antifosfolípidos son la elevada incidencia de fenómenos trombóticos, la trombocitopenia y la muerte intrauterina con abortos de repetición¹⁻². La trombosis recurrente es probablemente el fenómeno más sorprendente de este síndrome, y su existencia representa entre el 26 y el 34 % de los pacientes en los que se ha detectado anticoagulante lúpico²⁴. La trombosis es más frecuente en el territorio venoso, un 70 % de los casos, siendo la localización más habitual las venas profundas

de las extremidades inferiores, aunque se han descrito también trombosis en ambas venas cava, vena central de la retina, venas hepáticas, con síndrome de Budd-Chiari como manifestación clínica, y otras localizaciones. En el territorio arterial, la localización más frecuente es en las arterias cerebrales, con frecuentes ataques isquémicos transitorios o accidentes cerebro-vasculares de repetición, además de otros variados territorios, entre los que más adelante prestaremos especial atención a la trombosis coronaria^{24,25}.

Otra complicación asociada a este síndrome, la muerte intrauterina y el aborto de repetición parece ser debida, de igual manera, a múltiples trombosis y zonas de infarto en la placenta^{24,25}. Su incidencia puede llegar a ser muy elevada, y en una serie de 99 mujeres con abortos recurrentes se hallaron 42 con títulos elevados de anticuerpos anticardiolipina²⁶.

La trombocitopenia es otra asociación bien establecida del síndrome anticardiolipina, e incluso se ha asociado a casos de púrpura trombocitopénica idiopática²⁷, aunque la incidencia de presentación varía mucho en los distintos estudios.

Existen otras asociaciones menos definidas, pero la mayoría se basan en casos anecdóticos y precisan confirmación con estudios más amplios: livedo reticularis, hipertensión arterial, presuntamente ligada a microembolismos de repetición², corea, mielitis transversa, valvulopatías, enfermedad venooclusiva hepática, migrañas y otros trastornos neurológicos¹.

De cualquier manera, parece evidente que el síndrome antifosfolípido es una entidad clínica definida y con características patogénicas, que trataremos más adelante, diferentes a los del lupus eritematoso sistémico y otras entidades autoinmunes⁴.

Síndrome antifosfolípidos y cardiopatía isquémica

La asociación entre títulos elevados de anticuerpos anticardiolipina y cardiopatía isquémica ha suscitado un creciente interés en los últimos años. Aunque no se han dilucidado claramente el significado de esta asociación, su importancia patogénica ni su posible significado pronóstico, se ha acumulado un considerable número de datos que hablan a favor de esta relación.

Ya en 1986, Hansten y cols.²⁹ hallaron títulos elevados de anticuerpos anticardiolipina en el 21 % de una serie de supervivientes de infarto agudo de miocardio (IAM). No hubo ninguna asociación entre los títulos de anticuerpos anticardiolipina y factores de riesgo, hallazgos angiográficos, niveles de anti-DNA ni consumo de complemento. Los pacientes no padecían LES, síndrome anticardiolipina declarado ni otro tipo de patología. Durante el seguimiento, estos autores observaron una incidencia significativamente alta de complicaciones vasculares, fundamentalmente infarto cerebral, embolismo periférico y cerebral y reinfarcto de miocardio en el grupo anticardiolipina positivo. De manera análoga, Norberg y cols.³⁰ llegaron a conclusiones similares, tanto en la incidencia de títulos elevados de anticuerpos anticardiolipina como en su asociación a complicaciones arteriales recurrentes en supervivientes de IAM. Los autores concluyen en que los títulos elevados de anticuerpos anticardiolipina parecen ser, al menos, un marcador de alto riesgo de morbilidad cardiovascular en estos pacientes, y podrían tener cierto significado pronóstico. Estos hallazgos son comparables a los de Klemp y cols.³¹, quienes hallaron niveles aumentados de IgM e IgG anticardiolipina no sólo en pacientes con IAM previo, sino también en aquéllos con angina estable e inestable, sugiriendo que no sólo el IAM, sino también la isquemia miocárdica pueden inducir una respuesta inmune. En sentido paralelo, se ha hallado correlación estadísticamente significativa entre la existencia de anticuerpos anticardiolipina previa a la cirugía de revascularización coronaria y la incidencia de oclusión tardía de los injertos³².

En estos estudios no está claro si los títulos elevados de anticuerpos anticardiolipina estaban presentes antes del episodio isquémico miocárdico o son el resultado de una activación inmunológica por exposición de tejido miocárdico, y por ende, de nuevas estructuras antigénicas no reconocidas previamente²⁹. En el primer caso, se podría interpretar que los anticuerpos anticardiolipina podrían jugar cierto papel patogénico en el desarrollo de cardiopatía en un subgrupo de pacientes. Estudios necrópsicos en pacientes con síndrome anticardiolipina han hallado múltiples trombosis arteriolas intramiocárdicas sin vasculitis evidente ni fenómenos arterioscleróticos predominantes, todo ello asociado a

microinfartos y extensa fibrosis miocárdica³³. Puesto que existe probada evidencia de que la trombosis coronaria es un factor patogénico fundamental en el desarrollo de la cardiopatía isquémica, principalmente en sus dos manifestaciones más severas, la angina inestable y el infarto agudo de miocardio^{34,35}, y dada la elevada incidencia de fenómenos tromboembólicos en el síndrome anticardiolipina, se ha intentado buscar una conexión entre ambos procesos. De hecho, aunque no hay evidencia directa in vivo de que los anticuerpos antifosfolípidos puedan desarrollar un papel fundamental en la patogenia de algunos procesos trombóticos, incluida la trombosis coronaria, múltiples estudios in vitro parecen apoyar esta posibilidad³⁶.

Aunque la presencia de títulos elevados de anticuerpos antifosfolípidos parecen prolongar los tiempos de protrombina y cefalina-caolín in vitro, de ahí su denominación de anticoagulante lúpico, están asociados a un estado de hipercoagulabilidad evidente. Probablemente, estos tests de coagulación examinan sólo una porción muy pequeña de un complejo mecanismo en el cual pueden actuar los anticuerpos antifosfolípido de manera opuesta^{4,36}. Carreras y cols.³⁷ han demostrado que los anticuerpos antifosfolípidos bloquean la producción de prostaciclina por la célula endotelial, probablemente al unirse a los fosfolípidos de membrana, precursores de la prostaciclina por la vía del ácido araquidónico. La prostaciclina es un compuesto fundamental en la interacción plaqueta-pared vascular, disminuyendo la agregabilidad plaquetar y, por tanto, su síntesis defectuosa incrementaría la tendencia a la trombosis. Sin embargo, en pacientes con LES no se han hallado diferencias significativas en la liberación de prostaciclina entre los grupos con anticuerpos antifosfolípidos positivos y negativos³⁸. San Felippo y Drayna³⁹ han sugerido que los anticuerpos antifosfolípidos podrían disminuir la fibrinólisis al inhibir la actividad de la precalicreína, mientras que otros autores postulan una activación de la adhesividad y agregabilidad plaquetares mediada por la unión de los anticuerpos antifosfolípidos a los fosfolípidos de la membrana plaquetar¹². Esto podría explicar, al menos parcialmente, la trombopenia de los pacientes con síndrome anticardiolipina, mediada por el secuestro de plaquetas en el sistema retículo-endotelial. En este

sentido, se ha hallado reactividad de los anticuerpos antifosfolípidos a los fosfolípidos aniónicos de la superficie de las plaquetas³⁶. Sin embargo, los fosfolípidos cargados negativamente se orientan hacia el interior de la membrana plaquetar y, por tanto, aparentemente no son accesibles, al menos en plaquetas no activadas.

Existen evidencias de que los anticuerpos antifosfolípidos podrían ejercer su acción procoagulante a través del sistema de la proteína C⁴⁰. La proteína C es una glucoproteína que comparte características estructurales con los factores vitamina K-dependientes y que constituye, como ellos, el precursor de una serinproteasa que se convierte en proteasa activada por la acción de la trombina, que precisa de un cofactor localizado en la superficie endotelial, la trombomodulina. La proteína C desarrolla su acción anticoagulante por proteólisis parcial de los cofactores Va y VIIa, que resultan inactivados⁴¹. Para ello precisa de superficies fosfolípicas (membrana celular o plaquetar) y de un cofactor, la proteína S⁴². Además, la proteína C tiene cierta actividad profibrinolítica al disminuir la actividad del inhibidor del activador del plasminógeno, potente modulador de la activación del plasminógeno. De esta manera, los anticuerpos antifosfolípidos podrían intervenir en este sistema a través de los fosfolípidos y de la trombomodulina. Así, se ha demostrado que la cardiolipina promueve la activación de la proteína C⁴³ y que esta activación puede ser neutralizada por sueros con actividad de anticoagulante lúpico⁴⁴ (Fig. 1). De esta manera, aunque algunos trabajos han hallado citotoxicidad anticuerpo-dependiente sobre el endotelio vascular⁴⁵, parece ser que el daño visceral, incluyendo probablemente la cardiopatía isquémica, encontrado en el síndrome antifosfolípido no estaría mediado por autoanticuerpos no organoespecíficos, depósito de complejos inmunes y activación del complemento, como ocurre en la mayoría de otros desórdenes autoinmunes, sino a través de alteraciones en el mecanismo de la coagulación^{4,36}.

Conclusión

La caracterización del síndrome antifosfolípido está abriendo nuevos y excitantes campos en el mundo de la autoinmunidad. Pese a que queda un largo camino por recorrer en la deli-

7. Maroussakis MN, Tzioufas AG, Silis MP, Pange PJE, Gouderenas J y Moutsopoulos HN. *High prevalence of anticardiolipin and other autoantibodies in a healthy elderly population.* Clin Exp Immunol 69: 557-65, 1987.
8. Mackworth-Young CG, Harris EN, Steere AC et al. *Anticardiolipin antibodies in Lyme disease.* Arthritis Rheum 31: 1.052-6, 1988.
9. Missa R, Venalles PJW, Plater-Zyberk C, Watkins PF y Maini RN. *Anticardiolipin antibodies in infectious mononucleosis react with the membrane of activated lymphocytes.* Clin Exp Immunol 75: 35-40, 1989.
10. Mackworth-Young CG, Chan J, Harris EN et al. *High incidence of anticardiolipin antibodies in relatives of patients with SLE.* J Rheumatol 14: 723-6, 1987.
11. Feinstein DI y Rappaport SI. *Acquired inhibitors of blood coagulation.* Prog Hemost Thromb 1: 75-9, 1972.
12. Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, Patel BM, Mackworth-Young CG, Loizou S y Hughes GRV. *Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus.* Lancet 2: 1.211-4, 1983.
13. Koike T, Sueishi M, Funaki H, Tomioka H y Yoshida S. *Antiphospholipid antibodies and biological false positive serological test for syphilis in patients with systemic lupus erythematosus.* Clin Exp Immunol 56: 193-9, 1984.
14. Norberg R, Garlund B, Throstensson R y Lidman K. *Further immunological studies of sera containing antimitochondrial antibodies type M5.* Clin Exp Immunol 58: 639-44, 1984.
15. Colaco CB y Male DK. *Antiphospholipid antibodies in syphilis and a thrombotic subset of SLE: distinct profiles of epitope specificity.* Clin Exp Immunol 59: 449-56, 1985.
16. Loizou S, McCreagh JC, Rudge AL, Reynolds R, Boyle CC y Harris EN. *Measurement of anticardiolipin antibodies by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Standardization and quantitation of results.* Clin Exp Immunol 62: 738-45, 1985.
17. Harris EN, Gharam AE, Patel SP y Hughes GRV. *Evaluation of the anticardiolipin antibody test: report of an international workshop held 4 april 1986.* Clin Exp Immunol 68: 215-22, 1987.
18. Harris EN, Gharavi AE, Loizou S et al. *Cross-reactivity of antiphospholipid antibodies.* J Clin Lab Immunol 16: 1-6, 1985.
19. Standberg Pedersen N, Oruun O y Mouritsen S. *Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of antibodies to the venereal disease research laboratory (VDRL) antigen.* J Clin Microbiol 25: 1.711-6, 1987.
20. Harris EN, Gharavi AE, Wasley GO y Hughes GRV. *Use of an enzyme-linked immunosorbent assay and of inhibition studies to distinguish between antibodies to cardiolipin from patients with syphilis or autoimmune disorders.* J Infect Dis 157: 23-31, 1988.
21. Schoenfeld Y, Rauch J, Massicotte H et al. *Polyspecificity of monoclonal lupus autoantibodies produced by human-human hybridomas.* N Engl J Med 308: 414-20, 1983.
22. Sweenk JRT, Lucassen WAH y Swaak TJG. *Is anticardiolipin a cross-reaction of anti-DNA or a separate entity?* Arthritis Rheum 30: 607-17, 1987.
23. Eilart D, Zlotnick AY y Fischel R. *Evaluation of the cross-reaction between anti-DNA and anticardiolipin antibodies in SLE and experimental animals.* Clin Exp Immunol 65: 269-78, 1986.
24. Lechner K y Pabinger-Fasching I. *Lupus anticoagulants and thrombosis. A study of 25 cases and review of the literature.* Haemostasis 15: 254-62, 1985.
25. Gastineau DA, Kazmier FJ, Nichols WL y Bowre EJ. *Lupus anticoagulant: an analysis of the clinical and laboratory features of 219 cases.* Am J Hematol 19: 265-75, 1985.
26. Unander AM, Norberg R, Hahn L y Arfors L. *Anticardiolipin antibodies and complement in ninety-nine women with habitual abortion.* Am J Obstet Gynecol 156: 114-9, 1987.
27. Harris EN, Asherson RA, Gharavi AE, Morgan SH, Derve G y Hughes GRV. *Thrombocytopenia in SLE and related autoimmune disorders: association with anticardiolipin antibody.* Br J Hematol 59: 227-30, 1985.
28. Asherson RA, Mackworth-Young CG, Boey ML et al. *Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus.* Br Med J 287: 1.024-5, 1983.
29. Hamsten A, Norberg R, Bjorkholm M, De Faire U y Holm G. *Antibodies to cardiolipin in young survivors of myocardial infarction: an association with recurrent cardiovascular events.* Lancet 1: 113-6, 1986.
30. Norberg R, Ernerudh J, Hamsten A, Unander AM y Arfors L. *Phospholipid antibodies in cardiovascular disease.* Acta Med Scand (suppl) 715: 93-8, 1987.
31. Klemp P, Cooper RC, Strauss FJ, Jordaan ER, Przybojewski JZ y Nel N. *Anticardiolipin antibodies in ischaemic heart disease.* Clin Exp Immunol 74: 254-7, 1988.
32. Morton KE, Gavaghan TP, Krilis SA et al. *Coronary artery graft failure: an autoimmune phenomenon?* Lancet 2: 1.353-7, 1986.
33. Murphy JJ y Leach IH. *Findings at necropsy in the heart of a patient with anticardiolipin syndrome.* Br Heart J 62: 61-4, 1989.
34. Buja LM y Willerson JJ. *The role of coronary artery lesions in ischemic heart disease.* Hum Pathol 18: 451-5, 1987.
35. Ganz W, Ninomiya K, Mashida J et al. *Intracoronary thrombolysis in acute myocardial infarction: Experimental background and clinical experience.* Am Heart J 102: 1.145-9, 1981.
36. Mackworth-Young CG, Loizou S y Walport MJ. *Antiphospholipid antibodies and disease.* Q J Med 72: 767-77, 1989.
37. Carreras LO y Vermeylen JG. *"Lupus" anticoagulant and thrombosis: possible role of inhibition on prostacyclin formation.* Thromb Haemost 48: 28-40, 1982.
38. Coade SB, Van Haaren E, Loizou S, Walport MJ, Denman AM y Pearson JD. *Endothelial prostacyclin release in systemic lupus erythematosus.* Thromb Haemost 61: 97-100, 1989.
39. San Felippo MJ y Drayna CJ. *Prekallikrein inhibition associated with the lupus anticoagulant: a mechanism of thrombosis.* Am J Clin Pathol 77: 275-79, 1982.
40. Freyssonnet JM y Cazenave JP. *Lupus-like anticoagulants, modulation of the protein-C pathway and thrombosis.* Thromb Haemost 58: 679-81, 1987.
41. Kisiel W, Canfield WH, Ericsson LH y Davie EW. *Anticoagulant properties of bovine plasma protein C following activation by thrombosis.* Biochemistry 16: 5.824-31, 1977.
42. Harris KW y Esmon CT. *Protein S is required for bovine platelets to support activated protein C binding and activity.* J Biol Chem 260: 2.007-10, 1985.
43. Freyssonnet JM, Gauchy J y Cazenave JP. *The effect of phospholipids on the activation of protein C by the human thrombin-thrombomodulin complex.* Biochem J 238: 151-7, 1986.
44. Freyssonnet JM, Wiesel ML, Gauchy J, Bonneau B y Cazenave JP. *An IgM lupus anticoagulant that neutralizes the enhancing effect of phospholipid on purified endothelial thrombomodulin activity: a mechanism for thrombosis.* Thromb Haemost 55: 309-13, 1986.
45. Holt CM, Lindsey N, Moutt J et al. *Antibody dependent cellular cytotoxicity of vascular endothelium: characterization and pathogenic associations in systemic sclerosis.* Clin Exp Immunol 78: 359-65, 1989.

ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND ISCHEMIC HEART DISEASE

Summary

Recurrent thrombosis, abortion and thrombocytopenia are the most frequent manifestation of antiphospholipid syndrome, which usually presents antibodies against some anionic phospholipids. A few years ago, this syndrome was considered as a manifestation of systemic lupus erythematosus; nowadays it is classified as an isolated autoimmune disease.

Hypotheses have been proposed to explain the origin of antiphospholipid antibodies, including infectious and autoimmune diseases with high titres of anticardiolipin antibodies. Genetic factors have also been involved.

Laboratory tests of choice for the detection of anticardiolipin antibodies are RIA and ELISA tests; there are some structural differences among them depending on the underlying disease.

Hypercoagulability and recurrent thrombosis are the main features of this entity; ischemic heart disease is in this context of utmost importance. Despite the lack of any clinically demonstrated association between antiphospholipid syndrome and ischemic heart disease, there are many "in vitro" studies that support this possibility.