

# El proceso aterogénico y su desarrollo en las enfermedades autoinmunes\*

► Omar Raúl Espondaburu<sup>1</sup>, Verónica Alicia Fara Hunt<sup>2</sup>, Liliana Inés Ocampo<sup>3</sup>

1. Licenciado en Ciencias Bioquímicas.
2. Bioquímica.
3. Médica Especialista en Reumatología.

\* Hospital Interzonal General de Agudos "Pedro Fiorito", Avellaneda, Bs. As., Argentina.

## Resumen

La aterosclerosis es la patología vascular de mayor prevalencia. El evento desencadenante del proceso aterogénico es la oxidación de las LDL en el ambiente subendotelial. Estas LDL oxidadas activan al endotelio vascular originando la expresión de moléculas de adhesión, citoquinas y factores de crecimiento que inician el reclutamiento de células proinflamatorias e interrelacionan los distintos tipos celulares que intervienen en la formación de la placa; seguidamente se produce una acumulación lipídica en los macrófagos dando lugar a la formación de células espumosas; y finalmente ocurre la proliferación y migración de las células musculares lisas hacia la íntima arterial. En las enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoidea, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome antifosfolipídico, etc., se presentan eventos coronarios agudos sin que medien factores de riesgo tradicionales previos. El análisis de los mecanismos que llevan al desarrollo de una aterosclerosis prematura y/o acelerada en estas patologías permite establecer similitudes entre la aterogénesis y los procesos inflamatorios crónicos que caracterizan a estas enfermedades: incremento en la expresión de moléculas de adhesión, citoquinas y factores de crecimiento, aumento del reclutamiento celular, liberación de enzimas hidrolíticas, etc. Por lo tanto, la aterosclerosis puede ser considerada como una enfermedad inflamatoria crónica a nivel de la pared vascular, caracterizada por el depósito lipídico, que comienza con la activación endotelial causada por las LDL oxidadas o por un proceso inflamatorio crónico. De manera que la presencia de una enfermedad autoinmune constituye un factor de riesgo aterogénico de gran peso, ya que aumenta la probabilidad de un evento trombótico en mayor grado y en menor tiempo que los factores de riesgo tradicionales.

**Palabras clave:** aterogénesis \* artritis reumatoidea \* lupus eritematoso sistémico \* síndrome antifosfolipídico.

## Summary

### **THE ATEROGENIC PROCESS AND ITS DEVELOPMENT IN AUTOIMMUNE DISEASES**

*Atherosclerosis is the most prevalent vascular pathology. The triggering event of the atherogenic process is the oxidation of LDL in the sub-endothelium. These oxidized LDL activate the vascular endothelium originating the expression of cell adhesion molecules, cytokines and growth factors that initiate the recruiting of pro-inflammatory cells and interrelate the different cellular types which take part in the plaque formation. Then, lipids are*

**Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana**

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957

*accumulated in the macrophages, giving origin to the formation of foam cells and, finally, the smooth muscle cells proliferate and emigrate to the arterial intima. In the autoimmune diseases like rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, etc. acute coronary events take place without the presence of previous traditional risk factors. The analysis of the mechanisms which lead to a premature and accelerated atherosclerosis in these pathologies let us establish similarities between atherogenesis and chronic inflammation processes which characterise these illnesses. They show increment in the expression of adhesion molecules, cytokines and growth factors, increase in the cellular recruiting, hydrolytic enzymes freeing, etc. Thus, atherosclerosis could be considered as a chronic inflammatory disease at vessel level, characterised by the accumulation of lipids which begins with the endothelium activation caused by oxidized LDL or by a chronic inflammation process. The presence of an autoimmune disease is a very important atherogenic risk factor because the probability of a greater thrombotic event rises to a higher degree and in less time than in the traditional risk factors.*

**Key words:** *atherogenic process \* rheumatoid arthritis \* systemic lupus erythematosus \* antiphospholipid syndrome.*

## Introducción

La aterosclerosis (coronaria, periférica o cerebral) es la patología vascular de mayor prevalencia y por lo tanto es motivo de constantes investigaciones destinadas a conocer los mecanismos que la producen con el fin de poder instrumentar medidas tendientes a prevenir su desarrollo en la población general o a disminuir su progresión en los pacientes ya afectados.

Los tradicionales factores de riesgo aterogénico como son la diabetes, el hábito de fumar, la obesidad, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia, etc., no se encuentran asociados en aproximadamente el 40% de los pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio o un accidente cerebro-vascular; esto indica que existen otros factores capaces de desencadenar el proceso aterogénico. Particularmente en las enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoidea, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome antifosfolípido, etc. existe una rápida progresión de la aterosclerosis, lo cual hace suponer que los mecanismos autoinmunes inflamatorios están muy relacionados con la formación y progresión de la placa ateromatosa (1-3).

## El proceso aterogénico

La lesión ateromatosa típica está formada por una zona central compuesta por material lipídico desorganizado, restos celulares, fibrina y proteínas plasmáticas, y una capa fibrosa constituida por colágeno y fibras musculares lisas. En su formación intervienen distintos tipos celulares: células del endotelio vascular, monocitos, macrófagos, linfocitos, plaquetas y células musculares lisas (4).

Desde el punto de vista práctico, el proceso aterogénico puede dividirse en cuatro etapas bien diferenciadas (Fig. 1):

**1. Oxidación de las lipoproteínas plasmáticas en el ambiente subendotelial:** el acontecimiento crítico en el inicio del proceso aterogénico es el depósito de lípidos en la pared vascular a partir de las lipoproteínas plasmáticas, especialmente las LDL (lipoproteínas de baja densidad) pequeñas y densas, las cuales son oxidadas por radicales libres en el espacio subendotelial. Estas LDL oxidadas (LDL<sub>ox</sub>) disparan el mecanismo de formación de la placa ateromatosa a través de su acción sobre las distintas células que intervienen en su desarrollo (5-7).

La capacidad aterogénica de las LDL pequeñas y densas radica en que al ser partículas más pequeñas, con menor contenido lipídico, presentan una distribución espacial diferente de las LDL normales, hecho que impide su normal reconocimiento por los receptores B:E, permaneciendo más tiempo en circulación y aumentando su probabilidad de ingresar a la pared vascular y ser oxidadas; además, por su menor tamaño, se produce una aproximación en las cargas positivas de los aminoácidos arginina y lisina en la cadena peptídica de la Apo B (apolipoproteína B) aumentando la afinidad por los proteoglicanos de la pared vascular; finalmente, al ser más pequeñas atraviesan cómodamente la íntima llegando al subendotelio, donde la oxidación se ve favorecida por su menor contenido de alfa-tocoferol, un antioxidante lipofílico (8) (9).

Como consecuencia de la oxidación se producen cambios importantes en la estructura de la lipoproteína; a nivel lipídico, los ácidos grasos poliinsaturados que esterifican al colesterol, triglicéridos y fosfolípidos

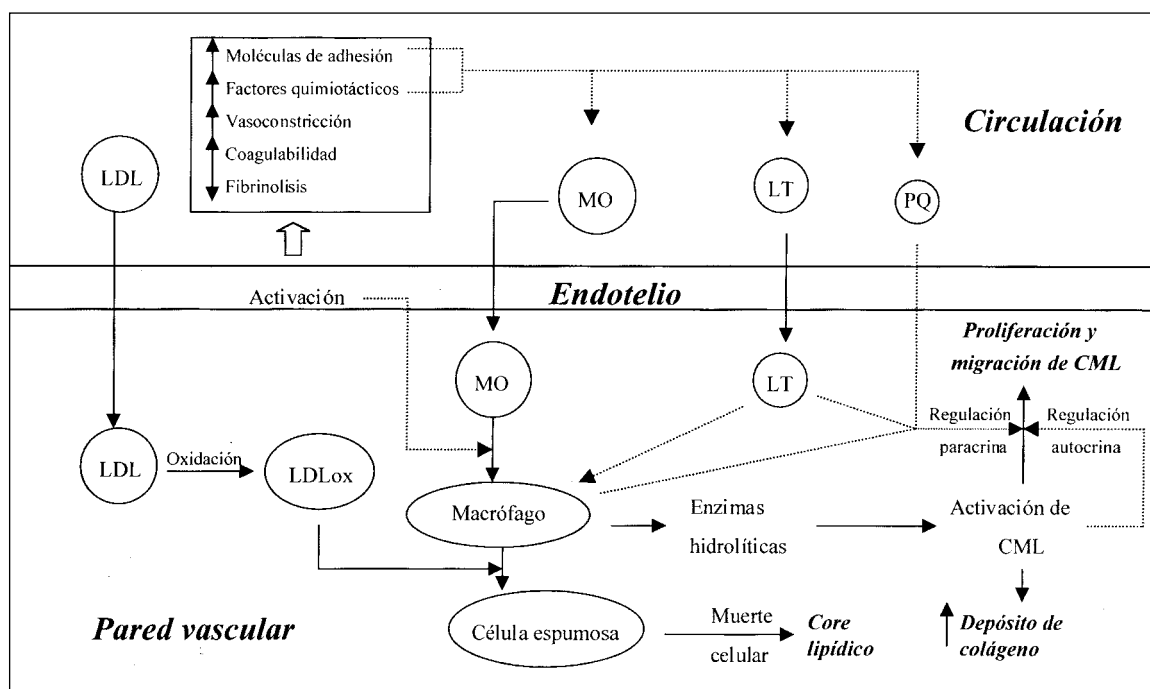


Fig. 1. Esquema del proceso aterogénico. (MO: monocito, LT: linfocito T, PQ: plaqueta, CML: célula muscular lisa).

dan origen a hidroxiácidos, peroxiácidos y aldehídos; a nivel proteico, los aldehídos formados actúan sobre los grupos amino de la lisina presente en la Apo B, neutralizando las cargas positivas de la cadena peptídica, de manera que ésta se torna más frágil y finalmente se fragmenta. A partir de ese momento la LDL deja de ser reconocida por los receptores B:E y pasa a ser catabolizada por los macrófagos a través de los receptores barredores o *scavenger*.

**2. Activación de las células del endotelio vascular:** probablemente la lisofosfatidilcolina, un componente mayoritario de las LDLox que se forma por oxidación de la fosfatidilcolina presente en las LDL, sea quien produzca la activación de las células del endotelio vascular, desencadenando una secuencia de eventos en la que intervienen distintos tipos celulares que se relacionan entre sí por medio de citoquinas, y que conducen, finalmente, a la formación de la placa aterosclerótica (10) (11). Recientemente se ha descrito un receptor de superficie en las células del endotelio vascular capaz de unir las LDLox denominado LOX-1 (*Lectin-like Oxidized LDL receptor-1*) el cual juega un importante papel en el proceso de activación endotelial (12) (13).

Las células endoteliales activadas expresan una variedad de citoquinas que tienen distintas acciones sobre los monocitos circulantes, así el aumento en la expresión de moléculas de adhesión como la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1) y la molécula de adhesión celular vascular (VCAM-1) favorece la fija-

ción de los monocitos a la pared arterial, al ser atraídos por la secreción de la proteína-1 quimiotáctica de los monocitos (MCP-1), posteriormente penetran al espacio subendotelial, donde el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) estimula su proliferación y diferenciación en macrófagos (14-17).

El endotelio activado también tiene acción sobre los linfocitos T, permitiendo su fijación a la pared vascular mediante las moléculas de adhesión ICAM-1 y Selectina E, y su posterior penetración a la íntima por la secreción de factores quimiotácticos. Los linfocitos T en el ambiente subendotelial producen citoquinas como M-CSF, factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y fundamentalmente interferón gamma (IFN-gamma) que desempeñan importantes funciones en el proceso de formación de la placa aterogénica (18).

Producida la activación endotelial, las plaquetas se fijan a las células endoteliales segregando distintas citoquinas entre las que se destaca el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) que juega un papel importante en la proliferación y migración de las células musculares lisas hacia la íntima.

La activación del endotelio vascular produce, además, una serie de cambios funcionales a nivel del vaso: se pierde la regulación del tono vascular mediado por relajantes como el óxido nítrico, se incrementa el efecto constrictor de la endotelina-1 por aumento de su síntesis, se inicia la coagulación por la vía extrínseca por la expresión de un factor tisular, y se frena la fibrinólisis por un aumento en la producción del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) (19-22).

**3. Acumulación de lípidos en la pared vascular:** los macrófagos en el ambiente subendotelial expresan distintos receptores de membrana capaces de unir lipoproteínas modificadas. Entre ellos se destacan los receptores *scavenger*, cuyo número aumenta por acción del M-CSF. A diferencia de lo que ocurre con los receptores B:E su síntesis no depende del nivel de colesterol presente dentro de la célula, de manera que el macrófago incorpora grandes cantidades de lípidos formando inclusiones citoplasmáticas que le dan un aspecto espumoso cuando se observan al microscopio electrónico (células espumosas) (23-27). Cuando estas células mueren su alto contenido de lípidos pasa a formar el núcleo o *core* lipídico del ateroma (28).

Por otro lado, los macrófagos activados son capaces de sintetizar lipoproteína lipasa (LPL) y Apo E; la LPL se une a los proteoglicanos del endotelio transformando lipoproteínas ricas en triglicéridos en formas aterogénicas que son incorporadas a la placa ateromatosa en crecimiento; la Apo E, por su parte, interviene en el flujo del colesterol presente en la pared vascular en combinación con la lipoproteína de alta densidad (HDL), produciéndose un balance de colesterol dentro de la pared arterial (29) (30).

**4. Proliferación y migración hacia la íntima de las células musculares lisas:** los macrófagos presentes en la lesión ateromatosa segregan una variedad de enzimas hidrolíticas (colagenasas, gelatinasas, elastasas, etc.) que remodelan la matriz extracelular. Al producirse la degradación de los proteoglicanos heparan sulfato de dicha matriz, las células musculares lisas inician la diferenciación hacia un estado activado caracterizado por la síntesis elevada de colágeno tipo 1, elastina y proteoglicanos que se acumulan en la matriz durante el desarrollo de la placa; también expresan moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad, citoquinas y factores de crecimiento; y presentan receptores *scavenger* en su membrana en respuesta al TNF-alfa e IFN-gamma producidos por los macrófagos y los linfocitos T, transformándose en células espumosas (31).

La proliferación de las células musculares lisas y su migración desde la capa media arterial a la íntima está regulada por un complejo sistema de citoquinas producidas por otros tipos celulares (regulación paracrina), por citoquinas producidas por las mismas células musculares (regulación autocrina) y por la presencia de las LDLox (32). En la regulación paracrina participan los macrófagos a través de las secreciones de interleuquina-1 (IL-1) que interviene en la activación celular, de factor de crecimiento fibroblástico (FGF) que induce la síntesis proteica y la división celular, y de PDGF y el factor de crecimiento epidérmico (EPG) que estimulan la proliferación y migración celular; los linfocitos T, por su parte, inducen la expresión de re-

ceptores para PDGF en las células musculares lisas mediante la acción del IFN-gamma y estimulan a los macrófagos a producir IL-1 y PDGF; y las plaquetas, por su parte, intervienen como importantes productores de PDGF. En la regulación autocrina, las células musculares lisas producen FGF, IL-1, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor transformador del crecimiento tipo alfa (TGF-alfa), FGF y TNF-alfa, como citoquinas que activan la proliferación y migración de las células hacia la íntima vascular (33) (34).

La placa ateromatosa aumenta de tamaño a medida que ocurren estos eventos, llegando a provocar la estenosis vascular; su estabilidad depende del aumento en la actividad de las enzimas hidrolíticas producidas por los macrófagos que van degradando la matriz celular, y de la inhibición en la producción de colágeno por parte de las células musculares lisas inducida por IFN-gamma o de la inducción de su muerte celular por apoptosis, ya que estos acontecimientos pueden debilitar la capa fibrosa del ateroma, haciéndola más frágil y propensa a una ruptura, de manera que cualquier fuerza mecánica puede fragmentarla con la consiguiente formación de un trombo (35) (36).

## Enfermedades autoinmunes y aterogénesis

Dada la rápida progresión de la aterogénesis que se observa en las enfermedades degenerativas del tejido conectivo, se describirán, a continuación, las enfermedades autoinmunes de mayor incidencia y los mecanismos que llevan al desarrollo prematuro de la aterosclerosis en estos pacientes.

### 1. ARTRITIS REUMATOIDEA

La Artritis Reumatoidea (AR) es una enfermedad sistémica que presenta manifestaciones articulares y extraarticulares; se caracteriza por un proceso inflamatorio no supurativo crónico, con tendencia a la simetría y que conduce a la erosión progresiva del cartílago y del hueso, fundamentalmente a nivel de las articulaciones pequeñas (manos y pies). Sus presentaciones y formas clínicas son muy variadas, desde formas muy agresivas y mutilantes, a casos leves o poco aparentes (37) (38). Afecta al 1% de la población mundial, principalmente al sexo femenino (relación mujer:hombre, 3:1) y con mayor prevalencia entre los 40 y los 60 años de edad (39).

La enfermedad comienza, desde el punto de vista histológico, como una inflamación inespecífica que origina un engrosamiento edematoso de la sinovial (*pannus*) y al progresar se caracteriza por la estratificación de los sinoviocitos y una infiltración de macrófagos, células dendríticas, polimorfonucleares, linfocitos T y B

(LT y LB) (40). La interfase entre este tejido inflamatorio y el cartilago se ve, entonces, ocupada por macrófagos y sinoviocitos capaces de segregar proteasas como las metaloproteinasas de matriz (colagenasa, estromelina, gelatinasa y elastasa) y las catepsinas (B, D, G y L), además de TNF-alfa e IL-1 (41). La invasión del cartilago por parte del tejido inflamatorio y la desmineralización ósea, resultantes de la acción de estos productos de secreción, determinan la deformación de la articulación con pérdida de su funcionalidad (42).

Si bien no se conoce con certeza cuál es el origen de la patología, se postula que la presencia de un agente artrotópico en la articulación desencadena una respuesta inmunológica al ser tomado por los macrófagos o las células dendríticas y ser presentado antigénicamente a los LT, los cuales al activarse producen una variedad de citoquinas a través de las cuales se activan otros macrófagos y LT, LB productores de factor reumatoideo y células del endotelio vascular (43). Dentro de estas citoquinas se destaca el TNF-alfa por jugar un papel importante en la regulación de la producción de citoquinas pro-inflamatorias como la IL-1, IL-6, IL-8 y los factores MCP-1 y VEGF que estimulan el reclutamiento de células inflamatorias e inmunes en la articulación. La importancia del TNF-alfa se demuestra por el hecho de que mediante el tratamiento experimental con anticuerpos anti-TNF-alfa se logra mejorar, en forma marcada, la sintomatología de los pacientes (44).

Desde hace largo tiempo se conoce que existe una relación estrecha entre esta patología y la aterosclerosis,

habiéndose detectado la presencia de LDLox en la sinovial y el líquido intraarticular de pacientes con AR (45) (46). En esta asociación se atribuye un importante papel al receptor LOX-1 que se encuentra localizado tanto a nivel endotelial como en condrocitos y sinoviocitos, y cuya expresión está inducida por citoquinas pro-inflamatorias como el TNF-alfa (12) (47) (48). El LOX-1 permite fijar LDLox, y éstas incrementan la expresión de moléculas de adhesión sobre el endotelio, a la vez que inducen la secreción de MCP-1, provocando la infiltración de la sinovial con leucocitos (49). El proceso inflamatorio incrementa el estrés oxidativo, elevándose la producción de LDLox que se acumulan en la lesión, fundamentalmente en los condrocitos, provocando su necrosis (3).

Un hallazgo común en AR y aterosclerosis es la presencia de altas concentraciones de LT CD4 + CD2 -; esto determina un cambio en la respuesta inmune a Th1 con producción de altos niveles de IFN-gamma el cual inhibe la síntesis de colágeno en las células musculares lisas y activa a los macrófagos para liberar proteasas degradativas de la matriz, provocando, así, el daño articular y la inestabilidad de las placas ateromatosas (50).

Los factores que contribuyen a acelerar el proceso aterogénico en la AR están relacionados con (Fig. 2):

- a. Un aumento de citoquinas pro-inflamatorias circulantes como son la IL-1, IL-6 y TNF-alfa, las cuales intervienen en el reclutamiento celular tanto a nivel sinovial como vascular, siendo posiblemente la IL-1, el punto común entre AR y aterosclerosis (51) (52).

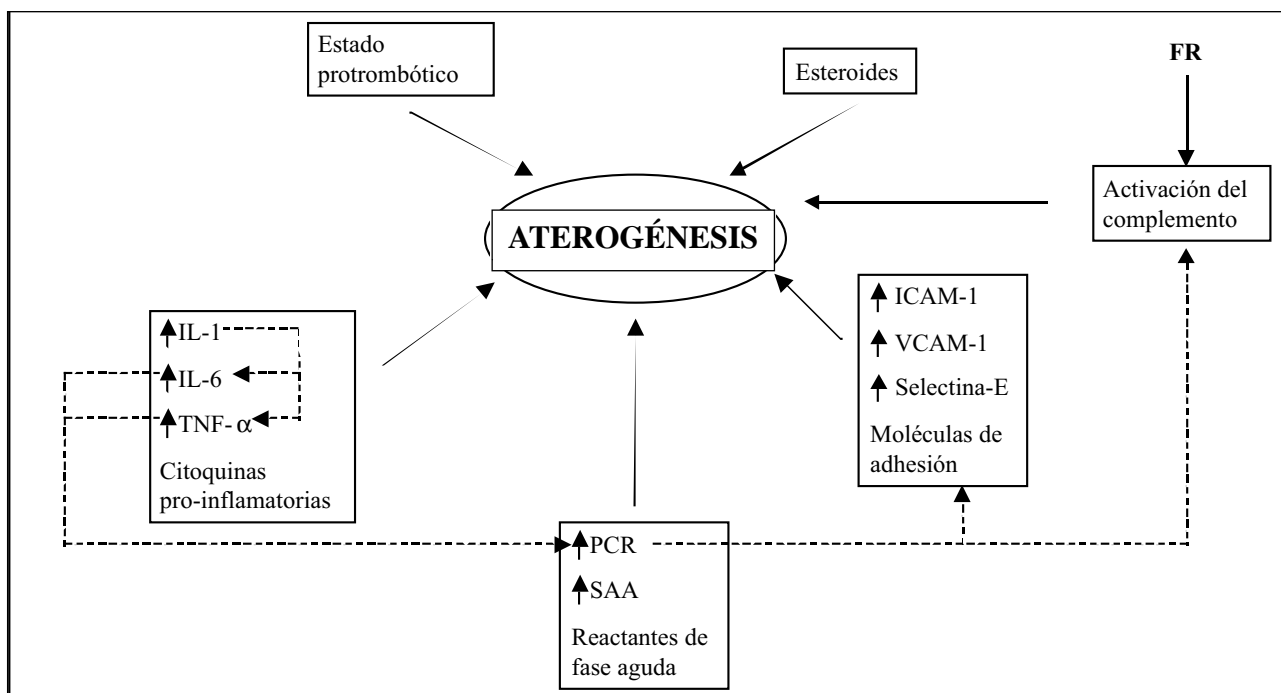


Fig. 2. Factores que aceleran la aterogénesis en la artritis reumatoidea.

- b. Un incremento en la expresión de moléculas de adhesión como las ICAM-1, VCAM-1 y Selectina-E (53).
- c. La presencia de inmunocomplejos y la acción del complemento que pueden provocar la activación del endotelio vascular.
- d. La presencia de reactivantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR) y la sustancia amiloide A (SAA), ya que la PCR induce la expresión de moléculas de adhesión y media la activación de componentes del complemento; y la SAA, por su parte, tiene efectos aterogénicos sobre plaquetas, leucocitos y el metabolismo del colesterol (54-56).
- e. Un estado protrombótico, caracterizado por trombocitosis y elevados niveles de fibrinógeno, factor von Willebrand y PAI-1, que lleva a un depósito persistente de fibrina sobre el endotelio vascular, que actúa como estímulo para su activación (57).
- f. El tratamiento con esteroides que reciben estos pacientes favorece el desarrollo de un perfil lipídico aterogénico definido por el descenso de las HDL y aumento de LDL, lipoproteína (a) y homocisteína (58-60).

cutáneas, artritis y glomerulonefritis, aunque también son frecuentes la anemia hemolítica, la trombocitopenia y la afección del sistema nervioso central. Afecta preferentemente a mujeres entre los 20 y los 60 años de edad, siendo la relación mujer:hombre, 10:1. La enfermedad se caracteriza por la producción de anticuerpos dirigidos contra una multiplicidad de antígenos (61).

El prematuro desarrollo de aterosclerosis en los enfermos con LES es una de las principales causas de muerte en estos pacientes, debido a que a los tradicionales factores de riesgo aterogénico se suman otros que son propios de la patología lúpica (62-66).

Dentro de los principales causas que contribuyen a acelerar la aterosclerosis en el LES se destacan (Fig. 3):

- a. Los largos tratamientos con esteroides son responsables de inducir un perfil lipídico aterogénico, caracterizado por niveles elevados de LDL y disminución de las HDL, a la vez que se incrementan indirectamente tres factores de riesgo tradicionales como son la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial y la obesidad (67-69). La caída en las concentraciones de HDL tiene una gran incidencia en el progreso de la patología, ya que su Apo AI presenta propiedades antiinflamatorias al bloquear la activación de monocitos mediada por contacto con LT (70).
- b. El desarrollo de un proceso inflamatorio crónico mediado por el depósito de inmunocomplejos constituye un importante factor pro-atерogénico ya que favorece la activación del endotelio vascular a través de la acción del complemento,

## 2. LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune caracterizada por un proceso inflamatorio multisistémico crónico, con períodos de remisiones y recaídas, en la que se presentan erupciones

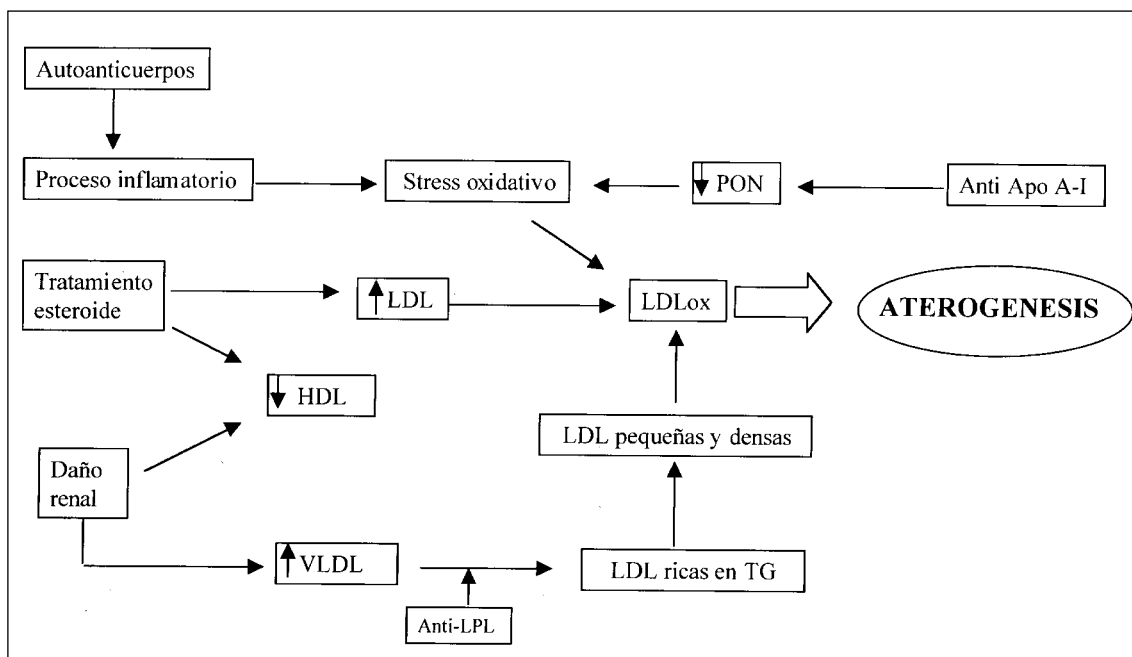


Fig. 3. Factores que aceleran la aterogénesis en el lupus eritematoso sistémico.

- y favorece la oxidación de las LDL en el ambiente subendotelial (3) (71).
- c. El daño renal provoca un aumento en la síntesis hepática de lipoproteínas en respuesta a la hipalbuminemia que causa disminución de la presión oncótica del plasma, de manera que se origina una sobreproducción de VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad) tendiente a compensar esa disminución. Por su parte, las HDL, en especial las HDL3, se pierden por vía renal, contribuyendo a su disminución plasmática, si bien su rápida síntesis trata de compensar la pérdida (72).
  - d. La presencia de anticuerpos anti-lipoproteína lipasa (aLPL) determina una disminución en la vida media de la enzima o un efecto inhibitorio de su actividad que se traduce en el aumento sérico de lipoproteínas ricas en triglicéridos, las cuales al catabolizarse contribuyen a aumentar la proporción de LDL pequeñas y densas de alto poder aterogénico (73) (74).
  - e. La aparición de anticuerpos anti-Apo AI (aApo AI) determina una disminución en la actividad de la paraoxonasa (PON), una enzima antioxidante que circula en el plasma atrapada dentro de las HDL. Esto ocurre como consecuencia de los cambios estructurales que sufren las HDL cuando el anticuerpo se une a la Apo AI (75-77). Por otra parte, los anticuerpos aApo AI interfieren en la incorporación de colesterol a las HDL durante el transporte reverso, afectan la interacción con los receptores hepáticos de HDL y/o modifican la actividad de la Apo AI como cofactor de la lecitin-colesterol acil transferasa (LCAT) (78).

- f. La presencia de anticuerpos anti-LDLox (aLDLox) es un buen marcador predictivo de aterogénesis acelerada en el LES y su efecto aterogénico radica en que la formación de complejos inmunes aLDLox-LDLox estimula la secreción de citoquinas proinflamatorias y factores de crecimiento por parte de los macrófagos, y favorece la acumulación lipídica en las células musculares lisas y macrófagos. La incorporación de los inmunocomplejos a estas células ocurre vía receptor Fc y conduce a la formación de células espumosas de manera similar al ingreso de las LDLox vía receptores *scavenger* (79-81).
- g. La presencia de anticuerpos anti-lisofosfatidilcolina (aLPC) que reconocen como antígeno a la lisofosfatidilcolina presente en las LDLox agrava el proceso inflamatorio por la deposición de inmunocomplejos, la activación del complemento y el aumento en la captación de complejos inmunes por parte de los macrófagos (82). Además, el LES se caracteriza por una elevación en la expresión y la actividad de la fosfolipasa A2 debido a su inducción por citoquinas proinflamatorias como el TNF-alfa y la IL-1. Esto determina un aumento en la formación de lisofosfatidilcolina sobre la membrana de macrófagos, células endoteliales y plaquetas, agravando la reacción inflamatoria (83).

### 3. SINDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO

El síndrome antifosfolipídico (SAF) es una enfermedad caracterizada por la asociación de trombosis venosas y/o arteriales, pérdidas fetales recurrentes, trombo-

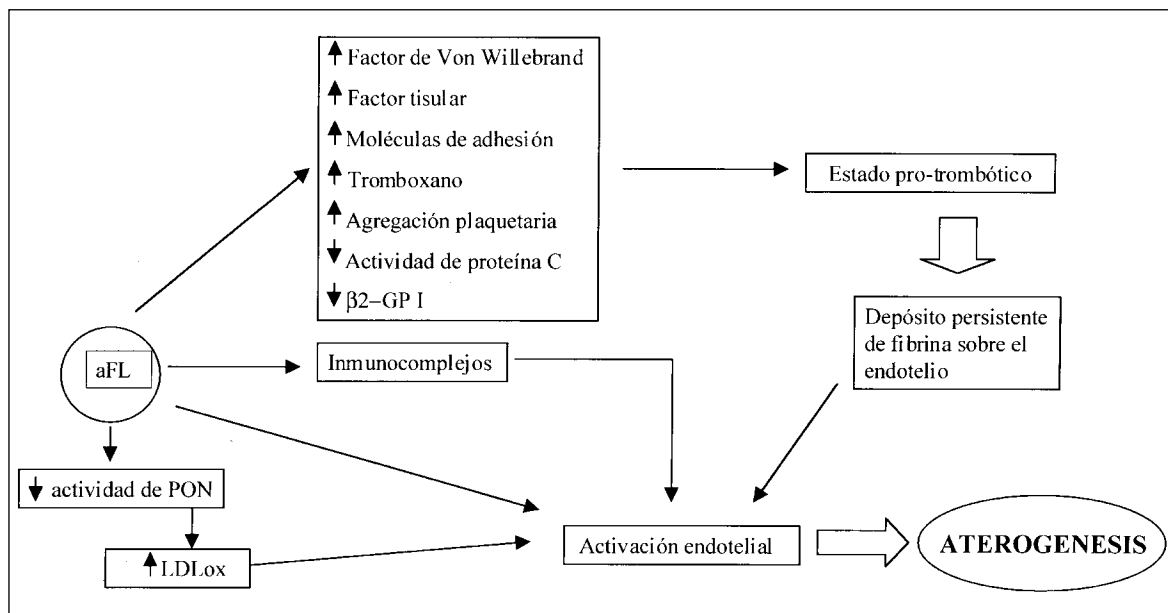


Fig. 4. Factores que aceleran la aterogénesis en el síndrome antifosfolipídico.

citopenia y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aFL) detectados en el laboratorio mediante pruebas de coagulación (anticoagulante lúpico) o por técnicas de ELISA (anticuerpos anticardiolipina: aCL) (84). Se lo denomina primario cuando no existe una enfermedad de base y secundario cuando está asociado a una enfermedad autoinmune. Si bien generalmente la presencia de aFL se ha detectado en pacientes con LES, aparecen también en la AR, esclerodermia, síndrome de Sjögren, enfermedad de Crohn, vasculitis y púrpura trombocitopénica autoinmune, entre otras (85-91).

La presencia de anticuerpos aFL en los pacientes con SAF contribuye al desarrollo prematuro y/o acelerado de aterosclerosis, complicando, aún más, el curso de la patología (92). Los mecanismos por los cuales estos anticuerpos contribuyen al proceso aterogénico pueden dividirse en dos grupos (Fig. 4):

a. **Mecanismos indirectos** están relacionados con el efecto trombogénico de los anticuerpos aFL y la creación de un estado protrombótico caracterizado por el depósito persistente de fibrina sobre el endotelio, lo cual actúa como estímulo para producir su activación y dar inicio, así, a la formación de la placa ateromatosa (93). El efecto trombogénico es consecuencia de la acción de los anticuerpos aFL a distintos niveles (94):

- a1. Sobre las células endoteliales inducen la trombosis por el aumento en los niveles de factor von Willebrand, factor tisular y moléculas de adhesión (95-97).
- a2. A nivel de las plaquetas inducen un aumento en la síntesis de tromboxano que no se compensa con un incremento de prostaciclina, de manera que se produce un desbalance que predispone a la trombosis (84). Además, promueven la agregación plaquetaria (98).
- a3. Alteran la actividad anticoagulante de la proteína C por el complejo trombomodulina-trombina, o la inhiben directamente o a través de su cofactor, la proteína S (99).
- a4. Inhiben las funciones antitrombóticas de la  $\beta_2$ -glicoproteína I ( $\beta_2$ -GPI), una proteína anticoagulante normal que inhibe la vía intrínseca de la coagulación, la agregación plaquetaria inducida por ADP y la actividad trombinasa de las plaquetas; ya que los aCL se asocian a distintas fracciones lipoproteicas del plasma donde la cardiolipina es un componente normal, reconociendo el complejo  $\beta_2$ -GPI-cardiolipina (100-102).

b. **Mecanismos directos** están relacionados con la participación directa de los anticuerpos aFL en el desarrollo del proceso aterogénico:

- b1. Estos anticuerpos son capaces de inducir, "per se", la activación de las células del endotelio vascular,

dando inicio a los eventos que conducen a la formación de la placa ateromatosa (103)(104).

- b2. Promueven la incorporación de inmunocomplejos de las LDL a los macrófagos a través de los receptores Fc, dando lugar a la formación de células espumosas (105).
- b3. Favorecen la oxidación de las LDL, ya que la presencia de anticuerpos anti  $\beta_2$ -GPI producen una alteración en la estructura de las HDL que origina una disminución en la actividad antioxidante de la PON incluida en ellas (106)(107).

## Conclusiones

La observación de que en los pacientes con enfermedades autoinmunes como la AR, el LES, el SAF, etc. se presentan eventos coronarios agudos sin que medien factores de riesgo aterogénico tradicionales previos que los justifiquen, ha llevado a tratar de dilucidar los mecanismos por los cuales se produce un desarrollo prematuro y/o acelerado de la aterogénesis en estos casos, y así se ha determinado que distintos componentes inflamatorios presentes en las patologías autoinmunes, también se presentan en el desarrollo de la placa ateromatosa.

Resulta, entonces, que los acontecimientos comunes entre el proceso aterogénico y las enfermedades autoinmunes están representados, fundamentalmente, por:

- a. El incremento en la expresión de moléculas de adhesión sobre la superficie del endotelio vascular.
- b. Un aumento en el reclutamiento de células proinflamatorias.
- c. El aumento en la expresión de diferentes citoquinas y factores de crecimiento que interrelacionan los distintos tipos celulares.
- d. La activación de macrófagos capaces de segregar enzimas hidrolíticas de la matriz intercelular.
- e. La formación de células espumosas, ya sea vía receptores *scavenger* para LDLox o vía receptores Fc para complejos inmunes aLDLox-LDLox.

De manera que la aterosclerosis puede ser considerada como una enfermedad inflamatoria crónica ubicada a nivel de la pared vascular, que se caracteriza por el depósito de lípidos derivados fundamentalmente de las LDL y que comienza con la activación del endotelio vascular. Esta activación endotelial puede ocurrir a través de las LDLox vía receptores LOX-1 o ser consecuencia de un proceso inflamatorio crónico como ocurre en las enfermedades autoinmunes.

Por lo tanto, la presencia de una patología inflamatoria crónica debe ser considerada como un factor de



riesgo aterogénico de gran peso, ya que incrementa la probabilidad de un evento trombótico en mayor grado de lo que lo hacen los factores de riesgo tradicionales, puesto que contribuye al desarrollo prematuro de las placas y/o acelera la desestabilización de aquellas ya formadas.

#### CORRESPONDENCIA

OMAR R. ESPONDABURU.

Calle 51 "A" N° 5950.

1885 PLÁTANOS.

Prov. de Bs. As.

E-mail: oespondaburu@yahoo.com.ar.

#### Referencias bibliográficas

- Shoenfeld Y, Sherer Y, Harats D. Atherosclerosis: enfermedad inflamatoria y autoinmune. *Trends in Immunol* 2001; 22: 180-1.
- Russell R. Atherosclerosis - An inflammatory disease". *New Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
- Memon R, Staprans Y, Noor M, Hollran W, Uchida Y, Moser A. Infection and inflammation induce LDL oxidation in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1536-42.
- Sierra Y. Metabolismo de los lípidos y su importancia clínica, Bogotá: Ed. Autor; 1995. p. 51-105.
- Dominaitene R, Lindgreen S, Janciauskiene S. Effects of differently oxidized LDL on the expression of pro-inflammatory molecules in human monocytes in vitro. *In Vitro Mol Toxicol* 2001; 14: 83-97.
- Hulthe J, Fagerberg B. Circulating oxidized LDL is associated with subclinical atherosclerosis development and inflammatory cytokines (AIR Atudy). *Arterioscler Thromb* 2002; 22: 1162-7.
- Witzum J, Steinberg D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest* 1991; 88: 1785-92.
- Chait A, Brazg R, Tribble D, Krauss R. Susceptibility of small dense low-density lipoproteins to oxidative modification in subjects with the atherogenic lipoprotein phenotype pattern B. *Am J Med* 1993; 94: 350-6.
- Camejo E, Olsson U, Wiklund O, Bondjers G, Camejo G. Cellular consequences of the association of apo B lipoproteins with proteoglycans. Potential contribution to atherogenesis. *Arterioscler Thromb* 1997; 6: 1011-5.
- Kune N, Cybulsky M, Gimbrone M. Lysophosphatidylcholine, a component of atherogenic lipoprotein, induces mononuclear leukocyte adhesion molecules in cultured human and rabbit arterial endothelial cells. *J Clin Invest* 1992; 90: 1138-44.
- Luscher M, Noll G. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator. *Atherosclerosis* 1995; 118: 81-90.
- Kume N, Murase T, Moriwaki H, Aoyama T, Sawamura T, Masaki, et al. Inducible expression of lectin-like oxidized LDL receptor-1 in vascular endothelial cells. *Circulation* 1998; 83: 332-7.
- Li D, Mehta L. Antisense to LOX-1 inhibits oxidized LDL-mediated upregulation of monocyte chemoattractant protein-1 and monocyte adhesion to human coronary artery endothelial cells. *Circulation* 2000; 101: 2889-95.
- Libby P, Clinton S. The role of macrophages in atherogenesis. *Curr Opin in Lipidol* 1993; 4: 355-63.
- Hamilton J, Myers D, Jessup W, Cochrane F, Byrne R, Whitty R, et al. Oxidized LDL can induce macrophage survival, DNA synthesis, and enhanced proliferative response to CSF-1 and GM-CSF. *Arterioscler Thromb* 1999; 19: 98-105.
- Kamanna V, Pai R, Ha H, Kirschenbaum M. Oxidized low-density lipoprotein stimulates monocyte adhesion to glomerular endothelial cells. *Kidney Int* 1999; 55: 2192-202.
- Kaplan M, Aviram M. Oxidized low density lipoprotein: atherogenic and proinflammatory characteristics during macrophage foam cell formation: An inhibitory role for nutritional antioxidants and serum paraoxonase. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 777-87.
- Yokota T, Hansoon G. Immunological mechanisms in atherosclerosis. *J Int Med* 1995; 238: 479-89.
- Di Coletto P, Soyombo A. The role of the endothelium in atherogenesis. *Curr Opin in Lipidol* 1993; 4: 364-72.
- Boulanger C, Tanner F, Bea M, Hahn A, Werneer A, Luscher T. Oxidized low density lipoprotein induce mRNA expression and release of endothelin from human and porcine endothelium. *Circ Res* 1992; 70: 1191-7.
- Simon B, Cunningham L, Cohen R. Oxidized low density lipoproteins cause contraction and inhibit endothelium-dependent relaxation in the pig coronary artery. *J Clin Invest* 1990; 86: 75-9.
- Chin J, Azhar S, Hoffman B. Inactivation of endothelial derived relaxing factor by oxidized lipoproteins. *J Clin Invest* 1992; 89: 10-8.
- Brown M, Golstein J. Lipoprotein metabolism in the macrophage. Implications for cholesterol deposition in atherogenesis. *Ann Review Biochem* 1983; 52: 223-61.
- Yla-Herttuala S. Expression of lipoprotein receptors and related molecules in atherosclerotic lesions. *Curr Opin in Lipidol* 1996; 7: 292-7.
- Clinton S, Underwood R, Sherman M, Kufe D, Libby P. Macrophage colony stimulating factor gene expression in vascular cells and in experimental and human atherosclerosis. *Am J Pathol* 1992; 140: 301-16.
- Matsumoto A, Naito M, Itakura H, Ikemoto S. Human macrophage scavenger receptors. Primary structure, expression and localization in atherosclerosis lesions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 9133-7.
- Sugano R, Yamamura T, Harada-Shiba M, Miyake Y, Yamamoto A. Uptake of oxidized low-density lipoprotein in a THP-1 cell line lacking scavenger receptor A. *Atherosclerosis* 2001; 158: 351-7.

28. Ball R, Stowers E, Button J, Cary N, Skepper J, Mitchinson M. Evidence that the death of macrophage foam cells contributes to lipid core of atheroma. *Atherosclerosis* 1995; 114: 45-54.
29. Oliverona G, Oliverrona T. Triglyceride lipasa and atherogenesis. *Curr Opin in Lipidol* 1995; 6: 291-305.
30. Kruth H, Skarlatos S, Gaynor P, Gamble W. Production of cholesterol-enriched nascent high density lipoproteins by human monocyte-derived macrophages is a mechanism that contributes to macrophage cholesterol efflux. *J Biol Chem* 1994; 269, 24511-8.
31. Campbell J, Campbell G. The role of smooth muscle cells in atherogenesis. *Curr Opin in Lipidol* 1994; 5: 323-30.
32. Li Z, Liu B, Wei Y. Effect of Ox-LDL on cell cycling phase and PCNA, P53, P27 and c-erbB-2 expression in cultured human arterial smooth muscle cells. *Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao* 1998; 29: 394-8.
33. Reidy M, Bowyer D. Control of arterial smooth muscle cell proliferation. *Curr Opin in Lipidol* 1993; 4: 349-54.
34. Stein O, Stein Y. Smooth muscle cells and atherosclerosis. *Curr Opin in Lipidol* 1995; 8: 269-74.
35. Libby P. Molecular basis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844-50.
36. Libby P, Geng Y, Aikawa M, Schoenbeck U. Macrophages and atherosclerotic plaque stability. *Curr Opin in Lipidol* 1996; 7: 330-5.
37. Panayi G. The immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 4-14.
38. Woolley D, Tetlow L. Observations on the microenvironmental nature of cartilage degradation in rheumatoid arthritis. *ANN Rheum Dis* 1997; 56: 151-61.
39. Wolfe A. The epidemiology of rheumatoid arthritis: a review. *Bull Rheum Dis* 1968; 19: 518-22.
40. Harris E. Rheumatoid arthritis: pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med* 1990; 322: 1277-89.
41. Arend W, Dayer J. Inhibition of the production and effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor alfa in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 151-60.
42. Breedveld F. Newinsights in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J Rheum* 1998; 25: 3-7.
43. Gomez E, Rodriguez Valverde V, Carbonel Abello J, Gomez-Reino Carnota J. *Tratado de Reumatología*, Vol 1, Madrid: Arán Ediciones SA; 1998. p. 421-36.
44. Feldmann M, Maini R. Anti-TNFalpha in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol* 2001; 19: 163-96.
45. James M, van Reyk D, Tye K, Dean R, Cleland L, Barter P. Low density lipoprotein of synovial fluid in inflammatory joint disease is mildly oxidized. *Lipids* 1998; 33: 1115-21.
46. Winyard P, Tatzber F, Esterbauer H, Kus M, Blake D, Morris C. Presence of foam cells containing oxidized low density lipoprotein in the synovial membrane from patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 677-80.
47. Murase T, Kume N, Korenaga R, Ando J, Sawamura T, Masaki T. Fluid shear stress transcriptionally induces lectin-like oxidized LDL receptor-1 in vascular endothelial cells. *Circ Res* 1998; 83: 328-33.
48. Nagase M, Abe J, Takahashi K, Ando J, Hirose S, Fujita T. Genomic organization and regulation of expression of the lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor (LOX-) gene. *J Biol Chem* 1998; 272: 33702-7.
49. Li D, Mehta L. Antisense to LOX-1 inhibits oxidized LDL-mediated upregulation of monocyte chemoattractant protein-1 and monocyte adhesion to human coronary artery endothelial cells. *Circulation* 2000; 101: 2889-95.
50. Vincenzo P, Yeh E. A tale of two diseases. Atherosclerosis and Rheumatoid arthritis. *Circulation* 1999; 100: 2124-6.
51. Van Doornum S, Mc Coll G, Wicks Y. Accelerated atherosclerosis. An extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis* 2002; 46: 862-73.
52. Ridker P, Rifai N, Stampfer M, Hennekens C. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000; 101: 1767-72.
53. Ridker P, Hennekens C, Roitman-Johnson B, Stampfer M, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998; 351: 88-92.
54. Pasceri V, Willerson J, Yeh. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102: 2165-8.
55. Molrnaar E, Voskuyl A, Familian A, Van Mierlo G, Dijkmans B, Hack C. Complement activation in patients with rheumatoid arthritis mediated in part by C-reactive protein. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 997-1002.
56. Meek R, Urieli-Shoval S, Benditt E. Expression of apolipoprotein serum amyloid A mRNA in human atherosclerotic lesions and cultured vascular cells: implications for serum amyloid A function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 3186-90.
57. Wallberg-Johnson S, Cederfelt M, Rantapaa Dahlqvist S. Hemostatic factors and cardiovascular disease in active rheumatoid arthritis: an 8 year followup study. *J Rheumatol* 2000; 27: 71-5.
58. Lazarevic M, Vitic J, Miladenovic V, Myones B, Skosey J, Swedler W. Dyslipoproteinemia in the course of active rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1992; 22: 172-8.
59. Lee Y, Choi S, Ji J, Seo H, Song G. Lipoprotein(a) and lipids in relation to inflammation in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2000; 19: 324-5.
60. Hernanz A, Plaza A, Martin-Mola E, Miguel E. Increased plasma levels of homocysteine and other thiol compounds in rheumatoid arthritis women. *Clin Biochem* 1999; 32: 65-70.
61. Gomez E, Rodriguez Valverde V, Carbonel Abello J, Gomez-Reino Carnota J. *Tratado de Reumatología*, Vol 1, Madrid: Arán Ediciones SA; 1998. p. 493-504.

62. Waed M, Pyun N, Studenski S. Causes of death in systemic lupus erythematosus: long-term followup of an inception cohort. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1492-9.
63. Ward M. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular disease in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 338-46.
64. Petri M. Detection of coronary artery disease and the role of traditional risk factors in the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus* 2000; 9: 170-5.
65. Manzi S. Systemic lupus erythematosus: a model for atherogenesis? *Rheumatology* 2000; 39: 353-9.
66. Borda E, Bonfa E. Dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus: influence of disease, activity and anticardiolipin antibodies. *Lupus* 1997; 6: 533-9.
67. Mac Gregor A, Dhillon V, Binder A, Forte C, Knight B, Betteridge D. Fasting lipids and anticardiolipin antibodies as risk factor for vascular disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 152-5.
68. Hochberg M, Petri M. The association of corticosteroid therapy with coronary heart disease in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis (Abstract). *Arthritis Rheum* 1991; 34 Supl 5: R24.
69. Borda E, Bonfa E, Vinagre C, Ramires J, Maranhao R. Chylomicron metabolism is markedly altered in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1033-40.
70. Hyka N, Dayer J, Modoux C, Kohon T, Edwards C, Roux-Lombard P. Apolipoprotein A-I inhibits the production of interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha by blocking contact-mediated activation of monocytes by T lymphocytes. *Blood* 2001; 97: 2381-9.
71. Ross R. Atherogenesis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
72. Luke R. Chronic renal failure a vasculopathic state. *New Engl J Med* 1998; 339: 841-3.
73. Reichlin M, Fesmire J, Quintero Del Rio A, Wolfson-Reichlin M. Autoantibodies to lipoprotein lipase and dyslipidemia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2957-63.
74. Kastelein J, Jukema J, Zwinderman A, Van Boven A, Jansen A. Lipoprotein lipase activity is associated with increased progression of coronary atherosclerosis. *Circulation* 2000; 102: 1629-33.
75. Durrington B, Mackness M. Paraoxonase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 473.
76. Mackness M, Arrol S, Durrington N. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett* 1991; 286: 152-4.
77. Sorenson R, Bisgaier C, Aviram M, Hsu C, Billecke S, La Du B. Human serum paraoxonase/arylesterase's retained hydrophobic N-terminal leader sequence associates with HDLs by binding phospholipids: apolipoprotein A-I stabilizes activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2214-25.
78. Dinu A, Merrill J, Shen C, Antonov Y, Myones B, Lahita R. Frequency of antibodies to the cholesterol transport protein apolipoprotein A1 in patients with SLE. *Lupus* 1998; 7: 355-60.
79. Pperumal T. Atherosclerosis, autoimmunity and systemic lupus erythematosus. *Circulation* 2001; 104: 1876-81.
80. Kabakov A, Tertov V, Saenko V, Poverenny A, Orekhov A. The atherogenic effect of lupus sera: systemic lupus erythematosus derived immune complexes stimulate the accumulation of cholesterol in cultures smooth muscle cells for human aorta. *Clin Immunol Immunopathol* 1992; 63: 214-20.
81. Vaarala O. Antibodies to oxidized LDL. *Lupus* 2000; 9: 202-5.
82. Wu R, Svenungsson E, Gunnarsson Y, Andersson B, Lundberg Y, Schafer-Elinder L, Frostegard J. Antibodies against lysophosphatidylcholine and oxidized LDL in patients with SLE. *Lupus* 1999; 8: 142-50.
83. Pruzanski W. Circulating Group II phospholipase A2 activity and antilipoprotein antibodies in systemic lupus erythematosus. Correlative study with disease activity. *J Rheum* 1994; 21: 252-7.
84. Carreras L. Síndrome antifosfolípido. Criterios clínicos y patogenia del síndrome antifosfolípido. *Bioq Pat Clín* 2000; 64: 57-9.
85. Alarcon-Segovia D, Deleze M, Oria C, Sanchez-Guerrero J, Gomez-Pacheco L. Antiphospholipid antibody and the antiphospholipid syndrome in SLE: a prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine* 1989; 68: 353-65.
86. Keane A, Woods R, Dowing V. Anticardiolipin antibodies in rheumatoid arthritis. *B J Rheumatol* 1987; 26: 346-50.
87. Whittaker R, Burnett A, Ryan P. Antiphospholipid syndrome in scleroderma. *J Rheumatol* 1993; 20: 1598-600.
88. Ingram S, Goodnight S, Bennett R. An unusual syndrome of devastating non-inflammatory vasculopathy associated with anticardiolipin antibodies: a report of two cases. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 1167-71.
89. Vianna J, D'Cruz D, Khamashta M, Asherson R, Hughes G. Anticardiolipin antibodies in a patient with Crohn's disease and thrombosis. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10: 165-8.
90. Cid M, Cervera R, Font J. Late thrombotic events in patients with temporal arteritis and anticardiolipin antibodies. *Clin Exp Rheumatol* 1990; 8: 359-63.
91. Font J, Cervera R, Lopez-Soto A. Anticardiolipin antibodies in patients with autoimmune diseases: isotypes distribution and clinical associations. *Clin Rheumatol* 1989; 8: 475-83.
92. Glueck C, Lang J, Tracy T, Sieve-Smith L, Wang P. Evidence that anticardiolipin antibodies are independent risk factors for atherosclerotic vascular disease. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1490-4.
93. Smith E, Thomson W. Fibrin as a factor in atherogenesis. *Thromb Res* 1994; 73: 1-19.
94. Lockshim M. Pathogenesis of the antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus* 1996; 5: 404-8.

95. Lindsey N, Dawson R, Henderson F, Greaves M, Hughes P. Stimulation of von Willebrand factor antigen release by immunoglobulins from thrombosis prone patients with systemic lupus erythematosus and the primary antiphospholipid syndrome. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 123-6.
96. Amengual O, Atusmi T, Khamashta M, Hughes G. The role of the tissue factor pathway in the hypercoagulable state in patients with the antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 1998; 79: 276-81.
97. Kaplanski G, Cacoub P, Farnarier C. Increased soluble vascular cell adhesion molecule 1 concentrations in patients with primary or systemic lupus erythematosus-related antiphospholipid syndrome: correlation with the severity of thrombosis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 55-64.
98. Escolar G, Font J, Reverter J. Plasma from systemic lupus erythematosus patients with antiphospholipid antibodies promotes platelet aggregation: studies in a perfusion system. *Arteriosclerosis Thromb* 1992; 12: 196-200.
99. Groot P, Derkesen R. Protein C pathway, antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lupus* 1994; 3: 229-33.
100. Deguchi H, Fernandez J, Hackeng T, Banka C, Griffin J. Cardiolipin is a normal component of human plasma lipoproteins. *Med Sci* 2000; 97: 1743-8.
101. Hunt J, Mc Neil H, Morgan G, Grameri R, Krilis S. A phospholipid-beta2-glycoprotein I complex is antigen for anticardiolipin antibodies occurring in autoimmune disease but not with infection. *Lupus* 1992; 2: 75-81.
102. Casellas A. Familia de anticuerpos antifosfolípidos. *Bioq Pat Clín* 1997; 61: 356-61.
103. Simantov R. Activation of cultured vascular endothelial cells by antiphospholipid antibodies. *J Clin Invest* 1995; 96: 2211-9.
104. Nityanand S, Bergmark C, De Faire U, Swedenborg J, Holm G, Lefvert A. Antibodies against endothelial cells and cardiolipin in young patients with peripheral atherosclerotic disease. *J Intern Med* 1995; 238: 437-43.
105. Hasunuma Y, Matsuura E, Makita Z, Nishi S, Koike T. Involvement of beta 2-glycoprotein I and anticardiolipin antibodies in oxidatively modified low-density lipoprotein uptake by macrophages. *Clin Exp Immunol* 1997; 107: 569-73.
106. Lin K, Pan J, Yang D, Huang K, Chang M, Ding P. Evidence for inhibition of low density lipoprotein oxidation and cholesterol accumulation by apolipoprotein H (beta 2-glycoprotein I). *Life Sci* 2001; 6: 707-19.
107. Lamber M, Boullier A, Hachulla E, Fruchart J, Teissier E, Hatron P. Paraoxonase activity is dramatically decreased in patients positive for anticardiolipin antibodies. *Lupus* 2000; 9: 299-300.

**Aceptado para su publicación el 6 de abril de 2004**