

**ANTICUERPOS ANTIPROTROMBINA
Y
RESISTENCIA ADQUIRIDA A LA PROTEÍNA C ACTIVADA
EN EL SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE BARCELONA**

Tesis presentada por

Francisco José Muñoz Rodríguez

Para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía

Directores:

Dr. Josep Font Franco

Dr. Joan Carles Reverter Calatayud

Barcelona, 2003

Josep Font Franco, consultor de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Hospital Clínic de Barcelona y profesor asociado de Medicina de la Universidad de Barcelona, y **Joan Carles Reverter Calatayud**, especialista senior del Servicio de Hemoterapia y Hemostasia del Hospital Clínic de Barcelona, en calidad de directores de la Tesis,

INFORMAN

Que la Tesis Doctoral titulada **ANTICUERPOS ANTIPROTROMBINA Y RESISTENCIA ADQUIRIDA A LA PROTEÍNA C ACTIVADA EN EL SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO**, presentada por Francisco José Muñoz Rodríguez, ha sido realizada bajo nuestra dirección y reúne méritos suficientes para ser defendida delante del Tribunal correspondiente.

Firmado, Dr. Josep Font Franco

Dr. Joan Carles Reverter Calatayud

Barcelona, a 6 de Octubre de 2003

A Mónica, Iago e Iker, las tres razones más importantes que dan sentido a mi vida.

AGRADECIMIENTOS:

Una vez finalizada mi Tesis Doctoral después de casi 7 años de trabajo con numerosos altos y bajos, me gustaría expresar mi más profundo agradecimiento a todas aquellas personas que, de una forma u otra, me han ayudado para que llegara a su fin.

A todos los integrantes de la Unidad de Enfermedades Sistémicas del Hospital Clínic, especialmente al Dr. Josep Font, por haberme dado la oportunidad de profundizar en el conocimiento de unas enfermedades que constituyen uno de los paradigmas en Medicina Interna.

A todos los integrantes del Servicio de Hemostasia del Hospital Clínic, muy especialmente al Dr. Joan Carles Reverter y a la Dra. Dolors Tàssies, por haberme enseñado los entresijos del trabajo de laboratorio y haberme ayudado a relativizar los resultados que nos ofrece. Además, por los buenos momentos vividos juntos durante los 2 años que duró mi estancia en el laboratorio de Hemostasia.

A Mónica, por su constante ayuda y su visión crítica del trabajo que iba desarrollando día a día. Sin duda, me ha servido para conseguir la mejor versión posible de mi Tesis.

A mis padres, Encarna y Ernesto, por haber conseguido con su esfuerzo y sacrificio en los momentos más importantes de su vida, forjar los pilares de mi formación académica que me han permitido llegar hasta aquí.

TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	8
1.1. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO	9
1.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	14
1.3. AUTOANTICUERPOS EN EL SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO	25
1.4. FISIOPATOLOGÍA	38
2. HIPÓTESIS	48
3. OBJETIVOS	50
4. ARTÍCULOS PUBLICADOS	53
4.1. Clinical study and follow-up of 100 patients with the antiphospholipid syndrome. Semin Arthritis Rheum 1999; 29: 182-190.	54
4.2. Prevalence and clinical significance of antiprothrombin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus or with primary antiphospholipid syndrome. Haematologica 2000; 85: 632-637.	66
4.3. Clinical significance of acquired activated protein C resistance in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus 2002; 11 :730-735.	76
5. DISCUSIÓN	86
6. CONCLUSIONES GENERALES	101
6.1. ESTUDIO CLÍNICO	102
6.2. ESTUDIO DE LOS ANTICUERPOS ANTIPROTROMBINA	103

6.3. ESTUDIO DE LA RESISTENCIA ADQUIRIDA A LA PROTEÍNA C ACTIVADA.....	103
<u>7. BIBLIOGRAFÍA</u>	<u>105</u>