

INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolípido (SAF) es un trastorno autoinmune sistémico asociado a hipercoagulabilidad y/o morbilidad obstétrica.

La lipidómica es el estudio a gran escala de vías y redes de lípidos celulares en sistemas biológicos, que también incluye las otras tres clases principales de moléculas biológicas: proteínas/aminoácidos, azúcares y ácidos nucleicos. Su análisis en amplias cohortes permitiría identificar **lípidos** asociados con el **riesgo de aterosclerosis y trombosis** que podrían servir como biomarcadores para el diagnóstico y el tratamiento del SAF.

En este ámbito, el coenzima Q10 (CoQ10) o ubiquinona ha demostrado efectos antioxidantes y antitrombóticos. Por tanto, el tratamiento complementario con CoQ10 podría ser beneficioso en la prevención de la aterosclerosis y la trombosis en pacientes SAF.

OBJETIVOS

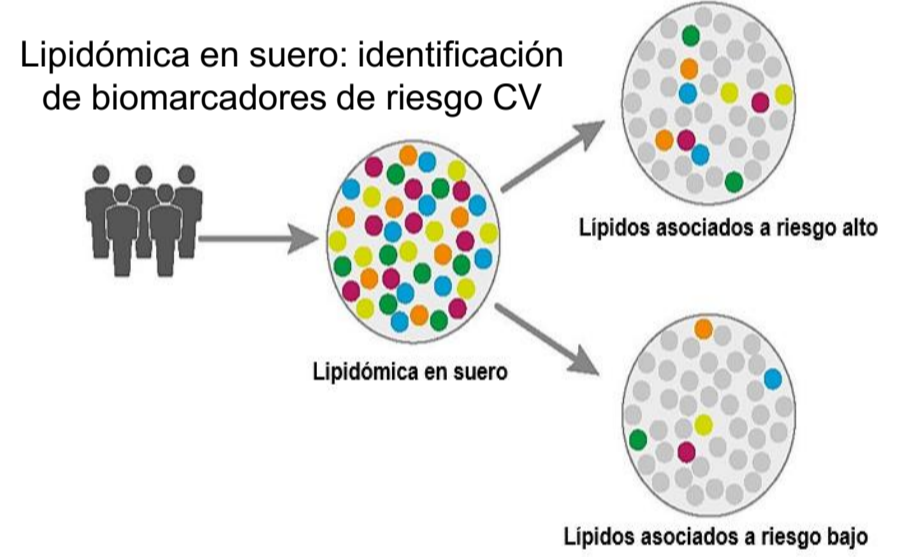
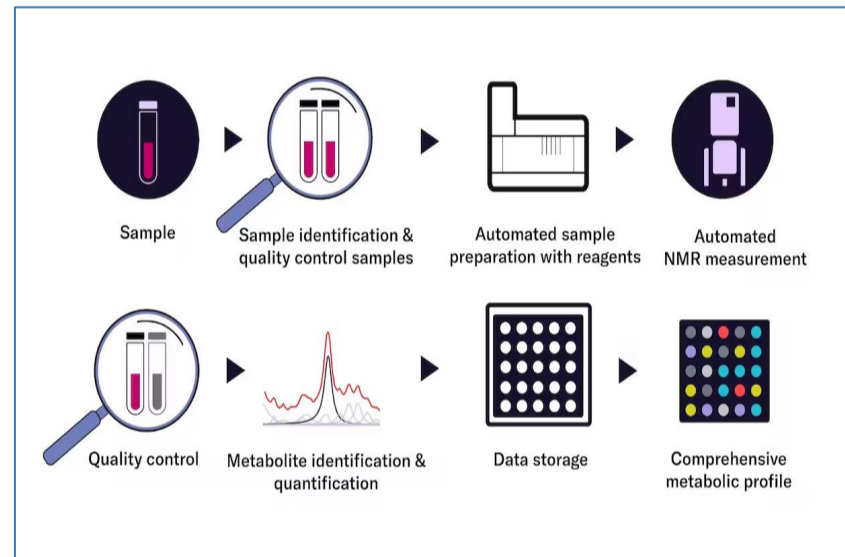
1. Caracterizar el perfil metabólico presente en el suero de pacientes SAF y analizar su asociación con la fisiopatología de la enfermedad.
2. Analizar *in vitro*, el impacto de la alteración lipidómica circulante en los macrófagos, células clave implicadas en la fisiopatología del SAF.
3. Investigar los efectos a corto plazo de la suplementación *in vivo* con ubiquinol [coenzima Q10 reducida (Qred)].

MATERIALES Y MÉTODOS

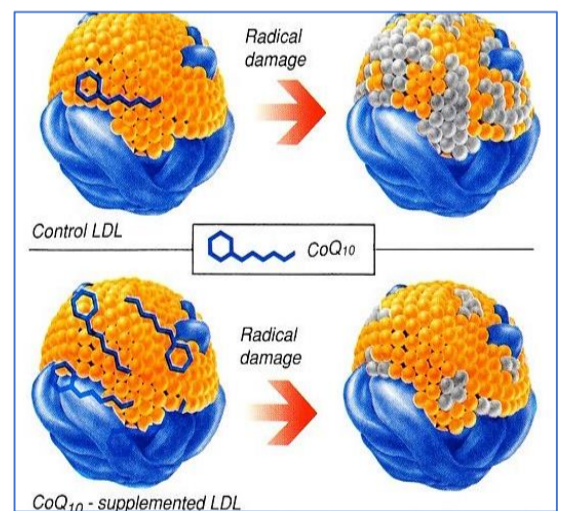
Tabla 1. Perfil clínico de pacientes con SAF primario y DS

	SAF (N = 129)	DS (N = 43)	P < 0,05
Parámetros clínicos			
Edad (media ± SD)	51 ± 12	47 ± 14	n.s.
Mujeres/hombres	89/40 (69/31 %)	32/11 (74/26 %)	n.s.
Trombosis	90/26 (71 %)	0/43 (0 %)	*
Trombosis arterial	35/79 (44 %)	0/43 (0 %)	*
Trombosis venosa	29/79 (37 %)	0/43 (0 %)	*
Recurrencias	27/79 (34 %)	0/43 (0 %)	*
Morbilidad obstétrica	45/107 (42 %)	0/43 (0 %)	*
AL positivo	44/56 (79 %)	0/43 (0 %)	*
Anti-β2GPI G positivo	30/90 (33 %)	0/43 (0 %)	*
Anti-β2GPI M positivo	14/91 (15 %)	2/28 (7 %)	n.s.
aCL G positivo	27/92 (29 %)	1/8 (13 %)	*
aCL M positivo	24/91 (15 %)	0/43 (0 %)	*
aPL positivo	54/91 (59 %)	0/43 (0 %)	*
ANA positivo	18/56 (32 %)	0/14 (0 %)	n.s.
PCRcalt	5/81 (6 %)	0/17 (0 %)	*
VSGcalt	14/51 (28 %)	0/18 (0 %)	*
PCRvSG anormal	24/110 (22 %)	0/43 (0 %)	*
Fumador	31/129 (24 %)	5/22 (23 %)	*
Diabetes	6/129 (5 %)	0/31 (0 %)	*
Dislipidemia	52/129 (40 %)	8/39 (21 %)	*
Obesidad	34/129 (26 %)	2/22 (9 %)	*
Hipertensión	40/129 (31 %)	3/33 (9 %)	*
CIMT patológica	31/58 (53 %)	0/43 (0 %)	*
aGAPSS (medias±SD)	5 ± 5	—	*
Tratamiento			
Agentes antiplaquetarios	33/61 (54 %)	0/43 (0 %)	*
Agentes anticoagulantes	55/61 (90 %)	0/43 (0 %)	*
Prednisona	15/90 (17 %)	0/22 (0 %)	*
Estatinas	43/128 (34 %)	0/43 (0 %)	*
Hidroxicloroquina	3/61 (5 %)	0/43 (0 %)	*
Parámetros de laboratorio			
Nivel de colesterol total, mmol/l	5,2 ± 1,1	5,8 ± 1,5	*
Nivel de colesterol HDL, mmol/l	1,5 ± 0,3	1,8 ± 0,44	*
Nivel de colesterol LDL, mmol/l	2 ± 0,5	2,3 ± 0,7	*
Nivel de triglicéridos total, mmol/l	1,3 ± 0,6	1,1 ± 0,5	*
Velocidad de sedimentación globular, mm/h	14,5 ± 13,4	6,1 ± 3,6	*

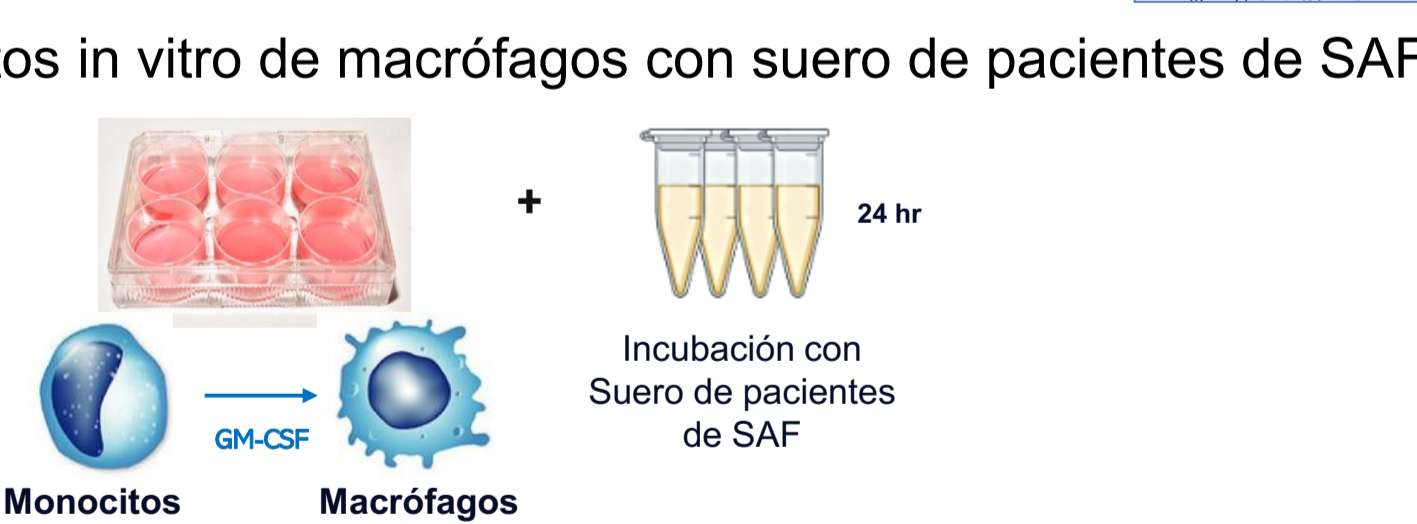
1. Análisis del perfil metabólico en suero (250 metabolitos) mediante Resonancia Magnética Nuclear (NMR) - Nightingale



2. Análisis de agrupamiento o clustering no supervisado mediante Machine learning (Metaboanalyst software)
3. Estudios de correlación y asociación con perfiles clínicos (SPSS v.25 y GraphPad v.8)



4. Investigación del perfil metabólico antes y después de la terapia con ubiquinol

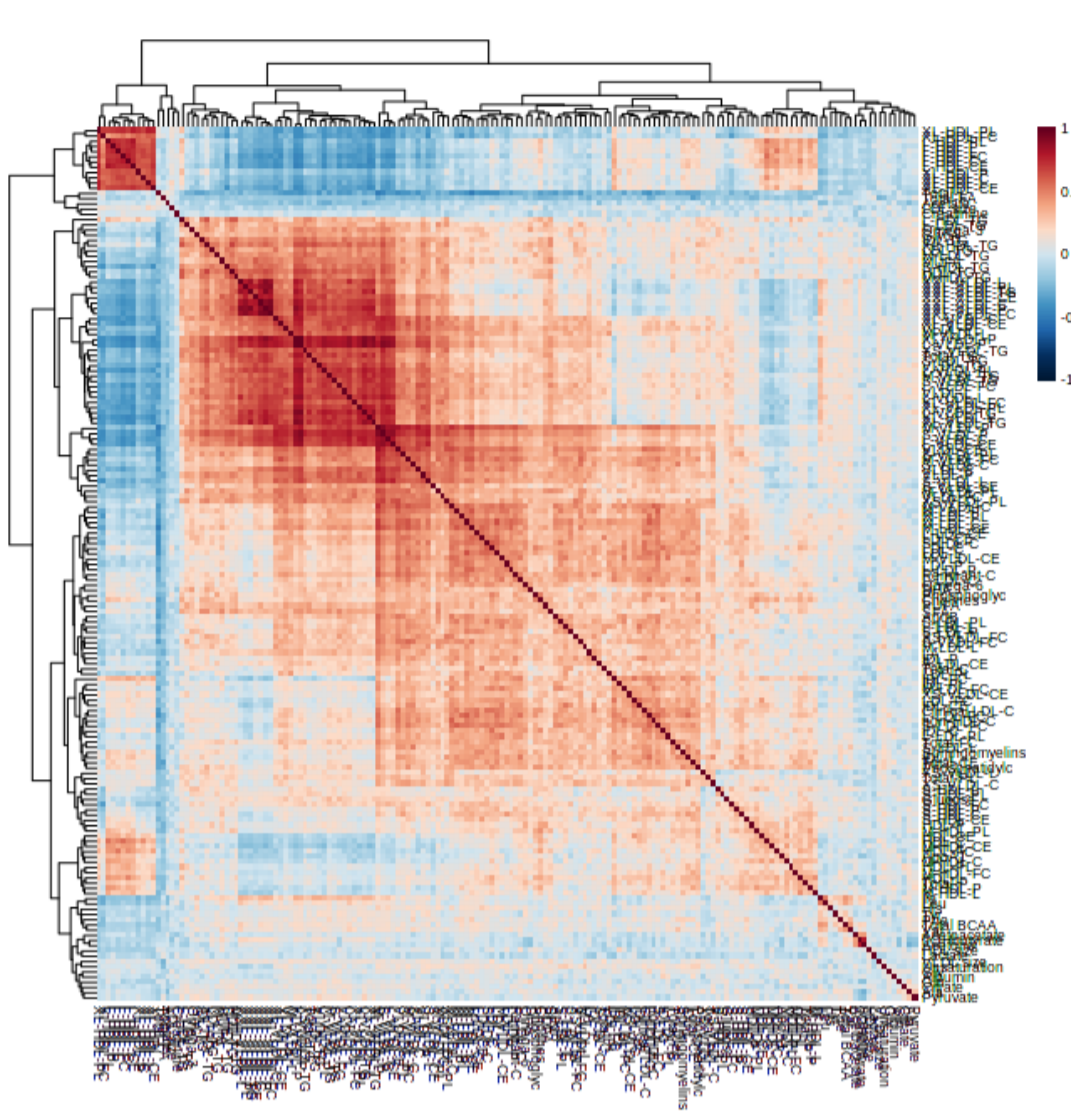
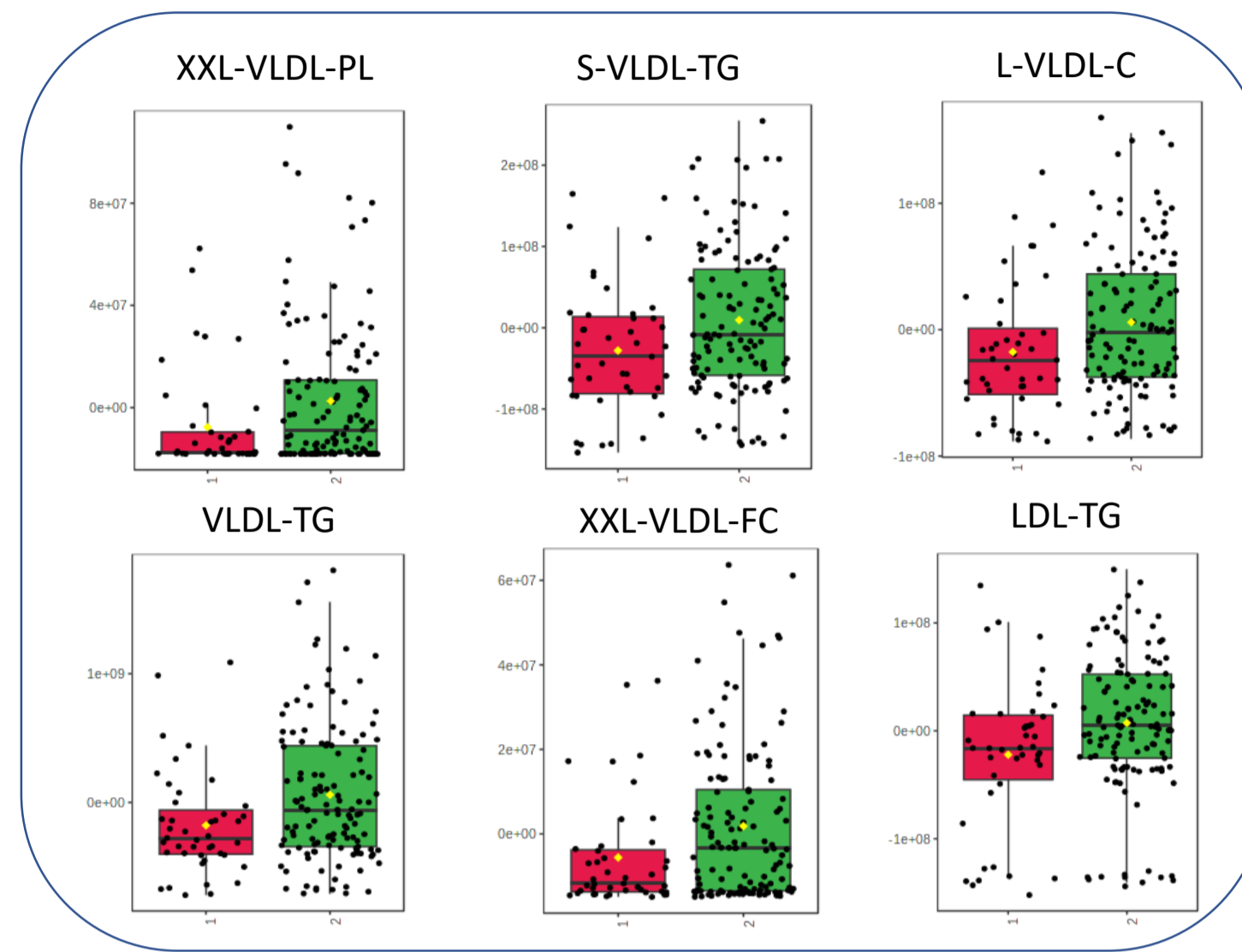
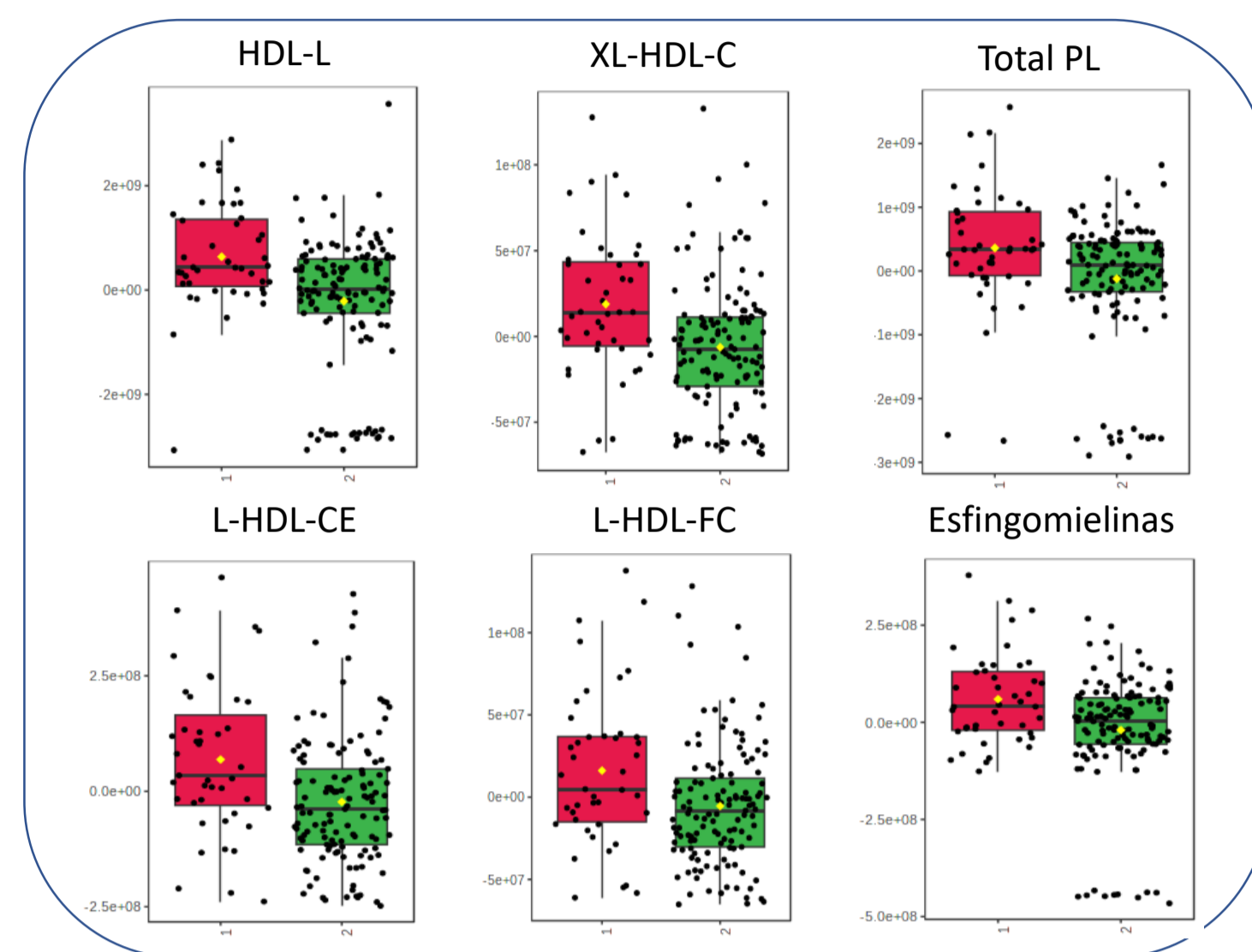
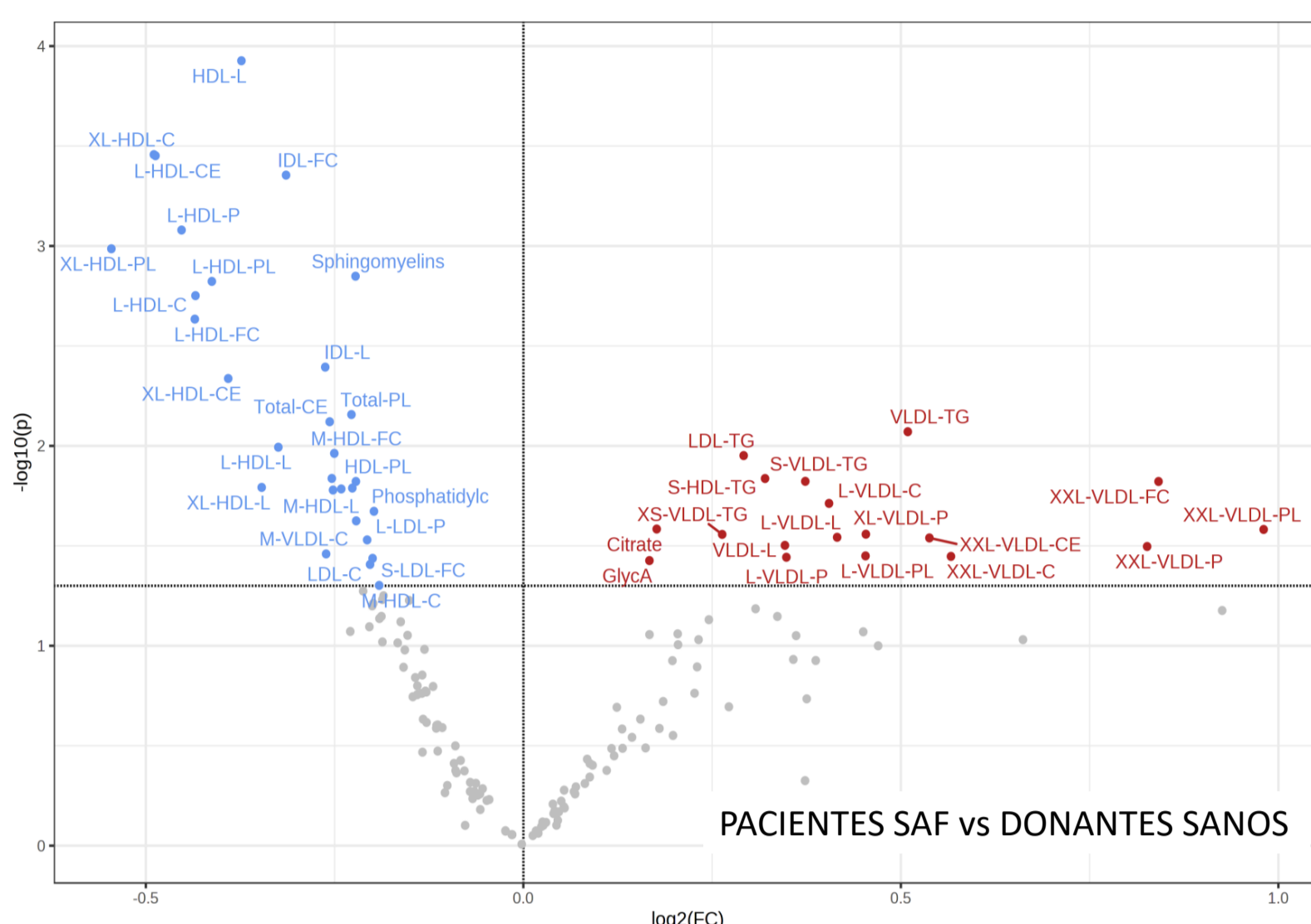


CONCLUSIONES

1. Los pacientes con SAF presentan un perfil lipidómico circulante distintivo, con anomalías asociadas a la patogénesis de la enfermedad.
2. La identificación por primera vez de una huella metabólica capaz de estratificar la enfermedad de los pacientes con SAF en función de su riesgo trombótico, lo que podría allanar el camino para el desarrollo de nuevas herramientas que mejoren su manejo clínico.
3. La suplementación con ubiquinol restaura parcialmente dichas alteraciones moleculares, respaldando su papel ateroprotector.
4. Ensayos *in vitro* demuestran el impacto directo de la alteración del perfil lipidómico circulante en células inmunes clave en el SAF, como los macrófagos, potenciando su fenotipo proaterogénico.

RESULTADOS

1. PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO MUESTRAN UN PERFIL LIPIDOMICO DIFERENCIAL EN RELACIÓN A DONANTES SANOS



53 metabolitos se hallaron alterados en pacientes SAF en relación a DS, destacando la presencia de niveles **reducidos de HDL ateroprotectoras**, esfingomielinas, fosfolípidos e histidina, y altos niveles **de VLDL proaterogénicas** y ácidos grasos (MUFA, omega-3). También se identificaron numerosas correlaciones entre los niveles de los metabolitos identificados como expresados diferencialmente, lo que sugiere su modulación simultánea.

2. ANÁLISIS DE CLUSTERING BASADOS EN EL PERFIL LIPIDOMICO DE LOS PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

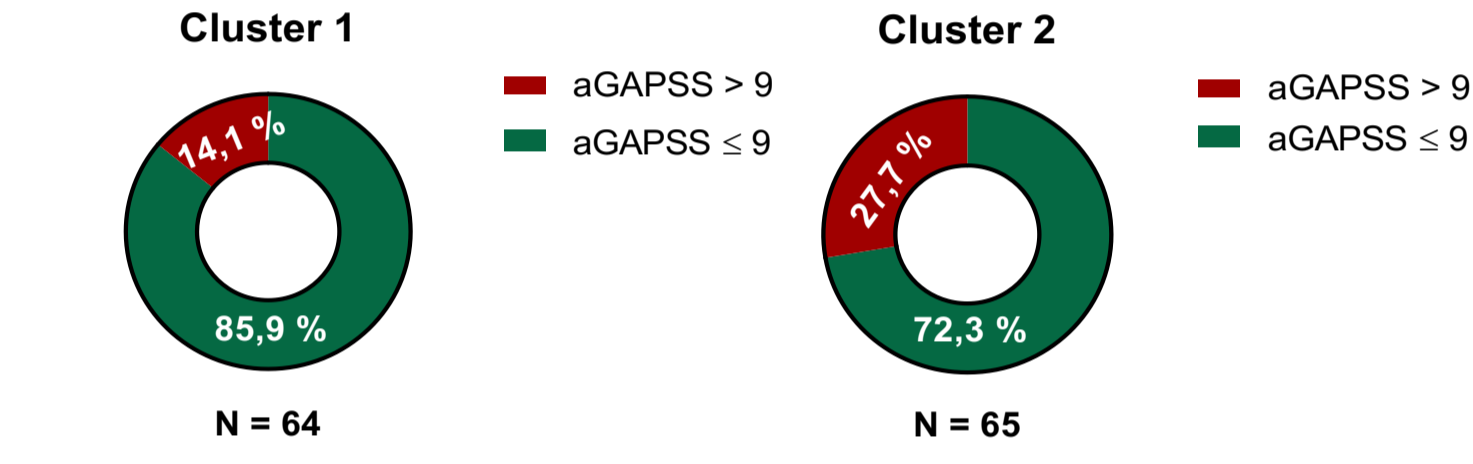
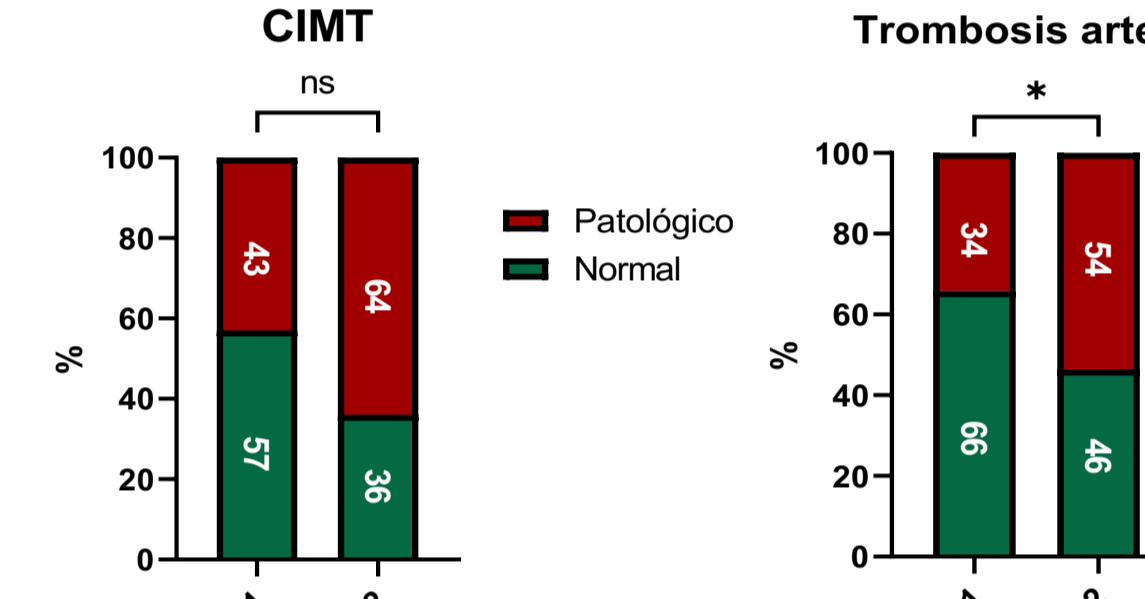
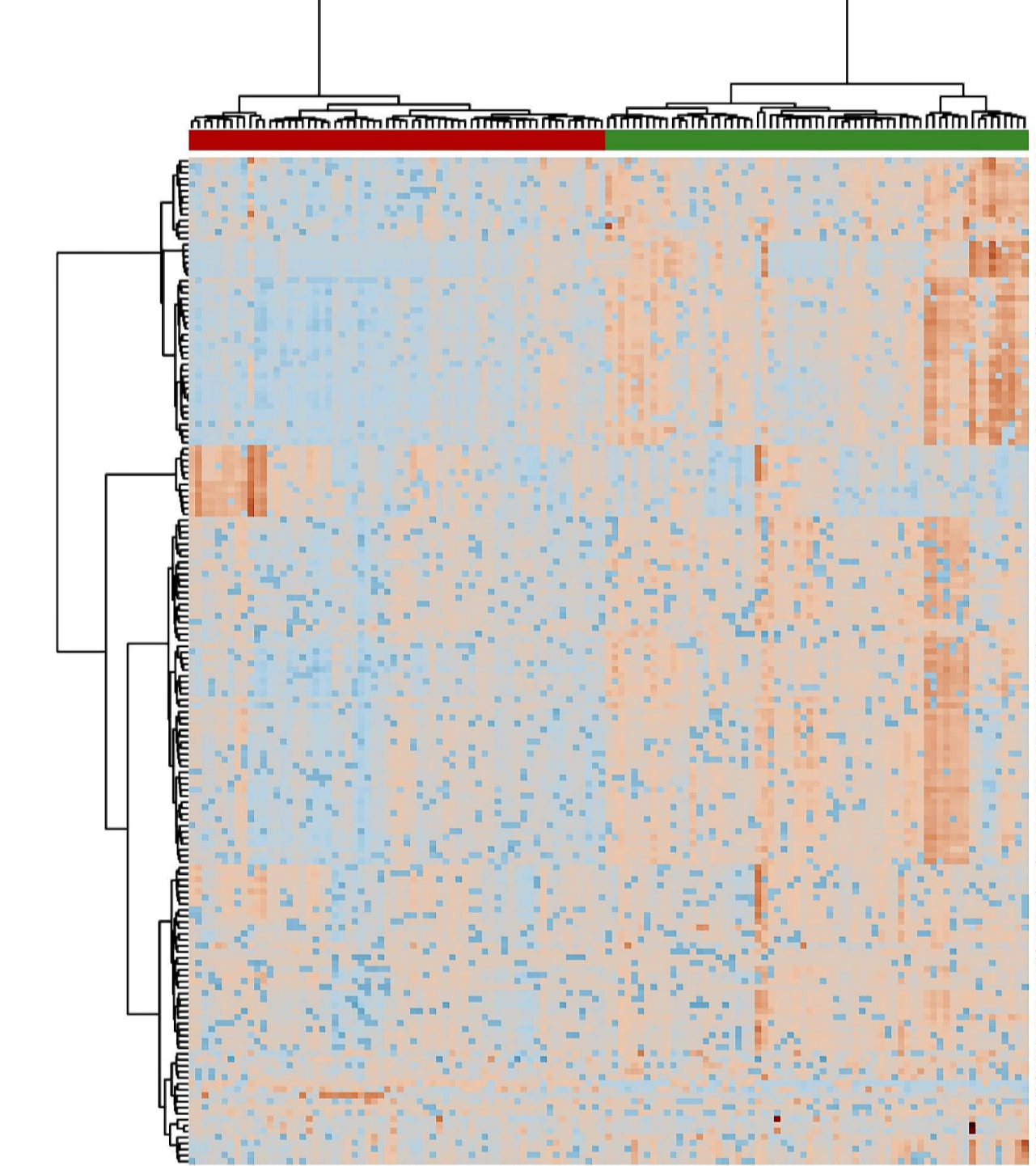
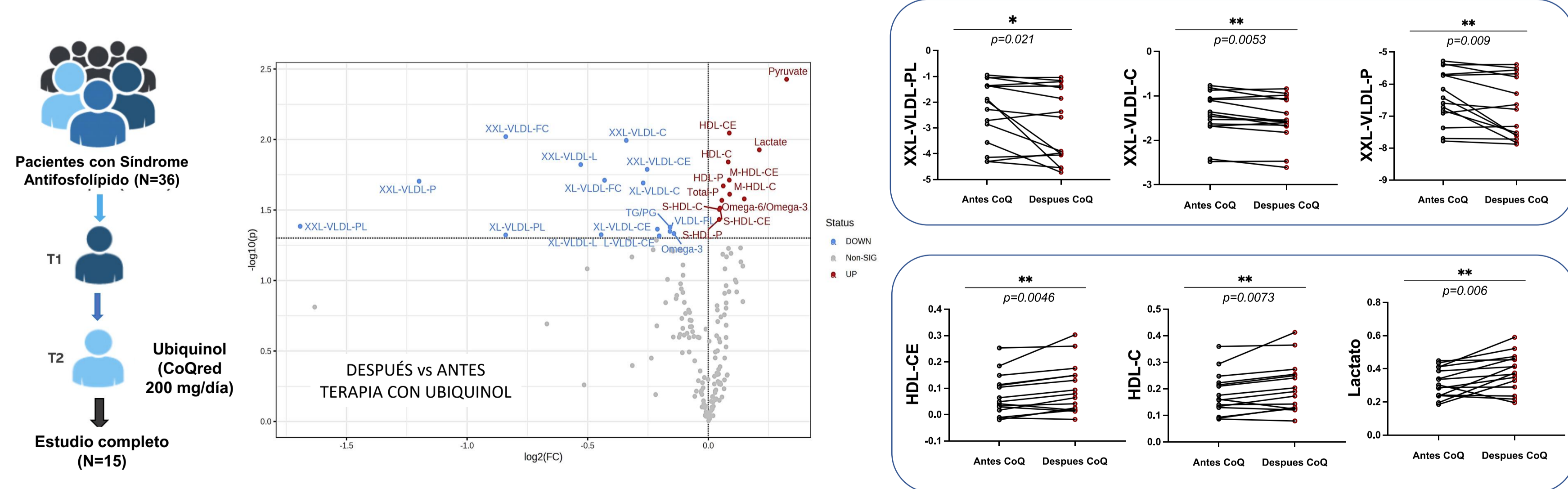


Tabla 2. Perfil clínico de los cluster de pacientes con SAF

	Cluster 1 (N = 64)	Cluster 2 (N = 65)
Edad (mediat±SD)	49 ± 12	53 ± 12
Mujeres/hombres	45/19 (70/30 %)	44/21 (68/32 %)
Morbilidad obstétrica	26/54 (48 %)	19/53 (36 %)
AL positivo	21/29 (72 %)	23/27 (85 %)
Anti-β2GPI G positivo	15/43 (35 %)	15/47 (32 %)
Anti-β2GPI M positivo	7/44 (16 %)	7/47 (15 %)
aCL G positivo	12/44 (27 %)	15/47 (32 %)
aCL M positivo	11/44 (25 %)	13/47 (28 %)
aPL positivo	26/44 (59 %)	28/47 (60 %)
ANA positivo	9/28 (32 %)	9/28 (32 %)
PCRvSG anormal	9/52 (17 %)	15/58 (26 %)

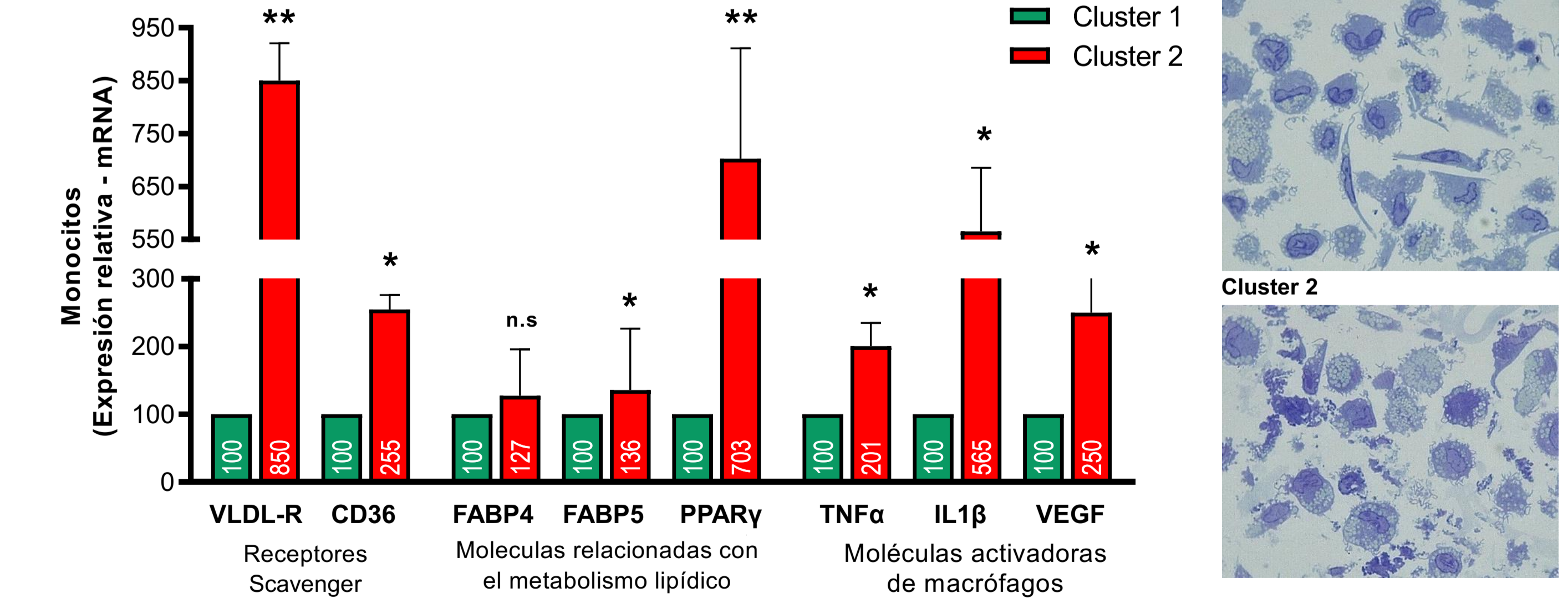
El análisis de clustering identificó dos grupos de pacientes (C1 y C2) con perfiles metabólicos diferentes. A nivel molecular, se hallaron **143 metabolitos** desregulados entre los grupos. Así, en comparación con C1, C2 presentaba disminución de **HDL** y aumento de **VLDL** y **LDL**, triglicéridos, ácidos grasos, metabolitos relacionados con la glucólisis (glucosa y piruvato) y la inflamación (GlycA), y otros lípidos implicados en la actividad de las células inmunitarias (fosfatidilcolinas, fosfoglicéridos y colinas).

3. MODIFICACIONES OCURRIDAS EN RESPUESTA A LA TERAPIA COMBINADA CON UBIQUINOL



Además, se evaluaron los cambios promovidos en el perfil metabólico en 15 pacientes con SAF tratados durante un mes con Ubiquinol (Qred, CoQ10 reducida, 200 mg/día) como tratamiento adyuvante a la terapia estándar. La suplementación con Qred revirtió parcialmente el perfil metabólico sérico encontrado alterado y vinculado al desarrollo de aterosclerosis y trombosis en pacientes con SAF, representado principalmente por las lipoproteínas de alta y baja densidad. Estos datos corroboran el **papel del Ubiquinol como potente antioxidante y antitrombótico**, apoyando su uso en el tratamiento de estos pacientes.

4. EL TRATAMIENTO DE MACROFAGOS CON SUERO DE PACIENTES CON MAYOR RIESGO CARDIOVASCULAR INDUCE SU FENOTIPO PROATEROGENICO



Por último, el tratamiento con suero de **pacientes C2** promovió una mayor captación de lípidos en macrófagos sanos, predisponiéndolos a convertirse en **células espumosas**. Además, estudios *in vitro* mostraron un aumento significativo de los niveles de **mediadores inflamatorios** (IL-1b y TNFa) y **proangiogénicos** (VEGF) tras el tratamiento con suero de pacientes del cluster 2, lo que sugiere un efecto directo de las LDL/VLDL en la inducción de inflamación, a través de su interacción con los receptores de macrófagos, que a su vez inducen la liberación de estas citocinas proinflamatorias, punto fundamental en el aumento del riesgo cardiovascular de estos pacientes.