

Diferencias en la conclusión final de la búsqueda de anticoagulante lúpico en pacientes anticoagulados con antagonistas de la vitamina K.

Differences in the final conclusion of the search for lupus anticoagulant in patients anticoagulated with vitamin K antagonists.

Bertoncin A² ; Duboscq C¹ ; Bossio F¹ ; Lopez Romera J² ; Ceresetto J¹ ; Stemmelin G¹ .

¹ Servicio Hematología. Hospital Británico de Buenos Aires. Argentina.

² Laboratorio Central. Hospital Británico de Buenos Aires. Argentina.

ayelenbertoncin@gmail.com

Fecha recepción: 8/3/2024

Fecha aprobación: 29/4/2024



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 n° 1: 58-65
Enero - Abril 2024

Palabras claves: anticoagulante lúpico, antagonistas de la vitamina K, síndrome antifosfolipídico.

Keywords: lupus anticoagulant, vitamin K antagonist, antiphospholipid syndrome.

Resumen

Introducción. La detección de anticoagulante lúpico (AL) en pacientes que reciben el tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) es todavía una asignatura pendiente. Algunas guías recomiendan realizar todas las pruebas en la mezcla equimolar del plasma del paciente y el *pool* de plasmas normales (PN+PP), en aquellos pacientes con RIN < 3. Sin embargo, la última guía de la ISTH sugiere no determinar AL en pacientes con AVK.

Objetivo. Comparar la conclusión final de los estudios de AL, realizando las pruebas de tamizaje y confirmatorias en el plasma puro (PP) y en la mezcla (PP+PN), en pacientes en tratamiento con AVK.

Población. 90 pacientes con diagnóstico previo de AL persistente, que al momento de su inclusión estaban en tratamiento con AVK con RIN < 3. Todos habían sido estudiados por segunda vez para confirmar el diagnóstico de AL persistente, a los tres meses, bajo tratamiento anticoagulante con heparina de bajo peso molecular y luego continuaron con

el tratamiento con AVK.

Materiales y métodos. Se realizaron los ensayos de tamizaje y confirmatorio del tiempo de veneno de víbora de Russell (dRVVT y cRVVT) y del tiempo de coagulación de sílice (sSCT y cSCT). Se preparó el *pool* de plasmas normales con 40 donantes de sangre, que fueron negativos para la evaluación de AL. Los puntos de corte fueron establecidos localmente de acuerdo a la guía ISTH.

Resultados. 33/90 pacientes fueron AL positivo tanto en PP como en PP+PN, 27 negativos y 30 discordantes. 46 de las 90 muestras fueron positivas por dRVVT en PP, pero sólo 18/90 fueron positivas por ensayo de dRVVT en PP+PN. El valor de kappa para la medida de la concordancia entre el ensayo dRVVT en ambas situaciones fue de 0,21 (IC del 95 % = 0,047-0,374). 52/90 fueron negativos por ensayo SCT en PP y 50/90 fueron negativos en PP+PN. 31/90 fueron positivos en ambos casos. Sólo 9/90 fueron positivos por SCT en PP+PN y negativos en PP. El índice kappa para el SCT fue 0,64 (0,431-0,844).

Discusión. Aunque realizar las pruebas de AL en PP+PN en pacientes anticoagulados con AVK es una práctica habitual, de acuerdo con estos resultados no es una buena opción, porque podría dar un diagnóstico falsamente negativo o positivo, dependiendo del ensayo. La discrepancia entre usar o no la mezcla es mayor en el ensayo de dRVVT.

Abstract

Introduction. The detection of lupus anticoagulant (LA) in patients who are on vitamin K antagonist (VKA) treatment is still an unresolved issue. Some guidelines recommend performing all tests on the equimolar mixture of the patient's plasma plus normal plasma pool (PN+PP) in those patients with INR < 3. However, the latest ISTH guideline suggests not determining LA in patients with VKA.

AIM. To compare the final conclusion of LA studies, performing screening and confirmatory tests in pure plasma (PP) and in the mixture (PP+PN), in patients receiving VKA treatment.

Population. 90 patients with a previous diagnosis of persistent AL, who at the time of inclusion were in treatment with VKA with INR < 3. All had been studied for a second time to confirm the diagnosis of persistent LA, three months later, under anticoagulant treatment with low molecular weight heparin and then continued treatment with VKA.

Materials and methods. Screening and confirmatory tests of Russell's viper venom time (dRVVT and cRVVT) and silica coagulation time (sSCT and cSCT) were performed. The normal plasma pool was prepared with 40 blood donors, who were negative for the AL evaluation. The cut-off points were established locally according to the ISTH guideline.

Results. 33/90 patients were LA positive considering PP and PP+PN, 27 were negative and 30 discordant. 46 of the 90 samples were positive by dRVVT in PP but only 18/90 were positive by dRVVT assay in PP+PN. The kappa value for the measure of agreement between the dRVVT test in both situations was 0.21 (95% CI = 0.047-0.374). 52/90 were negative by SCT assay in PP and 50/90 were positive in PP+PN. Only 9/90 were positive by SCT in PP+PN and negative in PP. The kappa index for the SCT was 0.638 (0.431-0.844).

Discussion. Although performing LA tests on the PP+PN mixture in anticoagulated patients with

VKA is a common practice, according to these results, it is not a good option because they could give a false negative or positive diagnosis, depending on the assay. The discrepancy between using or not using the mixture is greater in dRVVT's assay.

Introducción

La detección de anticoagulante lúpico (AL) es uno de los tres parámetros de laboratorio que, junto con la determinación de anticuerpos anti cardiolipina (aCL) y anti β_2 -glicoproteína I (anti β_2 GPI), participan en la definición de síndrome antifosfolípido (SAF). Se denomina AL a un conjunto de auto anticuerpos con especificidad contra fosfolípidos asociados a proteínas, como la protrombina o la β_2 glicoproteína I, que prolongan *in vitro* las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos (FL)⁽¹⁾. La detección adecuada del AL es fundamental para el manejo clínico de los pacientes a largo plazo.

Los criterios diagnósticos de AL establecidos por el SSC (*Subcommittee on Lupus Anticoagulant/ Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardization Committee*) de la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis son cuatro:

- prolongación de los ensayos de coagulación dependientes de FL (pruebas de tamizaje),
- evidencia del efecto inhibitorio a través de los ensayos de mezcla con pool de plasmas normales (PN),
- demostración de la dependencia de FL del inhibidor (pruebas confirmatorias),
- diferenciar AL de otras coagulopatías o considerar que puedan ocurrir simultáneamente.

Disponemos de tres guías publicadas por grupos de expertos: la ISTH 2009 con actualización 2020 (Guía de la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis)⁽¹⁾, la BCSH 2012 (Comité Británico para Estándares Clínicos en Hematología)⁽²⁾ y la CLSI 2014 (Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio)⁽³⁾, que concuerdan en que la detección de AL se debe realizar con, al menos, dos pruebas de tamizaje dependientes de FL, pero basadas en diferentes vías de activación de la coagulación: el APTT o pruebas derivadas de éste, como silica clotting time (SCT) y el dRVVT. El dRVVT es más específico para AL, mientras que el APTT es más sensible, aunque depende en gran medida del reactivo utilizado.

Las tres guías aconsejan interpretar los resultados de los ensayos mediante la utilización de la razón normatizada definida como:

$$\text{Razón de la prueba de tamizaje} = \frac{\text{Tiempo de la prueba de tamizaje del paciente (s)}}{\text{Tiempo de la prueba de tamizaje media normales (s)}}$$

$$\text{Razón de la prueba confirmatoria} = \frac{\text{Tiempo de la prueba confirmatoria del paciente (s)}}{\text{Tiempo de la prueba confirmatoria media normales (s)}}$$

$$\text{Razón normatizada} = \frac{\text{Razón de la prueba de tamizaje}}{\text{Razón de la prueba confirmatoria}}$$

Los puntos de corte deben ser establecidos en cada laboratorio como el percentilo 99.0 (ISTH) o el 97.5 (CLSI).

Para la determinación de anticuerpos aCL y a β 2GPI no existen interferencias con los anticoagulantes y es posible su repetición estando bajo tratamiento, pero en el caso del AL sí hay interferencias a nivel de la medición en el laboratorio. La interpretación puede ser errónea en presencia de anticoagulantes, ya que éstos prolongan los tiempos de coagulación de las pruebas dependientes de FL y, por lo tanto, podrían modificar la interpretación de las pruebas de detección, de mezcla y de confirmación^(1,4).

Según las recomendaciones de la ISTH 2020⁽¹⁾ como CLSI 2014⁽³⁾ se debe tener precaución al interpretar los resultados obtenidos en pacientes que reciben heparina no fraccionada, mientras que BCSH 2012⁽²⁾ especifica que no debe realizarse la búsqueda de AL. Los pacientes bajo tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM) pueden ser diagnosticados realizando la toma de muestra al menos 12 horas después de la última dosis (se recomienda que la actividad anti factor X activado sea menor a 0.3 UI/mL). En el caso de algunos anticoagulantes orales directos (DOACs), incluso si están presentes en niveles mínimos, pueden dar lugar a resultados falsamente positivos o negativos, utilizando APTT o dRVVT⁽⁵⁻⁸⁾.

La detección de AL en pacientes que están en tratamiento con AVK es todavía una asignatura pendiente. Algunas guías recomiendan realizar todas las pruebas en la mezcla equimolar del plasma del paciente más el *pool* de plasmas normales (PP+PN) en aquellos pacientes con $1,5 < \text{RIN} < 3$, sin embargo, la última guía de la ISTH sugiere no determinar AL en pacientes con AVK.

El objetivo de este trabajo es comparar la conclusión final de los estudios de AL, realizando las pruebas de tamizaje y confirmatorias en el plasma puro (PP) y en la mezcla (PP+PN) en pacientes bajo tratamiento con AVK.

Población

Se incluyeron 90 pacientes mayores de 18 años, que presentaron un evento trombótico confirmado por imágenes, con diagnóstico de AL positivo, antes de iniciar la anticoagulación con AVK.

Todos habían sido estudiados por segunda vez para confirmar el diagnóstico de AL persistente, a los tres meses del primer estudio. Debido a que ya habían iniciado el tratamiento con AVK, se los rotó a HBPM para el estudio y luego de la extracción de sangre, retomaron los AVK.

Todos los pacientes contaron con el consentimiento informado para participar del estudio de investigación.

Materiales y métodos

La sangre obtenida por punción venosa fue colocada en tubos de citrato de sodio 3,2% (1:9 citrato:sangre) como anticoagulante. El plasma se obtuvo por doble centrifugación a 2000 xg por 15 min. Las muestras se conservaron a temperatura ambiente y se procesaron antes de las 4 horas de haber sido extraídas^(9,10). Se realizaron: anticuerpos anti cardiolipinas y anti β_2 glicoproteína I, en ambos IgG e IgM (Elisa manual -Biosystem), tiempo de protrombina (Neoptimal -STAGO), tiempo de tromboplastina parcial activada (Cephascreen -STAGO).

Detección de AL. Los ensayos de screening y confirmatorios para dRVVT y cRVVT (STACLOT DRVV Screen y Confirm- STAGO) y del tiempo de coagulación de sílice, sSCT y cSCT (HemosIL Silica clotting time - Werfen Company) se realizaron por método coagulométrico automatizado en un equipo de detección por viscosidad (STA Compact Max 3 -Stago).

Los puntos de corte fueron establecidos localmente de acuerdo con la guía ISTH (Tabla 1).

Criterios. Se tomó AL positivo cuando al menos una prueba (dRVVT o SCT) presentaba una razón normatizada superior al punto de corte. Se consideró AL negativo cuando las razones normatizadas de ambas pruebas fueron inferiores al valor de corte.

Todas las pruebas para la detección del AL fueron realizadas en el plasma puro del paciente (PP) y en la mezcla equimolar PP+PN en el mismo día.

Preparación de pool normal. El pool de plasmas normales se preparó mezclando muestras de 40 donantes de sangre con TP y APTT normales, siendo negativos para la evaluación de AL⁽¹⁰⁾.

Resultados

La media de edad de la población fue de 49 años

(rango: 15 - 83), 57 mujeres y 33 hombres. Al momento de este estudio, todos los pacientes presentaban un RIN <3.

En la figura 1 podemos ver las manifestaciones clínicas de la población en estudio.

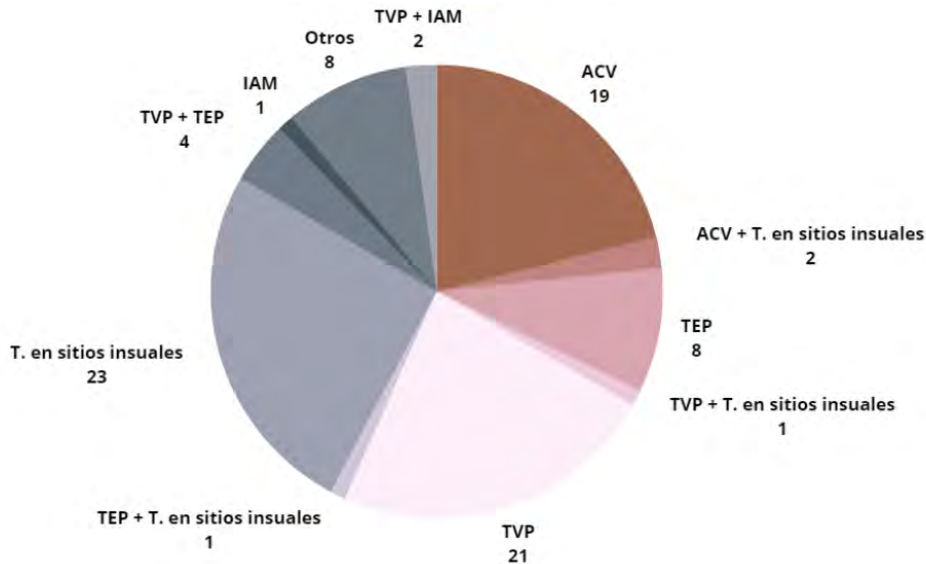
Se evaluaron los riesgos de la población a través de los siguientes índices: aPL-S (*antiphospholipid score*)⁽¹¹⁾, GAPSS (*Global Anti-Phospholipid Syndrome Score*)⁽¹²⁾ y triple positividad representada por la positividad de las pruebas de AL, aβ2GP1 y aCL simultáneamente (Tabla 2).

Tabla 1. Valores de referencia y puntos de corte calculados.

Determinación	Valor de ref/ corte	Determinación	Valor de ref/corte
dRVVT	28-38 seg	SCT	40-54 seg
dRVVT confirmatorio	28-30 seg	SCT confirmatorio	38-46 seg
Razón normalizada de Russell	Menor a 1.20	Razón normalizada de SCT	Menor a 1.26

En la tabla se representan los valores de corte calculados por el laboratorio. dRVVT: tiempo de veneno de víbora Russell diluido. SCT: *silica clotting time*.

Figura 1. Manifestaciones clínicas en la población estudiada, indicando el número de pacientes en cada una de ellas.



TVP: trombosis venosa profunda. TEP: tromboembolismo pulmonar. ACV: accidente cerebrovascular. T: trombosis. IAM: infarto agudo de miocardio.

Tabla 2. Índices de riesgo en los pacientes en estudio

	Valor	Pacientes	Porcentual
aPL-S	≥30	22/90	24%
GAPSS	≥10	16/90	18%
Triple positividad: AL / aβ2GP1 / aCL		8/90	9%

Tabla 2. Muestra el número de pacientes que presenta índices elevados sobre el total de pacientes y el porcentual que representa. Los valores por encima de 30 y 10 para aPL-S y GAPSS respectivamente, representan un riesgo mayor. aPL-S: *antiphospholipid score*. GAPSS: *Global Anti-phospholipid Syndrome Score*. AL: anticoagulante lúpico. aβ2GP1: anticuerpos anti beta 2 glicoproteína I. aCL: anti cardiolipin

En los estudios de detección del AL, del total de 90 pacientes, 33 fueron positivos para AL tanto en PP como en PP+PN (14 por ambos ensayos, 17 sólo por SCT y 2 únicamente por dRVVT); 27/90 fueron negativos estudiados tanto en el PP como en la PP+PN y 30/90 presentaron resultados discordantes en una o en ambas pruebas (Tabla 3).

A partir de los datos de la tabla 3, se definieron 3 grupos: grupo positivos: aquellos pacientes que fueron positivos estudiados tanto en el PP como en PP+PN; grupo negativos: aquéllos cuya conclusión final fue AL negativo, tanto en PP como PP+PN y grupo discordantes: aquéllos que presentaron diferencia en la conclusión final cuando se estudiaron en PP y en PP+PN. Evaluando valores de RIN de los pacientes al momento del estudio (Figura 2) se observa que no hay

diferencias en la distribución de datos según los valores de RIN en los distintos grupos.

Se evaluó la cantidad de resultados positivos cuando los ensayos se realizaron en las muestras puras y en las mezclas equimolares, en los ensayos utilizados para el diagnóstico de AL (SCT y dRVVT) (Figura 3).

De las 90 muestras, 47 fueron positivas por dRVVT en PP, pero sólo 18/90 fueron positivas por dRVVT en PP+PN. Según la prueba SCT 38/90 fueron positivas en PP y 40/90 fueron positivas en PP+PN.

Se evaluaron los valores de concordancia para la conclusión final entre PP y PP+PN para dRVVT (Tabla 4) y para SCT (Tabla 5) a través del índice kappa. Para el ensayo de dRVVT se observó una concordancia baja (IC:0,21) y para SCT se observó un grado de concordancia bueno (IC:0,64).

Tabla 3. Grado de concordancia de los resultados considerando las pruebas empleadas en la detección del AL

Conclusión final		PP (plasma del paciente)		Total
		Negativo (-)	Positivo (+)	
PP+PN (mezcla equimolar)	Negativo (-)	27	21	48
	Positivo (+)	9	33	42
Total		36	54	90

Tabla 3. Se describe el grado de concordancia de los resultados entre las pruebas realizadas con PP o con PP+PN. Se tomó AL positivo cuando al menos una prueba (dRVVT o SCT) presentaba una razón normalizada superior al punto de corte. Se consideró AL negativo cuando las razones normalizadas de ambas pruebas fueron inferiores al valor de corte.

Figura 2. Valor de RIN en los grupos definidos según la conclusión final del estudio de AL

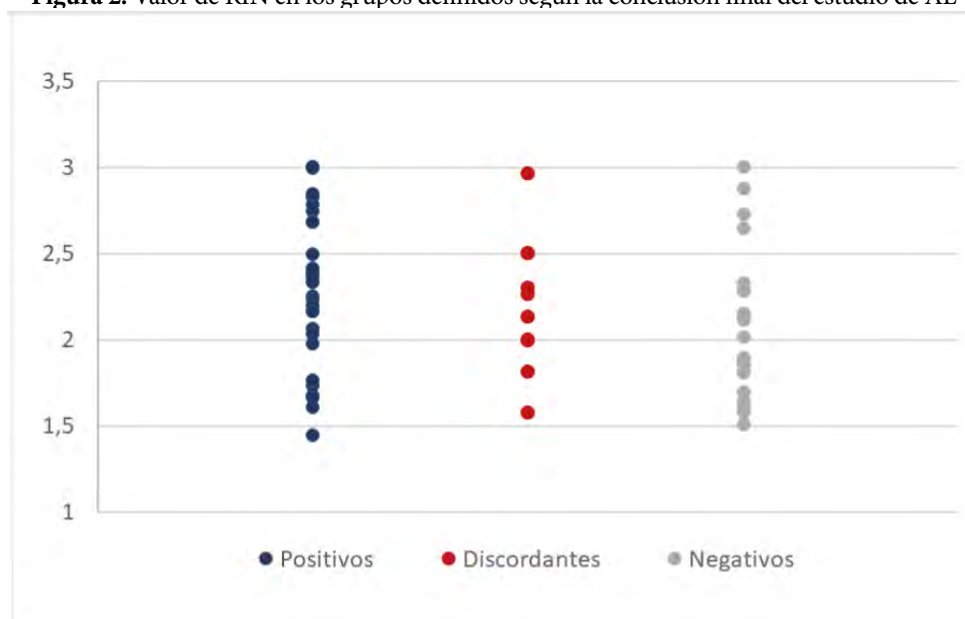


Figura 2. Se evaluó la influencia del RIN sobre los 3 grupos definidos como positivos, negativos y discordantes, según los resultados del estudio de AL en PP y en PP+PN.

De los 22 pacientes que presentaron el índice aPLS elevado, 15 fueron positivos con PP y con PP+PN, 2 negativos con ambas muestras y 5 discordantes, donde todos eran negativos con PN+PP. Por otro lado, de los 16 pacientes con el índice de GAPSS elevado, 10 fueron positivos en ambos casos y 6 discordantes, donde también todos los negativos correspondían a la muestra de PP+PN.

Discusión

Idealmente, las pruebas de anticoagulante lúpico deberían ser realizadas en pacientes no anticoagulados^(1,5). Sin embargo, el estudio que se debe realizar para confirmar la positividad persistente luego de las 12 semanas, suele hacerse cuando los pacientes ya están anticoagulados con AVK, y la interrupción del tratamiento anticoagulante para la prueba de

Figura 3. Cantidad de positivos según la prueba diagnóstica empleada, para las muestras PP o PP+PN

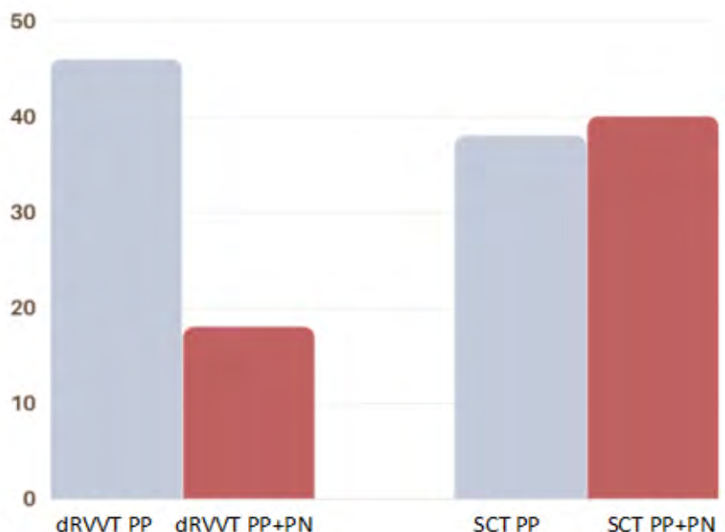


Figura 3. Se muestra la cantidad de pacientes positivos para cada ensayo, comparando las muestras PP y PP+PN. dRVVT: tiempo de veneno de víbora Russell diluido. SCT: *silica clotting time*. PP: plasma puro. PP+PN: plasma puro más plasma normal.

Tabla 4. Valor de concordancia para dRVVT

dRVVT		PP+PN	
		(-)	(+)
PP	(-)	39	4
	(+)	33	14
Índice kappa: 0,20 (IC del 95 % = 0,038-0,360)			

Tabla 5. Valor de concordancia para SCT

SCT		PP+PN	
		(-)	(+)
PP	(-)	43	9
	(+)	7	31
Índice kappa: 0,64 (IC del 95 % = 0,431-0,844)			

Tablas 4 y 5. Se describen los valores de concordancia para cada prueba con las muestras PP y PP+PN. dRVVT: tiempo de veneno de víbora Russell diluido. SCT: *silica clotting time*. PP: plasma puro. PP+PN: plasma puro más plasma normal.

AL podría aumentar el riesgo trombótico para el paciente, especialmente poco después de un evento tromboembólico.

Aunque la mezcla del plasma del paciente con PN es ampliamente utilizada^(13,14) y aceptada por distintas guías internacionales, de acuerdo con estos resultados no sería una buena opción, porque podría dar un diagnóstico falsamente negativo, dependiendo del ensayo y el tipo de anticuerpo.

Los pacientes que mostraron discordancia en la conclusión final en este trabajo fueron aquéllos con razones normatizadas del dRVVT y SCT cercanas a los puntos de corte en el PP como era esperable. La discrepancia entre hacer el diagnóstico con el PP o en la mezcla PP+PN es mayor con el ensayo de dRVVT, 47 de las 90 muestras fueron positivas por dRVVT en PP, pero sólo 18/90 fueron positivas por ensayo de dRVVT en PP+PN (29 discrepantes). En cambio, con el ensayo de SCT sólo discreparon 2 muestras, ya que los AVK disminuyen la funcionalidad de los factores dependientes de vitamina K que afectan principalmente al ensayo de dRVVT.

Los resultados obtenidos concuerdan con la recomendación de la guía ISTH actualizada en 2020, que recomienda no trabajar con la mezcla PP+PN para las pruebas de AL en pacientes anticoagulados con AVK, ya que dan resultados discordantes en la

conclusión final entre los ensayos realizados en el PP y los realizados en el PP+PN. Este hecho dificulta la confirmación de la persistencia de AL, ya que al momento de realizarla, el paciente suele estar anticoagulado con AVK y no todos los pacientes pueden pasar a heparina de bajo peso molecular por su alto costo.

Trabajos recientes demuestran que la combinación de las pruebas tiempo de veneno de serpiente Taipan con el tiempo de Ecarin podrían ser una solución para las pruebas de AL en este tipo de pacientes⁽¹⁵⁾. Se necesita más evidencia de estudios colaborativos con ensayos estandarizados antes de poder recomendar su uso general y todavía no se encuentran disponibles en Argentina.

La investigación de laboratorio del AL para el diagnóstico y la estratificación del riesgo de SAF sigue siendo un desafío, tanto para los médicos como para el personal de laboratorio, ya que todos los ensayos de AL utilizados actualmente tienen sus limitaciones y son propensos a múltiples fuentes de interferencia, como las drogas anticoagulantes. Los informes interpretativos de los resultados de AL deben ser siempre proporcionados por profesionales de laboratorio calificados y sería utilidad colocar el estatus anticoagulante del paciente al momento del estudio.

Contribución de los autores: Todas las personas autoras han efectuado una contribución sustancial a la concepción o el diseño del estudio o a la recolección, análisis o interpretación de los datos; han participado en la redacción del artículo o en la revisión crítica de su contenido intelectual; han aprobado la versión final del manuscrito; y son capaces de responder respecto de todos los aspectos del manuscrito de cara a asegurar que las cuestiones relacionadas con la veracidad o integridad de todos sus contenidos han sido adecuadamente investigadas y resueltas.

Conflictos de interés: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

References

1. Devreese KMJ, de Groot PG, de Laat B y col. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation. *J Thromb Haemost.* 2020 Nov;18(11):2828-2839.
2. Keeling D, Mackie I, Moore GW y col. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol.* 2012 Apr;157(1):47-58.
3. Ledford-Kraemer M, Moore GW, Bottenus R y col. CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Laboratory testing for the Lupus Anticoagulant: Approved Guideline. 2014; CLSI document H60
4. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R y col. APS Classification Criteria Collaborators. The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol.* 2023 Oct;75(10):1687-1702.
5. Tripodi A. Diagnostic Challenges on the Laboratory Detection of Lupus Anticoagulant. *Biomedicines.* 2021 Jul 20;9(7):844.
6. Moore GW, Maloney JC, de Jager N, y col. Application of different lupus anticoagulant diagnostic algorithms to the same assay data leads to interpretive discrepancies in some samples. *Res Pract Thromb Haemost.* 2017 Jun 20;1(1):62-68.
7. Arachchillage DRJ, Gomez K, Alikhan R y col; British Society for Haematology Haemostasis and Thrombosis Taskforce. Addendum to British Society for Haematology Guidelines on Investigation and Management of Antiphospholipid syndrome, 2012 (*Br. J. Haematol.* 2012; 157: 47-58); use of direct acting oral anticoagulants. *Br J Haematol.* 2020 Apr;189(2):212-215.
8. Martinuzzo ME, Barrera LH, D'Adamo MA y col. Frequent False-positive results of lupus anticoagulant tests in plasmas of patients receiving the new oral anticoagulants and enoxaparin. *Int Jnl Lab Hem.* 2014;36:144-150.
9. Scazziota, A, Adamczuk, Y, Annetta, E y col. Aspectos destacados del Taller de Laboratorio de Anticuerpos Antifosfolípidos XIII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis, organizado por el GRUPO CAHT. *Revista Hematología,* 2019; 22(3), 326–347.
10. Wayne PA. CLSI. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays; Approved Guideline—Fifth Edition. CLSI document H21-A5. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
11. Oku K, Amengual O, Yasuda S, y col. How to Identify High-Risk APS Patients: Clinical Utility and Predictive Values of Validated Scores. *Curr Rheumatol Rep.* 2017 Aug;19(8):51.
12. Sciascia S, Sanna G, Murru V y col. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatology (Oxford).* 2013 Aug;52(8):1397-403.
13. Pennings MT, De Groot PG, Meijers JC, y col. Optimisation of lupus anticoagulant tests: should test samples always be mixed with normal plasma? *Thromb Haemost.* 2014 Oct;112(4):736-42.
14. Moore GW, Savidge GF. The dilution effect of equal volume mixing studies compromises confirmation of inhibition by lupus anticoagulants even when mixture specific reference ranges are applied. *Thromb Res.* 2006;118(4):523-8.
15. Moore GW, Jones PO, Platton S y col. International multicenter, multiplatform study to validate Taipan snake venom time as a lupus anticoagulant screening test with ecarin time as the confirmatory test: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies. *J Thromb Haemost.* 2021 Dec;19(12):3177-3192.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.