

EXPERIENCIA DE 4 AÑOS EN LA DETECCIÓN DE ANTICOAGULANTE LÚPICO EN UN HOSPITAL PÚBLICO: OPORTUNIDADES DE MEJORA

4-YEAR EXPERIENCE IN LUPUS ANTICOAGULANT DETECTION IN A PUBLIC HOSPITAL: OPPORTUNITIES FOR IMPROVEMENT

AUTORES: QUIROGA, LAURA M.***, INVALIDI, M. FLORENCIA****, PAVONI, MICAELA****, SMALDORE VEIGA, IGNACIO M.****, SCHUSTER, DEBORA R.**, ARANDA, CLAUDIO*

LUGAR DE TRABAJO: HOSPITAL GENERAL DE AGUDOS CARLOS G. DURAND - SECCIÓN DE HEMOCITOLOGÍA - DIVISIÓN LABORATORIO - AV. DIAZ VELEZ 5044-C.P. 1405 - CABA, ARGENTINA.

****RESIDENTE EN BIOQUÍMICA CLÍNICA.

***BIOQUÍMICA SECCIÓN HEMOCITOLOGÍA.

**JEFA DE SECCIÓN HEMOCITOLOGÍA.

*JEFE DIVISIÓN LABORATORIO.



ABSTRACT:

INTRODUCTION: Recently, the 2020 guidelines from the SSC for Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis were developed. These guidelines establish the criteria to be considered when requesting lupus anticoagulant testing.

OBJECTIVE: Evaluate for lupus anticoagulant testing: compliance with clinical criteria for patient selection, if the requests are complete, and the persistence of positivity, according to the aforementioned guidelines.

METHODS: A total of 705 outpatient requests for lupus anticoagulant testing submitted to the Central Laboratory between October 2020 and January 2024 were analyzed. The presence of lupus anticoagulant was determined using diluted Russell's viper venom time and silica clotting time assays. Citrate plasma was used and processed in an ACL TOP-300 coagulometer with IL® reagents.

RESULTS: Of 705 requests for lupus anticoagulant testing, only 65% were complete. Twenty-four percent were positive, of which only 27% returned to the laboratory for a second test after 12 weeks. Regarding clinical manifestations, 31.5% of requests presented symptoms not included in the aforementioned guidelines.

CONCLUSION: A considerable percentage of patients were found with requests for lupus anticoagulant study that do not fit the selection criteria. We identified deficiencies in the requests, such as incomplete lupus anticoagulant requests and lack of confirmation of persistence of positivity in a second sample, for which we propose opportunities for improvement.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Recientemente, se ha desarrollado la guía "Guidance from the SSC for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis-2020" que establece los criterios a tener en cuenta para solicitar correctamente la determinación de anticoagulante lúpico.

OBJETIVOS: Evaluar para el estudio de anticoagulante lúpico: el cumplimiento de criterios clínicos para la selección de pacientes, si las solicitudes están completas y la persistencia de la positividad, según la guía antes mencionada.

MATERIALES Y MÉTODOS: Se analizaron 705 solicitudes de anticoagulante lúpico de pacientes ambulatorios enviadas al Laboratorio Central entre octubre del 2020 y enero de 2024. La presencia del mismo fue determinada mediante el veneno de víbora de Russell diluido y el tiempo de coagulación con sílica. Se utilizó plasma citratado, procesado en un coagulómetro ACL TOP-300 con reactivos IL®.

RESULTADOS: De 705 solicitudes para el estudio de anticoagulante lúpico, solamente el 65% estaban completas. Un 24 % fueron positivas, de las cuales únicamente un 27 % regresó al laboratorio para un segundo estudio luego de las 12 semanas. En cuanto a las manifestaciones clínicas, el 31,5% de las solicitudes presentaba manifestaciones no incluidas en la guía anteriormente citada.

CONCLUSIÓN: Se encontró un porcentaje considerable de pacientes con solicitudes para estudio de anticoagulante lúpico que no se ajustan a los criterios de selección. Se identificaron deficiencias en las solicitudes, como solicitudes de anticoagulante lúpico incompletas y falta de confirmación de la persistencia de la positividad en una segunda muestra, para las cuales proponemos oportunidades de mejora.

KEY WORDS: Lupus anticoagulant, antiphospholipid syndrome

PALABRAS CLAVES: Anticoagulante lúpico, síndrome antifosfolipídico

INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolipídico (SAF) es una enfermedad autoinmune que requiere el cumplimiento de criterios clínicos y de laboratorio para poder ser diagnosticado como tal. Se asocia con un cuadro clínico de hipercoagulabilidad caracterizado por la presencia de trombosis vascular, que puede afectar el sistema venoso, arterial o los vasos de pequeño calibre. Asimismo, el SAF se vincula con complicaciones obstétricas, incluyendo muerte fetal a partir de la décima

semana de gestación, aborto espontáneo recurrente temprano antes de la semana diez y parto prematuro antes de la semana 34 debido a preeclampsia grave o insuficiencia placentaria (4).

La presencia de estas manifestaciones clínicas en pacientes que expresan de manera persistente anticuerpos antifosfolípidos (aPL) en sangre; ya sea anticardiolipinas (aCL), anti β 2-glicoproteína I (a β 2GPI) y/o anticoagulante lúpico (AL), es diagnóstico de SAF. Puede presentarse de forma aislada, denominándose SAF primario, o bien asociado a otras enfermedades autoinmunes sistémicas, fundamentalmente a lupus eritematoso sistémico (LES) (2). Los anticuerpos antifosfolípidos también pueden detectarse en otras condiciones, como infecciones, neoplasias o en asociación con el uso de ciertos fármacos (4).

Un estudio reciente estimó que la prevalencia general del SAF es de 50 casos por cada 100.000 personas, mientras que su incidencia anual se aproxima a 2 casos por cada 100.000 personas (6).

Desde que se hizo evidente que los anticuerpos antifosfolípidos (aPL) estaban significativamente asociados con la trombosis vascular y la morbilidad del embarazo, la necesidad de criterios de consenso para el SAF resultó en 1999 en criterios de clasificación preliminares para el SAF definitivo, llamados criterios de Sapporo. A medida que los datos de investigación y la experiencia clínica crecieron en los años siguientes, los criterios de clasificación actualizados se publicaron en 2006, llamados criterios de Sydney (12). Desde entonces, las guías y consensos han seguido evolucionando, permitiendo la estandarización y mejora continua de los procesos analíticos. Recientemente, se han desarrollado los lineamientos de la Guidance from the SSC for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the ISTH (ISTH-2020) (5) y de la 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria (ACR/EULAR-2023) (3).

El anticoagulante lúpico es uno de los tres criterios de laboratorio para la identificación del SAF (5). Éste es categorizado como un inhibidor de interferencia y consiste en autoanticuerpos con especificidad contra protrombina humana o β 2glicoproteína I, los cuales prolongan las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos (PL). Esta interferencia es un efecto in vitro, ya que los

pacientes con AL no presentan problemas hemorrágicos. El mecanismo por el cual estos anticuerpos presentan el efecto de interferencia se debe a la unión de ellos a proteínas, provocando su dimerización y aumentando su afinidad por la superficie fosfolipídica. Como consecuencia, se reduce la disponibilidad de los PL para las reacciones de coagulación, especialmente cuando se utilizan reactivos con baja concentración de PL (10).

El estudio del AL incluye dos pruebas de laboratorio con distinto fundamento que permitan evidenciar su presencia en base a la dependencia de PL. La guía de la ISTH-2020 indican que las pruebas de primera elección son el tiempo de veneno de víbora de Russell diluido (dRVVT) que es una prueba con alta especificidad para la detección de AL, y el tiempo de coagulación con sílica (SCT) que es una prueba de aPTT con mayor sensibilidad para la determinación de AL (5). Para ambas pruebas (dRVVT y SCT), se realizan dos ensayos: un ensayo de screening, que emplea un reactivo con una baja concentración de PL, y un ensayo confirmatorio, que utiliza un reactivo con una alta concentración de PL (10).

La presencia de AL en el plasma del paciente se evidencia por el acortamiento del tiempo de coagulación en la prueba confirmatoria en comparación con la de screening. Esto ocurre porque el exceso de fosfolípidos en el reactivo confirmatorio neutralizan el efecto del AL presente en la muestra del paciente (1).

El ensayo dRVVT se basa en la activación directa del factor X por una enzima presente en el veneno de las víboras de Russell. El ensayo aPTT (SCT) se basa en la activación de la vía de contacto (intrínseca). Cabe destacar que, dRVVT es más específico para AL, mientras que SCT es más sensible, aunque depende en gran medida del reactivo utilizado. Ambos ensayos son complementarios ya que los anticuerpos antifosfolípidos no siempre reaccionan en ambos sistemas de prueba (12).

El hecho de detectar al menos una prueba positiva (dRVVT y/o SCT) será considerado como compatible con la presencia de AL, debiendo confirmarse su persistencia a las 12 semanas (1).

Para expresar los resultados de los estudios de AL,

se utiliza la Razón Normatizada (RN), la cual debe acompañarse del valor de referencia calculado en el laboratorio. Además, se debe incluir una conclusión del estudio, indicando si los resultados son o no compatibles con la presencia de AL. La RN se calcula como el cociente entre la Razón de la prueba de screening (RS) y la Razón de la prueba confirmatoria (RC). La RS se obtiene dividiendo el tiempo en segundos de la prueba de screening del paciente por el tiempo en segundos de la prueba de screening de un Pool de Plasma Normal (PPN). De manera similar, la RC se calcula dividiendo el tiempo en segundos de la prueba de confirmatoria del paciente por el tiempo en segundos de la prueba de confirmatoria del PPN (10).

OBJETIVOS

Evaluar si en nuestra institución se cumplen los criterios de selección de pacientes para el estudio de AL, según las manifestaciones clínicas establecidas por la guía de la ISTH-2020.

Analizar si se estudió de manera conjunta la presencia de AL, aCL y a β 2GPI.

Analizar si en los pacientes con una determinación de AL positivo, se les solicitó una nueva determinación de AL luego de las 12 semanas para evaluar la persistencia de la positividad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo observacional descriptivo. Se analizaron las solicitudes de AL en pacientes ambulatorios de sexo femenino y masculino sin tratamiento anticoagulante o con suspensión previa del mismo. Se evaluaron 705 solicitudes de estudio de AL enviadas al Laboratorio Central del Hospital Carlos G. Durand entre octubre del 2020 y enero de 2024. La información y los datos que se han analizado en el presente trabajo se obtuvieron a partir de interrogatorios realizados por el laboratorio al momento de la extracción de la muestra de sangre, así como también del Sistema Informático del Laboratorio y de las historias clínicas del Sistema de Gestión Hospitalaria (SIGEHOS).

Las variables consideradas incluyeron el sexo, la repetición del estudio tras un resultado positivo inicial (realizada al menos 12 semanas después para confirmar la positividad), la detección en

simultáneo de aCL y a β 2GPI, así como las manifestaciones clínicas asociadas.

Los criterios de laboratorio y la selección de las manifestaciones clínicas a evaluar se basaron en las recomendaciones de la guía de la ISTH-2020.

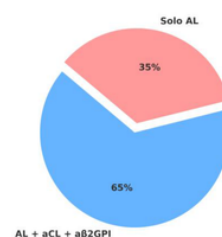
Las manifestaciones clínicas se clasificaron en trombosis venosa (TV); trombosis arterial (TA); accidentes cerebrovasculares (ACV); complicaciones obstétricas y LES. También se tuvieron en cuenta las manifestaciones clínicas en donde se podría considerar llevar a cabo el estudio de AL (aPTT prolongado sin explicación, trombocitopenia inmune asociado a otras patologías, livedo reticularis, etc.) y por último, otras manifestaciones que no están incluidas en la mencionada guía. Las complicaciones obstétricas, se dividieron en las siguientes categorías: aborto aislado; aborto y prematuridad; aborto y muerte fetal; muerte fetal; muerte fetal y preeclampsia; y preeclampsia aislada.

Para el estudio del AL, se utilizó plasma citratado, procesado en un coagulómetro ACL TOP-300 con reactivos IL®. La presencia de AL fue determinada mediante dos pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos con distinto fundamento: dRVVT y SCT. Para cada una se realizó la prueba screening y su correspondiente confirmatoria. Los puntos de corte de los RN (dRVVT = 1.18 y SCT=1.16) fueron establecidos localmente.

RESULTADOS

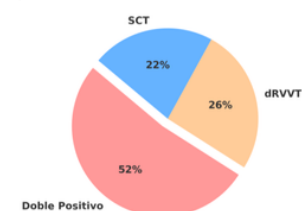
De las 705 solicitudes de AL estudiadas, el 65% (459 solicitudes) incluían el estudio de AL en conjunto con aCL y a β 2GPI, y en las 35% restantes (246 solicitudes) solo se solicitó AL, siendo estas incompletas (figura N°1).

Figura N°1: Distribución de solicitudes de AL.



Nota: Gráfico con porcentajes que muestran el perfil de laboratorio completo e incompleto. Elaboración propia.

Figura N°2: Distribución de resultados positivos en % de SCT, dRVVT y doble positivo.



Nota: Gráfico en porcentajes de los resultados positivos de AL. Elaboración propia.

En cuanto a la distribución por sexo, el 88% de las solicitudes (617) correspondían a pacientes de sexo femenino, y el 12% (88) a pacientes de sexo masculino.

En la población estudiada, el 24% (169 solicitudes) arrojaron resultados compatibles con presencia de Inhibidor de tipo Anticoagulante Lúpico (positivas) y el 76% restante (536 solicitudes) presentaba resultados de RN para dRVVT como SCT menores al rango de referencia calculado para nuestro laboratorio, considerándose estas negativas.

Además, podemos observar que de las 88 solicitudes de pacientes de sexo masculino, un 62,5% - (55) resultaron negativas y un 37,5% - (33) positivas. Mientras que de las 617 solicitudes de pacientes de sexo femenino, observamos que un 78% - (481) resultaron negativas y 22% - (136) positivas.

Analizando los datos, se refleja que, del total de solicitudes con resultado positivo (169): 33 correspondían a solicitudes de pacientes de sexo masculino (25 pacientes, considerando que 8 de ellos repitieron con una segunda muestra); 136 a solicitudes de pacientes de sexo femenino (105 pacientes, considerando que 23 repitieron con segunda muestra y 4 con segunda y tercera muestra). En total se identificaron 130 pacientes con resultado positivo, de los cuales solo el 27% de los pacientes (35) regresaron al laboratorio para realizar el estudio de AL luego de las 12 semanas, considerando que 4 de ellos lo realizaron incluso una tercera vez, obteniendo siempre el mismo resultado positivo. Con lo cual, podemos afirmar que sólo 27% de los pacientes confirmaron la persistencia de la positividad.

Por otro lado, del total de solicitudes con resultado negativo (536): 55 correspondían a solicitudes de pacientes de sexo masculino (siendo 51 pacientes, considerando que 4 repitieron con segunda muestra); 481 a solicitudes de pacientes de sexo femenino (siendo 412 pacientes, considerando que 47 repitieron con segunda muestra a las 12 semanas, 8 con segunda y tercera muestra; y 2 pacientes con segunda, tercera y cuarta muestra). En total se identificaron 463 pacientes con resultado negativos, de los cuales solo el 13% (61) regresaron al laboratorio para realizar el estudio de AL luego de las 12 semanas, considerando que 8 de

ellos lo realizaron incluso una tercera vez, 2 pacientes tuvieron 4 resultados.

Asimismo, se examinaron las 169 solicitudes positivas, donde el 52% mostró positividad tanto para dRVVT como para SCT (doble positivas). Del resto, el 26% fue positivo únicamente para dRVVT y el 22% fue positivo solo para SCT (figura N°2).

En cuanto a las manifestaciones clínicas según el sexo de los pacientes encontramos que, de las 617 solicitudes estudiadas de pacientes femeninas, el 31,7% presentaban complicaciones obstétricas; el 18,6% presentaban LES; el 10,4% TV; el 4,2% ACV; y el 0,3% TA. Además, se evidenció un 3,4% de pacientes femeninas que presentaban manifestaciones en donde se podría considerar la determinación de AL (aPTT prolongado, trombocitopenia inmunitaria, livedo reticularis, etc) y un 31,4% presentaba manifestaciones no incluidas en la guía de la ISTH-2020, como artritis reumatoidea, síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, esclerodermia, vasculitis, síndrome de Raynaud, entre otras (figura N°3).

De las 195 solicitudes de estudio en mujeres con complicaciones obstétricas, el 74,4% se debió a aborto aislado; el 9,2% a aborto y muerte fetal; el 7,7% a muerte fetal aislada; el 4,1% a muerte fetal y preeclampsia; el 3,1% a aborto y prematuridad; y el 1,5% a preeclampsia aislada (figura N°4).

En cuanto a las 88 solicitudes estudiadas en pacientes masculinos, el 50,0% presentó TV; el 6,8% ACV; el 4,5% LES; el 2,3% TA; el 4,5% evidenció manifestaciones en donde se podría considerar realizar la determinación de AL; y el 31,9% presentaban manifestaciones no incluidas en la guía de la ISTH-2020 (figura N°5).

A partir de estos datos, es posible afirmar que el 31,5% de las 705 solicitudes de AL presentaban manifestaciones no incluidas en la guía de la ISTH-2020.

Por último, se presenta una tabla que resume las manifestaciones clínicas de los pacientes discriminando entre los que obtuvieron un resultado para AL positivo o negativo (figura N°6).

DISCUSIÓN

Dado que el SAF se define mediante criterios clínicos que incluyen eventos trombóticos y morbilidad obstétrica, los cuales son comunes en

Figura N°3: Distribución de manifestaciones clínicas en pacientes de sexo femenino.

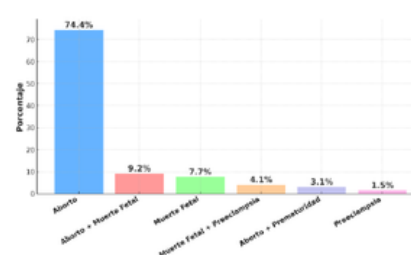
Nota: Distribución, expresado en porcentajes, de las manifestaciones clínicas en pacientes femeninas. Elaboración propia.

la población general y carecen de especificidad para esta condición, sumado al hecho de que los aPL pueden encontrarse en individuos sin SAF, los criterios de laboratorio se convierten en un componente crucial para su diagnóstico. Para establecer el diagnóstico de SAF, es necesario que al menos uno de los marcadores incluidos en los criterios de laboratorio sea positivo. En este contexto, la responsabilidad del laboratorio es fundamental, ya que los resultados obtenidos influyen directamente en la toma de decisiones clínicas y en la estrategia terapéutica para el paciente. El diagnóstico erróneo, generalmente asociado a sobrediagnóstico, puede ser consecuencia de múltiples factores, entre los que se incluyen la selección inapropiada de los pacientes para el estudio o la elección incorrecta del momento para la realización de las pruebas. Otros factores que contribuyen a un diagnóstico impreciso incluyen la ausencia de seguimiento para verificar la persistencia de los hallazgos en el tiempo. La interpretación incorrecta de los resultados puede llevar a decisiones clínicas subóptimas. En este trabajo, evaluamos retrospectivamente las solicitudes médicas para el estudio de AL en nuestra institución de acuerdo a lo establecido en la guía de la ISTH-2020, identificando deficiencias en el cumplimiento de los criterios de selección de pacientes, lo que implica que no siempre se realizan las pruebas en aquellos con probabilidad de padecer SAF. Además, observamos falta de repetición de la prueba AL en los pacientes que presentaron resultados positivos en la primera evaluación, lo que impide la confirmación de la persistencia de la positividad a lo largo del tiempo, elemento esencial para el diagnóstico definitivo. Así mismo,

es pertinente mencionar la inadecuada repetición de la determinación de AL en aquellos pacientes que ya habían presentado un resultado negativo previo.

Un hallazgo destacable de nuestro estudio es que solo el 65% de las solicitudes se solicitaron de manera completa, incluyendo además del AL, las determinaciones de aCL y a β 2GPI.

La relevancia de una solicitud adecuada en este sentido radica en que estos tres parámetros son importantes para el diagnóstico o la exclusión del SAF, así como para la estratificación del riesgo. La triple positividad se asocia con trombosis y permite identificar a los pacientes con SAF de alto riesgo¹³. Por otro lado, se obtuvo un 24% de resultados positivos en la determinación de AL, lo que concuerda con lo reportado por Simmons DP y colaboradores (11).

Figura N°4: Distribución de complicaciones obstétricas en pacientes femeninas.

Nota: Gráfico expresado en porcentajes, de las complicaciones obstétricas en pacientes femeninas. Elaboración propia.

Figura N°5: Distribución de manifestaciones clínicas en pacientes de sexo masculino.

Nota: Distribución expresado en porcentajes de las manifestaciones clínicas en los pacientes masculinos. Elaboración propia.

En las pacientes de sexo femenino las complicaciones obstétricas fueron la manifestación clínica más frecuente, mientras que la trombosis venosa fue la más frecuente en los pacientes de sexo masculino. Estos resultados coinciden con Duboscq C y colaboradores (7). También observamos que el 31,5% de las solicitudes de AL correspondían a manifestaciones

Figura N°6: Porcentaje de solicitudes a las cuales se le solicitó el estudio de AL.

	Con manifestaciones clínicas en las que se debe estudiar AL (%)	Con manifestaciones clínicas en las que se podría estudiar AL (%)	Sin manifestaciones clínicas incluidas en la guía de la ISTH-2020 (%)	Total (%)
POSITIVOS	16.6	1.8	5.5	23.9
NEGATIVOS	48.4	1.7	26.0	76.1
TOTAL	65	3.5	31.5	100

Nota: Porcentaje de solicitudes a las cuales se les solicitó el estudio de AL, discriminando su resultado y las manifestaciones clínicas.

no incluidas en la guía de la ISTH-2020. Esto podría deberse a la reciente publicación de los criterios de clasificación de SAF ACR/EULAR-2023 que incorporaron nuevas patologías.

El hecho de que sólo 27% de los pacientes positivos para AL haya confirmado su resultado con una nueva muestra después de 12 semanas, sugiere que nos enfrentamos a un problema con la falta de confirmación de las pruebas positivas, lo que podría llevar a un diagnóstico erróneo de SAF debido a la positividad transitoria de algunas pruebas de AL. Este porcentaje es menor con respecto a los publicados por Kobylecki CJ y colaboradores (9). Se ha observado que el AL es positivo durante condiciones inflamatorias y/o infecciosas, aunque sin una asociación clara con el fenotipo clínico del SAF (12).

CONCLUSIÓN

En este estudio, se encontró un porcentaje considerable de pacientes con solicitudes para la evaluación de anticoagulante lúpico que no se ajustan a los criterios de selección de pacientes, según las manifestaciones clínicas establecidos por la guía de la ISTH-2020.

Además se identificaron deficiencias en las solicitudes para diagnóstico de síndrome antifosfolipídico, como solicitudes de anticoagulante lúpico incompletas y falta de confirmación de la persistencia de la positividad del anticoagulante lúpico en una segunda muestra.

De acuerdo con nuestros resultados se proponen 3 oportunidades de mejora:

- Mejorar la comunicación y control entre los profesionales bioquímicos especializados en Hematología y los servicios médicos solicitantes del estudio de anticoagulante lúpico.
- En aquellas solicitudes de anticoagulante lúpico incompletas, incorporar las determinaciones de aCL y a β 2GPI.
- Desde el sector de Hemocitología del laboratorio, recomendamos a los servicios médicos solicitantes la implementación de un seguimiento a las 12 semanas en pacientes con resultados positivos para anticoagulante lúpico, con el objetivo de confirmar la persistencia de la positividad.

Conflictos de Interés: Los autores del artículo declaran que no hay ningún conflicto de interés al publicar el manuscrito en la Revista.

Recibido: 05/03/2025 - Aceptado: 21/03/2025

BIBLIOGRAFÍA

1. 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. Hematología 2018; 22: 326-347.
2. Ambati A, Knight JS, Zuo Y. Antiphospholipid syndrome (APS) management: a 2023 update and practical algorithm-based approach. Curr Opin Rheumatol 2023; 35: 149-160.
3. Barbaiya M, Zuily S, y col. The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. Arthritis & Rheumatology 2023; 75:1687-1702.
4. Cervera R. Estrategias terapéuticas en el síndrome antifosfolipídico. Reumatol Clin 2010; 6:37-42.
5. Devreese KM, y col. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. J Thromb Haemost 2020; 18: 2828-2839.
6. Duarte-García A, y col. The Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome: A Population-Based Study. Arthritis & Rheumatology 2019; 71:1545-52.9
7. Duboscq C, y col. Diferencias en los resultados de la detección del inhibidor lúpico según el algoritmo diagnóstico utilizado. Hematología 2017; 21: 281-288.
8. Favaloro EJ, Pasalic L, Selby R. Testing for the lupus anticoagulant: the good, the bad, and the ugly. Res Pract Thromb Haemost 2024; 8:e102385.
9. Kobylecki CJ, Vedel-Krogh S, Afzal S, Coetze JP. Laboratory assessment of antiphospholipid syndrome: Laboratory data. Int J Lab Hematol 2024; 46: 714-721.
10. Martinuzzo M, y col. Guía para el estudio de anticoagulante lúpico. Primera Edición. Grupo CATH 2019.
11. Simmons DP, y col. Lupus anticoagulant testing using two parallel methods detects additional cases and predicts persistent positivity. Clin Chem Lab Med 2018; 56: 1289-1296.
12. Vandevelde A, Devreese KM. Laboratory Diagnosis of Antiphospholipid Syndrome: Insights and Hindrances. J Clin Med 2022. <https://doi.org/10.3390/jcm11082164>.
13. V Pengo y col. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. Blood 2011; 118: 4714-4718.