

Utilidad de pares de APTT sensible e insensible a fosfolípidos junto al dRVVT en el diagnóstico de anticoagulante lúpico

Utility of phospholipid-sensitive and insensitive APTT pairs together with dRVVT in the diagnosis of lupus anticoagulant

Ricardo Forastiero^{1*}, Ayelén Bertoncin², Florencia Bossio³, José Ceresetto³, Germán Stemmelin³, Leonardo Bello¹, Maibi Apacliá¹ y Cristina Duboscq³

¹Sector Hematología, Hemostasia y Manlab; ²Laboratorio Central; ³Servicio de Hematología y Trasplante de médula ósea. Hospital Británico, Buenos Aires, Argentina

Resumen

Introducción y objetivo: El diagnóstico de laboratorio del síndrome antifosfolípido (SAF) requiere la determinación de la actividad de anticoagulante lúpico (AL) por ensayos de coagulación y de anticuerpos antifosfolípidos por ensayos en fase sólida. A pesar de los años transcurridos el diagnóstico del AL siempre resulta complejo y requiere métodos de coagulación bien establecidos, puntos de corte adecuadamente obtenidos y criterio profesional para la interpretación de los resultados.

Método: Dos tipos de ensayos específicos para AL basados en principios diferentes: dRVVT (tiempo de veneno de víbora Russell diluido) y APTT sensible son los recomendados para la detección del AL. Se complementa con ensayos de mezcla con plasma normal y con ensayos confirmatorios. Una de las interpretaciones se basa en el cálculo de la razón del ensayo de detección/ensayo de confirmación. Intentando semejarse al ensayo dRVVT detección/confirmatorio se han propuesto recientemente diversas combinaciones usando APTT con baja o alta sensibilidad a los fosfolípidos. En dos centros (uno con coagulómetro óptico y el otro con detección mecánica) utilizamos PTT-LA como APTT sensible y como APTT insensible al Pathromtin-SL y CK-Prest. **Resultados:** Basados en puntos de corte establecidos localmente, en el centro A se hallaron 50 pacientes positivos para AL de 173 evaluados. En el centro B hubo 36 positivos de 130 pacientes. En ambos centros la combinación de APTT apareados (sensible/insensible) PTT-LA/Pathromtin o PTT-LA/CK-Prest demostraron alta sensibilidad para detectar AL. **Conclusiones:** Esta estrategia resultó ser útil y económica para el diagnóstico de AL de acuerdo con las normas internacionales vigentes.

Palabras clave: Anticoagulante lúpico. APTT. Síndrome antifosfolípido.

Abstract

Introduction and objective: Laboratory diagnosis of antiphospholipid syndrome (APS) requires the determination of lupus anticoagulant (LA) activity by coagulation assays and antiphospholipid antibodies by solid-phase assays. Despite the years that have passed, the diagnosis of LA is still complex and requires well-established coagulation methods, properly obtained cut-off points and professional judgment for the interpretation of the results. **Method:** Two types of specific assays for LA based on different principles: dRVVT (dilute Russell's viper venom time) and sensitive APTT are recommended for the detection of LA. This is complemented by mixing assays with normal plasma and confirmatory assays. One of the interpretations is based on the calculation of the detection assay/confirmatory assay ratio. In an attempt to resemble the dRVVT detection/

*Correspondencia:

Ricardo Forastiero
E-mail: ricardoforastiero@gmail.com

Fecha de recepción: 30-09-2024
Fecha de aceptación: 07-10-2024
DOI: 10.24875/RHT.M24000022

Disponible en línea: 23-10-2024
Hemost Trombos. 2024;1(1):13-18
www.revistahemostasiaytrombosis.com

2938-8740 / © 2024 Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) y Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis (CLAHT). Publicado por Permanyer. Este es un artículo de acceso abierto bajo la CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

confirmatory assay, various combinations have recently been proposed using APTT with low or high sensitivity to phospholipids. In two centres (one with optical coagulometer and another with mechanical detection) we used PTT-LA as sensitive APTT and Pathromtin-SL and CK-Prest as insensitive APTTs. **Results:** Based on locally established cut-off points, in centre A 50 patients were positive for AL out of 173 evaluated. In centre B there were 36 positives out of 130 patients. In both centres the combination of paired APTTs (sensitive/insensitive) PTT-LA/Pathromtin or PTT-LA/CK-Prest demonstrated high sensitivity to detect AL. **Conclusions:** This strategy proved to be useful and economical for the diagnosis of AL according to current international standards.

Keywords: Lupus anticoagulant. APTT. Antiphospholipid syndrome.

Introducción

El diagnóstico de laboratorio del síndrome antifosfolípido (SAF) requiere la determinación de la actividad de anticoagulante lúpico (AL) por ensayos de coagulación y de anticuerpos anticardiolipina y anti- β_2 -glucoproteína I por ensayos en fase sólida¹. La detección de AL está basada en ensayos coagulantes dependientes de fosfolípidos (FL). A pesar de los años transcurridos, el diagnóstico siempre resulta complejo y requiere de métodos de coagulación bien establecidos, puntos de corte adecuadamente obtenidos y de criterio profesional para la interpretación de los resultados. Entre otras complicaciones está la evaluación en pacientes con terapia anticoagulante con heparina, anti-vitamina K y los anticoagulantes orales directos (DOAC) anti-factor Xa y antitrombina.

Las últimas guías publicadas en el año 2020 por el Comité Científico de Estandarización (SSC) de la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis (ISTH)² contienen una serie de recomendaciones que deben seguir los laboratorios que realicen la búsqueda de AL. Respecto a los ensayos que realizar, se incluye un perfil de ensayos para realizar de forma sistemática (tiempo de protrombina, APTT estándar y tiempo de trombina) para conocer el estado basal del paciente. Además, dos tipos de ensayos específicos para AL basados en principios diferentes: dRVVT (tiempo de veneno de víbora Russell diluido) y APTT sensible, es decir con baja concentración de FL. El APTT preferentemente debe contener sílice como activador, ya que, si bien el ácido elárgico muestra una cierta sensibilidad, es menor que la del sílice. Se considera que el ensayo de detección está prolongado (uno o ambos) cuando el valor obtenido supera el punto de corte establecido localmente en cada laboratorio evaluando plasmas normales. Las guías aconsejan informar la razón valor de paciente/valor del normal. Si el ensayo de detección está prolongado se realizan con ensayos de mezcla con plasma normal y con ensayos confirmatorios para la prueba que esté alterado². Una de las interpretaciones

se basa en el cálculo (normalizado o no) de la razón del ensayo de detección/ensayo de confirmación. Este se considera positivo si esa razón es mayor al percentil 99 de la distribución normal.

Los puntos de corte se deben establecer realizando en varios días plasmas normales y la recomendación es usar 100-120 plasmas de individuos aparentemente normales³. Los rangos de referencia de normalidad de cada ensayo se deben establecer entre el percentil 2,5 y el 97,5. En cambio, para calcular el punto de corte se sugiere el percentil 99 (P99) de la distribución, así un ensayo es positivo cuando es mayor al punto de corte establecido localmente. Esto se aplica tanto a los ensayos individuales como a las razones utilizadas (p. ej., *screen/confirm*, mezcla paciente+normal/normal, etc.). Es importante excluir los *outliers* (valores en los extremos de la distribución normal) antes de establecer los puntos de corte normal². Para ello se sugiere usar el método de Reed, que básicamente se refiere a la exclusión del resultado más prolongado (en el caso de ensayos de AL).

Las guías del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) H 60 realizan el ensayo de mezcla y el confirmatorio simultáneamente, y en ausencia de otra coagulopatía, si el ensayo confirmatorio está por encima del punto de corte, considera el AL positivo aunque la muestra corrija con *pool* normal⁴. En esta guía el punto de corte de los ensayos se establece con el percentil 97,5 (P97.5th).

Los métodos recomendados para la detección o *screening* quedaron restringidos a dos tipos: dRVVT y APTT con baja concentración de FL (Tabla 1). Con esta combinación existe un alto porcentaje de posibilidad de detectar el AL si está presente. Otro ensayo comercial de amplio uso en el mundo es el *silica clotting time* (SCT), que es básicamente un APTT que utiliza sílice como activador. Un ensayo recientemente validado para el estudio del AL está basado en dos venenos de víbora que activan directamente protrombina⁵: el tiempo de Taipan con sensibilidad a FL, que no es afectado en pacientes con anti-vitamina K o DOAC anti-FXa, y el

tiempo de Ecarin, que es insensible a la presencia de FL y sería la prueba confirmatoria (Tabla 1).

En ciertas regiones del mundo donde el SCT no está aprobado para su uso en el laboratorio por las agencias regulatorias se han propuesto recientemente diversas combinaciones usando APTT con baja y alta sensibilidad a los FL⁶⁻⁹. Hay amplia difusión en los últimos años de la utilización de APTT apareados (sensible/insensible) y su uso es cada vez mayor en el diagnóstico del AL por su bajo costo.

Método

Población

Pacientes consecutivos que ingresaban a los servicios para evaluación de AL y que firmaron consentimiento informado. En algunos casos dentro del contexto de estudios de trombofilia por historia de trombosis venosa y/o arterial (centro A n = 65, centro B n = 71), en otros casos por presencia de enfermedades autoinmunes (centro A n = 49, centro B n = 20), historia de morbilidad obstétrica (centro A n = 41, centro B n = 20) o simplemente por tener antecedentes de ensayos de APTT prolongados en pruebas de rutina (centro A n = 18, centro B n = 19).

Pacientes diagnosticados con hemofilia adquirida y pacientes diagnosticados con deficiencia de factores:

- Centro A: se utilizaron 100 plasmas normales (donantes de sangre) de diferentes días para establecer el rango de referencia de cada reactivo de APTT utilizado y se estableció el punto de corte en el percentil 99 para las razones APTT sensible/APTT insensible. Los reactivos de APTT testeados fueron PTT-LA (Diagnostica Stago) como APTT sensible y como APTT insensibles Pathromtin-SL (Siemens) y CK-Prest (Diagnostica Stago). El activador del PTT-LA es *silica*, para Pathromtin es dióxido de silicio y para CK-Prest es caolín. Además, se estableció el punto de corte (P99) para el dRVVT *screen* (LA1, Siemens), el dRVVT *confirm* (LA2, Siemens) y la razón dRVVT *screen/confirm*. Se evaluaron simultáneamente (APTT y dRVVT) en 173 pacientes derivados para estudios de AL en los cuales para el diagnóstico inicial se usaron el ensayo de dRVVT *screen* y *confirm* y el PTT-LA. Todos los ensayos se realizaron en un coagulómetro automatizado BCS-XP (Siemens) con método de detección óptica.
- Centro B: se utilizaron 120 plasmas normales para establecer el rango de referencia de cada reactivo de APTT utilizado y se evaluó el punto de corte en

Tabla 1. Ensayos y combinaciones utilizados en el diagnóstico de anticoagulante lúpico

	Test sensible a LA	Test insensible a LA
dRVVT (apareados)	dRVVT screen (Werfen-Stago-Siemens-TCoag)	dRVVT confirm
APTT (apareados)	SCT screen (Werfen)	SCT confirm
	PTT-LA (Stago)	StacLOT LA (kit)
	PTT-LA (Stago)	CK-Prest
	PTT-LA (Stago)	Pathromtin-SL (Siemens)
	Cephen LS (Hyphen)	Cephen
	Actin FSL (Siemens)	Actin FS (Siemens)
T/E	Taipan test	Ecarin test

APTT: tiempo de tromboplastina parcial activada; dRVVT: tiempo de veneno de víbora Russell diluido; LA: anticoagulante lúpico; PTT-LA: marca comercial para APTT; SCT: silica clotting time; T/E: Taipan/Ecarin.

el percentil 97,5 y en el P99 para las razones APTT sensible/APTT insensible. Los reactivos de APTT ensayados fueron PTT-LA como APTT sensible y como APTT insensibles Pathromtin-SL y CK-Prest.

Se estudiaron 130 pacientes derivados para evaluación de AL en los cuales para el diagnóstico inicial se usaron el ensayo de dRVVT *screen* y *confirm* (Diagnostica Stago) y el SCT *screen* y *confirm* (Werfen). En todos aquellos en los cuales el SCT era positivo (n = 36) se ensayaron el mismo día o dentro de las 4 horas de extraída la muestra los tres ensayos de APTT ya mencionados. Todos los ensayos de coagulación se realizaron en un coagulómetro automatizado STA-Compact Max 3 (Diagnostica Stago) con método de detección mecánica.

Ninguno de los pacientes estudiados en ambos centros estaban bajo tratamiento con anti-vitamina K o DOAC o heparina.

En ambos centros se evaluaron además los resultados de las distintas razones de APTT en muestras de pacientes con hemofilia adquirida y en plasmas preparados *in vitro* deficitarios en factores VIII, IX y XI.

Determinación de actividad de factores por método coagulable en una etapa realizado en tres diluciones con plasmas inmunodeficientes Stago.

Preparación de muestras deficientes en factores: se prepararon mezclando distintos volúmenes de plasma deficitarios en un factor y *pool* de plasma norma. La actividad de cada factor se determinó por el método coagulable ya mencionado.

Estadística

Los percentiles de la distribución normal se obtuvieron por métodos tradicionales estadísticos y el grado de concordancia entre ensayos mediante el coeficiente kappa.

Resultados

Centro A

El punto de corte (P99) normal para la razón PTT-LA/CK-Prest fue de 1,30 y para la razón PTT-LA/Pathromtin fue de 1,31. En el caso de la razón dRVVT *screen/confirm* se estableció en 1,35 en el equipo BCS-XP.

De los 173 pacientes estudiados hallamos 50 que eran AL positivo (28,9%). Hubo 21 casos (42%) (con ambas razones [dRVVT y APTT]) positivas, 16 (32%) con solo positiva la razón dRVVT y 13 (26%) con solo positiva la razón APTT PTT-LA/Pathromtin (Tabla 2). Usando la combinación PTT-LA/CK-Prest los resultados fueron muy similares: 22 casos (44%) positivos con los dos ensayos, 17 (34%) solo positivo con dRVVT y 11 (22%) con solo positiva la razón PTT-LA/CK-Prest.

El grado de concordancia entre el método establecido (dRVVT y PTT-LA) y la razón APTT sensible/insensible mediante los coeficientes de correlación kappa fue: PTT-LA/Pathromtin 0,74 (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0,96-0,49) y PTT-LA/CK-Prest 0,71 (IC95%: 0,93-0,46).

En total la razón dRVVT *screen/confirm* fue positiva en un 74-78% y la razón PTT-LA/Pathromtin en el 68% y la razón PTT-LA/CK-Prest en el 66% de los pacientes positivos para AL. El rango en las muestras AL positivas de la razón PTT-LA/Pathromtin fue de 1,47-4,05 y para PTT-LA/CK-Prest fue de 1,41-3,14. El rango en las muestras AL positivas de la razón dRVVT *screen/confirm* fue de 1,41-2,89.

Centro B

El punto de corte (P97,5 y P99) normal para la razón PTT-LA/Pathromtin fue de 1,39 y 1,59 respectivamente. Para la razón PTT-LA/CK-Prest fue de 1,50 y 1,62. En el caso de la razón dRVVT *screen/confirm* se estableció en 1,20 (P97,5) en el Compact Max.

Por ambas pruebas fueron negativos 69 pacientes; 61 pacientes fueron positivos para AL: 27 por ambas pruebas SCT y dRVVT, 25 solo positivos por dRVVT y nueve solo positivos por el SCT.

El grado de concordancia entre el método establecido (SCT) y la razón APTT sensible/insensible medido por los coeficientes de correlación kappa fue:

Tabla 2. Distribución de resultados en los dos centros evaluados. Se indican los números de pacientes con resultados positivos y negativos en la razón dRVVT y/o la razón APTT. En el centro A con PTT-LA/Pathromtin y en centro B con las dos combinaciones de PTT-LA y P97,5

Centro A	Razón dRVVT (+)	Razón dRVVT (-)	
Razón APTT (+)	21	13	34
Razón APTT (-)	16	123	139
Total	37	136	173
Centro B	Razón dRVVT (+)	Razón dRVVT (-)	
Razón APTT (+)	27	8	35
Razón APTT (-)	25	70	95
Total	52	78	130

APTT: tiempo de tromboplastina parcial activada; dRVVT: tiempo de veneno de víbora Russell diluido.

PTT-LA/Pathromtin 0,60 (IC95%: 0,81-0,38) y PTT-LA/CK-Prest 0,63 (IC95%: 0,85-0,42) cuando se usa el P99 y PTT-LA/Pathromtin 0,77 (IC95%: 1,00-0,54) y PTT-LA/CK-Prest 0,75 (IC95%: 0,98-0,57) cuando se usa el P97,5.

Usando la combinación dRVVT y razones de APTT (incluyendo las dos combinaciones ensayadas) con el P97,5 (por tener mejores valores kappa) hubo 27 casos (75%) (con ambas razones [dRVVT y APTT]) positivas y 8 (22%) con solo positiva la razón APTT (Tabla 2).

El rango en las muestras AL positivas de la razón PTT-LA/Pathromtin fue de 1,42-2,92, y para PTT-LA/CK-Prest de 1,52-2,43. El rango en las muestras AL positivas de la razón dRVVT *screen/confirm* fue de 1,24-2,63.

En ambos centros las muestras de pacientes con hemofilia adquirida y de deficiencias congénitas de factores o muestras con deficiencias de factores preparados *in vitro* las razones APTT sensible/insensible fueron negativas con cualquier combinación de reactivos de APTT y en los dos centros (Tablas 3 y 4).

Discusión

Un tema crucial en el diagnóstico del laboratorio para AL es la utilización de puntos de corte establecidos en forma local con un número no menor a 100 plasmas normales. Puede ser definido en el P97,5 o P99 según sugerencias en las guías internacionales (CLSI o ISTH)^{2,4}. En este estudio, los puntos de corte obtenidos en ambos centros fueron significativamente diferentes a pesar de utilizar las mismas combinaciones de reactivo

Tabla 3. Resultados de las razones APTT sensible/insensible en pacientes con inhibidores o deficiencias congénitas (centro A)

	PTT-LA/ Pathromtin	PTT-LA/ CK-Prest
Inhibidor anti-FVIII 1	1,11	1,08
Inhibidor anti-FVIII 2	0,96	1,02
Inhibidor anti-FVIII 3	1,20	1,19
Inhibidor anti-FIX	0,96	1,05
FVIII 21%	1,03	1,08
FVIII 5%	1,10	1,15
FIX 29%	1,09	1,11
FIX 10%	1,12	1,16
FXI 11%	0,99	0,98
FXI 1%	1,10	1,12
FXII 25%	0,97	1,02
FXII 1%	1,09	1,05

Tabla 4. Resultados de las razones APTT sensible/insensible en pacientes con deficiencias adquiridas o deficiencias preparadas *in vitro* (centro B)

	PTT-LA/ Pathromtin	PTT-LA/ CK-Prest
HA adquirida 1	0,95	1,11
HA adquirida 2	0,78	1,17
HA adquirida 3	0,94	1,14
HA adquirida 4	0,87	1,16
FVIII 42%	0,99	0,99
FVIII 24%	0,96	0,96
FVIII 13%	0,96	0,96
FIX 37%	1,04	1,03
FIX 19%	1,14	1,11
FIX 7%	1,18	1,15
FXI 42%	1	0,98
FXI 24%	0,93	0,96
FXI 15%	0,95	1,02
FXII 40%	0,78	0,86
FXII 20%	0,83	0,91
FXII 10%	0,81	0,99

HA: hemofilia.

(PTT-LA/Pathromtin: centro A 1,31 vs. centro B 1,59; PTT-LA/CK-Prest centro A 1,30 vs. centro B 1,62). Los puntos de corte no pueden intercambiarse entre distintos laboratorios ni entre distintos coagulómetros aun dentro del mismo laboratorio porque en particular el sistema de detección del coagulómetro (óptico o mecánico) tiene mucha influencia en la definición de estos.

Una de las primeras publicaciones que recomienda un ensayo simple de detección y confirmación se basa en la publicación de 1997⁶. Ellos usaron un reactivo con cefalina de conejo y activador caolín como APTT sensible al AL y Actin FS que contiene FL de origen vegetal como APTT insensible al AL. La razón entre el APTT sensible y el insensible demostró ser útil para detectar el AL, dando normal en pacientes con heparina y otras alteraciones hemostáticas que prolongan el APTT. En 23 pacientes con AL, 22 dieron razones APTT sensible/APTT insensible positivas (media 2,08). En general observaron que con el APTT insensible se obtenían resultados que eran la mitad en segundos que los obtenidos con el APTT sensible. En pacientes con deficiencias de factores o inhibidores anti-FVIII las razones eran cercanas a 1,0 porque las prolongaciones eran proporcionales con ambos reactivos.

En otro trabajo se compararon los reactivos de APTT Cephén LS y Cephén⁷. La razón Cephén LS/Cephén mostró datos positivos en 33 de 105 muestras previamente clasificadas como AL positivas y 31 de ellos dieron también positivos en la razón usando dRVVT (detección y confirmación). Sin embargo, esta combinación de reactivos dio menor sensibilidad que la obtenida previamente con la razón dRVVT y PTT-LA como APTT sensible.

En 2016 se publicó un estudio realizado por cuatro años en un centro pediátrico donde detectaron 161 pacientes con APTT prolongado y confirmado en una segunda muestra⁸. En la rutina utilizaron Platelin LS por su versatilidad para detectar deficiencias de factores y también la presencia de AL. Como APTT confirmatorio usaron un reactivo insensible al AL como el Actin FS. La presencia de AL se demostró en 64/88 (73%). Platelin LS (con sílice) fue prolongado en ese grupo de pacientes y solo cuatro pacientes tuvieron prolongación de los 64 con Actin FS. El punto de corte establecido fue de 1,29 y la razón Platelin LS/Actin FS tuvo una significación estadística con AL ($p < 0,05$). Usando este par de APTT la sensibilidad para detectar AL aumentó al 82-86%.

En Suiza realizaron un estudio para verificar si la utilización de una razón APTT sensible/APTT insensible a AL podría resultar una herramienta útil en el estudio del

AL⁹. Incluyeron muestras de pacientes con deficiencias de factores, inhibidores anti-FVIII o anti-FIX, y bajo terapia con heparina o anti-vitamina K. El grupo principal fue evaluar al AL en 1.553 pacientes durante tres años. Utilizaron Pathromtin-SL y PTT-LA, razón PTT-LA/Pathromtin-SL y además los ensayos de dRVVT. La sensibilidad al AL del Pathromtin-SL fue del 59%, del PTT-LA fue del 82,1% y de la razón PTT-LA/Pathromtin-SL fue del 92,3%.

Pathromtin-SL contiene sílice como activador y FL de origen vegetal. El PTT-LA contiene sílice y cefalina. Del grupo en estudio se demostró presencia de AL en 78 de 1.553 pacientes (5%). El punto de corte de la razón PTT-LA/Pathromtin-SL fue establecido en 1,40. Demostraron que calculando la razón entre el tiempo de coagulación obtenidos con el APTT sensible (PTT-LA) y el menos sensible (Pathromtin) mejoraba el desempeño del PTT-LA y representaba una estrategia simple, más económica y sensible basada en el ensayo de APTT.

La elección de CK-Prest surgió como idea sabiendo que es un reactivo con caolín y alta concentración de fosfatidiletanolamina. De ahí que el centro A decidió usar ese reactivo de APTT como confirmatorio del PTT-LA, que era nuestro reactivo sensible al AL. El reactivo de CK-Prest tiene la desventaja de que necesita agitación constante y en nuestros equipos automatizados Siemens no se logra con eficiencia y se debía hacer agitación manual del reactivo cada vez que se usaba.

En ambos centros la combinación PTT-LA/Pathromtin dio resultados muy significativos para detectar AL y es la combinación utilizada ahora en nuestra rutina. Resultados que coinciden con lo obtenido en otro estudio⁹.

Conclusiones

El estudio y la interpretación del AL tiene aún hoy en día ciertas dificultades basadas en la diversidad de reactivos comerciales con diferente sensibilidad al AL, la no utilización por parte de un grupo importante de laboratorios de las recomendaciones o guías de la ISTH/CLSI, no utilizar o validar los puntos de corte en forma local, etc. Todo eso dificulta la correcta interpretación de la presencia o ausencia del AL en las muestras en estudio. Muchos laboratorios solo realizan la prueba del dRVVT y por eso la incorporación de las APTT apareados (sensible/insensible) es muy útil porque completa lo recomendado en las guías internacionales y tiene un costo más económico dentro del panel de estudio del AL.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite anti-phospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4:295-306.
2. Devreese KMJ, de Groot PG, de Laat B, Erkan D, Favaloro EJ, Mackie I, et al. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost.* 2020;18:2828-39.
3. Favaloro EJ, Pasalic L. Lupus anticoagulant testing during anticoagulation, including direct oral anticoagulants. *Res Pract Thromb Haemost.* 2022;6:e12676.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. H60-A. Laboratory testing for the lupus anticoagulant; approved guideline [Internet]. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014. Disponible en: https://clsi.org/media/3402/h60ae_sample.pdf
5. Moore GW, Jones PO, Platten S, Hussain N, White D, Thomas W, et al. International multicenter, multipplatform 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;19:3177-92.
6. Brancaccio V, Ames PR, Glynn J, Iannaccone L, Mackie I. A rapid screen for lupus anticoagulant with good discrimination from oral anticoagulants, congenital factor deficiency and heparin, is provided by comparing a sensitive and an insensitive APTT reagent. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1997;8:155-60.
7. Kumano O, Amiral J, Dunois C, Peyrafitte M, Moore GW. Paired APTTs of low and high lupus anticoagulant sensitivity permit distinction from other abnormalities and achieve good lupus anticoagulant detection rates in conjunction with dRVVT. *Int J Lab Hematol.* 2019;41:60-8.
8. Li R, Swaelens C, Vanderminjnsbrugge B, Cantinieaux B. Applying a direct aPTT ratio (PlatelinLS/ActinFS) permits to identify rapidly and reliably a -related factor deficiency or a lupus anticoagulant sequential to an isolated prolongation of aPTT in paediatric pre-operative screening. *Eur J Haematol.* 2016;96:578-85.
9. Luginbühl R, Barizzi G, Sulzer I, Lammle B, Alberio L. Screening for lupus anticoagulant: improving the performance of the lupus-sensitive PTT-LA. *Int J Lab Hematol.* 2011;33:168-75.