



AVANCES EN LA IDENTIFICACIÓN DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO: NUEVOS CRITERIOS DE LABORATORIO PARA SU DIAGNÓSTICO

ADVANCES IN THE IDENTIFICATION OF ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME: NEW LABORATORY CRITERIA FOR ITS DIAGNOSIS

Anthony Jeanperre Casa Cueva^{1*}

¹ Carrera de Laboratorio Clínico, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Ambato, Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0599-4545>. Correo: acasa5914@uta.edu.ec

Álvaro Sebastián Ron Mora²

² Carrera de Laboratorio Clínico, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Ambato, Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1157-1661>. Correo: as.ron@uta.edu.ec

* Autor para correspondencia: acasa5914@uta.edu.ec

Resumen

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune caracterizada por trombosis y/o morbilidad obstétrica y presencia persistente de anticuerpos antifosfolípidos (aPL), las limitaciones en el diagnóstico llevan a la evaluación de la aplicabilidad de los nuevos criterios ACR/EULAR 2023 frente a los criterios Sapporo (2006), además de la búsqueda de nuevos biomarcadores. Los nuevos criterios mostraron una mayor especificidad (99%) aunque menor sensibilidad (86%) evitando casi por completo los falsos positivos. La inclusión de nuevos dominios clínicos como trombocitopenia, afectación valvular cardíaca y livedo racemosa, permite reclasificar pacientes previamente excluidos. Así mismo, se analizaron anticuerpos no criterio (aPS/PT, aAnxV, aPE, aVim/CL) especialmente útiles para pacientes seronegativos, encontrando prevalencias destacadas que se asociaron significativamente con eventos típicos del SAF. Los resultados evidencian que los nuevos criterios mejoran la especificidad diagnóstica integrando manifestaciones clínicas relevantes además de mejorar el sistema de puntuación respecto a la identificación de los biomarcadores. La integración de nuevos biomarcadores ha logrado identificar a muchos pacientes con características sugestivas de SAF, es por eso que se resalta la necesidad de integrarlos a los criterios establecidos para que de esta manera se mejore la estandarización de sus métodos de detección para una clasificación más completa y precisa del SAF.

Palabras clave: Síndrome antifosfolípido; anticuerpos; criterios; seronegativo; diagnóstico de laboratorio



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



Abstract

Antiphospholipid syndrome (APS) is an autoimmune disease characterized by thrombosis and/or obstetric morbidity and the persistent presence of antiphospholipid antibodies (aPL). Limitations in diagnosis have led to the evaluation of the applicability of the new ACR/EULAR 2023 criteria compared to the Sapporo criteria (2006), in addition to the search for new biomarkers. The new criteria demonstrated higher specificity (99%) although lower sensitivity (86%), virtually eliminating false positives. The inclusion of new clinical domains such as thrombocytopenia, cardiac valvular involvement, and livedo racemosa allows for the reclassification of previously excluded patients. Likewise, non-criteria antibodies (aPS/PT, aAnxV, aPE, aVim/CL) were analyzed, which are especially useful for seronegative patients, revealing notable prevalences significantly associated with typical APS events. The results show that the new criteria improve diagnostic specificity by integrating relevant clinical manifestations, as well as enhancing the scoring system for biomarker identification. The integration of new biomarkers has made it possible to identify many patients with suggestive features of APS, highlighting the need to include them in established criteria in order to improve the standardization of their detection methods for a more complete and accurate classification of APS.

Keywords: Antiphospholipid syndrome; Antibodies; Criteria; Seronegative; Laboratory diagnosis

Fecha de recibido: 14/03/2025

Fecha de aceptado: 10/06/2025

Fecha de publicado: 25/06/2025

Introducción

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una patología trombo inflamatoria autoinmune no hereditaria caracterizada por la presencia de anticuerpos que están dirigidos contra fosfolípidos o proteínas asociadas a las membranas celulares, denominados anticuerpos antifosfolípidos (aPL) (1). Los aPL alteran la hemostasia de la coagulación ya que van dirigidos principalmente a la β 2-glicoproteína I (β 2GPI) y a otras proteínas asociadas a los fosfolípidos (2), esta unión de aPL desencadenan la activación del endotelio vascular, activación de plaquetas y alteraciones en el equilibrio entre fibrinólisis y coagulación, debido a esto ocurren eventos clínicos característicos como trombosis y/o complicaciones obstétricas como abortos espontáneos, muerte fetal y preeclampsia (3). Adicional se puede presentar con manifestaciones no trombóticas, como trastornos neurológicos o hematológicos siendo estas más características en los niños (4) (5). El síndrome antifosfolípido lleva a los pacientes a un estado de hipercoagulabilidad, al activar las células endoteliales aumentan la expresión del factor tisular, inhiben a la proteína C y antitrombina, además disminuye la fibrinólisis. Los anticuerpos también pueden activar el sistema de complemento liberando citoquinas proinflamatorias, lo que ayuda a la inflamación y daño tisular (6) (7). El SAF se clasifica en primario cuando se presenta de una forma aislada es decir no está asociada a una enfermedad autoinmune subyacente, en el caso del SAF secundario no representa una forma independiente de la patología, es cuando ocurre en el contexto de otra enfermedad autoinmune mayoritariamente con el lupus eritematoso sistémico. Adicionalmente se puede clasificar en síndrome antifosfolípido catastrófico (SAFc) esta una forma extraña y



Esta obra está bajo una licencia Creative Commons de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



potencialmente mortal, se caracteriza por una trombosis multiorgánica causada por la formación rápida y extensa de trombos en un periodo de tiempo reducido (1) (8).

Un oportuno y preciso diagnóstico es de vital importancia clínica debido a las consecuencias graves que pueden tener los pacientes no diagnosticados. A pesar de su impacto clínico el diagnóstico del SAF continúa siendo un reto, los criterios de Sydney (2006) se enfocan exclusivamente en la presencia de manifestaciones clínicas y en la detección de tres tipos de anticuerpos: anticoagulante lúpico (LAC), anticardiolipinas (aCL) y anti β 2-glicoproteína I (anti- β 2GPI). Sin embargo, hay estudios que señalan algunas limitaciones en estos criterios debido a que pacientes con síntomas clínicos sugestivos no presentan positividad para los anticuerpos, un fenómeno conocido como SAF seronegativo (SN-SAF) (9). La variabilidad en la sensibilidad y especificidad de los ensayos, así como la heterogeneidad en la expresión de los anticuerpos hacen que sea un desafío su diagnóstico (10).

En el año 2023 El Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Liga europea contra el reumatismo (EULAR) divulgaron nuevos criterios de clasificación donde agregaron un enfoque más completo que combinan nuevas manifestaciones clínicas con hallazgos de laboratorio actualizados, se redefinieron parámetros diagnósticos que dan mayor relevancia al contexto clínico del paciente (7) (11). Además, existe un incremento en el interés de nuevos biomarcadores para identificar SAF especialmente a los pacientes SN-SAF, los avances en nuevos biomarcadores representan avances hacia un diagnóstico más preciso y temprano especialmente en escenarios clínicos complejos donde el uso de los criterios convencionales clásicos resultaría insuficiente (7). Es por eso la importancia de analizar los avances recientes en la clasificación y diagnóstico del síndrome antifosfolípido (SAF), con énfasis en la actualización de los criterios ACR/EULAR 2023 y la identificación de nuevos biomarcadores.

Materiales y métodos

Es una investigación de tipo documental, ya que está basada exclusivamente en la recopilación de información realizando un análisis crítico de información publicada previamente, enfocada a un diseño no experimental. Esta dentro de una investigación de nivel descriptivo, debido a que identifica y expone avances recientes en los criterios de laboratorio utilizados para el diagnóstico del síndrome antifosfolípido. Se trata de una revisión bibliográfica narrativa que integra información relevante del tema, con un enfoque en el método sintético.

Para la investigación se realizó una búsqueda y selección meticulosa de información científica usando bases de datos como PubMed, Scopus, ScienceDirect, BVS y Scielo, para la búsqueda se implementaron términos como “Antiphospholipid Syndrome”, “antibodies”, “update”, “laboratory diagnosis”. Se incluyeron artículos que fueron publicados a partir del 2020 en idioma inglés o español que sean de acceso completo gratuito, se integraron artículos originales, artículos de revisión, reportes de caso y ensayos clínicos, que estén relacionados con el diagnóstico de laboratorio, incluyendo nuevos biomarcadores y actualizaciones en los criterios de diagnóstico. Se excluyeron cartas al editor, resúmenes de congresos, artículos sin revisión por pares. Para facilitar la organización y gestión de las referencias bibliográficas se utilizó el gestor de referencias Mendeley.





Resultados y discusión

Importancia diagnóstica de los anticuerpos antifosfolípidos clásicos

Los anticuerpos antifosfolípidos (aPL) juegan un papel crucial en el diagnóstico del síndrome antifosfolípido. Según los criterios de Sapporo/Sydney (2006), hay tres anticuerpos clásicos que debemos tener en cuenta:

Anticoagulante lúpico (AL): Este anticuerpo se detecta a través de pruebas funcionales de coagulación, como el tiempo de coagulación dependiente de fosfolípidos. Estas pruebas evalúan cuánto tarda la sangre en coagularse utilizando reactivos que contienen fosfolípidos. Entre las cuales se encuentran el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) y el tiempo de veneno de víbora de Russell diluido (dRVVT). El AL puede interferir con la función de los fosfolípidos en la cascada de coagulación, lo que prolonga el tiempo de coagulación. Por esta razón, su presencia está fuertemente asociada con trombosis venosa y arterial (12).

Anticuerpos anticardiolipinas (aCL): Estos son un tipo de anticuerpos antifosfolípidos que reaccionan con la cardiolipina, un fosfolípido aniónico que se encuentra en la membrana interna de las mitocondrias, así como en otras moléculas como la β 2-glicoproteína I, la protrombina y el fosfatidilinositol. Se detectan mediante ensayos que utilizan cardiolipina en la fase sólida, principalmente de los isotipos IgG e IgM, a través de ELISA. Los títulos elevados de IgG están correlacionados con trombosis arterial y complicaciones durante el embarazo (3).

Anticuerpos anti- β 2-glicoproteína I (anti- β 2GPI): La β 2GPI es una proteína que se encuentra en la superficie de las células y desempeña un papel en diversas funciones del organismo, incluyendo la regulación del complemento, la coagulación sanguínea y la inflamación. Además, está involucrada en la patogénesis de la enfermedad. Clínicamente, la β 2GPI es el antígeno principal en el SAF(8). La presencia persistente mayor a 12 semanas de uno o más de estos anticuerpos es indispensable para confirmar un diagnóstico de SAF. Su combinación con manifestaciones clínicas (trombosis o morbilidad obstétrica) permite establecer la clasificación del paciente según los criterios vigentes.

Estratificación del riesgo trombótico y toma de decisiones clínicas basada en el perfil serológico

La estratificación del riesgo trombótico y la toma de decisiones clínicas basadas en el perfil serológico son temas cruciales en la medicina, detectar tempranamente los aPL no solo ayuda a diagnosticar el SAF, sino que también permite clasificar a los pacientes según su riesgo de desarrollar trombosis u otras complicaciones clínicas. Este enfoque es fundamental para tomar decisiones terapéuticas más precisas y personalizadas, ya que no todos los pacientes con SAF tienen la misma probabilidad de experimentar eventos graves. La estratificación se basa principalmente en el tipo, número y concentración de anticuerpos presentes, así como en el historial clínico del paciente (13) (8).

El riesgo trombótico varía según el perfil serológico. Por ejemplo, se ha demostrado que los pacientes con triple positividad, es decir, aquellos que tienen anticoagulante lúpico (AL), anticuerpo anticardiolipina (aCL) y anticuerpos anti- β 2 glicoproteína I (anti- β 2GPI), tienen una mayor probabilidad de sufrir eventos trombóticos, tanto arteriales como venosos, en comparación con aquellos que solo presentan uno o dos de estos anticuerpos. Además, los títulos elevados, especialmente de la clase IgG, se relacionan con una mayor severidad clínica. Este grupo de alto riesgo generalmente requiere tratamiento anticoagulante a largo plazo, ya que las recurrencias son más frecuentes incluso con una terapia inicial (14).





Por otro lado, los pacientes que solo tienen un tipo de anticuerpo positivo con títulos bajos o moderados con ningún antecedente clínico se clasifican de bajo riesgo. Los pacientes con doble positividad o eventos obstétricos sin trombosis se clasifican de riesgo intermedio, estos pacientes pueden beneficiarse de medidas preventivas, como el uso de aspirina a dosis bajas, especialmente si hay factores adicionales como lupus o embarazo (8). Gracias a esta clasificación se pueden definir con mayor claridad tres niveles de riesgo.

Tabla 1: Estratificación de riesgo trombótico.

Riesgo	
Alto	Pacientes con triple positividad, títulos elevados o antecedentes de trombosis Requieren anticoagulación prolongada
Intermedio	Doble positividad o eventos obstétricos sin trombosis. Manejo individualizado con terapia antiplaquetaria o anticoagulación temporal.
Bajo	Positividad aislada y sin eventos clínicos. Requieren solo vigilancia clínica periódica.

Fuente: Elaboración propia

Por eso el perfil serológico en el SAF no solo confirma el diagnóstico, sino que permite anticipar el comportamiento clínico del paciente, definir la duración y tipo de tratamiento además de prevenir futuras complicaciones. Esta herramienta es fundamental en la práctica médica actual ya que contribuye a una medicina más personalizada efectiva y segura para quienes viven con esta enfermedad autoinmune (15).

Innovaciones de los nuevos criterios ACR/EULAR 2023

Los criterios ACR/EULAR 2023 representan un avance importante en la clasificación del síndrome antifosfolípido (SAF), proponen una nueva forma de evaluar tanto los aspectos clínicos como los de laboratorio. A diferencia de los criterios de Sídney (2006) que se basaban simplemente en la presencia de al menos un criterio clínico y un serológico ahora utilizan un sistema de puntos que asigna diferentes valores según el tipo y la severidad de las manifestaciones clínicas, lo que permite una evaluación más precisa y personalizada (13).

La incorporación de un enfoque estructurado por etapas representa un avance en términos de organización y precisión clínica. En una primera etapa el paciente debe cumplir con un criterio de entrada obligatorio que consiste en que el paciente haya tenido al menos un evento clínico compatible con SAF (trombosis arterial o venosa y/o complicaciones obstétricas). Una vez confirmado el criterio inicial se puede analizar distintos parámetros tanto clínicos como de laboratorio los cuales fueron diseñados para otorgar una puntuación determinada. Para que un paciente sea clasificado como SAF debe alcanzar un puntaje mínimo acumulado, lo que hace que el proceso de diagnóstico sea más sistemático y confiable.

En el ámbito de laboratorio, los nuevos criterios otorgan un valor adicional a la triple positividad de los aPL lo que implica la presencia simultánea de aCL, a β 2GPI y LA. La positividad triple ha demostrado mayor relación con un riesgo más elevado de desarrollar eventos trombóticos, razón por la cual recibe la mayor puntuación en los criterios. También se ha reconocido que los títulos persistentemente elevados de estos anticuerpos tienen mayor valor diagnóstico en comparación a una positividad aislada o de bajo nivel, lo que



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



mejora la especificidad del diagnóstico. Además, se ha dado un paso importante al considerar el tiempo de persistencia de los anticuerpos como un criterio para la evaluación clínica. Mientras que los criterios previos solo requerían que los anticuerpos estuvieran presentes en dos ocasiones separadas por al menos 12 semanas, los nuevos criterios otorgan una ponderación más alta a aquellos casos donde la positividad se mantiene de forma constante a lo largo del tiempo, lo cual ayuda a diferenciar entre una positividad transitoria como las inducidas por procesos infecciosos, y una alteración inmunológica real como la que ocurre en el SAF (14) (16).

En cuanto a las manifestaciones clínicas también fueron ampliadas, en el área obstétrica se implementa un sistema de puntuación más detallado que establece distinciones entre pérdidas fetales tempranas y tardías, además se incluyen parámetros clínicos como la preeclampsia severa o la presencia de insuficiencia placentaria (17) (13). Los nuevos lineamientos incluyen manifestaciones no trombóticas que han demostrado tener una fuerte asociación con los aPL, de las cuales destacan la trombosis microvascular, la valvulopatía cardíaca y la trombocitopenia, esta ampliación logra detectar SAF en pacientes que antes no eran considerados con la enfermedad. En conjunto, los criterios ACR/EULAR 2023 permiten una mejor identificación de pacientes con SAF, reducen el riesgo de diagnósticos erróneos, y mejoran la toma de decisiones clínicas, sobre todo en aquellos casos con características atípicas o en los que la aplicación de los criterios antiguos resultaba ambigua o incompleta (17).

Comparación con los criterios previos y beneficios clínicos en la práctica médica

Los criterios Sapporo (2006) fueron usados por varios años, los cuales consideran SAF cuando un paciente presenta al menos una manifestación clínica junto con la presencia persistente de anticuerpos antifosfolípidos en al menos dos ocasiones separadas por 12 semanas. Sin embargo, estos criterios no contemplaban algunas manifestaciones clínicas relevantes y no permitían clasificar a pacientes con perfiles diversos lo que dificultaba la homogeneidad en estudios clínicos (16).

Los nuevos criterios ACR/EULAR introducen una forma más estructurada de clasificar a los pacientes utilizando un sistema de puntos. Para que un paciente sea considerado con SAF, primero debe cumplir un criterio de entrada y una prueba positiva de anticuerpos antifosfolípidos dentro de los tres años posteriores a ese evento. Luego, debe alcanzar al menos tres puntos en criterios clínicos y criterios de laboratorio (13). Cada manifestación o resultado serológico tiene un valor asignado según su relevancia diagnóstica, asignándole una cantidad determinada de puntos que reflejan su peso clínico. Una diferencia importante es que los nuevos criterios incluyen manifestaciones que antes no se tomaban en cuenta, como la trombosis microvascular, el engrosamiento o vegetaciones en válvulas cardíacas y la trombocitopenia (18).

Tabla 2 : Comparación de criterios para SAF

	Sapporo revisado 2006	ACR/EULAR 2023
Clasificación	≥ 1 Criterio clínico ≥ 1 Criterio de laboratorio	Sistema de puntuación sumatoria: ≥ 3 Puntos de criterios clínicos ≥ 3 puntos en criterios de laboratorio (se necesita un evento clínico obligatorio)





Criterio de entrada	No hay un criterio de entrada obligatorio	Es necesario tener al menos un evento clínico trombotico o morbilidad obstétrica como criterio de entrada
Ponderación de hallazgos	Tanto las observaciones clínicas y de laboratorio tienen el mismo valor	Algunos hallazgos tienen más puntos que otros según la gravedad Ej., la triple positividad de aPL > positividad simple
Manifestaciones clínicas	Criterios clínicos: Trombosis vascular: trombotosis arterial, venosa o microvascular Morbilidad del embarazo	Dominios clínicos: Trombosis venosa macrovascular Trombosis arterial macrovascular Trombosis microvascular Morbilidad obstétrica Enfermedad valvular cardiaca Hematológica (trombocitopenia)
Positividad persistente de aPL	12 semanas como mínimo	12 semanas como mínimo, mientras más tiempo se tiene mayor certeza a largo plazo
Anticuerpos considerados	aCL aβ2GPI Anticoagulante lúpico (LA)	aCL aβ2GPI Anticoagulante lúpico (LA) Depende que aPL marque positivo tienen valores distintos
Incorporación de biomarcadores nuevos	No incluye biomarcadores adicionales	Se habla de la posible incorporación de nuevos biomarcadores
Especificidad y sensibilidad	Especificidad 84% Sensibilidad 99%	Especificidad 99% Sensibilidad 86%

Fuente: Elaboración propia

Los criterios ACR/EULAR 2023 permiten una clasificación más precisa y actualizada del SAF y son especialmente útiles en contextos de investigación, ya que ayudan a seleccionar mejor a los pacientes que realmente cumplen con características bien definidas de la enfermedad (13).

Dominios ACR/AULAR 2023

Tabla 3: Valores para dominios clínicos y de laboratorio.

Tipo de dominio	Manifestaciones	Puntos asignados
Clínico	Trombosis venosa macrovascular VTE con perfil de alto riesgo VTE sin perfil de alto riesgo	1-3



Esta obra está bajo una licencia Creative Commons de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



Clínico	Trombosis arterial macrovascular	AT con perfil de alto riesgo AT sin perfil de alto riesgo	2-4
Clínico	Trombosis microvascular	Livedo racemosa, nefropatía aguda o crónica, hemorragia pulmonar Vasculopatía livedoide, enfermedad miocárdica, hemorragia suprarrenal	2-5
Clínico	Morbilidad obstétrica	≥1 muerte fetal (<10 sem), parto prematuro (<34 sem) en ausencia de PEC y PI PEC (<34 sem) o PI con/sin muerte fetal	1 3-4
Clínico	Enfermedad valvular cardíaca	Engrosamiento Vegetación	1 4
Clínico	Trombocitopenia	Plaquetas entre $20 \times 10^9/L$ - $130 \times 10^9/L$	1
Laboratorio	Anticoagulante lúpico (AL)	Positivo (Detectado solo una vez) Positivo (Persistente)	1 5
Laboratorio	aCL IgG/IgM o anti-β2GPI IgG/IgM	Moderados o altos (IgM) aCL o β2GPI Moderados (IgG) aCL o β2GPI Altos (IgG) aCL o β2GPI Altos (IgG) aCL y β2GPI	1 4 5 7
Laboratorio	Triple positividad	AL + aCL + anti-β2GPI positivos	5

Fuente: Elaboración propia

Se han implementado dominios clínicos y de laboratorio con un sistema de puntuación específico que permite una evaluación más precisa y estandarizada de los pacientes que podrían tener SAF. Dentro de los dominios clínicos se incluyen manifestaciones trombóticas, tanto venosas como arteriales y microvasculares, así como complicaciones obstétricas, enfermedad valvular cardíaca y trombocitopenia. Por ejemplo, la trombosis arterial, accidente cerebrovascular o el infarto de miocardio reciben una puntuación de 3. En contraste, la trombocitopenia, que es menos específica, tiene una puntuación más baja de 1. La morbilidad obstétrica que incluye la muerte fetal, el parto prematuro debido a preeclampsia o insuficiencia placentaria y abortos recurrentes, otorga entre 2 y 3 puntos dependiendo de la gravedad del evento (15). En cuanto a los dominios de laboratorio se asignan puntuaciones basadas en la persistencia y el tipo de anticuerpos detectado. La



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



presencia del anticoagulante lúpico persistente tiene una puntuación de 5, al igual que los títulos elevados de anticuerpos anticardiolipina o anti- β 2 glicoproteína I (IgG/IgM). Cuando los tres marcadores están presentes se considera altamente específico de SAF y se le asigna una puntuación de 5, sin embargo, la puntuación máxima se les asigna a aquellos pacientes que presenten anticuerpos aCL y β 2GPI (IgG) con títulos elevados. Para que un paciente cumpla con los nuevos criterios, debe tener una puntuación acumulada de al menos 7 puntos, siempre que haya al menos un dominio clínico y uno de laboratorio presente, además es importante mencionar que se debe tomar en cuenta el criterio con mayor puntuación dentro de cada dominio, esto representa un avance significativo en comparación con los criterios de Sapporo ya que permite una estratificación más detallada del riesgo y facilita la toma de decisiones (14).

Retos en el diagnóstico del SAF seronegativo

El síndrome antifosfolípido es caracterizado por la presencia persistente de anticuerpos como LA, anti- β 2-GPI y aCL, sin embargo, existe un subgrupo de pacientes que tienen signos clínicos altamente sugestivos para SAF, pero con resultados negativos para los tres ensayos de laboratorio establecidos. A este grupo se le denomina “SAF seronegativo” (SN-SAF) (19), Hughes cuando describió este síndrome propuso que las pruebas usadas generalmente son insuficientes o inadecuadas ya que pueden tener limitaciones de los enfoques técnicos tradicionales o la presencia de nuevas dianas antigénicas.(9). Actualmente hay estudios del uso de anticuerpos no incluidos en los criterios clásicos conocidos como “anticuerpos no criterio” que pueden estar presentes en los pacientes con SN-SAF. Entre los que más destacan son los anticuerpos antifosfatidilserina/protrombina (aPS/PT), anticuerpos anti-anexina A5, anticuerpos contra el complejo vimentina/cardioplipina (aVim/CL), anti-fosfatidiletanolamina (aPE) (20) adicionalmente destaca una herramienta diagnostica alternativa como lo es el uso de TLC-immunostaining (inmunotinción por cromatografía en capa fina) que a diferencia del ELISA tradicional esta herramienta mejora la sensibilidad de detección del aPL especialmente en pacientes que son negativos mediante el método tradicional (21). Pacientes que inicialmente fueron diferenciados como SN-SAF presentaron positividad de aPL especialmente para la detección de anticuerpos anticardiolipina, cuando fueron analizados por métodos por TCL-immunostaining se logró hacer la recalificación como SAF seropositivo, es aquí la importancia de un correcto manejo de pacientes SN-SAF ya que si no existe un correcto diagnostico se puede omitir el tratamiento y esto verse perjudicado a la salud del paciente, al tener un paciente seronegativo con manifestaciones clínicas persistentes se puede optar por las aPL no criterio (9).

Principales biomarcadores emergentes y su utilidad diagnóstica

Antifosfatidilserina/ protrombina (aPS/PT)

El anticuerpo antifosfatidilserina/ protrombina (aPS/PT) es considerado un aPL no criterio, pertenecen al grupo de autoanticuerpos que se dirigen contra un complejo formado por fosfatidilserina (un fosfolípido presente en las membranas celulares) y protrombina (proteína clave en el proceso de coagulación), estos anticuerpos se caracterizan por que su presencia esta correlaciona con el riesgo de desarrollar eventos tromboticos, diversos estudios señalan que se pueden usar como marcador de diagnóstico del síndrome antifosfolípido (Liu et al., 2022) (23), se determina que los aPS/PT IgG son más específicos para predecir específicamente trombosis venosa profunda, mientras que la aPS/PT IgM tienen una relación más estrecha con morbilidad temprana en el embarazo (23) (24). En los estudios realizados por Liu Xiangjun; Litvinova;





Brada; Egri; Liu Tingting; demostraron que tanto como la IgG e IgM (aPS/PT) se destacan con una mayor frecuencia en pacientes con SAF y SAF seronegativo, además que en algunos pacientes se detectaron con mayor frecuencia anticuerpos aPS/PT que aCL y anti- β 2-GPI. Agregar este anticuerpo no criterio incremento la tasa de detección de SAF de 65.7% a 87.4%, mejorando significativamente la sensibilidad diagnóstica (21). Para la detección de los anticuerpos usaron kits Elisa cuantitativos con un valor de corte de 30U/ml. En los pacientes con SAF seronegativo los anticuerpos clásicos pueden no estar presentes y es aquí donde los aPS/PT pueden ser reconocidos y servir como un instrumento de diagnóstico valioso. Estos anticuerpos interfieren con la cascada de coagulación y promueven un estado protrombótico similar al anticoagulante lúpico (LA) de hecho, algunas investigaciones realizadas demostraron una correlación alta entre la positividad de aPS/PT con la de LA (25). Los estudios sugieren que los aPS/PT presentan una sensibilidad de 43.9% y una especificidad alta de 97.6% especialmente cuando se combinan con otros biomarcadores. Esta característica lo convierte en un elemento valioso no solo para confirmar la sospecha clínica sino también para estratificar el riesgo trombótico y tomar decisiones terapéuticas más adecuadas (9) (26) (27).

Anti-Anexina V

Los anticuerpos anti-anexina V (aAnxV) están dirigidos contra una proteína denominada anexina V que tiene un papel fundamental en la regulación de la coagulación, Esta proteína se une de manera dependiente del calcio a los fosfolípidos aniónicos que se encuentran en la cara externa de las membranas celulares, donde actúa formando una especie de “capa protectora” que impide la activación del sistema de coagulación puesto que bloquea el acceso de factores procoagulantes (como la protrombina y factor Xa). En el SAF los aAnxV interfieren con la acción protectora mencionada y promueve estados procoagulantes, especialmente en tejidos como el endotelio y la placenta, de esta manera están vinculados con la presencia de trombosis o abortos espontáneos (26) (28). En el contexto del síndrome antifosfolípido seronegativo (SAF-SN), los anticuerpos anti-anexina V han ganado relevancia como posibles nuevos biomarcadores. Se ha observado que en algunos pacientes con SAF-SN estos anticuerpos están presentes y podrían explicar la aparición de trombosis u otras complicaciones características del síndrome, por lo tanto, su detección puede ser útil para apoyar el diagnóstico en pacientes con fuerte sospecha clínica sin marcadores tradicionales positivos (29).

Uno de los aspectos interesantes de estos anticuerpos es su posible valor como predictores de recurrencia trombótica lo cual podría ser útil para tomar decisiones terapéuticas más agresivas o para implementar estrategias de prevención secundaria en pacientes seronegativos. (30). En el estudio realizado por Lluell se analizó este analito y se encontró que los aAnxV IgG están significativamente más elevados en pacientes SAF con manifestaciones trombóticas (31), mientras que los aAnxV IgM esta más relacionados a los casos con problemas obstétricos, en pacientes que en un inicio tenían negatividad para los aPL clásicos los aAnxV resultaron positivos, analizados en dos ocasiones con 12 semanas de diferencia, es decir demostraron persistencia significativa (32) (29). Liu analizo pacientes SAF y SN-SAF donde demostró que aAnxV fue el biomarcador más prevalente con 67% y 44% respectivamente (21). Aunque tiene una especificidad baja de 56% comparado con otros aPL no criterio su sensibilidad de 59% lo convierte en una posible herramienta para cribado del SAF, también se sugiere la combinación de otros biomarcadores para mejorar el diagnóstico. Los anticuerpos fueron detectados usando ELISA de fase solida indirecta para la medición cuantitativa, valores mayores a 25U/ml se consideraron positivos, también se usaron tiras de inmunoensayo lineal (LIA) que arrojan resultados cualitativos (21)





Anti-vimentina/cardiopolipina (aVim/CL)

Recientemente los anticuerpos anti-vimentina/cardiopolipina (aVim/CL) han despertado interés como posibles marcadores alternativos en el diagnóstico del SAF (9), estos anticuerpos van dirigidos hacia el complejo formado por vimentina y cardiopolipina. La vimentina es una proteína que forma parte de las células endoteliales y puede estar presente incluso en la superficie de los neutrófilos apoptóticos, monocitos, macrófagos activados y plaquetas, mientras que la cardiopolipina es un fosfolípido de la membrana de la mitocondria que generalmente se vuelve inmunogénico al liberarse luego de daño celular (28). La vimentina y cardiopolipina al ser liberada en situaciones de muerte o estrés celular actúan sobre la superficie de las células como inmunógenos y pueden inducir la producción de anticuerpos capaces de atacar al organismo promoviendo inflamación y actividad trombótica (30). La utilidad clínica de estos anticuerpos se basa en su capacidad para mejorar la sensibilidad del diagnóstico, permitiendo reconocer casos que antes se consideraban negativos. Además, algunos estudios han encontrado que los niveles elevados de aVim/CL tienen alta frecuencia en pacientes con características típicas de SAF seronegativo, especialmente en los que tiene problemas obstétricos (33). Estos anticuerpos se detectan comúnmente mediante pruebas ELISA, aunque todavía no existe una estandarización completa para su uso clínico rutinario. A pesar de ello, los resultados obtenidos hasta ahora muestran consistencia y apoyan su inclusión como herramienta complementaria en pacientes con fuerte sospecha clínica de SAF, especialmente en su forma seronegativa. Los pacientes SAF seronegativo que dieron positivo para aVim/CL IgA indicaron una mayor prevalencia de trombosis arterial mientras que los aVim/CL IgG presentaron relación con trombocitopenia, los pacientes son SAF que también presentaron positividad con aVim/CL IgG tuvieron mayor prevalencia de morbilidad en el embarazo (33) (21). En un estudio publicado por Mekinian et al. Se obtuvo que el 54% de pacientes con SAF con problemas obstétricos dieron positivo para aVim/CL siendo el anticuerpo no criterio más prevalente en ese estudio, también mostró ser persistente tras continuar su positividad en muestras con 12 semanas de diferencia. Asimismo, en el estudio de Truglia los pacientes son SAF seronegativo, el 53% marcaron positivo para aVim/CL presentando además alta probabilidad de manifestaciones clínicas mixtas es decir problemas trombóticos y obstétricos (19). Por otro lado, Perricone realizó un estudio con 144 pacientes SN-SAF donde demostró una frecuencia de aVim/CL del 26% con una asociación significativa con abortos espontáneos. La presencia de estos anticuerpos puede guiar a las decisiones clínicas con un correcto y temprano tratamiento, sin embargo, no existe aún una estandarización en la detección de aVim/CL y su medición en todos los laboratorios de forma rutinaria no está disponible, su sensibilidad de 50%, especificidad del 80% y valor clínico respaldan su consideración como posible inclusión a los anticuerpos criterio.

Anti-fosfatidiletanolamina (aPE)

La Anti-fosfatidiletanolamina (aPE) es un autoanticuerpo del grupo no criterio dirigidos hacia la fosfatidiletanolamina que es un fosfolípido que se encuentra en las membranas celulares y mitocondriales. Estos anticuerpos interfieren con las vías de anticoagulación mediante la inhibición de la vía de la proteína C lo que lleva a un estado procoagulante. Además, se menciona que el aPE participa en la activación de células endoteliales y plaquetaria de esta manera el riesgo de trombosis y complicaciones obstétricas se ve incrementada (29). La identificación de este anticuerpo se realiza en pacientes con manifestaciones clínicas típicas de SAF, pero con los aPL negativos por lo que se considera un marcador útil para situaciones de SN-SAF. El análisis de varios estudios centrados en los aPL no criterio reveló que los anticuerpos anti-





fosfatidiletanolamina pese a ser uno de los menos considerados tiene un valor clínico en algunos contextos específicos. En el estudio realizado por Caraiola se detectaron positividad en el 17% pacientes con SAF tanto en su forma IgG e IgM, se hallaron correlaciones moderadas a fuertes entre aPE y anticuerpos clásicos como aCL y a β 2GPI lo que sugiere una producción inmune relacionada que podría indicar un patrón serológico compartido (11).

Sin embargo, el uso de este anticuerpo parece tener más relación en la población con SN-SAF. En la cohorte de Liu el anticuerpo fue detectado en el 17% de pacientes seronegativos, ubicándose en el segundo anticuerpo no criterio más prevalente seguido de aAnxV, con una sensibilidad de 53.7% y especificidad del 87.5%. El aPE se ve relacionado con eventos trombotico, obstétricos y dermatológicos (21). En el estudio de Li et al. Demostraron una asociación estadísticamente significativa entre la positividad de aPE IgM con el livedo reticularis (34). También existe un vínculo de aPE con las complicaciones obstétricas, en un análisis retrospectivo de 1.574 mujeres con antecedentes de abortos espontáneos se encontró relación con positividad de aPE junto con otros anticuerpos no criterios donde se asoció significativamente con pérdida fetal y parto prematuro (34) (28) Pese a los hallazgos en múltiples estudios la interpretación clínica es algo limitada ya que existe una importante heterogeneidad en los métodos de detección lo que complica la comparación entre estudios y una falta de estandarización para el uso clínico, sin embargo, para estos estudios se realizaron mediciones por métodos ELISA con puntos de corte >15U/ml (32).

Tabla 4: Nuevos biomarcadores.

Biomarcador	Antígeno diana	Método de detección	Utilidad clínica	Sensibilidad / Especificidad	Limitaciones
aPS/PT	Complejo fosfatidilserina + protrombina	ELISA	Asociado a trombosis venosa, morbilidad obstétrica temprana y lupus anticoagulante	S: 43.9% E: 97.6%	Requiere combinación con otros biomarcadores para mejorar rendimiento diagnóstico.
aVim/CL	Complejo vimentina + cardiolipina	ELISA	Alta frecuencia en SAF seronegativo, especialmente con manifestaciones obstétricas y trombocitopenia.	S: 50% E: 80%	No estandarizado, uso aún limitado clínicamente.
aAnxV	Anexina V (proteína reguladora de coagulación)	ELISA, LIA	Ligado a recurrencia trombotica y complicaciones obstétricas en SN-APS.	S: 59% E: 56%	Baja especificidad individual, requiere combinación con otros aPLs.





aPE	Fosfatidiletanolamina ELISA	Útil en SAF seronegativo con eventos obstétricos, trombóticos o livedo reticularis.	S: 53.7% E: 87.5%	Métodos de detección heterogéneos y escasa estandarización.
-----	-----------------------------	---	----------------------	---

Fuente: Elaboración propia.

Conclusiones

La detección de anticuerpos antifosfolípidos (aPL) es un pilar muy importante para el diagnóstico del síndrome antifosfolípido principalmente por que ayuda a establecer perfiles serológicos para estratificar el riesgo de desarrollar comorbilidades típicas del SAF. Particularmente la identificación de pacientes triple positivos o títulos elevados persistentes se asocian a una mayor probabilidad de desarrollo de eventos trombóticos y/o complicaciones obstétricas, lo cual ayuda a tener mejores intervenciones terapéuticas, más intensivas o sostenidas. Es por ello que una interpretación correcta del perfil serológico aporta significativamente a crear estrategias de manejo personalizadas que se ajusten al riesgo clínico de cada paciente.

Los criterios ACR/EULAR 2023 son un avance importante para el diagnóstico del SAF puesto que permiten tener una clasificación más precisa y adaptada a la heterogeneidad clínica. La integración de nuevas manifestaciones clínicas también denominadas no tradicionales (trombocitopenia persistente o valvulopatías no infecciosas) ayudan a una mejor comprensión de los mecanismos fisiopatológicos del SAF y facilita la identificación de pacientes que antes no cumplían con los anteriores criterios y se quedaban fuera de la clasificación, la implementación de un sistema de puntuación ponderado ayuda a mejorar la especificidad del diagnóstico evitando en su gran mayoría falsos positivos.

Los aPL no-criterio son anticuerpos que no están incluidos en los criterios tradicionales como la anti-fosfatidilserina/protrombina (aPS/PT), anti-vimentina/cardiolípidina (aVim/CL), anti-anexina V y anti-fosfatidiletanolamina (aPE), sin embargo se ha demostrado una asociación significativa con eventos trombóticos y complicaciones obstétricas lo que sugiere la necesidad de considerar su inclusión en futuras actualizaciones de los criterios de clasificación, estos anticuerpos principalmente ayudan a la clasificación de pacientes que tiene manifestaciones clínicas pero con anticuerpos tradicionales negativos, de aquí la importancia de conocer alternativas de anticuerpos que ayuden a la clasificación correcta de los pacientes SAF.

Referencias

1. Ahn Y, Hawkins C, Pearson E, Kubler P. Diagnosis and management of antiphospholipid syndrome. Aust Prescr [Internet]. 2024 Dec 17 [cited 2025 May 11];47(6):179–85. Available from:



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



<https://australianprescriber.tg.org.au/articles/diagnosis-and-management-of-antiphospholipid-syndrome.html>

2. JG B, A G, P R, M S. Antiphospholipid Syndrome. StatPearls [Internet]. 2025 [cited 2025 Apr 26]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28613698/>
3. Petri M. Antiphospholipid Syndrome. Transl Res [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2025 Apr 26];225:70. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7487027/>
4. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville F, Amigo MC, et al. 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. Ann Rheum Dis [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2025 Apr 27];82(10):1258–70. Available from: <https://ard.eular.org/action/showFullText?pii=S0003496724102907>
5. Arreola-Diaz R, Majluf-Cruz A, Sanchez-Torres LE, Hernandez-Juarez J. The Pathophysiology of The Antiphospholipid Syndrome: A Perspective From The Blood Coagulation System. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2025 May 25];28:10760296221088576. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8950029/>
6. Capozzi A, Manganelli V, Riitano G, Caissutti D, Longo A, Garofalo T, et al. Advances in the Pathophysiology of Thrombosis in Antiphospholipid Syndrome: Molecular Mechanisms and Signaling through Lipid Rafts. Journal of Clinical Medicine 2023, Vol 12, Page 891 [Internet]. 2023 Jan 23 [cited 2025 Feb 5];12(3):891. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/3/891/htm>
7. Celia AI, Galli M, Mancuso S, Alessandri C, Frati G, Sciarretta S, et al. Antiphospholipid Syndrome: Insights into Molecular Mechanisms and Clinical Manifestations. J Clin Med [Internet]. 2024 Jul 1 [cited 2025 May 11];13(14):4191. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11277906/>
8. Knight JS, Branch DW, Ortel TL. Antiphospholipid syndrome: advances in diagnosis, pathogenesis, and management. BMJ [Internet]. 2023 Feb 27 [cited 2025 Feb 5];380:69717. Available from: <https://www.bmj.com/content/380/bmj-2021-069717>
9. Misasi R, Longo A, Recalchi S, Caissutti D, Riitano G, Manganelli V, et al. Molecular Mechanisms of “Antiphospholipid Antibodies” and Their Paradoxical Role in the Pathogenesis of “Seronegative APS.” Int J Mol Sci [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2025 May 4];21(21):8411. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7665122/>
10. Erkan D, Barbhaiya M, Zuily S, Bertolaccini ML, Willis R, Devreese K. Response to: Correspondence on ‘2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria’ by Miro-Mur et al. Ann Rheum Dis [Internet]. 2024 Mar 1 [cited 2025 Feb 5];83(3):e3–e3. Available from: <https://ard.bmj.com/content/83/3/e3>
11. Caraiola S, Voicu L, Jurcut C, Dima A, Baicus C, Baicus A, et al. Criteria and Non-Criteria Antiphospholipid Antibodies in Antiphospholipid Syndrome: How Strong Are They Correlated? Biomedicines [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2025 May 24];11(8):2192. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10452164/>





12. Vandavelde A, Devreese KMJ. Laboratory Diagnosis of Antiphospholipid Syndrome: Insights and Hindrances. *Journal of Clinical Medicine* 2022, Vol 11, Page 2164 [Internet]. 2022 Apr 13 [cited 2025 Feb 5];11(8):2164. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/8/2164/htm>
13. Jacobs L, Wauters N, Lablad Y, Morelle J, Taghavi M. Diagnosis and Management of Catastrophic Antiphospholipid Syndrome and the Potential Impact of the 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Antibodies (Basel)* [Internet]. 2024 Mar 1 [cited 2025 Feb 5];13(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38534211/>
14. Mısırcı S, Ekin A, Yağız B, Coşkun BN, Dalkılıç E, Pehlivan Y. The Validation of the 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria in a Cohort from Turkey. *Diagnostics* [Internet]. 2024 Oct 1 [cited 2025 Feb 5];14(19):2205. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11476238/>
15. Yang Y, Jiang H, Tang Z, Pan H, Liu H, Cheng X, et al. Assessment of the 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria in a Chinese cohort: Impact on clinical practice. *J Autoimmun* [Internet]. 2024 Jun 1 [cited 2025 Apr 26];146. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38749076/>
16. Tang Z, Shi H, Liu HL, Cheng X, Ye J, Su Y, et al. Correspondence on ‘2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria.’ *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2024 Mar 1 [cited 2025 Feb 5];83(3):e4–e4. Available from: <https://ard.bmj.com/content/83/3/e4>
17. Martínez-Taboada VM, Gómez AM, del Barrio-Longarela S, Merino A, Comins-Boo A, López-Hoyos M, et al. Impact of the 2023 ACR/EULAR Classification Criteria in Women with Primary Antiphospholipid Syndrome during Pregnancy. *Diagnostics* [Internet]. 2024 Oct 1 [cited 2025 Feb 5];14(19):2162. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4418/14/19/2162/htm>
18. Zhao Y, Huang C, Zhou Y, Qi W, Cai B, Hu C, et al. Performance validation of the 2023 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism antiphospholipid syndrome classification criteria in an antiphospholipid syndrome cohort. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2024 Jun 1 [cited 2025 Apr 11];22(6):1660–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38462219/>
19. Truglia S, Mancuso S, Capozzi A, Recalchi S, Riitano G, Longo A, et al. ‘Non-criteria antiphospholipid antibodies’: bridging the gap between seropositive and seronegative antiphospholipid syndrome. *Rheumatology* [Internet]. 2022 Feb 2 [cited 2025 Feb 5];61(2):826–33. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keab414>
20. Pignatelli P, Ettorre E, Menichelli D, Pani A, Violi F, Pastori D. Seronegative antiphospholipid syndrome: refining the value of “non-criteria” antibodies for diagnosis and clinical management. *Haematologica* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2025 Feb 5];105(3):562. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7049333/>
21. Liu X, Zhu L, Liu H, Cai Q, Yun Z, Sun F, et al. Non-criteria antiphospholipid antibodies in antiphospholipid syndrome: Diagnostic value added. *Front Immunol* [Internet]. 2022 Oct 26 [cited 2025 May 11];13:972012. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9643638/>





22. Liu X, Zhu L, Liu H, Cai Q, Yun Z, Sun F, et al. Non-criteria antiphospholipid antibodies in antiphospholipid syndrome: Diagnostic value added. *Front Immunol* [Internet]. 2022 Oct 26 [cited 2025 May 11];13:972012. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9643638/>
23. Liu T, Gu J, Wan L, Hu Q, Teng J, Liu H, et al. “Non-criteria” antiphospholipid antibodies add value to antiphospholipid syndrome diagnoses in a large Chinese cohort. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2020 Feb 21 [cited 2025 May 11];22(1):33. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7035660/>
24. Pontara E, Cattini MG, Cheng C, Bison E, Denas G, Pengo V. Insight into the hypercoagulable state of high-risk thrombotic APS patients: Contribution of aβ2GPI and aPS/PT antibodies. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2025 May 12];19(3):805–13. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1538783622006869#s0055>
25. Egri N, Bentow C, Rubio L, Norman GL, López-Sañudo S, Mahler M, et al. Anti-Phosphatidylserine/Prothrombin Antibodies at Two Points: Correlation With Lupus Anticoagulant and Thrombotic Risk. *Front Immunol* [Internet]. 2021 Oct 21 [cited 2025 May 11];12:754469. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8592011/>
26. Hu C, Li S, Xie Z, You H, Jiang H, Shi Y, et al. Evaluation of the Diagnostic Value of Non-criteria Antibodies for Antiphospholipid Syndrome Patients in a Chinese Cohort. *Front Immunol* [Internet]. 2021 Sep 10 [cited 2025 May 22];12:741369. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8461188/>
27. Litvinova E, Darnige L, Kirilovsky A, Burnel YANN, de Luna G, Dragon-Durey MA. Prevalence and Significance of Non-conventional Antiphospholipid Antibodies in Patients With Clinical APS Criteria. *Front Immunol* [Internet]. 2018 Dec 14 [cited 2025 May 11];9:2971. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6302212/>
28. Junmiao Xiang MM, XueKe Guo MM, Ruru Bao MM, Yundong Pan MM, Zhuhua Cai MM. Non-criteria and criteria antiphospholipid antibodies and their association with pregnancy outcomes in women with a history of miscarriage: A retrospective study. *J Reprod Immunol* [Internet]. 2024 Sep 1 [cited 2025 May 24];165:104316. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165037824001256#sec0045>
29. Volkov I, Seguro L, Leon EP, Kovács L, Roggenbuck D, Schierack P, et al. Profiles of criteria and non-criteria anti-phospholipid autoantibodies are associated with clinical phenotypes of the antiphospholipid syndrome. *Autoimmunity Highlights* [Internet]. 2020 Dec [cited 2025 May 12];11(1):8. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7229627/>
30. Bradacova P, Slavik L, Ulehlova J, Skoumalova A, Ullrychova J, Prochazkova J, et al. Current Promising Biomarkers and Methods in the Diagnostics of Antiphospholipid Syndrome: A Review. *Biomedicines* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2025 May 12];9(2):166. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7914732/>





31. Bradáčová P, Slavík L, Skoumalová A, Úlehlová J, Kriegová E, Manukyan G, et al. Determination of Thrombogenicity Levels of Various Antiphospholipid Antibodies by a Modified Thrombin Generation Assay in Patients with Suspected Antiphospholipid Syndrome. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2025 May 23];23(16):8973. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9409152/>
32. Anunciación-Llunell A, Muñoz C, Roggenbuck D, Frasca S, Pardos-Gea J, Esteve-Valverde E, et al. Differences in Antiphospholipid Antibody Profile between Patients with Obstetric and Thrombotic Antiphospholipid Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences* 2022, Vol 23, Page 12819 [Internet]. 2022 Oct 24 [cited 2025 May 23];23(21):12819. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/21/12819/htm>
33. Capozzi A, Riitano G, Mancuso S, Recalchi S, Manganelli V, Garofalo T, et al. Anti-vimentin/cardiolipin IgA in the anti-phospholipid syndrome: A new tool for 'seronegative' diagnosis. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2025 May 12];205(3):326. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8374216/>
34. Li S, Bai Y, Meng J, Wang Q, Tian X, Li M, et al. Prevalence and diagnostic value of non-criteria antiphospholipid antibodies for antiphospholipid syndrome in Chinese patients. *Front Immunol* [Internet]. 2023 [cited 2025 May 24];14:1107510. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10132625/>

