

Determinación por quimioluminiscencia de los anticuerpos contra el dominio I de la beta2 glicoproteína IgG en el síndrome antifosfolípídico

Determination by chemiluminescence of autoantibodies to domain 1 of beta 2 glycoprotein I in patients with antiphospholipid syndrome

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



Gobierno
de Canarias

Determinación por quimioluminiscencia de los anticuerpos contra el dominio I de la beta2 glicoproteína IgG en el síndrome antifosfolipídico

Determination by chemiluminescence of autoantibodies to domain 1 of beta 2 glycoprotein I in patients with antiphospholipid syndrome

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



Gobierno
de Canarias

DEL PINO SEDEÑO, T.

Determinación por quimioluminiscencia de los anticuerpos contra el dominio I de la beta2 glicoproteína IgG en el síndrome antifosfolipídico / del Pino Sedeño... [et al.]. – Madrid: Ministerio de Sanidad. Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de la Salud – 245 páginas; 24 cm. – (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).

NIPO: 133-23-063-6

1. Síndrome antifosfolipídico 2. Dominio I 3. beta2 glicoproteína IgG 4. Complicación obstétrica 5. Trombosis 6. Revisión sistemática 7. Evaluación económica

I. Canarias. Servicio Canario de la Salud II. España. Ministerio de Sanidad

El Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud asume la responsabilidad exclusiva de la forma y el contenido final de este informe. Las manifestaciones y conclusiones de este informe son las del Servicio de Evaluación y no necesariamente las de sus revisores externos.

Edita: Ministerio de Sanidad. Servicio Canario de la Salud

Este documento ha sido realizado por el Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 15 de junio de 2022.

Para citar este informe:

del Pino Sedeño T, Hernández Yumar A, Valcárcel Nazco C, González Pacheco H, García Pérez L, Torres Castaño A, de Armas Castellano A, González Hernández Y, Infante Ventura D, Abt Sacks A, Rodríguez Rodríguez L, Trujillo Martín E, Barrios del Pino Y, Martín Sánchez JI, González Rodríguez C, Calvo Villas JM, Sáez Comet L, Serrano Aguilar P, Trujillo Martín MM. Determinación por quimioluminiscencia de los anticuerpos contra el dominio I de la beta2 glicoproteína IgG en el síndrome antifosfolípido. Ministerio de Sanidad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2023. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



Gobierno
de Canarias

Agradecimientos

Los autores del presente estudio queremos expresar nuestro especial agradecimiento a Ana María de Pascual y Medina y Beatriz González de León, por su colaboración en los primeros pasos de la elaboración del presente informe, a Yolanda Ramallo Fariña por su supervisión en el desarrollo del apartado Necesidades de Investigación, y a Carlos González Rodríguez, por su apoyo en las tareas de documentación y edición.

Índice

SIGLAS Y ACRÓNIMOS	14
RESUMEN EN LENGUAJE NO ESPECIALIZADO	16
PLAIN LANGUAGE SUMMARY	18
RESUMEN EJECUTIVO	19
EXECUTIVE SUMMARY	26
I. INTRODUCCIÓN	33
I.1. Problema de salud y uso actual de la tecnología	33
I.1.1. Síndrome antifosfolípídico	33
I.1.1.1. Definición	33
I.1.1.2. Factores de riesgo	34
I.1.1.3. Epidemiología	34
I.1.1.4. Manifestaciones clínicas	35
I.1.1.5. Diagnóstico y clasificación	36
I.1.1.6. Manejo y tratamiento	38
I.1.2. Uso actual de la tecnología	39
I.2. Descripción y características técnicas de la tecnología	40
I.2.1. Determinación de AL, aCL y/o a β 2GPI	40
I.2.2. Anticuerpos IgG anti-Dominio I de la β 2-glicoproteína	41
I.2.3. Marco regulatorio de la tecnología en España y situación actual de la tecnología en el Sistema Nacional de Salud	42
I.3. Justificación de la evaluación	43
II. OBJETIVOS	45
II.1. Preguntas de investigación	46
III. METODOLOGÍA	49
III.1. Efectividad	49
III.1.1. Criterios de selección de estudios	50
III.1.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda	52

III.1.3. Proceso de selección de estudios	53
III.1.4. Proceso de extracción de datos	54
III.1.5. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios	54
III.1.6. Método de análisis y síntesis de los datos	55
III.2. Coste-efectividad	57
III.2.1. Criterios de selección de estudios	57
III.2.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda	58
III.2.3. Proceso de selección de estudios	58
III.2.4. Evaluación crítica de la calidad metodológica	58
III.2.5. Proceso de extracción de datos y síntesis de los datos	59
III.3. Análisis económico	59
III.3.1. Análisis de coste-efectividad	59
III.3.2. Análisis de impacto presupuestario	65
III.4. Análisis de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales	66
III.4.1. Alcance de la revisión	66
III.4.2. Criterios de selección de estudios	67
III.4.3. Fuentes de información, estrategia de búsqueda y proceso de selección de estudios	67
III.4.4. Proceso de extracción de datos, análisis y síntesis de los hallazgos	68
III.5. Evaluación de la calidad de la evidencia y formulación de recomendaciones	68
III.6. Necesidades de investigación e identificación de medidas de resultado estándares	69
III.6.1. Análisis de las necesidades de investigación identificadas en las RS realizadas para el presente informe	70
III.6.2. Revisión de estudios específicos sobre necesidades de investigación y medidas de resultado estándares	70
III.7. Estimación fecha de actualización del informe	72
III.8. Participación de grupos de interés	72
III.8.1. Participación de los/as pacientes	72
III.8.2. Participación de los/as profesionales sanitarios/as	73
III.8.3. Participación de la industria	73

III.9. Revisión externa	74
IV. RESULTADOS	75
IV.1. Efectividad	75
IV.1.1. Resultado de la búsqueda bibliográfica	75
IV.1.2. Características de los estudios	77
IV.1.3 Riesgo de sesgo de los estudios incluidos	85
IV.1.4 Descripción y análisis de resultados	87
IV.1.5 Evaluación de la calidad de la evidencia	94
IV.2. Revisión de evaluaciones económicas	94
IV.2.1. Resultado de la búsqueda bibliográfica	94
IV.3. Análisis económico	95
IV.3.1. Análisis de coste-efectividad	95
IV.3.2. Análisis de impacto presupuestario	99
IV.4. Análisis de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales	102
IV.4.1. Resultado de la búsqueda bibliográfica	102
IV.4.2. Información aportada por la industria	102
IV.5. Necesidades de investigación	104
IV.5.1. Necesidades de investigación identificadas a partir de las RS realizadas para el presente informe	104
IV.5.2. Necesidades de investigación identificadas en estudios específicos de necesidades de investigación	104
IV.5.3. Medidas de resultados estándares	106
V. DISCUSIÓN	107
V.1. Efectividad	107
V.2. Coste-efectividad	108
V.3. Aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales	109
V.4. Fortalezas y limitaciones	109
V.5. Actualización del informe	111
VI. CONCLUSIONES	115
VII. RECOMENDACIONES	117

VII.1. Recomendaciones para futuras investigaciones	118
VII.2. Recomendación de fecha de actualización del presente informe	119
CONTRIBUCIÓN DE LOS/LAS AUTORES/AS Y REVISORES/AS EXTERNOS/AS	121
DECLARACIÓN DE INTERESES	125
REFERENCIAS	127
ANEXOS	137
Anexo 1. Estrategia de búsqueda para efectividad.	137
Anexo 2. Herramientas utilizadas para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos.	141
Anexo 3. Niveles de evidencia y grados de recomendación. Criterios GRADE.	143
Anexo 4. Algoritmo de decisión y criterios para la actualización de los informes de ETS.	145
Anexo 5. Revisiones del informe realizadas por la industria y revisores externos.	146
Anexo 6. Estudios excluidos. Efectividad.	148
Anexo 7. Tablas de evidencia de los estudios incluidos.	155
Anexo 8. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos: Escala Quadas-2.	181
Anexo 9. Resultados del meta-análisis, análisis de subgrupos y sesgo de publicación de efectividad.	207
Anexo 10. Perfiles de evidencia GRADE.	210
Determinación por CLIA de los aD1 junto los aFL clásicos (AL, aCLs y aβ2GPI): riesgo trombótico	210
Determinación por CLIA de los aD1 junto los aFL clásicos (AL, aCLs y aβ2GPI): riesgo obstétrico	212
Determinación por CLIA de los aD1: riesgo trombótico	214
Determinación por CLIA de los aD1: riesgo obstétrico	216
Anexo 11. Necesidades de investigación y medidas de resultado estándares sobre la determinación de anticuerpos en pacientes con afecciones vasculares u obstétricas.	218
Anexo 12. Marcos GRADE de la evidencia a las recomendaciones (EtD).	219

Determinación por CLIA de los aD1 junto los aFL clásicos (AL, aCLs y aβ2GPI): riesgo trombótico	219
Determinación por CLIA de los aD1 junto los aFL clásicos (AL, aCLs y aβ2GPI): riesgo obstétrico	233

Índice de tablas

Tabla 1. Manifestaciones clínicas más comunes del SAF [1,6]	35
Tabla 2. Criterios revisados de diagnóstico del SAF	36
Tabla 3. Clasificación de los perfiles serológicos de SAF según riesgo de eventos tromboticos y obstétricos	37
Tabla 4. Recomendaciones de la EULAR para el manejo del SAF [17]	38
Tabla 5. Bases de datos bibliográficas consultadas	52
Tabla 6. Bases de datos bibliográficas consultadas. Necesidades de investigación e identificación de medias de resultado estándares	71
Tabla 7. Principales características de los estudios incluidos. Efectividad	78
Tabla 8. Principales características demográficas y clínicas basales de los participantes en los estudios incluidos. Efectividad	81
Tabla 9. Calidad metodológica de los estudios incluidos. Escala QUADAS-2	87
Tabla 10. Exactitud diagnóstica de aD1 junto a los aFL clásicos	88
Tabla 11. Exactitud diagnóstica de aD1	89
Tabla 12. Uso de recursos y costes unitarios	95
Tabla 13. Resultados del análisis de costes. Caso base	96
Tabla 14. Resultados del análisis de costes. Costes por prueba	96
Tabla 15. Resultados del análisis de costes. Análisis de sensibilidad determinístico	97
Tabla 16. Resultados del análisis de costes. Análisis de sensibilidad probabilístico	98
Tabla 17. Población diana para el periodo 2022-2024	99
Tabla 18. Resultados del análisis de impacto presupuestario a nivel nacional. Caso base	100
Tabla 19. Resultados del impacto presupuestario neto a 3 años, por CCAA. Caso base	101
Tabla 20. Resultados del impacto presupuestario neto a 3 años. Análisis de sensibilidad a nivel nacional	102

Índice de figuras

Figura 1. Estructura del árbol de decisión	62
Figura 2. Diagrama de flujo del proceso de búsqueda y selección de estudios. Efectividad, coste-efectividad.....	76
Figura 3. Resumen del riesgo de sesgo y la aplicabilidad de los estudios incluidos. QUADAS 2	86
Figura 4. Rendimiento diagnóstico aFL clásicos + aD IgG+: Evento trombotico en el SAF	88
Figura 5. Rendimiento diagnóstico aFL clásicos + aD IgG+: Evento obstétrico en el SAF	89
Figura 6. Rendimiento diagnóstico aD IgG+: Manifestaciones clínicas (eventos tromboticos y obstétricos) en el SAF	90
Figura 7. Rendimiento diagnóstico aD IgG+: Evento trombotico en el SAF	91
Figura 8. Rendimiento diagnóstico aD IgG+: Evento obstétrico en el SAF	92
Figura 9. Asociación aD1 IgG con manifestaciones clínicas del SAF (eventos tromboticos y obstétricos)	93
Figura 10. Asociación aD1 IgG con eventos tromboticos en el SAF	94
Figura 11. Asociación aD1 con eventos obstétricos aD IgG+ en el SAF.....	94
Figura 12. Árbol de decisión para la identificación de pacientes con SAF con alto riesgo trombotico a través de la detección por CLIA de la positividad en los aD1 IgG	221
Figura 13. Árbol de decisión para la identificación de pacientes embarazadas con SAF con alto riesgo obstétrico a través de la detección por CLIA de la positividad en los aD1 IgG	235

Siglas y Acrónimos

aβ2GPI:	Anticuerpos anti-beta2 glicoproteína
AAS-DB:	Ácido acetilsalicílico a dosis bajas
aCL:	Anticuerpos anticardiolipina
aD1:	Anticuerpos anti-dominio I de la β2-glicoproteína
aFL:	Anticuerpos antifosfolípidicos
AL:	Anticoagulante lúpico
ACU:	Análisis coste-utilidad
AUC:	Área bajo la curva
AVAC:	Años de vida ajustados por calidad
AVG:	Años de vida ganados
CDS:	Costes directos sanitarios
CLIA:	Ensayo por quimioluminiscencia (del inglés, <i>ChemiLuminescent Immuno Assay</i>)
CPAF:	Comisión de prestaciones, aseguramiento y financiación
CU:	unidad de control (del inglés <i>control unit</i>)
DE:	Desviación estándar
dRVVT:	Ensayos del veneno de la víbora de Russell diluido
E:	Especificidad
ECA:	Ensayo clínico aleatorizado
ELISA:	Ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (del inglés, <i>Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay</i>)
EtD:	Marco de la evidencia a la decisión (del inglés, <i>Evidence to Decision frameworks</i>)
ETS:	Evaluación de Tecnología Sanitaria
EUnetHTA:	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
FN:	Falsos negativos
FP:	Falsos positivos
GPC:	Guía de Práctica Clínica

GRADE:	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
IC:	Intervalo de confianza
Ig:	Inmunoglobulina
IgG:	Inmunoglobulina G
IgM:	Inmunoglobulina M
IMC:	Índice de masa corporal
IQR:	Intervalo intercuartílico (del inglés, <i>interquartile range</i>)
ISTH:	<i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i>
LES:	Lupus eritematoso sistémico
MD:	Diferencia de medias (del inglés, <i>mean difference</i>)
NICE:	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
PROMs:	Resultados informados por el paciente (del inglés, <i>patient reported outcomes measures</i>)
PREMs:	Experiencias informadas por el paciente (del inglés, <i>patient reported experience measures</i>)
OMS:	Organización Mundial de la Salud
RCEI:	Ratio coste-efectividad incremental
RedETS:	Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y prestaciones del Sistema Nacional de Salud
RR:	Riesgo relativo, del inglés Risk Ratio
RS:	Revisión sistemática
S:	Sensibilidad
SAF:	Síndrome antifosfolipídico
SNS:	Sistema Nacional de Salud
ROC:	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
TTPa:	Tiempo de tromboplastina parcial activada
VN:	Verdaderos negativos
VP:	Verdaderos positivos
VPN:	Valor Predictivo Negativo
VPP:	Valor Predictivo Positivo

Resumen en lenguaje no especializado

El síndrome antifosfolípido (SAF), más coloquialmente conocido como ‘síndrome de la sangre pegajosa’, es una enfermedad autoinmune que afecta a la sangre y su capacidad de coagular. Un sistema inmunológico hiperactivo produce anticuerpos antifosfolípidos que hacen que la sangre coagule demasiado rápido. La coagulación de la sangre puede afectar a cualquier vena, arteria u órgano en el cuerpo y sus consecuencias pueden incluir problemas potencialmente mortales, como ataques cardíacos, accidentes cerebrovasculares y trombosis venosa profunda. En el embarazo, el SAF puede causar aborto involuntario, preeclampsia, bebés con bajo peso, partos prematuros y muerte fetal.

La buena noticia es que el SAF se puede prevenir y tratar si se diagnostica a tiempo. Ser diagnosticado rápido y adecuadamente para ser tratado correctamente parece tener una relación directa con el bienestar futuro de los/as pacientes. La mayoría de los/as pacientes bien tratados/as podrá llevar a cabo una vida normal siempre y cuando siga el tratamiento correctamente, pero, por desgracia, un pequeño número de personas, a los que se les considera de alto riesgo, seguirá experimentando coágulos sanguíneos (trombos) o abortos a pesar de estar en tratamiento.

Actualmente, el diagnóstico de esos pacientes se realiza a partir de una combinación de una serie de análisis de sangre positivos y síntomas. Los análisis de sangre, en concreto, evalúan la existencia de anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta2 glicoproteína). Estos son anticuerpos anormales atacan a las proteínas que están vinculadas a las grasas en el cuerpo y contribuyen a que la sangre se vuelva excesivamente ‘pegajosa’, dando como resultado un mayor riesgo de desarrollar trombos.

Durante las últimas décadas la investigación médica ha permitido identificar nuevos anticuerpos antifosfolípidos o partes de anticuerpos que, en personas con SAF que han padecido un trombo o aborto, informan sobre la posibilidad de padecer un nuevo trombo o aborto, permitiendo aplicar un tratamiento más preciso y valorar la respuesta al tratamiento.

El objetivo de este informe es valorar si a través de los anticuerpos contra el dominio I de la beta2 glicoproteína es posible identificar a las personas con SAF que seguirán experimentando trombos o abortos a

pesar de estar en tratamiento y si los medios económicos necesarios para utilizarlos en la práctica clínica están justificados. Para ello, se han revisado en profundidad las publicaciones científicas y se han evaluado los costes.

Una vez finalizado este informe, se puede concluir que la evaluación de los anticuerpos contra el dominio de la beta2 glicoproteína no parece ayudar a detectar el SAF de mala evolución clínica (personas con SAF que seguirán experimentando trombos o abortos a pesar de estar en tratamiento) y, posiblemente, sería económicamente no rentable su incorporación en la práctica habitual. A pesar de este resultado, seguirá siendo necesaria más investigación al respecto.

Plain language summary

Antiphospholipid syndrome (APS), more colloquially known as 'sticky blood', is an autoimmune disease that affects the blood and its ability to clot. An overactive immune system produces antiphospholipid antibodies that cause the blood to clot too quickly. Blood clotting can affect any vein, artery or organ in the body and the consequences can include life-threatening conditions such as heart attacks, strokes and deep vein thrombosis. APS in pregnancy can cause miscarriage, preeclampsia, low birth weight babies, premature births and stillbirth.

The good news is that APS is potentially preventable and treatable if diagnosed early. A prompt and proper diagnosis leading to a suitable treatment seems to have a direct relationship with the future well-being of patients. Most well-treated patients are able to lead a normal life as long as they follow the treatment correctly, but unfortunately, a small number of people will continue to experience thrombi (blood clots inside a blood vessel) or miscarriage despite following the prescribed treatment.

At present, the diagnosis of these patients is based on a combination of a series of positive blood tests and symptoms. Blood tests, specifically, evaluate antiphospholipid antibodies (lupus anticoagulant, anticardiolipin and anti- β 2glycoprotein antibodies). These are abnormal antibodies that attack proteins that are bound to fats in the body and play an important role in making the blood excessively "sticky", resulting in increased risk of developing clots.

Medical research has made it possible to identify new antiphospholipid antibodies or parts of antibodies, which provide information about the potential risk of suffering a new thrombus or miscarriage, in order to adapt the treatment plan and to evaluate the response to treatment.

The aim of this report is to assess whether anti-domain 1 β 2glycoprotein I antibodies are capable of identifying a small number of people with APS who will continue to experience thrombi or miscarriage despite undergoing treatment and whether the financial means required to do this are justified. In order to do this, scientific publications have been thoroughly reviewed and costs have been evaluated.

As a result of this study, it has been possible to verify that the incorporation of the detection of anti-domain 1 β 2 glycoprotein I antibodies does not seem to help detect APS with poor clinical evolution and its inclusion in routine practice may not be financially worthwhile. In spite of this conclusion further investigation is required.

Resumen ejecutivo

Introducción

El síndrome antifosfolípido (SAF) es un trastorno autoinmune sistémico de etiología desconocida, caracterizado por el desarrollo de trombosis arterial o venosa, y/o morbilidad durante el embarazo, asociado con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aFL) persistentemente positivos. En concreto, en el SAF son especialmente importante la presencia de tres aFL (anticoagulante lúpico -AL, anticuerpos anticardiolipina -aCL, o anticuerpos anti-beta2 glicoproteína - aβ2GPI). Se calcula que la prevalencia del SAF es inferior al 1% en la población general; y que la tasa de supervivencia a los 10 años tras el diagnóstico es del 80-90%. En este contexto, la estratificación de los/as pacientes mediante grupos de riesgo de desarrollar complicaciones del SAF en el futuro es un aspecto crucial para adoptar medidas de profilaxis primaria en esta población. Con el objetivo de identificar a los/as pacientes con SAF con alto riesgo trombótico y/o morbilidad durante el embarazo, evitar complicaciones futuras, así como el sobretratamiento asociado a éstas, se han desarrollado y comercializado pruebas de laboratorio para la determinación semicuantitativa de los anticuerpos contra el dominio I de la β2GPI IgG (aD1 IgG) por quimioluminiscencia (CLIA) in vitro.

Objetivo

El objetivo principal del presente informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria es evaluar la efectividad, el coste-efectividad y los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales de la incorporación de la determinación por CLIA de los aD1 IgG en la identificación de los/as pacientes con SAF con alto riesgo trombótico y/o morbilidad, durante el embarazo.

Metodología

Efectividad

Se realizó una revisión sistemática (RS) de la literatura publicada hasta septiembre de 2022 en las siguientes bases de datos: Medline, EMBASE y Cochrane. La estrategia de búsqueda exhaustiva desarrollada incluyó vocabulario controlado y términos en texto libre. La búsqueda se completó con el examen manual del listado bibliográfico de los artículos

incluidos, así como con la comprobación en Google Scholar de los estudios que citan a los estudios seleccionados.

Se seleccionaron estudios originales publicados en inglés o español que evaluaran la efectividad de la determinación por CLIA de los aD1 IgG en la identificación de los/as pacientes con SAF con alto riesgo trombótico y/o de morbilidad durante el embarazo. Se seleccionaron ensayos clínicos aleatorizados (ECA). En su defecto, se consideraron los ensayos clínicos no aleatorizados (ECnA) y los estudios observacionales con grupo control. En ausencia adicional de esta evidencia, se planteó realizar una evaluación únicamente de la validez diagnóstica de la prueba, para la cual se considerarían estudios de rendimiento diagnóstico y estudios longitudinales prospectivos y retrospectivos que desarrollen y/o validen modelos pronósticos.

Las medidas de resultado consideradas fueron: cambio en la decisión de tratamiento, estratificación del riesgo paciente, comorbilidad, eventos trombóticos, morbilidad y mortalidad de la madre, mortalidad prenatal, perinatal y postnatal, calidad de vida relacionada con la salud y otros resultados informados por los/as pacientes o experiencias del cuidado informadas por los/as pacientes. En caso de tener que recurrir a los estudios de rendimiento diagnóstico, se consideraron los siguientes tipos de resultados: sensibilidad, especificidad y área bajo la curva ROC (AUC).

Para evaluar el riesgo de sesgo de los ECA se consideró utilizar la herramienta RoB-2 (55) y para los estudios no aleatorizados la herramienta ROBINS-I (56), ambas desarrolladas por la Colaboración Cochrane. En caso de incluir estudios de pronóstico o rendimiento diagnóstico, el riesgo de sesgo de los estudios incluidos fue evaluado de acuerdo a la escala QUIPS o QUADAS-2, respectivamente.

Se realizó síntesis cuantitativa de los resultados mediante meta-análisis y se evaluó el riesgo de sesgo de publicación usando el programa estadístico STATA en su versión 17.

La evaluación de la calidad de la evidencia y la graduación de la fuerza de la recomendación se realizó siguiendo la metodología del grupo internacional de trabajo *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

Coste-efectividad

La búsqueda bibliográfica realizada para evaluar la efectividad, descrita anteriormente, incluyó también la búsqueda de evaluaciones económicas realizadas en paralelo a estudios primarios o consistentes en modelos económicos, que informasen de alguno de los siguientes resultados: ratio coste-efectividad incremental (RCEI), ratio coste-utilidad incremental,

costes expresados en unidades monetarias, beneficios expresados en años de vida ajustados por calidad (AVAC), años de vida ganados (AVG), unidades monetarias o cualquiera de las medidas de resultado citadas en el apartado de efectividad. Dos revisoras (economistas) realizaron la selección de las referencias identificadas. Se consideró utilizar el listado de criterios de Drummond et al. y la guía de recomendaciones de López-Bastida et al. para la valoración de la calidad metodológica de las evaluaciones económicas seleccionadas. Finalmente, se consideró realizar una síntesis narrativa de los resultados.

Además, se realizó un análisis de costes en el que se comparó una estrategia diagnóstica de SAF de alto riesgo trombótico y/o morbilidad durante el embarazo, consistente en la determinación por CLIA de los aD1 IgG, junto con los aFL clásicos, mediante el ensayo de veneno de víbora Russel diluido, el tiempo de tromboplastina parcial activada y el ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas, frente a la práctica clínica habitual en España (determinación de los aFL clásicos). Para ello, se diseñó un árbol de decisión con un horizonte temporal de 3 meses desde la perspectiva del SNS. Se incluyeron únicamente costes directos sanitarios (costes de las pruebas y del personal de laboratorio), expresados en euros de 2022 y sin aplicar tasa de descuento. La población diana fueron pacientes de 15 a 50 años con sospecha de SAF de alto riesgo. La incertidumbre en torno a los parámetros y la robustez de los resultados se evaluaron a través de análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico.

De forma adicional, se estimó el impacto presupuestario que la implantación de esta estrategia diagnóstica supondría para el SNS. El horizonte temporal de este análisis fue de tres años y se evaluó su sensibilidad ante variaciones en la población susceptible de iniciar el procedimiento diagnóstico y el coste del CLIA.

Aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales

El alcance de la evaluación de estos aspectos partió de la misma población, intervención y comparación descrita anteriormente para la evaluación de la efectividad y coste efectividad. Se realizaron búsquedas en las mismas bases de datos electrónicas. Se planteó la síntesis narrativa de los resultados teniendo en cuenta criterios de relevancia y coherencia de los resultados.

Resultados

Efectividad

No se localizaron ECA, ECnA, estudios observacionales con grupo control, ni estudios que validen modelos pronósticos que pudieran ser finalmente incluidos de acuerdo con los criterios de selección pre-establecidos.

Se seleccionaron doce estudios de rendimiento diagnóstico con un total de 3.570 pacientes reclutados, de los cuales 1.512 (42,25%) presentaron un diagnóstico de SAF y 1.140 (31,85%) de SAF de alto riesgo trombótico u obstétrico. El 34,25% de los/las pacientes presentó un evento trombótico (N= 1.226), mientras que el 21,39% de las mujeres desarrolló un evento obstétrico (N= 543).

En todos los estudios se realizó determinación por CLIA de los aD1, así como de los aFL clásicos para identificar a pacientes con SAF con alto riesgo trombótico y/o morbilidad en el caso de embarazo. Sin embargo, tan solo un estudio evaluó la determinación por CLIA de los aD1 IgG junto a la determinación de los aFL clásicos, mientras que el resto de los estudios evaluó la determinación por CLIA de los aD1 IgG de manera aislada.

Con la determinación por CLIA de los aD1 IgG junto a los aFL clásicos, para el punto de corte de 20 CU, se obtuvo una sensibilidad de 16% (IC95%: 11% a 21%; I^2 = NA; k= 1; n= 851) y 15% (IC95%: 9% a 22%; I^2 = NA; k= 1; n= 481), y una especificidad del 97% (IC95%: 11% a 21%; I^2 = NA; k= 1; n= 851) y del 94% (IC95%: 91% a 96%; I^2 = NA; k= 1; n= 481) para los eventos trombóticos y obstétricos, respectivamente.

Con la determinación por CLIA de los aD1 IgG de manera aislada para las manifestaciones trombóticas y obstétricas, los análisis mostraron una sensibilidad de 29% (IC95%: 18% a 41%; I^2 = 0%; k= 6; n= 1.545) y 48% (IC95%: 38% a 59%; I^2 = 0%; k= 3; n= 690); y una especificidad de 60% (IC95%: 38% a 79%; I^2 = 0%; k= 6; n= 1.545) y 72% (IC95%: 26% a 94%; I^2 = 95,30; k= 3; n= 690), respectivamente. El AUC se situó en el 34% (IC95%: 30% a 39%; I^2 = 0%; k= 6; n= 1.545) para los eventos trombóticos y 52% (IC95%: 47% a 56%; I^2 = 95,30; k= 3; n= 690) para los obstétricos.

No se detectó sesgo de publicación en los análisis realizados. La calidad global de la evidencia fue considerada baja.

Coste-efectividad

No se identificó ninguna evaluación económica que cumpliera los requisitos establecidos.

El análisis de costes puso de manifiesto que la estrategia evaluada (determinación de los aD1 IgG junto con los aFL clásicos) supone un mayor coste por paciente que la práctica clínica habitual en España (determinación de los aFL clásicos). El coste de estas se sitúa en 194,38 y 170,34 euros por paciente, respectivamente, y una diferencia incremental de 24,04 euros. Los análisis de sensibilidad confirmaron la robustez de los resultados del caso base.

Por su parte, la implementación de esta tecnología supondría un impacto presupuestario neto de 17,29 millones de euros, para el SNS en España, si se considera un horizonte temporal de tres años.

Aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales

No se identificó ningún estudio en el que se consideraran aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales relacionados con la tecnología evaluada.

Conclusiones

A partir de la RS sobre efectividad y coste-efectividad, la evaluación económica y el análisis de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales realizado para el presente informe de ETS, se pueden establecer las siguientes conclusiones sobre la incorporación de la determinación por CLIA de los aD1 IgG en la identificación de los/as pacientes con SAF con alto riesgo trombótico y/o morbilidad durante el embarazo:

- La mejor evidencia disponible para la efectividad proviene de 12 estudios (N= 3.572) de rendimiento diagnóstico. Solo un estudio comparó la determinación por CLIA de los aD1 IgG junto a la determinación de los aFL clásicos frente a la determinación únicamente de los aFL clásicos, mientras que el resto de los estudios evaluó la determinación por CLIA de los aD1 IgG de manera aislada. Esta evidencia permite establecer las siguientes conclusiones:

Determinación por CLIA de los aD1 IgG junto a la determinación de los aFL clásicos

- Para la identificación de pacientes con alto riesgo de eventos trombóticos, con un punto de corte de 20 CU, la determinación conjunta de los aD1 IgG con los aFL clásicos mostró una sensibilidad del 16% (134 de cada 1.000 pacientes evaluados son clasificados in-

correctamente como de bajo riesgo trombótico y de cada 160 pacientes con alto riesgo trombótico) y una especificidad del 97% (25 de cada 1.000 pacientes evaluados clasificados incorrectamente como alto riesgo trombótico y de cada 840 con bajo riesgo trombótico) (calidad de la evidencia: baja ⊕⊕⊖⊖).

- Para los eventos obstétricos, con un punto de corte de 20 CU, la determinación conjunta de los aD1 IgG con los aFL clásicos mostró una sensibilidad del 15% (140 de cada 1.000 pacientes evaluadas clasificadas incorrectamente como bajo riesgo obstétrico y de los 165 pacientes con alto riesgo obstétrico) y una especificidad del 94% (50 de cada 1.000 pacientes evaluadas clasificadas incorrectamente como alto riesgo obstétrico y de los 835 con bajo riesgo obstétrico) (calidad de la evidencia: baja ⊕⊕⊖⊖).

Determinación por CLIA de los aD1

- Con un punto de corte para la positividad de los aD1 IgG entre 13,80 y 32,40 CU, la sensibilidad y especificidad de la determinación por CLIA de los aD1 IgG de manera aislada para la identificación del alto riesgo de evento trombótico, es del 29% (114 de cada 1.000 pacientes evaluados clasificados incorrectamente como bajo riesgo trombótico y de los 160 pacientes con alto riesgo trombótico) y 60% (336 de cada 1.000 pacientes evaluados clasificados incorrectamente como alto riesgo trombótico y de los 840 con bajo riesgo trombótico), respectivamente (calidad de la evidencia: muy baja ⊕⊖⊖⊖).
- Con un punto de corte para la positividad de los aD1 IgG entre 14,20 y 32,40 CU, la sensibilidad y especificidad de la determinación por CLIA de los aD1 IgG de manera aislada para la identificación del alto riesgo de evento trombótico, es del 48% (86 de cada 1.000 pacientes evaluados clasificados incorrectamente como bajo riesgo obstétrico y de los 165 pacientes con alto riesgo obstétrico) y 72% (243 de cada 1.000 pacientes evaluados clasificados incorrectamente como alto como alto riesgo obstétrico y de los 835 pacientes con alto riesgo obstétrico y de los 835 pacientes con bajo riesgo obstétrico), respectivamente (calidad de la evidencia: muy baja ⊕⊖⊖⊖).
- No se identificó ninguna evaluación económica que cumpliera los requisitos establecidos.
- El análisis de costes muestra que, desde la perspectiva del SNS, la estrategia diagnóstica que incluye la identificación de los aD1 IgG, junto con los aFL clásicos, es más costosa que la práctica clínica habitual

(194,38 y 170,34 €/paciente, respectivamente), con una diferencia incremental de 24,04 € por paciente.

- El análisis de impacto presupuestario determina que la implantación de esta estrategia diagnóstica supondría un impacto presupuestario neto de 17,29 millones de euros para el SNS, si se considera un horizonte temporal de tres años.
- No se identificó evidencia sobre los aspectos ético, legal, organizacional, social y de perspectiva de pacientes relacionados con la implementación de la tecnología evaluada.
- No se identificó evidencia sobre el posible impacto ambiental generado por la fabricación, transporte, utilización y reciclaje o eliminación de la tecnología.

Palabras clave: Síndrome antifosfolipídico; Dominio I; anticuerpos anti-beta2 glicoproteína IgG; evento trombótico; evento obstétrico; diagnóstico; pronóstico; revisión sistemática

Executive Summary

Introduction

Antiphospholipid syndrome (APS) is a systemic autoimmune disorder of unknown etiology, characterized by the development of arterial or venous thrombosis, and/or morbidity during pregnancy, associated with the presence of persistently positive antiphospholipid antibodies (aPL). Specifically, in APS the presence of three lupus anticoagulant aPL (AL), anticardiolipin antibodies (aCL), or anti-beta2 glycoprotein antibodies (a β 2GPI) are especially important. It is estimated that the prevalence of APS is less than 1% in the general population and the 10-year survival rate after diagnosis is 80-90%. In this context, the stratification of patients in risk groups of developing APS complications in the future is a crucial aspect to adopt primary prophylaxis measures in this population. With the objective of identifying patients with APS with a high thrombotic risk and/or morbidity during pregnancy, avoiding future complications, as well as the over-treatment associated with these, assays have been developed and commercialized for the *in vitro* detection of anti-domain 1 β 2 glycoprotein I (aD1 IgG) antibodies by chemiluminescence (CLIA).

Objective

The main objective of this Health Technology Assessment report is to evaluate the effectiveness, cost-effectiveness and ethical, legal, organizational, social and **patient**, and environmental aspects of the incorporation of the detection of aD1 IgG by CLIA in the identification of patients with APS at high-risk of thrombosis or morbidity during pregnancy.

Methodology

Effectiveness

A systematic review (SR) of the literature published up to March 2021 was conducted in the following databases: Medline, EMBASE and Cochrane. A comprehensive search strategy was applied that included controlled vocabulary and free text terms. The search was completed with the manual examination of the bibliographic list of the included articles, as well as with the verification in Google Scholar of the studies citing the selected studies.

Original studies published in English or Spanish were selected that evaluated the effectiveness of the incorporation of the detection of aD1 IgG by CLIA in the identification of patients with APS at high-risk of thrombosis or morbidity during pregnancy. Randomized clinical trials (RCTs) were selected. Failing that, non-randomized clinical trials (non-RCTs) and observational studies with a control group were considered. In the additional absence of this evidence, prospective and retrospective longitudinal studies were considered that performed an evaluation of the diagnostic validity of the test and developed and/or validated prognostic models.

The outcome measures considered were: change in the treatment decision, patient risk stratification, comorbidity, thrombotic events, maternal morbidity and mortality, patient reported outcomes measures and patient reported experience measures. When diagnostic performance studies were included, the following outcome measures were considered: sensitivity, specificity and area under the curve (AUC).

The RoB-2 tool and the ROBINS-I tool were used to assess the risk of bias of the RCTs, non-RCTs and observational studies with a control group. The risk of bias of the prognostic or diagnostic studies was assessed according to the QUIPS or QUADAS-2 scale, respectively.

Quantitative synthesis of the results and publication bias analysis were performed by meta-analysis using version 17 of the statistical program STATA.

The evaluation of the quality of the evidence and the grading of the strength of the recommendation were carried out following the methodology of the international working group Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE).

Cost-effectiveness

An SR of cost-effectiveness studies was conducted from the search described above. Selection criteria included economic evaluations developed in parallel with primary studies and economic models. Outcome measures could be incremental cost-effectiveness ratio (ICER), incremental cost-utility ratio, costs expressed in monetary units, and benefits expressed in quality-adjusted life years (QALYs), life years gained (LY), monetary units, or any of the other measures selected in the effectiveness review. Two reviewers (economists) selected the identified references. The methodological quality was assessed with the list of criteria of Drummond et al. and the recommendation guide by López-Bastida et al. Finally, a narrative synthesis of the results was carried out.

In addition, a cost analysis evaluation was performed where a diagnostic strategy of APS for patients with a high risk of thrombus and/or

morbidity during pregnancy, consisting of the detection of aD1 IgG by CLIA, together with classical aPL criteria, using dilute Russell's viper venom time, activated partial thromboplastin time and enzyme linked immunosorbent assay was compared with usual clinical practice in Spain (the aPL panel test). A decision tree was designed to model the short term (three months), from the perspective of the National Health System (NHS), including direct health costs. The costs are expressed in 2021 euros, without applying a discount rate. The target population was patients between the ages of 15- 50 with suspected high-risk APS. A deterministic sensitivity analysis and a probabilistic sensitivity analysis were carried out to quantify the uncertainty surrounding the decision to be made.

As a complementary measure, a budget impact analysis was conducted to estimate the cost for the NHS of implanting this diagnostic strategy. This analysis was carried out for a time horizon of three years and its sensitivity to variations in the susceptible population of starting the procedure and the cost of CLIA.

Ethical, legal, organizational, social and patient, and environmental aspects

The scope of the evaluation of these aspects was based on the same population, intervention and comparison described above for the evaluation of the effectiveness and cost effectiveness. The same electronic databases were systematically searched for articles. A narrative synthesis of the results was planned, taking into account the criteria of relevance and coherence of the results.

Results

Effectiveness

No RCTs, non-RCTs, observational studies with a control group or studies that validate prognostic models were found that could be finally included according to the pre-established selection criteria. Therefore, diagnostic performance studies with an observational design were considered.

Twelve studies were included. In the 12 studies, a total of 3,570 patients were recruited, of which 1,512 (42.25%) presented a diagnosis of APS and 1,140 (31.85%) a diagnosis of APS with high thrombotic or obstetric risk. The overall prevalence rates of thrombotic and obstetric events were 34.25% (N= 1,226) and 21.39% (N= 543), respectively.

In all the studies, aD1 IgG determination by CLIA, as well the aPL criteria panel, to identify patients with APS at high-risk of thrombosis or morbidity during pregnancy were carried out. However, only one study

evaluated the detection of aD1 IgG by CLIA together with the aPL criteria panel, while the rest of the studies evaluated the detection of aD1 IgG by CLIA.

With the detection of aD1 IgG added to the criteria aPL criteria panel for thrombotic and obstetric manifestations, with a cut-off value of 20 CU, sensitivity ranged from 16% (95%CI: 11% to 21%; I^2 = NA; k = 1; n = 851) to 15% (95%CI: 9% to 22%; I^2 = NA; k = 1; n = 481), and specificity was 97% (95%CI: 11% to 21%; I^2 = NA; k = 1; n = 851) and 94% (95%CI: 91% to 96%; I^2 = NA; k = 1; n = 481) for thrombotic and obstetric events, respectively.

Regarding the diagnostic performance of the detection of aD1 IgG in isolation for thrombotic and obstetric manifestations, the sensitivity was 29% (95%CI: 18% to 41%; I^2 = 0%; k = 6; n = 1,545) and 48% (95%CI: 38% to 59%; I^2 = 0%; k = 3; n = 690); and specificity was 60% (95%CI: 38% a 79%; I^2 = 0%; k = 6; n = 1.545) and 72% (95%CI: 26% a 94%; I^2 = 95.30; k = 3; n = 690), respectively. The AUC was 34% (95%CI: 30% to 39%; %; I^2 = 0%; k = 6; n = 1,545) for thrombotic events and 52% (95%CI: 47% to 56%; I^2 = 95.30; k = 3; n = 690) for obstetric events.

No publication bias was detected in the analyzes performed. The overall quality of the evidence was considered low.

Cost-effectiveness

The SR did not identify any economic evaluation according to the pre-established selection criteria.

The cost analysis revealed that the strategy under evaluation here (determination of aD1 IgG by CLIA added to the aPL criteria panel) involves a higher cost per patient than the usual clinical practice in Spain (determination of the aPL criteria panel). The cost of the aforementioned stands at 194.38 and 170.34 euros per patient, respectively, and an incremental difference of 24.04 euros. Sensitivity analyzes confirmed the robustness of the base case results.

The estimates obtained in the budget impact analysis show that the incorporation of this technology in the NHS would mean an annual increase of approximately 17.29 million euros if a time horizon of three years is considered.

Ethical, legal, organizational, social and patient, and environmental aspects

The SR did not identify any study for the evaluation of ethical, legal, organizational, social and patient, and environmental aspects.

Conclusions

Based on the SR on effectiveness and cost-effectiveness, the economic evaluation and the analysis of the ethical, legal, organizational, social, patient-related and environmental aspects, carried out for this HTA report, the following conclusions can be established on the incorporation of the detection of aD1 IgG by CLIA in the identification of patients with APS at high-risk of thrombosis or morbidity during pregnancy:

- The following conclusions can be drawn from the best available evidence for effectiveness, which comes from 12 studies with a total of 3,572 included patients evaluating the diagnostic accuracy of the detection of aD1 IgG by CLIA. Only one study evaluated detection of aD1 IgG by CLIA added to the aPL criteria panel, while the rest of the studies evaluated the detection of aD1 IgG by CLIA:

aD1 IgG by CLIA together with the aPL criteria panel

- For the thrombotic events, with a cut-off value of 20 CU, the detection of aD1 along with the aPL criteria panel gives a sensitivity of 16% (134 of every 1,000 patients are incorrectly classified as low thrombotic risk and 160 patients with high thrombotic risk) and a specificity of 97% (25 out of 1,000 patients are incorrectly classified as high thrombotic risk and 840 as low thrombotic risk) (quality of evidence: low ⊕⊕⊖⊖).
- For the obstetric events, with a cut-off value of 20 CU, the detection of aD1 along with the aPL criteria panel gives a sensitivity of 15% (140 out of 1,000 patients are incorrectly classified as low obstetric risk and 165 patients with high obstetric risk) and a specificity of 94% (50 out of 1,000 patients are incorrectly classified as high obstetric risk and 835 as low obstetric risk) (quality of evidence: low ⊕⊕⊖⊖).

aD1 IgG determination by CLIA

- For the thrombotic events, with a cut-off value between 13.80 and 32.40 CU, the detection of aD1 shows a sensitivity of 29% (114 out of 1,000 patients are incorrectly classified as low thrombotic risk and 160 patients as high thrombotic risk) and a specificity of 60% (336 out of 1,000 patients are incorrectly classified as high thrombotic risk and 840 as low thrombotic risk) (quality of evidence: very low ⊕⊖⊖⊖).
- For the obstetric events, with a cut-off value between 14.20 and 32.40 CU, the detection of aD1 panel shows a sensitivity of 48%

(86 out of 1,000 patients are incorrectly classified as low obstetric risk and 165 patients as high obstetric risk) and a specificity of 72% (243 out of 1,000 patients are incorrectly classified as high obstetric risk and 835 as low obstetric risk) (quality of evidence: low $\oplus\oplus\oplus\oplus$).

- No economic evaluation was identified that met the pre-established selection criteria.
- The cost analysis conducted out for this report concludes that the strategy that includes the detection of aD1 IgG by CLIA added to the aPL criteria panel is more expensive than usual clinical practice (€194.38 and €170.34/patient, respectively), with an incremental difference of €24.04 per patient.
- The budget impact analysis shows that the adoption of the evaluated diagnostic strategy in all the NHS would imply a net budgetary impact of 17.29 million euros.
- No studies were identified on the evaluation of ethical, legal, organizational, social and patient aspects of the evaluated technology.
- No studies were identified on the environmental impact generated by the manufacture, transport, use, and recycling or elimination of the technology.

Key words: Antiphospholipid syndrome; Domain I; beta-2 glycoprotein 1 antibodies; thrombotic event; obstetric event; diagnosis; prognosis, systematic review.

I. Introducción

I.1. Problema de salud y uso actual de la tecnología

I.1.1. Síndrome antifosfolipídico

I.1.1.1. Definición

El síndrome antifosfolipídico (SAF), anteriormente conocido como síndrome anticardiolipina o síndrome de Hughes, es un trastorno autoinmune sistémico, de etiología desconocida, caracterizado por el desarrollo de episodios de trombosis arterial o venosa, y/o morbilidad durante el embarazo, asociado con la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos (aFL) en suero, persistentemente positivos [1].

Los aFL son un grupo de inmunoglobulinas (Ig), IgG, IgM e IgA, que se dirigen contra diferentes tipos de fosfolípidos y de proteínas de unión a fosfolípidos. Los aFL interfieren en el conjunto de mecanismos de coagulación-anticoagulación, dando lugar a procesos procoagulantes, proinflamatorios y acelerando el desarrollo de placas de ateroma en arterias periféricas y coronarias.

Históricamente, el SAF se categorizaba como SAF primario cuando éste se presentaba como una entidad única y ocurría de forma independiente a otras situaciones clínicas; o como SAF secundario, cuando se asociaba a enfermedades sistémicas autoinmunes, principalmente el lupus eritematoso sistémico (LES) [1]. Sin embargo, en 2006, el comité de actualización de los criterios de clasificación para el SAF, comúnmente denominados criterios de Sidney [1], desaconsejó el uso del término SAF “secundario”, debido a la ausencia de diferencias claras en las consecuencias clínicas entre el SAF primario y el SAF secundario y, en su lugar, recomendó documentar la coexistencia de enfermedades sistémicas autoinmunes [1].

El SAF seronegativo es una variante del SAF que hace referencia a la presencia de criterios clínicos propios del SAF y a la ausencia de persistencia en la positividad de los criterios de laboratorio. De forma excepcional se presenta una variante potencialmente mortal de SAF, denominada SAF catastrófico o síndrome de Asherson, caracterizada por múltiples trombosis de pequeños vasos, en ocasiones también en vasos

grandes, y/o vasculitis, que puede desembocar en un fallo multiorgánico en un breve período de tiempo [1,2].

I.1.1.2. Factores de riesgo

El principal factor de riesgo identificado para el desarrollo del SAF es el padecimiento de otras enfermedades autoinmunes, especialmente el LES [3,4].

Sin embargo, la identificación de factores de riesgo que puedan influir en el desencadenamiento de eventos tromboticos u obstétricos en pacientes con SAF resulta esencial para que se pueda llevar a cabo una prevención efectiva de éstos.

Así, se han establecido, como factores de riesgo de trombosis, la edad (>55 en hombres y >65 en mujeres) y la presencia de cualquiera de los siguientes factores: hipertensión, diabetes mellitus, colesterol LDL elevado o colesterol HDL bajo, tabaquismo, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura, índice de masa corporal ≥ 30 kg/m², microalbuminuria y tasa de filtrado glomerular estimada <60 ml/min/1,73 m². Además, son también factores de riesgo trombotico las trombofilias hereditarias, el uso de anticonceptivos orales, el síndrome nefrótico, la enfermedad oncológica, la inmovilización y la cirugía [1].

Por otra parte, numerosos estudios han analizado los factores de riesgo de las pacientes con SAF durante el embarazo debido al alto riesgo de sufrir complicaciones. Los factores precipitantes más importantes en estos casos son la positividad en los tres tipos de anticuerpos, del anticoagulante lúpico (AL), los anticuerpos anticardiolipina (aCL) y los anticuerpos anti-beta2 glicoproteína (a β 2GPI), (triple positividad) y disponer de un historial de eventos tromboticos previos al mismo [5]. La positividad en dos tipos de anticuerpos o la positividad del anticoagulante lúpico son factores de riesgo adicionales predictores de resultados adversos durante el embarazo [5].

I.1.1.3. Epidemiología

A nivel mundial, se estima que la prevalencia del SAF es inferior al 1% en la población general [1,6] y la incidencia anual es de dos nuevos casos por cada 100.000 habitantes [7,8]; siendo la tasa de supervivencia a los 10 años tras el diagnóstico del 80-90% [6]. La incidencia y la prevalencia del SAF es, al menos, tan común como la del LES [8]. El SAF catastrófico afecta a menos del 1% de todos los/as pacientes con SAF, y de forma predominante a personas jóvenes de ambos sexos y mujeres [9,10].

Las manifestaciones del SAF suelen ocurrir entre 15 y 50 años donde, como consecuencia del daño orgánico acumulado, aparecen pérdidas o limitaciones en el trabajo y en las actividades de la vida diaria, y disminución de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) [11–13].

I.1.1.4. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas más comunes del SAF son las complicaciones trombóticas y obstétricas. Adicionalmente, hay otras manifestaciones clínicas no incluidas en los criterios de clasificación del SAF. En la Tabla 1 se recogen los eventos más comunes.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas más comunes del SAF [1,6]		
Trombóticas (% sobre el total)	Obstétricas (% sobre el total)	Otras manifestaciones * (% sobre el total)
- Ictus (5,3) - Ataque isquémico transitorio (4,7) - Trombosis venosa profunda (4,3) - Tromboembolismo pulmonar (3,5)	- Prematuridad (48,2) - Restricción del crecimiento intrauterino (26,3) - Pérdida gestacional prematura[†] (16,5)	- Trombocitopenia (8,7) - Livedo reticularis (8,1) - Anemia hemolítica inmunitaria (4) - Engrosamiento/disfunción alveolar (4,6) - Epilepsia (3,2) - Úlceras cutáneas (3,1)
*no incluidas en los criterios de clasificación del SAF; †: <10 semanas; SAF: síndrome antifosfolípídico		

Los/as pacientes con SAF tienen una mayor recurrencia trombótica que los/as pacientes trombóticos sin SAF. Las tasas de recurrencia trombótica en los primeros cinco años después del primer episodio se encuentran alrededor de los 7,5/100 paciente/año y una primera recurrencia ocurre con frecuencia, en torno al 45% de las ocasiones, en pacientes que no se encuentran en tratamiento con anticoagulantes orales [14].

En cuanto a los eventos obstétricos, además de los que aparecen en la Tabla 1 pueden darse, aunque con menor frecuencia, pérdidas gestacionales tardías y preeclampsia/eclampsia [6,15].

Por otra parte, los/as pacientes con SAF en los que coexiste LES desarrollan con mayor frecuencia artralgias, artritis, leucopenia, anemia hemolítica autoinmune, livedo reticularis, epilepsia, trombosis glomerular e infarto de miocardio frente a los/as pacientes con SAF primario [6].

I.1.1.5. Diagnóstico y clasificación

I.1.1.5.1. Diagnóstico del síndrome antifosfolipídico

En la actualidad, el diagnóstico de SAF se basa en los criterios de Sapporo, consensuados en 1999 [16] y revisados en 2006 [1], cuando adoptaron la denominación de criterios de Sidney. De acuerdo a estos criterios, el diagnóstico definitivo de SAF requiere de la presencia de al menos un criterio clínico y uno de laboratorio [1]. En la Tabla 2 se resume los criterios clínicos y de laboratorio revisados empleados en el diagnóstico de SAF [1,17].

Tabla 2. Criterios revisados de diagnóstico del SAF	
Criterios clínicos	
• <i>Trombosis vascular</i>: uno o más episodios de trombosis arterial, venosa o de pequeño vaso en cualquier órgano o tejido del organismo, confirmado por pruebas de imagen apropiadas y/o análisis histopatológico (debiendo estar presente la trombosis sin evidencia de inflamación de pequeño vaso) • <i>Morbilidad durante el embarazo</i>: - Una o más muertes de un feto morfológicamente normal de al menos 10 semanas de gestación, con morfología normal del feto documentada mediante ecografía o examen directo del feto. - Uno o más partos prematuros de un neonato morfológicamente normal antes de la semana 34 de gestación debido a: 1) eclampsia o preeclampsia grave, o 2) características reconocibles de insuficiencia placentaria. - abortos espontáneos consecutivos antes de la semana 10 de gestación, habiendo descartado anomalías anatómicas y hormonales de la madre y anomalías cromosómicas tanto maternas como paternas.	
Criterios de laboratorio	
Se deben obtener resultados positivos en suero o plasma en dos o más ocasiones separadas al menos 12 semanas:	
• AL determinado de acuerdo con las recomendaciones de la <i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i>. • aCL tipo IgG y/o IgM medidos por ELISA a títulos medios o elevados (>40 GPL o MPL o > percentil 99). • a 2GPI tipo IgG y/o IgM medidos por ELISA a títulos medios o elevados (> percentil 99).	
aβ2GPI: Anticuerpos anti-beta2 glicoproteína; aCL: Anticuerpos anticardiolipina; AL: Anticoagulante lúpico; ELISA: Ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas	

El término SAF obstétrico (SAFO) se utiliza para referirse a aquellos casos de SAF en los que el criterio clínico no se corresponde con un evento trombótico, sino con morbilidad durante el embarazo.

I.1.1.5.2. Estratificación del riesgo de trombosis o complicaciones obstétricas

El perfil serológico de positividad inicial de los aFL es clave para estratificar el riesgo en el SAF. El número de determinaciones positivas y las posibles combinaciones de los tres aFL clásicos determinan la aparición posterior de eventos trombóticos y/o de complicaciones obstétricas [1,9,18]. La presencia aislada de aFL, independientemente de la existencia de criterios clínicos, incrementa el riesgo trombótico y constituye un factor de riesgo independiente para pacientes con LES [1]. Entre los distintos perfiles de anticuerpos, aquellos pacientes con positividad simple (siendo el AL negativo) y con doble positividad (siendo el AL negativo), presentan una menor probabilidad de desarrollar eventos trombóticos y/o complicaciones obstétricas [9,19].

Según las recomendaciones de la *European League Against Rheumatism* (EULAR) para el manejo del SAF, en adultos se consideran SAF de alto riesgo los siguientes perfiles serológicos: aquellos con positividad simple AL positivo en dos o más ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia; los que presentan doble positividad (cualquier combinación de positividad de AL, aCLy aβ2GPI) o los que presentan triple (los tres subtipos) positividad de aFL, o la presencia de títulos persistentemente altos de aFL [20]. Estos perfiles serológicos y su clasificación quedan reflejados en la Tabla 3.

La determinación precisa del perfil serológico es de gran relevancia, especialmente para la prevención de episodios trombóticos en personas portadoras de aFL sin manifestaciones clínicas previas de SAF. Así, en las recomendaciones de la EULAR se indica el uso de dosis bajas de ácido acetilsalicílico (AAS) (75-100mg diarios) en personas portadoras de aFL, que no han sufrido eventos trombóticos u obstétricos previos, pero que poseen un perfil serológico de alto riesgo [20].

Tabla 3. Clasificación de los perfiles serológicos de SAF según riesgo de eventos trombóticos y obstétricos			
Perfil serológico			Clasificación
AL	aCL	aβ2GPI	
+	+	+	SAF ↑
+	-	+	SAF ↑
+	+	-	SAF ↑
-	+	+	SAF ↑
+	-	-	SAF ↑
-	+	-	SAF
-	-	+	SAF
-	-	-	SAF
a 2GPI: anticuerpos anti-beta2 glicoproteína I; aCL: anticuerpos anticardiolipinas; aFL: anticuerpos antifosfolípidicos; AL: anticoagulante lúpico; SAF: síndrome antifosfolípido; SAF ↑: síndrome antifosfolípido de alto riesgo trombótico u obstétrico			

Se han propuesto otros perfiles, que podrían constituir SAF de alto riesgo en condiciones concretas, como la positividad persistente de aCL a títulos medio-altos (>40 unidades GPL U/mL o unidades MPL U/mL) en pacientes con LES [9,10].

Sin embargo, con el fin de identificar a los/as pacientes con un riesgo sustancial de complicaciones clínicas, se ha prestado especial interés en las últimas décadas a un subconjunto de aFL dirigido contra el dominio I de la β 2GPI (aD1) [21–24]. Existe evidencia sobre el papel de estos anticuerpos en la trombosis y la morbilidad del embarazo, lo que respalda la hipótesis de que son un subconjunto clínicamente relevante de los a β 2GPI asociados con el SAF [25–34]. También es importante señalar que la presencia de aD1 no parece ser transitoria cuando se detectan en SAF, sino que persiste 12 semanas después de la detección inicial, como exigen los criterios diagnósticos [1], lo que corrobora su implicación en el SAF [30,35]. Aun así, su patogenicidad sigue siendo tema de debate. De hecho, por un lado, parece que no todos los/as pacientes que presentan a β 2GPI desarrollan manifestaciones clínicas [36] y, por otro, los anticuerpos a β 2GPI y los aD1 están fuertemente correlacionados, por lo que no parece proporcionar más información que el panel clásico de anticuerpos analizados para el SAF (aCL, anti- β 2GPI y AL), especialmente en casos de triple positividad [27,30,33]. Además, su superioridad sobre las mediciones de autoanticuerpos anti- β 2GPI aún debe establecerse y es controvertida [25,37].

1.1.1.6. Manejo y tratamiento

Las recomendaciones actuales sobre el manejo y el tratamiento actual del SAF se resumen en la siguiente tabla.

Tabla 4. Recomendaciones de la EULAR para el manejo del SAF [20]	
Población	Recomendaciones
<i>SAF trombótico</i>	
Primera trombosis venosa	
PTV	Tratamiento con AVK (INR objetivo: 2-3)
PTV con buena adherencia a AVK que no alcanzan el INR objetivo	Considerar ACODs
PTV con contraindicaciones a AVK	
PTV no provocada	Continuar el tratamiento anticoagulante en el largo plazo
PTV provocada	Continuar tratamiento por una duración igual a la recomendada para pacientes sin SAF
Primera trombosis venosa + alto riesgo	
PTV + triple positividad en aFL	No debe usarse rivaroxaban

Tabla 4. Recomendaciones de la EULAR para el manejo del SAF [20]	
Población	Recomendaciones
PTV provocada + perfil de aFL de alto riesgo u otros factores de riesgo que indiquen posible recurrencia	Continuar el tratamiento anticoagulante en el largo plazo
Trombosis venosa recurrente (TVR)	
TVR en tratamiento con AVK	Considerar la investigación y educación sobre la adherencia a AVK y comprobar frecuentemente el INR
TVR que alcanzan el INR objetivo de 2-3	Considerar adición de AAS-DB, incrementar el objetivo de INR a 3-4 o cambiar a HBPM
Primera trombosis arterial (PTA)	
PTA	Tratamiento con AVK por encima de tratamiento con AAS-DB, con un INR objetivo de 2-3 o 3-4. Puede considerarse el tratamiento con AVK con un INR objetivo de 2-3 más AAS-DB. No se recomienda el uso de ACODs
PTA con triple positividad en aFL (SAF ↑)	No usar rivaroxabán, ni ACODs
Pacientes con trombosis arterial recurrente (TAR)	
TAR en tratamiento con AVK	Tras evaluar otras causas potenciales, pueden considerarse: un incremento en el INR objetivo a 3-4, la adición de AAS-DB o el cambio a HBPM
SAFO	
Mujeres con historial de 3 o más abortos espontáneos recurrentes o historial de pérdida del feto	Tratamiento con combinación de AAS-DB y HDP durante el embarazo
Mujeres con historial de parto <34 semanas debido a eclampsia, pre-eclampsia severa o insuficiencia placentaria	Tratamiento con AAS-DB o AAS-DB más HDP en función del perfil de riesgo individual
Mujeres tratadas con heparina en dosis profilácticas durante el embarazo	Considerar continuación de la heparina en dosis profilácticas durante 6 semanas tras el parto para reducir el riesgo de trombosis materna
Mujeres con complicaciones recurrentes a pesar de tratamiento con AAS-DB y heparina en dosis profilácticas	Considerar el incremento de HDP a HDT o la adición de HCQ o prednisona en dosis bajas en el primer trimestre
Mujeres con historial de SAF trombótico	Tratamiento con combinación de AAS-DB y HDT durante el embarazo
aFL: anticuerpos antifosfolipídicos; ACODs: anticoagulantes orales directos; HCQ: hidroxicloroquina; HDT: heparina en dosis terapéuticas; HDP: heparina en dosis profilácticas; INR: ratio internacional normalizado; AAS-DB: ácido acetilsalicílico a dosis bajas; HBPM: heparina de bajo peso molecular; PTV: Primera trombosis venosa; SAF: síndrome antifosfolipídico; TVR: Trombosis venosa recurrente; AVK: antagonistas de la vitamina K	

I.1.2. Uso actual de la tecnología

La determinación a través de ensayo por quimioluminiscencia (CLIA, por sus siglas en inglés *ChemiLuminescent Immuno Assay*) de los aD1 IgG se plantea pues, como medio de estratificación de riesgo en pacientes con SAF, constituyendo una tecnología complementaria a los criterios de clasificación de laboratorio y, por tanto, a la tecnología de uso actual. Esto se debe a que su manifestación se suele correlacionar con la detección de perfiles serológicos de triple positividad y está asociada a la aparición

de eventos tromboticos y de morbilidad en el embarazo [38].

Aun siendo así, actualmente, la confirmación de laboratorio para el diagnóstico de SAF se continúa realizando a través de la detección de los aFL incluidos en los criterios de clasificación (AL, aCL y a β 2GPI). La reducida disponibilidad de los CLIA para la determinación de los aD1 IgG, que no son del todo accesibles de forma rutinaria para muchos laboratorios dada su limitada comercialización, también constituye un factor que dificulta su uso [38].

La Sociedad Española de Reumatología (SER), en sus recomendaciones sobre diagnóstico, evaluación y tratamiento del SAF publicadas en 2020 [39] no recomienda la detección de los aFL no incluidos en los criterios de clasificación e informa de que si bien se ha postulado la detección de los aD1 IgG para la estratificación del riesgo trombotico de los/as pacientes con SAF, se necesitan aún más estudios para validar su efecto.

I.2. Descripción y características técnicas de la tecnología

I.2.1. Determinación de AL, aCL y/o a β 2GPI

La detección de los aFL clásicos ha ido evolucionando desde la década de los 70 del siglo pasado. A la detección del AL, iniciada en estudios acerca del LES [38,40] se le sumó, posteriormente, la de los aCL. La detección de los aCL se relacionó con la del AL y, por consiguiente, los niveles altos de aCL se correlacionaron con la aparición de trombosis [38,41]. Al comienzo de los años 90, finalmente, se determinaría como necesaria la presencia de otro aFL, los a β 2GPI, para que los aCL pudiesen interactuar con la cardiolipina [38,42]. Además de la detección de los aFL clásicos, con el fin de identificar a los/as pacientes con mayor riesgo de sufrir eventos tromboticos o complicaciones obstétricas, se ha prestado especial interés en las últimas décadas, a un subconjunto de aFL dirigido contra el aD1 [21–24,38].

Las técnicas de detección de estos aFL han ido evolucionando desde su concepción y primeros años de uso. A continuación, se describen las técnicas empleadas en la actualidad para la detección de cada uno de los aFL mencionados.

I.2.1.1. Determinación del AL

La versión más reciente de la guía de la *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) para la detección de AL recomienda la realización paralela de los ensayos del veneno de víbora de Russell diluido (dRVVT, por sus siglas en inglés) y del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) [38,43], siendo el primero de estos más específico y el segundo, más sensible para la detección del AL en el laboratorio.

Para ambas pruebas, los laboratorios determinan previamente, puntos de corte en base a los percentiles 99 o 97,5 de la muestra en función de si se pretende maximizar, respectivamente, la especificidad o la sensibilidad de la prueba [43].

I.2.1.2. Determinación de aCL y a 2GPI

Según la indicación de los criterios de clasificación de Sidney [1], los aCL y los a β 2GPI deben detectarse mediante ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA, por sus siglas en inglés). Sin embargo, en comunicaciones más recientes de la ISTH, se ha puesto de manifiesto la disponibilidad de otro tipo de ensayos para la detección de estos aCL [18]. Concretamente, técnicas como la citometría de flujo o el CLIA.

La cuantificación de los aCL se realiza en unidades GPL y MPL para IgG e IgM, respectivamente. Estas unidades expresan la cantidad en microgramos de los anticuerpos en un determinado volumen de suero [44]. Si bien era común emplear un punto de corte de 40 GPL/MPL, la ISTH actualmente recomienda calcular un punto de corte específico basado en el percentil 99 de una muestra de, al menos, 120 personas de la población general, o confirmar la validez del punto de corte establecido por el laboratorio fabricante de la prueba en, como mínimo, 20 donantes sanos locales para asegurar la comparabilidad con la población objetivo [38,45].

La cuantificación de los a β 2GPI se realiza en unidades definidas por los laboratorios fabricantes de las pruebas de detección. Según la ISTH, y teniendo en cuenta que la determinación de estos anticuerpos suele ser paralela a la de los aCL, el punto de corte debe obtenerse siguiendo el mismo método [38,45].

I.2.2. Anticuerpos IgG anti-Dominio I de la 2-glicoproteína

La β 2GPI está formada por cinco dominios homólogos. El dominio I porta

un epítopo críptico, G40-R43, que se considera el objetivo de anticuerpos clínicamente relevantes como los IgG aD1 (aD1 IgG) [38,46]. Estos anticuerpos pueden detectarse tanto a través de técnicas de ELISA como de CLIA [47]. La determinación semicuantitativa de los aD1 IgG por CLIA in vitro se ha hecho más accesible debido a la reciente comercialización de ensayos como el QUANTA Flash® b2GPI Domain 1 IgG [26] o el HemosIL AcuStar® [48]. Sin embargo, ninguna de las dos técnicas pretende reemplazar los ensayos de anticuerpos contra la molécula β 2GP1 completa.

Se ha teorizado sobre el hecho de que la detección por técnicas de ELISA podría medir más específicamente los aD1 IgG que se dirigen contra el epítopo G40-R43, mientras que en la detección por CLIA, los aD1 IgG también interaccionan con otros epítopos del dominio I [28,38]. No se ha alcanzado un consenso acerca de la utilidad de la detección de los aD1 IgG. Si bien está en entredicho su utilidad diagnóstica debido a los altos grados de correlación con otros anticuerpos, especialmente con los $\alpha\beta$ 2GPI IgG [27,28,49,50], su presencia conjunta con la triple positividad en los aFL clásicos, así como su relación con la aparición de eventos trombóticos le confiere un posible papel en la estratificación del riesgo en pacientes con SAF [27,28,30,49].

I.2.3. Marco regulatorio de la tecnología en España y situación actual de la tecnología en el Sistema Nacional de Salud

El Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización no detalla específicamente, como ocurre con otras técnicas o procedimientos, cada una de las pruebas diagnósticas de laboratorio que se contemplan y, por lo tanto, no recoge explícitamente aquellas dirigidas a la identificación de los/as pacientes con SAF con alto riesgo trombótico y/o morbilidad durante el embarazo. De manera genérica, en los anexos II y III de dicho decreto se encuentran incluidas las pruebas de laboratorio dentro de los procedimientos diagnósticos con acceso desde atención primaria y especializada.

Por otro lado, las Comunidades Autónomas, la Mutualidad General de Funcionarios Civiles del Estado (MUFACE), el Instituto Social de las Fuerzas Armadas (ISFAS), la Mutualidad General Judicial (MUGEJU) y el Instituto Nacional de Gestión Sanitaria (INGESA) son las responsables de facilitar el contenido de la cartera común en su ámbito de gestión, siempre

que se cumplan los criterios establecidos y exista una indicación clínica respaldada por el especialista médico correspondiente. Por tanto, las Comunidades Autónomas pueden facilitar aquellas pruebas que consideren más adecuadas en el marco de lo establecido en el citado Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre; siempre y cuando estas cumplan, además, los requisitos específicos y autorizaciones que se exige para su comercialización en España a este tipo de pruebas.

En la actualidad, desde el nuestro conocimiento, existen dos ensayos para la determinación semicuantitativa de los aD1 IgG por CLIA in vitro comercializados en España, por parte del Laboratorio Werfen: QUANTA Flash® b2GPI Domain 1 IgG [26] y HemosIL AcuStar® [48].

I.3. Justificación de la evaluación

Hasta ahora, los a β 2GPI solo se cuantificaban mediante ELISA [46,51,52]. Recientemente, se ha puesto a disposición un inmunoensayo comercial por CLIA para la detección de los aD1 mediante [30]. Mediante esta técnica se identifica un pequeño número de pacientes no identificados como de alto riesgo con los ensayos convencionales, pero que presentan manifestaciones clínicas de SAF. Es decir, esta nueva técnica aporta mayor sensibilidad y podría considerarse para la estratificación en función de su positividad, junto con la medida del resto de aFL clásicos. Se le consideraría, como una prueba adicional, posibilitando de esta manera disminuir la morbimortalidad relacionada con la profilaxis antitrombótica. Además, permitiría realizar todo el estudio de laboratorio con la misma muestra.

Sin embargo, es necesario valorar el balance beneficio/riesgo de la determinación por CLIA de los aD1 frente al panel clásico de anticuerpos analizados en el SAF, así como los costes asociados y/o la relación coste-efectividad en el contexto español.

Este informe surge a petición de la Comisión de prestaciones, aseguramiento y financiación (CPAF) en el proceso de identificación y priorización de necesidades de evaluación que se lleva a cabo para conformar el Plan de Trabajo Anual de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y prestaciones del SNS (RedETS).

II. Objetivos

El objetivo principal del presente informe de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) es evaluar los efectos de la incorporación de la determinación por CLIA de los aD1 en la identificación de los/as pacientes con SAF con alto riesgo trombótico y/o morbilidad durante el embarazo.

Los objetivos específicos son:

1. Revisar la bibliografía disponible sobre la efectividad de la determinación por CLIA de los aD1 para la identificación de los/as pacientes con SAF de alto riesgo trombótico y obstétrico, para reducir la morbimortalidad relacionada.
2. Revisar la bibliografía disponible sobre el coste-efectividad de la determinación por CLIA de los aD1 para la identificación de pacientes con SAF de alto riesgo trombótico y obstétrico.
3. Evaluar los costes y/o el coste-efectividad de este tratamiento frente a la práctica clínica habitual en España desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS).
4. Estimar el impacto presupuestario que supondría para el SNS la introducción de esta tecnología sanitaria en la cartera de servicios comunes.
5. Describir los aspectos éticos, de pacientes, sociales, médico-legales y organizacionales, así como el posible impacto ambiental relacionado con la determinación por CLIA de los aD1 para la identificación de los/as pacientes con SAF de alto riesgo trombótico y obstétrico, y explorar la experiencia, valores y preferencias que tienen los/as pacientes en cuanto al uso de esta tecnología.
6. Identificar las necesidades de investigación futura desde la perspectiva de los/as pacientes, profesionales sanitarios e investigadores sobre la determinación por CLIA de los aD1 para la identificación de los/as pacientes con SAF de alto riesgo trombótico y obstétrico.

El alcance de la evaluación es el siguiente:

Aspectos cubiertos

La población diana son personas con SAF de alto riesgo trombótico, así como mujeres gestantes con SAF de alto riesgo trombótico y de pérdida fetal.

Se contemplarán los aspectos relacionados con efectividad y costes, los aspectos éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales sobre la incorporación de la determinación por CLIA de los aD1 a los aFL clásicos (AL, aCLs y a β 2GPI) para la identificación de los/as pacientes con SAF y mayor riesgo trombótico y/u obstétrico.

El nivel asistencial de uso potencial de la tecnología es el ámbito de la atención especializada.

Aspectos no cubiertos

No se abordó la determinación por CLIA de los aD1 para otro fin que no sea la identificación de pacientes con SAF con alto riesgo trombótico y/u obstétrico.

Usuarios

El presente informe está dirigido a la CPAF y a los/as profesionales sanitarios/as y no sanitarios/as que tienen contacto directo o están involucrados/as en la toma de decisiones sobre el diagnóstico, el cuidado y la prevención de las complicaciones de pacientes con SAF: reumatología, hematología, inmunología, medicina interna, servicios de laboratorio, bioquímica y análisis clínicos, gestores sanitarios, así como a las personas con SAF.

II.1. Preguntas de investigación

Efectividad clínica

- ¿Cuál es la efectividad de la determinación por CLIA de los aD1 en la identificación de los/as pacientes con SAF con alto riesgo trombótico y/o morbilidad durante el embarazo?

Coste-efectividad

- ¿Es coste-efectivo el uso de la determinación por CLIA de los aD1 en la identificación de los/as pacientes con SAF con alto riesgo trombótico y/o morbilidad durante el embarazo?

Impacto presupuestario

- ¿Cuál es el impacto económico de la introducción de la determinación por CLIA de los aD1 en la prestación sanitaria del SNS para la identificación de los/as pacientes con SAF con alto riesgo trombótico y/o morbilidad durante el embarazo?

Aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales

- ¿La introducción de la determinación por CLIA de los aD1 en la identificación de los/as pacientes con SAF con alto riesgo trombótico y/o morbilidad durante el embarazo daría lugar a nuevos problemas éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales?

Necesidades de investigación futura

- ¿Cuáles son las líneas de investigación futura prioritarias sobre la determinación por CLIA de los aD1 en la identificación de los/as pacientes con SAF con alto riesgo trombótico y/o morbilidad durante el embarazo desde la perspectiva de los/las pacientes, profesionales sanitarios e investigadores?

III. Metodología

La realización del presente informe de ETS ha sido guiada por el manual metodológico HTA Core Model ® (versión 3.0) de la red EUnetHTA (European Network for Health Technology Assessment) [53] y la guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de ETS de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS [54].

Para abordar los objetivos del presente informe se realizó una revisión sistemática (RS) de la literatura disponible sobre la efectividad clínica y el coste-efectividad de la incorporación de la determinación por CLIA de los aD1 en la identificación de los/as pacientes con SAF de alto riesgo trombótico y obstétrico. También se realizó una evaluación económica sobre la incorporación de la determinación por CLIA de los aD1, frente a la práctica clínica habitual, desde la perspectiva del SNS y desde la perspectiva social, así como, un análisis del impacto presupuestario. Además, se realizó una revisión de la literatura sobre los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales relacionados con la tecnología. Por último, se identificaron las necesidades de investigación futuras en esta área, resultado de las RS de la literatura realizadas, incluyendo la perspectiva de profesionales sanitarios e investigadores.

III.1. Efectividad

Para la evaluación de la efectividad de la determinación por CLIA de los aD1 en la identificación de los/as pacientes con SAF con alto riesgo trombótico y/o morbilidad durante el embarazo, se realizó una RS de la literatura, de acuerdo con la metodología desarrollada por la colaboración Cochrane [55] y presentada siguiendo las directrices de la declaración PRISMA [56] (PROSPERO CRD42022346301).

El primer paso de esta RS consistió en elaborar un protocolo en el que se explicitó el objetivo de la revisión, los términos y restricciones a usar en la búsqueda, las bases de datos electrónicas a consultar, los criterios de selección de estudios y los procedimientos de síntesis de resultados a utilizar. Estos acuerdos adoptados a priori se exponen a continuación en detalle.

Inicialmente, con el propósito de localizar posibles RS previas u otros informes de ETS emitidos por otras agencias sobre el tema que

podieran proveer información de fondo de interés para nuestra revisión, se realizó una búsqueda preliminar en las siguientes bases de datos:

- Trip Database.
- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR).
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).
- Red Internacional de Agencias de Evaluación (INAHTA).

Asimismo, se consultó el registro internacional de protocolos de RS PROSPERO, así como *POP database*, la base de datos de proyectos planificados o en marcha por las agencias integrantes de EUnetHTA; para evitar en lo posible la duplicidad de esfuerzos.

Posteriormente, se realizó una identificación, evaluación y síntesis de estudios primarios.

III.1.1. Criterios de selección de estudios

Se seleccionaron estudios que evaluaron la capacidad de la determinación por CLIA de los aD1 para identificar a pacientes con SAF con alto riesgo trombótico y/o morbilidad durante el embarazo y que cumplieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Diseño de estudio

A priori se consideró incluir únicamente aquellos estudios con diseño de ensayo clínico aleatorizado (ECA).

Se excluyeron, por tanto, los siguientes tipos de publicaciones:

- Revisiones sistemáticas.
- Ensayos clínicos no aleatorizados (ECnA).
- Estudios observacionales longitudinales.
- Series de casos y casos aislados.
- Estudios transversales.
- Estudios en animales.
- Estudios in vitro.
- Revisiones narrativas, editoriales, cartas al editor y opiniones de expertos.

En caso de no encontrar ECA disponibles, se consideraron los ECnA y los estudios observacionales con grupo control. En ausencia adicional de esta evidencia, se planteó realizar una evaluación únicamente de la

validez diagnóstica de la prueba, para la cual se considerarían estudios de rendimiento diagnóstico y estudios longitudinales prospectivos y retrospectivos que desarrollen y/o validen modelos pronósticos.

Tipo de participantes

Se seleccionaron los estudios realizados en personas con sospecha de SAF de alto riesgo trombótico y/u obstétrico.

Los estudios que informaron resultados de una población mixta de la que un subgrupo cumplía nuestros criterios de inclusión se incluyeron si los resultados para este subgrupo se informaban de forma separada.

Intervención

Determinación por CLIA de los aD1 junto a la determinación de los aFL clásicos (AL, aCLs y a 2GPI).

En ausencia de esta evidencia, se incluirá la determinación por CLIA de los aD1 de manera aislada.

Comparación

Determinación de AL de acuerdo con las recomendaciones de la ISTH [38,43], y aCLs y a β 2GPI por cualquier método (ELISA, CLIA u otro).

Resultados

Se consideraron los estudios que informan alguno de los siguientes resultados:

- Cambio en la decisión de tratamiento.
- Estratificación del riesgo del paciente (umbrales).
- Comorbilidad.
- Eventos trombóticos.
- Morbilidad y mortalidad de la gestante.
- Mortalidad prenatal, perinatal y postnatal.
- CVRS.
- Otros resultados informados por los/as pacientes (PROMs, del inglés *Patient Reported Outcome Measures*) o experiencias del cuidado informadas por los/as pacientes (PREMs, del inglés *Patient Reported Experiences*).

En caso de tener que recurrir a los estudios de rendimiento diagnóstico, se consideraron los siguientes tipos de resultados:

- Rendimiento diagnóstico: tasa de identificación de pacientes con SAF con alto riesgo trombótico y/o morbilidad durante el embarazo.
 - Exactitud o precisión diagnóstica: sensibilidad, especificidad, falsos negativos (FN), falsos positivos (FP), valor predictivo positivo (VP+), valor predictivo negativo (VP-).

Tipo de publicación

Se incluyeron únicamente los estudios originales publicados completos. Por lo tanto, los resúmenes de congresos fueron excluidos.

Idioma de la publicación

Se incluyeron únicamente los estudios publicados en inglés y español.

Fecha de publicación

Sin límite.

III.1.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Con la finalidad de identificar aquellos estudios que cumplieran los criterios de selección preestablecidos, se realizaron búsquedas en las bases de datos electrónicas que se recogen en la siguiente tabla:

Tabla 5. Bases de datos bibliográficas consultadas			
Base de datos	Plataforma de acceso	Fecha de búsqueda	Fecha de última actualización
MEDLINE	Ovid	02/05/2022	31/09/22
EMBASE	Elsevier	02/05/2022	31/09/22
Cochrane	Wiley	29/04/2022	31/09/22

La estrategia de búsqueda utilizada se diseñó inicialmente para MEDLINE, combinando vocabulario controlado junto con término en texto libre en torno a los siguientes términos: *Antiphospholipid Syndrome*,

Antibodies Antiphospholipid y beta 2-Glycoprotein I. Esta estrategia fue posteriormente adaptada a las demás bases de datos consultadas. En el Anexo 1 del presente informe se puede consultar la estrategia de búsqueda empleada para cada una de las bases de datos consultadas. Las referencias bibliográficas obtenidas en cada base de datos se importaron a un archivo del programa *Reference Manager Edition Versión 10*© (Thomson Scientific, EE.UU.) para la eliminación de referencias duplicadas. Posteriormente, dicho archivo se exportó a una hoja de Microsoft Excel 2016 (*Microsoft Corporation*) donde se pudo completar la eliminación de referencias duplicadas y se realizó a continuación la selección de estudios.

La búsqueda de estudios publicados se complementó con la exploración de los listados de bibliografía de los estudios seleccionados y de las revisiones sistemáticas previas encontradas, así como con la comprobación en Google Scholar de los estudios que citan a los estudios seleccionados. Además, se creó un servicio de alertas de nuevas publicaciones en las bases de datos electrónicas consultadas, que se mantuvo activo hasta la fecha de cierre de la primera versión completa del informe (31/09/22).

Con el objetivo de localizar posibles estudios con diseño de ECA en fase de ejecución sobre la efectividad y el coste-efectividad de la determinación por CLIA de los aD1 en la identificación de los/as pacientes con SAF con alto riesgo trombótico, se consultó la plataforma de registros internacionales de ensayos clínicos (ICTRP) de la OMS y el registro del *National Institutes of Health* (NIH) (ClinicalTrials.gov) (fecha búsqueda 01/04/2022).

III.1.3. Proceso de selección de estudios

Cuatro revisores/as evaluaron de forma independiente y por duplicado los títulos, los resúmenes y las palabras clave de todos los estudios identificados como potencialmente relevantes a través de la búsqueda de la literatura.

Se obtuvo el artículo completo de todos aquellos estudios que parecían cumplir con los criterios de selección o en aquellos casos en los que no había información suficiente para tomar una decisión clara.

Los artículos fueron leídos exhaustivamente y a texto completo por dos revisores/as de forma independiente. Una vez finalizada esta lectura, se procedió a la puesta en común de resultados para determinar qué estudios serían finalmente incluidos en la presente RS. Cuando hubo duda o desacuerdo entre ambos/as revisores/as, se resolvió tras

discusión y cuando no hubo consenso se consultó con una tercera revisora. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados.

III.1.4. Proceso de extracción de datos

La extracción de datos de los estudios seleccionados fue llevada a cabo por cuatro revisores/as utilizando una hoja en formato Excel previamente diseñada.

Inicialmente se realizó una prueba piloto de extracción independiente por parte de los/las cuatro revisores/as con dos de los estudios para unificar criterios de extracción. A partir de ahí, la extracción de cada estudio fue llevada a cabo por dos revisores/as. Cuando hubo duda y/o desacuerdo entre revisores/as, se resolvió tras discusión y cuando no hubo consenso se consultó con la tercera revisora. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados.

La información extraída, de manera resumida, fue la relativa a la identificación del estudio (autores, fecha de publicación, país donde se realizó el estudio y financiación), diseño y metodología (objetivo, duración del estudio, características de los participantes, tamaño de la muestra, descripción de la intervención y el comparador, medidas de resultados evaluadas), resultados del estudio y conclusiones.

Cuando se identificaron diferentes publicaciones presumiblemente sobre la misma muestra de pacientes, se extrajeron los datos como si de un único estudio se tratara, para evitar la posible duplicación de resultados.

III.1.5. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios

Cuatro revisores/as, de forma independiente y por duplicado, realizaron la evaluación de las limitaciones metodológicas de los estudios seleccionados. Cuando hubo desacuerdo entre ambos/as se resolvió tras discusión y, cuando no hubo consenso, se consultó con una tercera revisora. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados.

Para evaluar el riesgo de sesgo de los ECA se consideró utilizar la herramienta RoB-2 [57] y para los estudios no aleatorizados la herramienta ROBINS-I [58], ambas desarrolladas por la Colaboración Cochrane.

En caso de incluir estudios de rendimiento diagnóstico, estos fueron evaluados utilizando la escala QUADAS-2 [59]. En esta escala se

consideran cuatro áreas fundamentales de evaluación: 1) La selección de los pacientes; 2) El test o prueba en estudio; 3) Los estándares de referencia; y 4) El flujo de los pacientes y el cronograma del estudio; que se aplica en las siguientes fases: 1) Resumen de la pregunta de investigación (pacientes, prueba diagnóstica, prueba de referencia, enfermedad o condición de salud que se estudia); 2) Adaptación de la escala al estudio en concreto que se analiza; 3) Diagrama de flujo de cada estudio, que permitirá evaluar el riesgo de sesgo de cada estudio e identificar el método de inclusión de los participantes; 4) Evaluación del riesgo de sesgo y aplicabilidad (¿qué información se proporciona para evaluar el riesgo de sesgo?, preguntas orientativas, valoración del riesgo de sesgo y aplicabilidad). Atendiendo a la clasificación de los mencionados criterios, los estudios se clasifican de manera global como de baja, moderada o alta probabilidad de sesgo. El instrumento completo se muestra en el Anexo 2.

En caso de incluir estudios que evalúen la presencia de los aD1 como factor pronóstico de SAF con alto riesgo trombótico y obstétrico, estos fueron evaluados utilizando la escala QUIPS [60]. La escala valora seis áreas: 1) La participación en el estudio; 2) Abandono del estudio; 3) Medición del factor pronóstico; 4) Medición del resultado; 5) Estudio de confusión; 6) Análisis e informes estadísticos. En función de las calificaciones para cada uno de los seis dominios, se determina la probabilidad de sesgo para cada estudio de manera general como alta, moderada o baja [60]. El instrumento completo se muestra en el Anexo 2.

III.1.6. Método de análisis y síntesis de los datos

Cuando los estudios fueron suficientemente homogéneos en términos de participantes, intervenciones y medidas de resultado, se ha realizado una síntesis cuantitativa o meta-análisis de los resultados. En caso contrario, la información recopilada fue resumida a través de una síntesis narrativa con ayuda de tablas.

Tras comprobar la homogeneidad metodológica en los estudios incluidos y con el fin de realizar los meta-análisis, se extrajeron los valores de sensibilidad y especificidad informados en cada estudio o se estimaron a partir de los datos a los que se tuvo acceso en cada caso. Se escogieron los valores de sensibilidad y especificidad para realizar el meta-análisis y no los valores predictivos, dado que estos últimos dependen de la prevalencia de la condición que se esté estudiando y podría existir demasiada variabilidad entre estudios.

Se incluyeron todos los datos de la tabla 2x2 de la determinación por CLIA de los aD1 junto a la determinación de los aFL clásicos de los artículos incluidos, en el programa estadístico Review Manager (RevMan) ([Computer program] versión 5.4.1. *The Cochrane Collaboration*, 2020), que calcula la sensibilidad y la especificidad con intervalos de confianza del 95% (IC95%). Adicionalmente, se incluyeron los datos los aD1 determinados de manera independiente. Cuando se dispuso de datos suficientes, se realizaron meta-análisis para estimar y comparar el rendimiento de las pruebas. Se exportaron los datos de RevMan 5 a STATA en su versión 17 para realizar los meta-análisis sobre los aD1 y los aFL clásicos siguiendo un modelo de efectos aleatorios bivalente, tal y como recomienda *The Cochrane Diagnostic Test Accuracy Working Group* [61], que parte de la asunción de que los *logit* de sensibilidad y especificidad siguen una distribución normal bivalente. En los casos en los que alguno de los estudios incluidos no presentó ningún caso verdadero positivo o ningún falso negativo se aplicó la corrección por continuidad.

La heterogeneidad estadística en los resultados del meta-análisis fue evaluada gráficamente presentando la sensibilidad y especificidad de cada estudio en un *forest plot*, así como mediante el test estadístico de heterogeneidad de la I^2 de Higgins et al. [62] para calcular el porcentaje de variabilidad debida a heterogeneidad entre estudios y no al azar.

El sesgo de publicación fue evaluado mediante el gráfico de asimetría de Deeks [63] y se consideró un nivel de significación del 0,05, por debajo del cual se sospechó de la existencia de sesgo de publicación.

El meta-análisis se realizó con ayuda del comando *midas* [64] del programa estadístico Stata en la versión 17.

De manera secundaria, se calculó la asociación de la presencia de positividad en los aD1 IgG con la presencia de manifestaciones clínicas, trombóticas y obstétricas. Para ello, se estimó las odds ratio (OR) y los intervalos de IC95% de las tres medidas de resultado, siguiendo el método del inverso de la varianza, utilizando el programa estadístico Revman. Se realizó meta-análisis de efectos fijos aleatorios.

La heterogeneidad estadística se evaluó mediante la representación gráfica de los efectos estimados y sus intervalos de confianza al 95% en un diagrama de bosque. Además, se utilizó el estadístico I^2 de Higgins [62].

El potencial sesgo de publicación fue evaluado mediante la inspección visual del diagrama de embudo, así como mediante el test de Egger [62], obtenidos mediante los comandos *metabias* y *metafunnel* en la versión 17 del programa estadístico STATA, respectivamente.

III.2. Coste-efectividad

Se realizó una RS de evaluaciones económicas siguiendo la misma metodología empleada para la RS de efectividad clínica.

III.2.1. Criterios de selección de estudios

Se previó la selección de estudios que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión recogidos a continuación:

Diseño de estudio:

Se consideraron las evaluaciones económicas completas en paralelo a estudios primarios o consistentes en modelos económicos: análisis coste-beneficio, coste-utilidad, coste-efectividad y minimización de costes. Asimismo, se consideró la posibilidad de incluir análisis coste-consecuencia y evaluaciones económicas parciales realizadas en España, dependiendo de la cantidad y calidad de las evaluaciones económicas identificadas

Se excluyeron, por tanto, evaluaciones económicas parciales foráneas.

Tipo de participantes

Mismo que en el apartado III.1.1. Criterios de selección de estudios.

Intervención

Misma que en el apartado III.1.1. Criterios de selección de estudios.

Comparación

Misma que en el apartado III.1.1. Criterios de selección de estudios.

Resultados

Se consideraron los estudios que informan alguno de los siguientes resultados: ratio coste-efectividad incremental (RCEI), ratio coste-utilidad incremental, coste de cada alternativa expresados en unidades monetarias, y beneficios de cada alternativa expresados en años de vida ajustados por calidad (AVAC), años de vida ganados (AVG), unidades

monetarias o cualquiera de las medidas de resultado citadas en el apartado de efectividad.

Tipo de publicación

Se incluyeron únicamente los estudios originales publicados completos o como informes de ETS. Por lo tanto, los resúmenes de congresos, editoriales, cartas al editor y los artículos de opinión fueron excluidos.

Idioma de la publicación

Se incluyeron únicamente los estudios publicados en inglés y español.

Fecha de publicación

Sin límite.

III.2.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

No se realizó una búsqueda independiente de evaluaciones económicas de la búsqueda general descrita anteriormente. Para más información sobre las fuentes de información y la estrategia de búsqueda consúltese el apartado III.1.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda.

III.2.3. Proceso de selección de estudios

El proceso de selección se describe en el apartado III.1.3. Proceso de selección de estudios. De forma complementaria a lo descrito allí, dos economistas revisaron los resultados de la búsqueda para asegurar que ningún estudio económico relevante fuera omitido de la selección.

III.2.4. Evaluación crítica de la calidad metodológica

Se previó la valoración de la calidad metodológica de los estudios incluidos mediante el instrumento o listado de criterios de Drummond [65] y la guía de recomendaciones de López-Bastida et al. [66] en caso de estudios españoles.

III.2.5. Proceso de extracción de datos y síntesis de los datos

Se previó extraer los datos de los estudios incluidos y realizar una síntesis narrativa con tabulación de resultados de forma similar a la descrita en los apartados III.1.5. Proceso de extracción de datos y III.1.6. Método de análisis y síntesis de los datos.

III.3. Análisis económico

III.3.1. Análisis de coste-efectividad

La evaluación económica respeta las recomendaciones de la guía para la realización de evaluaciones económicas en España de López-Bastida et al. [66]. Se construyó un modelo matemático siguiendo métodos y técnicas descritas en la bibliografía y aceptadas internacionalmente [67,68]. Se presentan métodos y resultados siguiendo los estándares de CHEERS (*Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards*) [69].

La RS de este informe, sobre efectividad clínica, identificó un único estudio que evaluara una estrategia diagnóstica de SAF de alto riesgo que incluyó la identificación de los aD1 IgG, junto con los aFL clásicos [28]. Por tanto, y dado que los resultados del estudio no muestran un incremento en términos de sensibilidad respecto a la estrategia basada en la detección únicamente de los aFL clásicos (práctica clínica habitual en España), el análisis económico de este informe está basado en un análisis de costes para España.

III.3.1.1. Alternativas en comparación

El diagnóstico de SAF de alto riesgo trombótico y/u obstétrico se determina mediante la identificación de determinados perfiles de los aFL. Esta identificación se ha venido realizando a través de pruebas como el dRVVT y el TTPa, para el AL, y la prueba ELISA para los aCL y β 2GPI. Sin embargo, se propone la detección adicional de los aD1 IgG, a través de CLIA. Por tanto, en esta evaluación económica se compararon los costes de dos estrategias diagnósticas de SAF de alto riesgo trombótico y/u obstétrico: la determinación por CLIA de los aD1 IgG, además de la identificación de los perfiles de alto riesgo de los aFL clásicos, mediante dRVVT, TTPa y ELISA frente al diagnóstico de SAF de alto riesgo bajo la

determinación de los perfiles de alto riesgo de los aFL mediante las pruebas dRVVT, TTPa y ELISA, siendo este la práctica clínica habitual en España.

No se ha considerado el escenario del diagnóstico de SAF mediante la detección única de los aD1 IgG, a través de CLIA, dado que iría en contra de los criterios vigentes para el diagnóstico del SAF [1], así como de las recomendaciones actuales de no realizar el diagnóstico a través de la detección de aFL no incluidos en los criterios de clasificación actuales [20,39]. Además, bajo este escenario tampoco se observa una mejora en el rendimiento diagnóstico respecto a la práctica habitual (ver Anexo 9).

III.3.1.2. Población

La población diana del presente análisis de costes está compuesta por individuos con sospecha de SAF de alto riesgo trombótico y/u obstétrico en disposición de realizarse pruebas para su diagnóstico, con edades comprendidas entre los 15 y 50 años, ya que este tipo de patologías suele aparecer en individuos en este intervalo de edad [70].

La sospecha de SAF aparece cuando un/a paciente presenta evidencia clínica previa de eventos trombóticos, complicaciones graves obstétricas, trombocitopenia persistente no filiada o LES, entre otras afecciones [70], lo que supone la solicitud de la determinación de los aFL por parte del personal sanitario.

III.3.1.3. Horizonte temporal

En este análisis de costes se utilizó un horizonte temporal de tres meses, que es lo que suponemos que dura el proceso diagnóstico, ya que la presencia de los anticuerpos debe confirmarse con una segunda realización de pruebas con, al menos, 12 semanas de diferencia [20,70]. No se considera más allá del procedimiento diagnóstico ya que los/as pacientes recibirán tratamiento para evitar recurrencias trombóticas y/u obstétricas independientemente de que se produzca o no diagnóstico. Es decir, ante la sospecha de SAF de alto riesgo se tratará al paciente como si lo tuviese. Dado que el horizonte temporal no supera el año, no se aplican tasas de descuento a costes.

III.3.1.4. Medidas de resultado

La principal medida de resultado es el coste por paciente de cada estrategia.

III.3.1.5. Perspectiva

El análisis se realizó desde la perspectiva del SNS, que considera únicamente los costes directos sanitarios (CDS) cubiertos por el SNS en España.

III.3.1.6. Medida de síntesis

Se presentan los resultados de coste por paciente para cada alternativa, así como el valor incremental.

El modelo y los análisis se implementaron con el software TreeAge Pro Healthcare 2022 (*TreeAge Pro 2022, R1.2. TreeAge Software, Williamstown, MA; software disponible en <http://www.treeage.com>.*)

III.3.1.7. Descripción del modelo

Descripción del árbol de decisión

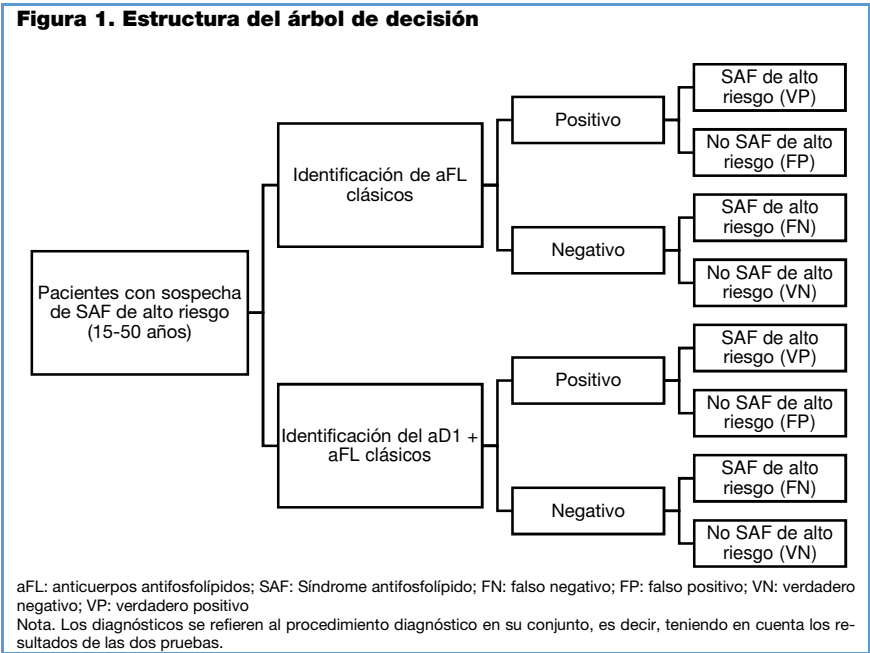
Con el fin de representar la práctica clínica habitual, el modelo se diseñó basándose en la guía clínica española de síndrome antifosfolípídico [70], las recomendaciones europeas para el manejo de esta enfermedad [20], y consultas a los expertos clínicos del equipo elaborador de este informe. Estos, además, validaron el modelo y su representación simplificada de la realidad (validación de apariencia del modelo).

Dado el corto horizonte temporal y las estrategias evaluadas, se optó por un árbol de decisión como modelo matemático para la evaluación económica.

Este árbol de decisión consta de dos ramas (Figura 1) que hacen referencia a cada alternativa en comparación. Los/as pacientes entran en el modelo cuando aparece la sospecha de la presencia de SAF de alto riesgo trombótico y/u obstétrico y se les solicita la realización de pruebas de laboratorio para la detección de los anticuerpos.

Para el procedimiento diagnóstico, se parte de un nodo de decisión que se divide entre las dos estrategias evaluadas. En ambas se realizan las pruebas en dos rondas: una primera inicial, seguida de una segunda confirmatoria. Solo se diagnostica al paciente con SAF de alto riesgo cuando en ambas rondas las pruebas son positivas, pudiendo ser un verdadero positivo o un falso positivo (diagnóstico incorrecto). Cuando se obtiene un negativo en SAF de alto riesgo, se puede tratar de un verdadero negativo o un falso negativo, es decir, que el diagnóstico sea negativo, pero que el paciente en realidad sí padezca SAF de alto riesgo.

Dado que los valores de sensibilidad y especificidad hacen referencia a la estrategia en su conjunto, es decir, incluyendo también la prueba confirmatoria, el modelo se ha simplificado como se observa en la Figura 1.



III.3.1.8. Parámetros y fuentes de información

La identificación de los valores de los parámetros del modelo se realizó a través de la RS y el MA de este informe y a partir de consultas a fuentes estadísticas y a la industria relacionada con la tecnología a evaluar.

Probabilidades

La sensibilidad y especificidad de las dos estrategias diagnósticas comparadas provienen de la RS de este informe. Dado que estas son distintas para eventos trombóticos u obstétricos, se ha elegido para la estrategia a evaluar los valores más altos, que, de acuerdo con el estudio de Yin et al [28], son los correspondientes a los eventos trombóticos (Anexo 9). Para ser consistentes con estos parámetros, la sensibilidad y especificidad de la práctica habitual se ha obtenido de este mismo estudio y para el mismo tipo de evento.

Además, la probabilidad de padecer SAF de alto riesgo procede de la incidencia de SAF de alto riesgo declarada en estudios previos [7,8].

La variación de estos parámetros no afecta a los resultados del modelo económico (costes por paciente de cada estrategia), por lo que no han sido variados en el análisis de sensibilidad.

Uso de recursos

La estrategia diagnóstica habitual incluye la realización de las pruebas dRVVT, TTPa y ELISA, mientras que en la estrategia a evaluar se considera, además de estas, la prueba CLIA. Todas las pruebas consideradas en las dos estrategias diagnósticas se realizan en un momento inicial y tras 12 semanas de diferencia.

Las pruebas son analizadas por el personal de laboratorio, quien debe invertir dos minutos por prueba y anticuerpo a detectar (un anticuerpo en las pruebas de CLIA, dRVVT, TTPa y dos anticuerpos en la prueba ELISA). Este dato sobre el tiempo invertido procede de la industria relacionada con la prueba por CLIA y se ha asumido el mismo valor para el resto (dRVVT, TTPa y ELISA). Este uso de recursos se ve duplicado dado que las pruebas se realizan en dos ocasiones durante el horizonte temporal.

Costes

Los CDS incluyen el coste de cada una de las pruebas y el coste del personal de laboratorio.

El coste unitario de las pruebas utilizadas en la práctica habitual se ha obtenido de la base de datos eSalud (Oblikue) [71], mientras que el coste de la prueba de quimioluminiscencia procede de la industria distribuidora de la tecnología en España. Este coste es por prueba y aFL a detectar.

Por su parte, para conocer el coste del personal de laboratorio se ha considerado el coste laboral por hora efectiva para la división *86 Actividades sanitarias* de la Clasificación Nacional de Actividades Económicas (CNAE)-09 [72]. Dado que el coste es trimestral y se observa una evolución creciente a lo largo del año, se ha estimado el promedio anual para 2021 (último año con datos para los cuatro trimestres), resultando en 30,60 €. Este se ha dividido por 60, para conocer el coste por minuto, y se ha multiplicado por el tiempo invertido por el personal en cada prueba.

Si se suman los costes de las pruebas realizadas en cada estrategia diagnóstica y los costes de personal de laboratorio relativos se obtiene el coste por paciente para cada alternativa.

No se consideran costes comunes entre alternativas, como el coste de la extracción de sangre (una misma extracción sirve para realizar todas las pruebas).

Los costes se expresaron en euros de 2022, y cuando fue necesario se ajustó por el índice de precios al consumo (IPC) mediante la herramienta de conversión de rentas del INE (<http://www.ine.es/calcula/>).

III.3.1.9. Análisis de sensibilidad

Los parámetros estimados para este modelo se obtuvieron de fuentes de información diversas y en algunos casos fue necesaria la utilización de supuestos. Esta forma de proceder da lugar a que exista incertidumbre sobre el valor exacto de cada parámetro y que esto afecte, a su vez, a la incertidumbre final del resultado. Para cuantificar esta incertidumbre se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos sobre el caso base con el objetivo de evaluar la robustez de los resultados obtenidos, tomando valores mínimos y/o máximos basados en datos publicados, o bien variando la media en $\pm 20\%$.

Además, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad probabilístico donde todos los parámetros se variaron al mismo tiempo. Para ello, se utilizaron distribuciones de probabilidad gamma, para los costes, y uniforme, para el uso de recursos, y se ejecutaron 100 simulaciones de Monte Carlo [67].

III.3.1.10. Validación del modelo

Se realizaron dos tipos de validación: validez de apariencia y validez interna [73]. No se realizaron la validación externa ni la validación predictiva debido a la falta de datos. Tampoco se pudo hacer la validez cruzada ya que, en el momento de la redacción de este informe, no existían evaluaciones económicas previas o análisis de costes para España que permitiesen comparar resultados. A continuación, se dan más detalles sobre la validación:

- Validez de apariencia: Inicialmente, antes de obtener resultados, se realizó una consulta por escrito con los expertos clínicos en los que se presentaba un primer borrador de la metodología del modelo, la estructura del modelo, los inputs y los supuestos asumidos en el modelo. A partir de dicha consulta, el modelo fue adaptado teniendo en cuenta los comentarios de los expertos. La

verosimilitud de los resultados fue valorada posteriormente, una vez se tuvo una primera versión de este informe.

- Validez interna: Durante la implementación del modelo se aplicaron métodos de identificación de errores. Una vez se tuvo una primera versión funcional del modelo, se aplicó, parcialmente, la lista de comprobación TECH - VER para la verificación y reducción de errores en modelos [74]. El análisis quedó documentado en el propio modelo y los errores identificados fueron corregidos. Además, el modelo se implementó también en Excel, corroborándose los resultados obtenidos con el software TreeAge.

III.3.2. Análisis de impacto presupuestario

Se realizó un análisis de impacto presupuestario con el fin de estimar el coste total al que tendría que hacer frente el SNS si se implementase la estrategia diagnóstica evaluada, es decir, aquella que incluye la determinación de los aD1 IgG, a través de CLIA, como prueba adicional en el diagnóstico del SAF de alto riesgo.

Las estimaciones de este análisis se refieren al impacto bruto del escenario actual en España, es decir, aquel en el que el diagnóstico de SAF de alto riesgo se realiza a partir de la detección de los aFL (AL, aCL y a 2GPI) mediante las pruebas dRVVT, TTPa y ELISA, y de un escenario hipotético donde, además de estas pruebas, se incluye la detección de los aD1 IgG a través de CLIA. A partir de las estimaciones de estos dos escenarios se calculó la diferencia o impacto presupuestario neto. El análisis se realizó a nivel nacional y por comunidades autónomas (CCAA).

El horizonte temporal comprende tres años y la perspectiva del análisis es la del SNS, por lo que solo se incluyeron los CDS relacionados con cada estrategia (coste de las pruebas y del personal de laboratorio), potencialmente generables en los tres primeros años de su implementación. Los costes se expresaron en euros de 2022 y no se les aplicó tasas de descuento, tal y como recomiendan las guías metodológicas [75].

La población diana se estimó a partir de la población residente, de 15 a 50 años, en España en 2022 y las proyecciones para 2023 y 2024. Teniendo en cuenta la prevalencia de SAF en la población general (1% [1,6], y los valores de sensibilidad (19,3%), especificidad (95,6%), VPP (65,62%) y VPN (73,14%) relativos a la práctica habitual (extraídos de un estudio [28] identificado en la RS de este informe), se estimó la población con sospecha de SAF de alto riesgo susceptibles de realizarse las pruebas en 2022. Para los años posteriores, en lugar de la prevalencia, se

aplicó la incidencia (dos nuevos casos por cada 100.000 habitantes [7,8]). El número de pacientes que se realizan las pruebas se multiplica por los CDS de cada estrategia, duplicándolo en todos los casos al ser necesaria una segunda prueba confirmatoria. Suponemos que el 100% de los/as pacientes se realizan las pruebas correspondientes a cada escenario.

Para el análisis por CCAA, se asume que la población diana se distribuye en la misma proporción que la población residente de 15 a 50 años en cada región, sobre el total nacional.

Se realizó un análisis de sensibilidad a nivel nacional, donde se varió la población diana (pacientes con sospecha de SAF del alto riesgo) a tres años y el coste de CLIA.

El análisis de impacto presupuestario se realizó en Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corporation).

III.4. Análisis de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales

Para la evaluación de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes relativos a la tecnología se ha adaptado el marco evaluativo del Core Model 3.0. de EUnetHTA [53], así como los criterios establecidos por la RedETS [76]. Se ha realizado una RS de la literatura científica existente. Para la evaluación de los aspectos ambientales relacionados con la tecnología evaluada, dominio no incluido en el mencionado marco, se amplió el alcance de la revisión para identificar y evaluar los artículos que pudieran contener información relevante sobre estos aspectos [76].

Asimismo, se contactó con la industria relacionada con la tecnología para solicitar datos relativos a los requerimientos de infraestructura, recursos humanos y formación necesarios, la implicaciones para el paciente y su impacto ambiental.

III.4.1. Alcance de la revisión

El alcance de la evaluación partió de la misma población, intervención y comparación consideradas en la evaluación de la efectividad y coste-efectividad.

Los aspectos éticos están relacionados con valores, moral, cultura y autonomía del paciente, balance de riesgos y beneficios, derechos humanos y dignidad.

Los aspectos legales recogen las leyes, normas, protección de datos y regulación de mercado relacionados con la tecnología a evaluar.

Los aspectos organizacionales analizan cómo impacta la tecnología en el proceso o flujo de trabajo, la planificación o implementación, las necesidades informativas y formativas, así como en la aceptabilidad por parte de los/as profesionales del sistema sanitario.

Los aspectos sociales y relacionados con los/as pacientes buscan recoger el impacto en la salud, la perspectiva de pacientes, las experiencias de la enfermedad/condición y del uso de la tecnología, las preferencias y medidas de resultado importantes para los/as pacientes, el auto-manejo del problema de salud, las necesidades de información y apoyo de los/as pacientes y la aceptabilidad de la tecnología.

Los aspectos ambientales incluyen el análisis de las huellas de carbono, hídrica y ecológica originadas por la tecnología durante su ciclo de vida completo (obtención de materias primas, fabricación, transporte, conservación, uso y gestión de los residuos).

III.4.2. Criterios de selección de estudios

Se consideraron revisiones sistemáticas de estudios con metodología cualitativa o mixta, metasíntesis de estudios cualitativos, metaetnografías, revisiones narrativas, revisiones realistas y estudios observacionales que cubriesen aspectos éticos, legales, organizativos, sociales /de pacientes y ambientales referentes a la población, intervención y comparación mencionadas. Se excluyeron cartas al editor, resúmenes de congresos, estudios en animales o estudios in vitro. Únicamente se incluyeron los documentos escritos en español e inglés.

III.4.3. Fuentes de información, estrategia de búsqueda y proceso de selección de estudios

No se realizó una búsqueda independiente para los aspectos éticos legales, organizacionales, de la perspectiva de pacientes y ambientales, de la búsqueda general descrita anteriormente. Para más información sobre las fuentes de información y la estrategia de búsqueda consúltese el apartado III.1.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda.

III.4.4. Proceso de extracción de datos, análisis y síntesis de los hallazgos

El proceso de selección se describe en el apartado III.1.3. Proceso de selección de estudios. De forma complementaria a lo descrito allí, dos investigadoras especialistas en el análisis de evidencia cualitativa, revisaron los resultados de la búsqueda para asegurarse de que no se quedaron excluidos estudios que aportaran evidencia cualitativa.

Respecto a la síntesis de los hallazgos, se previó extraer los datos relativos a la identificación del artículo (autoría, fecha de publicación, país donde se realizó el estudio, etc.), metodología (objetivo, diseño, características de las pruebas diagnósticas, características de los/las pacientes, valoración de la calidad) y resultados del estudio relevantes para este informe basados en las categorías y dominios del Core Model 3.0. De esta información, se preveía realizar un análisis temático de los resultados.

Se planteó evaluar las limitaciones metodológicas de los estudios con escalas específicas para cada tipo de estudio: las revisiones sistemáticas con la herramienta AMSTAR-2 [77], las narrativas con la escala SANRA [107] y los estudios cuantitativos y cualitativos con la escala *Mixed Methods Appraisal Tool* (MMAT) [78].

Con toda esta información, se preveía realizar una síntesis narrativa con un análisis temático de los resultados.

III.5. Evaluación de la calidad de la evidencia y formulación de recomendaciones

La evaluación de la calidad de la evidencia para la efectividad clínica se realizó siguiendo la metodología del grupo internacional de trabajo GRADE (del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) [79] y la guía para la elaboración de recomendaciones y criterios de uso adecuado de tecnologías sanitarias de la RedETS [80].

El sistema GRADE requiere que se clasifique la importancia de las medidas de resultado o desenlaces para una pregunta clínica determinada de acuerdo a cómo de relevantes son estos para hacer una recomendación. Los desenlaces se clasifican como críticos; importantes, pero no críticos; o no importantes para la toma de decisión. Si no existen estudios que midan el impacto de la prueba diagnóstica en los resultados importantes para el paciente o la población y, por tanto, para la toma de

decisiones clínicas, tal como acontece en el presente caso, los autores únicamente pueden centrarse en los estudios de precisión diagnóstica y hacer inferencias sobre el posible impacto en los resultados importantes para el paciente [81]. En esta última situación, la precisión diagnóstica se puede considerar un resultado subrogado de los beneficios y daños importantes para el paciente [82] y las recomendaciones sobre el uso de la prueba requieren inferencias acerca de las consecuencias de identificar falsamente pacientes como que tiene o no tiene la enfermedad.

Para la determinación de la calidad de la evidencia relativa a cada variable de resultado, además del diseño y la calidad metodológica de los estudios individuales, la metodología GRADE propone la evaluación de otros factores que influyen en la confianza en las estimaciones de los estudios (ver Anexo 3a). Se recomienda la consideración de los factores que pueden aumentar el nivel de evidencia sólo cuando no existen limitaciones metodológicas importantes en los estudios analizados.

Considerando una combinación de estos componentes, la calidad de la evidencia para cada variable crítica se clasifica como alta, moderada, baja o muy baja (ver Anexo 3b).

Se elaboró una tabla de perfil de evidencia mediante la versión gratuita del programa GRADEpro con las medidas de resultado consideradas críticas (o los resultados subrogados en su defecto).

La formulación y graduación de la fuerza de las recomendaciones emitidas se realizó también de acuerdo a la metodología desarrollada por el grupo GRADE [79]. Para establecer la fuerza de las recomendaciones con esta metodología no solo se tiene en cuenta la calidad de la evidencia, sino que se efectúa una ponderación entre los beneficios potenciales de la intervención y sus riesgos y se consideran otros factores como los valores y preferencias de los/as pacientes, sus costes, su aplicabilidad en la población a tratar y su aceptabilidad por parte de las partes interesadas. Las recomendaciones emitidas se clasifican en dos grados: fuerte (a favor o en contra de la intervención) o débil/condicional (a favor o en contra de la intervención) (ver Anexo 3c).

El grupo de trabajo acordó los juicios de los mencionados factores, utilizando para ello el marco de la evidencia a la decisión (EtD) para las recomendaciones desarrollado por GRADE (disponible en: <https://grade.pro.org/>).

III.6. Necesidades de investigación e identificación de medidas de resultado estándares

Este apartado tiene como objetivo: 1) identificar las necesidades de investigación actuales, es decir, las áreas de incertidumbre que requieren de más investigación por no disponer de evidencia científica e; 2) identificar las medidas de resultado consideradas como estándares o necesarias para medir de manera adecuada el efecto de la determinación por CLIA de los aD1 en la identificación de los/as pacientes con SAF con alto riesgo trombótico y obstétrico. Para llevar a cabo estos objetivos se realizaron las siguientes actividades:

III.6.1. Análisis de las necesidades de investigación identificadas en las RS realizadas para el presente informe

A lo largo del proceso de evaluación de efectividad y coste- efectividad y de los aspectos éticos, de pacientes, sociales, legales, organizacionales y ambientales, se identificaron las áreas de incertidumbre que requieren de más investigación.

III.6.2. Revisión de estudios específicos sobre necesidades de investigación y medidas de resultado estándares

Se realizó una revisión de los estudios identificados en la base de datos *James Lind Alliance* (JLA) que incluye estudios específicos sobre necesidades de investigación. Para identificar las medidas de resultados estándares se acudió a las bases de datos específicas: a) *Core Outcome Measures in Effectiveness Trials* (COMET) y b) *International Consortium for Health Outcomes Measurement* (ICHOM) *Standards Sets* (ver Tabla 6).

La consulta a las fuentes específicas de información JLA, COMET y ICHOM se realizó utilizando los términos de búsqueda *antiphospholipid syndrome*, *antibodies antiphospholipid*, *beta 2-glycoprotein I*, *stillbirth*, *miscarriage*, *venous thromboembolism* y *arterial thromboembolism*.

Tabla 6. Bases de datos bibliográficas consultadas. Necesidades de investigación e identificación de medias de resultado estándares		
Base de datos	Plataforma de acceso	Periodo de búsqueda
JLA	http://www.jla.nihr.ac.uk/	23/09/2022
COMET	http://www.comet-initiative.org/	23/09/2022
ICHOM	https://www.ichom.org/	23/09/2022

III.6.2.1. Alcance de la revisión

La revisión se centró en identificar las necesidades de investigación actuales desde el punto de vista de los agentes implicados (pacientes/familiares, profesionales sanitarios, investigadores y gestores sanitarios) e identificar medidas de resultados estándares, sobre la determinación de anticuerpos en pacientes con alto riesgo trombótico y obstétrico, ya que no se encontraron estudios específicos sobre la determinación por CLIA de los aD1.

III.6.2.2. Criterios de selección de estudios

Para la identificación de necesidades de investigación y medidas de resultados estándares, se incluyeron únicamente los estudios publicados en inglés y español, tanto primarios como secundarios, que cubriesen específicamente estos aspectos referentes a la población, intervención y comparación mencionada.

Se excluyeron resúmenes de congresos, estudios en animales o estudios in vitro.

III.6.2.3. Proceso de selección de estudios, extracción de datos y síntesis de los hallazgos

La selección de estudios y extracción de datos fue realizada por una revisora a partir de la lectura de los títulos y resúmenes en primer lugar y, posteriormente, del texto completo de los estudios localizado a través de la búsqueda de la literatura. Las dudas se consultaron con otra revisora.

Se realizó una síntesis narrativa de los principales hallazgos encontrados y una breve descripción de las características de los estudios (autor principal, año, objetivo, diseño y población).

III.7. Estimación fecha de actualización del informe

En el marco actual del funcionamiento de RedETS, la fecha de actualización de cada informe de ETS se establece ocasionalmente y de forma individualizada a partir de la valoración conjunta entre las agencias evaluadoras, que proponen una fecha razonable de forma procedimentalmente no establecida aún; y la Secretaría de RedETS, que señala el grado de necesidad/prioridad política. Este informe de RedETS propone una posible fecha de actualización, a partir de la consideración de criterios específicos; lo que permite una aproximación transparente y reproducible. Este ejercicio es especialmente relevante cuando, haciendo uso de la terminología GRADE, las conclusiones no permiten elaborar una recomendación, por requerirse de investigación adicional (recomendación para el uso únicamente en investigación); o la recomendación propuesta no es fuerte, independientemente de que su sentido sea favorable o desfavorable.

Los criterios concretos que, en este informe, serán utilizados por el equipo evaluador para proponer una fecha de actualización pertinente, incluyen el ritmo de publicaciones observado durante los últimos años del período revisado y las fechas de publicación anunciadas por los posibles estudios en curso (Anexo 4). Otros criterios complementarios, más difícilmente predecibles, y que quedan fuera del ámbito de actuaciones del evaluador, incluyen: 1) los cambios en los precios de las tecnologías o en los costes operativos, a propósito de cambios organizativos mediados por las TICs o por la reorganización funcional, que obligarían a actualizar tanto el análisis coste-efectividad, como los impactos presupuestario y organizativo; 2) cambios en la situación epidemiológica, expresados por las variaciones en la prevalencia o mortalidad, que impactarían en los costes tanto por incrementar el número de usuarios como la utilización más intensa de los recursos sanitarios; además de 3) los posibles cambios en las indicaciones clínicas.

III.8. Participación de grupos de interés

III.8.1. Participación de los/as pacientes

La implicación de las personas afectadas por la tecnología evaluada y su comparador se planteó desde el inicio del proceso de evaluación con el

objetivo de que pudieran realizar aportaciones sobre los aspectos relevantes para ellas de acuerdo al manual metodológico de RedETS para la participación de pacientes en ETS [83,84].

Se hizo una llamada a la participación a la Asociación Española Síndrome Antifosfolipídico, que respondió afirmativamente y designó a su representante en el grupo de trabajo. Esta persona revisó el protocolo de trabajo aportando sus experiencias, valores y preferencias sobre la determinación por CLIA de los aD1 en la identificación de las personas con SAF con alto riesgo trombótico y/o de morbilidad durante el embarazo, pudo aportar información sobre necesidades de investigación desde su perspectiva, revisó el borrador del presente informe final en su estado preliminar, participó en la emisión de juicios de los factores evaluados en el marco EtD y, finalmente, contribuyó a la elaboración del resumen del informe en lenguaje no especializado.

III.8.2. Participación de los/as profesionales sanitarios/as

Complementariamente, se difundió el propósito de realizar este informe entre las sociedades científicas cuya actividad profesional tuviera relación con la tecnología a evaluar y/o el problema de salud. Se invitó a participar a las siguientes sociedades científicas profesionales: Asociación Española del Laboratorio Clínico (AEFA), Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), Sociedad Española de Inmunología (SEI), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC^{ML}) y la Sociedad Española de Reumatología (SER). Por parte de AEFA, SEHH y SER no se obtuvo respuesta.

Los/as profesionales propuestos por SEI, SEMI y SEQCML fueron invitados a revisar el protocolo, aportar información adicional, participar en el procedimiento de identificación de necesidades de investigación y, finalmente, revisar el borrador completo del presente informe final en su estado preliminar.

III.8.3. Participación de la industria

La comunicación de la realización de este informe también se difundió hacia la industria a través de la Federación Española de Empresas de Tecnología Sanitaria (FENIN). Adicionalmente, se estableció contacto directo con el Laboratorio Werfen, compañía que comercializa en España

los ensayos para la determinación semicuantitativa de los aD1 IgG por CLIA in vitro.

En los estadios iniciales del proceso evaluativo, la empresa pudo realizar una comprobación de datos del protocolo y aportar información adicional de interés (estudios no publicados, costes, etc.). Durante la realización del informe el Laboratorio Werfen facilitó información que fue utilizada en la estimación de costes. Asimismo facilitaron datos sobre los requerimientos de infraestructura y formación, implicaciones para el paciente e impacto ambiental de la tecnología que fue empleada para la descripción de los aspectos organizativos, de pacientes y ambientales de la tecnología. Posteriormente, pudieron efectuar alegaciones al informe final, tras su envío a revisión externa (ver anexo 5).

III.9. Revisión externa

El presente informe, una vez finalizado y antes de su publicación, también se sometió a un proceso de revisión crítica por parte de reconocidos/as expertos/as en el tema para asegurar su calidad, precisión y validez. A los/las revisores/as se les solicitó que aportaran todas aquellas sugerencias de modificaciones que consideraran oportunos, debiendo estar sustentados en evidencia científica y acompañados de la bibliografía correspondiente. Los comentarios recibidos fueron valorados por el equipo autor del informe y estas valoraciones fueron remitidas a los/as revisores/as con las debidas respuestas y justificaciones (ver Anexo 5).

IV. Resultados

IV.1. Efectividad

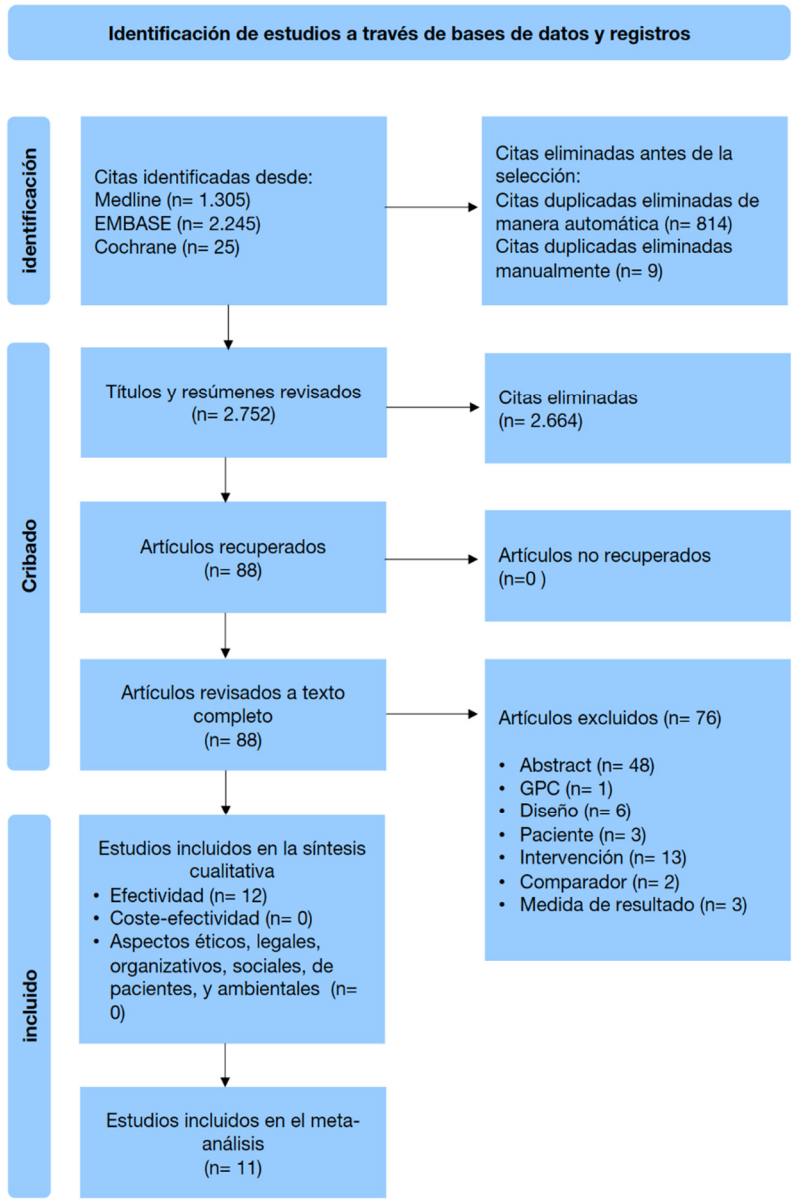
IV.1.1. Resultado de la búsqueda bibliográfica

En la búsqueda preliminar no se localizaron RS ni informes de ETS previos que cubriesen el objetivo del presente informe. La consulta en todas las bases de datos electrónicas produjo 2752 referencias, una vez eliminados las duplicadas (ver Figura 2). En el análisis por títulos y abstracts, se seleccionaron 88 artículos potencialmente relevantes para ser analizados en detalle a texto completo. Al aplicar los criterios de selección preestablecidos, 76 fueron excluidos. Si bien muchos de estos artículos fueron excluidos por no cumplir con más de un criterio de selección, en el Anexo 6, donde aparecen listados, se muestra la razón principal para su exclusión en términos de diseño de estudio, participantes, intervención, comparador, medidas de resultado informadas, idioma o tipo de publicación.

En el examen manual de los listados de bibliografía de los estudios seleccionados, así como con la comprobación en Google Scholar de los estudios que citan a los estudios seleccionados, no se localizaron estudios adicionales. Por tanto, la selección final para la evaluación de efectividad de la determinación por CLIA de los aD1 en la identificación de los/as pacientes con SAF con alto riesgo trombótico y/o morbilidad durante el embarazo consiste en 12 estudios [26–28,30,34,48–50,85–88], 11 de los cuales pudieron ser incluidos en los meta-análisis [26–28,30,34,49,50,85–88].

En los registros consultados, no se encontraron estudios que cumplieran los criterios de selección preestablecidos en fase de ejecución.

Figura 2. Diagrama de flujo del proceso de búsqueda y selección de estudios. Efectividad, coste-efectividad



IV.1.2. Características de los estudios

Los 12 estudios seleccionados fueron publicados entre los años 2014 y 2020. Tres fueron realizados en China [28,34,85], tres en Italia [26,30,48], dos en Polonia [27,49], uno en Brasil [86], uno en España [87], uno en Francia [88] y uno en Holanda, Reino Unido, Francia, Rusia y Bélgica [28].

A continuación, se describen las principales características de los estudios seleccionados. Estas se muestran resumidas en la Tabla 7. Para más información de cada uno de los estudios pueden consultarse las tablas de evidencia recogidas en el Anexo 7.

IV.1.2.1. Diseño de los estudios

No se localizaron ECA, ECnA ni estudios observacionales longitudinales prospectivos con grupo control, por lo que los estudios incluidos se restringen a estudios de rendimiento diagnóstico. Siete de los estudios incluidos tiene un diseño observacional de cohortes, cinco de estos con un reclutamiento prospectivo y dos con un reclutamiento retrospectivo. Los cinco estudios restantes son estudios de casos y controles.

Tabla 7. Principales características de los estudios incluidos. Efectividad

Estudio	País	Industria	Diseño	Método determinación de aD1	Momento	Método determinación de aFL clásicos	Medida de resultado	
							S/E	AUC
Chighizola, 2018 [26]	Italia	No	EO caso y controles	QUANTA Flash® β 2GPI domain I assay (Inova Diagnostics) en la plataforma ACL AcuStar®	Al inicio del embarazo	aCLs y a β 2GPI: métodos ELISA internos AL: pautas de la <i>International Society on Thrombosis</i>	No	No
De Craemer, 2016 [27]	Polonia	Sí	EO retrospectivo	QUANTA Flash® β 2GPI domain I assay (Inova Diagnostics)	09/2009-12/2014	aCLs y a β 2GPI: HemosIL AcuStar® (Instrumentation Laboratories) AL: pautas de la <i>International Society on Thrombosis</i> - STAR Evolution® Coagulation Analyzer (Diagnostics Stago, Asnières, France)	Sí	Sí
Guo, 2019 [34]	China	No	EO prospectivo	QUANTA Flash® β 2GPI domain I assay (Inova Diagnostics)	01/ 2015-12/ 2016	aCLs y a β 2GPI: QUANTA Flash® assays (Inova Diagnostics) AL: pautas de la <i>International Society on Thrombosis</i>	Sí	Sí
Iwaniec, 2017 [49]	Polonia	Sí	EO prospectivo	QUANTA Flash® β 2GPI domain I assay (Inova Diagnostics)	NI	aCLs y a β 2GPI: QUANTA Flash® assays (Inova Diagnostics) AL: pautas de la <i>International Society on Thrombosis</i>	sí	sí
Litvinova, 2018 [88]	Francia	No	EO prospectivo	QUANTA Flash® β 2GPI domain I assay (Inova Diagnostics) en un instrumento BIO-FLASH®	09/2015-05/2017	aCLs y a β 2GPI: ELISA - Cardiolisa (Theradiag, Croissy-Beaubourg, France) y QUANTA Lite® ELISA β 2GPI IgG (Inova Diagnostics Werfen, Les Lilas, France), respectivamente. AL: pautas de la <i>International Society on Thrombosis</i>	Sí	Sí
Liu, 2020 [85]	China	Sí	EO retrospectivo	QUANTA Flash® β 2GPI domain I assay (Inova Diagnostics) en un instrumento BIO FLASH® (Biokit s.a., Barcelona, Spain)	En el diagnóstico	aCLs y a β 2GPI: ELISA - QUANTA Lite® (Inova Diagnostics, Inc., San Diego, CA, USA) AL: pautas de la <i>International Society on Thrombosis</i>	Sí	Sí
Meneghel, 2015 [48]	Italia	No	EO casos y controles	HemosIL AcuStar® (Instrumentation Laboratory, IL, Bedford, MA, EE. UU.)	NI	aCLs y a β 2GPI: HemosIL AcuStar®(Instrumentation Laboratory, IL, Bedford, MA, EE. UU.) y con métodos ELISA internos	No	No

						AL: pautas de la <i>International Society on Thrombosis</i>		
Mondejar, 2014 [87]	España	Sí	EO casos y controles	QUANTA Flash® β 2GPI domain I assay (Inova Diagnostics)	NI	aCLs y $\alpha\beta$ 2GPI: QUANTA Flash® assays for IgG and IgM (all INOVA Diagnostics, CA, USA) y QUANTA Lite® (ELISA, INOVA Diagnostics, CA, USA). AL: pautas de la <i>International Society on Thrombosis</i>	Sí	Sí
Nascimento, 2020 [86]	Brasil	Sí	EO prospectivo	QUANTA Flash® β 2GPI domain I assay (Inova Diagnostics)	05/2013-10/2014	aCL y $\alpha\beta$ 2GPI de isotipoS IgG/IgM determinados por ELISA AL: pautas de la <i>International Society on Thrombosis</i>	No	No
Pengo, 2015 [30]	Italia	No	EO prospectivo	QUANTA Flash® β 2GPI domain I assay (Inova Diagnostics)	2009-2013	aCLs y $\alpha\beta$ 2GPI determinados mediante HemosIL AcuStar®(Instrumentation Laboratory, IL, Bedford, MA, EE. UU.) y con métodos ELISA internos AL: pautas de la <i>International Society on Thrombosis</i>	Sí	No
Yin, 2020 [28]	Holanda, Reino Unido, Francia, Rusia y Bélgica	Sí	EO casos y controles	QUANTA Flash® β 2GPI domain I assay (Inova Diagnostics) en la plataforma ACL AcuStar®	02/2016-10/2016	aCLs y $\alpha\beta$ 2GPI: BioPlex®2200 (Bio-Rad, Bio-Rad Laboratories), Phadia® (Thermo Fisher Scientific/Phadia), HemosIL AcuStar® (Instrumentation Laboratories), y QUANTA Lite® ELISA (Inova Diagnostics). AL: pautas de la <i>International Society on Thrombosis</i>	Sí	No
Zhang , 2016 [50]	China	NI	EO casos y controles	QUANTA Flash® β 2GPI domain I assay (Inova Diagnostics)	3 años desde el evento (rango: 0,2-8) para trombosis 1,5 años (rango: 0,3-6) para complicaciones obstétricas	aCLs y $\alpha\beta$ 2GPI : QUANTA Flash® assays, INOVA Diagnostic AL: pautas de la <i>International Society on Thrombosis</i>	NI	NI

a 2GPI: anticuerpos anti-beta2 glicoproteína I; aCL: anticuerpos anticardiolipinas; aFL: anticuerpos antifosfolipídicos; AL: anticoagulante lúpico; AUC: área bajo la curva ROC; E: especificidad; ELISA: ensayo de inmunoadsorción ligado a enzimas ; EO: estudio observacional; Industria: participación de la industria en el estudio; NI: no informa; S: sensibilidad; SAF: síndrome antifosfolipídico

IV.1.2.2. Características de los participantes

Las características demográficas y clínicas basales de los/as participantes en cada estudio se muestran en la Tabla 8.

Todos los estudios proporcionaron al menos detalles básicos de reclutamiento de los/las participantes. Los criterios de inclusión que más estudios compartieron fueron: presentar criterios Sidney para el SAF [27,28,30,48,49,85–88], ser portadores de aFL [26,30,34,85,88], presentar manifestaciones clínicas de SAF pero con resultado en los aFL seronegativos [48,88], presentar un evento trombótico u obstétrico (no SAF) [28,50,88], presentar una enfermedad reumatológica [27,49,87] o autoinmune [26,28] o ser un control sano [27,28,48,50,87,88]. Con respecto a los criterios de exclusión, tan solo un estudio detalló la exclusión de participantes con edades superiores a los 70 años debido al mayor riesgo de presentar un falso positivo a los AL.

Entre los 12 estudios se reclutó un total de 3.570 pacientes, de los cuales tan solo se perdieron datos de un 1,45% (N= 41). El tamaño medio de la muestra fue de 475 pacientes y varió entre 44 [86] y 1.322 participantes [28]. Del total de pacientes reclutados, 2.538 eran mujeres (70,91%), con una edad media de 40,99 años (DE: $\pm 5,95$) y un rango entre los cinco y los 92 años. Tan solo en el estudio de Chighizola et al., 2018 [26] no se informaron datos relacionados con la edad.

Del total de pacientes reclutados, 1.512 (42,25%) presentaron un diagnóstico de SAF, con una media de 116 pacientes por estudio (rango: 39-258). El 31,85% (N= 1.140) de los/as pacientes fueron diagnosticados con SAF de alto riesgo trombótico u obstétrico con una media de 88 pacientes por estudio (rango: 2-221).

En cuanto a la presencia de eventos trombóticos u obstétricos en los/las pacientes reclutados, el 34,25% de los/las pacientes presentó un evento trombótico (N= 1.226), mientras que el 21,39% de las mujeres incluidas desarrolló un evento obstétrico (N= 543).

Tabla 8. Principales características demográficas y clínicas basales de los participantes en los estudios incluidos. Efectividad

Estudio	N	N SAF	N SAF alto riesgo	N trombosis	N morbilidad embarazo	Definición de alto riesgo	Edad			Criterios de selección	
							Media / Mediana	SD / IQR	Rango	Inclusión	Exclusión
Chighizola, 2018 [26]	135	108	70	55	79	Triple o doble positividad + eventos trombóticos u obstétrico	NI	NI	NI	1. Mujer 2. Positividad aβ2GPI (ELISA), no asociada con enfermedad autoinmune sistémica 3. ≥1 embarazo	NI
De Craemer, 2016 [27]	426	101	66	174	21	Eventos trombóticos u obstétrico	SAF: 47	15,9	NI	1. Muestras de pacientes con SAF; o 2. Controles con enfermedades reumatológicas (no SAF); o 4. Controles enfermos 3. Controles sanos	NI
							Reumatológica: 43	16,5			
							Controles enfermos: 43	17,1			
							Controles sanos: 41	21,1			
Guo, 2019 [34]	229	167	167	16	NI	Positividad simple de AL, doble o triple positividad + eventos trombóticos u obstétrico	32,6	8,1	18-66	1. Pacientes con positivo para AL en ≥2 ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia	1. ≥70 años (% falso positivo en AL)
Iwaniec, 2017 [49]	202	103	99	96	24	Positividad simple de AL, doble o triple positividad + eventos trombóticos u obstétrico	SAF: 45	NI	19-80	1. Pacientes con LES y/o SAF	
							No SAF: 44		22-71		

Litvinova, 2018 [88]	87	41	28	36	5	Positividad simple de AL, doble o triple positividad + eventos trombóticos u obstétrico	SAF: 49*	NI	15-92	1. Pacientes con SAF portadores de aFL; o 2. Pacientes con SAF seronegativos; o 3. Portadores de aFL asintomáticos; o 4. Pacientes con un primer evento trombótico u obstétrico (no SAF); o 5. Controles sanos	NI
Liu, 2020 [85]	522	192	115	134	95	Positividad simple de AL, doble o triple positividad + eventos trombóticos u obstétrico	SAF obstétrico: 33*	NI	30-38,5*	1. Pacientes con SAF (criterios de Sidney); o 2. Portadores de aFL	NI
							SAF trombótico: 41*		27-51*		
							SAF obstétrico y trombótico: 36*		30-40*		
Meneghel, 2015 [48]	151	146	39 trombótico 34 obstétrico 15 trombótico y obstétrico	39	34	Eventos trombóticos u obstétrico	SAF: 44,1	10,7	20-70	1. Pacientes con SAF (criterios de Sidney); o 2. Pacientes SAF seronegativos; o 3. Controles	NI
							Seronegativos: 41	9,2	19-63		
							Controles: 46,1	15,3	15-74		
Mondejar, 2014 [87]	116	39	39	27	11	Eventos trombóticos u obstétrico	SAF: 43	12	NI	1. Pacientes con SAF (criterios de Sidney); o 2. Controles con enfermedades reumatológicas (no SAF) 3. Controles sanos	NI
							Controles: 47	13			
Nascimento, 2020 [86]	44	44	2	44	16	Positividad simple de AL o triple positividad +	43	10,3	NI	1. Pacientes con SAF (criterios de Sidney)	NI

						evento trombo- tico u obstétrico					
Pengo, 2015 [30]	106	106	55	33	17	Triple positi- dad o doble po- sitividad + even- tos tromboticos u obstétrico	Triple positividad: 41	13	NI	1. Evento trombo- tico 2. Positividad en aβ2GPI IgG	NI
							Doble positividad: 45	12			
							Simple positividad: 32	17			
Yin, 2020 [28]	851	258	221	462	25	Positividad sim- ple de AL o tri- ple positividad + evento trombo- tico	SAF trombotico: 49,6	14,7	NI	1. Pacientes con SAF (criterios de Sidney); o 2. Controles de en- fermedad autoin- mune (no SAF); o 3. Controles sanos; o 4. Pacientes con un evento trombotico u obstétrico no SAF	NI
							Autoimmune (no SAF): 46,4	14,2			
							Trombosis (no SAF): 46,5	14,1			
	481	121	94	9	156	Positividad sim- ple de AL o tri- ple positividad + evento obsté- trico	Controles normales: 39,4	11,0	NI		
							SAF obstétrico: 34,3	6,6			
							Autoimmune (no SAF): 45,4	14,5			
							Obstétrico (no SAF): 32,7	5,6			
		Controles normales: 38,4	9,6								
Zhang , 2016 [50]	229	86	68 trombotico 28 obstétrico	101	60	Eventos trombo- ticos u obsté- trico	SAF primario: 34	NI	9-76 5-86 14-85 24-41 12-68 25-65	1. Pacientes con SAF (criterios de Sidney) 2. Pacientes con un evento trombotico u obstétrico (no SAF) 3. Controles sanos	NI
							SAF secundario: 33				
							Trombosis (no SAF): 53,2				
							Obstétrico (no SAF): 35				
							LES: 30				
							Controles sanos: 39				
aβ2GPI: anticuerpos anti-beta2 glicoproteína I; aCL: anticuerpos anticardiolipinas; aFL: anticuerpos antifosfolipídicos; AL: anticoagulante lúpico; ELISA: Ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas ; LES: lupus eritematoso sistémico; N: número de pacientes; NI: no informa; SAF: síndrome antifosfolipídico Nota: *: Cálculo propio											

IV.1.2.3. Características de la intervención

En todos los estudios se realizó determinación por CLIA de los aD1, así como de los aFL clásicos para identificar a pacientes con SAF con alto riesgo trombotico y/o morbilidad durante el embarazo. Sin embargo, tan solo un estudio comparó la determinación por CLIA de los aD1 junto a la determinación de los aFL clásicos (AL, aCLs y a β 2GPI) frente a la determinación únicamente de los aFL clásicos [28], mientras que el resto de los estudios compararon la determinación por CLIA de los aD1 de manera aislada con la determinación de los aFL clásicos. Los métodos empleados en la determinación por CLIA de los aD1 y en la determinación de los aFL clásicos se muestran en la Tabla 7.

Todos los estudios evaluaron los aD1 en el suero mediante la tecnología de inmunoensayo QUANTA® Flash β 2GP1 Domain 1, (Inova Diagnostics, Werfen), excepto en el estudio de Meneghel et al. (2015) [48] en el que se empleó un inmunoensayo de dos pasos completamente automatizado (HemosIL AcuStar®, Instrumentation Laboratory, IL, Bedford, MA, EE. UU.).

En relación al punto de corte empleado en los estudios incluidos, 11 estudios lo establecieron a priori [26–28,30,48–50,85–88] y ocho de estos emplearon el punto de corte recomendado por el fabricante (20,0 CU) [26–28,34,50,85,87,88]. En el estudio de Guo et al. [34], aunque se especificó que se empleaba ese punto de corte, los resultados en relación a los eventos tromboticos y obstétricos provienen de análisis en los que se emplearon diferentes puntos de corte al especificado previamente (24,6 CU y 32,4 CU, respectivamente).

IV.1.2.4. Características del comparador

Todos los estudios evaluaron, al menos, los aFL clásicos (aCLs, a β 2GPI y AL). La determinación de aCLs y a β 2GPI se realizó mediante múltiples métodos en cinco de los estudios incluidos [28,30,48,87,88], mientras que en los restantes se empleó un único método. Ocho estudios evaluaron la presencia de aCLs y a β 2GPI mediante ELISA [26,28,30,48,85–88], tres de los cuales emplean métodos internos [26,30,48], cuatro QUANTA Lite® [28,85,87,88], uno Cardiolisa [88] y uno no especificó el método [86]. Por otro lado, en ocho estudios se realizó la determinación de estos aFL por CLIA [27,28,30,34,48–50,87], en cuatro estudios se empleó HemosIL AcuStar® [27,28,30,48] y en otros cuatro estudios QUANTA Flash® assays [34,49,50,87]. Finalmente, en un estudio se empleó de manera adicional BioPlex®2200 [28] y Phadia® (Thermo Fisher Scientific/Phadia)

[28]. Todos los estudios siguieron las pautas de la *International Society on Thrombosis* para la determinación de los AL (Tabla 7).

IV.1.2.5. Medidas de resultado

No se localizaron estudios que evaluaran las medidas clínicas consideradas de interés (cambio en la decisión de tratamiento, estratificación del riesgo paciente, comorbilidad, eventos trombóticos, morbilidad y mortalidad de la madre, mortalidad prenatal, perinatal y postnatal, CVRS, PROMs y PREMs).

Las medidas de resultado, en relación al rendimiento diagnóstico, informadas en cada uno de los estudios incluidos se muestran en la Tabla 7.

IV.1.3 Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

La Tabla 9 y la Figura 3 muestran el resumen de la valoración del riesgo de sesgo de los estudios incluidos. La valoración completa se puede consultar en el Anexo 8.

En el primero de los dominios de la herramienta QUADAS-2, el dedicado a selección de los/as pacientes, cuatro de los 12 estudios fueron evaluados con un bajo riesgo de sesgo [27,30,34,49], mientras que los otros ocho presentaron un alto riesgo de sesgo en este dominio [26,28,48,50,85–88]. De estos últimos, en cinco estudios se empleó un diseño de casos y controles [26,28,48,50,87]. En cuanto a los tres estudios restantes, si bien evitaban un diseño de casos y controles, no disponían de una muestra consecutiva o aleatoria [85], o no presentaban información suficiente al respecto [86,88], o sobre si se habían producido o no exclusiones inapropiadas [85,86,88].

En el segundo dominio, referente a la realización e interpretación de la prueba de estudio, 11 de los 12 estudios incluidos fueron evaluados con un riesgo de sesgo bajo [26–28,30,48–50,85–88] ya que, aunque no presentaban información suficiente para determinar la independencia en la interpretación de los resultados de la prueba de estudio, dada la forma en la que se realizan e interpretan los test de anticuerpos, este hecho no se consideró suficiente para penalizar la valoración del riesgo de sesgo. El estudio de Guo et al. (2019) [34] fue evaluado con un alto riesgo de sesgo, dado que en el mismo no se empleó un punto de corte especificado previamente. Adicionalmente, sobre el estudio de Zhang [50], es pertinente comentar que se establecieron previamente tres puntos de corte, aunque finalmente se decidió evaluarlo con un riesgo de sesgo

bajo dado que empleó el punto de corte recomendado por el fabricante (incluyó en los análisis de esta RS).

En cuanto al tercer dominio, donde se evalúa el riesgo de sesgo relativo a la realización e interpretación de la prueba de referencia, todos los estudios presentaron un riesgo de sesgo bajo [26–28,30,34,48–50,85–88]. Si bien hasta en 11 de ellos [26–28,34,48–50,85–88] no se presentó información suficiente para determinar la independencia en la interpretación de los resultados de la prueba de referencia, no se consideró suficiente para penalizar la valoración de riesgo de sesgo por los mismos motivos alegados en cuanto al dominio de la prueba de estudio.

El cuarto dominio, en el que se evalúan el cronograma y el flujo de los/as pacientes a lo largo del estudio, fue valorado con un bajo riesgo de sesgo en nueve de los 12 estudios [26–28,30,34,48,49,85,87]. En los tres estudios restantes [50,86,88] no se presentó información suficiente para discernir claramente si se había aplicado un intervalo de tiempo adecuado entre las pruebas de estudio y referencia que, idealmente, debían realizarse sobre muestras tomadas en el mismo momento.

Respecto a la aplicabilidad de los resultados presentados en los estudios a la pregunta de revisión, su evaluación dio como resultado general una preocupación baja en los todos los apartados dedicados a valorarla (Figura 3).

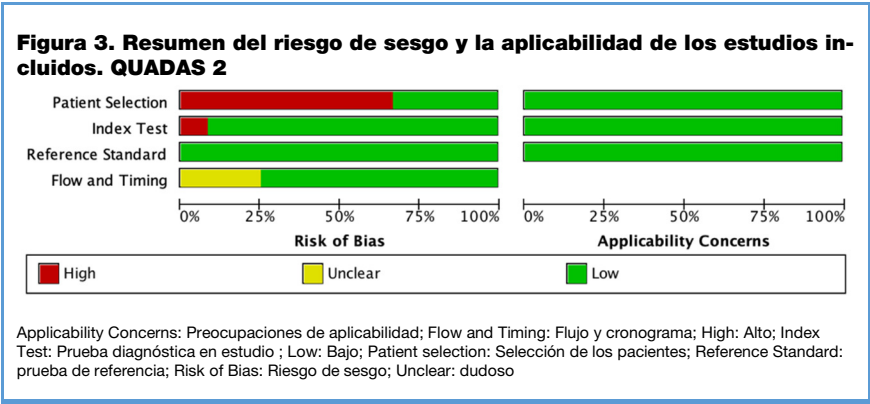


Tabla 9. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos. Escala QUADAS-2																			
Estudio	DOMINIO 1 Selección de pacien- tes					DOMINIO 2 Test diagnós- tico				DOMINIO 3 Test de referen- cia				DOMINIO 4 Flujo y cronograma					
	A-2	A-3	A-4	RS	AP	A-2	A-3	RS	AP	A-2	A-3	RS	AP	A-3	A-4	A-5	A-6	RS	
Chighizola, 2018 [26]	N	N	S	⊗	⊗	?	S	⊗	⊗	S	?	⊗	⊗	S	S	S	S	⊗	
De Craemer, 2016 [27]	S	S	S	⊗	⊗	?	S	⊗	⊗	S	?	⊗	⊗	S	S	S	S	⊗	
Guo, 2019 [34]	S	S	S	⊗	⊗	?	N	⊗	⊗	S	?	⊗	⊗	S	S	S	S	⊗	
Iwaniec, 2017 [49]	S	S	S	⊗	⊗	?	S	⊗	⊗	S	?	⊗	⊗	S	S	S	S	⊗	
Litvinova, 2018 [88]	?	S	?	⊗	⊗	?	S	⊗	⊗	S	?	⊗	⊗	?	S	S	S	?	
Liu, 2020 [85]	N	S	?	⊗	⊗	?	S	⊗	⊗	S	?	⊗	⊗	S	S	S	S	⊗	
Meneghel, 2016 [48]	?	N	S	⊗	⊗	?	S	⊗	⊗	S	?	⊗	⊗	S	S	S	S	⊗	
Mondejar, 2014 [87]	?	N	S	⊗	⊗	?	S	⊗	⊗	S	?	⊗	⊗	S	S	S	S	⊗	
Nascimento, 2020 [86]	?	S	?	⊗	⊗	?	S	⊗	⊗	S	?	⊗	⊗	?	S	S	S	?	
Pengo, 2015 [30]	S	S	S	⊗	⊗	S	S	⊗	⊗	S	S	⊗	⊗	S	S	S	S	⊗	
Yin, 2020 [28]	N	N	?	⊗	⊗	?	S	⊗	⊗	S	?	⊗	⊗	S	S	S	S	⊗	
Zhang, 2016 [50]	N	N	S	⊗	⊗	?	S	⊗	⊗	S	?	⊗	⊗	?	S	S	S	?	
Nota: AP: aplicabilidad; RS: riesgo de sesgo; S: sí; N: no; ?: duda; ⊗: bajo riesgo; ⊕: alto riesgo																			

IV.1.4. Descripción y análisis de resultados

En las tablas de evidencia incluidas en el Anexo 7 se muestran los principales hallazgos obtenidos en los estudios incluidos. En el Anexo 9 se muestran los resultados de la estimación de la magnitud del efecto global para las medidas de resultado que pudieron ser meta-analizadas.

Del total de 12 estudios incluidos, 11 pudieron ser incluidos en los meta-análisis [26–28,30,34,49,50,85–88].

IV.1.4.1. Rendimiento diagnóstico: determinación de los aD1 IgG junto a los aFL clásicos

Tan solo un estudio comparó la determinación por CLIA de los aD1 junto

a la determinación de los aFL clásicos (AL, aCLs y aβ2GPI) frente a los aFL clásicos [28] para la identificación de pacientes con SAF con alto riesgo trombotico y/o morbilidad durante el embarazo. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10. Exactitud diagnóstica de aD1 junto a los aFL clásicos											
Estudio	Tipo de evento	Punt o de corte	VP	FP	FN	VN	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	AUC (IC95 %)
Yin, 2019 [28]	Trombótico	20	40	15	218	578	15,60	97,40	72,73	59,55	NI
Yin, 2019 [28]	Obstétrico	20	18	21	103	339	14,70	94,10	46,15	58,66	NI

aD1: anticuerpos contra el dominio I de la 2GPI ; aFL: anticuerpos antifosfolipídicos; AUC: área bajo la curva ROC; E: Especificidad; FN: falsos negativos; FP: Falsos positivos; NI: No informa; S: sensibilidad; VN: verdaderos negativos; VP: verdaderos positivos; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo

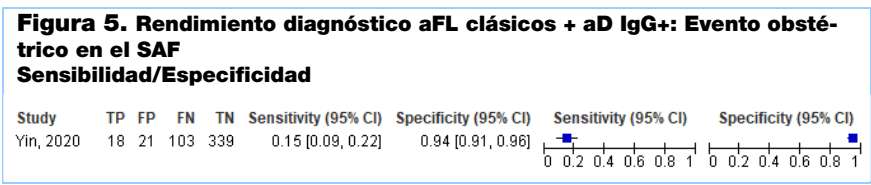
IV.1.4.1.1. Evento trombotico

Con un punto de corte de 20 CU, la determinación conjunta de los aD1 con los aFL clásicos mostró una sensibilidad del 16% (IC95%: 11% a 21%; I²= NA; k= 1; n= 851) y una especificidad del 97% (IC95%: 91% a 99%; I²= NA; k= 1; n= 851) para la identificación de pacientes con SAF con alto riesgo de eventos tromboticos (ver Figura 4).



IV.1.4.1.2. Manifestaciones obstétricas

Para la identificación de pacientes con SAF con alto riesgo de morbilidad durante el embarazo, la determinación conjunta de los aD1 con los aFL clásicos mostró una sensibilidad del 15% (IC95%: 9% a 22%; I²= NA; k= 1; n= 481) y una especificidad del 94% (IC95%: 91% a 96%; I²= NA; k= 1; n= 481) (ver Figura 5).



IV.1.4.2. Rendimiento diagnóstico: determinación de los aD1 IgG

Ocho estudios evaluaron el rendimiento diagnóstico de la determinación por CLIA de los aD1 de manera aislada para las manifestaciones clínicas, trombóticas y obstétricas [27,28,30,34,49,86–88]. Los resultados obtenidos en cada uno de ellos se muestran en la ver Tabla 11.

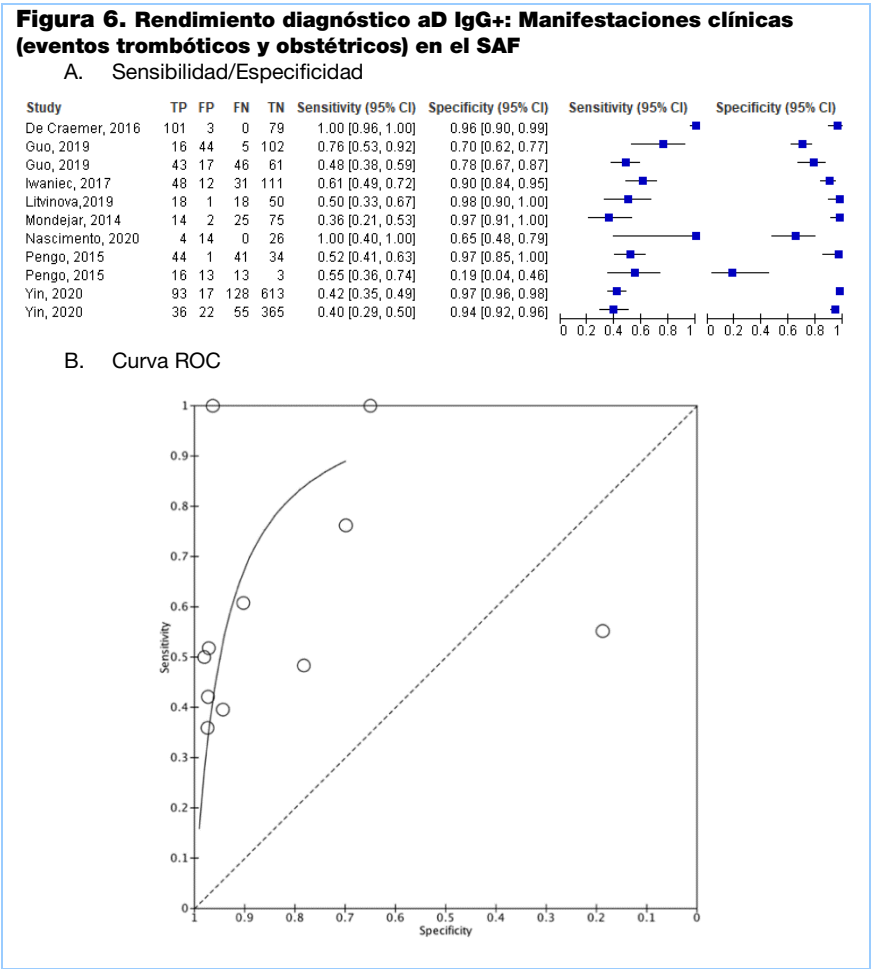
Tabla 11. Exactitud diagnóstica de aD1										
Estudio	Punt o de corte	VP	FP	FN	VN	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	AUC (IC95 %)
Trombótico y obstétrico										
De Craemer, 2016 [27]	20	101	3	0	79	100,0	96,34	97,12	100,0	NI
Litvinova, 2014 [88]	20	18	1	18	50	50,00	98,04	94,74	73,53	NI
Mondejar, 2014 [87]	20	14	2	25	75	35,90	97,40	87,50	75,00	0.85 (0,75, 0,96)
Trombótico										
De Craemer, 2016 [27]	20	42	1	42	76	50,00	98,70	97,67	64,41	NI
Guo, 2019 [34]										0,86 (0,73,0 ,97)
	24,6	16	44	5	102	76,19	69,86	26,67	95,33	
Iwaniec, 2017 [49]										0,75 (0,69, 0,81)
	13,8	48	12	31	111	60,76	90,24	80,00	78,17	
Nascimento, 2020 [86]						100,0			100,0	
	19	4	14	0	26	0	65,00	22,22	0	NI
Pengo, 2015 [30]										
	14,2	44	1	41	34	51,76	97,14	97,78	45,33	NI
Yin, 2020 [28]										
	20	93	17	128	613	42,08	97,30	84,55	82,73	NI
Obstétrico										
Guo, 2019 [34]										0,682 (0,59, 0,76)
	32,4	43	17	46	61	48,31	78,21	71,67	57,01	
Pengo, 2015 [30]										
	14,2	16	13	13	3	55,17	18,75	55,17	18,75	NI
Yin, 2020 [28]										
	20	36	22	55	365	39,56	94,32	62,07	86,90	NI

aD1: anticuerpos contra el dominio I de la 2GPI ; AUC: área bajo la curva ROC; E: Especificidad; FN: falsos negativos; FP: Falsos positivos; NI: No informa; S: sensibilidad; VN: verdaderos negativos; VP: verdaderos positivos; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo

IV.1.4.2.1. Manifestaciones clínicas

Ocho estudios pudieron ser incluidos en el análisis, si bien presentaban puntos de corte para la positividad de los aD1 entre 13,80 y 32,40 [24,25,27,31,46,81,82,84].

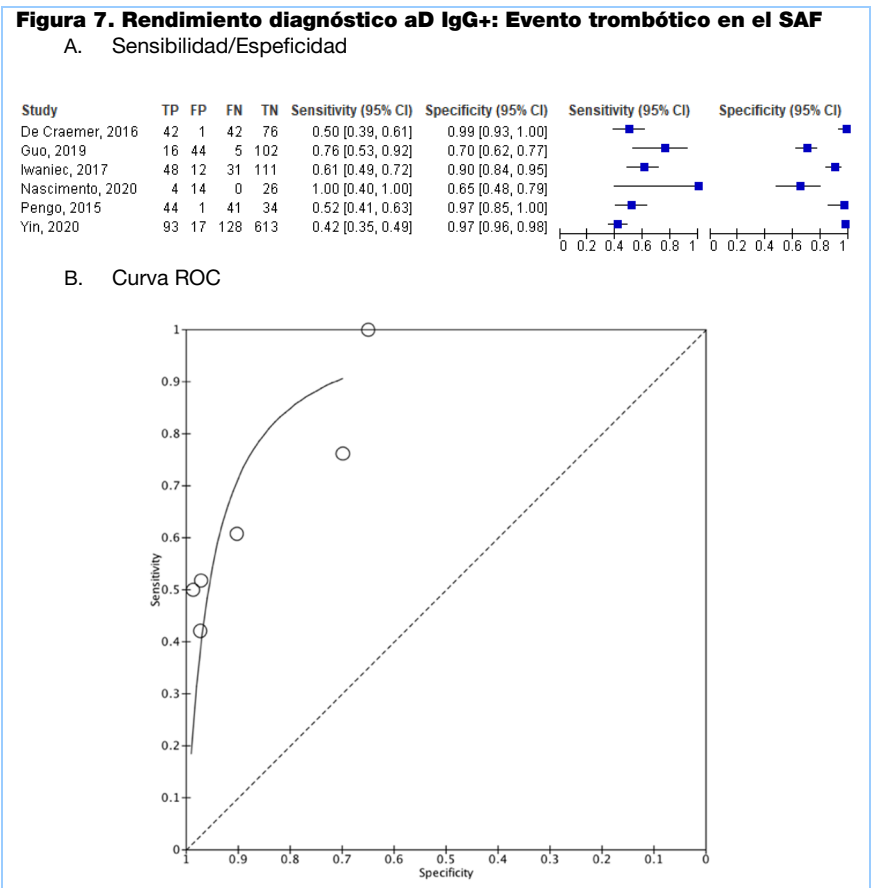
La determinación de los aD1 para la detección del paciente con alto riesgo de presentar una manifestación clínica mostró una la sensibilidad y especificidad promedio de 65% (IC95%: 43% a 82%; I²= 92,44%; k= 8; n= 2.293) y 90% (IC95%: 78% a 96%; I²= 96,84%; k= 8; n= 2.293), respectivamente. El AUC fue de 87% (IC95%: 84% a 89%; I²= 98,95% ; k= 8; n= 2.293) (ver Figura 6).



La heterogeneidad que alcanzan los análisis es considerable, sin embargo, es controlada cuando se realizan análisis por tipo de manifestación clínica (trombótica y obstétrica), tal y como se muestra en los análisis siguientes.

IV.1.4.2.2. Evento trombótico

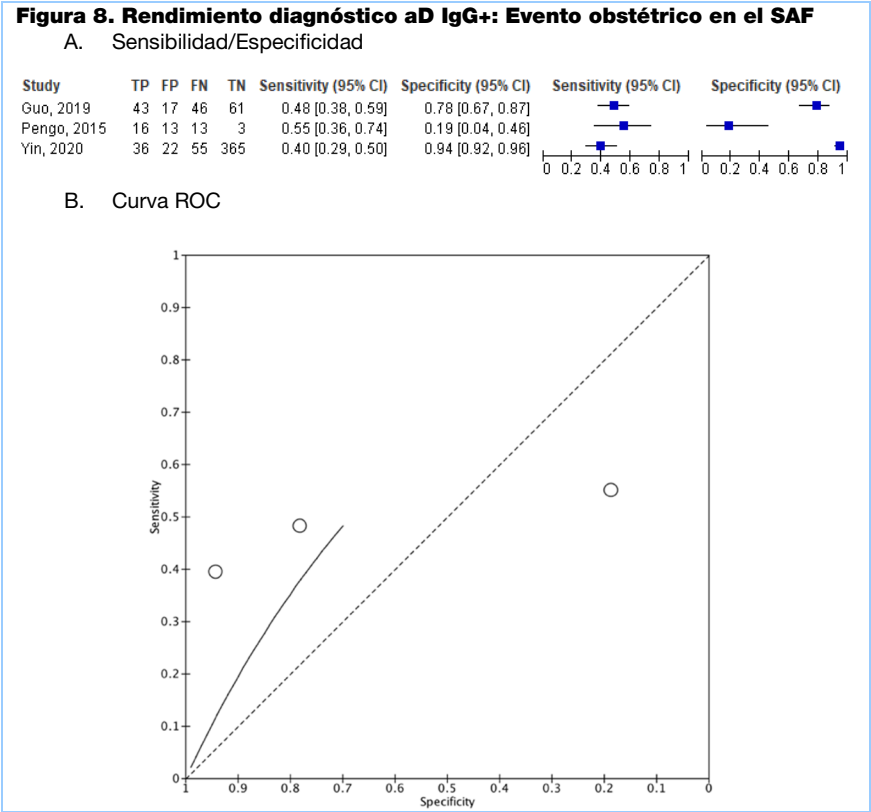
La sensibilidad y especificidad promedio de los aD1 (punto de corte: 13,80-24,60) para la identificación del alto riesgo de evento trombótico fueron 29% (IC95%: 18% a 41%; $I^2= 0\%$; $k= 6$; $n= 1.545$) y 60% (IC95%: 38% a 79%; $I^2= 0\%$; $k= 6$; $n= 1.545$), respectivamente, según los seis estudios incluidos en el análisis [27,28,30,34,49,86]. El AUC se situó en el 34% (IC95%: 30% a 39%; $I^2= 0\%$; $k= 6$; $n= 1.545$) (ver Figura 7).



IV.1.4.2.3. Manifestaciones obstétricas

Tres estudios evaluaron la exactitud diagnóstica de los aD1 para la detección del alto riesgo de desarrollo de un evento obstétrico [28,30,34] (ver Tabla 11).

Para el punto de corte de la positividad de los aD1 entre 14,20 y 32,40, la sensibilidad y especificidad promedio fueron 48% (IC95%: 38% a 59%; I²= 0%; k= 3; n= 690) y 72% (IC95%: 26% a 94%; I²= 95,30; k= 3; n= 690), respectivamente. El AUC promedio fue de 52% (IC95%: 47% a 56%; I²= 95,30; k= 3; n= 690) (ver Figura 8).



IV.1.4.3. Otros análisis: asociación aD1 IgG y manifestaciones clínicas del SAF

IV.1.4.3.1. aD1 IgG junto a los aFL clásicos

Un estudio evaluó la asociación entre el resultado positivo al alto riesgo trombótico evaluado por la determinación conjunta de los aD1 IgG+ y los aFL clásicos y el desarrollo del evento [28]. Se encontró una asociación significativa, con un odd ratio (OR) igual a 3,15 (IC95%: 1,7, 5,71%; I²= NA; k= 1; n= 512).

IV.1.4.3.1. aD1 IgG

Siete estudios evaluaron la asociación entre la positividad de los aD1 para la detección del alto riesgo de manifestaciones clínicas [26–28,34,50,85,86], seis de trombosis [27,28,34,50,85,86], y cinco de eventos obstétricos y su desarrollo [26,28,34,50,85].

Se observaron asociaciones significativas entre la positividad de los aD1 y las manifestaciones clínicas (OR= 7,12; C95%: 4,54, 11,16%; I²= 77%; k= 7; n= 3.493, ver Figura 9), trombóticas (OR= 8,86; C95%: 4,97, 15,79%; I²= 66%; k= 6; n= 2.680, ver Figura 10) y obstétricas (OR= 4,78; C95%: 2,26, 10,09%; I²= 83%; k= 5; n= 1.292; ver Figura 11).

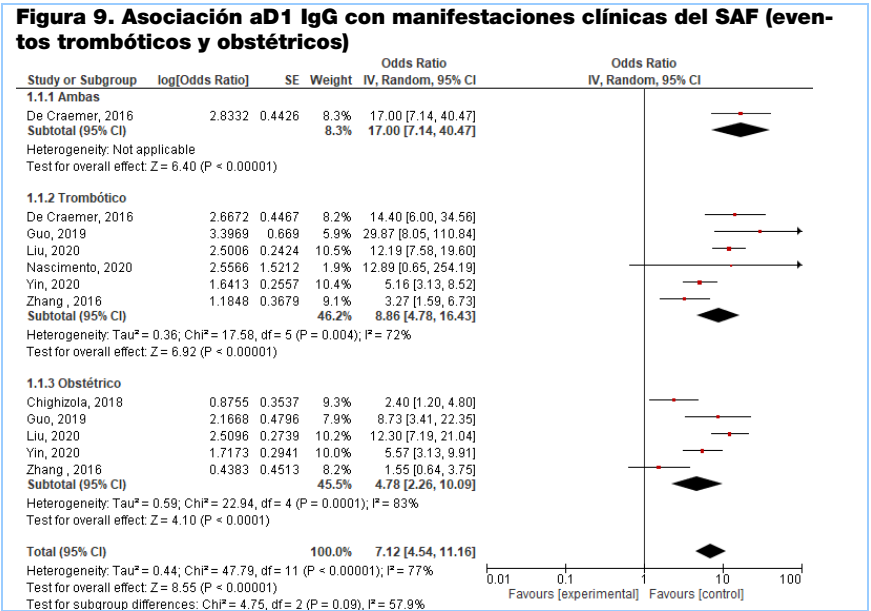


Figura 10. Asociación aD1 IgG con eventos trombóticos en el SAF

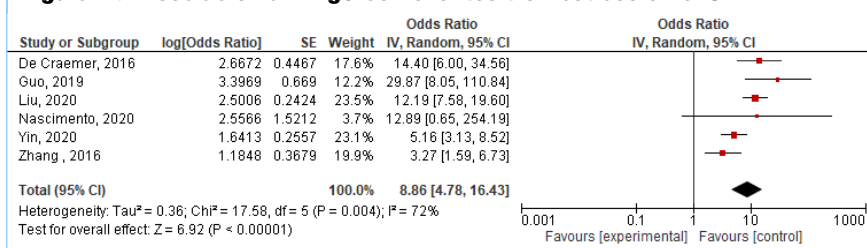
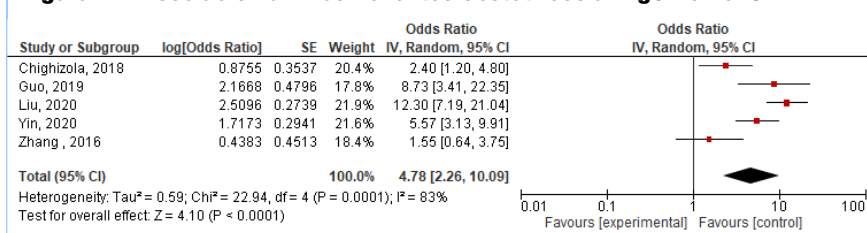


Figura 11. Asociación aD1 con eventos obstétricos aD IgG+ en el SAF



IV.1.4.4. Sesgo de publicación

No se encontró evidencia de sesgo de publicación. Los resultados del análisis pueden consultarse en el Anexo 9.

IV.1.5 Evaluación de la calidad de la evidencia

En el Anexo 10 se pueden consultar las tablas de perfil de evidencia GRADE realizado para la determinación por CLIA de los aD1 junto a la determinación de los aFL clásicos (AL, aCLs y aβ2GPI), frente a los aFL clásicos para la identificación del SAF de alto riesgo trombótico y obstétrico, con la valoración de la calidad de la evidencia para cada uno de estos desenlaces. Conforme a estos resultados, la calidad global de la evidencia se considera baja.

IV.2. Revisión de evaluaciones económicas

IV.2.1. Resultado de la búsqueda bibliográfica

La selección de estudios sobre evaluaciones económicas parte de la búsqueda bibliográfica realizada para el análisis de efectividad clínica y

seguridad (ver apartado III.2. Coste-efectividad).

A partir de la lectura de títulos y resúmenes de las referencias recuperadas en la búsqueda bibliográfica realizada para el análisis de efectividad clínica no se pudo seleccionar ninguna referencia que cumpliera con los criterios de selección de coste-efectividad para su lectura a texto completo, por lo que finalmente ningún estudio fue incluido en la RS de evaluaciones económicas.

IV.3. Análisis económico

IV.3.1. Análisis de coste-efectividad

IV.3.1.1. Parámetros del estudio

Los parámetros empleados en la evaluación económica se pueden consultar en la Tabla 12.

Tabla 12. Uso de recursos y costes unitarios			
Parámetro	Valor	mín- máx/SD	Fuente
Sensibilidad, estrategia diagnóstica evaluada (CLIA ELISA, drVVT y TTPa)	0,16	-	Yin et al.2020 [28]
Especificidad, estrategia diagnóstica evaluada (CLIA ELISA, drVVT y TTPa)	0,97	-	
Sensibilidad, estrategia diagnóstica evaluada (CLIA ELISA, drVVT y TTPa)	0,19	-	
Especificidad, estrategia diagnóstica evaluada (CLIA ELISA, drVVT y TTPa)	0,96	-	
Probabilidad de tener SAF de alto riesgo	0,000005	-	Estimado a partir de incidencia [7,8]
Anticuerpos a detectar, ELISA	2	-	
Anticuerpos a detectar, drVVT y TTPa	1	-	
Anticuerpos a detectar, CLIA	1	-	
Tiempo del personal de laboratorio, ELISA, drVVT y TTPa (minutos/prueba y anticuerpo)	2	1-3	Supuesto
Tiempo del personal de laboratorio, CLIA (minutos/prueba y anticuerpo)	2	1-3	Industria
Coste de la prueba ELISA	16,17	6,99	Oblíkue [71]
Coste de las pruebas drVVT y TTPa	49,77	7,91	Oblíkue [71]
Coste de la prueba de CLIA	11	2,2	Industria

Tabla 12. Uso de recursos y costes unitarios			
Parámetro	Valor	mín- máx/SD	Fuente
Coste laboral del personal de laboratorio (€/minuto)	0,51	0,04	Estimado a partir de datos del INE [72]
SD: Desviación estándar; ELISA: Ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas; dRVVT: tiempo de veneno de víbora Russel diluido; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada; CLIA: ensayo por quimioluminiscencia			

IV.3.1.2. Resultados del caso base

Los resultados del análisis económico de este informe, procedentes del árbol de decisión diseñado, muestran que la estrategia diagnóstica en la que se incluye la determinación de los aD1 IgG, como prueba adicional a las ya realizadas habitualmente, genera un mayor coste que la práctica clínica habitual (detección de los aFL únicamente). Tal y como se observa en la Tabla 13, mientras que el coste de la primera se sitúa en 194,38€, el de la segunda es de 170,34€.

Tabla 13. Resultados del análisis de costes. Caso base	
	Coste por paciente (€)
Estrategia diagnóstica habitual (aFL)	170,34
Estrategia diagnóstica evaluada (aFL + aD1 IgG)	194,38
Diferencia	24,04
aFL: Anticuerpos antifosfolípidos; aD1 IgG: anti-dominio I β2-glicoproteína I	

La inclusión de la prueba CLIA para detectar los aD1 IgG supone aumentar el coste por paciente en 24,04€ (Tabla 13). Esta prueba es la que genera el menor coste en comparación con el resto de pruebas (Tabla 14), que también estarían incluidas en la estrategia evaluada, de acuerdo a la definición de esta que se dio en el apartado III.3.1.1. Alternativas en comparación.

Tabla 14. Resultados del análisis de costes. Costes por prueba		
Prueba	Anticuerpos detectados	Coste por paciente (€) *
ELISA	aCL, aβ2GPI	68,76
drVVT y TTPa	AL	101,58
CLIA	aD1 IgG	24,04
ELISA: Ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas ; dRVVT: tiempo de veneno de víbora Russel diluido; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada; CLIA: ensayo por quimioluminiscencia; aCL: anticuerpos anticardiolipina; aβ2GPI: anticuerpos anti-β2 glicoproteína I; AL: anticoagulante lúpico; aD1 IgG: anti-dominio I β2-glicoproteína I		
*Multiplicado por dos dado que las pruebas se tienen que repetir dentro del procedimiento diagnóstico.		

IV.3.1.3. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico

En la Tabla 15 se recogen los resultados del análisis de sensibilidad determinístico para los parámetros aplicados al caso base. Este análisis confirma que, en todos los casos sin excepciones, la estrategia diagnóstica evaluada es más costosa que la práctica habitual, pudiéndose alcanzar un coste adicional de 28,44 €.

Tabla 15. Resultados del análisis de costes. Análisis de sensibilidad determinístico					
Parámetro	Valor en caso base	Nuevo valor	Estrategia diagnóstica habitual (€)	Estrategia diagnóstica evaluada (€)	Coste incremental (€)
Caso base			170,34	194,38	24,04
Coste de la prueba ELISA	16,17	11,23 (73)	150,58	174,62	24,04
		21,12 (73)	190,14	214,18	24,04
Coste de las pruebas drVVT y TTPa	49,77	38,66 (73)	148,12	172,16	24,04
		59,73 (73)	190,26	214,30	24,04
Coste de la prueba de CLIA	11	8,8 [Supuesto, -20%]	170,34	189,98	19,64
		13,2 [Supuesto, +20%]	170,34	198,78	28,44
Coste laboral del personal de laboratorio (€/minuto)	0,51	0,41 [Supuesto, -20%]	169,14	192,78	24,04
		0,61 [Supuesto, +20%]	171,54	195,98	24,04
Tiempo del personal de laboratorio, ELISA (minutos/prueba y anticuerpo)	2	1 [Supuesto]	168,30	192,34	24,04
		3 [Supuesto]	172,38	196,42	24,04
Tiempo del personal de laboratorio, drVVT y TTPa (minutos/prueba y anticuerpo)	2	1 [Supuesto]	169,32	193,36	24,04
		3 [Supuesto]	171,36	195,40	24,04
Tiempo del personal de laboratorio,	2	1 [Supuesto]	170,34	193,36	23,02

Tabla 15. Resultados del análisis de costes. Análisis de sensibilidad determinístico					
Parámetro	Valor en caso base	Nuevo valor	Estrategia diagnóstica habitual (€)	Estrategia diagnóstica evaluada (€)	Coste incremental (€)
CLIA (minutos/prueba y anticuerpo)		3 [Supuesto]	170,34	195,40	25,06
ELISA: Ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas ; dRVVT: tiempo de veneno de víbora Russell diluido; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada; CLIA: ensayo por quimioluminiscencia					

IV.3.1.4. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico

En la Tabla 16 se muestran los resultados obtenidos a partir de las 100 iteraciones de Monte Carlo, ejecutadas para evaluar la incertidumbre existente en torno a los parámetros del modelo.

La diferencia en costes entre las dos alternativas confirma el resultado obtenido en el caso base, que determina el mayor coste de la estrategia diagnóstica evaluada en comparación con la práctica habitual.

Tabla 16. Resultados del análisis de costes. Análisis de sensibilidad probabilístico	
	Coste (€)
Estrategia diagnóstica habitual (aFL)	173,93 [166,77; 181,08]
Estrategia diagnóstica evaluada (aFL + aD1 IgG)	198,43 [191,23; 205,62]
Diferencia	24,50 [23,61; 25,38]
aFL: Anticuerpos antifosfolípidos; aD1 IgG: anti-dominio I β2-glicoproteína I	

IV.3.1.5. Validación del modelo

Validez de apariencia

La estructura del modelo fue validada por los expertos, que confirmaron que los supuestos establecidos en él correspondían con la realidad española. Estos, además, aportaron información que permitió modificar y adaptar el modelo inicial a la práctica habitual.

La verosimilitud de los resultados fue valorada posteriormente, una vez estos fueron mostrados en la primera y sucesivas versiones de este informe.

Validez interna

El modelo fue implementado y ejecutado, de forma adicional, con el software Microsoft Excel, pudiéndose probar y confirmar la robustez del análisis.

Por otra parte, los resultados de los test realizados para la comprobación de la validez interna pueden solicitarse a los autores del informe.

IV.3.2. Análisis de impacto presupuestario

IV.3.2.1. Población

La población susceptible de entrar en el procedimiento diagnóstico de SAF de alto riesgo se muestra en la Tabla 17. Esta está compuesta por pacientes con sospecha de entre 15 y 50 años.

Tabla 17. Población diana para el periodo 2022-2024				
CCAA	2022	2023	2024	2022-2024
Total nacional	716.418,57	1.438,77	1.445,75	719.303,09
Andalucía	131.817,30	263,59	263,65	132.344,55
Aragón	18.915,43	37,85	37,89	18.991,17
Asturias	13.269,64	26,15	25,77	13.321,55
Illes Balears	20.252,54	41,19	41,92	20.335,65
Canarias	36.539,73	73,50	73,92	36.687,15
Cantabria	8.263,61	16,46	16,39	8.296,45
Castilla y León	31.596,08	62,45	61,83	31.720,36
Castilla-La Mancha	31.029,43	61,93	61,90	31.153,26
Cataluña	118.267,67	239,53	242,63	118.749,84
Comunidad Valenciana	76.144,44	153,35	154,56	76.452,35
Extremadura	15.270,71	30,14	29,78	15.330,64
Galicia	37.047,29	73,52	73,00	37.193,81
Madrid	106.565,74	215,77	218,57	107.000,07
Región de Murcia	24.317,12	49,10	49,57	24.415,78
C, Foral de Navarra	9.740,39	19,58	19,73	9.779,69
País Vasco	30.125,44	60,15	60,10	30.245,70
La Rioja	4.570,66	9,16	9,18	4.588,99

Tabla 17. Población diana para el periodo 2022-2024				
CCAA	2022	2023	2024	2022-2024
Ceuta	1.354,84	2,70	2,68	1.360,22
Melilla	1.330,51	2,67	2,68	1.335,85

IV.3.2.2. Impacto presupuestario

En la Tabla 18 se puede consultar el impacto presupuestario a nivel nacional.

Los resultados muestran que el impacto presupuestario bruto del escenario hipotético siempre es mayor que el del escenario actual, dando lugar a un impacto presupuestario neto positivo, en todos los años. Si consideramos el horizonte temporal en su conjunto, el impacto presupuestario bruto del escenario hipotético y actual se sitúa en 139,82 y 122,53 millones de euros, respectivamente, con un impacto neto de 17,29 millones de euros.

Tabla 18. Resultados del análisis de impacto presupuestario a nivel nacional. Caso base			
Impacto presupuestario bruto (€)			Impacto presupuestario neto (€)
Año	Escenario actual (diagnóstico aFL)	Escenario hipotético (diagnóstico aFL+aD1 IgG)	
2022	122.034.739,89	139.257.442,41	17.222.702,52
2023	245.080,69	279.668,81	34.588,12
2024	246.268,36	281.024,10	34.755,73
TOTAL	122.526.088,95	139.818.135,32	17.292 046,37

aFL: Anticuerpos antifosfolípidos; aD1 IgG: anti-dominio I β2-glicoproteína I

En cuanto al impacto presupuestario bruto por CCAA (Tabla 19), la estrategia que incluye la detección de los aD1 IgG supone un mayor impacto presupuestario para los servicios de salud de aquellas regiones donde existe una mayor población susceptible de recibir esta tecnología (Andalucía, Cataluña y Madrid), si suponemos los mismos precios para todo el territorio nacional. Estos valores podrían estar infravalorados (o sobrevalorados) en las regiones que presenten costes unitarios superiores (o inferiores) a los utilizados en este informe.

Tabla 19. Resultados del impacto presupuestario neto a 3 años, por CCAA. Caso base

CCAA	Impacto presupuestario neto (€)
Andalucía	3.168.888,00
Aragón	454.726,91
Asturias	319.002,06
Illes balears	486.871,09
Canarias	878.415,06
Cantabria	198.657,13
Castilla y León	759.569,77
Castilla-La Mancha	745.947,58
Cataluña	2.843.154,89
Comunidad Valenciana	1.830.512,29
Extremadura	367.107,98
Galicia	890.616,97
Madrid	2.561.840,33
Región de Murcia	584.583,50
C, Foral de Navarra	234.158,86
País Vasco	724.215,62
La Rioja	109.878,75
Ceuta	32.570,31
Melilla	31.985,42

El análisis de sensibilidad muestra cómo varía el impacto presupuestario neto, a nivel nacional, cuando cambian dos parámetros clave en este análisis: el coste unitario de CLIA y la población diana (Tabla 20).

Teniendo en cuenta las variaciones planteadas, el impacto presupuestario neto, a 3 años, podría moverse entre los 13,83 y los 20,75 millones de euros.

Tabla 20. Resultados del impacto presupuestario neto a 3 años. Análisis de sensibilidad a nivel nacional

Parámetro	Impacto presupuestario neto (€)
Caso base*	17.292.046,37
Coste unitario de CLIA	
8,8 € [Supuesto, -20%]	14.127.112,76
13,2 € [Supuesto, +20%]	20.456.979,98
Población diana	
575 442,47 [Supuesto, -20%]	13.833.637,09 €
863 163,71 [Supuesto, +20%]	20.750.455,64 €
CLIA: ensayo por quimioluminiscencia *Caso base: coste unitario de CLIA=11 €; población diana= 719.303,09 personas	

IV.4. Análisis de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales

IV.4.1. Resultado de la búsqueda bibliográfica

A partir de la lectura de títulos y resúmenes no se seleccionó ninguna referencia para su lectura a texto completo, por lo que finalmente ningún estudio fue incluido en la RS de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales, relacionados con los/as pacientes y ambientales sobre la tecnología evaluada.

IV.4.2. Información aportada por la industria

En la consulta que se llevó a cabo al Laboratorio Werfen, compañía que comercializa en España los ensayos para la determinación semicuantitativa de los aD1 IgG por CLIA in vitro, con el objetivo de recabar información sobre los requerimientos de infraestructura, recursos humanos y formación necesarios para implementar adecuadamente la determinación por CLIA de los aD1 en la identificación de los/as pacientes con SAF, así como sobre los aspectos ambientales y de paciente relacionados con esta tecnología, se identificaron los siguientes aspectos:

- El coste unitario de la prueba incluye la adquisición, la instalación, el soporte técnico y el mantenimiento del equipo necesario, bajo la condición de que se supere un número mínimo de

determinaciones por año. Sin embargo, no se obtuvo información sobre el número mínimo de pruebas para cumplir dicha condición. Teniendo en cuenta la baja prevalencia e incidencia del SAF en la población general (1% [1,6] y dos nuevos casos por cada 100.000 habitantes [7,8], respectivamente), es muy probable que el número mínimo de determinaciones solo sea alcanzado por pocos centros a nivel nacional. En el análisis económico realizado en este informe, este coste unitario fue variado en un +/-20% que supondrían variaciones superiores a tres millones de euros en el impacto presupuestario neto para el SNS.

- En relación a la capacitación y apoyo al personal de laboratorio en relación con el desarrollo de esta prueba, la compañía informó que se encarga de esos servicios, pero no proporcionó detalles sobre la duración de la formación ni sobre las expectativas en cuanto a la curva de aprendizaje de los profesionales. No obstante, su coste también está incluido en el coste unitario de la prueba.
- En cuanto a otros aspectos organizativos relacionados con la tecnología, se debe considerar que el tiempo que debe invertir el personal de laboratorio en realizar la prueba es inferior a un minuto para cargar el cartucho de la prueba y menos de otro minuto para cargar la muestra en el analizador previamente calibrado para el ensayo a procesar. El tiempo aproximado de calibración es de 36 minutos y se realiza por cada cambio de lote de reactivo. Por otro lado, el hospital debe asumir los gastos de electricidad. Para hacer una estimación del gasto eléctrico, detallaron que la potencia requerida para el funcionamiento del AcuStar más un ordenador es de 525 W y 100 W, respectivamente. En cuanto a la infraestructura y los dispositivos específicos necesarios, se requiere el analizador, los reactivos, las cubetas, los controles de calidad, el enjuague (*rinse*) y los disparadores (*triggers*), cuyo coste también está incluido en el coste unitario de la prueba.
- En relación a las implicaciones para el paciente, la incorporación de la tecnología no supondría ninguna prueba adicional.
- En relación a la información ambiental de la tecnología, la industria declara que su política medioambiental se basa en la directiva europea 2012/19/EU. La vida útil del sistema es de ocho años y la industria se encarga del reciclado del sistema así como de su coste asociado. Este proceso se organiza para no interferir con la rutina de trabajo del laboratorio.

IV.5. Necesidades de investigación

IV.5.1. Necesidades de investigación identificadas a partir de las RS realizadas para el presente informe

Las principales necesidades de investigación identificadas referidas a seguridad, efectividad, coste-efectividad y los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales, de pacientes y ambientales de la incorporación de la determinación por CLIA de los aD1 en la identificación de los/as pacientes con SAF con alto riesgo trombótico y/o morbilidad durante el embarazo son las siguientes:

- Estudios con metodología robusta y poblaciones homogéneas para evaluar la efectividad de la determinación por CLIA de los aD1 en la identificación de los/as pacientes con SAF con alto riesgo trombótico y/o morbilidad durante el embarazo, en los que se incluyan medidas de carácter pronóstico.
- Es necesario realizar estudios en los que se proporcionen datos estratificados para la trombosis arterial o venosa por separado o para cada uno de los diversos tipos de SAF obstétrico
- Se requiere el desarrollo de estudios que validen la utilidad de la adición de los nuevos marcadores a la práctica habitual.
- Un análisis de impacto presupuestario preciso requeriría de un registro o estudio que permita conocer población diana, es decir, el número de pacientes con sospecha de SAF de alto riesgo susceptibles de iniciar el procedimiento diagnóstico.
- Es necesario llevar a cabo estudios sobre la comprensión de la tecnología por parte de los/as pacientes, sus expectativas, actitudes y valores, así como sus preocupaciones, para ayudar en la atención futura del paciente y la formulación de políticas.
- Es necesario llevar a cabo estudios sobre el impacto ambiental (huella de carbono y ciclo de vida) de la tecnología.

IV.5.2. Necesidades de investigación identificadas en estudios específicos de necesidades de investigación

A continuación, se enumeran las diferentes necesidades de investigación y conjuntos de medidas de resultado estándares identificadas a través de las diferentes fuentes de información consultadas. Las necesidades están

clasificadas según su temática y fuente de información. En el Anexo 11 se muestra las características principales de los estudios incluidos.

En la base de datos JLA se encontraron tres estudios que realizaron la identificación de necesidades de investigación. El primero de ellos, relacionado con riesgo trombotico, establece un listado de priorización para el tromboembolismo venoso [89]; los otros dos, identifican necesidades de investigación relacionadas con las complicaciones obstétricas como la pérdida fetal [90] y el aborto espontáneo [91]. Según la JLA, no se están llevando a cabo estudios para cubrir estas necesidades.

En la priorización sobre el tromboembolismo venoso [89] se identificaron cinco preguntas de investigación relacionadas, parcialmente, con el objetivo de este informe y que corresponden a las siguientes líneas prioritarias: Prioridad 1: investigar cuál es la prevención y el mejor tratamiento para personas que sufren secuelas a largo plazo (síndrome postrombótico, hipertensión pulmonar tromboembólica crónica u otras deficiencias funcionales) tras sufrir trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP); Prioridad 2: examinar si los protocolos de tratamiento anticoagulantes están adaptados para la población de riesgo trombotico; Prioridad 3: investigar cuáles son los impactos psicológicos del diagnóstico de la TVP o la EP, cómo medirlos y cómo ayudar a la población para reducir la ansiedad y mejorar la calidad de vida; Prioridad 9: determinar cuál debe ser el seguimiento a corto y largo plazo de los/as pacientes tras ser diagnosticado de TVP o EP, si dicho seguimiento debe realizarse en atención especializada o en atención primaria; y Prioridad 10: investigar si se debe tratar de manera diferente un coágulo de sangre en una persona con SAF frente a otras sin este síndrome.

Entre las 10 principales prioridades de investigación sobre la pérdida fetal [90] solo se identificó una que se relaciona con el objetivo específico de este informe: Prioridad 5: investigar si la realización de pruebas y seguimientos de control, así como el desarrollar y aplicación de nuevos biomarcadores en la madre o en las primeras etapas del embarazo, puede ayudar a prevenir la pérdida fetal.

Por último, del listado de prioridades de investigación sobre el aborto espontáneo [91] se identificaron dos cuestiones que se relacionan con el objetivo de este informe (Prioridad 3 y 9): Prioridad 3: investigar qué intervenciones son más efectivas para predecir o prevenir el aborto espontáneo (por ejemplo: determinación de anticuerpos); y Prioridad 9: buscar las intervenciones más apropiadas para las mujeres después de sucesivos abortos espontáneos.

IV.5.3. Medidas de resultados estándares

En la base de datos del *ICHOM Standards Sets*, se han encontrado dos conjuntos de medidas de resultados estandarizadas: uno para el embarazo y parto [92] y otro para el tromboembolismo venoso [93].

Para el embarazo y parto, Nijagal et al., recomiendan incluir medidas de resultados clínicas como mortalidad y morbilidad materna y neonatal, número de mortinatos, nacimientos prematuros y lesiones de nacimiento. Además, PROMs para evaluar la CVRS y la salud mental, a través de los instrumentos validados como PROMIS Global-10 y PHQ-2, respectivamente.

Para el tromboembolismo venoso [93] se recomienda: 1) medir supervivencia y complicaciones; 2) utilizar los cuestionarios PROMs Global-10, PEmb-QoL y VEINES-QOL para evaluar la calidad de vida y el bienestar psicosocial, además para este último, incluir los cuestionarios PHQ-9 y GAD-7; 3) evaluar la satisfacción con el tratamiento a través de la escala de tratamientos anticoagulante; y 4) utilizar la puntuación de Villalta para el síndrome postrombótico.

En la base de datos COMET no se encontraron publicaciones relacionadas con las medidas de resultado de este informe.

V. Discusión

El presente informe de ETS pretende responder a una pregunta de investigación que aborda el análisis de las pruebas científicas disponibles sobre la incorporación de la determinación por CLIA de los aD1, en la identificación de los/as pacientes con SAF con alto riesgo trombótico y/o morbilidad durante el embarazo.

V.1. Efectividad

La evaluación de la efectividad se basa en los datos derivados de 12 estudios (N= 3.572) que analizan la exactitud diagnóstica de la determinación por CLIA de los aD1. La evidencia ha sido calificada de baja calidad debido al riesgo de sesgo de los estudios incluidos y la indireccionalidad de las medidas de resultado disponibles respecto a las medidas de resultado de interés.

Todos los estudios realizaron una determinación por CLIA de los aD1 IgG, así como de los aFL clásicos para identificar a pacientes con SAF con alto riesgo trombótico y/o morbilidad durante el embarazo. Sin embargo, tan solo un estudio comparó la determinación por CLIA de los aD1 junto a la determinación de los aFL clásicos (AL, aCLs y a β 2GPI) frente a la determinación únicamente de los aFL clásicos [28], mientras que el resto de los estudios comparó la determinación por CLIA de los aD1 de manera aislada frente a la determinación de los aFL clásicos. En cuanto al punto de corte establecido para la positividad en los aD1, ocho de los 11 estudios incluidos, emplearon el punto de corte recomendado por el fabricante (20,0 CU) [26–28,34,50,85,87,88], mientras que el resto mostraron cierta variabilidad. En relación a la evaluación de los aFL clásicos, se observó cierta heterogeneidad dado que, aunque la mayoría empleó ELISA, también fueron evaluados mediante distintas técnicas de CLIA y otras.

En general, los resultados indican que, tanto la presencia conjunta de los aD1 con los aFL clásicos, como su presencia aislada se asocian con un incremento del riesgo tanto trombótico como obstétrico, datos consistentes con los de una RS previa [29]. En ese contexto, al que se suma la necesidad explícita de una mejor definición del perfil de aFL de alto riesgo, para la evaluación de SAF [20], los autores de la RS, ente otros [26–30,34,48,50,87], proponen la prueba para la detección de pacientes de alto riesgo mediante los aD1 con la finalidad de facilitar el manejo terapéutico personalizado y, en última instancia, una mejora de los

resultados trombóticos y obstétrico en SAF. Sin embargo, la inclusión de la determinación por CLIA de los aD1 IgG para la detección del SAF de alto riesgo parece de limitada utilidad, tal y como indican los resultados relacionados con su rendimiento diagnóstico. En el caso de la determinación por CLIA de los aD1 IgG junto a los aFL clásicos para identificar a pacientes con SAF con alto riesgo trombótico y/o morbilidad, asumiendo que un 16% y un 16,5% de los/las pacientes con SAF son de alto riesgo trombótico y obstétricos según la literatura previa [6], aproximadamente el 13,4% y el 14% de los/as pacientes serían incorrectamente clasificados como bajo riesgo trombótico y obstétrico, respectivamente. Por otro lado, con la determinación por CLIA de los aD1 de manera aislada el porcentaje de pacientes con alto riesgo trombótico y obstétrico incorrectamente clasificado sería del 11,4% y 8,6%, respectivamente. Por tanto, parece que, por el momento, la evidencia disponible indica que introducir la determinación de los aD1 por CLIA como marcador para la detección del SAF de alto riesgo, tanto trombótico como obstétrico, es de limitada utilidad, en el mejor de los casos [94].

La evidencia disponible consiste únicamente en estudios que evalúan el rendimiento diagnóstico de la prueba. Sin embargo, incluir la determinación de aFL con evidencia de utilidad clínica no es suficiente para mejorar directamente las decisiones relacionadas con el diagnóstico y el tratamiento del SAF. Por lo tanto, se necesita más investigación que, por un lado, responda a la naturaleza pronóstica, dado que un punto de vista diagnóstico carece de aplicabilidad clínica relevante en este contexto. En el entorno de diagnóstico, el resultado ya está determinado, pero el investigador lo desconoce, y la clasificación estimada a menudo se puede comparar con un estándar de oro más costoso o invasivo. Sin embargo, en la estratificación del riesgo, el resultado aún no se ha desarrollado en el momento en que se evalúan los predictores. El estado futuro de la enfermedad aún debe determinarse mediante un proceso estocástico, y solo puede estimarse como una probabilidad o riesgo [95]. Tras demostrar su naturaleza predictiva, se necesita determinar el efecto del uso de la determinación de los aD1 sobre los resultados del SAF a medio y largo plazo (por ejemplo, supervivencia sin recurrencia de eventos trombóticos, morbilidad y mortalidad de la madre, mortalidad prenatal, perinatal y postnatal, morbilidad y mortalidad después del tratamiento del SAF basado en sus resultados, calidad de vida).

V.2. Coste-efectividad

La RS no identificó ninguna evaluación económica completa que analice

la estrategia diagnóstica de SAF que incluya la determinación de los aD1 IgG, adicionalmente a los aFL clásicos, y que cumpliera con los requisitos establecidos. Tampoco se identificaron evaluaciones económicas parciales en España.

Dados los resultados obtenidos en la RS sobre la efectividad de la tecnología a evaluar, se desarrolló una evaluación económica parcial, basada en un análisis de costes, en la que se diseñó un árbol de decisión con un horizonte temporal de 3 meses y desde la perspectiva del SNS. Teniendo en cuenta los distintos costes asociados a cada procedimiento diagnóstico (costes de las pruebas y del personal de laboratorio), se obtuvo que la estrategia a evaluar (determinación de los aD1 IgG junto con los aFL clásicos) supone un mayor coste por paciente que la práctica clínica habitual en España (determinación de los aFL clásicos), con una diferencia incremental de 24,04€, correspondiente al coste total de la detección de los aD1 IgG por CLIA.

Los análisis de sensibilidad confirmaron la robustez de los resultados, en los que se observa un coste incremental positivo cuando se compara la estrategia a evaluar con la habitual. Estos resultados son coherentes con las características de este nuevo procedimiento diagnóstico, ya que lo que se plantea es la adición de una prueba para la identificación de un grupo de anticuerpos concretos a la práctica clínica habitual, por lo que su coste siempre será mayor que esta última.

La implementación de esta tecnología supone un impacto presupuestario neto de 17,29 millones de euros, a tres años, para el SNS en España, si se considera una población con sospecha de SAF estimada en 719.303,09 pacientes.

V.3. Aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales

La RS no identificó ningún estudio en el que se evaluaran los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales, relacionados con los/as pacientes y ambientales relativos a la tecnología y que cumpliera con los requisitos establecidos.

V.4. Fortalezas y limitaciones

La fortaleza de las RS de la literatura realizadas para el presente informe de ETS sobre efectividad y coste-efectividad radica en el hecho de que se han llevado a cabo conforme a los principios fundamentales de las RS

para asegurar su transparencia, replicabilidad y más fácil actualización. La información explícita de la metodología empleada y la disponibilidad de los datos extraídos permite que también pueda ser objeto de una evaluación crítica. Por otro lado, desde nuestro conocimiento, es la RS más extensa efectuada hasta la actualidad sobre el efecto de la incorporación de la detección de los aD1 IgG por CLIA para la identificación de los/as pacientes con alto riesgo trombotico u obstétrico.

La principal limitación de estas RS, derivada de la metodología, es la posibilidad de que no se hayan incluido en el análisis estudios relevantes como resultado de su no publicación, porque lo estén en una lengua distinta del inglés o castellano, o por haberse publicado en revistas no indexadas en las bases de datos consultadas.

Otras limitaciones son debidas a las características de los estudios incluidos. Solo pudieron identificarse estudios de rendimiento diagnóstico de la prueba, adicionalmente, cinco de ellos presentan diseño de casos y controles. Además, muchos estudios incluyeron pacientes con una combinación de diferentes características clínicas y no proporcionaron datos estratificados para la trombosis arterial o venosa por separado o para cada uno de los diversos tipos de SAF obstétrico. Por otro lado, varios estudios incluyeron grupos heterogéneos de pacientes. Una consideración importante para futuras investigaciones sería llevar a cabo estudios que desarrollen y validen modelos predictivos, observacionales bien diseñados y ECA en poblaciones homogéneas de pacientes que aumenten la calidad de la evidencia para responder adecuadamente a temas controvertidos sobre la estratificación del riesgo y el manejo personalizado del SAF.

Entre las limitaciones específicas del meta-análisis realizado destacan las relacionadas con la intervención. Del total de 12 estudios incluidos en el análisis, la mayoría evaluaron la determinación por CLIA de los aD1 de manera aislada. Se requieren, por tanto, estudios que validen la utilidad de la adición de los nuevos marcadores a la práctica habitual (aFL clásicos).

Además de la RS de la literatura elaborada en este informe, se ha desarrollado una evaluación económica para España. Aunque se hayan seguido métodos robustos en su diseño y ejecución, incluyendo el ejercicio de validación, la evaluación económica cuenta con ciertas limitaciones. La primera de ellas es que un modelo económico es solo una simplificación de la realidad que imposibilita representar toda la variabilidad de la práctica clínica, unido, además, a las limitaciones en la evidencia disponible.

Respecto al uso de recursos, no se dispone del valor real del tiempo invertido por el personal de laboratorio para el análisis de las pruebas dRVVT, TTPa y ELISA, por lo que se asumió el mismo tiempo que para CLIA. No obstante, este fue variado en el análisis de sensibilidad, confirmando los resultados del caso base en todos los supuestos. Los cambios en el uso de recursos y costes de estas tres pruebas (dRVVT, TTPa y ELISA) afectarían en la misma medida a las dos estrategias diagnósticas, ya que todas están presentes en ambas.

El modelo del análisis de costes ha sido validado durante la elaboración de este informe, aplicándose la validez de apariencia e interna. Sin embargo, no ha sido posible llevar a cabo otros tipos de validación, como la validez cruzada, debido a que en la RS no se identificaron evaluaciones económicas completas o parciales sobre esta tecnología para el contexto español publicadas previamente.

En cuanto al análisis de impacto presupuestario, la principal limitación procede de la escasa información existente sobre la población diana, es decir, el número de pacientes con sospecha de SAF de alto riesgo susceptibles de iniciar el procedimiento diagnóstico. Por ello, ha sido necesaria su estimación, siendo esta una aproximación de la realidad. Para esta estimación se han aplicado los valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN expuestos en Yin et al. 2020 [28], ya que es el único estudio identificado en la RS que compara las mismas dos estrategias diagnósticas que este análisis. No obstante, dado que estos valores divergen de los estimados en el MA de este informe, la población diana a tres años se ha variado en el análisis de sensibilidad. Si la población diana fuese mayor, el impacto presupuestario bruto del caso base estaría infravalorado (ver análisis de sensibilidad). Por tanto, estos resultados deben interpretarse como aproximaciones.

V.5. Actualización del informe

La realización de un informe de ETS consume tiempo y recursos, proporcionando una instantánea del conocimiento válido disponible en el momento de la incorporación de los datos extraídos y estimados, a partir de las fuentes de información identificadas durante la última búsqueda. Tanto la omisión de estudios existentes, como la publicación de nuevos estudios, podrían conducir a cambios en las conclusiones y/o recomendaciones de los informes, transformándolos en no válidos o desactualizados, respectivamente; comprometiendo las decisiones y condicionando las consecuencias sobre la sociedad, los/as pacientes, los profesionales y la industria sanitaria.

Existen, por tanto, razones claras e importantes para actualizar, a corto o medio plazo, algunos de los informes de ETS, ya sea total o parcialmente (subpoblación, efectividad, seguridad, coste-efectividad,...); especialmente cuando: 1) las conclusiones no permiten elaborar una recomendación de cobertura por requerirse de investigación adicional, debiendo limitarse su uso al ámbito investigador; o cuando 2) no es posible adoptar una recomendación firme (fuerte en la terminología GRADE), independientemente de que esta sea favorable o desfavorable. Más a largo plazo, incluso algunos informes con recomendaciones previas fuertes a favor podrían ser susceptibles de ser revisados, ante la posibilidad de considerar decisiones de desinversión. La adopción de nuevos métodos de investigación también podría jugar un papel en esta consideración [96].

Otras organizaciones que pretendieron mantener actualizada su producción de revisiones sistemáticas, guías de práctica clínica o informes de ETS; confirman la dificultad de este objetivo; optando por objetivos progresivamente menos ambiciosos que fueron cambiando desde el objetivo deseable de actualizar cuando estuviera disponible nueva evidencia [97]; a actualizar cada cierto tiempo (dos años en el caso de la Colaboración Cochrane [98–100], o cada 3-5 años en el caso del NICE [101]; y, más recientemente, en función de la necesidad y prioridad de cada informe [102,103]). En cualquier caso, se considera que la decisión sobre la fecha de actualización de los informes de ETS debería ser individualizada para cada uno de ellos, aplicando conjuntamente los criterios de disponibilidad de nueva información procedente de la literatura o del mundo real (efectos, seguridad, costes, aceptabilidad) y de necesidad/prioridad para el decisor; con la consideración complementaria de la posible mejora metodológica o extensión de las dimensiones de contexto que fueran precisas en cada momento. Por lo tanto, en el marco del funcionamiento de RedETS, esta decisión debería ser tomada conjuntamente entre las agencias evaluadoras, que podrían proponer una fecha razonable, y la Secretaría de RedETS, que señalaría el grado de necesidad/prioridad política. Además, la determinación de la fecha de actualización del informe tendrá en cuenta las recomendaciones para cada subpoblación incluida en el informe, si las hubiera.

Los criterios a utilizar por parte del equipo evaluador para valorar la fecha de actualización de un informe difícilmente pueden ir más allá de la consideración del ritmo de publicaciones observado durante los últimos años del período revisado y las fechas de publicación anunciadas por los posibles estudios en curso. Otros criterios complementarios de interés, son más difícilmente predecibles y no controlados por el evaluador; refi-

riéndose a: 1) los cambios en los precios de las tecnologías o en los costes operacionales que justifiquen actualizar el análisis coste-efectividad y de impactos (presupuestario y organizativo); 2) los cambios en la situación epidemiológica, expresados en términos de prevalencia o mortalidad, que repercutan sobre los costes tanto por incrementar el número de usuarios como intensificar el uso de recursos sanitarios; además de 3) los posibles cambios en las indicaciones clínicas.

Al igual que ocurre cuando se adopta un informe de ETS emitido por agencias externas a RedETS, la actualización de cualquier informe propio, debería asegurar la calidad del informe de partida y valorar la posibilidad de incorporar la información correspondiente a nuevas dimensiones o posibles mejoras metodológicas.

Concretamente, para establecer una fecha de actualización de este informe, se ha tenido en cuenta la dinámica de la tasa de publicaciones y el número de estudios en marcha que puedan proporcionar resultados en los próximos años. Además, se propone establecer un sistema de alerta bibliográfica para el seguimiento de futuras publicaciones potencialmente relevantes sobre la tecnología evaluada. No obstante, en caso de que llegada la fecha propuesta no existiera nueva evidencia que pudiera modificar las conclusiones y/o recomendaciones del informe, se pospondrá su actualización y se mantendrá el sistema de alerta bibliográfica para el seguimiento de publicaciones potencialmente relevantes.

VI. Conclusiones

A partir de la RS sobre efectividad y coste-efectividad, la evaluación económica y el análisis de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales realizado para el presente informe de ETS, se pueden establecer las siguientes conclusiones relativas a la incorporación de la determinación por CLIA de los aD1 en la identificación de los/as pacientes con SAF con alto riesgo trombótico y/o morbilidad durante el embarazo:

- La mejor evidencia disponible para la efectividad proviene de 12 estudios con un total de 3.572 pacientes incluidos que evalúan la exactitud diagnóstica de la determinación por CLIA de los aD1 IgG. Esta evidencia permite establecer las siguientes conclusiones:

Determinación de aD1 IgG junto a los aFL clásicos (1 estudio)

- La evidencia disponible sobre la incorporación de la determinación por CLIA de los aD1 IgG junto a la determinación de los aFL clásicos para la identificación de los/as pacientes con SAF con alto riesgo trombótico y obstétrico es escasa (1 estudio).
- Con un punto de corte de 20 CU, la determinación conjunta de los aD1 con los aFL clásicos mostró una sensibilidad del 16% (134 de cada 1.000 pacientes evaluados clasificados incorrectamente como bajo riesgo trombótico y de cada 160 pacientes con alto riesgo trombótico) y una especificidad del 97% (25 de cada 1.000 pacientes evaluados clasificados incorrectamente como alto riesgo trombótico y de cada 840 con bajo riesgo trombótico) (calidad de la evidencia: baja ⊕⊕⊖⊖).
- Con un punto de corte de 20 CU, la determinación conjunta de los aD1 con los aFL clásicos mostró una sensibilidad del 15% (140 de cada 1.000 pacientes evaluados clasificados incorrectamente como bajo riesgo obstétrico y de los 165 pacientes con alto riesgo obstétrico) y una especificidad del 97% (50 de cada 1.000 pacientes evaluados clasificados incorrectamente como alto riesgo obstétrico y de los 835 con bajo riesgo obstétrico) (calidad de la evidencia: baja ⊕⊕⊖⊖).

Determinación de aD1 IgG de manera aislada (11 estudios)

- Con un punto de corte para la positividad de los aD1 entre 13,80 y 32,40, la sensibilidad y especificidad de la determinación por CLIA de los aD1, de manera aislada, para la identificación del alto riesgo

de evento trombótico, es del 29% (114 de cada 1.000 pacientes evaluados clasificados incorrectamente como bajo riesgo trombótico y de los 160 pacientes con alto riesgo trombótico) y 60% (336 de cada 1.000 pacientes evaluados clasificados incorrectamente como alto riesgo trombótico y de los 840 con bajo riesgo trombótico), respectivamente (calidad de la evidencia: muy baja ⊕⊖⊖⊖).

- Con un punto de corte para la positividad de los aD1 entre 14,20 y 32,40, la sensibilidad y especificidad de la determinación por CLIA de los aD1 de manera aislada para la identificación del alto riesgo de evento trombótico, es del 48% (86 de cada 1.000 pacientes evaluados clasificados incorrectamente como bajo riesgo obstétrico y de los 165 pacientes con alto riesgo obstétrico) y 72% (243 de cada 1.000 pacientes evaluados clasificados incorrectamente como alto como alto riesgo obstétrico y de los 835 pacientes con alto riesgo obstétrico y de los 835 pacientes con bajo riesgo obstétrico), respectivamente (calidad de la evidencia: muy baja ⊕⊖⊖⊖).
- La estrategia diagnóstica que incluye la identificación de los aD1 IgG, junto con los aFL clásicos, es más costosa que la práctica clínica habitual (194,38 y 170,34 €/paciente, respectivamente) desde la perspectiva del SNS, con una diferencia incremental de 24,04 € por paciente.
- La implantación de esta estrategia diagnóstica supondría un impacto presupuestario neto de 17,29 millones de euros para el SNS, si se considera un horizonte temporal de tres años.
- No se identificaron estudios que analizaran aspectos éticos, legales, organizacionales, sociales y de perspectiva de pacientes relacionados con la tecnología evaluada.
- No se identificó evidencia sobre el posible impacto ambiental generado por la fabricación, transporte, utilización y reciclaje o eliminación de la tecnología evaluada

VII. Recomendaciones

De acuerdo a la evidencia disponible sobre rendimiento diagnóstico en el momento de la elaboración de este informe, los resultados del análisis de costes y las consideraciones de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y relacionados con los pacientes, no se puede recomendar la inclusión de la determinación por CLIA de los aD1 IgG en la cartera común de servicios del SNS como prueba adicional a la determinación de los aFL clásicos (AL, aCLs y a β 2GPI) para la identificación de pacientes con SAF con alto riesgo trombótico (Recomendación: CONDICIONAL)*.

De acuerdo a la evidencia disponible sobre rendimiento diagnóstico en el momento de la elaboración de este informe, los resultados del análisis de costes y las consideraciones de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y relacionados con los pacientes, no se puede recomendar la inclusión de la determinación por CLIA de los aD1 IgG en la cartera común de servicios del SNS como prueba adicional a la determinación de los aFL clásicos (AL, aCLs y a β 2GPI) para la identificación de pacientes embarazadas con SAF con alto riesgo obstétrico (Recomendación: CONDICIONAL)*.

Estas decisiones se basan fundamentalmente en la escasa evidencia y la baja certeza asociada al rendimiento diagnóstico de la tecnología, así como en el aumento de los costes derivados de la implementación de la misma frente a la práctica clínica habitual. Si bien parece que la tecnología evaluada presenta una utilidad limitada en la detección de los pacientes con SAF con alto riesgo trombótico y de las pacientes embarazadas con SAF con alto riesgo obstétrico, la naturaleza de la evidencia supone un grado importante de incertidumbre asociada a las estimaciones relacionadas con la efectividad de la determinación por CLIA de los aD1 para la identificación de pacientes con SAF con alto riesgo trombótico y embarazadas con SAF con alto riesgo obstétrico.

*El marco EtD sólo se ha realizado para la determinación de aD1 IgG junto a los aFL clásicos para la identificación de pacientes con SAF con alto riesgo trombótico y pacientes embarazadas con SAF con alto riesgo de morbilidad durante el embarazo. En el Anexo 12 se puede consultar dicho marco con los juicios realizados en el proceso de formulación de las recomendaciones.

VII.1. Recomendaciones para futuras investigaciones

En base a las áreas de incertidumbre identificadas a lo largo del proceso de realización del presente informe, el grupo elaborador realiza las siguientes recomendaciones para futuras investigaciones en esta línea:

- Es necesaria la evaluación de la factibilidad de la implementación de la determinación por CLIA de los aD1 junto a la determinación de los aFL clásicos en la identificación de los/as pacientes con SAF con alto riesgo trombótico y/o morbilidad durante el embarazo, a través de estudios en los que se incluyan medidas de carácter pronóstico y estudios aleatorizados con medidas de salud a medio y largo plazo (supervivencia sin recurrencia de eventos trombóticos, morbilidad y mortalidad de la madre, mortalidad prenatal, perinatal y postnatal, morbilidad y mortalidad después del tratamiento del SAF basado en sus resultados, cambios en la decisión de tratamiento y experiencias autoinformadas por los/las pacientes).
- Es necesaria la evaluación estratificada para la trombosis arterial o venosa por separado o para cada uno de los diversos tipos de eventos dentro del SAF obstétrico.
- Es necesaria la evaluación de los aFL evaluados junto a nuevos aFL para mejorar la estratificación del riesgo.
- Considerando los riesgos obstétricos y de trombosis que pueden presentarse en las fases críticas del SAF, es necesaria la evaluación, desde una perspectiva cualitativa, de la perspectiva de los/as pacientes sobre su posible participación en esta prueba.
- Es necesaria la evaluación de las cuestiones relacionadas con la ética y con la equidad en el acceso a los ensayos por CLIA in vitro, tanto de las personas con sospecha de SAF como aquellas que ya han sido diagnosticadas.
- Es necesaria la evaluación del impacto ambiental generado por los materiales usados en estas pruebas.

VII.2. Recomendación de fecha de actualización del presente informe

Atendiendo a los criterios expuestos en la sección de métodos, se prevé que la posible fecha de actualización de este informe sea en cinco años (2028).

Contribución de los/las autores/as y revisores/as externos/as

- *Tasmania del Pino Sedeño.* ✉ Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Planificación, dirección, selección de estudios, extracción de datos y lectura crítica de los estudios incluidos, diseño y realización del meta-análisis, redacción del presente informe y participación en el proceso de formulación de la recomendación.
- *Aránzazu Hernández Yumar.* Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC) – Revisión de la literatura económica, diseño, desarrollo, implementación y análisis del coste-efectividad, redacción parcial del informe, revisión del primer borrador del informe y participación en el proceso de formulación de la recomendación.
- *Cristina Valcárcel Nazco.* Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC) – Supervisión del diseño, desarrollo, implementación y análisis del coste-efectividad y revisión del primer borrador del informe.
- *Himar González Pacheco.* Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Selección de estudios, extracción de datos, evaluación y redacción de necesidades de investigación futura y revisión del primer borrador del informe.
- *Lidia García Pérez.* Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Revisión de la literatura económica, redacción parcial del informe y revisión del primer borrador del informe.
- *Aleandra Torres Castaño.* Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC) – Revisión de la literatura de los aspectos éticos, sociales, legales, organizativos y relacionados con los/as pacientes, redacción parcial del informe y revisión del primer borrador del informe.

- *Aythami de Armas Castellano*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC) – Selección de estudios, extracción de datos y lectura crítica de los estudios incluidos, redacción parcial del informe y revisión del primer borrador del informe.
- *Yadira González Hernández*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC) – Selección de estudios, extracción de datos y lectura crítica de los estudios incluidos y revisión del primer borrador del informe.
- *Diego Infante Ventura*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC) – Redacción parcial del método, selección de estudios, extracción de datos y lectura crítica de los estudios incluidos y revisión del primer borrador del informe.
- *Analía Abt Sacks*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC) – Selección de estudios y revisión del primer borrador del informe.
- *Leticia Rodríguez Rodríguez*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC) – Desarrollo de la estrategia de búsqueda, consulta en bases de datos y revisión del primer borrador del informe.
- *Elisa Trujillo Martín*. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de Canarias – Asesoramiento clínico durante todo el estudio, revisión del primer borrador del informe y participación en el proceso de formulación de la recomendación.
- *Yvelise Barrios del Pino*. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario de Canarias – Asesoramiento clínico durante todo el estudio y revisión parcial del primer borrador del informe.
- *Juan Ignacio Martín Sánchez*. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud - Asesoramiento metodológico durante todo el estudio y revisión del primer borrador del informe.
- *Concha González Rodríguez*. Unidad de Bioquímica Clínica, Laboratorios. Hospital Universitario Virgen Macarena - Asesoramiento clínico durante todo el estudio, revisión del primer borrador del informe y participación en el proceso de formulación de la recomendación.

- *José Manuel Calvo Villas*. Gestión Clínica de la Unidad de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza - Asesoramiento clínico durante todo el estudio, revisión del primer borrador del informe y participación en el proceso de formulación de la recomendación.
- *Luís Sáez Comet*. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza - Asesoramiento clínico durante todo el estudio, revisión del primer borrador del informe y participación en el proceso de formulación de la recomendación.
- *Pedro Serrano Aguilar*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Planificación y revisión del informe.
- *M^a del Mar Trujillo Martín*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC) Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Planificación, supervisión del estudio y revisión del primer borrador del informe.

✉ tasmania.delpino@sescs.es

Representantes de asociaciones de pacientes

- *Gustavo Amorós Amorós*. Asociación Española Síndrome Antifosfolípídico - Revisión del protocolo, apoyo en la elaboración del resumen en lenguaje no especializado, revisión del primer borrador del informe y participación en el proceso de formulación de la recomendación.

Representantes de sociedades científicas

- *José Salvador García Morillo*. Sociedad Española de Medicina Interna - Revisión del protocolo y revisión del primer borrador del informe.
- *Antonio Serrano Hernández*. Sociedad Española de Inmunología - Revisión del protocolo y revisión del primer borrador del informe.
- *María Belén Aparicio Hernández*. Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQCML) - Revisión del protocolo y revisión del primer borrador del informe.

Revisores/as externos/as

El presente informe, una vez finalizado y antes de su publicación, se sometió a un proceso de revisión crítica por parte de los siguientes reconocidos expertos en el tema para asegurar su calidad, precisión y validez. Las aportaciones realizadas que modificaban las conclusiones iniciales del informe fueron incorporadas al documento sólo si estuvieron suficientemente argumentadas o basadas en pruebas científicas de calidad.

- *Isaac Lacambra Blasco*. Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.
- *Laura Vallejo Torres*. Departamento de Métodos Cuantitativos en Economía y Gestión. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.

Declaración de intereses

Los autores/as, representantes de asociaciones de pacientes y sociedades científicas y revisores externos del presente informe completaron un formulario de declaración de intereses en los últimos tres años.

Todos ellos declararon no tener intereses en relación con las intervenciones evaluadas y los comparadores considerados.

Referencias

- [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 antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295–306. doi:10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
- [2] Asherson RA, Cervera R, De Groot PG, Erkan D, Boffa MC, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: International consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus*, vol. 12, 2003. doi:10.1191/0961203303lu394oa.
- [3] Dabit JY, Valenzuela-Almada MO, Vallejo-Ramos S, Duarte-García A. Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome in the General Population. *Curr Rheumatol Rep* 2021;23. doi:10.1007/s11926-021-01038-2.
- [4] Ajeganova S, Hafström I, Frostegård J. Patients with SLE have higher risk of cardiovascular events and mortality in comparison with controls with the same levels of traditional risk factors and intima-media measures, which is related to accumulated disease damage and antiphospholipid syndrome: A case-control study over 10 years. *Lupus Sci Med* 2021;8. doi:10.1136/lupus-2020-000454.
- [5] Walter IJ, Klein Haneveld MJ, Lely AT, Bloemenkamp KWM, Limper M, Kooiman J. Pregnancy outcome predictors in antiphospholipid syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2021;20:102901. doi:10.1016/j.autrev.2021.102901.
- [6] Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Ceberio-Hualde L, Shoenfeld Y, De Ramón E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: A multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1011–8. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204838.
- [7] Sisó-Almirall A, Kostov B, Martínez-Carbonell E, Brito-Zerón P, Ramirez PB, Acar-Denizli N, et al. The prevalence of 78 autoimmune diseases in Catalonia (MASCAT-PADRIS Big Data Project). *Autoimmun Rev* 2020;19:7–11. doi:10.1016/j.autrev.2019.102448.
- [8] Duarte-García A, Pham MM, Crowson CS, Amin S, Moder KG, Pruthi RK, et al. The Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome: A Population-Based Study. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:1545–52. doi:10.1002/art.40901.
- [9] Costedoat-Chalumeau N, Morel N. Síndrome antifosfolipídico. *EMC - Apar Locomot* 2019;52:1–16.

- doi:[https://doi.org/10.1016/S1286-935X\(19\)42133-3](https://doi.org/10.1016/S1286-935X(19)42133-3).
- [10] Reboiro Díaz S T. Síndrome antifosfolípido. *Fisterra* 2022.
 - [11] Georgopoulou S, Efraimidou S, MacLennan SJ, Ibrahim F, Cox T. The relationship between social support and health-related quality of life in patients with antiphospholipid (hughes) syndrome. *Mod Rheumatol* 2018;28:147–55. doi:10.1080/14397595.2017.1317319.
 - [12] Taraborelli M, Reggia R, Dall'Ara F, Fredi M, Andreoli L, Gerosa M, et al. Longterm Outcome of Patients with Primary Antiphospholipid Syndrome: A Retrospective Multicenter Study. *J Rheumatol* 2017;44:1165–72. doi:10.3899/jrheum.161364.
 - [13] Alba P, Gómez-Puerta JA, Goycochea-Robles M V., Amigo MC. Organ Damage and Quality of Life in Antiphospholipid Syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2016;18:1–7. doi:10.1007/s11926-015-0556-6.
 - [14] Bazzan M, Vaccarino A, Stella S, Sciascia S, Montaruli B, Bertero MT, et al. Patients with antiphospholipid syndrome and thrombotic recurrences: A real world observation (the Piedmont cohort study). *Lupus* 2016;25:479–85. doi:10.1177/0961203315617538.
 - [15] Rodríguez CM, Velásquez-Berrío M, Rúa C, Viana M, Abrahams VM, Cadavid AP, et al. Antiphospholipid Antibodies From Women With Pregnancy Morbidity and Vascular Thrombosis Induce Endothelial Mitochondrial Dysfunction, mTOR Activation, and Autophagy. *Front Physiol* 2021;12:1–11. doi:10.3389/fphys.2021.706743.
 - [16] Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Ware Branch D, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: Report of an International Workshop. *Arthritis Rheum.*, vol. 42, 1999. doi:10.1002/1529-0131(199907)42:7<1309::AID-ANR1>3.0.CO;2-F.
 - [17] Reumatología SE de. Recomendaciones SER sobre Síndrome Antifosfolípido Primario. *Soc Española Reumatol* 2019.
 - [18] Devreese KMJ, Ortel TL, Pengo V, de Laat B. Laboratory criteria for antiphospholipid syndrome: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018;16:809–13. doi:10.1111/jth.13976.
 - [19] Pengo V, Biasiolo A, Pegoraro C, Cucchini U, Noventa F, Iliceto S. Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 2005;93:1147–52. doi:10.1160/TH04-12-0839.
 - [20] Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis* 2019;78:1296–304. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215213.

- [21] Pelkmans L, De Laat B. Antibodies against domain i of β 2-glycoprotein I: The one and only? *Lupus* 2012;21:769–72. doi:10.1177/0961203312437439.
- [22] Pericleous C, Rahman A. Domain I: The hidden face of antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2014;23:1320–3. doi:10.1177/0961203314540354.
- [23] Iverson GM, Reddel S, Victoria EJ, Cockerill KA, Wang Y-X, Marti-Renom MA, et al. Use of Single Point Mutations in Domain I of β 2-Glycoprotein I to Determine Fine Antigenic Specificity of Antiphospholipid Autoantibodies. *J Immunol* 2002;169:7097–103. doi:10.4049/jimmunol.169.12.7097.
- [24] De Laat B, Derksen RHW, Van Lummel M, Pennings MTT, De Groot PG. Pathogenic anti- β 2-glycoprotein I antibodies recognize domain I of β 2-glycoprotein I only after a conformational change. *Blood* 2006;107:1916–24. doi:10.1182/blood-2005-05-1943.
- [25] de Laat B, Pengo V, Pabinger I, Musial J, Voskuyl AE, Bultink IEM, et al. The association between circulating antibodies against domain I of beta2-glycoprotein I and thrombosis: an international multicenter study. *J Thromb Haemost* 2009;7:1767–73. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03588.x.
- [26] Chighizola CB, Pregnotato F, Andreoli L, Bodio C, Cesana L, Comerio C, et al. Beyond thrombosis: Anti- β 2GPI domain 1 antibodies identify late pregnancy morbidity in anti-phospholipid syndrome. *J Autoimmun* 2018;90:76–83. doi:10.1016/j.jaut.2018.02.002.
- [27] De Craemer AS, Musial J, Devreese KMJ. Role of anti-domain 1- β 2glycoprotein I antibodies in the diagnosis and risk stratification of antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2016;14:1779–87. doi:10.1111/jth.13389.
- [28] Yin D, Chayoua W, Kelchtermans H, de Groot PG, Moore GW, Gris JC, et al. Detection of anti-domain I antibodies by chemiluminescence enables the identification of high-risk antiphospholipid syndrome patients: A multicenter multiplatform study. *J Thromb Haemost* 2020;18:463–78. doi:10.1111/jth.14682.
- [29] Radin M, Cecchi I, Roccatello D, Meroni PL, Sciascia S. Prevalence and Thrombotic Risk Assessment of Anti- β 2 Glycoprotein i Domain i Antibodies: A Systematic Review. *Semin Thromb Hemost* 2018;44:466–74. doi:10.1055/s-0037-1603936.
- [30] Pengo V, Ruffatti A, Tonello M, Cuffaro S, Banzato A, Bison E, et al. Antiphospholipid syndrome: Antibodies to Domain 1 of β 2-glycoprotein 1 correctly classify patients at risk. *J Thromb Haemost* 2015;13:782–7. doi:10.1111/jth.12865.
- [31] Raschi E, Chighizola CB, Grossi C, Ronda N, Gatti R, Meroni PL, et al. β 2-glycoprotein I, lipopolysaccharide and endothelial TLR4:

- Three players in the two hit theory for anti-phospholipid-mediated thrombosis. *J Autoimmun* 2014;55:42–50. doi:10.1016/j.jaut.2014.03.001.
- [32] Andreoli L, Chighizola CB, Nalli C, Borghi MO, Pregnotato F, Grossi C, et al. Arthritis & Rheumatology This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process which may lead to differences between this version and the n.d. doi:10.1002/art.
- [33] Zuily S, de Laat B, Guillemin F, Kelchtermans H, Magy-Bertrand N, Desmurs-Clavel H, et al. Anti-Domain I β 2-Glycoprotein I Antibodies and Activated Protein C Resistance Predict Thrombosis in Antiphospholipid Syndrome: TAC(I)T Study. *J Appl Lab Med* 2020;5:1242–52. doi:10.1093/jalm/jfaa072.
- [34] Guo H, Zhang Y, Li A, Wang C, Yang S, Zhang Y, et al. Anti-domain 1 of beta2-glycoprotein I aids risk stratification in lupus anticoagulant-positive patients. *Clin Exp Med* 2019;19:339–45. doi:10.1007/s10238-019-00555-w.
- [35] Tonello M, Mattia E, Del Ross T, Favaro M, Calligaro A, Hoxha A, et al. Clinical value of anti-domain I- β 2Glycoprotein 1 antibodies in antiphospholipid antibody carriers. A single centre, prospective observational follow-up study. *Clin Chim Acta* 2018;485:74–8. doi:10.1016/j.cca.2018.06.037.
- [36] Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: Understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:330–9. doi:10.1038/nrrheum.2011.52.
- [37] Despierres L, Beziane A, Kaplanski G, Granel B, Serratrice J, Cohen W, et al. Contribution of anti- β 2glycoprotein I IgA antibodies to the diagnosis of anti-phospholipid syndrome: potential interest of target domains to discriminate thrombotic and non-thrombotic patients. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:1215–8. doi:10.1093/rheumatology/keu003.
- [38] Vandeveld A, Devreese KMJ. Laboratory Diagnosis of Antiphospholipid Syndrome: Insights and Hindrances. *J Clin Med* 2022;11:2164. doi:10.3390/jcm11082164.
- [39] Cáliz Cáliz R, Díaz del Campo Fontecha P, Galindo Izquierdo M, López Longo FJ, Martínez Zamora MÁ, Santamaría Ortiz A, et al. Recommendations of the Spanish Rheumatology Society for Primary Antiphospholipid Syndrome. Part I: Diagnosis, Evaluation and Treatment. *Reumatol Clin* 2020;16. doi:10.1016/j.reuma.2018.11.003.
- [40] Feinstein DI, Rapaport SI. Acquired inhibitors of blood coagulation. *Prog Hemost Thromb* 1972;1.
- [41] Hughes GRV. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the

- lupus anticoagulant. *Br Med J* 1983;287. doi:10.1136/bmj.287.6399.1088.
- [42] McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, Krilis SA. Antiphospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: β 2-glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87. doi:10.1073/pnas.87.11.4120.
- [43] 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: Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation. *J Thromb Haemost* 2020;18. doi:10.1111/jth.15047.
- [44] Ardila-Suarez O, Gómez-Puerta JA, Khamashta MA. Diagnóstico en el síndrome antifosfolípido: desde una perspectiva histórica a la aparición de nuevos autoanticuerpos. *Med Clin (Barc)* 2016;146. doi:10.1016/j.medcli.2016.01.005.
- [45] Devreese KMJ, Pierangeli SS, de Laat B, Tripodi A, Atsumi T, Ortel TL. Testing for Antiphospholipid antibodies with Solid Phase Assays: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2014;12:792–5. doi:10.1111/jth.12537.
- [46] de Laat B, Derksen RHW, Urbanus RT, de Groot PG. IgG antibodies that recognize epitope Gly40-Arg43 in domain I of beta 2-glycoprotein I cause LAC, and their presence correlates strongly with thrombosis. *Blood* 2005;105:1540–5. doi:10.1182/blood-2004-09-3387.
- [47] Yin D, de Laat B, Devreese KMJ, Kelchtermans H. The clinical value of assays detecting antibodies against domain I of β 2-glycoprotein I in the antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* 2018;17:1210–8. doi:10.1016/j.autrev.2018.06.011.
- [48] Meneghel L, Ruffatti A, Gavasso S, Tonello M, Mattia E, Spiezia L, et al. Detection of IgG anti-Domain I beta2 Glycoprotein I antibodies by chemiluminescence immunoassay in primary antiphospholipid syndrome. *Clin Chim Acta* 2015;446:201–5. doi:10.1016/j.cca.2015.04.033.
- [49] Iwaniec T, Kaczor MP, Celińska-Löwenhoff M, Polański S, Musiał J. Clinical significance of anti-domain 1 β 2-glycoprotein I antibodies in antiphospholipid syndrome. *Thromb Res* 2017;153:90–4. doi:10.1016/j.thromres.2017.02.019.
- [50] Zhang S, Wu Z, Chen S, Li J, Wen X, Li L, et al. Evaluation of the diagnostic potential of antibodies to beta2-glycoprotein 1 domain 1 in Chinese patients with antiphospholipid syndrome. *Sci Rep* 2016;6. doi:10.1038/srep23839.
- [51] Banzato A, Pozzi N, Frasson R, De Filippis V, Ruffatti A, Bison E,

- et al. Antibodies to Domain I of $\beta(2)$ Glycoprotein I are in close relation to patients risk categories in Antiphospholipid Syndrome (APS). *Thromb Res* 2011;128:583–6. doi:10.1016/j.thromres.2011.04.021.
- [52] Lakos G, Favaloro EJ, Harris EN, Meroni PL, Tincani A, Wong RC, et al. International consensus guidelines on anticardiolipin and anti- $\beta(2)$ -glycoprotein I testing: report from the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. *Arthritis Rheum* 2012;64:1–10. doi:10.1002/art.33349.
- [53] EUnetHA Joint Action 2 Work Package 8. HTA Core Model® Version 3.0 2016. www.htacoremodel.info/BrowseModel.aspx (accessed February 8, 2018).
- [54] Puñal-Riobóo J, Baños Álvarez E, Varela Lema L, Castillo Muñoz M, Atienzo Merino G, Ubago Pérez R, et al. Guideline for the Elaboration and Adaptation of Rapid Health Technology Assessment Reports Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. *nto en Salud. Uni-dad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t.*; 2016.
- [55] Higgins JPT GS (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*. Cochrane Collab 2011.
- [56] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6. doi:10.1371/journal.pmed.1000097.
- [57] Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019;366. doi:10.1136/bmj.l4898.
- [58] Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016;355:i4919.
- [59] Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. *Ann Intern Med* 2011;155:529–36.
- [60] Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Côté P, Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med* 2013;158. doi:10.7326/0003-4819-158-4-201302190-00009.
- [61] Leeflang MM, J J D, Gatsonis C, Bossuyt PM. Systematic reviews of diagnostic test accuracy. *Ann Intern Med* 2008;149:889–897. doi:10.7326/0003-4819-149-12-200812160-00008.
- [62] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Br Med J* 2003;327:557–60.
- [63] Deeks JJ, Macaskill P, Irwig L. The performance of tests of

- publication bias and other sample size effects in systematic reviews of diagnostic test accuracy was assessed. *J Clin Epidemiol* 2005;58. doi:10.1016/j.jclinepi.2005.01.016.
- [64] Dwamena B. MIDAS: Stata module for meta-analytical integration of diagnostic test accuracy studies. *Stat Softw Components* 2007.
- [65] Drummond, M.E., Sculpher, M.J., Torrance G. *Methods for The Economic Evaluation of Health Care Programme*. *J Epidemiol Community Heal* 2006;60.
- [66] López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gac Sanit* 2010;24:154–70. doi:10.1016/j.gaceta.2009.07.011.
- [67] Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EAL, Karnon J, Sculpher MJ, Paltiel AD. Model parameter estimation and uncertainty: A report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-6. *Value Heal* 2012;15. doi:10.1016/j.jval.2012.04.014.
- [68] Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the economic evaluation of health care programme*. 3rd ed. Oxford University Press; 2005.
- [69] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *BMJ* 2013;346. doi:10.1136/bmj.f1049.
- [70] Reboiro Díaz ST. Síndrome antifosfolipídico 2020. <https://www-fisterra-com.scs.a17.csinet.es/guias-clinicas/sindrome-antifosfolipidico/#sec6>.
- [71] Gisbert R, Brosa M. Base de datos de costes sanitarios y ratios coste-efectividad españoles: eSalud [Internet]. Barcelona: Oblikue Consulting; n.d.
- [72] Instituto Nacional de Estadística (INE). Coste laboral por hora efectiva por divisiones de la CNAE-09. Encuesta trimestral de coste laboral 2021. www.ine.es.
- [73] Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB. Model transparency and validation: A report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-7. *Value Heal* 2012;15. doi:10.1016/j.jval.2012.04.012.
- [74] Büyükkaramikli NC, Rutten-van Mölken MPMH, Severens JL, Al M. TECH-VER: A Verification Checklist to Reduce Errors in Models and Improve Their Credibility. *Pharmacoeconomics* 2019;37. doi:10.1007/s40273-019-00844-y.
- [75] Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Health* 2014;17:5–14.

- doi:10.1016/j.jval.2013.08.2291.
- [76] Hausmann A, Arellano L, Guerra M, Blasco J, Grupo de Elaboración y Validación de Instrumentos de Evaluación de la Calidad de los productos de Agencias/Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (GEVIEC). Elaboración y validación de instrumentos metodológicos para la evaluación de productos de las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias. Evaluación de aspectos éticos en la evaluación de tecnologías sanitarias. 2010.
 - [77] Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017;358. doi:10.1136/bmj.j4008.
 - [78] Baethge C, Goldbeck-Wood S, Mertens S. SANRA—a scale for the quality assessment of narrative review articles. *Res Integr Peer Rev* 2019;4:1–7. doi:10.1186/s41073-019-0064-8.
 - [79] Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1–8.
 - [80] Grupo de trabajo de la guía para la elaboración de recomendaciones y criterios de uso adecuado. Guía para la elaboración de recomendaciones y criterios de uso adecuado de tecnologías sanitarias. 2017.
 - [81] Lord SJ, Irwig L, Simes RJ. When Is Measuring Sensitivity and Specificity Sufficient To Evaluate a. *Ann Intern Med* 2006;144:850–5.
 - [82] Deeks JJ. Systematic reviews in health care: Systematic reviews of evaluations of diagnostic and screening tests. *Br Med J* 2001;323:157–62. doi:10.1136/bmj.323.7305.157.
 - [83] Toledo-Chávarri A, Perestelo-Pérez L, Álvarez-Pérez Y, Abt-Sacks A, Santoro Domingo P, Villalón D, et al. Participación de los pacientes en la Evaluación de Tecnologías Sanitarias: manual metodológico. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; 2016.
 - [84] Toledo-Chávarri A, Gagnon MP, Álvarez-Pérez Y, Perestelo-Pérez L, Trinañes Pego Y, Serrano Aguilar P. Development of a decisional flowchart for meaningful patient involvement in Health Technology Assessment. *Int J Technol Assess Health Care* 2020. doi:10.1017/S0266462320001956.
 - [85] Liu T, Gu J, Wan L, Hu Q, Teng J, Liu H, et al. Anti-β2GPI domain 1 antibodies stratify high risk of thrombosis and late pregnancy morbidity in a large cohort of Chinese patients with antiphospholipid syndrome. *Thromb Res* 2020;185:142–9. doi:10.1016/j.thromres.2019.11.029.

- [86] Nascimento IS, Radin M, Gândara APR, Sciascia S, de Andrade DCO. Global antiphospholipid syndrome score and anti- β 2-glycoprotein I domain I for thrombotic risk stratification in antiphospholipid syndrome: A four-year prospective study. *Lupus* 2020;29:676–85. doi:10.1177/0961203320916527.
- [87] Mondejar R, González-Rodríguez C, Toyos-Sáenz de Miera FJ, Melguizo-Madrid E, Zohoury N, Mahler M, et al. Role of antiphospholipid score and anti- β 2-glycoprotein I Domain I autoantibodies in the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Clin Chim Acta* 2014;431:174–8. doi:10.1016/j.cca.2014.01.047.
- [88] 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* 2018;9. doi:10.3389/fimmu.2018.02971.
- [89] James Lind Alliance. Venous Thromboembolism (Canada) Top 10 n.d.
- [90] Heazell AEP, Whitworth MK, Whitcombe J, Glover SW, Bevan C, Brewin J, et al. Research priorities for stillbirth: Process overview and results from UK Stillbirth Priority Setting Partnership. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;46. doi:10.1002/uog.15738.
- [91] Prior M, Bagness C, Brewin J, Coomarasamy A, Easthope L, Hepworth-Jones B, et al. Priorities for research in miscarriage: A priority setting partnership between people affected by miscarriage and professionals following the James Lind Alliance methodology. *BMJ Open* 2017;7. doi:10.1136/bmjopen-2017-016571.
- [92] Nijagal MA, Wissig S, Stowell C, Olson E, Amer-Wahlin I, Bonsel G, et al. Standardized outcome measures for pregnancy and childbirth, an ICHOM proposal. *BMC Health Serv Res* 2018;18. doi:10.1186/s12913-018-3732-3.
- [93] Gwozdz AM, de Jong CMM, Fialho LS, Likitabhorn T, Sossi F, Jaber PB, et al. Development of an international standard set of outcome measures for patients with venous thromboembolism: an International Consortium for Health Outcomes Measurement consensus recommendation. *Lancet Haematol* 2022;9:e698–706. doi:10.1016/S2352-3026(22)00215-0.
- [94] Ioannidis JPA. Biomarker Failures. *Clin Chem* 2013;59:202–4. doi:10.1373/clinchem.2012.185801.
- [95] Cook NR. Use and misuse of the receiver operating characteristic curve in risk prediction. *Circulation* 2007;115:928–35. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.672402.
- [96] Wilson E, Abrams K. From Evidence-Based Economics to Economics-Based Evidence: Using Systematic Review to Inform

- the Design of Future Research. In: Shemilt I, Mugford M, Vale L, Al E, editors. *Evidence-Based Decis. Econ. Heal. Care, Soc. Welfare, Educ. Crim. Justice*, Second Ed., Wiley, Blackwell Publishing; 2010, p. 146–61. doi:10.1002/9781444320398.ch12.
- [97] Chalmers I, Enkin M, Keirse MJNC. *Preparing and Updating Systematic Reviews of Randomized Controlled Trials of Health Care*. *Milbank Q* 1993;71:411. doi:10.2307/3350409.
 - [98] Higgins J, Green S, Scholten R. Chapter 3. Maintaining reviews: updates, amendments and feedback. Version 5. *Cochrane Collaboration*; 2011.
 - [99] Becker M, Neugebauer EAM, Eikermann M. Partial updating of clinical practice guidelines often makes more sense than full updating: a systematic review on methods and the development of an updating procedure. *J Clin Epidemiol* 2014;67:33–45. doi:10.1016/J.JCLINEPI.2013.06.021.
 - [100] Vernooij RWM, Sanabria AJ, Solà I, Alonso-Coello P, Martínez García L. Guidance for updating clinical practice guidelines: A systematic review of methodological handbooks. *Implement Sci* 2014;9. doi:10.1186/1748-5908-9-3.
 - [101] National Insititue for Health and Care Excellence (NICE). *Guide to the processes of technology appraisal: Process and methods*. 2014.
 - [102] *Cochrane Collaboration*. Editorial and publishing policy resource 2016.
 - [103] Alonso-Coello P, Martínez García L, Carrasco Gimeno JM, Solà I, Qureshi S, Burgers JS. The updating of clinical practice guidelines: Insights from an international survey. *Implement Sci* 2011;6. doi:10.1186/1748-5908-6-107.
 - [104] 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* 2020;22. doi:10.1186/s13075-020-2131-4.

Anexos

Anexo 1. Estrategia de búsqueda para efectividad.

MEDLINE

- 1) exp Antiphospholipid Syndrome/
- 2) exp Antibodies, Antiphospholipid/
- 3) ((antiphospholipid or anti-phospholipid or phospholipid) adj3 (auto\$ or antibod\$ or syndrome or inhibit\$)).tw.
- 4) 1 or 2 or 3
- 5) exp beta 2-Glycoprotein I/
- 6) (beta 2-Glycoprotein I or beta 2 glycoprotein I).tw.
- 7) (a?2GPI or ?2GPI or abeta 2-GPI).ti,ab.
- 8) 5 or 6 or 7
- 9) 4 and 8
- 10) Abortion, Spontaneous/
- 11) Fetal Death/
- 12) Fetal Resorption/
- 13) miscarriage*.tw.
- 14) (abortion adj2 (spontaneous or habitual or recurrent)).ti,ab.
- 15) (pregnancy adj1 (loss* or bleeding*)).ti,ab.
- 16) Abortion, Habitual/
- 17) stillbirth.tw.
- 18) (fetal adj2 (loss* or death or resorption)).ti,ab.
- 19) 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18
- 20) Venous Thrombosis/ or Thrombosis/
- 21) Venous Thromboembolism/ or Thromboembolism/
- 22) (thrombus* or thrombopro* or thrombotic* or thrombolic* or thromboemboli* or thrombos* or embol* or microembol*).ti,ab.
- 23) Pulmonary Embolism/
- 24) (PE or DVT or VTE).ti,ab.
- 25) ((vein* or ven*) adj1 thromb*).ti,ab.
- 26) (blood adj3 clot*).ti,ab.
- 27) (lung adj3 clot*).ti,ab.
- 28) *Stroke/

- 29) (stroke or cerebrovascular* or poststroke or "post-stroke" or ((brain* or cerebra* or cerebell* or intracran* or intracerebral*) and (ischem* or ischaem* or hemorrhag* or haemorrhag* or emboli* or infarct* or accident)) or TIA or TIAs or CVA).ti,ab.
- 30) 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29
- 31) 9 and 19
- 32) 9 and 30
- 33) 31 or 32
- 34) (comment or editorial or letter).pt.
- 35) case report.tw.
- 36) Letter/
- 37) Historical Article/
- 38) Editorial/
- 39) 34 or 35 or 36 or 37 or 38
- 40) 33 not 39

EMBASE

- 1) 'antiphospholipid syndrome'/exp
- 2) 'phospholipid antibody'/exp
- 3) ((antiphospholipid OR 'anti-phospholipid' OR phospholipid) NEAR/3 (auto\$ OR antibod\$ OR syndrome OR inhibit\$)):ti,ab
- 4) #1 OR #2 OR #3
- 5) 'beta2 glycoprotein 1'/exp
- 6) 'beta 2-glycoprotein i':ti,ab OR 'beta 2 glycoprotein i':ti,ab OR 'beta 2-glycoprotein 1':ti,ab OR 'beta 2 glycoprotein 1':ti,ab
- 7) a?2gpi:ti,ab OR ?2gpi:ti,ab OR 'abeta 2-gpi':ti,ab
- 8) #5 OR #6 OR #7
- 9) #4 AND #8
- 10) 'spontaneous abortion'/exp
- 11) 'fetus death'/exp
- 12) 'fetus resorption'/exp
- 13) miscarriage*:ti,ab
- 14) (abortion NEAR/2 (spontaneous OR habitual OR recurrent)):ti,ab
- 15) (pregnancy NEAR/1 (loss* OR bleeding*)):ti,ab
- 16) 'recurrent abortion'/exp
- 17) stillbirth:ti,ab
- 18) ((fetal OR fetus) NEAR/2 (loss* OR death OR resorption)):ti,ab
- 19) #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18
- 20) 'vein thrombosis'/mj

- 21) 'thrombosis'/mj
- 22) 'venous thromboembolism'/mj
- 23) 'thromboembolism'/mj
- 24) thrombus*:ti,ab OR thrombopro*:ti,ab OR thrombotic*:ti,ab OR thrombolic*:ti,ab OR thromboemboli*:ti,ab OR thrombos*:ti,ab OR embol*:ti,ab OR microembol*:ti,ab
- 25) 'lung embolism'/exp
- 26) pe:ti,ab OR dvt:ti,ab OR vte:ti,ab
- 27) ((vein* OR ven*) NEAR/1 thromb*):ti,ab
- 28) (blood NEAR/3 clot*):ti,ab
- 29) (lung NEAR/3 clot*):ti,ab
- 30) 'cerebrovascular accident'/mj
- 31) stroke:ti,ab OR cerebrovascular*:ti,ab OR poststroke:ti,ab OR 'post-stroke':ti,ab OR ((brain*:ti,ab OR cerebra*:ti,ab OR cerebell*:ti,ab OR intracran*:ti,ab OR intracerebral*:ti,ab) AND (ischem*:ti,ab OR ischaem*:ti,ab OR hemorrhag*:ti,ab OR haemorrhag*:ti,ab OR emboli*:ti,ab OR infarct*:ti,ab OR accident:ti,ab)) OR tia:ti,ab OR tias:ti,ab OR cva:ti,ab
- 32) #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31
- 33) #9 AND #19
- 34) #9 AND #32
- 35) #33 OR #34
- 36) comment:it OR editorial:it OR letter:it
- 37) 'case report':ti,ab
- 38) 'letter'/exp
- 39) 'editorial'/exp
- 40) #36 OR #37 OR #38 OR #39
- 41) #35 NOT #40
- 42) #35 NOT #40 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim)

Cochrane

- 1) MeSH descriptor: [Antiphospholipid Syndrome] explode all trees
- 2) MeSH descriptor: [Antibodies, Antiphospholipid] explode all trees
- 3) ((antiphospholipid or anti-phospholipid or phospholipid) NEAR/3 (auto* or antibod* or syndrome or inhibit*))
- 4) #1 or #2 or #3
- 5) MeSH descriptor: [beta 2-Glycoprotein I] explode all trees
- 6) ("beta 2-Glycoprotein I" OR "beta 2 glycoprotein I")
- 7) (a?2GPI or ?2GPI or "abeta 2-GPI")

- 8) #5 or #6 or #7
- 9) #4 and #8
- 10) MeSH descriptor: [Abortion, Spontaneous] explode all trees
- 11) MeSH descriptor: [Fetal Death] explode all trees
- 12) MeSH descriptor: [Fetal Resorption] explode all trees
- 13) miscarriage*:ti,ab
- 14) (abortion NEAR/2 (spontaneous or habitual or recurrent)):ti,ab
- 15) (pregnancy NEAR/1 (loss* or bleeding*)):ti,ab
- 16) MeSH descriptor: [Abortion, Habitual] explode all trees
- 17) stillbirth:ti,ab
- 18) (fetal NEAR/2 (loss* or death or resorption)):ti,ab
- 19) #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18
- 20) MeSH descriptor: [Venous Thrombosis] explode all trees
- 21) MeSH descriptor: [Thrombosis] explode all trees
- 22) MeSH descriptor: [Venous Thromboembolism] explode all trees
- 23) MeSH descriptor: [Thromboembolism] explode all trees
- 24) (thrombus* or thrombopro* or thrombotic* or thrombolic* or thromboemboli* or thrombos* or embol* or microembol*):ti,ab
- 25) MeSH descriptor: [Pulmonary Embolism] explode all trees
- 26) (PE or DVT or VTE):ti,ab
- 27) ((vein* or ven*) NEAR/1 thromb*):ti,ab
- 28) (blood NEAR/3 clot*):ti,ab
- 29) (lung NEAR/3 clot*):ti,ab
- 30) MeSH descriptor: [Stroke] this term only
- 31) (stroke or cerebrovascular* or poststroke or "post-stroke" or ((brain* or cerebra* or cerebell* or intracran* or intracerebral*) and (ischem* or ischaem* or hemorrhag* or haemorrhag* or emboli* or infarct* or accident)) or TIA or TIAs or CVA):ti,ab
- 32) #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29
- 33) #9 and #19
- 34) #9 and #32
- 35) #33 or #34

Anexo 2. Herramientas utilizadas para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

Escala QUADAS-2

DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	
	Sí / No / Duda
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	
	Sí / No / Duda
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	
	Sí / No / Duda
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	
	RIESGO: BAJO / ALTO / DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito)	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA/ALTA/DUDA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba	
A. RIESGO DE SESGO	
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	
	Sí / No / Duda
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	
	Sí / No / Duda
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	
	RIESGO: BAJO / ALTO / DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA / ALTA / DUDA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	

A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?
Sí / No / Duda
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?
Sí / No / Duda
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?
RIESGO: BAJO / ALTO / DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA / ALTA / DUDA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo)
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia:
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?
Sí / No / Duda
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?
Sí / No / Duda
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?
Sí / No / Duda
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?
Sí / No / Duda
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?
RIESGO: BAJO / ALTO / DUDA

Anexo 3. Niveles de evidencia y grados de recomendación. Criterios GRADE.

a. Factores determinantes de la calidad de la evidencia

Factores	Descripción	Valoración
Factores que pueden bajar la calidad	Riesgo de sesgo de los estudios	Serio: -1 Muy serio: -2
	Inconsistencia de los resultados	Serio: -1 Muy serio: -2
	Carácter indirecto de la evidencia	Serio: -1 Muy serio: -2
	Imprecisión de la estimación	Serio: -1 Muy serio: -2
	Sesgo de publicación	Probable: -1 Muy probable: -2
Factores que pueden incrementar la calidad	Tamaño del efecto observado	Grande: +2 Muy grande: +1
	Gradiente dosis/respuesta	Presente: +1
	Todos los posibles factores de confusión habrían reducido el efecto demostrado, o incrementado un efecto no observado	Presente: +1

b. Niveles de calidad de la evidencia

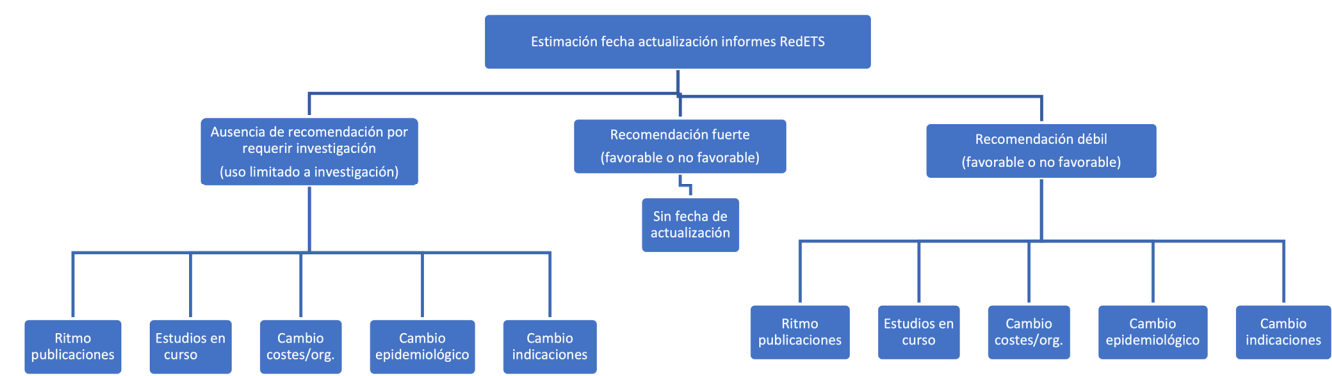
Nivel	Descripción	Representación gráfica
Alta	Mucha confianza en que el verdadero efecto está cerca de la estimación del efecto. Es muy poco probable que nuevos estudios modifiquen la confianza que se tiene en el resultado estimado.	⊕⊕⊕⊕
Moderada	Confianza moderada en la estimación del efecto. El verdadero efecto es probable que esté cerca del efecto estimado, pero hay posibilidad	⊕⊕⊕⊖

	de que sea sustancialmente diferente. Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.	
Baja	Confianza limitada en el efecto. El verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto. Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.	⊕⊕⊕⊖
Muy Baja	Muy poca confianza en la estimación del efecto. El verdadero efecto es probable que sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto. Cualquier resultado estimado es muy incierto.	⊕⊖⊖⊖

c. Grados de recomendación y sus implicaciones

Recomen- dación	Pacientes / Cuidado- res	Clínicos	Gestores / Planifi- cadores
Fuerte	La mayor parte de las personas bien informadas estarían de acuerdo con la acción recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estarían	La mayoría de los/as pacientes deberían recibir la intervención recomendada	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones
Condicional	La mayor parte de las personas bien informadas estarían de acuerdo con la acción recomendada pero una minoría importante no	Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que el médico tiene que ayudar a cada paciente a llegar a la decisión más consistente con sus valores y preferencias	Existe necesidad de un debate importante y la participación de los grupos de interés

Anexo 4. Algoritmo de decisión y criterios para la actualización de los informes de ETS.



Anexo 5. Revisiones del informe realizadas por la industria y revisores externos.

Revisiones realizadas por la industria		
Werfen: NA		
Revisiones realizadas por revisores externos		
Sección del informe	Alegaciones	Respuestas autores
RESUMEN EJECUTIVO		
	NA	NA
II. OBJETIVOS Y ALCANCE		
	NA	NA
III. METODOLOGÍA		
III.3.1.1. Alternativas en comparación	¿Se podría aclarar si no es posible que la prueba evaluada sustituya, en lugar de complementar, a la habitual? ¿Se consideró ese escenario?	Se ha incluido la siguiente información al final del apartado: No se ha considerado el escenario del diagnóstico de SAF mediante la detección única de los aD1 IgG, a través de CLIA, dado que iría en contra de los criterios vigentes para el diagnóstico del SAF [1], así como de las recomendaciones actuales de no realizar el diagnóstico a través de la detección de aFL no incluidos en los criterios de clasificación actuales [20,39]. Además, bajo este escenario tampoco se observa una mejora en el rendimiento diagnóstico respecto a la práctica habitual.
IV. RESULTADOS		
IV.3.1.2. Resultados del caso base	Se entiende que los resultados proceden del árbol de decisión que se mostró en el apartado de Metodología. ¿Y el resto de parámetros que se usaron en ese árbol donde se encontrarían? ¿Cómo se puede saber cómo se llega a ese 170€ o 194€, es decir, cómo se relacionan el uso de recursos y costes que se resumen en la Tabla 12 con los resultados de la Tabla 13?	Los resultados proceden del árbol de decisión descrito en la metodología. Respecto a otros parámetros utilizados en el modelo, como son la sensibilidad y especificidad de las estrategias diagnósticas y la probabilidad de tener SAF de alto riesgo, se han incluido en la tabla 12 y descrito en la sección de Metodología.

		Por otra parte, en el apartado "III.3.1.8. Parámetros y fuentes de información" se ha añadido un párrafo donde se expone qué pruebas comprende cada estrategia diagnóstica e información adicional sobre los parámetros, para tratar de clarificar el procedimiento de estimación de los resultados.
	Se entiende que que la prueba CLIA es la prueba evaluada, cuyo coste incremental frente a la estrategia habitual es de 24,04€, pero luego se dice que es la de menor coste en comparación con las que ya se realizan en la práctica habitual.	La estrategia evaluada consiste en la realización de la prueba CLIA, además de las ya realizadas en la práctica habitual. Es por esto que se compara el coste de la CLIA con el resto. Se ha modificado el texto para que sea más entendible
V. Discusión		
	NA	NA
VI. Conclusiones		
	NA	NA
VII. Recomendaciones		
	NA	NA
NA. No aplica		

Anexo 6. Estudios excluidos. Efectividad.

Diseño / tipo de estudio	
1.	Bettacchioli E, Nafai S, Renaudineau Y. News and meta-analysis regarding anti-Beta 2 glycoprotein I antibodies and their determination. Clin Immunol. 2019 Aug;205:106-115. doi: 10.1016/j.clim.2019.06.002. Epub 2019 Jun 4. PMID: 31173887.
2.	Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Anti-beta 2-glycoprotein I, antiprothrombin antibodies, and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. Blood. 2003 Oct 15;102(8):2717-23. doi: 10.1182/blood-2002-11-3334. Epub 2003 Jun 19. PMID: 12816875.
3.	Jiang D, Lim W, Crowther M, Garcia D. A systematic review of the association between anti- β -2 glycoprotein I antibodies and APS manifestations. Blood Adv. 2021 Oct 26;5(20):3931-3936. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005205. PMID: 34547773; PMCID: PMC8945648
4.	Pengo V, Bison E, Zoppellaro G, Padayattil Jose S, Denas G, Hoxha A, Ruffatti A, Banzato A. APS - Diagnostics and challenges for the future. Autoimmun Rev. 2016 Nov;15(11):1031-1033. doi: 10.1016/j.autrev.2016.07.028. Epub 2016 Jul 31. PMID: 27486689.
5.	Radin M, Cecchi I, Roccatello D, Meroni PL, Sciascia S. Prevalence and Thrombotic Risk Assessment of Anti- β 2 Glycoprotein I Domain I Antibodies: A Systematic Review. Semin Thromb Hemost. 2018 Jul;44(5):466-474. doi: 10.1055/s-0037-1603936. Epub 2017 Aug 4. PMID: 28778105.
6.	Xu J, Chen D, Duan X, Li L, Tang Y, Peng B. The association between antiphospholipid antibodies and late fetal loss: A systematic review and meta-analysis. Acta Obstet Gynecol Scand. 2019 Dec;98(12):1523-1533. doi: 10.1111/aogs.13665. Epub 2019 Jun 19. PMID: 31131876.
Población	
1.	Lee JS, Gu J, Park HS, Yoo HJ, Kim HK. Coexistence of anti- β 2-glycoprotein I domain I and anti-phosphatidylserine/prothrombin antibodies suggests strong thrombotic risk. Clin Chem Lab Med. 2017 May 1;55(6):882-889. doi: 10.1515/ccim-2016-0676. PMID: 28002027.
2.	Nakamura H, Oku K, Amengual O, Ohmura K, Fujieda Y, Kato M, Bohgaki T, Yasuda S, Atsumi T. First-Line, Non-Criterial Antiphospholipid Antibody Testing for the Diagnosis of Antiphospholipid Syndrome in Clinical Practice: A Combination of Anti- β 2 -Glycoprotein I Domain I and Anti-Phosphatidylserine/Prothrombin Complex Antibodies Tests. Arthritis Care Res (Hoboken). 2018 Apr;70(4):627-634. doi: 10.1002/acr.23310. PMID: 28686816.
3.	Tonello M, Mattia E, Del Ross T, Favaro M, Calligaro A, Hoxha A, Bison E, Pengo V, Ruffatti A. Clinical value of anti-domain I- β 2Glycoprotein 1 antibodies in antiphospholipid antibody carriers. A single centre, prospective observational follow-up study. Clin Chim Acta. 2018 Oct;485:74-78. doi: 10.1016/j.cca.2018.06.037. Epub 2018 Jun 25. PMID: 29953850.
Intervención	
1.	Akhter E, Shums Z, Norman GL, Binder W, Fang H, Petri M. Utility of antiphosphatidylserine/prothrombin and IgA antiphospholipid assays in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2013 Mar;40(3):282-6. doi: 10.3899/jrheum.120084. Epub 2013 Feb 1. PMID: 23378459; PMCID: PMC3605900.

2. Andreoli L, Chighizola CB, Nalli C, Gerosa M, Borghi MO, Pregnolato F, Grossi C, Zanola A, Allegri F, Norman GL, Mahler M, Meroni PL, Tincani A. Clinical characterization of antiphospholipid syndrome by detection of IgG antibodies against $\beta 2$ -glycoprotein I domain 1 and domain 4/5: ratio of anti-domain 1 to anti-domain 4/5 as a useful new biomarker for antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2015 May;67(8):2196-204. doi: 10.1002/art.39187. PMID: 25939498.
3. Banzato A, Pozzi N, Frasson R, De Filippis V, Ruffatti A, Bison E, Padayattil SJ, Denas G, Pengo V. Antibodies to Domain I of $\beta(2)$ Glycoprotein I are in close relation to patients risk categories in Antiphospholipid Syndrome (APS). *Thromb Res.* 2011 Dec;128(6):583-6. doi: 10.1016/j.thromres.2011.04.021. Epub 2011 May 26. PMID: 21620443.
4. Chayoua W, Kelchtermans H, Moore GW, Gris JC, Musial J, Wahl D, Zuily S, Gianniello F, Fontana P, Remijn J, Urbanus RT, de Laat B, Devreese KMJ. Detection of Anti-Cardiolipin and Anti- $\beta 2$ glycoprotein I Antibodies Differs between Platforms without Influence on Association with Clinical Symptoms. *Thromb Haemost.* 2019 May;119(5):797-806. doi: 10.1055/s-0039-1679901. Epub 2019 Mar 1. PMID: 30822809.
5. de Laat B, Pengo V, Pabinger I, Musial J, Voskuyl AE, Bultink IE, Ruffatti A, Rozman B, Kveder T, de Moerloose P, Boehlen F, Rand J, Ulcova-Gallova Z, Mertens K, de Groot PG. The association between circulating antibodies against domain I of beta2-glycoprotein I and thrombosis: an international multicenter study. *J Thromb Haemost.* 2009 Nov;7(11):1767-73. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03588.x. Epub 2009 Aug 19. PMID: 19694946.
6. de Laat B, Wu XX, van Lummel M, Derksen RH, de Groot PG, Rand JH. Correlation between antiphospholipid antibodies that recognize domain I of beta2-glycoprotein I and a reduction in the anticoagulant activity of annexin A5. *Blood.* 2007 Feb 15;109(4):1490-4. doi: 10.1182/blood-2006-07-030148. Epub 2006 Oct 19. PMID: 17053060.
7. Filippidou N, Krashias G, Pericleous C, Rahman A, Ioannou Y, Giles I, Demetriou C, Anatolitou A, Christodoulou C, Pantzaris M, Lambrianides A. The association between IgG and IgM antibodies against cardiolipin, $\beta 2$ -glycoprotein I and Domain I of $\beta 2$ -glycoprotein I with disease profile in patients with multiple sclerosis. *Mol Immunol.* 2016 Jul;75:161-7. doi: 10.1016/j.molimm.2016.05.022. Epub 2016 Jun 9. PMID: 27289032.
8. Guerin J, Casey E, Feighery C, Jackson J. Anti-Beta 2-glycoprotein I antibody isotype and IgG subclass in antiphospholipid syndrome patients. *Autoimmunity.* 1999 Oct;31(2):109-16. doi: 10.3109/08916939908994054. PMID: 10680749.
9. Pericleous C, Ferreira I, Borghi O, Pregnolato F, McDonnell T, Garza-Garcia A, Driscoll P, Pierangeli S, Isenberg D, Ioannou Y, Giles I, Meroni PL, Rahman A. Measuring IgA Anti- $\beta 2$ -Glycoprotein I and IgG/IgA Anti-Domain I Antibodies Adds Value to Current Serological Assays for the Antiphospholipid Syndrome. *PLoS One.* 2016 Jun 2;11(6):e0156407. doi: 10.1371/journal.pone.0156407. PMID: 27253369; PMCID: PMC4890741.
10. Samarkos M, Davies KA, Gordon C, Walport MJ, Loizou S. IgG subclass distribution of antibodies against beta(2)-GP1 and cardiolipin in patients with systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome, and their clinical associations. *Rheumatology (Oxford).* 2001 Sep;40(9):1026-32. doi: 10.1093/rheumatology/40.9.1026. PMID: 11561114.
11. Wahezi DM, Ilowite NT, Wu XX, Pelkmans L, Laat B, Schanberg LE, Rand JH; Atherosclerosis Prevention in Pediatric Lupus Erythematosus Investigators. Annexin A5 anticoagulant activity in children with systemic lupus erythematosus and the association with antibodies to domain I of $\beta 2$ -glycoprotein I. *Lupus.* 2013 Jun;22(7):702-11. doi: 10.1177/0961203313490241. Epub 2013 May 20. PMID: 23690366; PMCID: PMC4138827.

12. Yun J, Gu J, Kim HK. Double positivity of anti- β_2 -glycoprotein I domain I and anti-phosphatidylserine/prothrombin antibodies enhances both thrombosis and positivity of anti-ADAMTS13 antibody. *J Thromb Thrombolysis*. 2021 Nov;52(4):1133-1136. doi: 10.1007/s11239-021-02406-6. Epub 2021 Apr 29. PMID: 33914240.
13. Zuily S, de Laat B, Guillemin F, Kelchtermans H, Magy-Bertrand N, Desmurs-Clavel H, Lambert M, Poindron V, de Maistre E, Dufrost V, Risse J, Shums Z, Norman GL, de Groot PG, Lacombe P, Lecompte T, Regnault V, Wahl D. Anti-Domain I β_2 -Glycoprotein I Antibodies and Activated Protein C Resistance Predict Thrombosis in Antiphospholipid Syndrome: TAC(I)T Study. *J Appl Lab Med*. 2020 Nov 1;5(6):1242-1252. doi: 10.1093/jalm/jfaa072. PMID: 32572467.

GPC

1. Keeling D, Mackie I, Moore GW, Greer IA, Greaves M; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol*. 2012 Apr;157(1):47-58. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09037.x. Epub 2012 Feb 8. PMID: 22313321.

Abstract

1. Agmon-Levin N, Seguro L, Rosirio C, Mahler M, Gatto M, Tomer N, Leon EP, Doria A, Kovics L, Costedoat-Chalumeau N, Gilburd B, Shoenfeld Y. Anti-beta2gp1-domain-1 antibodies are a marker of APS severity. *Arthritis Rheum*. 2013; 65:S1.
2. Andreoli L, Nalli C, Borghi MO, Pregnotato F, Zanola A, Grossi C, Gerosa M, Allegri F, Mahler M, Norman GL, Meroni PL, Tincani A. Domain 1 is the main specificity of anti-beta2glycoprotein I antibodies in systemic autoimmune diseases. *Arthritis Rheum*. 2013; 65:S1
3. Andreoli L, Zanola A, Nalli C, Allegri F, Mahler M, Norman G, Tincani A. Detection of IgG anti-domain I beta2 glycoprotein I antibodies by chemiluminescence immunoassay in primary antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*. 2014; 66:S2-S3.
4. Bahun-Riedinger I, Saint Jore M. Other antiphospholipids antibodies in seronegative antiphospholipid syndrome? *Clin Chem Lab Med*. 2015; 53:S332.
5. Banzato A, Pozzi N, Defilippis V, Bison E, Tonello M, Ruffatti A, Pengo V. Anti-beta-2glycoprotein I antibodies directed to domain I in patients with antiphospholipid syndrome (APS) and triple laboratory positivity. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 7(S2):180.
6. Campbell E, Pannu T, Fritzler MJ, Jung M, Barber C, St Pierre Y, Clarke AE. Correlation between antibodies to the phosphatidylserine/prothrombin complex (aPS/PT) and anti-B2 glycoprotein-1-domain 1 (anti-B2 GP1-D1) and vascular thrombosis (VT) and/or pregnancy morbidity (PM). *Arthritis and Rheumatology*. 2018; 70: 2686-2687.
7. Cheldieva F, Reshetnyak T, Cherkasova M, Seredavkina N, Lila A. Extra-criteria antiphospholipid antibodies in patients with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus (preliminary data). *Annals of the rheumatic diseases*. 2021; 605-606.
8. Chighizola C, Pregnotato F, Grossi C, Gerosa M, Norman G, Mahler M, Orietta Borghi M, Meroni PL. Antibodies against domain I of B2 glycoprotein I in antiphospholipid antibody syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2013;72: A31-A32.
9. Chighizola C, Andreoli L, Tonello M, Raimondo MG, Pregnotato F, Nalli C, Mattia E, Cesana L, Kumar R, Comerio C, Grossi C, Mombelli F, Gerosa M, Borghi MO, Ruffatti A, Tincani A, Meroni PL. *Lupus*. 2016; 25:13-14.

10. DeAngelis V, VanOs G, Pregnotato F, Grossi C, Chighizola CB, Biggioggero M, de Groot PG. Detection of IgG/IgM antibodies that recognize epitope Gly40-Arg43 in DOMAIN I of Beta2GPI WITH AN ELISA Assay: A new perspective in prediction of thrombotic manifestations in antiphospholipid syndrome?. *Arthritis Rheum.* 2009; 60:1277.
11. Devreese K, Kelchtermans H, de Laat B. Differences in sensitivity of two automated panels for anticardiolipin and anti-beta2glycoprotein I antibodies in the laboratory diagnosis of antiphospholipid syndrome due to the exposure of the domain I epitope of beta2glycoprotein I on the solid phase. *Journal of thrombosis and haemostasis.* 2014; 12: 55-55.
12. Filippidou N, Krashias G, Pericleous C, Rahman A, Giles I, Ioannou Y, Anatolitou A, Christodoulou C, Pantzaris M, Lambrianides A. The association between IgG and IgM antibodies against cardiolipin, β 2-glycoprotein I and Domain I of β 2-glycoprotein I with disease profile in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2015; 23(11): 444-445.
13. Foddai G, Radin M, Rubini E, Cecchi I, Sciascia S, Roccatello D, Menegatti E, Gaito S, Marozio L, Manetta T, Mengozzi G. Antiphospholipid antibodies prevalence in women with late pregnancy complication and low-risk for chromosomal abnormalities silvia. *Arthritis and Rheumatology.* 2019; 71:199-201.
14. Gómez-Puerta JA, Urrego T, Hernández A, Ruiz Giraldo S, Rua C, Duque Botero J, Velázquez M, Cadavid AP, Vanegas-García AL, Muñoz CH, González LA, Vásquez G. Importance of serum titers of antibodies against domain 1 of β 2 glycoprotein 1. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 308.
15. Gu J, Liu T, Wan L, Norman GL, Yang C, Shi H. 'Non-criteria' Antiphospholipid Antibodies Add Value to Antiphospholipid Syndrome Diagnoses in a Large Chinese Cohort. *Arthritis and Rheumatology.* 2019; 71:183-185.
16. Han JY, Lim HH, Kang CS, Goh RY, Woo KS. Analytical performance of automated chemiluminescence assay for the anti-B2 glycoprotein-I domain 1 autoantibody testing. *Int J Lab Hematol.* 2016; 38:44.
17. Hollestelle MJ, Van Schagen M, Kariman A, Pequeriaux N. Antibodies against domain I of beta2-glycoprotein I are a better predictor for the antiphospholipid syndrome than antibodies to the total protein. *J Thromb Haemost.* 2013; 11:335.
18. Janek D, Slavik L, Ulehlova J, Krcova V, Hlusi A, Prochazkova J, Palova M. Detection of anti-domain I beta-2 glycoprotein I antibodies by chemiluminescence immunoassay in antiphospholipid syndrome diagnosis. *J Thromb Haemost.* 2016; 14:88.
19. Kerényi A, Nagy G, Antal-Szalai P, Kappelmayer J. Detection of antibodies directed against domain 1 of beta anti- β 2-glycoprotein in patients with antiphospholipid syndrome. *Clin Chem Lab Med.* 2018; 56(9): eA138-139.
20. Kim HK. Coexistence of anti-beta2-glycoprotein I domain I and anti-phosphatidylserine/prothrombin antibodies suggests strong thrombotic risk. *Int J Lab Hematol.* 2017; 39: 57.
21. Liu T, Gu J, Wan L, Hu Q, Teng J, Liu H, Cheng X, Ye J, Su Y, Sun Y, Chi H, Zhou Z, Jia J, Wang Z, Zhou J, Norman GL, Wang X, Yang C, Shi H. Anti- β 2GPI domain 1 antibodies stratify high risk of thrombosis and late pregnancy morbidity in a large cohort of Chinese patients with antiphospholipid syndrome. *Thromb Res.* 2020 Jan;185:142-149. doi: 10.1016/j.thromres.2019.11.029. Epub 2019 Nov 28. PMID: 31816554.

22. Lo Sasso B, Agnello L, Bellia C, Iacona A, Zora E, Vitale S, Ciaccio M. Clinical significance of antibodies directed against domain 1 of +2-glycoprotein 1 in antiphospholipid syndrome. *Biochimica Clinica*. 2019; 43: S54-S55.
23. Marco A, Palazon-Bru A, Marco P. Are anti- β 2-glycoprotein I IgG domain I a useful tool to predict thrombosis? *Res Pract Thromb Haemost*. 2017; 1:110-1102.
24. Martinez-Martinez LA, Aguilar-Valenzuela R, Seif AM, Papalardo E, Vila LM, Najam S, McNearney TA. Do clinically relevant IgA-Anti-B2glycoprotein I (anti-B2GPI) antibodies bind to domain IV/V of 2GPI?. *Arthritis Rheum*. 2009; 60: 1274.
25. Mauricio A, Gonzalez V, Marco A, Puig J, Marco P. Antiphospholipid antibodies against B-2 glycoprotein I domain I in antiphospholipid syndrome: Assessment by chemoluminescence. *Thromb Res*. 2014; 133: S36-37.
26. Meneghel L, Ruffatti A, Gavasso S, Tonello M, Mattia E, Spiezia L, Tormene D, Hoxha A, Fedrigo M, Simioni P. Detection of IgG anti-Domain I beta2 Glycoprotein I antibodies by chemiluminescence immunoassay in primary antiphospholipid síndrome. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74:631
27. Mondejar R, González-Rodríguez C, Toyos-Sáenz de Miera FJ, Melguizo-Madrid E, Zohoury N, Mahler M, Romero Losquiño I, Fabiani F. Role of antiphospholipid score and anti- β 2-glycoprotein I Domain I autoantibodies in the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Clin Chem*. 2013; 59(10): A74
28. Murray A, Campbell EJ, Clarke AE, Barber MR, Pannu T, Fritzler MJ, Jung M, St.Pierre Y, Skeith L. Antiphospholipid Antibody Profiles and Thrombotic Outcomes in the Starlet Cohort of Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Blood*. 2021; 138: 2126.
29. Nalli C, Rodrigues M, Balestrieri E, Kumar R, Andreoli L, Norman G, Mahler M, Tincani A. Utility of additional antibody tests in the profile risk stratification of patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2016; 25:34.
30. Nalli C, Rodrigues M, Andreoli L, Balestrieri E, Norman GL, Mahler M, Tincani A. Utility of anti-beta2glycoprotein I IgA and antidomain 1 as a risk factor for recurrent thrombosis in primary antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2016; 34(4):S40.
31. Oku K, Amengual O, Ohmura K, Kato M, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Morishita E, Ieko M, Atsumi T. A practical application of antiphospholipid antibodies profiles in the diagnosis and managements of antiphospholipid syndrome: The modified antiphospholipid score. *Arthritis Rheum*. 2016; 68:1395-1396.
32. Pannu T, Fritzler M, Jung M, Barber C, St Pierre Y, Clarke A. Correlation between antibodies to the phosphatidylserine/prothrombin complex (APS/PT) and anti-beta2glycoprotein-1-domain 1 (anti-beta2GP1-D1) and vascular thrombosis (VT) and/or pregnancy morbidity (PM). *Journal of Rheumatology*. 2018; 45(7):986.
33. Pelkmans L, Kelchtermans H, de Groot PG, Zuily S, Regnault V, Wahl D, Pengo V, de Laat B. Variability in exposure of epitope G40-R43 of domain I in commercial anti-beta2-glycoprotein I IgG ELISAs. *PLoS One*. 2013 Aug 12;8(8):e71402. doi: 10.1371/journal.pone.0071402. PMID: 23951154; PMCID: PMC3741166.
34. Pequeriaux N, Hammann-Wenzlau D, Gemen E, Haagen IA, Hollestelle MJ. Antibodies against domain I of β 2-glycoprotein I have no added value for prediction of antiphospholipid syndrome compared to classical antiphospholipid antibodies. *Res Pract Thromb Haemost*. 2017; 1: 1103-1104.

35. Pericleous C, Garza-Garcia A, Murfitt L, Driscoll PC, Isenberg DA, Pierangeli SS, Giles I. Profiling sub-types of anti-2 glycoprotein I and anti-domain I antibodies may distinguish between different clinical phenotypes of the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2011; 63(10).
36. Pericleous C, Garza-Garcia A, Murfitt L, Driscoll PC, Isenberg D, Pierangeli G, Giles I, Ioannou Y, Rahman A. Profiling sub-types of anti-b2 glycoprotein I and anti-domain I antibodies may distinguish between different clinical phenotypes of the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology.* 2012; 51:180-181.
37. Serra J, Barry RG, Morin KA, Manion CV, Musial J, Arnout J, Van Russelt M, de Moerloose P, Reber G, Ruiz N, Puig J. Clinical performance of new and quantitative assays for the diagnosis of antiphospholipid syndrome (APS) on a fully automated, chemiluminescent analyzer. *J Thromb Haemost.* 2009; 7(S2): 717.
38. Ulehlova J, Slavik L, Prochazkova J, Hlusi A, Krcova V. Detection of thrombogenicity positive antiphospholipid antibodies in antiphospholipid syndrome diagnosis. *Res Pract Thromb Haemost.* 2017; 1: 1109.
39. Urrego T, Frade-Sosa B, Hernández A, Ruiz S, Rua C, Duque J, Vanegas-García A, Muñoz-Vahos CH, González LA, Vázquez G, Gómez-Puerta JA. Relationship between recurrent thrombosis and the antiphospholipid antibodies profile in a cohort of patients with antiphospholipid syndrome. *Arthritis and Rheumatology.* 2019; 71:192-194.
40. Urrego T, Hernández A, Ruiz S, Osorno SM, Rua C, Botero JD, Vanegas-García AL, Muñoz CH, González LA, Vázquez G, Gómez-Puerta JA. Clinical associations of novel antiphospholipid antibodies. *Journal of Clinical Rheumatology.* 2018; 24(3): S7-S8.
41. Van Os GMA, Meijers JCM, Urbanus RT, Derksen RHWM, de Groot PG. A rapid assay to distinguish between beta2-glycoprotein I dependent and prothrombin dependent lupus anticoagulant. *J Thromb Haemost.* 2009; 7(S2):112-113.
42. Vilalta Sent, Llobet Lorente D, Vallvé Fornieles C, Borrell Valls M, Carrasco Exposito M, Fontcuberta Boj J. Anti-beta2 glycoprotein I domain I antibodies: A predictive value for thrombosis? A single centre experience. *Thromb Res.* 2014; 133:S74.
43. Wahezi DM, Ilowite NT, Wu XX, de Laat B, Rand JH. Reduction of annexin a5 anticoagulant activity in children with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011; 63(10).
44. Willis R, Shums Z, Gleason C, Gonzalez EB, Mahler M, Norman GL. Antiphospholipid autoantibody variation in a primary antiphospholipid antibody patient-clinical insights. *Lupus.* 2016; 25: 98.
45. Willis R, Mahler M, Pregnolato F, Pericleous C, Rahman A, Ioannou J, Giles I, Lakos G, Albasa R, Zohoury N, Meroni PL, Pierangeli SS. Clinical evaluation of two anti-beta2 glycoprotein I domain 1 autoantibody assays to aid in the diagnosis and risk assessment of the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2013; 65: S3-S4.
46. Yin D, Chayouó W, de Laat B, de Groot PG, Moore GW, Gris JC, Zuily S, Musial J, Devreese KMJ, Kelchtermans H. Detection of anti-domain I antibodies enables the identification of high-risk antiphospholipid syndrome patients: results of a multicenter study. *Res Pract Thromb Haemost.* 2009; 3:184-185.
47. Zohoury N, Khamashta MA, Atsumi T, Musial J, Watanabe T, Papp M, González-Rodríguez C, Albasa R, Norman GL, Meroni PL, Mahler M. Autoantibodies targeting domain 1 of beta 2

glycoprotein I as promising marker in the diagnosis and risk stratification of the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2013; 65: S4-S5.

48. Zuily S, de Laat B, Regnault V,Guillemin F, Kaminsky P, Albesa R, Norman G, de Groot PG, Lecompte T,Wahl D. Autoantibodies directed against domain I of beta2-glycoprotein I indicate an increased risk for thromboembolic events in patients with antiphospholipid antibodies. A prospective cohort study. *J Thromb Haemost.* 2013; 11:7.

Comparador

1. Mahler M, Albesa R, Zohoury N, Bertolaccini ML, Ateka-Barrutia O, Rodriguez-Garcia JL, Norman GL, Khamashta M. Autoantibodies to domain 1 of beta 2 glycoprotein I determined using a novel chemiluminescence immunoassay demonstrate association with thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2016 Jul;25(8):911-6. doi: 10.1177/0961203316640366. PMID: 27252269.
2. Manukyan D, Rossmann H, Schulz A, Zeller T, Pfeiffer N, Binder H, Münzel T, Beutel ME, Müller-Calleja N, Wild PS, Lackner KJ. Distribution of antiphospholipid antibodies in a large population-based German cohort. *Clin Chem Lab Med.* 2016 Oct 1;54(10):1663-70. doi: 10.1515/ccim-2016-0014. PMID: 27028736.

Medidas de resultado

1. Bradáčová P, Slavík L, Skoumalová A, Úlehlová J, Kriegová E, Manukyan G, Friedecký D, Pisklákova B, Ullrychová J, Procházková J, Hluší A. Determination of Thrombogenicity Levels of Various Antiphospholipid Antibodies by a Modified Thrombin Generation Assay in Patients with Suspected Antiphospholipid Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2022 Aug 11;23(16):8973. doi: 10.3390/ijms23168973. PMID: 36012233; PMCID: PMC9409152.
2. Cieřla M, Wypasek E, Undas A. IgA Antiphospholipid Antibodies and Anti-Domain 1 of Beta 2 Glycoprotein 1 Antibodies are Associated with Livedo Reticularis and Heart Valve Disease in Antiphospholipid Syndrome. *Adv Clin Exp Med.* 2014 Sep-Oct;23(5):729-33. doi: 10.17219/acem/27570. PMID: 25491686.
3. Sciascia S, Radin M, Cecchi I, Fenoglio R, De Marchi A, Besso L, Baldovino S, Rossi D, Miraglia P, Rubini E, Roccatello D. Anti-beta-2-glycoprotein I domain 1 identifies antiphospholipid antibodies-related injuries in patients with concomitant lupus nephritis. *J Nephrol.* 2020 Aug;33(4):757-762. doi: 10.1007/s40620-019-00698-9. Epub 2020 Jan 23. PMID: 31974856.

Anexo 7. Tablas de evidencia de los estudios incluidos.

Estudio	Chighizola, 2018 [26]	
	País: Italia.	
	Financiación: Instituto Auxologico Italiano, Ricerca Corrente 2016 to PLM.	
	Industria: No.	
Diseño	Estudio de casos y controles.	
Participantes	Criterios de inclusión:	
	1. Mujer	
	2. Con positividad persistente para la anti-beta2GPI detectada por ELISA, no asociada con enfermedad autoinmune sistémica	
	3. Al menos una en el embarazo.	
	Criterios de exclusión:	
	N pacientes reclutados: 135	
	N mujeres: 135	
	N pacientes con SAF: 108	
	N pacientes con SAF de alto riesgo: 70	
	Definición de SAF alto riesgo: Triple positividad o doble positividad + Eventos trombóticos u obstétrico.	
	N Trombosis: 55	
	N Trombosis arterial: NI	
	N Trombosis venosa: NI	
	N Trombosis arterial y venosa: NI	
	N Trombosis pequeños vasos: NI	
aβ2GPI-d1	N morbilidad en el embarazo: 79	
	Edad*: NI	
	QUANTA Flash® 2GPI domain I assay (Inova Diagnostics) en la plataforma ACL AcuStar®.	
	Punto de corte: >20 CU	
Comparador	Momento: Al inicio del embarazo.	
	AL, aCLs y aβ2GPI	
	Nombre del test AL: determinado de acuerdo con las pautas de la International Society on Thrombosis.	
Resultados	Nombre del test aCLs y aβ2GPI: determinados con métodos ELISA internos.	
	Rendimiento diagnósticos	
	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI

	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	NI
	Punto de corte:	>20 CU
	Tipo de evento	OR (IC95%)
	Morbilidad en el embarazo)	2,4 (1,2-5,0)

AUC: área bajo la curva ROC; NI: No se informa; NA: no aplicable; * Media±SD (rango); † Media±SD; ¥: :mediana (rango intercuartílico); ‡: rango

Estudio	De Craemer, 2016 [27]
	País: Polonia.
	Financiación: Werfen/INOVA Diagnostics proporcionaron los kits de prueba para la medición de aD1.
	Industria: Werfen/INOVA Diagnostics proporcionaron los kits de prueba para la medición de aD1.
Diseño	Estudio observacional retrospectivo.
Participantes	Criterios de inclusión:
	Muestras de pacientes inscritos en el Hospital Universitario de Gante y el Hospital Universitario de Cracovia entre septiembre de 2009 y diciembre de 2014: 101 pacientes con SAF, 123 pacientes con un trastorno autoinmune, 82 controles enfermos y 120 controles sanos.
	Criterios de exclusión: NI
	N pacientes reclutados: 426
	N mujeres: 287
	N pacientes con SAF: 101
	N pacientes con SAF de alto riesgo: 66
	Definición de SAF alto riesgo: Manifestaciones trombóticas u obstétricas.
	N Trombosis: 174
	N Trombosis arterial: 51
	N Trombosis venosa: 100
	N Trombosis arterial y venosa: 10
	N Trombosis pequeños vasos: NI
	N morbilidad en el embarazo: 21
	Edad*:
	SAF: 47 ± 15,9 (NI)
	Trastorno autoinmune: 43 ± 16,5 (NI)

	Controles enfermos: $43 \pm 17,1$ (NI) Controles sanos: $41 \pm 21,1$ (NI)	
a β 2GPI-d1	Nombre del test: QUANTA Flash® 2GPI domain I assay (Inova Diagnostics).	
	Punto de corte: >6,7 CU; >20 CU; >32,5 CU; >43,6 CU.	
	Momento: entre septiembre de 2009 y diciembre de 2014.	
Comparador	AL, aCLs y a β 2GPI	
	Nombre del test AL: determinado de acuerdo con las pautas de la International Society on Thrombosis.	
	Nombre del test aCLs y a β 2GPI: HemosIL AcuStar® (Instrumentation Laboratories).	
Resultados	Rendimiento diagnósticos	
	Población general (SAF vs no SAF)	
	<i>Punto de corte de >6,7 CU</i>	
	Verdadero positivo	55
	Verdadero negativo	303
	Falso positivo	22
	Falso negativo	46
	Sensibilidad	54,5%
	Especificidad	93,2%
	Valor predictivo positivo	71,4%
	Valor predictivo negativo	86,8%
	AUC	NI
	<i>Punto de corte de >20 CU</i>	
	Verdadero positivo	54
	Verdadero negativo	318
	Falso positivo	7
	Falso negativo	47
	Sensibilidad	53,5
	Especificidad	97,8
	Valor predictivo positivo	88,5
	Valor predictivo negativo	87,1
	AUC	NI
	<i>Punto de corte de >32,5 CU</i>	
	Verdadero positivo	52
	Verdadero negativo	321
	Falso positivo	4
	Falso negativo	82
	Sensibilidad	51,5
	Especificidad	98,8
	Valor predictivo positivo	92,9

Valor predictivo negativo	86,8
AUC	NI
<i>Punto de corte de >43,6 CU</i>	
Verdadero positivo	49
Verdadero negativo	322
Falso positivo	3
Falso negativo	52
Sensibilidad	48,5
Especificidad	99,1
Valor predictivo positivo	94,2
Valor predictivo negativo	86,1
AUC	NI
Población con manifestaciones clínicas: trombosis y eventos obstétricos (SAF vs controles enfermos)	
<i>Punto de corte de >6,7 CU</i>	
Verdadero positivo	55
Verdadero negativo	76
Falso positivo	6
Falso negativo	46
Sensibilidad	54,5%
Especificidad	92,7%
Valor predictivo positivo	90,2%
Valor predictivo negativo	62,3%
AUC	NI
<i>Punto de corte de >20 CU</i>	
Verdadero positivo	54
Verdadero negativo	81
Falso positivo	1
Falso negativo	47
Sensibilidad	53,5%
Especificidad	98,8%
Valor predictivo positivo	98,2%
Valor predictivo negativo	63,3%
AUC	NI
Tipo de evento	OR (IC95%)
Manifestaciones clínicas	17 (7,1-40,5)
Evento trombótico	14,4 (6-34,8)
<i>Punto de corte de >32,5 CU</i>	
Verdadero positivo	52
Verdadero negativo	82

Falso positivo	0
Falso negativo	49
Sensibilidad	51,5%
Especificidad	100%
Valor predictivo positivo	100%
Valor predictivo negativo	62,6%
AUC	NI
<i>Punto de corte de >43,6 CU</i>	
Verdadero positivo	49
Verdadero negativo	82
Falso positivo	0
Falso negativo	52
Sensibilidad	48,5%
Especificidad	100%
Valor predictivo positivo	100%
Valor predictivo negativo	61,2%
AUC	NI
Subpoblación de trombosis (SAF vs controles enfermos)	
<i>Trombosis</i>	
Verdadero positivo	42
Verdadero negativo	76
Falso positivo	1
Falso negativo	42
Sensibilidad	50%
Especificidad	98,7%
Valor predictivo positivo	97,7%
Valor predictivo negativo	64,4%
AUC	NI
<i>Trombosis arterial</i>	
Verdadero positivo	9
Verdadero negativo	29
Falso positivo	0
Falso negativo	13
Sensibilidad	40.9%
Especificidad	100%
Valor predictivo positivo	100%
Valor predictivo negativo	69%
AUC	NI
<i>Trombosis venosa</i>	
Verdadero positivo	27

	Verdadero negativo	45
	Falso positivo	1
	Falso negativo	27
	Sensibilidad	50%
	Especificidad	97,8%
	Valor predictivo positivo	96,4%
	Valor predictivo negativo	62,5%
	AUC	NI
	Rendimiento diagnóstico del comparador	
	<i>Puntos de corte de: aCL IgG: 20,0 U/mL; a 2GPI IgG: 60,0 U/mL; a 2GPI IgM: 20,0 U/mL</i>	
	Verdadero positivo	101
	Verdadero negativo	52
	Falso positivo	30
	Falso negativo	0
	Sensibilidad	100%
	Especificidad	63,4%
	Valor predictivo positivo	98,2%
	Valor predictivo negativo	63,3%
	AUC	NI
	Punto de corte:	aCL IgG: 20,0 U/mL a 2GPI IgG: 60,0 U/mL a 2GPI IgM: 20,0 U/mL
	Tipo de evento	OR (IC95%)
	NI	NI
	<i>Puntos de corte de >20 CU</i>	
	Verdadero positivo	101
	Verdadero negativo	79
	Falso positivo	3
	Falso negativo	0
	Sensibilidad	100%
	Especificidad	96,7%
	Valor predictivo positivo	98,2%
	Valor predictivo negativo	63,3%
AUC: área bajo la curva ROC; NI: No se informa; NA: no aplicable; * Media±SD (rango); † Media±SD; ‡ :mediana (rango intercuartílico); ±: rango		

Estudio	Guo, 2019 [34]	
	País: China	
	Financiación: Fundación de Ciencias Naturales de China (Subvención No. 81601824) y Fondo Semilla de Medicina Interdisciplinaria de la Universidad de Pekín (Subvención No. BMU2017MX013)	
	Industria: NA	
Diseño	Estudio observacional prospectivo	
Participantes	Criterios de inclusión:	
	1. Pacientes adultos que habían dado positivo para LA en dos o más ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia	
	Criterios de exclusión:	
	1. Pacientes mayores de 70 años, dado que tienen mayor probabilidad de dar falso positivo en AL	
	N pacientes reclutados: 229	
	N mujeres: 156	
	N pacientes con SAF: 167	
	N pacientes con SAF de alto riesgo: 167	
	Definición de SAF alto riesgo: Criterios de Sidney. Positividad simple de AL, doble positividad (sólo: AL + y aCL + // AL + y a 2GPI +) o triple positividad + evento trombótico u obstétrico	
	N Trombosis: 16	
	N Trombosis arterial: 5	
	N Trombosis venosa: 10	
	N Trombosis arterial y venosa: 1	
	N Trombosis pequeños vasos: NI	
	N morbilidad en el embarazo: NI	
	Edad*: 32,6 ± 8,1 (18-66)	
aβ2GPI	Quimioluminiscencia - QUANTA Flash® assays, INOVA Diagnostic	
	Punto de corte:	
	> 24,6	
	> 32,4	
	Momento: Entre enero 2015 y diciembre 2016	
Comparador	AL, aCLs y aβ2GPI	
	AL determinado de acuerdo con las pautas de la International Society on Thrombosis	
	aCLs (QUANTA Flash® assays, INOVA Diagnostics)	
	a 2GPI (QUANTA Flash® assays, INOVA Diagnostics)	
Resultados	Rendimiento diagnósticos	
	<i>Punto de corte: > 24,6</i>	
	Verdadero positivo	16

	Verdadero negativo	102
	Falso positivo	44
	Falso negativo	5
	Sensibilidad	81%
	Especificidad	90,3%
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	0,85
	Tromboembolismo	29,87 (8,05–110,74)
	Tipo de evento	OR (IC95%)
	Morbilidad en el embarazo	8,73 (3,41–22,31)
	<i>Punto de corte >32,4</i>	
	Verdadero positivo	43
	Verdadero negativo	61
	Falso positivo	17
	Falso negativo	46
	Sensibilidad	57,2%
	Especificidad	91,9%
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	0,682
	Tipo de evento	OR (IC95%)
	Tromboembolismo	29,87 (8,05–110,74)
	Morbilidad en el embarazo	8,73 (3,41–22,31)

AUC: área bajo la curva ROC; NI: No se informa; NA: no aplicable; * Media±SD (rango); † Media±SD; ‡: mediana (rango intercuartílico); §: rango

Estudio	Iwaniec, 2017 [49]
	País: Polonia
	Financiación: Beca de investigación (No 2015/17/B/NZ6/03459) del Centro Nacional de Ciencias (Polonia).
	Industria: Inova Diagnostics Inc., SanDiego, CA, USA
Diseño	Estudio observacional prospectivo
Participantes	Criterios de inclusión:
	1. Pacientes autoinmunes.
	2. Diagnóstico definitivo de LES y/o SAF.
	Criterios de exclusión: NI
	N pacientes reclutados: 202
	N mujeres: 168
	N pacientes con SAF: 103

	N pacientes con SAF de alto riesgo: 99	
	Definición de SAF alto riesgo: Criterios de Sidney. Positividad simple de AL, doble positividad (sólo: AL + y aCL + // AL + y a 2GPI +) + Eventos trombóticos u obstétrico.	
	N Trombosis: 96	
	N Trombosis arterial: 33	
	N Trombosis venosa: 73	
	N Trombosis arterial y venosa: 11	
	N Trombosis pequeños vasos: NI	
	N morbilidad en el embarazo: 24	
	Edad* SAF: 45 (19–80) No SAF: 44 (22–71)	
aβ2GPI-d1	QUANTA Flash® 2GPI domain I assay (Inova Diagnostics).	
	Punto de corte:	
	Momento: NI.	
Comparador	AL, aCLs y aβ2GPI	
	Nombre del test AL: determinado de acuerdo con las pautas de la International Society on Thrombosis.	
	Nombre del test aCLs y aβ2GPI: QUANTA Flash® 2GPI domain I assay (Inova Diagnostic).	
Resultados	Rendimiento diagnóstico	
	<i>Triple positividad (AL, aCLs y a 2GPI) + aβ2GPI-d1</i>	
	Verdadero positivo	48
	Verdadero negativo	111
	Falso positivo	12
	Falso negativo	31
	Sensibilidad	60,4%
	Especificidad	90,6%
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC (IC95%)	0,755 (0,690-0,813)
	Punto de corte:	> 13,8 CU
	Tipo de evento	OR (IC95%)
	NI	NI
	<i>Triple positividad (AL, aCLs y a 2GPI)</i>	
	Verdadero positivo	61
	Verdadero negativo	11
	Falso positivo	1
	Falso negativo	18

	Sensibilidad	77,10%
	Especificidad	88,70%
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC (IC95%)	0,829 (0,770-0,878)
	Punto de corte:	NI
AUC: área bajo la curva ROC; NI: No se informa; NA: no aplicable; * Media±SD (rango); † Media±SD; ‡ :mediana (rango intercuartílico); ±: rango		

Estudio	Litvinova, 2018 [88]
	País: Francia
	Financiación: NI
	Industria: Los autores declaran que la investigación fue realizada en ausencia de cualquier relación comercial o financiera que pudiera interpretarse como un posible conflicto de intereses
Diseño	Estudio observacional prospectivo
Participantes	Criterios de inclusión: 1.Pacientes reclutados prospectivamente entre septiembre de 2015 y mayo del 2017
	Criterios de exclusión: NI
	N pacientes reclutados: 87
	N mujeres: 50
	N pacientes con SAF: 41
	N pacientes con SAF de alto riesgo: 28
	Definición de SAF alto riesgo: Positividad simple de AL, doble positividad o triple positividad + evento trombótico u obstétrico
	N Trombosis: 36
	N Trombosis arterial: 10
	N Trombosis venosa: 21
	N Trombosis arterial y venosa: 2
	N Trombosis pequeños vasos: NI
	N morbilidad en el embarazo: 5
aβ2GPI	Edad*: 49 (15-92) ‡
	Quimioluminiscencia - QUANTA Flash® assays, INOVA Diagnostics
	Punto de corte: >20,0
Comparador	Momento: Entre septiembre de 2015 y mayo de 2017
	AL, aCLs y aβ2GPI
	AL determinado de acuerdo con las pautas de la International Society on Thrombosis.

	aCLs determinados por ELISA: Cardiolisa (Theradiag, Croissy-Beaubourg, France)	
	aβ2GPI de isotipo IgG determinados por ELISA:QUANTA Lite 2GPI IgG (Inova Diagnostics Werfen, Les Lilas, France)	
	a 2GPI de isotipo IgM determinados mediante técnica de inmunodot (Anti-Phospholipid 10 Dot, Generic Assays, Eurobio, Les Ulis, France) usando el Blue-Diver Instrument (D-Tek, Ingen, Chilly Mazarin, France)	
	a 2GPI de isotipo IgA determinados mediante Quimioluminiscencia: BIO-FLASH/QUANTA Flash 2GPI IgA (Inova Diagnostics Werfen, Les Lilas, France)	
Resultados	Rendimiento diagnósticos	
	Verdadero positivo	18
	Verdadero negativo	50
	Falso positivo	1
	Falso negativo	18
	Sensibilidad	50 (33,4- 66,6)
	Especificidad	97,4 (86,5 – 99,9)
	Valor predictivo positivo	19,5 (2,74–138,5)
	Valor predictivo negativo	0,51 (0,37–0,71)
	AUC	NI
	Punto de corte	> 20,0
AUC: área bajo la curva ROC; NI: No se informa; NA: no aplicable; * Media±SD (rango); † Media±SD; ¥: mediana (rango intercuartílico); ‡: rango		

Estudio	Liu, 2020 [104]
	País: China
	Financiación: Este trabajo fue apoyado por la Fundación China de las Ciencias Naturales (Subvenciones No. 81801602, 81671589, 81871272) y la Science and Technology Commission del municipio de Shanghai
	Industria: Gary L. Norman es un empleado de Inova Diagnostics y Jinfeng Zhou es un empleado de Werfen China. Chengde Yang ha recibido honorarios de Inova Diagnostics.
Diseño	Estudio observacional retrospectivo
Participantes	Criterios de inclusión: 1. Pacientes con SAF que cumplieran con los criterios de Sidney; portadores de aFL
	Criterios de exclusión: NI
	N pacientes reclutados: 522
	N mujeres: 162
	N pacientes con SAF: 192

	N pacientes con SAF de alto riesgo: 115	
	Definición de SAF alto riesgo: Positividad simple de AL, doble positividad o triple positividad + evento trombotico u obstétrico	
	N Trombosis: 134	
	N Trombosis arterial: 55	
	N Trombosis venosa: 60	
	N Trombosis arterial y venosa: 19	
	N Trombosis pequeños vasos: NI	
	N morbilidad en el embarazo: 95	
	Edad*: SAF obstétrico: 33 (30-38) [¶]	
	SAF trombotico: 41 (27-51) [¶]	
	SAF obstétrico + trombotico: 36 (30-40) [¶]	
aβ2GPI	Quimioluminiscencia - QUANTA Flash® assays, INOVA Diagnostics	
	Punto de corte: > 20,0	
	Momento: Diagnóstico	
Comparador	AL, aCLs y aβ2GPI	
	AL determinados de acuerdo con las pautas de la International Society on Thrombosis.	
	aCL de isotipos IgG/IgM determinados por ELISA: QUANTA Lite® (Inova Diagnostics, Inc., San Diego, CA, USA)	
	aCL de isotipos IgG/IgM determinados por Quimioluminiscencia: QUANTA Flash® (Inova Diagnostics)	
	a 2GPI de isotipos IgG/IgM determinados por ELISA: QUANTA Lite® (Inova Diagnostics, Inc., San Diego, CA, USA)	
	a 2GPI de isotipos IgG/IgM determinados también por Quimioluminiscencia: QUANTA Flash® (Inova Diagnostics)	
Resultados	Rendimiento diagnósticos	
	Verdadero positivo	NA
	Verdadero negativo	NA
	Falso positivo	NA
	Falso negativo	NA
	Sensibilidad	NA
	Especificidad	NA
	Valor predictivo positivo	NA
	Valor predictivo negativo	NA
	AUC	NA
	Punto de corte	>20
	Tipo de evento	OR (IC95%)
	Trombosis	12,19 (7,58-19,6)
	Morbilidad en el embarazo	12,3 (7,19- 21,06)

AUC: área bajo la curva ROC; NI: No se informa; NA: no aplicable; * Media $\pm$ SD (rango); † Media $\pm$ SD; ¥: mediana (rango intercuartílico); ‡: rango

Estudio	Meneghel, 2015 [48]
	País: Italia
	Financiación: Sin financiación
	Industria: No
Diseño	Estudio de casos y controles
Participantes	Criterios de inclusión: Pacientes con SAF que cumplen los criterios internacionales de Sydney para el SAF y pacientes que cumplen los criterios clínicos para el SAF
	Criterios de exclusión: NI
	N pacientes reclutados: 151
	N mujeres: 136
	N pacientes con SAF: 146
	N pacientes con SAF de alto riesgo: SAF: 39 alto riesgo trombótico y 34 alto riesgo obstétrico y 15 alto riesgo trombótico y obstétrico
	No SAF: 38 con historia de trombosis y 25 con historia de morbilidad en el embarazo
	Definición de SAF alto riesgo: Manifestaciones trombóticas u obstétricas
	N Trombosis: 39
	N Trombosis arterial: NI
	N Trombosis venosa: NI
	N Trombosis arterial y venosa: NI
	N Trombosis pequeños vasos: NI
	N morbilidad en el embarazo: 34
	Edad*: SAF: 44,1 $\pm$ 10,7 (20-70) Seronegativos: 41 $\pm$ 9,2 (19-63) Controles: 46,1 $\pm$ 15,3 (15-74)
a β 2GPI-d1	Quimioluminiscencia - HemosIL AcuStar® (Instrumentation Laboratory, IL, Bedford, MA, EE. UU.)
	Punto de corte: NI
	Momento: NI
Comparador	aCLs y a 2GPI determinados mediante HemosIL AcuStar®(Instrumentation Laboratory, IL, Bedford, MA, EE. UU.) y con métodos ELISA internos
	AL determinado de acuerdo con las pautas de la International Society on Thrombosis
AUC: área bajo la curva ROC; NI: No se informa; NA: no aplicable; * Media $\pm$ SD (rango); † Media $\pm$ SD; ¥: :mediana (rango intercuartílico); ‡: rango	

Estudio	Mondejar, 2014 [87]	
	País: España	
	Financiación: Sí, Zakera Shums (científica de Inova Diagnostics, Werfen Company) apoyó en la obtención de los inmunoensayos	
	Industria: M. Mahler y N. Zohoury (autores) son empleados de INOVA Diagnostics, Inc.	
Diseño	Estudio de casos y controles	
Participantes	Criterios de inclusión: Pacientes con SAF que cumplen los criterios de Sydney Controles, incluidos pacientes con artritis reumatoide de aparición temprana, otras enfermedades reumatológicas y controles sanos	
	Criterios de exclusión: NI	
	N pacientes reclutados: 116	
	N mujeres: 97	
	N pacientes con SAF: 39	
	N pacientes con SAF de alto riesgo: 39	
	Definición de SAF alto riesgo: Manifestaciones trombóticas u obstétricas	
	N Trombosis: 27	
	N Trombosis arterial: NI	
	N Trombosis venosa: NI	
	N Trombosis arterial y venosa: NI	
	N Trombosis pequeños vasos: NI	
	N morbilidad en el embarazo: 11	
	Edad*:	
	SAF: 43 ± 12 (NI)	
	Controles: 47 ± 13 (NI)	
aβ2GPI-d1	Quimioluminiscencia - QUANTA Flash Domain 1 IgG (Inova Diagnostics)	
	Punto de corte: NI	
	Momento: NI	
Comparador	aCLs y a 2GPI determinados mediante QUANTA Flash® assays for IgG and IgM (all INOVA Diagnostics, CA, USA) y QUANTA Lite® (ELISA, INOVA Diagnostics, CA, USA).	
	AL determinado de acuerdo con las pautas de la International Society on Thrombosis.	
Resultados	Rendimientos diagnósticos	
	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	35,9

	Especificidad	97,4
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	0,85
	Punto de corte:	> 20 CU
	Manifestaciones trombóticas u obstétricas	21 (4,5-98-9)

AUC: área bajo la curva ROC; NI: No se informa; NA: no aplicable; * Media±SD (rango); † Media±SD; ‡: mediana (rango intercuartílico); ±: rango

Estudio	Nascimento, 2020 [86]
	País: Brasil
	Financiación: No
	Industria: Inova diagnostics (San Diego, CA) proporcionó los kits para este estudio.
Diseño	Estudio observacional prospectivo
Participantes	Criterios de inclusión:
	1. Pacientes con SAF según los criterios de Sydney
	Criterios de exclusión:
	NI
	N pacientes reclutados: 44
	N mujeres: 39
	N pacientes con SAF: 44
	N pacientes con SAF de alto riesgo: 2
	Definición de SAF alto riesgo: Positividad simple de AL o triple positividad + evento trombótico u obstétrico
	N Trombosis: 44
	N Trombosis arterial: 11
	N Trombosis venosa: 25
	N Trombosis arterial y venosa: 6
	N Trombosis pequeños vasos: 3
aβ2GPI	N morbilidad en el embarazo: 16
	Edad*: 43 ± 10,3 (NI)
	Quimioluminiscencia - QUANTA Flash® assays, INOVA Diagnostic
	Punto de corte: > 19,0
Comparador	Momento: Entre mayo de 2013 y octubre de 2014
	AL, aCLs y aβ2GPI
	AL determinado de acuerdo con las pautas de la International Society on Thrombosis.
	aCL de isotipoS IgG/IgM determinados por ELISA

	a 2GPI de isotipoS IgG/IgM determinados por ELISA	
Resultados	Rendimiento diagnósticos	
	<i>Punto de corte >19</i>	
	Verdadero positivo	4
	Verdadero negativo	26
	Falso positivo	14
	Falso negativo	0
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	NI
	Punto de corte	>19
	Tipo de evento	OR (IC95%)
	Evento trombótico	12,89 (0,6538- 254,2013)
	Rendimiento diagnósticos	
	<i>Puntos de corte: aCL IgG: 51,0 U/mL aCL IgM: 44,0 U/mL a 2GPI IgG: 18,0 U/mL a 2GPI IgM:81,0 U/mL</i>	
	Verdadero positivo	2
	Verdadero negativo	18
	Falso positivo	24
	Falso negativo	0
	Sensibilidad	100%
	Especificidad	42,89%
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	NI
	Punto de corte	aCL IgG: 51,0 U/mL aCL IgM: 44,0 U/mL a 2GPI IgG: 18,0 U/mL a 2GPI IgM::81,0 U/mL
AUC: área bajo la curva ROC; NI: No se informa; NA: no aplicable; * Media±SD (rango); † Media±SD; ‡: mediana (rango intercuartílico); ‡: rango		

Estudio	Pengo, 2015 [30]
	País: Italia
	Financiación: NI
	Industria: No
Diseño	Estudio observacional prospectivo
Participantes	Criterios de inclusión: Evento trombótico y positividad en a 2GPI IgG

	Criterios de exclusión: NI	
	N pacientes reclutados: 106	
	N mujeres: 57	
	N pacientes con SAF: 106	
	N pacientes con SAF de alto riesgo: 55	
	Definición de SAF alto riesgo: Triple positividad o doble positividad (2GPI IgG + y aCL + // a 2GPI IgG + y AL +) + eventos trombóticos u obstétrico	
	N Trombosis: 33	
	N Trombosis arterial: NI	
	N Trombosis venosa: NI	
	N Trombosis arterial y venosa: NI	
	N Trombosis pequeños vasos: NI	
	N morbilidad en el embarazo: 17	
	Edad*: Triple positividad: 41 ± 13 (NI) Doble positividad: 45 ± 12 (NI) Simple positividad: 32 ± 17 (NI)	
	aβ2GPI-d1	Quimioluminiscencia - QUANTA Flash Domain 1 IgG (Inova Diagnostics)
Punto de corte:		
Momento: Entre 2009-2013		
Comparador	aCLs y a 2GPI determinados mediante HemosIL AcuStar®(Instrumentation Laboratory, IL, Bedford, MA, EE. UU.) y con métodos ELISA internos	
	AL determinados de acuerdo con las pautas de la International Society on Thrombosis	
Resultados	Rendimientos diagnósticos	
	Verdadero positivo	44
	Verdadero negativo	1
	Falso positivo	34
	Falso negativo	41
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	NI
	Punto de corte:	AL: 1,2 aCL IgG: 10,0 GPL aCL IgM: 8,0 MPL a 2GPI IgG: 13,0 unidades domiciliarias
	Verdadero positivo	16

	Verdadero negativo	13
	Falso positivo	3
	Falso negativo	33
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	NI
	Punto de corte:	AL: 1,2 aCL IgG: 10,0 GPL aCL IgM: 8,0 MPL a 2GPI IgG: 13,0 unidades domiciliarias

AUC: área bajo la curva ROC; NI: No se informa; NA: no aplicable; * Media±SD (rango); † Media±SD; ‡: mediana (rango intercuartílico); ‡: rango

Estudio	Yin, 2020 (subpoblación de trombosis) [28]
	País: Holanda, Reino Unido, Francia, Rusia y Bélgica.
	Financiación: HemosIL AcuStar® (Instrumentation Laboratories, Bedford, MA, EE. UU.), BioPlex®2200 (Bio-Rad, Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, EE. UU.), Phadia® (Thermo Fisher Scientific/Phadia, Uppsala, Suecia), QUANTA Lite ELISA® (Inova Diagnostics, San Diego, CA, EE. UU.) y QUANTA Flash® (Inova Diagnostics, San Diego, CA, EE. UU.) proporcionaron los kits de ensayo y/o los dispositivos correspondientes.
	Dongmei Yin (Archivo n.º 201609120011) recibió una beca del Fondo de Becas del Estado para continuar sus estudios en los Países Bajos como estudiante de doctorado del Consejo de Becas de China (CSC).
	Industria: HemosIL AcuStar® (Instrumentation Laboratories, Bedford, MA, EE. UU.), BioPlex®2200 (Bio-Rad, Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, EE. UU.), Phadia® (Thermo Fisher Scientific/Phadia, Uppsala, Suecia), QUANTA Lite ELISA® (Inova Diagnostics, San Diego, CA, EE. UU.) y QUANTA Flash® (Inova Diagnostics, San Diego, CA, EE. UU.) proporcionaron los kits de ensayo y/o los dispositivos correspondientes.
Diseño	Estudio de casos y controles
Participantes	Criterios de inclusión: Pacientes con SAF; pacientes con una enfermedad autoinmune distinta de SAF (p. ej., LES y esclerosis sistémica), que cumplen los criterios para la clasificación de enfermedad autoinmune sin complicaciones trombóticas o de morbilidad del embarazo según los criterios de Sydney (controles de enfermedad autoinmune distinta de SAF); pacientes que fueron referidos para pruebas de anticuerpos antifosfolípidos por otras razones distintas a los criterios clínicos de SAF (p. ej., subfertilidad y tiempo de

	tromboplastina parcial activada prolongado, controles normales); pacientes con un evento trombótico previo con prueba negativa para anticuerpos antifosfolípidos (trombosis no SAF); y pacientes que experimentaron complicaciones obstétricas en ausencia de anticuerpos antifosfolípidos (obstétricas no SAF). En la población normal de mujeres de control no había antecedentes de morbilidad del embarazo.	
	Criterios de exclusión: NI	
	N pacientes reclutados: 851	
	N mujeres: 608	
	N pacientes con SAF: 258	
	N pacientes con SAF de alto riesgo: 221	
	Definición de SAF alto riesgo: Criterios de Sídney (2014), triple positividad o doble positividad o AL(+) + Eventos trombóticos.	
	N Trombosis: 462	
	N Trombosis arterial: 101	
	N Trombosis venosa: 309	
	N Trombosis arterial y venosa: 31	
	N Trombosis pequeños vasos: 4	
	N morbilidad en el embarazo: 25	
	Edad*: SAF trombótico: $49,6 \pm 14,7$ (NI) Otras autoinmunes: $46,4 \pm 14,2$ (NI) Trombosis no SAF: $46,5 \pm 14,1$ (NI) Controles normales: $39,4 \pm 11,0$ (NI)	
aβ2GPI-d1	QUANTA Flash® 2GPI domain I assay (Inova Diagnostics) en la plataforma ACL AcuStar®.	
	Punto de corte: > 20 CU	
	Momento: entre febrero y octubre de 2016.	
Comparador	AL, aCLs y aβ2GPI	
	Nombre del test AL: determinado por el centro, de acuerdo con las pautas de la International Society on Thrombosis.	
	Nombre del test aCLs y aβ2GPI: BioPlex®2200 (Bio-Rad, Bio-Rad Laboratories); Phadia® (Thermo Fisher Scientific/Phadia); HemosIL AcuStar® (Instrumentation Laboratories) y QUANTA Lite® ELISA (Inova Diagnostics).	
Resultados	Rendimiento diagnóstico	
	SAF de alto riesgo definido como: presencia de AL, o de la doble, o triple positividad (AL, anticuerpos aCLs y anticuerpos a 2GPI) + presencia de trombosis	
	<i>anti-CL IgG/IgM y anti- 2GPI IgG/IgM medidos por HemosIL AcuStar®</i>	
	Verdadero positivo	97

Verdadero negativo	609
Falso positivo	20
Falso negativo	125
Sensibilidad	NI
Especificidad	NI
Valor predictivo positivo	NI
Valor predictivo negativo	NI
AUC	NI
Punto de corte:	> 20 CU
<i>anti-CL IgG/IgM y anti- 2GPI IgG/IgM medidos por BioPlex®2200</i>	
Verdadero positivo	97
Verdadero negativo	608
Falso positivo	20
Falso negativo	126
Sensibilidad	NI
Especificidad	NI
Valor predictivo positivo	NI
Valor predictivo negativo	NI
AUC	NI
Punto de corte:	> 20 CU
<i>anti-CL IgG/IgM y anti- 2GPI IgG/IgM medidos por Phadia®</i>	
Verdadero positivo	96
Verdadero negativo	18
Falso positivo	606
Falso negativo	131
Sensibilidad	NI
Especificidad	NI
Valor predictivo positivo	NI
Valor predictivo negativo	NI
AUC	NI
Punto de corte:	> 20 CU
<i>anti-CL IgG/IgM y anti- 2GPI IgG/IgM medidos por QUANTA Lite ELISA®</i>	
Verdadero positivo	93
Verdadero negativo	613
Falso positivo	17
Falso negativo	128
Sensibilidad	NI
Especificidad	NI
Valor predictivo positivo	NI
Valor predictivo negativo	NI

	AUC	NI
	Punto de corte:	> 20 CU
	SAF de alto riesgo definido como:	
	presencia de AL, o de la doble, o triple positividad (AL, anticuerpos aCLs y anticuerpos a 2GPI)	
	<i>anti-CL IgG/IgM y anti- 2GPI IgG/IgM medidos por QUANTA Lite ELISA®</i>	
	Verdadero positivo	50
	Verdadero negativo	567
	Falso positivo	26
	Falso negativo	208
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	NI
	Punto de corte:	> 20 CU
	SAF de alto riesgo definido como:	
	presencia de AL, o de la doble, o triple positividad (AL, anticuerpos aCLs y anticuerpos a 2GPI) + a 2GPI-d1 + presencia de trombosis	
	<i>anti-CL IgG/IgM y anti- 2GPI IgG/IgM medidos por QUANTA Lite ELISA®</i>	
	Verdadero positivo	40
	Verdadero negativo	578
	Falso positivo	15
	Falso negativo	218
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	NI
	Punto de corte:	> 20 CU
	Tipo de evento	OR (IC95%)
	Trombosis	5,16 (3,13-8,52)
AUC: área bajo la curva ROC; NI: No se informa; NA: no aplicable; * Media±SD (rango); † Media±SD; ‡ :mediana (rango intercuartílico); ±: rango		

Estudio	Yin, 2020 (subpoblación de eventos obstétricos) [28]
	País: Holanda, Reino Unido, Francia, Rusia y Bélgica.
	Financiación: HemosIL AcuStar® (Instrumentation Laboratories, Bedford, MA, EE. UU.), BioPlex®2200 (Bio-Rad, Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, EE. UU.), Phadia® (Thermo Fisher Scientific/Phadia, Uppsala, Suecia), QUANTA Lite

	ELISA® (Inova Diagnostics, San Diego, CA, EE. UU.) y QUANTA Flash® (Inova Diagnostics, San Diego, CA, EE. UU.) proporcionaron los kits de ensayo y/o los dispositivos correspondientes. Dongmei Yin (Archivo n.º 201609120011) recibió una beca del Fondo de Becas del Estado para continuar sus estudios en los Países Bajos como estudiante de doctorado del Consejo de Becas de China (CSC).
	Industria: HemosIL AcuStar® (Instrumentation Laboratories, Bedford, MA, EE. UU.), BioPlex®2200 (Bio-Rad, Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, EE. UU.), Phadia® (Thermo Fisher Scientific/Phadia, Uppsala, Suecia), QUANTA Lite ELISA® (Inova Diagnostics, San Diego, CA, EE. UU.) y QUANTA Flash® (Inova Diagnostics, San Diego, CA, EE. UU.) proporcionaron los kits de ensayo y/o los dispositivos correspondientes.
Diseño	Estudio de casos y controles
Participantes	Criterios de inclusión: Pacientes con SAF; pacientes con una enfermedad autoinmune distinta de SAF (p. ej., LES y esclerosis sistémica), que cumplen los criterios para la clasificación de enfermedad autoinmune sin complicaciones tromboticas o de morbilidad del embarazo según los criterios de Sydney (controles de enfermedad autoinmune distinta de SAF); pacientes que fueron referidos para pruebas de anticuerpos antifosfolípidos por otras razones distintas a los criterios clínicos de SAF (p. ej., subfertilidad y tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado, controles normales); pacientes con un evento trombotico previo con prueba negativa para anticuerpos antifosfolípidos (trombosis no SAF); y pacientes que experimentaron complicaciones obstétricas en ausencia de anticuerpos antifosfolípidos (obstétricas no SAF). En la población normal de mujeres de control no había antecedentes de morbilidad del embarazo. Criterios de exclusión: NI N pacientes reclutados: 481 N mujeres: 481 N pacientes con SAF: 121 N pacientes con SAF de alto riesgo: 94 Definición de SAF alto riesgo: Criterios de Sidney (2014). Triple positividad o doble positividad o AL(+) +Eventos obstétricos N Trombosis: 9 N Trombosis arterial: 3 N Trombosis venosa: 5 N Trombosis arterial y venosa: 1 N Trombosis pequeños vasos: 0 N morbilidad en el embarazo: 156 Edad*: SAF obstétrico: 34,3 ± 6,6 (NI)

	Otras autoinmunes: $45,4 \pm 14,5$ (NI) Obstétrico no SAF: $32,7 \pm 5,6$ (NI) Controles normales: $38,4 \pm 9,6$ (NI)	
aβ2GPI-d1	QUANTA Flash® 2GPI domain I assay (Inova Diagnostics) en la plataforma ACL AcuStar®.	
	Punto de corte: > 20 CU	
	Momento: entre febrero y octubre de 2016.	
Comparador	AL, aCLs y aβ2GPI	
	Nombre del test AL: determinado por el centro, de acuerdo con las pautas de la International Society on Thrombosis.	
	Nombre del test aCLs y aβ2GPI: BioPlex®2200 (Bio-Rad, Bio-Rad Laboratories); Phadia® (Thermo Fisher Scientific/Phadia); HemosIL AcuStar® (Instrumentation Laboratories) y QUANTA Lite® ELISA (Inova Diagnostics).	
Resultados	Rendimiento diagnóstico	
	SAF de alto riesgo definido como:	
	presencia de AL, o de la doble, o triple positividad (AL, anticuerpos aCLs y anticuerpos a 2GPI) + presencia de trombosis	
	<i>anti-CL IgG/IgM y anti- 2GPI IgG/IgM medidos por HemosIL AcuStar®</i>	
	Verdadero positivo	40
	Verdadero negativo	366
	Falso positivo	21
	Falso negativo	54
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	NI
	Punto de corte:	> 20 CU
	<i>anti-CL IgG/IgM y anti- 2GPI IgG/IgM medidos por BioPlex®2200</i>	
	Verdadero positivo	40
	Verdadero negativo	365
	Falso positivo	21
	Falso negativo	55
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	NI
	Punto de corte:	> 20 CU
	<i>anti-CL IgG/IgM y anti- 2GPI IgG/IgM medidos por Phadia®</i>	

Verdadero positivo	39
Verdadero negativo	364
Falso positivo	20
Falso negativo	56
Sensibilidad	NI
Especificidad	NI
Valor predictivo positivo	NI
Valor predictivo negativo	NI
AUC	NI
Punto de corte:	> 20 CU
Tipo de evento	OR (IC95%)
NI	NI
<i>anti-CL IgG/IgM y anti- 2GPI IgG/IgM medidos por QUANTA Lite ELISA®</i>	
Verdadero positivo	36
Verdadero negativo	365
Falso positivo	22
Falso negativo	55
Sensibilidad	NI
Especificidad	NI
Valor predictivo positivo	NI
Valor predictivo negativo	NI
AUC	NI
Punto de corte:	> 20 CU
Tipo de evento	OR (IC95%)
Morbilidad en el embarazo	5,57 (3,13-9,91)
SAF de alto riesgo definido como:	
presencia de AL, o de la doble, o triple positividad (AL, anticuerpos aCLs y anticuerpos a 2GPI)	
<i>anti-CL IgG/IgM y anti- 2GPI IgG/IgM medidos por QUANTA Lite ELISA®</i>	
Verdadero positivo	22
Verdadero negativo	297
Falso positivo	63
Falso negativo	99
Sensibilidad	18,5%
Especificidad	82,5%
Valor predictivo positivo	NI
Valor predictivo negativo	NI
AUC	NI
Punto de corte:	> 20 CU

	SAF de alto riesgo definido como:	
	presencia de AL, o de la doble, o triple positividad (AL, anticuerpos aCLs y anticuerpos a 2GPI) + a 2GPI-d1 + presencia de trombosis	
	<i>anti-CL IgG/IgM y anti- 2GPI IgG/IgM medidos por QUANTA Lite ELISA®</i>	
	Verdadero positivo	18
	Verdadero negativo	339
	Falso positivo	21
	Falso negativo	103
	Sensibilidad	14,7%
	Especificidad	94,1%
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	NI
	Punto de corte:	> 20 CU
	Tipo de evento	OR (IC95%)
	Morbilidad en el embarazo	5,57 (3,13-9,91)

AUC: área bajo la curva ROC; NI: No se informa; NA: no aplicable; * Media±SD (rango); † Media±SD; ¥: :mediana (rango intercuartílico); ‡: rango

Estudio	Zhang, 2016 [50]
	País: China
	Financiación: National Natural Science Foundation of China Grants No. 81373188, 81172857, 81302592 Chinese National High Technology Research and Development Program, Ministry of Science and Technology Grants No. 2011AA02A113 National Science Technology Pillar Program in the 12nd Five-year Plan No. 2014BAI07B00, the capital health research and development of special grants No. 2014-1-4011
	Industria: NI
Diseño	Estudio de casos y controles
Participantes	Criterios de inclusión: Población china Han con SAF diagnosticados de acuerdo con los criterios de los criterios de Sapporo y revisados en Sydney, trombosis no SA, morbilidad en el embarazo no SAF, LES o controles sanos definidos como sin signos de infección, inflamación u otras enfermedades significativas
	Criterios de exclusión: NI
	N pacientes reclutados: 229
	N mujeres: 162
	N pacientes con SAF: 86
	N pacientes con SAF de alto riesgo: 68 alto riesgo trombótico y 28 alto riesgo obstétrico

	Definición de SAF alto riesgo: Manifestaciones tromboticas u obstétricas	
	N Trombosis: 101	
	N Trombosis arterial: 101	
	N Trombosis venosa: 34	
	N Trombosis arterial y venosa: 67	
	N Trombosis pequeños vasos: NI	
	N morbilidad en el embarazo: 60	
	Edad*:	
	SAF primario: 34 ± NI (9-76)	
	SAF secundario: 33 ± NI (5-86)	
	Trombosis no SAF: 53,2 ± NI (14-85)	
	Morbilidad en el embarazo no SAF: 35 ± NI (24-41)	
	LES: 30 ± NI (12-68)	
Controles sanos: 39 ± NI (25-65)		
aβ2GPI-d1	Quimioluminiscencia - QUANTA Flash® 2GPI domain I assay (Inova Diagnostics)	
	Punto de corte:	
	Momento:3 años (0,2-8 años) desde el evento para los pacientes con trombosis y 1,5 ños (0,3–6 años) para las pacientes con complicaciones obstétricas	
Comparador	aCLs y a 2GPI determinados mediante QUANTA Flash® assays, INOVA Diagnostic	
	AL determinados de acuerdo con las pautas de la International Society on Thrombosis	
Resultados	Rendimientos diagnósticos	
	Tipo de evento	OR (IC95%)
	Trombosis	3,27 (1,59–6,71)
	Morbilidad en el embarazo	1,55 (0,64–3,74)
	Trombosis	4,48 (1,80–11,14)
	Morbilidad en el embarazo	1,79 (0,60–5,38)
	Trombosis	3,67 (1,12–11,97)
	Morbilidad en el embarazo	1,52 (0,33–7,10)
	Trombosis	1,37 (0,57–3,28)
	Morbilidad en el embarazo	0,75 (0,27–2,12)
AUC: área bajo la curva ROC; NI: No se informa; NA: no aplicable; * Media±SD (rango); † Media±SD; ‡ mediana (rango intercuartílico); ±: rango		

Anexo 8. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos: Escala Quadas-2.

Chighizola, 2018 [26]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes	
Mujeres con positividad persistente para anti-b2GPI IgG en títulos medios/altos en pruebas de rutina por ELISA, sin enfermedad autoinmune sistémica asociada y al menos un embarazo fueron reclutadas retrospectivamente en 3 centros de referencia reumatológica con clínicas dedicadas al embarazo.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	No
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	No
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito)	
En este estudio se incluyeron un total de 135 mujeres que cumplían con los criterios de inclusión. Los pacientes fueron clasificados en 4 subgrupos:	
- Grupo 1: 27 mujeres con al menos 5 años de positividad persistente de aPL, sin manifestaciones de SAF criterio y uno (o más) embarazos exitosos sin tratamiento ("portadoras de aPL");	
- Grupo 2: 53 mujeres con SAF con MP puro y sin antecedentes de trombosis ("SAF obstétrico");	
- Grupo 3: 20 mujeres con SAF con manifestaciones vasculares (trombosis arterial, venosa o ambas) y sin PM ("SAF trombótico");	
- Grupo 4: 35 mujeres con SAF con eventos trombóticos y PM ("SAF trombótico y obstétrico").	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba	
A. RIESGO DE SESGO	
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó	
Anti-b2GPI y anti-D1 IgG fueron probados por un quimioluminiscente inmunoensayo que explota la tecnología BIO-FLASH® (QUANTA Flash® b2GPI IgG y QUANTA Flash® b2GPI Dominio 1 IgG;	

Inova Diagnostics, San Diego, CA, EE. UU.). Los valores de corte para anti-b2GPI y anti-D1 IgG positivos fueron 20 unidades quimioluminiscentes (CU).Anti-D4/5 IgG fueron probados por ensayo ELISA de investigación (QUANTA Lite® b2GPI D4/5, Inova Diagnostics). Para asegurar la reproducibilidad entre ensayos, se realizaron pruebas ELISA en un corto período de tiempo, en el mismo laboratorio y bajo condiciones controladas. Curvas de dilución del estándar positivo interno y se sembraron muestras de referencia positivas bajas para cada ensayo.	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	
	Duda
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	
	Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	
	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó Se investigó a todas las mujeres utilizando ensayos de aPL de criterio: LA se realizó de acuerdo con las directrices internacionales; Se detectaron aCL y anti-b2GPI IgG/IgM mediante métodos ELISA internos validados internacionalmente. Los valores umbral para definir una positividad media-alta para los ensayos ELISA se establecieron en el percentil 99 de una población de control de 100 donantes sanos, según Miyakis.	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	
	Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	
	Duda
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	
	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo)	

Todos los pacientes recibieron la prueba de estudio y la estándar.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia: Se realizaron al inicio del embarazo. En primer lugar, se investigó a todas las mujeres utilizando ensayos de aPL de criterio.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	Sí
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
	RIESGO: BAJO

De Craemer, 2016 [27]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes	
Los pacientes se inscribieron en el Hospital Universitario de Gante y el Hospital Universitario de Cracovia entre septiembre de 2009 y diciembre de 2014. La información clínica se obtuvo mediante la revisión de los registros médicos de los pacientes.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	Sí
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	No.
RIESGO: BAJO	
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito)	
Se analizaron 426 muestras de pacientes: 101 pacientes con APS, 123 pacientes con un trastorno autoinmune (AID), 82 controles enfermos (DC) y 120 controles sanos (HC).	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	No.
PREOCUPACIÓN: BAJA	

DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba	
A. RIESGO DE SESGO	
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó	
Quimioluminiscencia - QUANTA Flash® 2GPI domain I assay (Inova Diagnostics).	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	
	Duda
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	
	Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	
Sí.	
	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	
No.	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó	
aCLs y a 2GPI determinados mediante HemosIL AcuStar® (Instrumentation Laboratories). AL determinado de acuerdo con las pautas de la International Society on Thrombosis - STA-R Evolution® Coagulation Analyzer (Diagnostics Stago, Asnières, France).	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	
	Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	
	Duda
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	
	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	
La prueba de referencia se realiza mediante Quimioluminiscencia en lugar de ELISA.	
	PREOCUPACIÓN: DUDA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo)	

Todos los pacientes recibieron la prueba de estudio y la estándar.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia: Se usaron muestras tomadas en el mismo momento para ambas pruebas.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia? NI.	
	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	
	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	
	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	
	Sí
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo? No.	
	RIESGO: BAJO

Guo, 2019 [34]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes	
Entre enero de 2015 y diciembre de 2016 se seleccionaron pacientes adultos ambulatorios y hospitalizados del Tercer Hospital de la Universidad de Pekín.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	Sí
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito)	
Pacientes adultos que habían dado positivo para LA en dos o más ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia.	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	PREOCUPACIÓN: BAJA

DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba	
A. RIESGO DE SESGO	
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó	
Se recogió sangre utilizando tubos de vacío que contenían citrato trisódico al 3,2%. El plasma se obtuvo mediante doble centrifugación en 2h (15 min, 2000g). El plasma y el suero se almacenaron a -80°C. Se detectó anti-D1 IgG mediante inmuensayo de quimioluminiscencia en un analizador quimioluminiscente BIO-FLASH de acuerdo con las recomendaciones.	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	
Duda	
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	
No	
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	
RIESGO: ALTO	
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	
PREOCUPACIÓN: BAJA	
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó	
Se recogió sangre utilizando tubos de vacío que contenían citrato trisódico al 3,2%. El plasma se obtuvo mediante doble centrifugación en 2h (15 min, 2000g). El plasma y el suero se almacenaron a -80°C. Se recogieron muestras de sangre y se analizaron los sueros. LA se determinó de acuerdo con las recomendaciones ISTH (tiempo de coagulación de sílice y tiempo de veneno de víbora de Russell diluido (dRVVT). aCL (IgG, IgM and IgA) y anti-B2GPI (IgG, IgM y IgA) mediante inmuensayo de quimioluminiscencia en un analizador quimioluminiscente BIO-FLASH de acuerdo con las recomendaciones.	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	
Sí	
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	
Duda	
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	
RIESGO: BAJO	
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	
La prueba de referencia se realiza mediante Quimioluminiscencia en lugar de ELISA.	

PREOCUPACIÓN: DUDA	
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo) Todos los pacientes recibieron la prueba de estudio o la estándar.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia: Se aplicaron de manera simultánea.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	Sí
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
RIESGO: BAJO	

Iwaniec, 2017 [49]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes El estudio incluyó a 202 pacientes autoinmunes consecutivos (Clínica ambulatoria para pacientes autoinmunes, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina de la Universidad Jagiellonian, Cracovia, Polonia) con diagnóstico definitivo de LES y/o SAF. El grupo total de sujetos examinados incluía 395 sujetos.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	Sí
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	
RIESGO: BAJO	
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	

B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito)
Todos los sujetos estudiados eran caucásicos. Entre 202 pacientes, APS fue diagnosticado en 103–58 con APS primario (PAPS) y 45 con APS secundario (SAPS). Se diagnosticó LES en 99 pacientes. En el grupo SAPS, 44 pacientes fueron diagnosticados con LES y 1 con EMTc.
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba
A. RIESGO DE SESGO
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó
Las muestras de sangre para la detección de anticuerpos antifosfolípidos se recolectaron en tubos de separación de suero y se centrifugaron durante 10 min a 3500 rpm a temperatura ambiente dentro de las 2 h posteriores al muestreo. Luego, las muestras de suero se almacenaron a -80 °C para su posterior estudio.
La IgG anti-D1 se midió mediante un ensayo quimioluminiscente (QUANTA Flash Domain I IgG; Inova Diagnostics) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. También se calculó el punto de corte para IgG anti-D1 como percentil 99 de los resultados obtenidos en 120 donantes sanos.
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?
Duda
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?
Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?
RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó
Las muestras de sangre para la detección de anticuerpos antifosfolípidos se recolectaron en tubos de separación de suero y se centrifugaron durante 10 min a 3500 rpm a temperatura ambiente dentro de las 2 h posteriores al muestreo. Luego, las muestras de suero se almacenaron a -80 °C para su posterior estudio.
Todas las muestras se analizaron para anticuerpos aCL y 2GPI de isotipos IgG e IgM con inmunoensayo quimioluminiscente (CIA) QUANTA Flash de acuerdo con las instrucciones del fabricante. De acuerdo con las pautas ISTH SSC sobre aCL y a 2GPI, los valores de prueba por encima del percentil 99 de 120 sujetos sanos del mismo sexo y edad se definieron como positivos.

El anticoagulante lúpico (LA) se determinó en un procedimiento de tres pasos de acuerdo con las directrices de la ISTH.	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	
	Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	
	Duda
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	
	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	
La prueba de referencia se realiza mediante Quimioluminiscencia en lugar de ELISA.	
	PREOCUPACIÓN: DUDA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo)	
Todos los pacientes recibieron la prueba de estudio y la estándar.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia:	
Se usaron muestras tomadas en el mismo momento para ambas pruebas.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	
	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	
	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	
	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	
	Sí
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
	RIESGO: BAJO

Litvinova, 2018 [88]

DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES

A. RIESGO DE SESGO

A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes

Se reclutaron a pacientes entre septiembre de 2015 a mayo de 2017.

A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?

	Duda
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	
	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	
	Duda
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	
	RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito)	
Pacientes entre 15 y 92 años que se clasificaron a través de muestras de sangre y análisis de suero en los siguientes grupos: SAF; pacientes con sospecha clínica de APS pero persistentemente negativos para marcadores biológicos convencionales; portadores de anticuerpos antifosfolípidos (APA) asintomáticos, es decir, individuos clínicamente asintomáticos que presentan positividad persistente de anticuerpos antifosfolípidos (descubiertos por casualidad, principalmente durante la evaluación preoperatoria de la hemostasia); primer evento trombótico y/o grupo de morbilidad obstétrica, es decir, pacientes que presentan un primer evento trombótico u obstétrico.	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba	
A. RIESGO DE SESGO	
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó	
Se midió el dominio I de la 2GPI mediante la tecnología de inmunoensayo quimioluminiscente BIO-FLASH.	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	
	Duda
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	
	Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	
	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó	

Dos pruebas de coagulación diferentes para anticoagulante lúpido (LA) de acuerdo con las recomendaciones ISTH: tiempo de víbora de veneno de Russell diluido con reactivos LA1 y TTPa con TTPa automatizado. La dependencia de los fosfolípidos se confirmó mediante ensayos de neutralización de fosfolípidos positivos para ambas pruebas. Anticuerpos anti-CL y a 2GP1 de isotipo IgG fueron detectados en suero por los métodos ELISA usados rutinariamente. Los anticuerpos anti-CL y a 2GP1 de isotipo IgM fueron detectados por la técnica de inmunodot. Los anticuerpos anti-fosfatidilserina-protrombina (aPS/PT) de los isotipos IgM e IgG se midieron en suero mediante ELISA.	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	Duda
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo) Todos los pacientes recibieron la prueba de estudio o estándar.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia: No específica.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	Duda
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	Sí
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	RIESGO: DUDA

Liu, 2020 [85]
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES
A. RIESGO DE SESGO

A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes	
Pacientes de la base de datos APS-SH(APS-Shanghai) creada en el año 2000 por expertos reumatólogos y estadísticos de la Escuela de Medicina de la Universidad Jiao Tong de Shanghai.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	
	No
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	
	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	
	Duda
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	
	RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito)	
Pacientes en los que se analizaron aPL convencionales y anticuerpos anti-B2GP1-D1 con las muestras obtenidas en el momento del diagnóstico, entre septiembre de 2015 y mayo del 2017.	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba	
A. RIESGO DE SESGO	
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó	
2GPI de dominio 1 se midió mediante la tecnología de inmunoensayo quimioluminiscente BIO-FLASH.	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	
	Duda
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	
	Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	
	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó	

La detección de LA se realizó de acuerdo con las pautas internacionales, se usaron pruebas de tiempo de víbora de Russell diluido y tiempo de tromboplastina parcial activada. Anticardiolipina IgG/IgM y anti-B2GPI IgM fueron detectados por kits ELISA.	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	Duda
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo) Todos los pacientes recibieron la prueba diagnóstica o estándar.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia: Se aplicaron de manera simultánea; diagnóstico.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	Sí
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	RIESGO: BAJO

Meneghel, 2015 [48]
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes Se recogieron muestras de sangre de 88 pacientes con PAPS (78 mujeres y 10 hombres) que cumplieron con los criterios de clasificación de la Declaración de Consenso Internacional para APS.

A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	
	Duda
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	
	No
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	
	Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	
Duda.	
	RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito) Ninguno de los pacientes mostró características clínicas o de laboratorio de otras enfermedades autoinmunes sistémicas. Treinta y cuatro tenían morbilidad del embarazo, 39 antecedentes de trombosis (trombosis venosa, arterial o de pequeño vaso) y 15 tanto trombosis como morbilidad del embarazo (grupo mixto). Se recogieron muestras de sangre de 63 pacientes denominados seronegativos (58 mujeres y 5 hombres) que cumplían los criterios clínicos para APS pero dieron negativo para los criterios de laboratorio cuando se utilizó un método ELISA. Treinta y ocho de estos tenían morbilidad del embarazo y 25 antecedentes de trombosis. También se evaluó un grupo de control de 166 individuos: 120 eran donantes de sangre sanos emparejados con los pacientes por edad y sexo y 46 (42 mujeres y 4 hombres; edad media $46,1 \pm 15,3$ años; rango 15-76) eran pacientes afectados de diversas enfermedades reumáticas. (11 LES, 10 síndrome de Sjögren, 7 polimiositis, 10 esclerosis sistémica, 6 artritis reumatoide y 2 espondiloartritis).	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	
No	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
A. RIESGO DE SESGO	
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó Quimioluminiscencia - HemosIL AcuStar® (Instrumentation Laboratory, IL, Bedford, MA, EE. UU.).	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	
	Duda
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	
	Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	
Sí.	
	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	

No.
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó aCLs y a 2GPI determinados mediante HemosIL AcuStar®(Instrumentation Laboratory, IL, Bedford, MA, EE. UU.) y con métodos ELISA internos. AL determinado de acuerdo con las pautas de la International Society on Thrombosis.
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?
Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?
Duda
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?
RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo) Todos los pacientes recibieron la prueba de estudio y la estándar.
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia: Se usaron muestras tomadas en el mismo momento para ambas pruebas.
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia? NI.
Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?
Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?
Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?
Sí
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo? No.
RIESGO: BAJO

Mondéjar, 2014 [87]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	
	Duda
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	
	No
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	
	Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	
Duda.	
	RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito)	
En este estudio se incluyeron un total de 39 pacientes con SAF según los criterios de Sydney (26 SAF primarios; 13 SAF secundarios a LES) y 77 controles, incluidos 30 con artritis reumatoide de aparición temprana, 17 con otras enfermedades reumatológicas y 30 controles sanos. Todos fueron probados para LAC. Además, QUANTA Lite® (ELISA, INOVA Diagnostics, CA, EE. UU.) analizó IgM/IgG aCL y a 2GP1. Los niveles de corte se definieron según el percentil 99 de la población sana y los niveles de aCL moderados o altos (N40 GPL o MPL) siguiendo la recomendación de Sydney. Todas las muestras se almacenaron a -80 °C hasta su uso.	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	
No.	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
A. RIESGO DE SESGO	
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó	
Quimioluminiscencia - HemosIL AcuStar® (Instrumentation Laboratory, IL, Bedford, MA, EE. UU.).	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	
	Duda
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	
	Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	
Sí.	
	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	

B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	
No.	
PREOCUPACIÓN: BAJA	
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó aCLs y a 2GPI determinados mediante HemosIL AcuStar®(Instrumentation Laboratory, IL, Bedford, MA, EE. UU.) y con métodos ELISA internos. AL determinados de acuerdo con las pautas de la International Society on Thrombosis.	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	
	Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	
	Duda
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	
RIESGO: BAJO	
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	
PREOCUPACIÓN: BAJA	
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo) Todos los pacientes recibieron la prueba de estudio y la estándar.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia: Se usaron muestras tomadas en el momento del diagnóstico de SAF y congeladas hasta el uso.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	
NI.	
	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	
	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	
	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	
	Sí
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
No.	
RIESGO: BAJO	

Nascimento, 2020 [86]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes	
Entre mayo de 2013 y octubre 2014 se reclutó a pacientes que asistieron a la división de Reumatología del Hospital de Clínicas, Universidad Sao Paulo (HCFMUSP), Brasil.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	
	Duda
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	
	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	
	Duda
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	
	RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito)	
Pacientes con SAF trombótico en los que se midió anticoagulante lúpico, anticardiolipina IgG/IgM, anti-β2-glucoproteína I, antifosfatidilserina protrombina (aPS/PT) e IgG αβ2GPI-DI, y se calculó GAPSS.	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba	
A. RIESGO DE SESGO	
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó	
Los cuerpos séricos IgG αB2GP1-D1 se midieron mediante inmunoensayo quimioluminiscente.	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	
	Duda
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	
	Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	
	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	

PREOCUPACIÓN: BAJA	
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó	
Se analizaron muestras de plasma por la presencia de AL según lo recomendado por los criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis. IgG e IgM aCL y anti-β2GPI fueron detectados por ELISA.	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	
Sí	
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	
Duda	
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	
RIESGO: BAJO	
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	
PREOCUPACIÓN: BAJA	
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo)	
Todos los pacientes recibieron la prueba de estudio o estándar.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia:	
No se especifica.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	
Duda	
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	
Sí	
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	
Sí	
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	
Sí	
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
RIESGO: DUDA	

Pengo, 2015 [30]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes	
Se evaluaron individuos consecutivos remitidos a un ambulatorio de reumatología dedicado a pacientes con SAF e inicialmente positivos para anticuerpos aPL. Los criterios de selección de individuos no se basaron en el diagnóstico de los pacientes, sino en la presencia de síntomas relacionados con el SAF (trombosis y morbilidad del embarazo) y la positividad de anticuerpos aPL.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	
	Sí
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	
	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	
	Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	
No.	
	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito)	
Durante el período 2009-2013, 1120 personas fueron analizadas para detectar la presencia de anticuerpos aPL (LAC, aCL IgG e IgM, ab2GPI IgG e IgM). Los motivos de la prueba fueron trombosis vascular, morbilidad en embarazos anteriores, LES u otras enfermedades autoinmunes, aPL familiar, anticonceptivos orales o terapia de reemplazo hormonal, hallazgo accidental de tiempo de trombo-plastina parcial activado prolongado o resultados falsos positivos para sífilis. La cohorte final del estudio se seleccionó en función de la positividad del anticuerpo aPL y la positividad del anticuerpo anti b2GP1. Entre los 106 individuos positivos para una o más pruebas, 65 fueron positivos para la presencia de IgG ab2GP1.	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	
No.	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba	
A. RIESGO DE SESGO	
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó	
Quimioluminiscencia - QUANTA Flash Domain 1 IgG (Inova Diagnostics).	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	
	Sí
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	

	Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	
No.	
	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	
No.	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó aCLs y a 2GPI determinados mediante HemosIL AcuStar®(Instrumentation Laboratory, IL, Bedford, MA, EE. UU.) y con métodos ELISA internos. AL determinados de acuerdo con las pautas de la International Society on Thrombosis.	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	
	Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	
	Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	
	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo) Todos los pacientes recibieron la prueba de estudio y la estándar.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia:	
Se usaron muestras tomadas en el mismo momento para ambas pruebas.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	
NI	
	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	
	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	

	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	
	Sí
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
No	
	RIESGO: BAJO

Yin, 2020 [28]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes	
Se recogieron muestras de pacientes y controles de ocho centros médicos europeos. Se registraron las características generales, características clínicas y determinaciones de laboratorio previas (p. ej., pruebas de LAC, anti-CL IgG/IgM y reactividad anti- 2GPI). En total, la base de datos registró 1005 muestras y las muestras se asignaron a seis grupos diferentes según la información de los centros.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	No
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	No
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	Duda
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito)	
Se registraron las características generales, características clínicas y determinaciones de laboratorio previas (p. ej., pruebas de LAC, anti-CL IgG/IgM y reactividad anti- 2GPI). La clasificación de APS se basó en los criterios de Sydney. La clasificación se determinó usando el panel de ensayo local aPL para LAC y anticuerpos IgG/IgM anti-CL o anti- 2GPI.	
Las poblaciones de control consistieron en pacientes con una enfermedad autoinmune distinta del SAF (p. ej., LES y esclerosis sistémica), que cumplían los criterios para la clasificación de enfermedad autoinmune sin complicaciones trombóticas o de morbilidad del embarazo según los criterios de Sydney; pacientes que fueron remitidos para pruebas de aPL por otras razones distintas a los criterios clínicos de APS; pacientes con un evento trombótico previo con resultados negativos para aPL; y pacientes que experimentaron complicaciones obstétricas en ausencia de aPL.	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	

Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba	
A. RIESGO DE SESGO	
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó El Anti-DI IgG fue detectado por la CIA del ensayo de dominio I QUANTA Flash® 2GPI (Inova Diagnostics) en la plataforma ACL AcuStar®. Todas las pruebas fueron realizadas entre febrero de 2016 y octubre de 2016 por un solo técnico en el Hospital Universitario de Gante siguiendo las instrucciones del fabricante. Los valores por debajo del límite de detección calculado (LOD) fueron reemplazados por el LOD. Los valores de corte de la recomendación de los fabricantes se confirmaron en 20 individuos sanos de acuerdo con las pautas del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) y la guía del Comité Científico y de Estandarización (SSC) de la Sociedad Internacional sobre Trombosis (ISTH). Basado en los valores de corte (20 unidades de quimioluminiscencia [CU] en QUANTA Flash® para anti-DI IgG), se identificaron muestras positivas.	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	
	Duda
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	
	Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	
	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó Se detectaron anti-CL IgG, anti-CL IgM, anti- 2GPI IgG y anti- 2GPI IgM mediante cuatro ensayos en fase sólida: BioPlex®2200 (Bio-Rad, Bio-Rad Laboratories), Phadia® (Thermo Fisher Scientific/Phadia), HemosIL AcuStar® (Laboratorios de instrumentación) y QUANTA Lite® ELISA (Inova Diagnostics). Todas las pruebas fueron realizadas entre febrero de 2016 y octubre de 2016 por un solo técnico en el Hospital Universitario de Gante siguiendo las instrucciones del fabricante. Los valores por debajo del límite de detección calculado (LOD) fueron reemplazados por el LOD. Los valores de corte de la recomendación de los fabricantes se confirmaron en 20 individuos sanos de acuerdo con las pautas del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) y la guía del Comité Científico y de Estandarización (SSC) de la Sociedad Internacional sobre Trombosis (ISTH). Basado en los valores de corte (20 unidades arbitrarias, es decir, U/mL, GPL, MPL, SGU, SMU en plataformas de HemosIL AcuStar®, BioPlex®2200 y QUANTA Lite® E LISA; 10 unidades arbitrarias en Phadia® para anti -CL I gG/IgM y anti- 2GPI IgG/IgM), se identificaron muestras positivas. La positividad de LAC fue determinada por el centro individual, de acuerdo con las pautas de ISTH.	

A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	Duda
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo) Todos los pacientes recibieron la prueba de estudio y la estándar.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia: Se realizaron a la vez. Todas las pruebas fueron realizadas entre febrero de 2016 y octubre de 2016 por un solo técnico en el Hospital Universitario de Ghent.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	Sí
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	RIESGO: BAJO

Zhang, 2016 [50]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes En este estudio se recogieron y analizaron sueros de 229 sujetos. Todos los sujetos eran población china Han.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	No

A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	
	No
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	
	Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	
Duda	
	RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito)	
Estos sujetos incluyeron 35 pacientes con SAF primario, 51 pacientes con SAF asociado a otras enfermedades (43 pacientes con LES, 1 paciente con LES y síndrome de Sjögren, 4 pacientes con enfermedades del tejido conectivo, 1 paciente con SS primario, 1 paciente con macroglobulinemia de Waldenstrom y 1 paciente con pleuresía tuberculosa), 30 pacientes con trombosis no SAF, 32 pacientes con morbilidad relacionada con el embarazo no SAF, 42 pacientes con LES y 39 controles sanos. Los controles sanos se definieron como ausencia de signos de infección o inflamación u otras enfermedades significativas.	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	
No.	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó	
Quimioluminiscencia - QUANTA Flash® 2GPI domain I assay (Inova Diagnostics).	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	
	Duda
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	
Se fijaron previamente tres puntos de corte, tanto el punto de corte más utilizado, de >20CU como de >40 y >100 CU	
	Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	
Sí.	
	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	
No.	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	

A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó aCLs y a 2GPI determinados mediante QUANTA Flash® assays, INOVA Diagnostic. AL determinado de acuerdo con las pautas de la International Society on Thrombosis.	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	
	Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	
	Duda
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	
	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión? La prueba de referencia se realiza mediante Quimioluminiscencia en lugar de ELISA.	
	PREOCUPACIÓN: DUDA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo) Todos los pacientes recibieron la prueba de estudio y la estándar.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia: NI.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia? NI.	
	Duda
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	
	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	
	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	
	Sí
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo? No.	
	RIESGO: DUDA

Anexo 9. Resultados del meta-análisis, análisis de subgrupos y sesgo de publicación de efectividad.

Resumen de los resultados del meta-análisis											
RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO											
Punto de corte	K	N	Sensibilidad [IC95%]	I ²	Especificidad [IC95%]	I ²	LR+	LR-	AUC [IC95%]	OR [IC95%]	Sesgo [P-valor]
aD1 IgG + aFL tradicionales (aCL, aβ2GPI y AL)											
Evento trombótico											
≥20	1	851	0,16 [0,11, 0,21]	NA	0,97 [0,96, 0,99]	NA	NI	NI	NI	7,00 [3,60,13,80]	NA
Evento obstétrico											
≥20	1	481	0,15 [0,09, 0,22]	NA	0,94 [0,91, 0,96]	NA	NI	NI	NI	4,50 [2,00,9,80]	NA
aD1 IgG+											
Manifestaciones clínicas											
13,80-32,40	8	2293	0,65 [0,43, 0,82]	92,44	0,90 [0,78,0,96]	96,84	6,60 [2,70, 16,30]	0,39 [0,22, 0,69]	0,87 [084, 0,89]	17,00 [5,00, 60,00]	0,69
Evento trombótico											

13,80-24,60	6	1545	0,29 [0,18, 041]	0	0,60 [0,38,0,79]	0	0,70 [0,30, 1,60]	1,19 [0,76, 1,86]	0,34 [0,30, 0,39]	1,00 [0,00, 2,00]	0,74
Evento obstétrico											
14,20-32,40	3	690	0,48 [0,38, 059]	0	0,72 [0,26,0,94]	95,30	1,70 [0,50, 6,20]	0,72 [0,46, 1,12]	0,52 [0,47, 0,56]	2,00 [0,00, 13,00]	0,13
aFL tradicionales (aCL, aβ2GPI y AL)											
Manifestaciones clínicas											
	6	1801	0,84 [0,32,0,98]	98,28	0,83 [0,66,0,93]	98,54	5,0 [2,7, 9,1]	0,20 [0,03, 1,30]	0,89 [0,86, 0,91]	25 [4,00, 169,00]	0,30
Evento trombótico											
	4	1231	0,83 [0,16,0,99]	99,14	0,89 [0,76,0,96]	99,32	7,9 [4,6, 13,3]	0,19 [0,01, 2,59]	0,92 [0,90, 0,94]	41 [3,00, 500,00]	0,26
Evento obstétrico											
	4	753	0,85 [0,34,0,99]	98,10	0,67 [0,52,0,80]	94,18	2,6 [1,8, 3,9]	0,22 [0,03, 1,58]	0,76 [0,72, 0,79]	12,00 [1,00,105,00]	0,38

ASOCIACIÓN aFL Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS						
Punto de corte	K	N	FE/RE	OR [IC95%]	I ² (%)	Sesgo [P-valor]
aD1 IgG + aFL tradicionales (aCL, aβ2GPI y AL)						
Evento trombótico						
≥20	1	512	NA	3,15 [1,7, 5,71]	NA	NA
aD1 IgG+						
Manifestaciones clínicas						
≥20	7	3493	RE	7,49 [4,91, 11,42]	74,90	0,97
Evento trombótico						
≥20	6	2680	RE	8,86 [4,97, 15,79]	65,90	0,74
Evento obstétrico						
≥20	5	1292	RE	4,78 [2,26, 10,09]	82,60	0,36
aβ2GPI: Anticuerpos anti-beta2 glicoproteína; aCL: Anticuerpos anticardiolipina; ACU: área bajo la curva ROC; AL: Anticoagulante lúpico; E: Especificidad; FE: efecto fijo; FN: falsos negativos; FP: Falsos positivos; K: número de estudios; LR+: verosimilitud positiva del inglés <i>positive likelihood ratio</i> ; LR-: verosimilitud negativa del inglés <i>negative likelihood ratio</i> ; N: número de pacientes; NI: No informa; OR: Odds ratio; RE: efecto aleatorio; S: sensibilidad						

Anexo 10. Perfiles de evidencia GRADE.

Determinación por CLIA de los aD1 junto los aFL clásicos (AL, aCLs y aβ2GPI): riesgo trombótico

Sensibilidad	0,16 (95% CI: 0,11 a 0,21)					Prevalencias			16% ¹	15% ¹	
Especificidad	0,97 (95% CI: 0,95 a 0,99)										
Desenlace	de estudios (de pacien- tes)	Diseño de es- tudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Efecto per 1000 pacientes evaluados		QoE de precisión del test	Importan- cia
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Incon- sisten- cia	Impre- cisión	Sesgo de publicación	probabili- dad pre-test de 16%	probabili- dad pre-test de 15%		
verdaderos positivos (pacientes con alto riesgo trombótico)	1 estudios ² 258 pacien- tes	estudio de exactitud de caso-control	serio ^a	serio ^b	no es serio ^c	no es serio	ninguno	26 (18 a 34)	24 (17 a 32)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener el alto riesgo trombótico)								134 (126 a 142)	126 (118 a 133)		CRÍTICO

Desenlace	de estudios (de pacien- tes)	Diseño de es- tudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Efecto per 1000 pacientes evaluados		QoE de precisión del test	Importan- cia
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Incon- sisten- cia	Impre- cisión	Sesgo de publicación	probabili- dad pre-test de 16%	probabili- dad pre-test de 15%		
Verdaderos negativos (pacientes sin alto riesgo trombótico)	1 estudios ² 593 pacien- tes	estudio de exactitud de caso-control	serio ^a	serio ^b	no es serio ^c	no es serio	ninguno	815 (798 a 832)	825 (808 a 842)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Falsos positivos (pacientes clasificados inco- rrectamente como alto riesgo trombótico)								25 (8 a 42)	25 (8 a 42)		CRÍTICO

Nota: QoE: calidad de la evidencia (del inglés, *Quality of Evidence*)

Explicaciones

a. No se evitó el diseño de casos y controles, ni se evitaron exclusiones que podrían ser consideradas como inapropiadas.

b. El desenlace es subrogado de los desenlaces clave.

c. No evaluable.

Referencias

1. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1011-1018.

2. Yin D, Chayoua W, Kelchtermans H, de Groot PG, Moore GW, Gris JC, et al. Detection of anti-domain I antibodies by chemiluminescence enables the identification of high-risk antiphospholipid syndrome patients: A multicenter multiplatform study. *J. Thromb. Haemost*. 2020;18(2):463-78.

Determinación por CLIA de los aD1 junto los aFL clásicos (AL, aCLs y aβ2GPI): riesgo obstétrico

Pregunta: ¿Debería usarse la determinación por CLIA de los aD1 junto los aFL clásicos (AL, aCLs y a 2GPI) para diagnosticar el alto riesgo obstétrico en pacientes con SAF?

Sensibilidad	0,15 (95% CI: 0,09 a 0,22)							Prevalencias		16,5% ¹	
Especificidad	0,94 (95% CI: 0,91 a 0,96)										
Desenlace	de estudios (de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Efecto per 1000 pacientes evaluados	QoE de precisión del test	Importancia	
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pre-test de 16,5%			
verdaderos positivos (pacientes con alto riesgo obstétrico)	1 estudios ² 121 pacientes	estudio de exactitud de caso-control	serio ^a	serio ^b	no es serio ^c	no es serio	ninguno	25 (15 a 36)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO	
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener el alto riesgo obstétrico)								140 (129 a 150)		CRÍTICO	
Verdaderos negativos (pacientes sin alto riesgo obstétrico)	1 estudios ² 360 pacientes	estudio de exactitud de caso-control	serio ^a	serio ^b	no es serio ^c	no es serio	ninguno	785 (760 a 802)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO	

Desenlace	de estudios (de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Efecto per 1000 pacientes evaluados	QoE de precisión del test	Importancia
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pre-test de 16,5%		
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como alto riesgo obstétrico)								50 (33 a 75)		CRÍTICO

Nota: QoE: calidad de la evidencia (del inglés, *Quality of Evidence*)

Explicaciones

- No se evitó el diseño de casos y controles, ni se evitaron exclusiones que podrían ser consideradas como inapropiadas.
- El desenlace es subrogado de los desenlaces clave.
- No evaluable.

Referencias

- Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1011-1018.
- Yin D, Chayoua W, Kelchtermans H, de Groot PG, Moore GW, Gris JC, et al. Detection of anti-domain I antibodies by chemiluminescence enables the identification of high-risk antiphospholipid syndrome patients: A multicenter multiplatform study. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(2):463-78.

Determinación por CLIA de los aD1: riesgo trombótico

Pregunta: ¿Debería usarse la determinación por CLIA para diagnosticar el alto riesgo trombótico en pacientes con SAF?

Sensibilidad	0,29 (95% CI: 0,18 a 0,41)										
Especificidad	0,60 (95% CI: 0,38 a 0,79)										
			Prevalencias					16% ¹	15% ¹		
Desenlace	Nº. de estudios (Nº de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Efecto per 1000 pacientes evaluados		QoE de precisión del test	Importancia
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pre-test de 16%	probabilidad pre-test de 15%		
verdaderos positivos (pacientes con alto riesgo trombótico)	6 estudios ^{2,3,4,5,6,7} 988 pacientes	estudio de exactitud de caso-control	serio ^a	serio ^b	no es serio	serio ^c	ninguno	46 (29 a 66)	44 (27 a 61)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener el alto riesgo trombótico)								114 (94 a 131)	106 (89 a 123)		CRÍTICO
Verdaderos negativos (pacientes sin alto riesgo trombótico)	6 estudios ^{2,3,4,5,6,7} 2102 pacientes	estudio de exactitud de caso-control	serio ^a	serio ^b	no es serio	serio ^c	ninguno	504 (319 a 664)	510 (323 a 672)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO

Desenlace	Nº. de estudios (Nº de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Efecto per 1000 pacientes evaluados		QoE de precisión del test	Importancia
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pre-test de 16%	probabilidad pre-test de 15%		
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como alto riesgo trombótico)								336 (176 a 521)	340 (178 a 527)		CRÍTICO

Nota: QoE: calidad de la evidencia (del inglés, *Quality of Evidence*)

Explicaciones

- No se evitó el diseño de casos y controles, ni se evitaron exclusiones que podrían ser consideradas como inapropiadas (Nascimento et al., 2020; Yin et al. 2020). En el estudio de Guo et al. (2019) [31] no se empleó un punto de corte especificado previamente.
- El desenlace es subrogado de los desenlaces clave.
- IC95% amplio.

Referencias

- Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1011-1018.
- De Craemer AS, Musial J, Devreese KMJ. Role of anti-domain 1-2 glycoprotein I antibodies in the diagnosis and risk stratification of antiphospholipid syndrome. *J. Thromb. Haemost.* 2016;14(9):1779-87.
- Guo H, Zhang Y, Li A, Wang C, Yang S, Zhang Y, et al. Anti-domain 1 of beta2-glycoprotein I aids risk stratification in lupus anticoagulant-positive patients. *Clin. Exp. Med.* 2019;19(3):339-45.
- Iwaniec T, Kaczor MP, Celińska-Löwenhoff M, Polański S, Musiał J. Clinical significance of anti-domain 1-2 glycoprotein I antibodies in antiphospholipid syndrome. *Thromb. Res.* 2017 May;153:90-4.
- Nascimento IS, Radin M, Gândara APR, Sciascia S, de Andrade DCO. Global antiphospholipid syndrome score and anti-β2-glycoprotein I domain I for thrombotic risk stratification in antiphospholipid syndrome: A four-year prospective study. *Lupus.* 2020 Jun;29(7):676-85.
- Pengo V, Ruffatti A, Tonello M, Cuffaro S, Banzato A, Bison E, et al. Antiphospholipid syndrome: Antibodies to Domain 1 of 2-glycoprotein 1 correctly classify patients at risk. *J. Thromb. Haemost.* 2015;13(5):782-7.
- Yin D, Chayoua W, Kelchtermans H, de Groot PG, Moore GW, Gris JC, et al. Detection of anti-domain I antibodies by chemiluminescence enables the identification of high-risk antiphospholipid syndrome patients: A multicenter multiplatform study. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(2):463-78.

Determinación por CLIA de los aD1: riesgo obstétrico

Pregunta: ¿Debería usarse la determinación por CLIA de los aD1 para diagnosticar el alto riesgo obstétrico en pacientes con SAF?

Sensibilidad	0,48 (95% CI: 0,38 a 0,59)							Prevalencias		16,5% ¹	
Especificidad	0,72 (95% CI: 0,26 a 0,94)										
Desenlace	de estudios (de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Efecto per 1000 pacientes evaluados	QoE de precisión del test	Importancia	
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pre-test de 16%			
verdaderos positivos (pacientes con alto riesgo obstétrico)	3 estudios ^{2,3,4} 209 pacientes	estudio de exactitud de caso-control	serio ^a	serio ^b	no es serio	no es serio	ninguno	79 (63 a 97)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO	
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener el alto riesgo obstétrico)								86 (68 a 102)		CRÍTICO	
Verdaderos negativos (pacientes sin alto riesgo obstétrico)	3 estudios ^{2,3,4} 481 pacientes	estudio de exactitud de caso-control	serio ^a	serio ^b	no es serio	serio ^c	ninguno	601 (217 a 785)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO	

Desenlace	de estudios (de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Efecto per 1000 pacientes evaluados	QoE de precisión del test	Importancia
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pre-test de 16%		
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como alto riesgo obstétrico)								234 (50 a 618)		CRÍTICO

Nota: QoE: calidad de la evidencia (del inglés, *Quality of Evidence*)

Explicaciones

- Yin et al. 2020 no evitaron el diseño de casos y controles , ni exclusiones que podrían ser consideradas como inapropiadas . En el estudio de Guo et al. (2019) no se empleó un punto de corte especificado previamente.
- El desenlace es subrogado de los claves.
- Inconsistencia no explicada ($I^2= 95,30$)
- IC95% amplio.

Referencias

- Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1011-1018.
- Guo H, Zhang Y, Li A, Wang C, Yang S, Zhang Y, et al. Anti-domain 1 of beta2-glycoprotein I aids risk stratification in lupus anticoagulant-positive patients. *Clin. Exp. Med.* 2019;19(3):339-45.
- Pengo V, Ruffatti A, Tonello M, Cuffaro S, Banzato A, Bison E, et al. Antiphospholipid syndrome: Antibodies to Domain 1 of 2-glycoprotein 1 correctly classify patients at risk. *J. Thromb. Haemost.* 2015;13(5):782-7.
- Yin D, Chayoua W, Kelchtermans H, de Groot PG, Moore GW, Gris JC, et al. Detection of anti-domain I antibodies by chemiluminescence enables the identification of high-risk antiphospholipid syndrome patients: A multicenter multiplatform study. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(2):463-78.

Anexo 11. Necesidades de investigación y medidas de resultado estándares sobre la determinación de anticuerpos en pacientes con afecciones vasculares u obstétricas.

Autor principal, año)	Objetivo	Diseño / Tipo de Estudio	Población
Heazell, 2015 [90]	Identificar prioridades de investigación para la muerte fetal	Metodología Delphi de consenso de la JLA	N= 574 (185 padres, 48 familiares, 285 profesionales sanitarios/investigadores, 56 otros perfiles)
Gwozdz, 2022 [93]	Definir un conjunto estándar internacional de medidas de resultado para pacientes con tromboembolismo venoso	Metodología Delphi modificado	N=51 (22 personas con antecedentes de tromboembolismo venoso y 29 profesionales expertos)
Nijaga, 2018 [92]	Definir un conjunto mínimo e internacionalmente apropiado de medidas de resultados para evaluar y mejorar la atención perinatal, centrándose en los resultados que importan a las mujeres y sus familias	Metodología Delphi modificado	N= 21 expertos
Prior, 2017 [91]	Identificar y priorizar las cuestiones importantes de la investigación sobre el aborto espontáneo	Metodología Delphi de consenso de la JLA	N= 1.093 (932 mujeres que sufrieron aborto espontáneo, 8 parejas, 17 familiares, 104 profesionales sanitarios y 8 organizaciones benéficas)

Anexo 12. Marcos GRADE de la evidencia a las recomendaciones (EtD).

Determinación por CLIA de los aD1 junto los aFL clásicos (AL, aCLs y a β 2GPI): riesgo trombótico

Pregunta

¿Debería incluirse en la cartera de servicios comunes del SNS la detección de los aD1 IgG para la identificación de pacientes con SAF con alto riesgo trombótico con el objetivo de orientar el tratamiento?

Detalles de la pregunta (formato pico)

Población: Personas con SAF con sospecha de alto riesgo trombótico.

Intervención: Determinación por CLIA de los aD1 IgG junto a la determinación de los aFL clásicos (AL, aCLs y a 2GPI).

Comparador: Determinación de AL de acuerdo con las recomendaciones de la ISTH y aCLs y a 2GPI por cualquier método (ELISA, CLIA u otro).

Medidas de resultado: cambio en la decisión de tratamiento, estratificación del riesgo paciente, comorbilidad, eventos trombóticos, morbilidad y mortalidad de la madre, mortalidad prenatal, perinatal y postnatal, calidad de vida relacionada con la salud y otros resultados informados por los/as pacientes o experiencias del cuidado informadas por los/as pacientes.

Subrogadas: Verdadero positivo, falso positivo, falso negativo y verdadero negativo.

Setting: Atención especializada.

Perspectiva: Perspectiva del SNS.

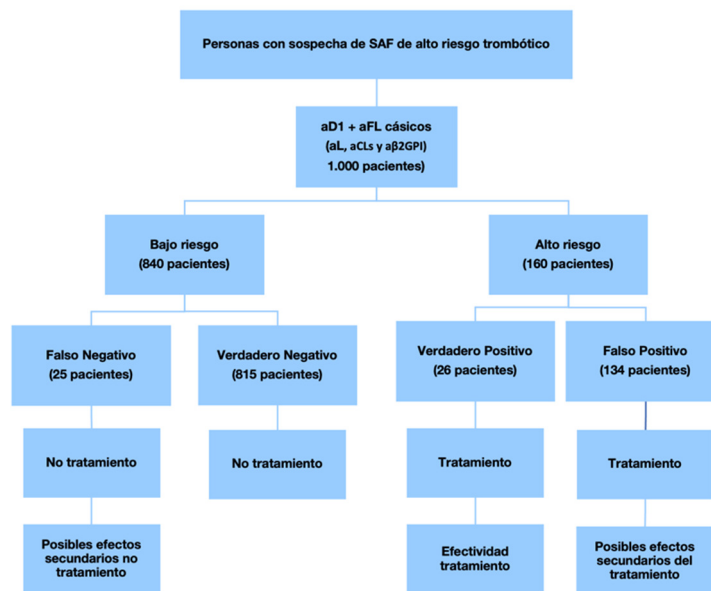
Antecedentes: Este informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria (ETS) surge a petición de la Comisión de prestaciones, aseguramiento y financiación en el proceso de identificación y priorización de necesidades de evaluación que se lleva a cabo para conformar el Plan de Trabajo Anual de la Red Española de Agencias de ETS y prestaciones del Sistema Nacional de Salud (RedETS). Su objetivo es evaluar el valor de la tecnología para los pacientes, el sistema sanitario y, en un sentido más amplio, para la sociedad, con la finalidad de informar la decisión de

incluirla en la cartera de servicios comunes del SNS.

El síndrome antifosfolípido (SAF) es un trastorno autoinmune sistémico, de etiología desconocida, caracterizado por el desarrollo de trombosis arterial o venosa, asociado con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aFL) persistentemente positivos. Se calcula que la prevalencia del SAF es inferior al 1% en la población general y la tasa de supervivencia a los 10 años tras el diagnóstico del 80-90%. Los/as pacientes con SAF tienen tasas de recurrencia trombótica en los primeros cinco años después del primer evento se encuentran alrededor de los 7,5/100 paciente/año y una primera recurrencia ocurre con frecuencia, en torno al 45% de las ocasiones, en pacientes que no se encuentran en tratamiento con anticoagulantes orales. En este contexto, la estratificación de los/as pacientes mediante grupos de riesgo de desarrollar complicaciones del SAF en el futuro es un aspecto crucial para adoptar medidas de profilaxis primaria en esta población y un aspecto crucial para la toma de decisiones. En las últimas décadas, con el objetivo de personalizar aún más la estratificación del riesgo de padecer un nuevo evento trombótico y/o predecir el pronóstico de los pacientes ya diagnosticados, se ha desarrollado y comercializado varios ensayos para la determinación semicuantitativa de los aD1 IgG por CLIA in vitro. Por el momento, no hay consenso sobre los aFL que se deben incorporar en el proceso diagnóstico del SAF, más allá de los tradicionales, y cuáles son los aFL óptimos.

Si bien está en entredicho la utilidad diagnóstica de los aD1 IgG debido a los altos grados de correlación con otros anticuerpos, especialmente con los a β 2GPI IgG, su presencia conjunta con la triple positividad en los aFL clásicos, así como su relación con la aparición de eventos trombóticos le confiere un posible papel en la estratificación del riesgo en pacientes con SAF, por lo que podría utilizarse en la toma de decisiones clínicas.

Figura 12. Árbol de decisión para la identificación de pacientes con SAF con alto riesgo trombótico a través de la detección por CLIA de la positividad en los aD1 IgG



Nota: aD1 IgG: anticuerpos IgG dirigidos contra el dominio I de la $\beta 2$ GPI; a $\beta 2$ GPI: Anticuerpos anti-beta2 glicoproteína; aCL: Anticuerpos anticardiolipina; aFL: anticuerpos antifosfolípidos; AL: anticoagulante lúpico; CLIA: quimioluminiscencia; SAF: síndrome antifosfolípido.

Problema ¿Es prioritario este problema?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ No sé	El SAF es un trastorno autoinmune sistémico, de etiología desconocida, caracterizado por el desarrollo de trombosis arterial o venosa, y/o morbilidad durante el embarazo, asociado con la presencia de aFL persistentemente positivos. Se calcula que la prevalencia del SAF es inferior al 1% en la población general y la tasa de supervivencia a los 10 años tras el diagnóstico del 80-90%. En este contexto, la estratificación de los/as pacientes mediante grupos de riesgo de desarrollar complicaciones del SAF en el futuro es un aspecto crucial para adoptar medidas de profilaxis primaria en esta población. Con el objetivo de identificar a los/as pacientes con SAF con alto riesgo trombótico y/o morbilidad durante el embarazo, evitar complicaciones futuras, así como el sobretratamiento asociado a éstas, se han desarrollado y comercializado varios ensayos para la determinación semicuantitativa de aD1 por CLIA in vitro.	
Precisión del test ¿Cómo de preciso es el test?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Muy impreciso ● Impreciso ○ Preciso ○ Muy preciso ○ Varía ○ No sé	La mejor evidencia disponible sobre la precisión diagnóstica de la determinación por CLIA de los aD1 junto los aFL clásicos (AL, aCLs y aβ2GPI) proviene de un estudio. Esta permite establecer que: Sensibilidad: 0,16 (95% CI: 0,11 a 0,21) Especificidad: 0,97 (95% CI: 0,95 a 0,99)	
Efectos deseables ¿Cómo de sustanciales son los efectos esperados deseables?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Triviales ○ Pequeños ● Moderados ○ Grandes ○ Varía ○ No sé	No se localizaron estudios que informen de los desenlaces claves. Asumiendo un riesgo de SAF de alto riesgo obstétrico del 16% (1), 26 pacientes serían verdaderos positivos y 815 verdaderos negativos, por lo tanto, recibirían un tratamiento acorde a su riesgo. Por otro lado, el resto de los efectos deseables derivados de la correcta identificación son tan extensos como efectivo es el adecuado tratamiento del SAF de alto riesgo (ver figura 12).	

	Desenlace	Diseño de estudio	Efecto por 1000 pacientes/año para probabilidad pre-test de 16%	
	Verdaderos positivos	estudio de exactitud de caso-control	26 (18 a 34)	
	Falsos negativos		134 (126 a 142)	
	Verdaderos negativos	estudio de exactitud de caso-control	815 (798 a 832)	
	Falsos positivos		8 a 42)	
	1. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. Ann Rheum Dis. 2015;74(6):1011-1018. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204838			

Efectos indeseables ¿Cómo de sustanciales son los efectos esperados indeseables?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Grandes ● Moderados ○ Pequeños ○ Triviales ○ Varía ○ No sé	Ver tabla arriba. Asumiendo nuevamente la misma probabilidad de SAF de alto riesgo obstétrico (1), 25 pacientes serían falsos positivos y 134 falsos negativos, por lo tanto, no recibirían un tratamiento acorde a su riesgo (ver figura 12). 1. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. Ann Rheum Dis. 2015;74(6):1011-1018. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204838	

Certeza de la evidencia de exactitud de la prueba ¿Cuál es la certeza general en la exactitud de las pruebas?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Muy baja ● Baja ○ Moderada ○ Alta	La calidad global de la evidencia ha sido considera baja.	

○ Sin estudios incluidos	Resultado del test	de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	
	Verdaderos positivos pacientes con el alto riesgo obstétrico	258 (1)	⊕⊕○○ Baja ^{a,b,c}	
	Falsos negativos pacientes incorrectamente clasificados de no tener el alto riesgo obstétrico			
	Verdaderos negativos pacientes sin el alto riesgo obstétrico	593 (1)	⊕⊕○○ Baja ^{a,b,c}	
	Falsos positivos pacientes clasificados incorrectamente como el alto riesgo obstétrico			
	a. No evaluable.			
	b. El desenlace es subrogado de los desenlaces clave.			
c. No se evitó el diseño de casos y controles, ni se evitaron exclusiones que podrían ser consideradas como inapropiadas.				
1. Yin D, Chayoua W, Kelchtermans H, de Groot PG, Moore GW, Gris JC, et al. Detection of anti-domain I antibodies by chemiluminescence enables the identification of high-risk antiphospholipid syndrome patients: A multicenter multiplatform study. J. Thromb. Haemost. 2020;18(2):463–78.				
Certeza de la evidencia de los efectos de la prueba				
¿Cuál es la certeza general sobre los beneficios directos críticos o importantes, efectos adversos o la carga de las pruebas?				
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN			CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta	No se incluyeron estudios.			

● Sin estudios incluidos		
Certeza de la evidencia de los efectos de la administración de las pruebas diagnósticas ¿Cuál es la certeza general sobre los efectos del manejo guiado por los resultados de las pruebas?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Muy baja ☐ Baja ☐ Moderada ☐ Alta ☒ Sin estudios incluidos	No se identificaron estudios disponibles.	
Certeza de la evidencia de resultado de la prueba/manejo ¿Qué tan seguro es el vínculo entre los resultados de las pruebas y las decisiones de manejo?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Muy baja ☐ Baja ☐ Moderada ☐ Alta ☒ Sin estudios incluidos	No se identificaron estudios disponibles.	
Certeza de los efectos ¿Cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos de las pruebas?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Muy baja ☒ Baja ☐ Moderada ☐ Alta ☐ Sin estudios incluidos	La certeza global para las opciones es baja debida a la baja certeza sobre la precisión de las pruebas.	

Valores ¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre cómo los pacientes valoran los desenlaces principales?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Incertidumbre o variabilidad importante ○ Incertidumbre o variabilidad posible ● Probable incertidumbre o variabilidad no importante ○ Incertidumbre o variabilidad no importante	No se identificaron estudios disponibles.	
Balance de los efectos ¿El balance entre los efectos deseados y no deseados favorece a la prueba o a la comparación?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES

○ A favor del comparador ○ Probablemente a favor del comparador ○ No favorece ni la intervención ni la comparación ○ Probablemente a favor de la intervención ○ A favor de la intervención ○ Varía ○ No sé	La incorporación de la determinación por CLIA de los aD1 junto a los aFL clásicos, supondría 25 pacientes serían verdaderos positivos y 815 verdaderos negativos que recibirían un tratamiento acorde a su estratificación del riesgo. Sin embargo, 25 pacientes serían falsos positivos y 134 falsos negativos, por lo tanto, no recibirían un tratamiento acorde a su riesgo. 1. Yin D, Chayoua W, Kelchtermans H, de Groot PG, Moore GW, Gris JC, et al. Detection of anti-domain I antibodies by chemiluminescence enables the identification of high-risk antiphospholipid syndrome patients: A multicenter multiplatform study. J. Thromb. Haemost. 2020;18(2):463–78.	
Recursos requeridos ¿Son pequeños los recursos requeridos (costes)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Costes grandes ● Costes moderados ○ Costes y ahorros insignificantes ○ Ahorro moderado ○ Ahorro grande ○ Varía ○ No sé	La determinación de los aD1 IgG junto con los aFL clásicos supone un mayor coste por paciente que la práctica clínica habitual en España (determinación de los aFL clásicos). El coste de estas se sitúa en 194,38 y 170,34 euros por paciente, respectivamente, y una diferencia incremental de 24,04 euros. Por su parte, la implementación de esta tecnología supone un impacto presupuestario neto de 17,29 millones de euros, para el SNS en España, si se considera un horizonte temporal de tres años.	

Certeza en la evidencia sobre los recursos requeridos

¿Cuál es la certeza en torno a la evidencia sobre los recursos requeridos (costes)?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Muy baja ● Baja ○ Moderada ○ Alta ○ Sin estudios incluidos	En cuanto al análisis de impacto presupuestario, la principal limitación procede de la escasa información existente sobre la población diana, es decir, el número de pacientes con sospecha de SAF de alto riesgo susceptibles de iniciar el procedimiento diagnóstico. Por ello, ha sido necesaria su estimación, siendo esta una aproximación de la realidad. Para esta estimación se han aplicado los valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN expuestos en Yin et al. (2020), ya que es el único estudio identificado en la RS que compara las mismas dos estrategias diagnósticas que este análisis. No obstante, dado que estos valores divergen de los estimados en el MA de este informe, la población diana a tres años se ha variado en el análisis de sensibilidad. Si la población diana fuese mayor, el impacto presupuestario bruto del caso base estaría infravalorado. Por tanto, estos resultados deben interpretarse como aproximaciones. 1. Yin D, Chayoua W, Kelchtermans H, de Groot PG, Moore GW, Gris JC, et al. Detection of anti-domain I antibodies by chemiluminescence enables the identification of high-risk antiphospholipid syndrome patients: A multicenter multiplatform study. J. Thromb. Haemost. 2020;18(2):463–78.	

Coste-efectividad

¿El coste-efectividad favorece la intervención o la comparación?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ A favor del comparador ○ Probablemente a favor del comparador ● No favorece ni la intervención ni la comparación ○ Probablemente a favor de la intervención	No se identificó ninguna evaluación económica que cumpliera los requisitos establecidos.	

○ A favor de la intervención ○ Varía ● Sin estudios		
Equidad ¿Cuál sería el impacto en las inequidades en salud?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Reducida ○ Probablemente reducida ● Probablemente sin impacto ○ Probablemente incrementada ○ Incrementada ○ Varía ○ No sé	No se identificaron estudios disponibles.	
Aceptabilidad ¿Es aceptable la opción para los agentes implicados?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ No sé	No se identificaron estudios disponibles.	

Factibilidad ¿Es factible la implementación de la opción?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ No sé	No se identificaron estudios disponibles.	

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No sé
PRECISIÓN DEL TEST	Muy impreciso	Impreciso	Preciso	Muy preciso		Varía	No sé
EFFECTOS DESEABLES	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	No sé
EFFECTOS INDESEABLES	Grande	Moderado	Pequeño	Trivial		Varía	No sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA DE EXACTITUD DE LA PRUEBA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			Sin estudios incluido
CERTEZA DE LA EVIDENCIA DE LOS EFECTOS DE LA PRUEBA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			Sin estudios incluido
CERTEZA DE LA EVIDENCIA DE LOS EFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			Sin estudios incluido
CERTEZA DE LA EVIDENCIA DE RESULTADO DE LA PRUEBA/MANEJO	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			Sin estudios incluido

	JUICIO						
CERTEZA DE LOS EFECTOS	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			Sin estudios incluido
VALORES	Incertidumbre o variabilidad importante	Incertidumbre o variabilidad posible	Probable incertidumbre o variabilidad no importante	Incertidumbre o variabilidad no importante			
BALANCE DE LOS EFECTOS	A favor del comparador	Probablemente a favor del comparador	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente a favor de la intervención	A favor de la intervención	Varía	No sé
RECURSOS REQUERIDOS	Costes grandes	Costes moderados	Costes y ahorros insignificantes	Ahorro moderado	Ahorro grande	Varía	No sé
CERTEZA EN LA EVIDENCIA SOBRE LOS RECURSOS	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			Sin estudios incluido
COSTE- EFECTIVIDAD	A favor del comparador	Probablemente a favor del comparador	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente a favor de la intervención	A favor de la intervención	Varía	Sin estudios incluido
EQUIDAD	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente sin impacto	Probablemente incrementada	Incrementada	Varía	No sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No sé
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No sé

Tipo de recomendación

Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación débil en contra de la intervención	Recomendación débil ni a favor ni en contra de la intervención o el comparador	Recomendación débil a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención
○	●	○	○	○

Recomendación

De acuerdo a la evidencia disponible sobre rendimiento diagnóstico en el momento de la elaboración de este informe, los resultados del análisis de costes y las consideraciones de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y relacionados con los pacientes, no se puede recomendar la inclusión de la determinación por CLIA de los aD1 IgG en la cartera común de servicios del SNS como prueba adicional a la determinación de los aFL clásicos (AL, aCLs y a β 2GPI) para la identificación de pacientes con SAF con alto riesgo trombótico (Recomendación: CONDICIONAL).

Determinación por CLIA de los aD1 junto los aFL clásicos (AL, aCLs y a β 2GPI): riesgo obstétrico

Pregunta

¿Debería incluirse en la cartera de servicios comunes del SNS la detección de los aD1 IgG para la identificación de pacientes embarazadas con SAF con alto riesgo obstétrico con el objetivo de orientar el tratamiento?

Detalles de la pregunta (formato pico)

Población: Personas embarazadas con SAF con sospecha de alto riesgo obstétrico.

Intervención: Determinación por CLIA de los aD1 IgG junto a la determinación de los aFL clásicos (AL, aCLs y a 2GPI).

Comparador: Determinación de AL de acuerdo con las recomendaciones de la ISTH y aCLs y a 2GPI por cualquier método (ELISA, CLIA u otro).

Medidas de resultado: cambio en la decisión de tratamiento, estratificación del riesgo paciente, comorbilidad, eventos tromboticos, morbilidad y mortalidad de la madre, mortalidad prenatal, perinatal y postnatal, calidad de vida relacionada con la salud y otros resultados informados por los/as pacientes o experiencias del cuidado informadas por los/as pacientes.

Subrogadas: Verdadero positivo, falso positivo, falso negativo y verdadero negativo.

Setting: Atención especializada.

Perspectiva: Perspectiva del SNS.

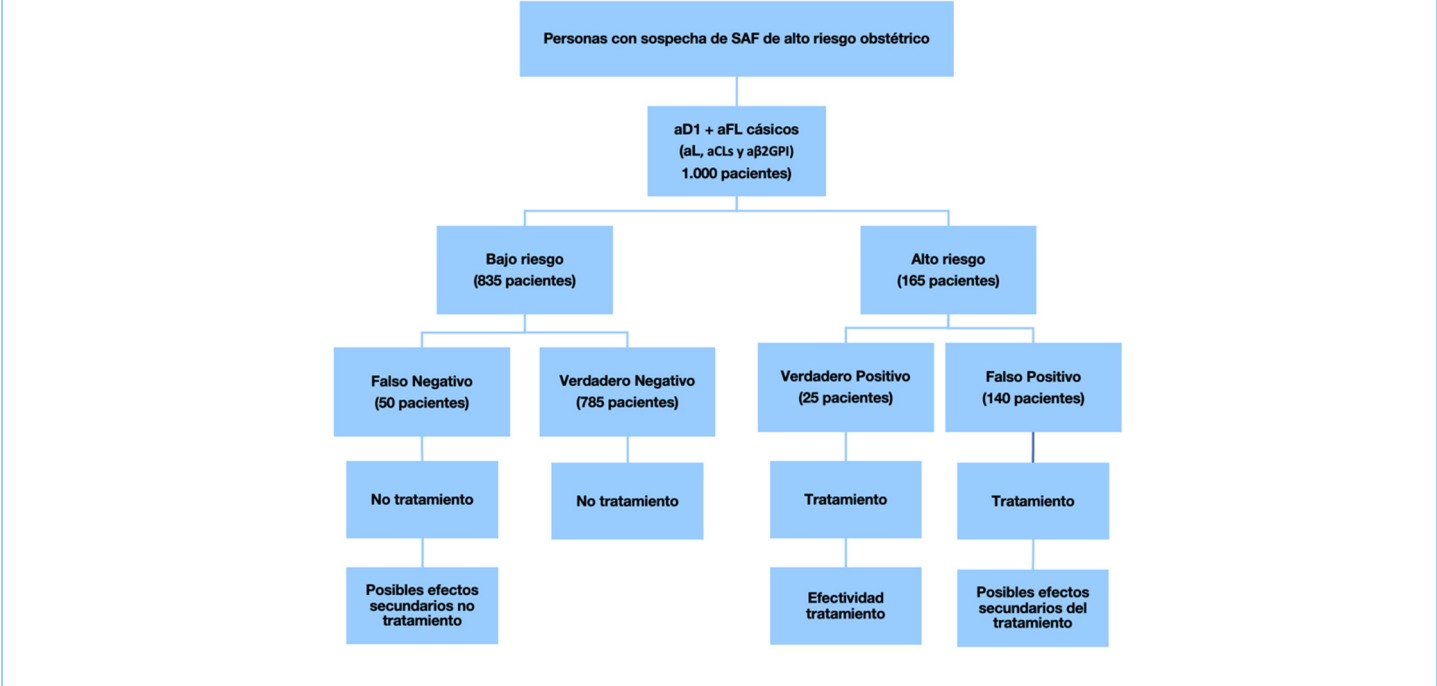
Antecedentes: Este informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria (ETS) surge a petición de la Comisión de prestaciones, aseguramiento y financiación en el proceso de identificación y priorización de necesidades de evaluación que se lleva a cabo para conformar el Plan de Trabajo Anual de la Red Española de Agencias de ETS y prestaciones del Sistema Nacional de Salud (RedETS). Su objetivo es evaluar el valor de la tecnología para los pacientes, el sistema sanitario y, en un sentido más amplio, para la sociedad, con la finalidad de informar la decisión de incluirla en la cartera de servicios comunes del SNS.

El síndrome antifosfolípido (SAF) es un trastorno autoinmune sistémico, de etiología desconocida, caracterizado por el desarrollo de morbilidad durante el embarazo, asociado con la presencia de

anticuerpos antifosfolipídicos (aFL) persistentemente positivos. Se calcula que la prevalencia del SAF es inferior al 1% en la población general y la tasa de supervivencia a los 10 años tras el diagnóstico del 80-90%. Las pacientes con SAF tienen tasas de recurrencia obstétrica en los primeros cinco años después del primer evento se encuentran alrededor del 16,5%. En este contexto, la estratificación de las pacientes mediante grupos de riesgo de desarrollar complicaciones del SAF en el futuro es un aspecto crucial para adoptar medidas de profilaxis primaria en esta población y un aspecto crucial para la toma de decisiones. En las últimas décadas, con el objetivo de personalizar aún más la estratificación del riesgo de padecer un nuevo evento obstétrico, se ha desarrollado y comercializado varios ensayos para la determinación semicuantitativa de los aD1 IgG por CLIA in vitro. Por el momento, no hay consenso sobre los aFL que se deben incorporar en el proceso diagnóstico del SAF, más allá de los tradicionales, y cuáles son los aFL óptimos.

Si bien está en entredicho la utilidad diagnóstica de los aD1 IgG debido a los altos grados de correlación con otros anticuerpos, especialmente con los a β 2GPI IgG, su presencia conjunta con la triple positividad en los aFL clásicos, así como su relación con la aparición de eventos obstétricos le confiere un posible papel en la estratificación del riesgo en pacientes con SAF, por lo que podría utilizarse en la toma de decisiones clínicas.

Figura 13. Árbol de decisión para la identificación de pacientes embarazadas con SAF con alto riesgo obstétrico a través de la detección por CLIA de la positividad en los aD1 IgG



Nota: aD1 IgG: anticuerpos IgG dirigidos contra el dominio I de la β2GPI; aβ2GPI: Anticuerpos anti-beta2 glicoproteína; aCL: Anticuerpos anticardiolipina; aFL: anticuerpos antifosfolipídicos; AL: anticoagulante lúpico; CLIA: quimioluminiscencia; SAF: síndrome antifosfolipídico.

Problema ¿Es prioritario este problema?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ No sé	El SAF es un trastorno autoinmune sistémico, de etiología desconocida, caracterizado por el desarrollo de trombosis arterial o venosa, y/o morbilidad durante el embarazo, asociado con la presencia de aFL persistentemente positivos. Se calcula que la prevalencia del SAF es inferior al 1% en la población general y la tasa de supervivencia a los 10 años tras el diagnóstico del 80-90%. En este contexto, la estratificación de los/as pacientes mediante grupos de riesgo de desarrollar complicaciones del SAF en el futuro es un aspecto crucial para adoptar medidas de profilaxis primaria en esta población. Con el objetivo de identificar a los/as pacientes con SAF con alto riesgo trombótico y/o morbilidad durante el embarazo, evitar complicaciones futuras, así como el sobretratamiento asociado a éstas, se ha desarrollado y comercializado varios ensayos para la determinación semicuantitativa de los aD1 por CLIA in vitro.	
Precisión del test ¿Cómo de preciso es el test?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Muy impreciso ● Impreciso ○ Preciso ○ Muy preciso ○ Varía ○ No sé	La mejor evidencia disponible sobre la precisión diagnóstica de la determinación por CLIA de los aD1 junto los aFL clásicos (AL, aCLs y a 2GPI) proviene de un estudio. Esta permite establecer que: Sensibilidad: 0,15 (IC95%: 0,09 a 0,22) Especificidad: 0,94 (IC95%: 0,91 a 0,96)	
Efectos deseables ¿Cómo de sustanciales son los efectos esperados deseables?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Triviales ○ Pequeños ● Moderados ○ Grandes ○ Varía ○ No sé	Asumiendo un riesgo de SAF de alto riesgo obstétrico del 16,5% (1), 25 pacientes serían verdaderos positivos y 785 verdaderos negativos, por lo tanto, recibirían un tratamiento acorde a su riesgo. Por otro lado, el resto de los efectos deseables derivados de la correcta identificación son tan extensos como efectivo es el adecuado tratamiento del SAF de alto riesgo (ver figura 13).	

	Desenlace	Diseño de estudio	Efecto por 1000 pacientes/año para probabilidad pre-test de 16%	
	verdaderos positivos	estudio de exactitud de caso-control	25 (15 a 36)	
	Falsos negativos		140 (129 a 150)	
	Verdaderos negativos	estudio de exactitud de caso-control	785 (760 a 802)	
	Falsos positivos		50 (33 a 75)	
	1. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. Ann Rheum Dis. 2015;74(6):1011-1018. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204838			

Efectos indeseables ¿Cómo de sustanciales son los efectos esperados indeseables?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Grandes ● Moderados ○ Pequeños ○ Triviales ○ Varía ○ No sé	Ver tabla arriba. Asumiendo nuevamente la misma probabilidad de SAF de alto riesgo obstétrico (1), 140 pacientes serían falsos positivos y 50 falsos negativos, por lo tanto, no recibirían un tratamiento acorde a su riesgo (ver figura 13). 1. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. Ann Rheum Dis. 2015;74(6):1011-1018. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204838	

Certeza de la evidencia de exactitud de la prueba ¿Cuál es la certeza general en la exactitud de las pruebas?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Muy baja ● Baja ○ Moderada	La calidad global de la evidencia ha sido considera baja.	

○ Alta ○ Sin estudios incluidos	Resultado del test	de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	
	Verdaderos positivos pacientes con el alto riesgo obstétrico	121 (1)	⊕⊕○○ Baja^{a,b,c}	
	Falsos negativos pacientes incorrectamente clasificados de no tener el alto riesgo obstétrico			
	Verdaderos negativos pacientes sin el alto riesgo obstétrico	360 (1)	⊕⊕○○ Baja^{a,b,c}	
	Falsos positivos pacientes clasificados incorrectamente como el alto riesgo obstétrico			
	a. No se evitó el diseño de casos y controles, ni se evitaron exclusiones que podrían ser consideradas como inapropiadas. b. El desenlace es subrogado de los desenlaces clave. c. No evaluable. 1. Yin D, Chayoua W, Kelchtermans H, de Groot PG, Moore GW, Gris JC, et al. Detection of anti-domain I antibodies by chemiluminescence enables the identification of high-risk antiphospholipid syndrome patients: A multicenter multiplatform study. J. Thromb. Haemost. 2020;18(2):463–78.			
Certeza de la evidencia de los efectos de la prueba ¿Cuál es la certeza general sobre los beneficios directos críticos o importantes, efectos adversos o la carga de las pruebas?				
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN			CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ● Sin estudios incluidos	No se incluyeron estudios.			

Certeza de la evidencia de los efectos de la administración de las pruebas diagnósticas ¿Cuál es la certeza general sobre los efectos del manejo guiado por los resultados de las pruebas?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ● Sin estudios incluidos	No se identificaron estudios disponibles.	
Certeza de la evidencia de resultado de la prueba/manejo ¿Qué tan seguro es el vínculo entre los resultados de las pruebas y las decisiones de manejo?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ● Sin estudios incluidos	No se identificaron estudios disponibles.	
Certeza de los efectos ¿Cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos de las pruebas?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Muy baja ● Baja ○ Moderada ○ Alta ○ Sin estudios incluidos	La certeza global para las opciones es baja debida a la baja certeza sobre la precisión de las pruebas.	
Valores ¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre cómo los pacientes valoran los desenlaces principales?		

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Incertidumbre o variabilidad importante ○ Incertidumbre o variabilidad posible ● Probable incertidumbre o variabilidad no importante ○ Incertidumbre o variabilidad no importante	No se identificaron estudios disponibles.	
Balance de los efectos ¿El balance entre los efectos deseados y no deseados favorece a la prueba o a la comparación?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ A favor del comparador ○ Probablemente a favor del comparador ● No favorece ni la intervención ni la comparación ○ Probablemente a favor de la intervención ○ A favor de la intervención ○ Varía ○ No sé	La incorporación de la determinación por CLIA de los aD1 junto a los aFL clásicos, supondría 25 pacientes serían verdaderos positivos y 785 verdaderos negativos que recibirían un tratamiento acorde a su estratificación del riesgo. Sin embargo, 50 pacientes serían falsos positivos y 140 falsos negativos, por lo tanto, no recibirían un tratamiento acorde a su riesgo. 1. Yin D, Chayoua W, Kelchtermans H, de Groot PG, Moore GW, Gris JC, et al. Detection of anti-domain I antibodies by chemiluminescence enables the identification of high-risk antiphospholipid syndrome patients: A multicenter multiplatform study. J. Thromb. Haemost. 2020;18(2):463–78.	
Recursos requeridos ¿Son pequeños los recursos requeridos (costes)?		

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Costes grandes ● Costes moderados ○ Costes y ahorros insignificantes ○ Ahorro moderado ○ Ahorro grande ○ Varía ○ No sé	La determinación de los aD1 IgG junto con los aFL clásicos supone un mayor coste por paciente que la práctica clínica habitual en España (determinación de los aFL clásicos). El coste de estas se sitúa en 194,38 y 170,34 euros por paciente, respectivamente, y una diferencia incremental de 24,04 euros. Por su parte, la implementación de esta tecnología supone un impacto presupuestario neto de 17,29 millones de euros, para el SNS en España, si se considera un horizonte temporal de tres años.	
Certeza en la evidencia sobre los recursos requeridos ¿Cuál es la certeza en torno a la evidencia sobre los recursos requeridos (costes)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Muy baja ● Baja ○ Moderada ○ Alta ○ Sin estudios incluidos	En cuanto al análisis de impacto presupuestario, la principal limitación procede de la escasa información existente sobre la población diana, es decir, el número de pacientes con sospecha de SAF de alto riesgo susceptibles de iniciar el procedimiento diagnóstico. Por ello, ha sido necesaria su estimación, siendo esta una aproximación de la realidad. Para esta estimación se han aplicado los valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN expuestos en Yin et al. (2020), ya que es el único estudio identificado en la RS que compara las mismas dos estrategias diagnósticas que este análisis. No obstante, dado que estos valores divergen de los estimados en el MA de este informe, la población diana a tres años se ha variado en el análisis de sensibilidad. Si la población diana fuese mayor, el impacto presupuestario bruto del caso base estaría infravalorado. Por tanto, estos resultados deben interpretarse como aproximaciones. 1. Yin D, Chayoua W, Kelchtermans H, de Groot PG, Moore GW, Gris JC, et al. Detection of anti-domain I antibodies by chemiluminescence enables the identification of high-risk antiphospholipid syndrome patients: A multicenter multiplatform study. J. Thromb. Haemost. 2020;18(2):463–78.	
Coste-efectividad ¿El coste-efectividad favorece la intervención o la comparación?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES

--

☐ No ☐ Probablemente no ☒ Probablemente sí ☐ Sí ☐ Varía ☐ No sé	No se identificaron estudios disponibles.	
Factibilidad ¿Es factible la implementación de la opción?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probablemente no ☒ Probablemente sí ☐ Sí ☐ Varía ☐ No sé	No se identificaron estudios disponibles.	

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No sé
PRECISIÓN DEL TEST	Muy impreciso	Impreciso	Preciso	Muy preciso		Varía	No sé
EFFECTOS DESEABLES	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	No sé
EFFECTOS INDESEABLES	Grande	Moderado	Pequeño	Trivial		Varía	No sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA DE EXACTITUD DE LA PRUEBA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			Sin estudios incluido

	JUICIO						
CERTEZA DE LA EVIDENCIA DE LOS EFECTOS DE LA PRUEBA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			Sin estudios incluido
CERTEZA DE LA EVIDENCIA DE LOS EFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			Sin estudios incluido
CERTEZA DE LA EVIDENCIA DE RESULTADO DE LA PRUEBA/MANEJO	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			Sin estudios incluido
CERTEZA DE LOS EFECTOS	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			Sin estudios incluido
VALORES	Incertidumbre o variabilidad importante	Incertidumbre o variabilidad posible	Probable incertidumbre o variabilidad no importante	Incertidumbre o variabilidad no importante			
BALANCE DE LOS EFECTOS	A favor del comparador	Probablemente a favor del comparador	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente a favor de la intervención	A favor de la intervención	Varía	No sé
RECURSOS REQUERIDOS	Costes grandes	Costes moderados	Costes y ahorros insignificantes	Ahorro moderado	Ahorro grande	Varía	No sé
CERTEZA EN LA EVIDENCIA SOBRE LOS RECURSOS	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			Sin estudios incluido
COSTE-EFECTIVIDAD	A favor del comparador	Probablemente a favor del comparador	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente a favor de la intervención	A favor de la intervención	Varía	Sin estudios incluido
EQUIDAD	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente sin impacto	Probablemente incrementada	Incrementada	Varía	No sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No sé
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No sé

Tipo de recomendación

Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación débil en contra de la intervención	Recomendación débil ni a favor ni en contra de la intervención o el comparador	Recomendación débil a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención
○	●	○	○	○

Conclusiones

De acuerdo a la evidencia disponible sobre rendimiento diagnóstico en el momento de la elaboración de este informe, los resultados del análisis de costes y las consideraciones de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y relacionados con los pacientes, no se puede recomendar la inclusión de la determinación por CLIA de los aD1 IgG en la cartera común de servicios del SNS como prueba adicional a la determinación de los aFL clásicos (AL, aCLs y aβ2GPI) para la identificación de pacientes embarazadas con SAF con alto riesgo obstétrico (Recomendación: CONDICIONAL).

