

# Técnicas de laboratorio para la cuantificación de anticoagulantes orales de acción directa en plasma

Informes de Evaluación de Tecnologías  
Sanitarias

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**





# Técnicas de laboratorio para la cuantificación de anticoagulantes orales de acción directa en plasma

Informes de Evaluación de Tecnologías  
Sanitarias

## **INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**

Técnicas para la cuantificación de anticoagulantes orales de acción directa en plasma / Guillermo Pérez García, Fernando Urcola Pardo, Ana Pereira Iglesias, M Soledad Isern de Val - Madrid: Ministerio de Sanidad. Zaragoza: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS) - 139 p.; 24 cm (Colección: Informes, estudios e investigación (Serie: Informes de evaluación de tecnologías sanitarias. IACS)

NIPO: 133-25-047-3

ISBN: 978-84-09-70268-8

DOI: [https://doi.org/10.46994/ets\\_45](https://doi.org/10.46994/ets_45)

1. Tromboembolismo venoso. 2. Anticoagulantes orales. 3. Monitorización terapéutica de fármacos.  
I. Aragón. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS). II. España. Ministerio de Sanidad.

Edición: 2025

Edita: Ministerio de Sanidad

Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS)

NIPO: 133-25-047-3

ISBN: 978-84-09-70268-8

DOI: [https://doi.org/10.46994/ets\\_45](https://doi.org/10.46994/ets_45)

Maquetación: Gambón, S.A.

Este documento ha sido realizado por el Instituto Aragonés de Ciencias 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 el 23 de junio de 2023.

Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Para citar este informe:

Pérez García G, Urcola Pardo F, Pereira Iglesias A, Isern de Val MS. Técnicas para la cuantificación de anticoagulantes orales de acción directa en plasma. Ministerio de Sanidad. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2024. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: IACS.



MINISTERIO  
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN  
de Tecnologías y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud





# Índice

<b>Índice de tablas</b>	11
<b>Índice de figuras</b>	13
<b>Autoría y colaboraciones</b>	15
<b>Declaración de intereses</b>	17
<b>Agradecimientos</b>	19
<b>Resumen</b>	21
<b>Resumen orientado a la población general</b>	25
<b>Summary</b>	27
<b>Plain language summary</b>	31
<b>Abreviaturas</b>	33
<b>Introducción</b>	35
1. Descripción del problema de salud: tratamiento de la enfermedad tromboembólica	35
1.1. Factores de riesgo	37
1.2. Etiología	37
1.1.3. Sintomatología	38
1.4. Epidemiología	39
1.5. Carga de la enfermedad para la sociedad	39
2. Manejo actual del problema de salud	40
2.1. Tratamiento de las complicaciones del tratamiento con ACOD	41
2.2. Situaciones especiales en pacientes con ACOD	42
3. Población diana	42
4. Descripción y características de la tecnología a estudio	43
4.1. Características de la tecnología	43
4.2. Beneficios y riesgos declarados	44
4.3. Regulación: licencias y autorizaciones	46
4.4. Utilización	46
<b>Objetivos</b>	47

<b>Metodología</b>	49
1. Pregunta de investigación	49
2. Criterios de selección de estudios	50
3. Búsqueda bibliográfica	52
4. Selección de estudios	52
5. Extracción de datos	53
6. Evaluación de la calidad de los estudios	53
7. Síntesis de los resultados	53
7.1. Precisión diagnóstica	53
7.2. Utilidad clínica y seguridad	56
7.3. Eficiencia	56
<b>Resultados</b>	57
1. Resultados de la búsqueda bibliográfica	57
2. Precisión diagnóstica de las técnicas	58
2.1. Características de los estudios incluidos	58
2.1.1. Diseño y descripción de la población	58
2.1.2. Intervención y comparadores	60
2.1.3. Descripción de la intervención	62
2.1.4. Calidad de la evidencia	63
2.2. Resultados clínicos	65
2.2.1. Precisión diagnóstica de las técnicas de cuantificación de dabigatrán en plasma	66
2.2.2. Precisión diagnóstica de las técnicas de cuantificación de rivaroxabán en plasma	75
2.2.3. Precisión diagnóstica de las técnicas de cuantificación de apixabán en plasma	76
3. Utilidad clínica y seguridad	79
3.1. Características de los estudios incluidos	79
3.1.1. Diseño y descripción de la población	79
3.1.2. Intervención y comparadores	81
3.1.3. Descripción de la intervención	82
3.1.4. Calidad de la evidencia	83
3.2. Resultados clínicos	85
3.2.1. Utilidad clínica	85
3.2.2. Seguridad	88
4. Eficiencia	89

<b>Discusión</b>	91
<b>Conclusiones</b>	97
<b>Bibliografía</b>	99
<b>Anexos</b>	113
Anexo 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica	113
Anexo 2. Estudios excluidos en la lectura a texto completo	119
Anexo 3. Tablas de extracción de datos de los estudios de precisión diagnóstica	121
Anexo 4. Tablas de extracción de datos de los estudios de utilidad clínica y seguridad	128
Anexo 5. Perfiles de evidencia GRADE de los resultados clínicos de precisión diagnóstica	134



# Índice de tablas

<b>Tabla 1.</b> Indicaciones de los anticoagulantes orales de acción directa (ACODs)	36
<b>Tabla 2.</b> Factores de riesgo adquiridos de la enfermedad tromboembólica venosa (ETEv)	37
<b>Tabla 3.</b> Síntomas de los problemas de salud diana	38
<b>Tabla 4.</b> Recomendaciones para el manejo de las complicaciones hemorrágicas de los ACOD	41
<b>Tabla 5.</b> Posibles indicaciones para la cuantificación del nivel plasmático de los ACOD	44
<b>Tabla 6.</b> Pregunta de investigación	49
<b>Tabla 7.</b> Criterios de selección de estudios	50
<b>Tabla 8.</b> Librerías y funciones utilizadas para la síntesis	55
<b>Tabla 9.</b> Características de las pacientes incluidas en los estudios de precisión diagnóstica	59
<b>Tabla 10.</b> Concentración de ACOD de las pacientes incluidas en los estudios	60
<b>Tabla 11.</b> Resumen de pruebas y comparadores incluidos en cada estudio de precisión	61
<b>Tabla 12.</b> Síntesis de los resultados de precisión diagnóstica de los estudios analizados mediante GRADE	65
<b>Tabla 13.</b> Resultados de precisión diagnóstica del dTT para cuantificación de dabigatránn	68
<b>Tabla 14.</b> Resultados de precisión diagnóstica de los ensayos cromogénicos anti-IIa para cuantificación de dabigatránn	71
<b>Tabla 15.</b> Resultados de precisión diagnóstica de los métodos basados en ecarina para cuantificación de dabigatránn	74
<b>Tabla 16.</b> Resultados de precisión diagnóstica de los ensayos cromogénicos anti-Xa para cuantificación de rivaroxabán	78
<b>Tabla 17.</b> Resultados de precisión diagnóstica de los ensayos cromogénicos anti-Xa para cuantificación de apixabán	78

<b>Tabla 18.</b> Características de los pacientes incluidas en los estudios de utilidad y seguridad	80
<b>Tabla 19.</b> Resumen de pruebas y comparadores incluidos en cada estudio de utilidad y seguridad	81
<b>Tabla 20.</b> Calidad de los estudios de utilidad clínica y seguridad (FLC 3.0)	84
<b>Tabla 21.</b> Porcentaje de casos en los que se toma una decisión clínica tras la prueba de laboratorio según estudio	86

# Índice de figuras

<b>Figura 1.</b> Diagrama de flujo de estudios incluidos y excluidos	57
<b>Figura 2.</b> Riesgo de sesgo global de los estudios de precisión (QUADAS-2)	63
<b>Figura 3.</b> Riesgo de sesgo y aplicabilidad de los estudios de precisión (QUADAS-2)	64
<b>Figura 4.</b> Metaanálisis de precisión diagnóstica del dTT para cuantificación de dabigatrán (<30 ng/ml)	67
<b>Figura 5.</b> Metaanálisis de precisión diagnóstica de los métodos basados en ecarina para cuantificación de dabigatrán (<30 ng/ml)	73



# Autoría y colaboraciones

## Autoría

**Guillermo Pérez García.** Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza.

**Fernando Urcola Pardo.** Profesor Permanente Laboral. Departamento de Fisiatría y Enfermería. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Zaragoza.

**Ana Pereira Iglesias.** Médica Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria e Investigadora en Salud Pública. Madrid.

**María Soledad Isern de Val.** Licenciada en Bioquímica. Doctora en Bioquímica, Biología Molecular y Biomedicina. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza.

## Colaboradores clínicos

**Olga Gavín Sebastián.** Médico Especialista en Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

## Documentalista

**María Pilar Blas Diez.** Documentalista. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza.

## Apoyo administrativo

**María Bono Vega.** Bioquímica. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza.

**Jonathan Giráldez Sánchez.** Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza.

## Revisión externa

**Nuria Fernández Mosteirín.** Médico Especialista en Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

**Jose Manuel Calvo Villas.** Médico Especialista en Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

Los revisores externos del documento no suscriben necesariamente todas y cada una de las consideraciones y conclusiones finales, que son responsabilidad exclusiva de los autores.

# Declaración de intereses

Todos los profesionales que han participado en este informe de evaluación han completado el formulario de declaración de intereses. Tras la aplicación del procedimiento de gestión de los conflictos de interés de la Red Española de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS se declara que: ningún profesional fue excluido del proceso en base a la información declarada. Los revisores externos del documento no suscriben necesariamente todas y cada una de las conclusiones, que son responsabilidad exclusiva de los autores.



# Agradecimientos

Los autores de este informe quieren expresar su agradecimiento a José Miguel Carrasco Gimeno, María Auxiliadora Martín Martínez y Álvaro Flores Balado, quienes participaron en el trabajo de revisión sistemática. En segundo lugar, agradecer a Celia Muñoz Fernández, quien elaboró la primera versión del protocolo de evaluación y contactó inicialmente con agentes de interés.



# Resumen

**Título:** Técnicas de laboratorio para la cuantificación de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) en plasma.

## Introducción

Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) son uno de los fármacos utilizados actualmente en la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular (FANV); prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía efectiva de reemplazo de cadera o rodilla; y prevención y tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP) en adultos. Presentan mecanismos de acción más específicos, son igual o más eficaces que los fármacos antagonistas de la vitamina K (AVKs) y con menos efectos secundarios hemorrágicos graves. Los ACODs muestran un mayor margen terapéutico que los AVKs sin requerir un seguimiento tan riguroso. Se considera que la monitorización de los ACOD es innecesaria en la mayoría de pacientes, pero que la medición puntual de sus niveles es determinante en algunos pacientes, en el preoperatorio y en situaciones de urgencia. Los métodos específicos disponibles para esta cuantificación son el tiempo de trombina diluido (dTt) y el tiempo de ecarina para el dabigatránn y los ensayos cromogénicos específicos anti-IIa para dabigatránn y las técnicas anti-Xa para los ACODs que inhiben el factor Xa (rivaroxabán, apixabán y edoxabán).

## Objetivos

Analizar y sintetizar la evidencia científica disponible sobre la precisión analítica, utilidad clínica, seguridad y eficiencia de los métodos de cuantificación de los niveles de ACOD en plasma.

## Material y Métodos

Revisión sistemática de la evidencia científica sobre la eficacia o efectividad, seguridad y eficiencia de los métodos de laboratorio de cuantificación de concentraciones plasmáticas de ACOD. El periodo de búsqueda abarcó

de enero de 2012 a marzo de 2024. Se seleccionaron publicaciones en español, inglés o francés. Se incluyeron ensayos clínicos controlados con o sin asignación aleatoria y estudios observacionales sin grupo de comparación con tamaño muestral mayor a 30 personas. La selección de estudios se realizó por duplicado.

La calidad de los estudios se evaluó con las herramientas QUADAS-2 para estudios de precisión diagnóstica y FLC 3.0 para el resto de estudios. En el caso de disponer más de un estudio informando las variables de sensibilidad y especificidad, se realizó metaanálisis de los resultados. Se calculó el índice de Youden de las pruebas para facilitar la comparación del rendimiento diagnóstico. Se realizó la síntesis mediante el sistema GRADE para resultados de precisión diagnóstica y la síntesis cualitativa para el resto de resultados.

## Resultados

Se recuperaron un total de 1123 referencias bibliográficas procedentes de bases de datos y sistemas de alerta. Se seleccionaron 45 para la lectura a texto completo. De estas, se seleccionaron 13 publicaciones que cumplieron los criterios de selección.

Se seleccionaron 7 estudios sobre la precisión diagnóstica de las técnicas, en términos de sensibilidad (S) y especificidad (E) para el umbral de positividad de <30 ng/ml (bajas concentraciones de ACOD). Se identificaron estudios relevantes relacionados con la cuantificación de dabigatrán, rivaroxabán y apixabán. No se hallaron estudios de investigación sobre edoxabán que cumplieran los criterios de inclusión establecidos para el informe. Cinco estudios analizaron la precisión de las pruebas para dabigatrán. Tres estudios analizaron la precisión de las pruebas para rivaroxabán y dos estudios analizaron la precisión de las pruebas para apixabán. En cuanto a la cuantificación de rivaroxabán y apixabán, los estudios identificados se centraron exclusivamente en la precisión diagnóstica de los ensayos cromogénicos anti-Xa. La calidad de los estudios de precisión fue baja o muy baja en general.

– Dabigatrán:

- dTT: S = 88,2% (IC95% 46,7 a 98,5); E = 91,5% (IC95% 83,6 a 95,8)
- Ensayos anti-IIa: S = 96,2% (IC95% 90,4 a 100); E = 74,1% (IC95% 66,0 a 90,9)
- Métodos basados en ecarina: S = 96,2% (IC95% 90,4 a 98,6); E = 91,7% (IC95% 85,6 a 82,6).

- Rivaroxabán:
  - Ensayos anti-Xa: S = 97,8% (IC95% 88,7 a 99,6); E = 97,2% (IC95% 90,4 a 99,2).
- Apixabán:
  - Ensayos cromogénicos anti-Xa: S = 98,5% (IC95% 91,0 a 99,9); E = 73,8% (IC95% 63,6 a 82,6).

Se seleccionaron 6 estudios sobre la utilidad clínica y seguridad de las técnicas. Cuatro series de casos informaron sobre el porcentaje de pacientes en los que se tomó una decisión clínica tras la prueba de cuantificación, variando entre el 38 y el 97,6%. Los estudios informaron sobre el porcentaje de adecuación de la decisión, los tiempos de respuesta de las pruebas, eventos tromboembólicos, éxito en la recanalización tras ictus isquémico, mortalidad general e intrahospitalaria, grado de incapacidad y hemorragias en población con cuantificación de ACOD, pero no ofrecieron datos comparativos respecto al no uso de estas pruebas. La calidad de estos estudios fue media en general.

Un estudio de cohortes retrospectivo aportó datos comparativos de la utilización de pruebas frente a la no realización de estas pruebas en pacientes quirúrgicos. Los pacientes con cuantificación de ACOD tuvieron mayor probabilidad de padecer eventos tromboembólicos en el postoperatorio (OR = 4,91; IC95% 1,09 a 22,11), hemorragias graves (OR = 1,44; IC95% 1,00 a 2,08), mortalidad intrahospitalaria (OR = 2,98; IC95% 1,16 a 7,63) y reversión de la anticoagulación (OR = 1,13 por cada aumento de 10 ng/ml de ACOD; IC95% 1,08 a 1,20). La calidad del estudio fue baja, los factores de confusión que podían explicar los peores resultados en el grupo de intervención no fueron controlados.

## Conclusiones

La evidencia sugiere que la cuantificación de dabigatránil mediante métodos basados en ecarina y la de rivaroxabán mediante ensayos cromogénicos anti-Xa es precisa mientras que la cuantificación de apixabán no ha demostrado tener una precisión adecuada. Sin embargo, la baja confianza en los resultados no permite extrapolar y generalizar los hallazgos a nuestro contexto. Las pruebas de cuantificación de ACOD resultan útiles para la toma de decisiones por profesionales clínicos, pero por el momento no se ha demostrado que estas decisiones estén conduciendo a mejores resultados clínicos en pacientes o a un menor uso de recursos y costes.



# Resumen orientado a la población general

Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) se usan para tratar y prevenir coágulos en las venas, ictus y embolias. Son más específicos y tienen menos efectos secundarios (hemorragias graves) que los antiguos medicamentos anticoagulantes. Aunque generalmente no necesitan seguimiento constante, medir sus niveles en sangre se considera importante en situaciones de emergencia. Los métodos para medirlos incluyen: tiempo de trombina diluido (dTT), el tiempo de ecarina y los ensayos cromogénicos específicos para anti-IIa para el dabigatrán y las técnicas cromogénicas anti-Xa específicas para rivaroxabán, apixabán y edoxabán.

El objetivo de esta evaluación fue revisar la evidencia científica sobre la precisión, la utilidad clínica para los profesionales sanitario y la seguridad de las técnicas de monitorización de laboratorio de los ACODs. Adicionalmente, se analizó si el coste de los métodos de cuantificación de ACOD en plasma justifica los beneficios que aportan.

Para ello, se realizó una revisión de estudios científicos desde enero de 2012 hasta marzo de 2024. Se incluyeron estudios en español, inglés y francés, con más de 30 personas. La calidad de los estudios se evaluó con herramientas específicas. Cuando había varios estudios que recogían información sobre la misma variable, éstos se evaluaron de forma conjunta haciendo uso de métodos estadísticos para poder comparar los resultados diagnósticos.

De 1.123 estudios iniciales, se seleccionaron 45 y, finalmente, 13 cumplieron los criterios de selección. Los resultados extraídos a partir de estos estudios fueron:

- Precisión de las técnicas según fármaco anticoagulante:
  - Dabigatrán:
    - dTT: sensibilidad 88,2%, especificidad 91,5%.
    - Ensayos anti-IIa: sensibilidad 96,2%, especificidad 74,1%.
    - Métodos basados en ecarina: sensibilidad 96,2%, especificidad 91,7%.
  - Rivaroxabán:
    - Ensayos anti-Xa: sensibilidad 97,8%, especificidad 97,2%.

- Apixabán:
  - Ensayos anti-Xa: sensibilidad 98,5%, especificidad 73,8%.

La calidad de los estudios de precisión fue generalmente baja.

- Utilidad clínica y seguridad:
  - Cuatro estudios indicaron que entre el 38% y el 97,6% de las decisiones clínicas se basaron en estas pruebas. La calidad de estos estudios fue media.
  - Un estudio indicó que los pacientes que se les realizaron estas pruebas tenían mayores riesgos de complicaciones postoperatorias, como eventos tromboembólicos y hemorragias graves. La calidad del estudio fue baja.

En conclusión, las técnicas para medir dabigatrán y rivaroxabán parecen precisas, pero la confianza en los resultados es baja, lo que impide generalizar los hallazgos observados en los estudios. La técnica para medir apixabán no es suficientemente precisa. Aunque las pruebas son útiles para decisiones clínicas, de momento no hay evidencia clara de que mejoren los resultados para los pacientes o reduzcan costes.

# Summary

**Title:** Methods for the quantification of direct-acting oral anticoagulants in plasma.

## Introduction

Direct-acting oral anticoagulants (DOAC) are among the drugs currently for the prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF); prevention of venous thromboembolism (VTE) in adult patients undergoing effective hip or knee replacement surgery; and the prevention and treatment of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) in adults. They have more specific mechanisms of action, are equally or more effective than anti-vitamin K drugs and have fewer side effects, and show a wider therapeutic margin without requiring rigorous monitoring. Monitoring of DOAC is considered unnecessary in most patients, but timely measurement of DOAC levels is necessary in certain cases and emergency situations. Specific methods available for the quantification are dilute thrombin time (dTT), ecarin-based methods and specific chromogenic assays (anti-IIa and anti-Xa).

## Objectives

To analyse and synthesise the available scientific evidence on the analytical accuracy, clinical utility, safety and efficiency of plasma DOAC quantification methods.

## Material and Methods

Systematic review of the scientific evidence on the efficacy or effectiveness, safety and efficiency of methods of quantifying plasma concentrations of DOAC in patients receiving DOAC for the prevention or treatment of thromboembolic diseases. The search period covered January 2012 to March 2024. Publications in English, French or Spanish were selected. Controlled clinical trials with or without randomisation and observational studies without comparison group with sample size greater than 30 people were included. Study selection was conducted in duplicate.

Study quality was assessed with the QUADAS-2 tool for studies of diagnostic accuracy and FLC 3.0 for all other studies. In the case of more than one study reporting sensitivity and specificity variables, meta-analysis of the results was performed. The Youden index of the methods was calculated to facilitate comparison of diagnostic performance. GRADE synthesis was performed for diagnostic accuracy results and qualitative synthesis for the remaining results.

## Results

A total of 1123 bibliographic references were retrieved from databases and alert systems. Forty-five were selected for full-text reading. Of these, 13 publications were selected that met the selection criteria.

Seven studies were selected to evaluate the diagnostic accuracy of the techniques in terms of sensitivity and specificity for the threshold of <30 ng/ml positivity (low DOAC concentrations). Relevant studies related to the quantification of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban were identified. No research studies on edoxaban meeting the established inclusion criteria were found. Five studies assessed the accuracy of tests for dabigatran. Three studies evaluated the accuracy of tests for rivaroxaban, and two studies evaluated the accuracy of tests for apixaban. Regarding the quantification of rivaroxaban and apixaban, the identified studies focused exclusively on the diagnostic accuracy of chromogenic anti-Xa assays. Overall, the quality of the diagnostic accuracy studies was low or very low.

- Dabigatran:
  - dTT: Sensibility = 88.2% (95%CI 46.7 to 98.5); Specificity = 91.5% (95%CI 83.6 to 95.8)
  - Anti-IIa assays: Sensibility = 96.2% (95%CI 90.4 to 100); Specificity = 74.1% (95%CI 66.0 to 90.9)
  - Ecarin-based methods: Sensibility = 96.2% (95%CI 90.4 to 98.6); Specificity = 91.7% (95%CI 85.6 to 82.6).
- Rivaroxaban:
  - Anti-Xa assays: Sensibility = 97.8% (95%CI 88.7 to 99.6); Specificity = 97.2% (95%CI 90.4 to 99.2).
- Apixaban:
  - Anti-Xa assays: Sensibility = 98.5% (95%CI 91.0 to 99.9); Specificity = 73.8% (95%CI 63.6 to 82.6).

Six studies on the clinical utility and safety of the techniques were selected. Four case series reported on the percentage of patients in whom a clinical decision was made after the quantification test, ranging from 38 to 97.6%. The studies reported on the percentage of decision appropriateness, test response times, thromboembolic events, successful recanalisation after ischaemic stroke, overall and in-hospital mortality, disability and bleeding in the DOAC-quantified population, but did not provide comparative data with respect to non-use of these tests. The quality of these studies was average overall.

One retrospective cohort study provided comparative data on the use of testing versus no testing in surgical patients. Patients with DOAC quantification were more likely to have postoperative thromboembolic events ( $OR = 4.91$ ; 95% CI 1.09 to 22.11), major bleeding ( $OR = 1.44$ ; 95%CI 1.00 to 2.08), in-hospital mortality ( $OR = 2.98$ ; 95%CI 1.16 to 7.63) and reversal of anticoagulation ( $OR = 1.13$  per 10 ng/ml increase in OACD; 95%CI 1.08 to 1.20). Study quality was low, not controlling for confounding factors that could explain the worse outcomes in the intervention group.

## Conclusions

Evidence suggests that quantification of dabigatran by ecarin-based methods and rivaroxaban by chromogenic anti-Xa assays is accurate. However, the low confidence in the results does not allow extrapolation and generalisation of the findings to our context. Apixaban quantification has not been shown to have adequate accuracy. DOAC quantification tests are useful for decision making by clinicians, but so far it has not been demonstrated that these decisions are leading to better clinical outcomes in patients or to a lower use of resources and costs.



# Plain language summary

Direct acting oral anticoagulants (DOAC) are used to treat and prevent blood clots in veins, strokes and embolisms. They are more specific and have fewer side effects than older anticoagulant drugs. Although they generally do not need constant monitoring, measuring their blood levels is considered important in emergency situations. Methods to measure them include: dilute thrombin time (dTT), ecarin-based methods and specific chromogenic assays (anti-IIa and anti-Xa).

The aim of this assessment was to review the scientific evidence on the accuracy, clinical utility for healthcare professionals, safety and whether the cost of ACOD quantification methods in plasma is justified by the benefits they provide.

A review of scientific studies was conducted from January 2012 to March 2024. Studies were included in English, French and Spanish, with more than 30 subjects. The quality of the studies was assessed with specific tools. A combined statistical analysis of studies multiple studies on the same variable were available, allowing for a comparison of diagnostic results.

Out of 1.123 initial studies, 45 were selected and 13 finally met the selection criteria. The results extracted from these studies were:

- Precision of techniques depending on anticoagulant drug:
  - Dabigatran:
    - dTT: sensitivity 88.2%, specificity 91.5%.
    - Anti-IIa assays: sensitivity 96.2%, specificity 74.1%.
    - Ecarin-based methods: sensitivity 96.2%, specificity 91.7%.
  - Rivaroxaban:
    - Anti-Xa assays: sensitivity 97.8%, specificity 97.2%.
  - Apixaban:
    - Anti-Xa assays: sensitivity 98.5%, specificity 73.8%.

The quality of studies was generally low.

- Clinical utility and safety:
  - Four studies indicated that between 38% and 97.6% of clinical decisions were based on these tests. The quality of these studies was average.

- One study indicated that patients who underwent these tests had increased risks of postoperative complications, such as thromboembolic events and major bleeding. The quality of the study was low.

In conclusion, the techniques for measuring dabigatran and rivaroxaban seem accurate, but confidence in the results is low, preventing generalisability of the findings observed in the studies. The technique for measuring apixaban is not sufficiently accurate. Although the tests are useful for clinical decisions, there is no clear evidence so far that they improve patient outcomes or reduce costs.

# Abreviaturas

ACOD	Anticoagulantes orales de acción directa
ACV	Accidente cerebrovascular
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AUC	Área bajo la curva ( <i>Area Under the Curve</i> )
BDTI	<i>Biophen® direct thrombin inhibitor assay</i>
CCHT	<i>Chromogenix COAMATIC® heparin test</i>
DE	Desviación estándar
DM	Diferencia de medias
DTI	Direct thrombin inhibitor
dTT	Tiempo de trombina diluido
DOAC	<i>Direct oral anticoagulants</i> (ver ACOD)
DVT	<i>Deep vein thrombosis</i> (ver TEV)
EP	Embolismo pulmonar
ES	Embolia sistémica
ESVS	<i>European Society for Vascular Surgery</i>
ETEV	Enfermedad tromboembólica venosa
FA	Fibrilación auricular
FANV	Fibrilación auricular no valvular
FLC	Fichas de lectura crítica
GPC	Guías de práctica clínica
GRADE	<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation system</i>
HBPM	Heparina de Bajo Peso Molecular
HCU	Clínico Universitario Lozano Blesa
HTI	<i>Hemoclot® thrombin inhibitor</i>
HUMS	Hospital Universitario Miguel Servet
IAM	Infarto agudo de miocardio
IC95%	Intervalo de confianza del 95%
IMC	Índice de masa corporal
IPT	Informe de Posicionamiento Terapéutico
FN	Falsos negativos

FP	Falsos positivos
IQR	Intervalo intercuartílico
LR	Razón de verosimilitud
NVAF	<i>Non-valvular atrial fibrillation</i> (ver FANV)
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
ng/ml	Nanogramos por mililitro
OR	<i>Odds ratio</i>
PICO	Pregunta, intervención, comparación, resultados/desenlaces
PE	<i>Pulmonary embolism</i> (ver EP)
PIB	Producto Interior Bruto
POC	Pruebas en el lugar de asistencia
RCEI	Ratio coste-efectividad incremental
RCUI	Ratio coste-utilidad incremental
ROC	<i>Receiver operating characteristic</i>
SNS	Sistema nacional de salud
FANV	Fibrilación auricular no valvular
TEV	Tromboembolismo venoso
TP	Tiempo de protrombina
TTPA	Tiempo de tromboplastina parcial activado
TVP	Trombosis venosa profunda
UPLC-MS/MS	Cromatografía líquida-espectrometría de masas
VN	Verdaderos negativos
VTE	<i>Venous thromboembolism</i> (ver TVP)
VP	Verdaderos positivos
VPP	Valor predictivo positivo
VPN	Valor predictivo negativo

# Introducción

## 1. Descripción del problema de salud: tratamiento de la enfermedad tromboembólica

La vitamina K desempeña un papel esencial en la síntesis de varios factores clave de la cascada de coagulación, incluidos los factores II (protrombina), VII, IX y X, así como los anticoagulantes naturales proteína C y proteína S<sup>1</sup>. Es por ello que la anticoagulación oral con fármacos antagonistas de la vitamina K (AVKs) ha sido ampliamente utilizada durante décadas para la prevención de eventos tromboembólicos en diversas patologías. Sin embargo, su uso se asocia a una serie de limitaciones, como la variabilidad en la respuesta, la necesidad de controles frecuentes, el riesgo de interacciones con otros medicamentos y con la dieta y el riesgo de hemorragias graves<sup>2,3</sup>.

En los últimos años, se han desarrollado los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) como una alternativa a los AVK. Los ACOD tienen mecanismos de acción más específicos, son tan eficaces que los AVK y tienen menos efectos secundarios hemorrágicos graves, mostrando un mayor margen terapéutico sin requerir la monitorización de rutina de su actividad<sup>4</sup>. Por ello, hay determinadas situaciones en las que los ACOD pueden considerarse la primera opción terapéutica<sup>5</sup>.

Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) son uno de los fármacos utilizados actualmente en la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular (FANV); prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía efectiva de reemplazo de cadera o rodilla; y prevención y tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP) en adultos<sup>5</sup> (ver Tabla 1).

**Tabla 1. Indicaciones de los anticoagulantes orales de acción directa (ACODs)**

<b>Prevención de ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular (FANV), con uno o más factores de riesgo<sup>5, 6</sup></b>	<p>El ictus o accidente cerebrovascular (ACV) tiene lugar cuando el flujo de sangre al cerebro queda bloqueado o cuando se produce un sangrado repentino en el cerebro<sup>7</sup>. El primer caso se conoce como ictus o ACV isquémico, mientras que el segundo se conoce como ictus o ACV hemorrágico.</p> <p>El concepto de embolia sistémica se refiere generalmente a la circulación de coágulos de sangre a través del sistema circulatorio arterial. La mayoría de estos coágulos se forman en el corazón y surgen como consecuencia de enfermedades como la fibrilación auricular<sup>8</sup> (FA), o bien se forman en paredes dañadas del miocardio tras un infarto.</p>
<b>Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía efectiva de reemplazo de cadera o rodilla<sup>5, 9</sup>.</b>	<p>El TEV es una patología caracterizada por la formación de un trombo o coágulo sanguíneo en el sistema venoso, lo que puede comprometer el flujo venoso y generar complicaciones potencialmente graves. El TEV se manifiesta clínicamente como trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP)<sup>10</sup>. La TVP se caracteriza por la formación de un trombo en el sistema venoso profundo, habitualmente en las extremidades inferiores, afectando principalmente las venas de las piernas, los muslos y la pelvis. Por otro lado, la EP se origina a partir de un trombo formado en el sistema venoso profundo que se desprende y migra a través de la circulación hasta los pulmones.</p>
<b>Prevención y tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP) en adultos<sup>5</sup>.</b>	

En la actualidad, los ACOD autorizados y comercializados en España incluyen el dabigatránil etexilato (Pradaxa®), un inhibidor directo de la trombina, y el rivaroxabán (Xarelto®), el apixabán (Eliquis®) y el edoxabán (Lixiana®), que son inhibidores directos del factor Xa<sup>11-14</sup>.

A principios de 2024, la Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó sendos Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT) para actualizar los criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV)<sup>6</sup> y para el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en el tratamiento y prevención secundaria del tromboembolismo venoso (TEV) en adultos<sup>9</sup>.

Por otro lado, la ausencia de pruebas específicas de laboratorio validadas para monitorizar la actividad anticoagulante de los ACOD en la mayoría de centros sanitarios es uno de sus inconvenientes. Sin embargo, se considera que la monitorización rutinaria es innecesaria en la mayoría de pacientes, ya que las concentraciones de estos fármacos dependen principal-

mente del aclaramiento renal y de las interacciones con otros medicamentos. Las dosis se ajustan según la edad del paciente, su función renal y la presencia de ciertos tratamientos concomitantes<sup>6</sup>.

## 1.1. Factores de riesgo

Los factores de riesgo del ictus incluyen factores modificables<sup>15-18</sup>, entre ellos la presencia de comorbilidades como la hipertensión, dislipemia y diabetes mellitus, y estilos de vida que incluyen el hábito tabáquico y la falta de actividad física. Entre los factores no modificables, se citan la edad avanzada (>80 años)<sup>15</sup>, el sexo masculino (para la mayoría de tramos de edad)<sup>19</sup>, los antecedentes familiares de ictus y algunas enfermedades genéticas<sup>20</sup>.

En el caso de la embolia sistémica, se deben considerar los factores de riesgo de la fibrilación auricular, entre los que se incluyen la edad avanzada, el sexo masculino, el consumo de alcohol excesivo, la obesidad, la hipertensión, la insuficiencia cardíaca congestiva, la enfermedad coronaria, las valvulopatías o la diabetes mellitus<sup>21, 22</sup>. El infarto de miocardio comparte muchos de estos factores de riesgo, al igual que los asociados a la incidencia del ictus.

Con respecto al TEV, los factores de riesgo incluyen factores genéticos y factores adquiridos<sup>23-26</sup>. Entre los factores genéticos, se encuentran mutaciones que predisponen a un estado de hipercoagulabilidad, como la presencia del factor V de Leiden o el gen de la protrombina, así como las que conducen a la deficiencia de proteína S, proteína C o antitrombina. En cuanto a los factores adquiridos, la Tabla 2 destaca los principales.

**Tabla 2. Factores de riesgo adquiridos de la enfermedad tromboembólica venosa**

FACTORES DE RIESGO	
- Antecedente de tromboembolismo previo	- Embarazo
- Cirugía mayor reciente	- Uso de anticonceptivos
- Presencia de un catéter venoso central	- Uso de heparina
- Traumatismo	- Trastornos mieloproliferativos
- Inmovilización prolongada	- Síndrome antifosfolipídico
- Cáncer	

## 1.2. Etiología

En el caso del ictus, aunque en algunos casos puede tratarse de un problema crónico, la mayoría de episodios acontecen de forma aguda. El ictus puede

originarse tras una trombosis<sup>27</sup> o debido a una embolia. Otra posible causa es la hipoperfusión sistémica, debido a un fallo cardíaco progresivo o súbito. El cerebro carece de reservas energéticas significativas, lo que lo hace altamente dependiente de un suministro constante de oxígeno y glucosa. Por consiguiente, cualquier interrupción, incluso de corta duración, en la perfusión cerebral puede provocar consecuencias gravemente perjudiciales para la función cerebral.

Por su parte, un émbolo sistémico puede conducir a un ictus, o bien puede causar problemas de perfusión sanguínea a otros niveles del organismo. La embolia consiste en un problema agudo en la mayoría de casos, aunque las principales enfermedades que conducen a su formación (p. ej. fibrilación auricular o infarto agudo de miocardio) se originan como consecuencia de problemas de salud crónicos.

La aparición del TEV se explica habitualmente por la tríada de Virchow<sup>28</sup>, teoría que propone que este problema es el resultado de la combinación de alteraciones a tres niveles: 1) en el flujo sanguíneo; 2) en el endotelio vascular; y 3) en los componentes de la sangre. Muchos pacientes presentan algún factor de riesgo que se asocia con anomalías en alguno/s de estos tres elementos, tales como haber tenido una cirugía reciente, guardado reposo en cama prolongado, estar embarazada o consumir anticonceptivos. La TEV se presenta como un problema agudo, aunque puede convertirse en una condición crónica, dado que un porcentaje considerable de pacientes experimenta un nuevo episodio (recurrencia) en el futuro.

### 1.3. Sintomatología

La Tabla 3 resume los síntomas comunes de las enfermedades a las que va dirigido el tratamiento con ACOD.

**Tabla 3. Síntomas de los problemas de salud diana**

PROBLEMA DE SALUD	SÍNTOMAS
Ictus	Dificultad para mantenerse de pie o caminar, cambios repentinos en la visión, debilidad súbita en los brazos o entumecimiento de los brazos, parálisis facial, dificultades en el habla.
Embolia sistémica	Los síntomas dependen del órgano donde queda bloqueado el flujo sanguíneo y en ocasiones son inespecíficos.
Trombosis venosa profunda	Hinchazón o edema local, dolor, calor.
Embolia pulmonar	Disnea, dolor pleurítico, tos, ortopnea, hemoptisis.

## 1.4. Epidemiología

En cuanto a la carga de la enfermedad del ictus, se dispone de datos en España que informan de 1,87 casos por cada 1.000 personas al año<sup>29</sup>, lo que supondría cerca de 90.000 nuevos casos al año, la mayoría correspondientes a ictus de tipo isquémico.

Específicamente para la embolia sistémica, la frecuencia del problema resulta más difícil de estimar. Para estimar el riesgo potencial, podemos tener en cuenta la incidencia de la fibrilación auricular. En este caso, la incidencia se estima en 0,21 a 0,41 casos por 1.000 personas-año<sup>30</sup>, que supondría entre 10.000 y 20.000 nuevos casos al año si lo trasladamos a la población española. La mayoría de estos casos de fibrilación auricular serían de tipo no valvular<sup>31</sup> (FANV).

Con respecto a TEV, se estima que afecta a entre 1 y 2 de cada 1.000 personas al año en Europa occidental<sup>32</sup>. Si se traslada a la población española, esto supondría la aparición de entre 48.000 y 100.000 nuevos casos al año.

## 1.5. Carga de la enfermedad para la sociedad

En cuanto al ictus, se estima que los costes totales en España llegaron al 0,30% del producto interior bruto (PIB) en 2017 (considerando costes directos asociados a los servicios sanitarios y costes indirectos en productividad)<sup>33</sup>. El principal factor de coste son los cuidados informales, que han llegado a estimarse en 1.109 millones de euros, reflejando el gran impacto que supone para la vida de familiares y cuidadores de estos pacientes. Abarcaría el 1,68% de los costes directos del sistema sanitario, la mayoría concentrados en la atención hospitalaria asociada al ingreso (569 millones de euros), pero estando casi a la par de los costes en la atención primaria (427 millones de euros). Los costes sanitarios y no sanitarios podrían suponer cerca de 28.000€ al año por paciente<sup>34</sup>, la mayoría asociados a los cuidados informales.

Acerca de la fibrilación auricular, la evidencia de datos en España sugiere un aumento de aproximadamente 2.300 casos de ictus al año asociados con este problema, además de 2.240 casos de hemorragias, 14.500 muertes y un coste incremental anual de cerca de 29 millones y medio de euros desde la perspectiva del SNS y de casi 76 millones desde la perspectiva social<sup>35</sup>.

El TEV es la segunda complicación clínica más común y una causa de estancia prolongada hospitalaria<sup>36</sup>. Se espera que su incidencia y peso económico aumenten a medida que la población envejezca. Los costes del tratamiento son considerables y están aumentando más rápidamente que la

inflación de los servicios sanitarios. Los costes de hospitalización son el factor principal. Estudios llevados a cabo en la Unión Europea calculan unos costes adicionales asociados al ingreso hospitalario de pacientes con TEV de alrededor de 1.800€ a los 3 meses y de 3.200€ al año<sup>36</sup> por paciente. Las complicaciones del TEV pueden tener un alto coste. El reingreso de estos pacientes es generalmente más costoso que el primer ingreso.

## 2. Manejo actual del problema de salud

La anticoagulación desempeña un papel crucial en el manejo de los pacientes con FANV. El tratamiento con anticoagulantes orales a largo plazo está indicado para aquellos pacientes con fibrilación auricular (FA) y riesgo de ictus y embolia sistémica (que puede evaluarse con herramientas diagnósticas como el CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc), siendo esta intervención la que produce una mayor disminución del riesgo. Actualmente, en la guía de práctica clínica (GPC) sobre prevención secundaria de ictus de GuíaSalud, se sugiere utilizar un ACOD frente a warfarina en pacientes con FA<sup>37</sup>.

La anticoagulación es el pilar del tratamiento de la TVP. La elección del fármaco se individualiza en función del riesgo, las comorbilidades del paciente, sus preferencias, coste y conveniencia. El tratamiento anticoagulante suele ser suficiente, no estando indicadas la trombolisis y/o trombectomía en la mayoría de pacientes.

Actualmente, la GPC de la *European Society for Vascular Surgery* (ESVS)<sup>38</sup> recomienda el tratamiento con un ACOD frente a la Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM) y los AVK. Esto se justifica en base a su similar eficacia y mejor perfil de seguridad. La duración del tratamiento es normalmente de entre 3 y 6 meses. Pero si existe un riesgo alto y persistente de trombosis, la duración de la anticoagulación puede ser indefinida.

El diagnóstico y tratamiento de la EP comparte algunas similitudes<sup>39</sup>. En pacientes graves y ante una sospecha alta de EP, sí se recomienda el tratamiento de reperfusión con trombolisis sistémica, embolectomía quirúrgica o tratamiento endovascular, en función del riesgo y de los recursos disponibles. Sin embargo, en pacientes estables, se prefiere el tratamiento anticoagulante, habitualmente empezando con HBPM o fondaparinux. Transcurrida la fase aguda de la EP, se recomienda continuar con el tratamiento anticoagulante durante al menos 3 meses, pudiendo cambiar a la vía oral con un ACOD o un antagonista de la vitamina K. En pacientes con episodios de TVP o EP recurrentes, la duración también puede establecerse como indefinida.

En cuanto a la prevención primaria del TEV en pacientes con cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla (una de las indicaciones de los ACOD), la profilaxis se recomienda en prácticamente todos los pacientes, siempre que el riesgo de hemorragia sea bajo. Habitualmente, el agente elegido es la HBPM o los ACOD<sup>40</sup>. Sin embargo, no existe un consenso en cuanto al fármaco óptimo para la prevención<sup>41</sup>. En último término, la prescripción se encuentra sujeta al criterio de cada profesional clínico, teniendo en cuenta las características y preferencias de los pacientes.

El *American College of Chest Physicians* recomienda la administración de alguno de los siguientes agentes tras la intervención, con una duración de entre 10 y 14 días de tratamiento: aspirina, apixabán, dabigatrán, rivaroxabán, fondaparinux, HBPM, heparina no fraccionada o un dispositivo de compresión portátil. Algunos autores recomiendan extender el tratamiento hasta 35 días<sup>42</sup>, en el caso de pacientes con artroplastia de cadera, pero también en pacientes intervenidos de rodilla si todavía no han sido dados de alta tras los 14 días.

## 2.1. Tratamiento de las complicaciones del tratamiento con ACOD

El tratamiento con ACOD no está exento de posibles complicaciones hemorrágicas. Su manejo no difiere de los protocolos de actuación ante una hemorragia secundaria a cualquier fármaco antitrombótico<sup>6</sup>. Este manejo se resume en la Tabla 4.

**Tabla 4. Recomendaciones para el manejo de las complicaciones hemorrágicas de los ACOD**

RECOMENDACIONES
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Evaluar la gravedad y localización de la hemorragia.</li><li>2. Interrumpir el tratamiento anticoagulante.</li><li>3. Administrar tratamiento de soporte: carbón activado (disminución de la absorción del ACOD en las primeras 6 horas tras su administración oral); control hemodinámico (repleción de volumen, transfusión, fármacos ionotrópicos); localización de la hemorragia y corrección quirúrgica/endoscópica si procede.</li><li>4. Administrar antídotos específicos: idarucizumab para neutralización del dabigatrán.</li><li>5. Iniciar hemodiálisis o hemoperfusión: sólo válida para dabigatrán, debido a su baja unión a proteínas plasmáticas.</li><li>6. Administrar procoagulantes: sólo en casos de amenaza para la vida y no estar disponibles los antídotos específicos, ya que pueden asociarse a trombosis.<ul style="list-style-type: none"><li>• Concentrados del complejo de protrombina (p. ej. Prothromplex®, Beriplex®, Octaplex®, Kcentra®). Actualmente son los más utilizados y con los que hay más experiencia de uso.</li></ul></li></ol>

## 2.2. Situaciones especiales en pacientes con ACOD

Una vez establecido un tratamiento con un ACOD, no se recomienda la monitorización rutinaria del efecto anticoagulante<sup>43</sup>, debido a la falta de estudios que demuestren un beneficio tras el ajuste de dosis basado en la cuantificación de estos niveles. Sin embargo, se ha planteado que la evaluación del efecto anticoagulante de los ACOD podría ser útil en circunstancias puntuales.

Una de las situaciones que plantea complejidad es el manejo periooperatorio de pacientes anticoagulados, en el que la recomendación general es interrumpir el tratamiento anticoagulante entre 3 y 5 días antes de la cirugía programada<sup>41, 44</sup>, dependiendo de la función renal y el riesgo hemorrágico de la intervención.

En cirugía urgente, se recomienda esperar al menos 24 horas, pero si no resulta posible hay que valorar el uso de agentes reversores de la anticoagulación o complejo protrombínico en función del tipo de cirugía que vaya a realizarse, el tiempo transcurrido desde la toma del fármaco y la función renal del paciente. Como norma general, en estos pacientes se debe evitar la anestesia neuroaxial.

## 3. Población diana

La población diana de este informe se compone de pacientes de cualquier edad con prescripción de estos ACOD para el tratamiento o prevención de eventos tromboembólicos. En concreto, se abordan pacientes con las siguientes indicaciones:

- Prevención del ictus y la embolia sistémica (ES) en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular (FANV), con uno o más de los siguientes factores de riesgo: ictus o accidente isquémico transitorio previo; insuficiencia cardíaca; hipertensión; edad  $\geq 75$  años; hipertensión; diabetes mellitus; insuficiencia cardíaca sintomática (clase NYHA  $\geq 2$ )<sup>45</sup>.
- Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.
- Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP) en pacientes adultos.
- Prevención de las recurrencias de la TVP y la EP en pacientes adultos.

El ámbito de análisis en el que se centra el informe es principalmente el ámbito hospitalario, en consultas externas de hematología, cardiología, neumología, neurología, anestesiología, medicina interna o cirugía, servicios de urgencias generales y de cirugía, y consultas de valoración preanestésica. En este sentido, no se han localizado datos fiables que permitan estimar el número de potenciales beneficiarios de las pruebas de cuantificación de ACOD a nivel nacional.

## 4. Descripción y características de la tecnología a estudio

La tecnología a evaluar corresponde a las técnicas para la cuantificación de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) en plasma.

### 4.1. Características de la tecnología

Los métodos específicos disponibles que proporcionan una medida cuantitativa de la concentración plasmática de los ACOD son:

- Tiempo de trombina diluida (dTt): el dTT es un método que mide la actividad anticoagulante de los ACOD a través de la prolongación del tiempo de coagulación en presencia de plasma diluido. Este método es adecuado para la medición de concentraciones plasmáticas de dabigatránilo, que actúa inhibiendo directamente la trombina (factor IIa).
- Métodos basados en ecarina: la ecarina es una enzima que actúa específicamente sobre el factor IIa. Los ensayos basados en ecarina miden la inhibición del factor IIa por los ACOD en plasma, y son adecuados para la medición de concentraciones plasmáticas de dabigatránilo.
- Ensayos cromogénicos específicos (anti-IIa y anti-Xa): estos ensayos utilizan sustratos cromogénicos que son específicos para la actividad de la trombina (anti-IIa) o del factor Xa (anti-Xa), detectando así la inhibición de la actividad de estos causada por el efecto de los ACOD. Los productos cromogénicos formados durante la reacción enzimática son medidos mediante espectrofotometría, y la cantidad de productos cromogénicos formados se correlaciona con la concentración de ACOD en plasma (cuanto mayor es la concentración de ACOD, menor será la actividad de la trombina o factor Xa y, por lo tanto, menor será la cantidad de

producto cromogénico generado). Estos ensayos son adecuados para la medición de concentraciones plasmáticas de dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán, dependiendo del ensayo específico utilizado.

Los métodos específicos representan la alternativa frente a las pruebas de coagulación estándar empleadas para la cuantificación del efecto anticoagulante de la heparina y los AVK: el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA), el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de trombina (TT). Dichas pruebas se utilizan como ensayos globales para detectar desequilibrios subyacentes de los factores de coagulación y para ajustar los fármacos anticoagulantes. Sin embargo, no se consideran adecuadas para medir la actividad de los ACOD, debido a la falta de suficiente precisión para estimar las concentraciones de estos fármacos<sup>46, 47</sup>.

## 4.2. Beneficios y riesgos declarados

Se estima que la monitorización es innecesaria en la mayoría de pacientes que reciben ACOD, dado que las concentraciones de estos fármacos dependen directamente del aclaramiento renal y la interacción con otros fármacos<sup>6</sup>. Las dosis se ajustan según la edad, el peso, la función renal y la presencia de otras medicaciones prescritas.

Sin embargo, se considera que estas pruebas podrían ser de utilidad para el ajuste de dosis en determinadas situaciones clínicas (ver Tabla 5). Las primeras publicaciones que sugieren el posible beneficio de la cuantificación de los ACOD en situaciones especiales surgen alrededor del año 2013<sup>48, 49</sup>. Ya entonces se plantea la dicotomía entre la cuantificación como “monitorización” o como “medición puntual”, en el sentido de que la primera sería innecesaria y, la segunda, deseable. Esta discusión continúa en la actualidad<sup>50</sup>.

**Tabla 5. Posibles indicaciones para la cuantificación del nivel plasmático de los ACOD**

ESCENARIO CLÍNICO
Situaciones de urgencia: <ul style="list-style-type: none"><li>• Intervención quirúrgica urgente no demorarle</li><li>• Procedimiento invasivo urgente no demorarle</li><li>• Fibrinolisis en pacientes con ictus</li><li>• Complicaciones trombóticas</li><li>• Complicaciones hemorrágicas mayores</li></ul>

## ESCENARIO CLÍNICO

Situaciones no urgentes:

- Ajuste de dosis en pacientes con alguno de estos factores: edad avanzada, insuficiencia renal grave, pesos extremos.
- Antes de una intervención con alto riesgo de sangrado.
- En casos de posibles interacciones medicamentosas.

Adaptado de Douxfils et al., 2021<sup>51</sup>.

A finales del año 2015, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) realizó un llamamiento para que pacientes, profesionales clínicos y representantes de la industria manifestaran su interés acerca del rol de la medición farmacocinética y farmacodinámica en el uso de los ACOD<sup>52</sup>. Las distintas intervenciones pusieron de relieve la existencia de situaciones complejas en las que sería deseable disponer de una medida de cuantificación de estos fármacos, pero también los desafíos existentes debido, entre otros, a la falta de capacidad para establecer un rango terapéutico específico para los ACOD<sup>53</sup>. La compañía farmacéutica Daiichi Sankyo que ha desarrollado y comercializado varias de estas técnicas de cuantificación, coincidió con los clínicos en la necesidad de información precisa para abordar situaciones específicas y de emergencia.

Si bien los posibles beneficios de la tecnología están ampliamente reflejados en la literatura científica y otras publicaciones, la discusión acerca de los potenciales riesgos es prácticamente inexistente. Aunque no por ello estos riesgos deben considerarse insignificantes. Dado que uno de los escenarios de uso de las pruebas de cuantificación de ACOD son la cirugía y procedimientos de reperfusión urgentes, los riesgos se vuelven potencialmente graves. Si las pruebas no fueran capaces de discriminar adecuadamente a pacientes con concentraciones terapéuticas de ACOD, podrían darse las siguientes situaciones:

- En pacientes con una prueba falsamente negativa (concentración equivocadamente alta de ACOD):
  - Retrasos y cancelaciones innecesarias de intervenciones urgentes e indicadas, con la consecuente aparición de secuelas o muerte evitables.
  - Administraciones de agentes de reversión de la anticoagulación que, en los centros sanitarios que no disponen de agentes específicos (idarucizumab), podrían producir el efecto contrario al que se intenta evitar (trombosis).
- En pacientes con una prueba falsamente positiva (concentración equivocadamente baja de ACOD):
  - Práctica de intervenciones y procedimientos de alto riesgo en pacientes con riesgo aumentado de hemorragia; podrían

producirse hemorragias graves que, en caso de no resultar controlables, llevarían a secuelas o muerte evitables.

Fuera del ámbito de las urgencias clínicas, las consecuencias de un ajuste inadecuado de los ACOD basados en una medición errónea podrían darse en la aparición a largo plazo de los eventos que se intentan prevenir: TEV, ictus y embolia sistémica evitables. Si las pruebas no fueran lo suficientemente precisas, los pacientes que más gravemente se verían afectados serían los más vulnerables, por ejemplo, pacientes con deterioro de la función renal, edad avanzada y peso extremo.

#### 4.3. Regulación: licencias y autorizaciones

Al menos en lo que respecta a los ensayos anti-Xa, las pruebas están disponibles y comercializadas por varios proveedores y cuentan con marcado CE para su empleo en la Unión Europea<sup>48</sup>.

En España, a fecha de este informe, la cuantificación del nivel de ACOD en plasma está incluida en la cartera de servicios sanitarios del sistema de salud de Aragón<sup>54</sup>, únicamente en las unidades clínicas de hematología y hemoterapia del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) y el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (HCU). Su uso está restringido a situaciones de urgencia y/o situaciones excepcionales en las que no existe otra alternativa terapéutica para, en ambos casos, ayudar a la toma de decisiones terapéuticas determinadas para los pacientes, y basándose en un protocolo establecido para ello.

#### 4.4. Utilización

En España, la mayoría de centros sanitarios no disponen de test específicos validados para monitorizar la actividad anticoagulante de los ACOD<sup>6</sup>. No obstante, hay una cantidad considerable de centros que cuentan con reactivos similares a los empleados en los hospitales de Aragón. Entre ellos, se encuentran algunos grandes hospitales y hospitales de área en las comunidades de Madrid, Cataluña, Valencia, Asturias, Navarra, Castilla y León, Castilla-La Mancha, así como algunas áreas sanitarias de Galicia y Andalucía.

El ámbito de uso de esta tecnología corresponde a laboratorios clínicos a nivel hospitalario. En teoría, la mayoría de países de la Unión Europea disponen de los analizadores necesarios para implementar pruebas como los ensayos cromogénicos anti-Xa<sup>53</sup>.

# Objetivos

El objetivo de este Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias es analizar y sintetizar la evidencia científica disponible sobre la precisión analítica, utilidad clínica, seguridad y eficiencia de los métodos de laboratorio de cuantificación de ACOD en plasma.

Los objetivos específicos son:

- Evaluar la precisión analítica y exactitud de las mediciones de los ensayos cuantitativos y cromogénicos específicos.
- Evaluar la utilidad clínica de los ensayos, su capacidad para guiar la toma de decisiones clínicas como la dosificación y ajuste de ACOD y su impacto en los resultados clínicos.
- Analizar la seguridad de los ensayos, entendida como la posibilidad de efectos adversos asociados a la medición de concentraciones plasmáticas de ACOD.
- Evaluar la evidencia sobre eficiencia y relación coste-efectividad de los ensayos cuantitativos y cromogénicos específicos en comparación con otros métodos de medición de ACOD.

Este informe se dirige a las administraciones sanitarias y profesionales sanitarios. Desde la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación (CPAF) del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (SNS) se solicita su evaluación para la valoración de la actualización de Cartera de Servicios, así como a profesionales principalmente de especialidades médicas, quirúrgicas o de servicios centrales hospitalarios susceptibles de prestar atención sanitaria a la población diana incluida en el informe.



# Metodología

Los objetivos y la metodología del informe se recogieron en un protocolo previo a la realización de la evaluación, disponible en el marco de la RedETS.

## 1. Pregunta de investigación

Se formuló una pregunta de investigación amplia, estructurada en el formato PICO en los términos definidos en la Tabla 6.

**Tabla 6. Pregunta de investigación**

DESCRIPCIÓN	ALCANCE
<b>Población</b>	Pacientes que reciben anticoagulantes orales de acción directa para la prevención o tratamiento de enfermedades tromboembólicas.
<b>Intervención</b>	Métodos de cuantificación de laboratorio de concentraciones plasmáticas de ACOD, incluyendo los métodos cuantitativos y cromogénicos específicos: tiempo de trombina diluida (dTt), tiempo de ecarina y ensayos cromogénicos específicos (anti-IIa y anti-Xa).
<b>Comparadores</b>	<p><u>Para resultados de precisión diagnóstica:</u> pruebas estándar de referencia (cromatografía líquida-espectrometría de masas, calibradores específicos para ACOD).</p> <p><u>Para resultados de eficacia/efectividad clínica, seguridad y eficiencia:</u> práctica habitual sin el uso de ensayos de medición cuantitativa y específica basados en técnicas cromogénicas:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ajuste de dosis basado en la experiencia clínica del profesional en medicina y en la evaluación clínica del paciente, utilizando parámetros clínicos como la edad, el peso, la función renal, y la presencia de factores de riesgo de sangrado o de trombosis.</li><li>• Seguimiento de pruebas de hemostasia como el tiempo de protrombina (TP) o el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA), aunque estos no son pruebas específicas para la monitorización de ACOD y no permiten una medición directa de la concentración del fármaco en sangre.</li></ul>

DESCRIPCIÓN	ALCANCE
<b>Resultados</b>	<p><u>Eficacia/efectividad</u>: precisión analítica de los ensayos cuantitativos y cromogénicos específicos para los ACOD, incluyendo la exactitud y precisión de las mediciones. Utilidad clínica, capacidad para guiar la toma de decisiones y su impacto en los resultados clínicos: reducción de eventos tromboembólicos (por ejemplo, TVP, EP o ACV) y/o reducción de sangrado.</p> <p><u>Seguridad</u>: incidencia de eventos adversos (por ejemplo, sangrado, interacciones medicamentosas, reacciones alérgicas).</p> <p><u>Eficiencia</u>: uso de recursos necesarios para realizar las pruebas de dTT, tiempo de ecarina y ensayos cromogénicos en la monitorización de ACOD en comparación con las prácticas habituales. Coste-efectividad de las pruebas cuantitativas en la monitorización de ACOD en comparación con las prácticas habituales.</p>

## 2. Criterios de selección de estudios

La selección de estudios, primero a título y resumen y luego a texto completo, se llevó a cabo de acuerdo a los criterios definidos en la Tabla 7.

**Tabla 7. Criterios de selección de estudios**

	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
<b>Diseño de estudios</b>	<p><u>Para resultados de eficacia/efectividad y seguridad</u>: ensayos clínicos controlados<sup>a</sup> con o sin asignación aleatoria, estudios observacionales con grupo de comparación. Estudios observacionales sin grupo de comparación con tamaño muestral &gt; de 30 personas. En caso de localizar revisiones sistemáticas<sup>b</sup>, se extraen los estudios individuales.</p> <p><u>Eficiencia</u>: evaluaciones económicas completas o estudios de análisis del impacto presupuestario.</p>	Revisões no sistemáticas, estudios puramente descriptivos y estudios en animales.
<b>Tipo de publicación</b>	Artículos originales de investigación, guías de práctica clínica e informes de evaluación de tecnologías sanitarias.	Publicaciones sin resumen, presentación de resúmenes a congresos, editoriales, cartas al director o artículos de opinión.
<b>Población</b>	Pacientes de cualquier edad que reciben anticoagulantes orales de acción directa para la prevención o tratamiento de enfermedades tromboembólicas.	Pacientes con contraindicaciones o alergias conocidas a los ACOD, pacientes que requieran monitorización exclusiva de anticoagulantes orales de acción indirecta (por ejemplo, AVK), pacientes que no estén recibiendo tratamiento con ACOD.

	<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</b>	<b>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</b>
<b>Intervención</b>	Ensayos de medición cuantitativa y específica basados en cromogénesis para la determinación de concentraciones plasmáticas de ACOD, como dTT, tiempo de ecarina y ensayos anti-IIa o anti-Xa específicos para ACOD.	Otros métodos de medición de ACOD, como ensayos basados en amplificación y detección de ácidos nucleicos, métodos no cuantitativos o métodos no específicos para ACOD.
<b>Comparador</b>	<p><u>Para resultados de precisión diagnóstica:</u> comparación con cromatografía líquida-espectrometría de masas o calibradores específicos.</p> <p><u>Para resultados de eficacia/efectividad clínica, seguridad y eficiencia:</u> comparación con la práctica habitual de monitorización de ACOD sin el uso de pruebas de medición específica, basada en la evaluación clínica y la monitorización clínica estándar (por ejemplo, ajuste de dosis basado en la historia clínica, exámenes físicos, pruebas de coagulación globales no específicas, etc.).</p>	<p><u>Para resultados de precisión diagnóstica,</u> se excluye la comparación con marcadores indirectos de la coagulación o comparación entre sí de ensayos específicos para ACOD o con dTT. <u>Para resultados de eficacia/efectividad clínica, seguridad y eficiencia,</u> se excluyen estudios cuya comparación no sea la práctica habitual ni los marcadores indirectos de la coagulación, o bien no aporten información sobre la práctica empleada para la cuantificación de ACOD.</p>
<b>Medidas de resultado</b>	<p><u>Efectividad y seguridad:</u> precisión diagnóstica (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razón de verosimilitud y área bajo la curva ROC), utilidad clínica (capacidad para guiar la toma de decisiones, tiempo hasta resultados), su impacto en los resultados clínicos (reducción de eventos tromboembólicos, reintervención, mortalidad) y/o reducción de eventos adversos (p. ej. sangrado, anemia).</p> <p><u>Eficiencia:</u> Uso de recursos necesarios para realizar las pruebas de dTT, métodos basados en ecarina y ensayos cromogénicos (anti-IIa y anti-Xa), ratio coste-efectividad incremental (RCEI), ratio coste-utilidad incremental (RCUI), costes directos e indirectos, impacto presupuestario.</p>	<p>Se excluyen estudios que no muestren resultados de interés para la presente investigación o que no ofrezcan los datos necesarios para calcularlos.</p> <p><u>Para resultados de precisión,</u> no se incluyen los basados en la reproducibilidad ni el grado de acuerdo/concordancia o fiabilidad. Entre estos se consideran: el coeficiente de correlación (<math>r</math>) o determinación (<math>r^2</math>), coeficiente de variabilidad, coeficiente de correlación intraclass, límites de acuerdo Bland-Altman, comparación de medias o comparación de varianzas.</p>
<b>Idioma</b>	Publicaciones en español, inglés o francés.	No aplica.

	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Margen temporal	Desde enero de 2012 a marzo de 2024.	No aplica.

<sup>a</sup> Se consideran ensayos clínicos controlados los estudios experimentales, prospectivos y con un grupo control. Para ser considerados experimentales, los autores del estudio deben haber participado activamente en el proceso de intervención.

<sup>b</sup> Para su consideración como sistemática, una revisión debe realizar una búsqueda en más de una base de datos, indicar claramente los criterios de inclusión/exclusión y realizar una evaluación de la calidad de los estudios incluidos.

### 3. Búsqueda bibliográfica

Se realizaron búsquedas para recuperar estudios en los que se analizaran las técnicas para la cuantificación de ACOD en plasma. Las bases de datos consultadas fueron: PubMed/Medline, Embase, Web of Science, Cochrane, ECRI, GIN, GuíaSalud, HTA Database, Institute of Health Economics (IHE) y el Centre for Reviews and Dissemination (CRD) – NHS EED.

La estrategia de búsqueda se centró en términos de lenguaje controlado (MeSH y Emtree) y términos procedentes del lenguaje natural. La estrategia de búsqueda completa empleada para cada base de datos se presenta en el Anexo 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica.

El periodo de búsqueda abarcó desde enero de 2012 hasta la fecha en la que se realizó la búsqueda, que corresponde al 21 de septiembre de 2023. Posteriormente, se configuraron sistemas de alerta para que pudieran incorporarse artículos publicados posteriormente a la fecha de búsqueda. Las alertas se revisaron hasta marzo de 2024.

Se empleó el *software* EndNote, versión 20.3, para la gestión de todas las referencias bibliográficas recuperadas.

### 4. Selección de estudios

Localizados los estudios relacionados con la pregunta de investigación, se eliminaron aquellos resultados que aparecieron de forma duplicada. A continuación, dos técnicos seleccionaron por duplicado los estudios por título y resumen y seleccionaron para su lectura a texto completo aquellos que potencialmente pudieran responder a los objetivos del informe.

En la fase de selección por título y resumen, se realizaron las siguientes modificaciones al protocolo de revisión:

- La comparación, en el caso de estudios con resultados de precisión, se limitó al estándar de referencia: cromatografía líquida-espectrometría de masas o calibradores específicos.

- Los resultados de precisión se limitaron a la precisión diagnóstica, considerando en esta categoría únicamente los siguientes: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razón de verosimilitud y área bajo la curva ROC.

Establecidos estos criterios, se finalizó la fase de selección por título y resumen y se continuó con la lectura a texto completo, también realizada por duplicado. En ambas fases, un tercer técnico intervino en los casos de duda o conflicto en las decisiones de inclusión/exclusión de los estudios. La selección de los estudios recuperados por el sistema de alertas (septiembre 2023 – marzo 2024) se realizó por un solo técnico.

Para la selección de los estudios en la fase de título y resumen, se empleó el *software* Rayyan<sup>55</sup>. En la fase a texto completo, se empleó MS Excel.

## 5. Extracción de datos

Se extrajeron las principales características de los estudios (población, diseño, metodología, periodo de estudio, localización geográfica, etc.) y los resultados de interés para la evaluación en tablas de evidencia elaboradas y adaptadas a partir de la herramienta Fichas de Lectura Crítica 3.0<sup>56</sup> y en hojas de datos en MS Excel.

## 6. Evaluación de la calidad de los estudios

Para resultados de precisión diagnóstica, la calidad de los estudios (cohorte, transversales y análisis post-hoc) se valoró mediante el instrumento QUADAS-2<sup>57</sup>. Para el resto de resultados, la calidad de los estudios (cohorte, series de casos) se valoró mediante las Fichas de Lectura Crítica 3.0<sup>56</sup>.

## 7. Síntesis de los resultados

La síntesis de la evidencia se estableció y estructuró en función del tipo de resultados: 1) precisión diagnóstica de las técnicas; 2) utilidad clínica y seguridad; 3) eficiencia.

### 7.1. Precisión diagnóstica

Se describieron todos los resultados de interés encontrados y se realizó una síntesis cuantitativa de las variables de sensibilidad y especificidad mediante

el sistema *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (de aquí en adelante, GRADE).

La síntesis se desagrupó por fármaco ACOD y tipo de prueba (dT<sub>T</sub>, métodos basados en ecarina y ensayos cromogénicos).

Para la síntesis mediante esta metodología, se establecieron los siguientes criterios:

- Incluir los datos únicamente para el umbral diagnóstico de concentración plasmática de ACOD de 30 ng/ml, por ser este el umbral de seguridad para cirugía de alto riesgo de sangrado más bajo referido por los estudios, siendo además uno de los escenarios con mayor potencial de aparición de eventos adversos.
- En el caso de resultados para un mismo tipo de fármaco y prueba, basados en la misma muestra, pero informados tanto por estudios primarios como reanálisis/análisis post-hoc, incluir los resultados de los estudios primarios y descartar los de los segundos, por considerarse estos menos fiables.
- Utilizar los siguientes valores de probabilidad pre-test para la estimación de verdaderos positivos (VP), falsos negativos (FN), verdaderos negativos (VN) y falsos positivos (FP):
  - 5%: prevalencia estimada aproximada en un escenario de uso de las pruebas de rutina, basado en datos de pacientes con tratamiento de mantenimiento con ACOD<sup>58</sup>.
  - 15%: prevalencia asumida en un escenario intermedio, entre la monitorización rutinaria y un escenario medición de ACOD en contexto de urgencia.
  - 30%: prevalencia estimada aproximada en un escenario de uso de las pruebas de urgencia, basado en datos de pacientes con prescripción o sospecha de consumo de ACOD y necesidad de intervención urgente.
- Basar el juicio sobre inconsistencia de los resultados en la medida de heterogeneidad estadística  $I^2$  propuesta por Holling et al. (2018), ajustada por el tamaño muestral de los estudios<sup>59</sup>.

Para el metaanálisis, se consideraron las recomendaciones de Harrer et al. (2021)<sup>60</sup>, Barker et al. (2021)<sup>61</sup> y Schlattmann (2023)<sup>62</sup>. El análisis se realizó mediante el software R versión 4.2.2 (2022-10-31)<sup>63</sup>, empleando una aproximación basada en el modelo bivariante propuesto por Reitsma et al. (2005)<sup>64</sup>. La Tabla 8 muestra las librerías y principales funciones empleadas para la síntesis en este programa.

**Tabla 8. Librerías y funciones utilizadas para la síntesis**

LIBRERÍA	FUNCIÓN	PROPÓSITO
robvis <sup>65</sup> 0.3.0.900	rob_summary	Generar figura de riesgo de sesgo global.
	rob_traffic_light	Generar figura de riesgo de sesgo y aplicabilidad por estudio.
mada <sup>66</sup> 0.5.11	reitsma	Metaanálisis de sensibilidad y especificidad.
forestplotter <sup>67</sup> 1.1.1	forest	Generar diagrama de bosque.

La síntesis narrativa y el metaanálisis de sensibilidad y especificidad plantearon algunas limitaciones, que se resolvieron de la siguiente forma:

- Estudios que informaban de datos de precisión por encima del umbral de referencia para el diagnóstico (p. ej. >30 ng/ml) y estudios que informaban de datos por debajo del umbral (p. ej. <30 ng/ml): se tomó como referencia la precisión diagnóstica por debajo del umbral y se invirtió la sensibilidad y especificidad de los estudios que informaban por encima del umbral.
- Estudios que no informaban adecuadamente en el texto de la publicación del número de muestras con resultado positivo (prevalencia): según el caso, se realizó un examen visual de la información gráfica y recuento manual de las muestras positivas, se trasladó la proporción de pacientes con resultado positivo informada al total de las muestras, o se calculó el número de positivos despejando la ecuación del intervalo de confianza de sensibilidad a partir de los datos de los estudios.

El análisis del sesgo de publicación no se consideró factible debido a la escasez de estudios encontrados. Finalmente, con el fin de disponer de una medida global y comparable del rendimiento diagnóstico de las pruebas, y una vez sintetizados los resultados de sensibilidad y especificidad, se empleó una función *ad hoc* para calcular el índice de Youden<sup>68</sup> basada en la siguiente fórmula (siendo J el índice de Youden):

$$J = \text{Sensibilidad} + \text{Especificidad} - 1$$

Dicha fórmula se aplicó a la estimación puntual de la sensibilidad y especificidad, así como a los rangos del intervalo de confianza de estos valores.

## 7.2. Utilidad clínica y seguridad

Para estos resultados, a falta de estudios sin grupo de comparación, no se consideró factible el empleo de la metodología GRADE y se realizó únicamente una síntesis cualitativa.

## 7.3. Eficiencia

En el caso de la eficiencia, no se encontró evidencia que cumpliera los criterios de selección.

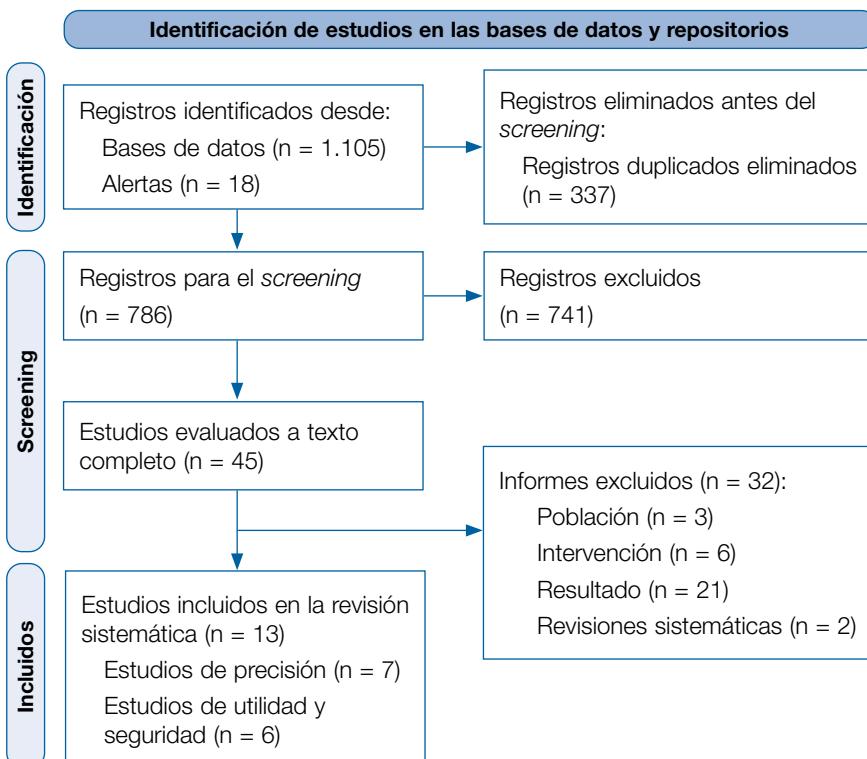
# Resultados

## 1. Resultados de la búsqueda bibliográfica

Se recuperaron 1.105 referencias procedentes de búsquedas iniciales en bases de datos. Estas búsquedas generaron 18 nuevas referencias durante el transcurso de la evaluación a través de los sistemas de alertas. Del total de referencias recuperadas, se conservaron 786 tras eliminar resultados duplicados. Estas fueron examinadas por título y resumen, seleccionándose 45 publicaciones para su lectura a texto completo. De estas 45, dos fueron revisiones sistemáticas<sup>69,70</sup> en las que no se identificaron publicaciones adicionales que cumplieran los criterios de selección.

Tras la lectura a texto completo, se seleccionaron 13 estudios que cumplieron los criterios (ver Figura 1). En el Anexo 2. Tabla de publicaciones excluidas, se detallan los trabajos excluidos y los motivos de exclusión.

**Figura 1. Diagrama de flujo de estudios incluidos y excluidos**



En base a los desenlaces analizados por los estudios, siete de las publicaciones seleccionadas fueron empleadas para informar sobre la precisión diagnóstica de las técnicas de cuantificación de ACOD en plasma<sup>58, 71-76</sup>. Seis estudios sirvieron para el análisis de la utilidad clínica y seguridad de estas técnicas<sup>77-82</sup>.

## 2. Precisión diagnóstica de las técnicas

### 2.1. Características de los estudios incluidos

En el Anexo 3. Tablas de síntesis de los estudios incluidos, pueden consultarse las características detalladas de cada estudio. A continuación, se describen sus características de forma general.

#### 2.1.1. Diseño y descripción de la población

Se seleccionaron 7 estudios<sup>58, 71-76</sup>. Estos incluyeron un estudio transversal<sup>58</sup>, tres estudios de cohortes prospectivas<sup>74-76</sup>, y tres análisis post-hoc basados en cohortes prospectivas<sup>71-73</sup>. Entre los análisis post-hoc, dos estudios incluyeron participantes que ya aparecen en los estudios de cohorte revisados y solo uno aporta datos no publicados previamente.

Todos los estudios incluidos se realizaron en población en tratamiento con ACOD para la prevención secundaria de eventos tromboembólicos. Cuatro estudios incluyeron exclusivamente a pacientes en tratamiento con dabigatrán<sup>58, 71, 73, 76</sup>. Tres estudios incluyeron una combinación de pacientes en tratamiento con dabigatrán, rivaroxabán o apixabán. De estos últimos, solo uno analizó los datos de pacientes con los tres tipos de fármacos<sup>72</sup>, mientras que otro analizó a pacientes en tratamiento con dabigatrán o rivaroxabán<sup>74</sup> y otro solo analizó los datos de pacientes con rivaroxabán<sup>75</sup>. No se identificaron estudios de investigación sobre técnicas de cuantificación de edoxabán que cumplieran con los criterios de inclusión definidos.

La mayoría de estudios fueron llevados a cabo en Alemania<sup>58, 72-76</sup>, excepto un estudio que fue realizado en Canadá<sup>71</sup>. La media del tamaño muestral de los estudios fue de 58 participantes ( $DE \pm 20$ ). Todos los estudios tuvieron un tamaño muestral inferior a 100 personas. Seis estudios aportaron datos sociodemográficos y sobre las características clínicas basales de las muestras de estudio. La Tabla 9 muestra un resumen de estas características.

**Tabla 9. Características de los y las pacientes incluidos en los estudios de precisión diagnóstica**

ESTUDIO	POBLACIÓN	N.º (% HOMBRES)	EDAD, AÑOS (MEDIA O MEDIANA $\pm$ DE)	IMC, Kg/m <sup>2</sup> (media; DE)	FUNCIÓN RENAL		TRATAMIENTO CON ANTIAGREGANTES (%)
					CREATININA, mg/dl (media; DE)	CLCr, ml/min (media; DE)	
Boonen et al. 2017 <sup>58</sup>	Dabigatráñ	n = 40 (70%)	68 ± 6	n.d. <sup>**</sup>	0,83 ± 0,4	n.d.	0%
Ebner et al. 2015 <sup>75</sup>	Dabigatráñ, rivaroxabán, apixabán				n = 60		
	Rivaroxabán	n = 20 (55%)	64 ± 16	26 ± 5	0,82 ± 0,2	n.d.	45%
Ebner et al. 2017 <sup>74</sup>	Dabigatráñ, rivaroxabán, apixabán				n = 68		
	Dabigatráñ inicio	n = 20 (60%)	70 ± 13	28 ± 7	0,9 ± 0,3	n.d.	40%
	Dabigatráñ mantenimiento	n = 8 (50%)	64 ± 1	30 ± 5	1,0 ± 0,2	n.d.	13%
	Rivaroxabán	n = 20 (65%)	69 ± 14	27 ± 6	0,9 ± 0,3	n.d.	45%
Ebner et al. 2018 <sup>72</sup>	Dabigatráñ, rivaroxabán, apixabán				n = 96		
	Dabigatráñ	n = 34 (50%)	74 ± 14	27 ± 6	0,69 ± 0,15	n.d.	27%
	Rivaroxabán	n = 32 (57%)	69 ± 15	27 ± 6	0,69 ± 0,15	n.d.	50%
	Apixabán	n = 30 (53%)	75 ± 13	25 ± 4	0,76 ± 0,38	n.d.	47%
Härtig et al. 2019 <sup>73</sup>	Dabigatráñ	n = 50 (46%)	71 ± 4	27 ± 5	0,9 ± 0,2	n.d.	n.d.
Härtig et al. 2021 <sup>76</sup>	Dabigatráñ	n = 40 (53%)	67 ± 14	27 ± 4	0,8 ± 0,2	n.d.	58%
Jaffer et al. 2017 <sup>71</sup>	Dabigatráñ	n = 50 (73%)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

n.d. = no descrito

\*Número de pacientes incluidas en el análisis sobre las que se aportan datos sociodemográficos y clínicos basales.

\*\*Tener IMC > 30 era un criterio de exclusión de este estudio, pero no se describe la media de IMC de la muestra.

Las investigaciones que aportaron datos sociodemográficos incluyeron a población mixta, siendo el porcentaje de mujeres y hombres cercano al 50%, salvo en el estudio de Boonen et al. 2017<sup>58</sup>, que incluyó un 70% de población masculina. La media de edad de las participantes se situó entre los 64 y 75 años. Los estudios incluyeron a pacientes sin obesidad (media de IMC < 30 kg/m<sup>2</sup>) y con función renal dentro de la normalidad (según las medidas de creatinina sérica o aclaramiento de creatinina).

Otra característica relevante de la población es la concentración de ACOD presente en las muestras extraídas a los participantes, medida por la prueba *gold standard* (ver Tabla 10). La mediana de la concentración de dabigatrán varió entre 28 ng/ml (IQR 10 a 67) y 197,2 ng/ml (IQR no descrito). La mediana de concentración de rivaroxabán osciló entre 99,3 ng/ml (IQR 26 a 184) y 102 ng/ml (IQR 34 a 189). Por último, la mediana de concentración de apixabán se encontró alrededor de 54 ng/ml (IQR 35 a 95).

**Tabla 10. Concentración de ACOD de los y las pacientes incluidos en los estudios**

ESTUDIO	FÁRMACO	MEDIANA (ng/ml)	RANGO INTERCUARTÍLICO (ng/ml)
Boonen et al. 2017 <sup>58</sup>	Dabigatrán	Mínima: 67,6	n.d.
		A las 2h: 197,2	n.d.
		A las 4h: 145,9	n.d.
Ebner et al. 2015 <sup>75</sup>	Rivaroxabán	102,1	38,5 a 188,4
Ebner et al. 2017 <sup>74</sup>	Dabigatrán	29,0	10,7 a 72,3
	Rivaroxabán	99,3	25,7 a 184,3
Ebner et al. 2018 <sup>72</sup>	Dabigatrán	28	10 a 67
	Rivaroxabán	102	34 a 189
	Apixabán	54	35 a 95
Härtig et al. 2019 <sup>69</sup>	Dabigatrán	n.d.	n.d.
Härtig et al. 2019 <sup>73</sup>	Dabigatrán	n.d.	0 a 275
Härtig et al. 2021 <sup>76</sup>	Dabigatrán	n.d.	n.d.

n.d.: no descrito.

## 2.1.2. Intervención y comparadores

Únicamente tres de los estudios tuvieron como objetivo principal determinar la precisión diagnóstica de las técnicas de cuantificación de ACOD en plasma. Estos corresponden a los análisis post-hoc de Ebner et al. 2018<sup>72</sup>, Härtig et al. 2019<sup>73</sup> y Jaffer et al. 2017<sup>71</sup>.

El estudio transversal de Boonen et al. 2017<sup>58</sup> tuvo como objetivo principal relacionar las concentraciones de dabigatránn en plasma con la actividad funcional de dicho fármaco.

Por su parte, las tres cohortes prospectivas de Ebner et al. 2015<sup>75</sup>, Ebner et al. 2017<sup>74</sup> y Härtig et al. 2021<sup>76</sup>, tuvieron como objetivo principal determinar la precisión diagnóstica de pruebas de detección de ACOD de tipo *point of care* (POC), siendo la precisión de las pruebas de interés para la presente evaluación un objetivo secundario.

Los estudios analizaron la precisión diagnóstica de una variedad de técnicas de cuantificación de ACOD. En todos los estudios incluidos, se compararon estas técnicas con el *gold standard* establecido para dicho propósito: la cromatografía líquida-espectrometría de masas (UPLC-MS/MS). La Tabla 11 recoge el resumen de las pruebas evaluadas en cada estudio y su comparador.

**Tabla 11. Resumen de pruebas y comparadores incluidos en cada estudio de precisión**

ESTUDIO	FÁRMACO	PRUEBA	COMPARADOR
Boonen et al. 2017 <sup>58</sup>	Dabigatránn	– dTT: HTI – Métodos basados en ecarina: ECA Stago®	UPLC-MS/MS
Ebner et al. 2015 <sup>75</sup>	Rivaroxabán	– Ensayos cromogénicos anti-Xa: Chromogenix COAMATIC® Heparin Test	UPLC-MS/MS
Ebner et al. 2017 <sup>74</sup>	Dabigatránn	– dTT: HTI	UPLC-MS/MS
	Rivaroxabán	– Ensayos cromogénicos anti-Xa: Chromogenix COAMATIC® Heparin test	UPLC-MS/MS
Ebner et al. 2018 <sup>72</sup>	Dabigatránn	– dTT: HTI – Ensayos cromogénicos anti-IIa: BDTI – Métodos basados en ecarina: ECA Stago®	UPLC-MS/MS
	Rivaroxabán	– Ensayos cromogénicos anti-Xa: Chromogenix COAMATIC® Heparin test	UPLC-MS/MS
	Apixabán	– Ensayos cromogénicos anti-Xa: Chromogenix COAMATIC® Heparin test	UPLC-MS/MS

ESTUDIO	FÁRMACO	PRUEBA	COMPARADOR
Härtig et al. 2019 <sup>73</sup>	Dabigatrán	<ul style="list-style-type: none"> <li>– dTT: HTI</li> <li>– Ensayos cromogénicos anti-IIa: BDTI, BDTI-low y DTI Innovator®</li> <li>– Métodos basados en ecarina: ECA Stago®</li> </ul>	UPLC-MS/MS
Härtig et al. 2021 <sup>76</sup>	Dabigatrán	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ensayos cromogénicos anti-IIa: BDTI</li> <li>– Métodos basados en ecarina: STA®-ECA II</li> </ul>	UPLC-MS/MS
Jaffer et al. 2017 <sup>71</sup>	Dabigatrán	<ul style="list-style-type: none"> <li>– dTT: HTI</li> <li>– Métodos basados en ecarina: STA®-ECA-II</li> </ul>	UPLC-MS/MS

Respecto a las pruebas para la cuantificación de dabigatrán, cinco estudios evaluaron la precisión de las pruebas de dTT<sup>58, 71-74</sup> y también cinco la de los métodos basados en ecarina<sup>58, 71-73, 76</sup>. Tres investigaciones evaluaron ensayos cromogénicos anti-IIa<sup>72, 73, 76</sup>. Los estudios incluyeron un solo tipo de prueba de dTT (HTI), dos tipos de métodos basados en ecarina (ECA Stago® y STA®-ECA-II) y tres tipos de ensayos cromogénicos anti-IIa (BDTI, BDTI-low y DTI Innovator®).

Tres estudios evaluaron pruebas para la cuantificación de rivaroxabán y apixabán<sup>72, 74, 75</sup>. Estas investigaciones evaluaron la precisión de un solo tipo de ensayo cromogénico anti-Xa, el test Chromogenix COAMATIC® Heparin test.

### 2.1.3. Descripción de la intervención

Las pruebas de interés en este informe se realizaron siguiendo un procedimiento desarrollado de la misma forma en la mayoría de los estudios incluidos. Se tomó una muestra de sangre por venopunción a cada participante en distintos momentos: en el caso de dabigatrán y apixabán, se tomaron muestras antes de la toma del fármaco, a la media hora, y a 1, 2, 8 y 12 horas después de la toma; en el caso de rivaroxabán, se tomaron muestras antes de la toma, a la media hora, y a 1, 2, 8 y 24 horas después de la toma.

Las muestras se recogieron en tubos citratados, centrifugándose inmediatamente después. En el empleo de los ensayos cromogénicos anti-Xa, el análisis del plasma citratado resultante se realizó al momento. Para el resto de pruebas, las muestras restantes se congelaron a -80°C hasta su análisis.

mediante dTT, ensayos cromogénicos anti-IIa, métodos basados en ecarina y UPLC-MS/MS.

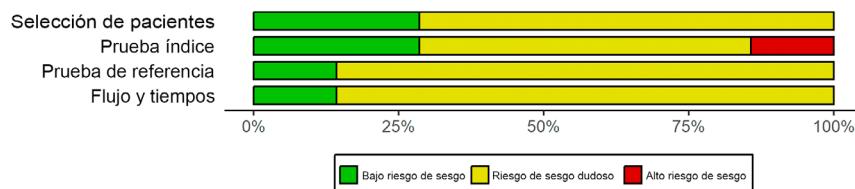
Algunos estudios incluidos presentaron excepciones en la implementación de este procedimiento. En Boonen et al. 2017<sup>58</sup>, se tomaron muestras antes de la toma, a las 2 y a las 4 horas tras la toma de dabigatrán y, en Jaffer et al. 2017<sup>71</sup>, la sangre se recogió mediante venopunción en el momento de la concentración pico ( $2,5 \pm 10\text{min}$ ) y valle ( $13,3 \pm 4,7\text{h}$ ) de dabigatrán.

Otra excepción se presenta en el diseño de Härtig et al. 2019<sup>73</sup>, donde se realizó un análisis post-hoc de tres cohortes previas. En la investigación, se emplearon muestras congeladas de los tres estudios previos, que se descongelaron para ser analizadas mediante HTI, BDTI, BDTI-low, DTI Innovator®, ECA Stago® y UPLC-MS/MS. Previamente a la realización de las pruebas, se comprobó la estabilidad de las concentraciones de dabigatrán en el plasma citratado (para más información, consultar el Anexo 3. Tablas de extracción de datos de los estudios de precisión diagnóstica).

#### 2.1.4. Calidad de la evidencia

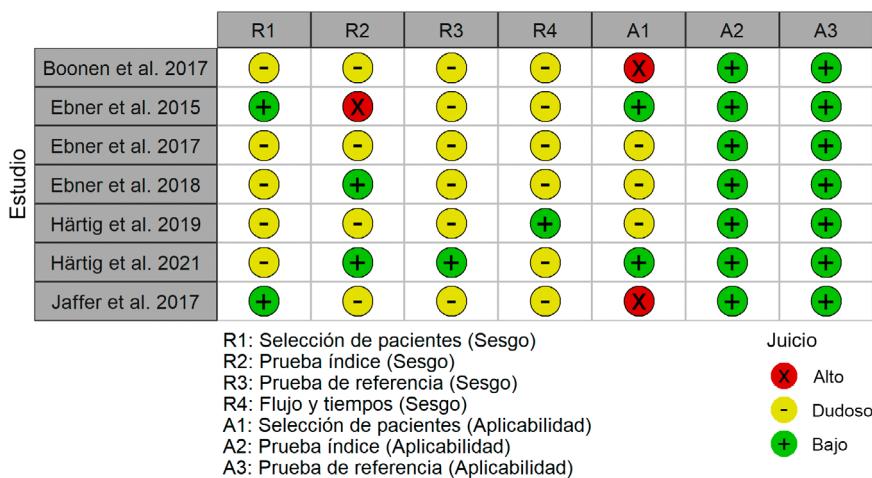
La mayoría de los estudios incluidos presentó un riesgo de sesgo incierto debido a la falta de información presentada en las publicaciones analizadas. La Figura 2 muestra los resultados de la evaluación del riesgo de sesgo con la herramienta QUADAS-2.

**Figura 2. Riesgo de sesgo global de los estudios de precisión (QUADAS-2)**



Ninguno de los estudios obtuvo una valoración de bajo riesgo en todas las áreas evaluadas en la herramienta QUADAS-2. Los dominios más afectados por la falta de información necesaria para juzgar la calidad metodológica fueron: la selección de los pacientes, la prueba de referencia y el flujo y tiempos de las pruebas. La Figura 3 muestra los resultados detallados de la evaluación del riesgo de sesgo y aplicabilidad con esta herramienta para cada estudio.

**Figura 3. Riesgo de sesgo y aplicabilidad de los estudios de precisión (QUADAS-2)**



Con respecto a la selección de pacientes, la mayoría de los estudios no explicitó la naturaleza de la muestra (consecutiva, aleatoria, etc.), excepto Ebner et al. 2015<sup>75</sup>, que seleccionaron una muestra de pacientes consecutivas, y Jaffer et al. 2017<sup>71</sup>, que analizaron pacientes seleccionados de forma aleatoria de una cohorte previa, cuya selección de participantes fue consecutiva. Todos los estudios describieron en detalle los criterios de inclusión y exclusión, siendo adecuados y aplicables a la práctica clínica.

En relación a la prueba índice, solo Ebner et al. 2018<sup>72</sup> y Härtig et al. 2021<sup>76</sup> presentaron información respecto al adecuado cegamiento para la interpretación de las pruebas índice. Ebner et al. 2015<sup>75</sup> cegaron la interpretación de resultados de las pruebas de interés para los resultados de una prueba de detección de dabigatrán de tipo *point of care*, refiriendo las autoras que este cegamiento era parcial.

La prueba de referencia utilizada en los estudios es la UPLC-MS/MS. Solo Härtig et al. 2021<sup>76</sup> recogen explícitamente en el texto de su artículo que el resultado de esta prueba se interpretó bajo cegamiento de los resultados de las pruebas índice, sin presentarse información en el resto de estudios sobre este aspecto.

En cuanto al flujo y tiempos, Härtig et al. 2019<sup>73</sup> aplicaron la prueba índice y control a todas las muestras incluidas en el estudio, sin presentar el artículo de dicha investigación un flujograma de pacientes. El resto de estudios incluidos no recoge explícitamente si la prueba índice y el comparador se aplicaron a todas las muestras.

La aplicabilidad de los estudios con respecto a la pregunta de revisión es adecuada en la mayoría de casos. Únicamente Boonen et al. 2017<sup>58</sup> y Jaffer et al. 2017<sup>71</sup> plantean problemas serios que afectan a su aplicabilidad; en el primer caso, el estudio incluyó en su muestra un 70% de pacientes varones; en el segundo caso, no se disponía de información sobre los datos sociodemográficos de sus participantes.

Por otra parte, la mediana de concentración de dabigatrán de las muestras evaluadas en algunos estudios plantean algunas dudas sobre su aplicabilidad. Estas concentraciones son inferiores a 30 ng/mL en Ebner et al. 2017<sup>74</sup> y Ebner et al. 2018<sup>72</sup> (ver Tabla 10). Esto hace que los resultados de precisión diagnóstica puedan extrapolarse a poblaciones con concentraciones de fármacos similares, pero no asegura que las pruebas clasifiquen y discriminen adecuadamente muestras con mayores concentraciones de fármaco.

Härtig et al. 2019<sup>73</sup> no informan sobre las concentraciones medianas de dabigatrán de las muestras incluidas en sus estudios, pero sí ofrecen representaciones gráficas de las mismas, donde se observa que la mayor parte de las mediciones se encontraban por debajo del umbral de 30 ng/ml. Por tanto, de nuevo este factor limita la validez externa del estudio.

## 2.2. Resultados clínicos

Fueron identificados estudios relevantes sobre técnicas de laboratorio para la cuantificación de dabigatrán, rivaroxabán y apixabán. No fue localizado ningún estudio referente a edoxabán que cumpliera con los criterios de inclusión.

A continuación, se presentan los resultados de precisión diagnóstica obtenidos a partir de los estudios incluidos. Estos se muestran desagregados por fármaco y tipo de prueba empleada para cuantificarlos. En cada apartado se presenta el perfil de evidencia GRADE para cada una de las pruebas de interés.

**Tabla 12. Síntesis de los resultados de precisión diagnóstica de los estudios analizados mediante GRADE**

FÁRMACO	PRUEBA ÍNDICE	SENSIBILIDAD (IC95%)	ESPECIFICIDAD (IC95%)	ÍNDICE DE YOUND (IC95%)
Dabigatrán	dTT	88,2% (46,7 a 98,5)	91,5% (83,6 a 95,8)	0,75 (0,41 a 0,90)
	Ensayos cromogénicos anti-IIa	100% (95,3 a 100)	74,1% (66,0 a 80,9)	0,74 (0,61 a 0,81)
	Métodos basados en ecarina	96,2% (90,4 a 98,6)	91,7% (85,6 a 95,3)	0,87 (0,80 a 0,92)

FÁRMACO	PRUEBA INDICE	SENSIBILIDAD (IC95%)	ESPECIFICIDAD (IC95%)	ÍNDICE DE YOUDEN (IC95%)
Rivaroxabán	Ensayos cromogénicos anti-Xa	97,8% (88,7 a 99,6)	97,2% (90,4 a 99,2)	0,95 (0,79 a 0,99)
Apixabán	Ensayos cromogénicos anti-Xa	98,5 (91,0 a 99,9)	73,8% (63,6 a 82,6)	0,71 (0,47 a 0,81)

Resultados de precisión diagnóstica estableciendo como criterio de positividad de las pruebas una concentración plasmática del fármaco <30 ng/ml (umbral de seguridad para la realización de cirugía de emergencia con alto riesgo de sangrado).

## 2.2.1. Precisión diagnóstica de las técnicas de cuantificación de dabigatrán en plasma

Se obtuvieron resultados sobre la precisión diagnóstica de tres tipos de pruebas: dTT, ensayos cromogénicos anti-IIa y métodos basados en ecarina.

### 2.2.1.1. Tiempo de trombina diluido (dTT) para cuantificación de dabigatrán

La precisión diagnóstica de las pruebas de tipo dTT se evaluó en cinco de los siete estudios incluidos<sup>58, 71-74</sup>. Los estudios evaluaron un solo tipo de prueba de dTT (HTI, Hemoclot® thrombin inhibitor). Los parámetros de precisión de la prueba se calcularon empleando dos umbrales de concentración plasmática de dabigatrán: 30 ng/ml (umbral seguro para cirugía) y 50 ng/ml (umbral seguro para trombolisis). Los resultados completos de precisión diagnóstica de las pruebas de tipo dTT se muestran en la Tabla 13.

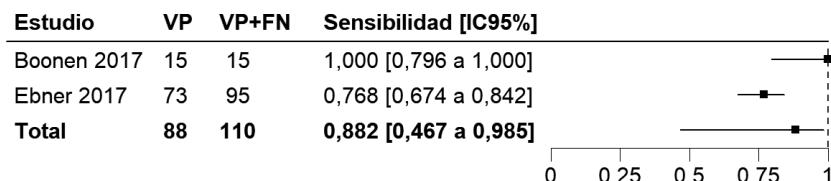
Los cinco estudios ofrecieron datos de precisión diagnóstica para el umbral de 30 ng/ml. La sensibilidad se situó en un rango entre el 72,7% y el 100%, mientras que la especificidad osciló entre el 78,2% y el 98,9%. Dos estudios informaron sobre los valores predictivos<sup>72, 73</sup>; el Valor Predictivo Positivo (VPP) se situó en un rango entre el 80% y el 93%; el rango del Valor Predictivo Negativo (VPN) estuvo entre el 80% y el 92,3%. Solo un estudio calculó el valor del área bajo la curva (AUC), siendo del 0,94<sup>73</sup>.

Cuatro estudios<sup>71-74</sup> presentaron datos de precisión diagnóstica para el umbral de 50 ng/ml. La sensibilidad se situó en un rango entre el 86,2% y el 90%, mientras que la especificidad varió entre el 83,3% y el 98,8%. Dos estudios informaron sobre los valores predictivos<sup>72, 73</sup>; el VPP estuvo en un rango entre el 71,4% y el 96%; el VPN varió entre el 72% y el 95,6%. El valor del AUC fue del 0,96 de acuerdo a un estudio<sup>73</sup>.

Dos estudios cumplieron criterios para la síntesis cuantitativa mediante el sistema GRADE<sup>58, 74</sup>. Se calcularon los resultados agrupados de ambos estudios. Para la detección de concentraciones de dabigatrán <30 ng/ml, la sensibilidad fue del 88,2% (IC95% 46,7 a 98,5) y la especificidad fue del 91,5% (IC95% 83,6 a 95,8); no se observó heterogeneidad estadística importante ( $I^2 = 3,6$  a 6,6%). La Figura 4 representa los resultados del metaanálisis. El índice de Youden del dTT fue de 0,75 (IC95% 0,41 a 0,90). En un escenario de uso del dTT en un contexto de urgencia, por cada 100 pacientes testados, estos resultados se traducirían en 26 Verdaderos Positivos (VP) (de 14 a 30), 4 Falsos Negativos (FN) (de 0 a 16), 64 Verdaderos Negativos (VN) (de 59 a 67) y 6 Falsos Positivos (FP) (de 3 a 11).

La certeza de la evidencia para los resultados de sensibilidad y especificidad de las pruebas de dTT para la cuantificación de dabigatrán fue muy baja. Esto se debe a la presencia de riesgo de sesgo serio en ambos estudios, la presencia de evidencia indirecta y la imprecisión de los resultados (muy seria para la sensibilidad y seria para la especificidad). Los resultados detallados y los juicios acerca de la certeza de la evidencia pueden consultarse en el Anexo 5. Perfiles de evidencia GRADE de los resultados clínicos de precisión diagnóstica.

**Figura 4. Metaanálisis de precisión diagnóstica del dTT para cuantificación de dabigatrán (<30 ng/ml)**



**Tabla 13. Resultados de precisión diagnóstica del dTT para cuantificación de dabigatrán**

AUTOR Y AÑO	FÁRMACO	PRUEBA ÍNDICE	PRUEBA DE REFERENCIA	MOMENTO DE TOMA DE MUESTRAS	UMBRAL	S (%; IC95%)	E (%; IC95%)	VPP (%; IC95%)	VPN (%; IC95%)	AUC; IC95%
Boonen 2017 <sup>58</sup>	Dabigatrán	HTI	UPLC-MS/MS	0, 2, 4h	<30 ng/ml	100	89	n.d.	n.d.	n.d.
Ebner 2017 <sup>74</sup>	Dabigatrán	HTI	UPLC-MS/MS	0, 0,5, 1, 2, 8, 12h	<30 ng/ml	77	95	n.d.	n.d.	n.d.
		HTI	UPLC-MS/MS	0, 0,5, 1, 2, 8, 12h	<50 ng/ml	82	84	n.d.	n.d.	n.d.
Ebner 2018 <sup>72</sup>	Dabigatrán	HTI	UPLC-MS/MS	0, 0,5, 1, 2, 8, 12h	>30 ng/ml	93 (84,5 a 97,1)	78,2 (68,2 a 85,9)	80 (70,6 a 87,1)	92,3 (83,4 a 96,8)	n.d.
		HTI	UPLC-MS/MS	0, 0,5, 1, 2, 8, 12h	>50 ng/ml	86,2 (74,1 a 93,4)	83,3 (75,2 a 89,3)	71,4 (59,2 a 81,2)	95,6 (85,5 a 96,5)	n.d.
Härtig 2019 <sup>73</sup>	Dabigatrán	HTI	UPLC-MS/MS	0, 0,5, 1, 2, 8, 12h	<30 ng/ml	86 (81 a 91)	89 (83 a 95)	93	80	0,94
		HTI	UPLC-MS/MS	0, 0,5, 1, 2, 8, 12h	<50 ng/ml	90 (86 a 94)	86 (76 a 93)	96	72	0,96
Jaffer 2017 <sup>71</sup>	Dabigatrán	HTI	UPLC-MS/MS	2,5 y 13,3 ± 4,7h	<30 ng/ml	72,7	98,9	n.d.	n.d.	n.d.
		HTI	UPLC-MS/MS	2,5 y 13,3 ± 4,7h	<50 ng/ml	85	98,8	n.d.	n.d.	n.d.

AUC: Área bajo la curva ROC; E: Especificidad; n.d.: no descrito; S: Sensibilidad; VPN: Valor predictivo negativo; VPP: Valor predictivo positivo.

## 2.2.1.2. Ensayos cromogénicos anti-IIa para cuantificación de dabigatrán

Los ensayos cromogénicos específicos anti-IIa son pruebas de laboratorio diseñadas para medir la actividad de la trombina en muestras de plasma. La precisión diagnóstica de los ensayos cromogénicos anti-IIa se evaluó en tres de los siete estudios incluidos<sup>72, 73, 76</sup>. Los estudios evaluaron tres tipos de ensayos: BDTI (*Biophen® direct thrombin inhibitor assay*), BDTI-low y DTI Innovator® (*Direct thrombin inhibitor*). Los parámetros de precisión de las pruebas se calcularon empleando dos umbrales de concentración plasmática de dabigatrán: 30 ng/ml (umbral seguro para cirugía) y 50 ng/ml (umbral seguro para trombolisis). Un estudio presentó además resultados de la prueba BDTI para otros umbrales, correspondientes al punto de corte ideal de la curva ROC (0 ng/ml, 16 ng/ml y 28 ng/ml). Los resultados completos de precisión diagnóstica de las pruebas de tipo dTT se muestran en la Tabla 14.

Los tres estudios ofrecieron datos de precisión diagnóstica de la prueba BDTI para el umbral de 30 ng/ml. La sensibilidad se situó en un rango entre el 74,1% y el 99%, mientras que la especificidad osciló entre el 82% y el 100%. El VPP varió entre el 90% y el 100%. El VPN se situó entre el 72,4% y el 99%. Dos estudios calcularon el valor del AUC<sup>73, 76</sup>, situándose en un rango entre el 0,96 y el 0,97. Para el umbral de 50 ng/ml, los resultados fueron: S = rango entre 69,8% y 97%; E = rango entre 77% y 97,2%; VPP = rango entre 88,7% y 94,4%; VPN = rango entre 82,8% y 91,2%; AUC = rango entre 0,96 y 0,99.

Un estudio<sup>73</sup> evaluó la precisión diagnóstica de BDTI-low para el umbral de 30 ng/ml. La sensibilidad fue del 87% (IC95% 83 a 92), mientras que la especificidad fue del 95% (IC95% 90 a 99). El VPP fue del 96% y el VPN del 82%. El AUC fue del 0,98. Para el umbral de 50 ng/ml, los resultados fueron: S = 92% (IC95% 87 a 95); E = 97% (IC95% 90 a 99); VPP = 99%; VPN = 77%; AUC = 0,99.

De igual forma, solo un estudio evaluó la precisión diagnóstica de DTI Innovator®<sup>73</sup>. Para el umbral de 30 ng/ml, la sensibilidad fue del 98% (IC95% 96 a 100) y la especificidad del 92% (IC95% 85 a 96). El VPP fue del 94%, mientras que el VPN del 96%. El AUC fue del 0,99. Para el umbral de 50 ng/ml, los resultados fueron: S = 97% (IC95% 94 a 99); E = 94% (IC95% 88 a 100); VPP = 98%; VPN = 90%; AUC = 0,99.

Un estudio cumplió criterios para la síntesis cuantitativa mediante el sistema GRADE<sup>76</sup>. Para la detección de concentraciones de dabigatrán <30 ng/ml, la sensibilidad fue del 100% (IC95% 95,3 a 100,0). La especificidad fue del 74,1% (IC95% 66,0 a 80,9). El índice de Youden fue de 0,74 (IC95%

0,61 a 0,81). En un escenario de uso de los ensayos cromogénicos anti-IIa en un contexto de urgencia, por cada 100 pacientes testados, estos resultados se traducirían en 30 VP (de 29 a 30), 0 FN (de 0 a 1), 52 VN (de 46 a 57) y 18 FP (13 a 24).

La certeza de la evidencia para los resultados de precisión diagnóstica de los ensayos cromogénicos para la cuantificación de dabigatran fue moderada para la sensibilidad y baja para la especificidad. Esto se debe a la presencia de riesgo de sesgo serio en el estudio analizado y la imprecisión de los resultados (sería para la especificidad, aunque aceptable para la sensibilidad). Los resultados detallados y los juicios acerca de la certeza de la evidencia pueden consultarse en el Anexo 5. Perfiles de evidencia GRADE de los resultados clínicos de precisión diagnóstica.

**Tabla 14. Resultados de precisión diagnóstica de los ensayos cromogénicos anti-IIa para cuantificación de dabigatrán**

AUTOR Y AÑO	FÁRMACO	PRUEBA ÍNDICE	PRUEBA DE REFERENCIA	MOMENTO DE TOMA DE MUESTRAS	UMBRAL	S (%; IC95%)	E (%; IC95%)	VPP (%; IC95%)	VPN (%; IC95%)	AUC; IC95%
Ebner 2018 <sup>72</sup>	Dabigatráñ	BDTI	UPLC-MS/MS	0, 0,5, 1, 2, 8, 12h	>30 ng/mL	90,7 (82,0 a 95,6)	98,9 (93,2 a 99,9)	98,7 (92,2 a 99,9)	91,9 (84,2 a 96,2)	n.d.
		BDTI	UPLC-MS/MS	0, 0,5, 1, 2, 8, 12h	>50 ng/mL	81,0 (68,2 a 89,7)	95,0 (89,0 a 98,0)	88,7 (76,3 a 95,3)	91,2 (84,4 a 95,3)	n.d.
Härtig 2019 <sup>73</sup>	Dabigatráñ	BDTI	UPLC-MS/MS	0, 0,5, 1, 2, 8, 12h	<30 ng/mL	99 (98 a 100)	82 (75 a 89)	90	99	0,97
		BDTI	UPLC-MS/MS	0, 0,5, 1, 2, 8, 12h	<50 ng/mL	97 (94 a 99)	77 (66 a 86)	94	90	0,99
		BDTI-low	UPLC-MS/MS	0, 0,5, 1, 2, 8, 12h	<30 ng/mL	87 (83 a 92)	95 (90 a 99)	96	82	0,98
		BDTI-low	UPLC-MS/MS	0, 0,5, 1, 2, 8, 12h	<50 ng/mL	92 (87 a 95)	97 (90 a 99)	99	77	0,99
		DTI Innovator®	UPLC-MS/MS	0, 0,5, 1, 2, 8, 12h	<30 ng/mL	98 (96 a 100)	92 (85 a 96)	94	96	0,99
		DTI Innovator®	UPLC-MS/MS	0, 0,5, 1, 2, 8, 12h	<50 ng/mL	97 (94 a 99)	94 (88 a 100)	98	90	1
Härtig 2021 <sup>76</sup>	Dabigatráñ	BDTI	UPLC-MS/MS	0, 0,5, 1, 2, 8, 12h	0 ng/mL	95,1 (89,8 a 97,8)	82,5 (73,1 a 89,2)	88,9 (82,5 a 93,2)	92,0 (83,6 a 96,4)	n.d.
		BDTI	UPLC-MS/MS	0, 0,5, 1, 2, 8, 12h	>30 ng/mL	74,1 (66,0 a 80,9)	100 (95,3 a 100)	100 (95,6 a 100)	72,4 (63,9 a 79,6)	0,96 (0,94 a 0,98)
		BDTI	UPLC-MS/MS	0, 0,5, 1, 2, 8, 12h	>16 ng/mL	96,9 (90,5 a 99,2)	75,7 (67,7 a 82,3)	72,7 (63,9 a 80,0)	97,3 (91,8 a 99,3)	n.d.
		BDTI	UPLC-MS/MS	0, 0,5, 1, 2, 8, 12h	>50 ng/mL	69,8 (59,4 a 78,5)	97,2 (92,6 a 99,1)	94,4 (85,5 a 98,2)	82,8 (76,1 a 88,0)	0,96 (0,94 a 0,98)
		BDTI	UPLC-MS/MS	0, 0,5, 1, 2, 8, 12h	>28 ng/mL	95,1 (89,8 a 97,8)	96,9 (90,6 a 99,2)	97,8 (93,3 a 99,4)	93,1 (85,8 a 96,9)	n.d.

AUC: Área bajo la curva ROC; E: Especificidad; n.d.: no descrito; S: Sensibilidad; VPN: Valor predictivo negativo; VPP: Valor predictivo positivo.

### **2.2.1.3. Métodos basados en ecarina para cuantificación de dabigatrá**

La precisión diagnóstica de los métodos basados en ecarina se evaluó en cinco de los siete estudios incluidos<sup>58, 71-73, 76</sup>. Los estudios evaluaron dos tipos de pruebas: ECA Stago® y STA®-ECA-II. Los parámetros de precisión de las pruebas se calcularon empleando dos umbrales de concentración plasmática de dabigatrá: 30 ng/ml (umbral seguro para cirugía) y 50 ng/ml (umbral seguro para trombolisis). Los resultados completos de precisión diagnóstica de las pruebas de tipo dTT se muestran en la Tabla 15.

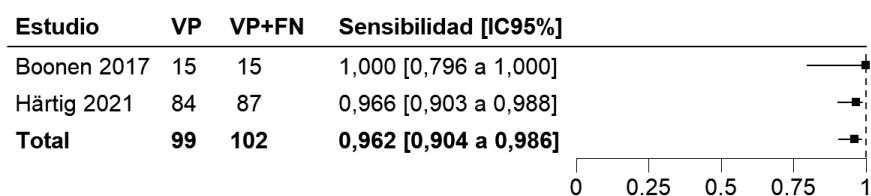
Los cinco estudios ofrecieron datos de precisión diagnóstica de la prueba ECA Stago® para el umbral de 30 ng/ml. La sensibilidad se situó en un rango entre el 97% y el 100%, mientras que la especificidad osciló entre el 89% y el 96%. Dos estudios informaron sobre los valores predictivos<sup>72, 73</sup>; el VPP se situó en un rango entre el 94,4% y el 98%; el rango del VPN varió entre el 95% y el 97,6%. Solo un estudio calculó el valor del AUC<sup>73</sup>, siendo del 0,99. Dos estudios<sup>72, 73</sup> ofrecieron estos resultados para el umbral de 50 ng/ml, excepto para el AUC, que fue calculado por un solo estudio<sup>73</sup>. Los resultados fueron: S = rango entre 95% y 100%; E = rango entre 90,8% y 99%; VPP = rango entre 84,1% y 100%; VPN = rango entre 84% y 100%; AUC = 0,996.

También los cinco estudios evaluaron la precisión diagnóstica de la prueba STA®-ECA-II. Para el umbral de 30 ng/ml, la sensibilidad se situó en un rango entre el 90,9% y el 94,4%, mientras que la especificidad varió entre el 96,6% y el 96,9%. Un estudio informó sobre los valores predictivos<sup>76</sup>; el VPP fue del 97,8% (IC95%: 93,3 a 99,4); el VPN fue del 92,2% (IC95% 84,7 a 96,3). Solo un estudio calculó el valor del AUC<sup>76</sup>, siendo del 0,99. Para el umbral de 50 ng/ml, los resultados fueron: S (2 estudios) = rango entre 94,4% y 100%; E (2 estudios) = rango entre 82,8% y 96,3%; VPP (1 estudio) = 68,4% (IC95% 59,8 a 75,9); VPN (1 estudio) = 97,1% (IC95% 91,2 a 99,3); AUC (1 estudio) = 0,99.

Dos estudios cumplieron criterios para la síntesis cuantitativa mediante el sistema GRADE<sup>58, 76</sup>. Se calcularon los resultados agrupados de ambos estudios. Para la detección de niveles de dabigatrá <30 ng/ml, la sensibilidad fue del 96,2% (IC95% 90,4 a 98,6) y la especificidad fue del 91,7% (IC95% 85,6 a 95,3); no se observó heterogeneidad estadística importante ( $I^2 = 0$  a 0%). La Figura 5 representa los resultados del metaanálisis. El índice de Youden fue de 0,87 (IC95% 0,80 a 0,92). En un escenario de uso de los métodos basados en ecarina en un contexto de urgencia, por cada 100 pacientes testados, estos resultados se traducirían en 29 VP (de 27 a 30), 1 FN (de 0 a 3), 64 VN (de 60 a 67) y 6 FP (de 3 a 10).

La certeza de la evidencia para los resultados de precisión diagnóstica de los métodos basados en ecarina para la cuantificación de dabigatrán fue baja para la sensibilidad y muy baja para la especificidad. Esto se debe a la presencia de riesgo de sesgo serio en ambos estudios, la presencia de evidencia indirecta y la imprecisión de los resultados (sería para la especificidad, aunque aceptable para la sensibilidad). Los resultados detallados y los juicios acerca de la certeza de la evidencia pueden consultarse en el Anexo 5. Perfiles de evidencia GRADE de los resultados clínicos de precisión diagnóstica.

**Figura 5. Metaanálisis de precisión diagnóstica de los métodos basados en ecarina para cuantificación de dabigatrán (<30 ng/ml)**



**Tabla 15. Resultados de precisión diagnóstica de los métodos basados en ecarina para cuantificación de dabigatrán**

AUTOR Y AÑO	FÁRMACO	PRUEBA ÍNDICE	PRUEBA DE REFERENCIA	MOMENTO DE TOMA DE MUESTRAS	UMBRAL	S (%; IC95%)	E (%; IC95%)	VPP (%; IC95%)	VPN (%; IC95%)	ROC AUC; IC95%
Boonen 2017 <sup>58</sup>	Dabigatrán	ECA Stago®	UPLC-MS/MS	0, 2, 4h	<30 ng/mL	100	89	n.d.	n.d.	n.d.
Ebner 2018 <sup>72b</sup>	Dabigatrán	ECA Stago®	UPLC-MS/MS	0, 0,5, 1, 2, 8, 12h	>30 ng/mL	97,7 (91,1 a 99,6)	94,3 (86,5 a 97,9)	94,4 (86,8 a 97,9)	97,6 (90,9 a 99,6)	n.d.
		ECA Stago®	UPLC-MS/MS	0, 0,5, 1, 2, 8, 12h	>50 ng/mL	100 (92,2 a 1 00)	90,8 (83,8 a 95,1)	84,1 (72,8 a 91,4)	100 (95,7 a 100)	n.d.
Härtig 2019 <sup>73</sup>	Dabigatrán	ECA Stago®	UPLC-MS/MS	0, 0,5, 1, 2, 8, 12h	<30 ng/mL	97 (94 a 99)	96 (93 a 100)	98	95	0,990
		ECA Stago®	UPLC-MS/MS	0, 0,5, 1, 2, 8, 12h	<50 ng/mL	95 (91 a 97)	99 (92 a 100)	100	84	0,996
Härtig 2021 <sup>76</sup>	Dabigatrán	STA®-ECA-II	UPLC-MS/MS	0, 0,5, 1, 2, 8, 12h	>30 ng/mL	94,4 (88,9 a 97,3)	96,9 (90,6 a 99,2)	97,8 (93,3 a 99,4)	92,2 (84,7 a 96,3)	0,99 (0,99 a 1)
		STA®-ECA-II	UPLC-MS/MS	0, 0,5, 1, 2, 8, 12h	>50 ng/mL	94,4 (85,5 a 98,2)	82,8 (76,1 a 88,0)	68,4 (59,8 a 75,9)	97,1 (91,2 a 99,3)	0,99 (0,99 a 1)
Jaffer 2017 <sup>71</sup>	Dabigatrán	STA®-ECA-II	UPLC-MS/MS	2.5 y 13.3 +/- 4.7h	<30 ng/mL	90,9	96,6	n.d.	n.d.	n.d.
		STA®-ECA-II	UPLC-MS/MS	2.5 y 13.3 +/- 4.7h	<50 ng/mL	100	96,3	n.d.	n.d.	n.d.

AUC: Área bajo la curva ROC; E: Especificidad; n.d.: no descrito; S: Sensibilidad; VPN: Valor predictivo negativo; VPP: Valor predictivo positivo.

## 2.2.2. Precisión diagnóstica de las técnicas de cuantificación de rivaroxabán en plasma

Se obtuvieron resultados sobre la precisión diagnóstica de los ensayos cromogénicos anti-Xa.

### 2.2.2.1. Ensayos cromogénicos anti-Xa para cuantificación de rivaroxabán

La precisión diagnóstica de los ensayos cromogénicos anti-Xa se evaluó en tres de los siete estudios incluidos<sup>72, 74, 75</sup>. Los estudios evaluaron un solo tipo de ensayo: Chromogenix COAMATIC® Heparin Test (CCHT). Los parámetros de precisión de las pruebas se calcularon empleando tres umbrales de concentración plasmática de rivaroxabán: 30 ng/ml (umbral seguro para cirugía, trombolisis y reversión en caso de hemorragia intracranal según Ebner et al. 2018<sup>72</sup>), 32 ng/ml (punto ideal de la curva ROC según Ebner et al. 2015<sup>75</sup>), 50 ng/ml (umbral seguro para reversión en caso de hemorragias de menor gravedad según Ebner et al. 2018<sup>72</sup>) y 100 ng/ml (umbral seguro para trombolisis según Ebner et al. 2015<sup>75</sup>). Los resultados completos de precisión diagnóstica de los ensayos cromogénicos se muestran en la Tabla 16.

Dos de los tres estudios<sup>72, 74</sup> ofrecieron datos de precisión diagnóstica del ensayo CCHT para el umbral de 30 ng/ml. La sensibilidad se situó en un rango entre el 98 y el 98,2%, mientras que la especificidad osciló entre el 97,1 y el 99%. Un estudio informó sobre los valores predictivos<sup>72</sup>; el VPP fue del 99,1% (IC95% 94,4 a 100); el VPN fue del 94,3% (IC95% 79,4 a 99,0). Ninguno de los estudios recogió el valor del AUC para este umbral.

Solo de uno de los estudios<sup>72</sup> ofreció datos de precisión diagnóstica para el umbral de 50 ng/ml. La sensibilidad fue del 96,0% (IC95% 89,5 a 98,7), mientras que la especificidad fue del 97,8% (IC95% 87,0 a 99,0). El VPP fue del 99,0% (IC95% 93,6 a 99,9); el VPN fue del 91,8% (IC95% 79,5 a 97,4). Tampoco se recogió el valor del AUC para este umbral.

Dos estudios<sup>74, 75</sup> ofrecieron datos para el umbral de 100 ng/ml. En ambos, la estimación puntual de la sensibilidad fue del 97%, mientras que la especificidad se situó en un rango entre el 92 y el 94%. Ninguno de los estudios recogió resultados de los valores predictivos. Uno de los estudios<sup>75</sup> estimó un AUC de 0,99.

Un estudio cumplió criterios para la síntesis cuantitativa mediante el sistema GRADE<sup>74</sup>. Para la detección de concentraciones de rivaroxabán <30 ng/ml, la sensibilidad fue del 97,8% (IC95% 88,7 a 99,6). La especificidad fue del 97,2% (IC95% 90,4 a 99,2). El índice de Youden fue de 0,95

(IC95% 0,79 a 0,99). En un escenario de uso de los ensayos cromogénicos anti-Xa en un contexto de urgencia, por cada 100 pacientes testados, estos resultados se traducirían en 29 VP (27 a 30), 1 FN (0 a 3), 68 VN (63 a 69) y 2 FP (1 a 7).

La certeza de la evidencia para los resultados de precisión diagnóstica de los ensayos cromogénicos para la cuantificación de rivaroxabán fue muy baja para la sensibilidad y baja para la especificidad. Esto se debe a la presencia de riesgo de sesgo serio en el estudio analizado y la imprecisión de los resultados (sería para la sensibilidad, aunque aceptable para la especificidad). Los resultados detallados y los juicios acerca de la certeza de la evidencia pueden consultarse en el Anexo 5. Perfiles de evidencia GRADE de los resultados clínicos de precisión diagnóstica.

### 2.2.3. Precisión diagnóstica de las técnicas de cuantificación de apixabán en plasma

Se obtuvieron resultados sobre la precisión diagnóstica de los ensayos cromogénicos anti-Xa.

#### 2.2.3.1. Ensayos cromogénicos anti-Xa para cuantificación de apixabán

La precisión diagnóstica de los ensayos cromogénicos anti-Xa se evaluó en un único estudio de los siete incluidos<sup>72</sup>. Como en el caso de rivaroxabán, el estudio analizó el ensayo Chromogenix COAMATIC® Heparin Test (CCHT). Los parámetros de precisión de las pruebas se calcularon empleando dos umbrales de concentración plasmática de apixabán: 30 ng/ml (umbral seguro para cirugía) y 50 ng/ml (umbral seguro para trombolisis). Los resultados completos de precisión diagnóstica de los ensayos cromogénicos se muestran en la Tabla 17.

Para el umbral de 30 ng/ml, la sensibilidad del ensayo CCHT fue del 73,8% (IC95% 65,1 a 81,0), mientras que la especificidad fue del 96,8% (IC95% 81,5 a 99,8). El VPP fue del 98,9% (IC95% 93,3 a 99,9) y el VPN del 47,6% (IC95% 35,0 a 60,5). El estudio no calculó el valor del AUC.

Para el umbral de 50 ng/ml, la sensibilidad del ensayo CCHT fue del 74,2% (IC95% 63,6% a 82,6), mientras que la especificidad fue del 98,5% (IC95% 91,0 a 99,9). El VPP fue del 98,5% (IC95% 90,9 a 99,9) y el VPN del 74,4% (IC95% 64,0 a 82,8). De igual manera, no se recoge el valor del AUC para este umbral.

El estudio cumplió criterios para la síntesis mediante el sistema GRADE. Este informaba originalmente de los resultados por encima de

los umbrales definidos ( $>30$  ng/ml y  $>50$  ng/ml). Así, centrando el análisis en la capacidad para detectar niveles de dabigatrán  $<30$  ng/ml, la sensibilidad fue del 96,8% (IC95% 81,5 a 99,8) y la especificidad fue del 73,8% (IC95% 65,1 a 81,0). El índice de Youden de acuerdo a estos resultados fue de 0,71 (IC95% 0,47 a 0,81). En un escenario de uso de los ensayos cromogénicos anti-Xa en un contexto de urgencia, por cada 100 pacientes testados, se obtendrían 29 VP (24 a 30), 1 FN (0 a 6), 52 VN (46 a 57) y 18 FP (13 a 24).

La certeza de la evidencia para los resultados de sensibilidad y especificidad de los ensayos cromogénicos anti-Xa para la cuantificación de apixabán fue muy baja. Esto se debe a la presencia de riesgo de sesgo serio en el estudio analizado, la presencia de evidencia indirecta y la imprecisión de los resultados. Los resultados detallados y los juicios acerca de la certeza de la evidencia pueden consultarse en el Anexo 5. Perfiles de evidencia GRADE de los resultados clínicos de precisión diagnóstica.

**Tabla 16. Resultados de precisión diagnóstica de los ensayos cromogénicos anti-Xa para cuantificación de rivaroxabán**

AUTOR Y AÑO	FÁRMACO	PRUEBA ÍNDICE	PRUEBA DE REFERENCIA	MOMENTO DE TOMA DE MUESTRAS	UMBRAL	S (%; IC95%)	E (%; IC95%)	VPP (%; IC95%)	VPN (%; IC95%)	ROC AUC; IC95%
Ebner 2015 <sup>75</sup>	Rivaroxabán	CCHT	UPLC-MS/MS	0, 0,5, 1, 2, 8, 24h	<30 ng/mL	98 (86 a 100)	97 (90 a 100)	n.d.	n.d.	0,98
		CCHT	UPLC-MS/MS	0, 0,5, 1, 2, 8, 24h	<100 ng/mL	97 (89 a 99)	94 (82 a 98)	n.d.	n.d.	0,99
Ebner 2017 <sup>74</sup>	Rivaroxabán	CCHT	UPLC-MS/MS	0, 0,5, 1, 2, 8, 24h	<30 ng/mL	98	99	n.d.	n.d.	n.d.
		CCHT	UPLC-MS/MS	0, 0,5, 1, 2, 8, 24h	<100 ng/mL	97	92	n.d.	n.d.	n.d.
Ebner 2018 <sup>72</sup>	Rivaroxabán	CCHT	UPLC-MS/MS	0, 0,5, 1, 2, 8, 24h	>30 ng/mL	98,2 (93,1-99,7)	97,1 (82,9-99,8)	99,1 (94,4-100)	94,3 (79,4-99,0)	n.d.
		CCHT	UPLC-MS/MS	0, 0,5, 1, 2, 8, 24h	>50 ng/mL	96,0 (89,5 a 98,7)	97,8 (87,0 a 99,9)	99,0 (93,6 a 99,9)	91,8 (79,5 a 97,4)	n.d.

**Tabla 17. Resultados de precision diagnóstica de los ensayos cromogénicos anti-Xa para cuantificación de apixabán**

AUTOR Y AÑO	FÁRMACO	PRUEBA ÍNDICE	PRUEBA DE REFERENCIA	MOMENTO DE TOMA DE MUESTRAS	UMBRAL	S (%; IC95%)	E (%; IC95%)	VPP (%; IC95%)	VPN (%; IC95%)	ROC AUC; IC95%
Ebner 2018 <sup>72</sup>	Apixabán	CCHT	UPLC-MS/MS	0, 0,5, 1, 2, 8, 12h	>30 ng/mL	73,8 (65,1 a 81,0)	96,8 (81,5 a 99,8)	98,9 (93,3 a 99,9)	47,6 (35,0 a 60,5)	n.d.
Ebner 2018 <sup>72</sup>	Apixabán	CCHT	UPLC-MS/MS	0, 0,5, 1, 2, 8, 12h	>50 ng/mL	74,2 (63,6 a 82,6)	98,5 (91,0 a 99,9)	98,5 (90,9 a 99,9)	74,4 (64,0 a 82,8)	n.d.

AUC: Área bajo la curva ROC; E: Especificidad; n.d.: no descrito; S: Sensibilidad; VPN: Valor predictivo negativo; VPP: Valor predictivo positivo.

### 3. Utilidad clínica y seguridad

#### 3.1. Características de los estudios incluidos

##### 3.1.1. Diseño y descripción de la población

Se seleccionaron 6 estudios<sup>77-82</sup>. Estos incluyeron cinco series de casos<sup>77-80, 82</sup> basadas en la revisión de la historia clínica de los sujetos a estudio, con objetivos puramente descriptivos. El estudio restante tuvo un diseño de cohortes retrospectivas<sup>81</sup>, basado en pacientes sometidos a cirugía. En este último estudio, se evaluó la relación entre los niveles plasmáticos preoperatorios de ACOD y los eventos en el periodo perioperatorio, sobre todo relacionados con la hemostasia (hemorragias y trombosis); se compararon estos resultados con los de pacientes en los que no se realizó pruebas de cuantificación de ACOD.

Todos los estudios incluidos se realizaron en población en tratamiento con ACOD a la que se le realizó una prueba de cuantificación en plasma, salvo en la cohorte de Stretton et al. 2023<sup>81</sup>, en la que se incluyeron también pacientes que no fueron sometidos a estas pruebas como grupo de comparación. En el Anexo 4. Tablas de extracción de datos de los estudios de utilidad clínica y seguridad, pueden consultarse las características detalladas de cada estudio.

De los seis estudios incluidos, tres estuvieron basados en subgrupos concretos de población en tratamiento con ACOD. Marsch et al. 2019<sup>80</sup> incluyeron a pacientes con sospecha de ictus y tratamiento con ACOD, que posteriormente fueron sometidos a trombolisis intravenosa o endarterectomía cuando se confirmó el diagnóstico. Stretton et al. 2023<sup>81</sup> estudiaron a una cohorte de pacientes quirúrgicos en tratamiento con ACOD. Suzuki et al. 2020<sup>79</sup> siguieron a un grupo de pacientes mayores de 75 años, con fibrilación auricular no valvular, en prevención secundaria de eventos tromboembólicos.

Los estudios fueron llevados a cabo en Alemania<sup>80</sup>, Australia<sup>81</sup>, Dinamarca<sup>78</sup>, los Estados Unidos<sup>77, 82</sup> y Japón<sup>79</sup>. El tamaño muestral fue superior al de los estudios de precisión diagnóstica, con una media entre los estudios de 439 participantes ( $DE \pm 448$ ). Todos los estudios aportaron datos socio-demográficos de su población, aunque de forma variable. La Tabla 18 muestra un resumen de estas características.

**Tabla 18. Características de los y las pacientes incluidos en los estudios de utilidad y seguridad**

ESTUDIO	POBLACIÓN	N.º (% HOMBRES)	EDAD, AÑOS (MEDIA O MEDIANA; RANGO O DE)	CREATININA, mg/dl (media; DE)
Gu et al. 2019 <sup>77</sup>	Pacientes en tratamiento con dabigatrán, rivaroxabán o apixabán que se sometieron a una prueba de cuantificación de ACOD	96 (56%)	66 (19 a 95)	n.d.*
Marsch et al. 2019 <sup>80</sup>	Pacientes con sospecha de ictus en tratamiento con dabigatrán, rivaroxabán, apixabán o edoxabán que se sometieron a una prueba de cuantificación de ACOD	261 (46,6%)	80 (74 a 85)	n.d.
Stretton et al. 2023 <sup>81</sup>	Pacientes quirúrgicos en tratamiento con dabigatrán, rivaroxabán, apixabán o ACOD desconocido que se sometieron a una prueba de cuantificación de ACOD	232 (52,2%)	77 (11,5)	92,8 (60,5)
	Pacientes quirúrgicos en tratamiento con dabigatrán, rivaroxabán, apixabán o ACOD desconocido que no se sometieron a una prueba de cuantificación de ACOD	833 (59,9%)	72,7 (13,5)	90,2 (42,0)
Suzuki et al. 2020 <sup>79</sup>	Pacientes con fibrilación auricular no valvular en tratamiento con apixabán que se sometieron a una prueba de cuantificación de ACOD	943 (54,5%)	81,7 (4,6)	100 (30)
Winther- Larsen et al. 2019 <sup>78</sup>	Pacientes en tratamiento con dabigatrán, rivaroxabán o apixabán que se sometieron a una prueba de cuantificación de ACOD	234 (59%)	75 (69-82)	n.d.**
Wright et al. 2017 <sup>82</sup>	Pacientes en tratamiento con rivaroxabán o apixabán que se sometieron a una prueba de cuantificación de ACOD	32 (50%)	Rivaroxabán: 63 (21-87) Apixabán: 46,5 (26-81)	n.d.

n.d. = no descrito.

\* En el artículo refieren que el 22% de las participantes tenían una creatinina ≤30ml/min.

\*\*El artículo recoge que el 20% de las participantes tenían un filtrado glomerular <30ml/min/1.73m<sup>2</sup>.

Todas las investigaciones incluyeron a población mixta, siendo el porcentaje de hombres y mujeres cercano al 50%. La media de edad de las participantes fue muy dispar entre los estudios, encontrándose entre 46,5 años en el estudio de Wright et al. 2017<sup>82</sup> y hasta 81,7 años en Suzuki et al. 2020<sup>79</sup> (siendo un criterio de inclusión en este último una edad  $\geq 75$  años). Las poblaciones a estudio estaban compuestas mayoritariamente por sujetos con función renal conservada (medida por creatinina sérica o filtrado glomerular), aunque no se dispone de datos sobre esta variable en el estudio de Marsch et al. 2019<sup>80</sup> ni en el de Wright et al. 2017<sup>82</sup>. Dos estudios aportaron datos sobre el IMC de los sujetos, encontrándose la mayoría de personas en situación de normopeso.

Merece la pena destacar que, en el estudio de Stretton et al. 2023<sup>81</sup>, los pacientes del grupo de intervención (prueba de cuantificación de ACOD) eran más mayores que los pacientes del grupo control (ninguna prueba de cuantificación de ACOD) y fueron sometidos más frecuentemente a cirugías urgentes y con mayor riesgo de sangrado asociado. Además, tomaban con mayor frecuencia antiagregantes plaquetarios y tenían mayor prevalencia de disfunción hepática.

### 3.1.2. Intervención y comparadores

Cada estudio incluyó distintas pruebas de interés para nuestra evaluación y a poblaciones en tratamiento con distintos fármacos. La Tabla 19 muestra un resumen de los fármacos y pruebas de cuantificación de ACOD incluidas.

Respecto a las pruebas para la cuantificación de dabigatrán, solo se describieron resultados de utilidad clínica y seguridad para las pruebas de dTT, que se emplearon en cuatro de los seis estudios<sup>77, 78, 80, 81</sup>. En cuanto a los ACOD que inhiben el factor Xa (rivaroxabán, apixabán y edoxabán), se describieron resultados para los ensayos cromogénicos anti-Xa, que estuvieron presentes en los seis estudios incluidos.

**Tabla 19. Resumen de pruebas y comparadores incluidos en cada estudio de utilidad y seguridad**

ESTUDIO	FÁRMACO	PRUEBA	COMPARADOR	
Gu et al. 2019 <sup>77</sup>	Dabigatrán	dTT	-	
	Rivaroxabán	Ensayo cromogénico anti-Xa		
	Apixabán			
Marsch et al. 2019 <sup>80</sup>	Dabigatrán	dTT: HYPHEN BioMed®	-	
	Rivaroxabán	Ensayo cromogénico anti-Xa: STA® Liquid Anti-Xa		
	Apixabán			
	Edoxabán			

ESTUDIO	FÁRMACO	PRUEBA	COMPARADOR	
Stretton et al. 2023 <sup>81</sup>	Dabigatráñ	dTT: HTI	Población en tratamiento con ACOD en la que no se realizó ninguna prueba de cuantificación en plasma	
	Rivaroxabán	Ensayo cromogénico anti-Xa: Stago®		
	Apixabán			
Suzuki et al. 2020 <sup>79</sup>	Apixabán	Ensayo cromogénico anti-Xa: Stago®	-	
Winther-Larsen et al. 2019	Dabigatráñ	dTT: HTI	-	
	Rivaroxabán	Ensayo cromogénico anti-Xa: HYPHEN BioMed®		
	Apixabán			
Wright et al. 2017 <sup>82</sup>	Rivaroxabán	Ensayo cromogénico anti-Xa: STA® Liquid anti-Xa	-	
	Apixabán			

Solo el estudio de Stretton et al. 2023<sup>81</sup> incluyó una comparación basada en la ausencia de pruebas de cuantificación de ACOD. Sin embargo, no especifica de qué manera se realiza habitualmente el manejo en estos casos. A juzgar por la población (pacientes quirúrgicos) y las consideraciones preliminares del estudio, puede asumirse que la práctica habitual se basó en el tiempo desde la última toma del fármaco (cuando resultaba conocida), la valoración preoperatoria del paciente (síntomas, pruebas complementarias, características sociodemográficas, comorbilidades y tratamientos activos) y la valoración del riesgo de sangrado asociado a la cirugía.

### 3.1.3. Descripción de la intervención

En general, la descripción sobre la forma en la que las pruebas de interés se aplicaron en estos estudios se describe con menor detalle que en el caso de los estudios de precisión diagnóstica. El estudio de Gu et al. 2019<sup>77</sup> informa de momentos distintos para la toma de muestras, según si la intención consistía en determinar los niveles pico del fármaco (obesidad, sospecha de malabsorción), los niveles valle (preoperatorio, insuficiencia renal) o cualquier tipo de niveles (emergencias).

No se puede garantizar que en el resto de estudios se hiciera esta consideración a la hora de extraer las muestras de sangre para cuantificación. Concretamente, en el estudio de Stretton et al. 2023<sup>81</sup> se refiere que los tiempos para la toma de muestras no se encontraban estandarizados. Por lo demás, algunos estudios mencionan el uso de los calibradores o los reactivos concretos empleados para el procesamiento de las muestras en el laborato-

rio, o simplemente refieren que las pruebas se emplearon de acuerdo a las instrucciones de los proveedores.

En cuanto a la interpretación de las concentraciones de fármaco determinadas por las pruebas, solo el estudio de Marsch et al. 2019<sup>80</sup> presenta un protocolo de actuación específico, aplicado al manejo de pacientes con sospecha de ictus isquémico. Dicho protocolo especificaba tres umbrales de decisión basados en los niveles de ACOD observados: <50 ng/ml para realizar de forma segura la trombolisis, >100 ng/ml para excluir el tratamiento trombolítico y entre 50 y 100 ng/ml para realizar la trombolisis solo tras una valoración individualizada, en casos graves y sin tratamiento alternativo. En Winther-Larsen et al. 2019<sup>78</sup> se informa de que umbrales como 35 ng/ml para dabigatrán y 25 ng/ml para rivaroxabán y apixabán fueron determinantes para decidir cuándo aplicar o contraindiciar la trombolisis, postponer un procedimiento, administrar un antídoto o ajustar la dosis del fármaco.

En general, en el resto de estudios citan las distintas guías de práctica clínica existentes, en algunos casos acompañadas de varios umbrales de decisión, pero también mencionan la falta de directrices claras para interpretar los resultados de las pruebas. Algunos estudios establecen límites entre lo que consideraron niveles bajos y niveles altos de ACOD, pero no explican cómo esta categorización afectó a la toma de decisiones.

En Suzuki et al. 2020<sup>79</sup>, la clasificación de concentraciones altas y bajas se estableció durante la fase de análisis de los datos con la intención de establecer dos grupos con posibles diferencias en cuanto a pronóstico y se basó únicamente en la mediana de las concentraciones de la muestra de estudio. El estudio no presenta evidencia de cómo la cuantificación de ACOD influyó en la toma de decisiones.

### 3.1.4. Calidad de la evidencia

De los seis estudios incluidos, cuatro presentaron una calidad metodológica media<sup>77-80, 82</sup> y dos presentaron una calidad baja<sup>77, 81</sup>, debido principalmente a limitaciones en el apartado de métodos. La Tabla 20 muestra los resultados de la evaluación de la calidad con la herramienta FLC 3.0.

**Tabla 20. Calidad de los estudios de utilidad clínica y seguridad (FLC 3.0)**

ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CONFLICTOS DE INTERÉS	VALIDEZ EXTERNA
Gu, 2019 <sup>77</sup>	No	No	No	Sí	Sí	Sí
Marsch, 2019 <sup>80</sup>	Sí	Parcial	Sí	Sí	Sí	Parcial
Stretton, 2023 <sup>81</sup>	Parcial	No	Sí	Sí	Parcial	Sí
Suzuki, 2020 <sup>79</sup>	Sí	Parcial	Sí	Sí	Sí	Parcial
Winther-Larsen, 2019 <sup>78</sup>	Parcial	Parcial	Sí	Parcial	Parcial	Sí
Wright, 2017 <sup>82</sup>	Sí	Parcial	Sí	Sí	Sí	Parcial

De las cinco series de casos, cuatro presentaron una calidad media<sup>78-80,82</sup>, principalmente por presentar información parcial o inadecuada sobre uno o más de los componentes metodológicos que permitirían haber minimizado los sesgos. Un estudio presentó criterios de selección parcialmente adecuados a la pregunta de investigación<sup>80</sup>, ya que excluía a los pacientes que recibieron antídotos para reversión de la coagulación. Otros estudios no especificaron el tiempo de seguimiento de los pacientes<sup>78, 82</sup>, o este se consideró limitado para establecer conclusiones sobre algunos de los resultados analizados<sup>79</sup>.

La serie de casos de Gu et al. 2019<sup>77</sup> se juzgó como de calidad baja, al considerarse que los métodos no permitieron minimizar los posibles sesgos<sup>77</sup>. El estudio no especificó el tiempo de seguimiento de los pacientes ni informó de cuáles fueron los criterios para calificar las decisiones clínicas tomadas en base a las pruebas de cuantificación como “razonables” o “inciertas”. Además, las personas encargadas de la recogida y análisis de los datos no podían descartar que las decisiones clínicas se hubieran tomado antes de obtener el resultado de las pruebas de cuantificación, por lo que la manera en la que influyeron las pruebas tuvo que ser a menudo inferida en base a la información disponible.

También el estudio de cohortes de Stretton et al. 2023<sup>81</sup> se juzgó como de calidad baja, debido a limitaciones clave en el apartado de métodos. El estudio siguió a un grupo de expuestos y no expuestos a las pruebas de cuantificación de ACOD, con diferencias importantes en las características basales y las intervenciones a las que fueron sometidos. Debido a la despro-

porción entre el número de variables potencialmente confusoras y el tamaño muestral de los grupos, los autores decidieron no emplear métodos estadísticos de ajuste por factores de confusión al analizar los resultados comparativos. Esto introduciría un sesgo serio en los resultados, ya que los peores resultados que se observaron en el grupo de expuestos pudieron deberse a su peor situación basal y al hecho de que fueron más frecuentemente sometidos a intervenciones de alto riesgo.

En cuanto a la validez externa y aplicabilidad de los resultados, esta se consideró parcial en tres estudios<sup>79, 80, 82</sup>. En dos casos, se debió a la introducción de criterios de exclusión que podrían limitar la traslación de los resultados a las poblaciones habituales. En un caso, no se presenta suficiente información sobre las características sociodemográficas de la población. Independientemente de ello, debe tenerse en cuenta que algunos estudios presentan poblaciones de estudio muy acotadas y que por ello sus resultados no pueden generalizarse a toda la población en tratamiento con ACOD o a otros subgrupos de interés.

## 3.2. Resultados clínicos

Se presentan los resultados de utilidad clínica y seguridad, desagregados por categoría de resultado. Dentro de la utilidad clínica, se ha diferenciado entre la capacidad de las pruebas para guiar la toma de decisiones y la efectividad en términos de prevención de los desenlaces que los ACOD se introducen para prevenir (eventos tromboembólicos y mortalidad). Dentro de la seguridad, se han considerado eventos adversos potencialmente evitables y asociados al consumo de estos fármacos.

### 3.2.1. Utilidad clínica

Cinco de los seis estudios incluidos recogen resultados de variables relacionadas con esta categoría, incluyendo cuatro series de casos<sup>77, 78, 80, 82</sup> y un estudio de cohortes<sup>81</sup>.

#### 3.2.1.1. Capacidad para guiar la toma de decisiones

##### *Decisión clínica basada en la cuantificación*

Cuatro series de casos presentaron información sobre el porcentaje de casos en los que se toma una decisión clínica tras la prueba de cuantificación<sup>77, 78, 80, 82</sup>. En tres estudios, el porcentaje se basa en la cantidad de pacientes en los que influyó el resultado y, en un caso, en la cantidad de mediciones (pudiendo presentar un paciente varias mediciones a lo largo de

su evolución). Los resultados fueron variables, oscilando el porcentaje entre el 38 y el 97,6%, como se observa en la Tabla 21.

**Tabla 21. Porcentaje de casos en los que se toma una decisión clínica tras la prueba de laboratorio según estudio**

ESTUDIO	POBLACIÓN	TAMAÑO MUESTRAL	PORCENTAJE	CALIDAD DEL ESTUDIO
Wright 2017 <sup>82</sup>	Pacientes en tratamiento con rivaroxabán o apixabán	32 pacientes	38%	Media
Winther-Larsen 2019 <sup>78</sup>	Pacientes en tratamiento con dabigatrán, rivaroxabán o apixabán	234 pacientes	77%	Media
Gu 2019 <sup>77</sup>	Pacientes en tratamiento con dabigatrán, rivaroxabán o apixabán	150 mediciones	92,7%	Baja
Marsch 2019 <sup>80</sup>	Pacientes con sospecha de ictus isquémico agudo en tratamiento con dabigatrán, rivaroxabán o apixabán	41 pacientes	97,6%	Media

### *Adecuación de la decisión*

Solo una serie de casos (Gu et al. 2019<sup>77</sup>) analizó si las decisiones tomadas en base al resultado de la cuantificación fueron adecuadas<sup>77</sup>. El estudio de determinó que en el 83% de las mediciones realizadas la decisión fue “razonable”, mientras que en el 17% restante se existieron dudas sobre si la decisión fue la apropiada. Los autores presentaron información gráfica detallando las decisiones tomadas, pero no especificaron los casos en los que se consideraron razonables o dudosas, ni informaron de los criterios seguidos para establecer estos juicios.

### *Reversión de la anticoagulación*

Stretton et al. 2023<sup>81</sup> presentó datos comparativos<sup>81</sup>. Los pacientes quirúrgicos con cuantificación de ACOD en el preoperatorio tuvieron una probabilidad 15,34 veces mayor de media de recibir idarucizumab o PCC, en comparación con pacientes sin cuantificación de ACOD (OR = 16,34; IC95% 3,88 a 1,36). Por cada aumento de 10 ng/ml en los niveles de ACOD, la probabilidad de recibir uno de estos fármacos aumentó un 13% de media (OR = 1,13; IC95% 1,08 a 1,20).

### *Tiempo de respuesta*

Una serie de casos (Marsch et al. 2019<sup>80</sup>) aportó información sobre esta variable<sup>80</sup>, definida como el tiempo que transcurre entre que la muestra de sangre para la cuantificación de ACOD queda registrada en el laboratorio y hasta que el resultado de la misma está disponible. El estudio observó una mediana de 39 minutos (IQR 35-46).

### **3.2.1.2. Efectividad**

#### *Eventos tromboembólicos*

Stretton et al. 2023<sup>81</sup> presentó datos comparativos. Los pacientes quirúrgicos con una cuantificación de ACOD en el preoperatorio tuvieron una probabilidad 3,91 veces mayor de padecer eventos tromboembólicos durante el postoperatorio (ictus, TVP o TEP), en comparación con pacientes sin cuantificación de ACOD (OR = 4,91; IC95% 1,09 a 22,11). La frecuencia de estos eventos en el grupo de expuestos a las pruebas fue del 1,7%.

Suzuki et al. 2020<sup>79</sup> presentó datos no comparativos para eventos tromboembólicos venosos en pacientes >75 años, informando de una tasa de incidencia de 1,48 eventos por 100 personas-año (IC95% 1,21 a 3,09). El resultado se basó en un periodo de observación de 1 año por cada paciente (n = 880 personas-año).

#### *Recanalización mecánica exitosa*

No se obtuvieron resultados comparativos. En pacientes con ictus isquémico agudo confirmado y cuantificación de ACOD, Marsch et al. 2019<sup>80</sup> informó de un éxito de la recanalización mecánica en el 90% de los pacientes que fueron tratados con esta opción (n = 31).

#### *Mortalidad general*

No se obtuvieron resultados comparativos. Marsch et al. 2019<sup>80</sup> observó una mortalidad del 20% a los 3 meses del ingreso de pacientes con ictus isquémico agudo que habían sido sometidos a alguna cuantificación de ACOD (n = 40).

Suzuki et al. 2020<sup>79</sup> observó una tasa de incidencia de 2,82 muertes por 100-personas año (IC95% 1,91 a 4,17) en pacientes >75 años en tratamiento por FANV y con alguna cuantificación de ACOD (n = 885 personas-año).

#### *Grado de incapacidad*

No se obtuvieron datos comparativos. Marsch et al. 2019<sup>80</sup> observó un grado de independencia favorable en el 42% de los pacientes, basado en la

puntuación entre 0-2 en la escala mRS a los 3 meses del ingreso de pacientes con ictus isquémico agudo que habían sido sometidos a alguna cuantificación de ACOD ( $n = 40$ ).

### 3.2.2. Seguridad

#### *Hemorragias*

Stretton et al. 2023<sup>81</sup> presentó datos comparativos. Los pacientes quirúrgicos con cuantificación de ACOD en el preoperatorio tuvieron una probabilidad un 44% mayor de padecer hemorragias graves (según la definición de la ISTH) durante el ingreso, en comparación con pacientes sin cuantificación de ACOD ( $OR = 1,44$ ; IC95% 1,00 a 2,08). La frecuencia de estos eventos en el grupo de expuestos fue del 21,1%.

Marsch et al. 2019<sup>80</sup> estudió la frecuencia de complicaciones hemorrágicas tras la trombolisis de pacientes ingresados por sospecha de ictus isquémico agudo, con sospecha de consumo de ACOD y alguna cuantificación del fármaco. La incidencia de hemorragia intracraneal (transformación hemorrágica del ictus) fue del 19%, de las que el 25% resultaron hemorragias sintomáticas según criterios de la ECASS III.

Suzuki et al. 2020<sup>79</sup> estudió la frecuencia de hemorragias graves durante 1 año en pacientes >75 años en tratamiento por FANV y con alguna cuantificación de ACOD. Se consideraron graves aquellas hemorragias que precisaron un ingreso hospitalario para su tratamiento. Observaron una tasa de incidencia de 1,93 eventos por 100-personas año (IC95% 1,21 a 3,09).

#### *Concentración de hemoglobina*

Stretton et al. 2023<sup>81</sup> presentó datos comparativos. No hubo diferencia estadística ni clínicamente importantes en la disminución de la hemoglobina tras el postoperatorio. Respecto a los pacientes sin cuantificación de ACOD, la disminución en la concentración de hemoglobina tras el postoperatorio fue de media 0,084 g/dl menor en los pacientes con cuantificación (IC95% -0,154 a 0,323). Por cada 10 ng/ml en los niveles de ACOD, la hemoglobina disminuyó 0,051 g/dl de media en los pacientes con cuantificación (IC95% 0,003 a 0,098).

#### *Necesidad de transfusión*

Stretton et al. 2023<sup>81</sup> presentó datos comparativos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Los pacientes quirúrgicos con cuantificación de ACOD en el preoperatorio tuvieron un riesgo un 30% mayor de media de recibir algún concentrado de hematíes durante el ingre-

so, en comparación con pacientes sin cuantificación de ACOD (IRR = 1,30; IC95% 0,89 a 1,90).

#### *Mortalidad intrahospitalaria*

Stretton et al. 2023<sup>81</sup> presentó datos comparativos. Los pacientes quirúrgicos con cuantificación de ACOD en el preoperatorio tuvieron una probabilidad de casi el doble de morir durante el ingreso, en comparación con pacientes sin cuantificación de ACOD (IRR = 1,98; IC95% 1,16 a 7,63). La mortalidad en el grupo de expuestos fue del 3,5% (n = 232).

Marsch et al. 2019<sup>80</sup> aportó datos no comparativos en pacientes con ictus isquémico agudo con alguna cuantificación de ACOD, en los que se observó una mortalidad del 15% (n = 41) durante el ingreso.

## 4. Eficiencia

No se localizaron estudios que analizaran este tipo de resultados.



# Discusión

En este informe se han analizado 13 estudios relacionados con la precisión diagnóstica, utilidad clínica y seguridad de las pruebas de cuantificación de ACOD en plasma. La mayoría de los estudios presentan limitaciones en elementos esenciales de calidad, riesgo de sesgo incierto en los estudios de precisión diagnóstica e información parcial o inadecuada en los estudios que informan la utilidad y seguridad.

Los siete estudios que analizan la precisión diagnóstica incluyen una prueba de comparación adecuada, con la UPLC-MS/MS como estándar de referencia. La precisión diagnóstica resultó variable según el fármaco y tipo de prueba. Un problema común en todos los estudios fue la imprecisión de los resultados, derivados del bajo tamaño muestral. Varios estudios no aportaban el intervalo de confianza originalmente y este tuvo que ser calculado a partir de los datos de las publicaciones.

Para dabigatrán, los mejores resultados se observaron con los métodos basados en ecarina, que presentaron el índice de Youden más favorable de entre todas las pruebas ( $J = 0,87$  [IC95%: 0,80 a 0,92]; ver Tabla 11). Sin embargo, la confianza en estos resultados fue entre baja (sensibilidad) y muy baja (especificidad). Incluso asumiendo que los resultados fueran fiables, la aplicación de estas pruebas podría conllevar un número no despreciable de pacientes con un resultado falsamente positivo (de 3 a 10 por cada 100), que en un escenario de urgencia podrían ser sometidos a intervenciones y procedimientos de alto riesgo con potenciales consecuencias graves.

En cuanto a la cuantificación de rivaroxabán y apixabán, los estudios identificados se centraron exclusivamente en la precisión diagnóstica de los ensayos cromogénicos anti-Xa. Estos ensayos, que originalmente fueron diseñados para medir heparina no fraccionada y de bajo peso molecular en plasma citratado, fueron posteriormente adaptados para evaluar la actividad anti-Xa modulada por estos fármacos, proporcionando una medición indirecta de su concentración en plasma. Así, la concentración de los productos cromogénicos formados durante la reacción enzimática se correlaciona con la concentración de ACOD en plasma. Cabe destacar que las reacciones químicas involucradas y las condiciones del ensayo (como la interferencia de antagonistas) pueden influir en la precisión y fiabilidad de la medición.

Para rivaroxabán, la estimación puntual del índice de Youden fue muy favorable, aunque imprecisa ( $J = 0,95$  [IC95%: 0,79 a 0,99]; ver Tabla 11). Los

resultados presentaron además problemas de confianza, que se encuentra entre muy baja (para el resultado de sensibilidad) y baja (para el resultado de especificidad). La estimación de falsos positivos en un escenario de urgencia también fue variable: entre 1 a 7 por cada 100 pacientes en un escenario de urgencia.

Para apixabán, la estimación del índice de Youden fue bastante desfavorable ( $J = 0,71$  [IC95%: 0,47 a 0,81]; ver Tabla 11). Esto es resultado sobre todo de la baja especificidad de las pruebas observada en el único estudio encontrado. Tanto para la sensibilidad como para la especificidad, la confianza fue muy baja. El riesgo de falsos positivos llegó a niveles inaceptables para la práctica clínica, pues de 13 a 24 pacientes de cada 100 podrían presentar un resultado equivocado en un escenario de urgencia y ser sometidos a procedimientos de alto riesgo basándose en el resultado de las pruebas.

Por otro lado, es relevante resaltar que no se identificaron estudios relacionados con las técnicas de cuantificación de edoxabán.

Algunos autores han apoyado el empleo de los métodos basados en ecarina para dabigatrán y el uso de ensayos anti-Xa para rivaroxabán<sup>83</sup>. Sin embargo, la evidencia disponible actualmente no ofrece un nivel de confianza suficiente para permitir una posición concluyente sobre ello. Uno de los problemas observados es que las guías y documentos de consenso recomiendan el uso de pruebas de cuantificación de ACOD en base a los buenos resultados observados en medidas como la correlación lineal o límites Bland-Altman. Es importante tener en cuenta que dichas medidas no garantizan la precisión de las pruebas a los umbrales de decisión clínica que se aplican en la práctica clínica y buena parte de ellas se han derivado del análisis de muestras *in vitro* y no de muestras extraídas en situaciones reales.

La sensibilidad y especificidad son los indicadores esenciales para poder determinar la precisión de un test y permitir a los profesionales sanitarios decidir si una herramienta diagnóstica es válida<sup>84</sup>. La Colaboración Cochrane basa en estas dos medidas sus revisiones sistemáticas acerca de la precisión diagnóstica de una prueba<sup>85</sup>, considerando que es esencial dicotomizar los resultados siempre que sea posible y establecer un umbral de positividad<sup>86</sup>. Los estudios encontrados acerca de la sensibilidad y especificidad de las pruebas de cuantificación de ACOD son escasos, incluyen en buena parte reanálisis de los mismos resultados originales y no presentan la suficiente calidad para establecer conclusiones y generalizar sus hallazgos.

En cuanto a la utilidad clínica y seguridad de las pruebas, la evidencia disponible tampoco es concluyente. La limitación más importante se encuentra en la falta de estudios aleatorizados o, al menos, controlados. Solo

uno de los seis incluidos en este apartado contaba con un grupo control<sup>81</sup>. Dicho estudio presenta una baja calidad metodológica desde la perspectiva de nuestra evaluación: esto se debe principalmente a la falta de análisis ajustados por factores de confusión en los desenlaces de interés para la revisión (que fueron un objetivo secundario en el estudio original). Esto, unido a que se trata de un estudio no aleatorizado, impide llegar a conclusiones válidas.

De acuerdo a los resultados del estudio de Stretton et al. 2023<sup>81</sup>, el uso de estas pruebas se asoció con un aumento en el número de eventos tromboembólicos, hemorragias graves y mortalidad hospitalaria, así como aumento del consumo de agentes de reversión de la anticoagulación. Sin embargo, factores como la mayor edad de los pacientes sometidos a las pruebas, la prevalencia de cirugías urgentes y de mayor riesgo de sangrado podrían haber influido y explicar los resultados, limitando la validez de cualquier conclusión negativa basada en estos hallazgos.

El resto de estudios incluidos ofrece datos interesantes, aunque de limitada implicación para la práctica clínica. La evidencia sugiere que las pruebas son útiles tanto en escenarios de urgencia como en escenarios de pacientes con determinadas condiciones, puesto que los clínicos toman decisiones en base a ellas en un gran número de pacientes. Por otra parte, los tiempos de respuesta parecen adecuados para una correcta implementación. Sin embargo, no es posible asegurar hasta qué punto las pruebas de cuantificación juegan un papel clave, ya que los estudios incluidos presentan una calidad en general media, presentando información parcial e inadecuada en varios aspectos. Varios de ellos consisten en estudios observacionales retrospectivos basados en la historia clínica, donde los investigadores no pudieron asegurar que la decisión tomada hubiera tenido lugar después de obtener el resultado de las pruebas.

Asimismo, es relevante investigar si el uso de estas pruebas está vinculado a una mejora en los resultados clínicos a largo plazo. La falta de control por factores de confusión en el estudio de Stretton et al. 2023<sup>81</sup> y la falta de un grupo control en el resto de estudios, impiden llegar a ninguna conclusión acerca de ello. Ante la falta de evidencia, surgen distintas cuestiones. Por un lado, la baja confianza en los resultados de precisión diagnóstica de las pruebas, y por otro, la incertidumbre acerca de hasta qué punto los niveles de ACOD se relacionan con su efecto en el organismo de una persona es otra. En efecto, una afirmación repetida en los estudios es que no se ha identificado aún una correlación entre los niveles específicos de estos fármacos y los desenlaces clínicos, y el rango de concentración óptima de los ACOD tampoco ha sido establecido<sup>87-89</sup>.

El tratamiento anticoagulante implica un equilibrio delicado entre la trombosis y la hemorragia. En pacientes con características particulares (p. ej. peso extremo, insuficiencia renal, cirugía gastrointestinal) es posible que exista un punto óptimo donde el efecto anticoagulante se asocie con el menor riesgo de trombosis y de hemorragia. Sin embargo, los datos para establecer la relación óptima dosis-beneficio son limitados y por el momento no es posible conocer si las estrategias basadas en los niveles de ACOD son superiores a las basadas en dosis fijas del fármaco<sup>90</sup>.

Finalmente, no se ha encontrado evidencia acerca de la eficiencia (evaluaciones de coste-efectividad) de estas pruebas. Existen datos puntuales que apoyan que las pruebas pueden suponer un ahorro de costes directos para el sistema sanitario<sup>50</sup>: un kit cromogénico para la cuantificación de dabigatrán o un ensayo anti-Xa podría suponer un coste de unos 500 \$, con potencial para realizar de 40 a 50 cuantificaciones por kit. A esto se añadirían los costes de los reactivos necesarios para los ensayos cromogénicos, que pueden presentar una variabilidad considerable dependiendo del fabricante. El empleo de los calibradores y sets de control necesarios añadiría unos 200 \$. Estos costes, incluso con la incertidumbre asociada, distarían de los costes estimados de los antídotos para dabigatrán (aproximadamente 5000 \$ por dosis), apixabán (~26.000-52.000 \$ por dosis) y rivaroxabán (~26.000-52.000 \$ por dosis).

Sin embargo, dada la falta de conclusiones acerca de la no inferioridad de estas pruebas respecto a su comparador (práctica habitual sin el uso de estos ensayos) en términos de efectividad y seguridad, existen dudas de si este ahorro teórico en costes directos se traduciría en un beneficio neto para el sistema. Mientras exista incertidumbre acerca de la efectividad y seguridad de estas pruebas, hay que considerar que el riesgo asociado a la toma de decisiones basadas en resultados erróneos podría suponer un coste superior en términos de otros costes distintos a los de las pruebas, reactivos y antídotos: los costes directos asociados al tratamiento de complicaciones médicas y los indirectos asociados a cuidados informales y pérdidas en productividad como consecuencia de las posibles complicaciones.

En definitiva, los ACOD se han convertido en la alternativa farmacológica preferida para la prevención primaria y secundaria del ictus en pacientes con FANV y la prevención y tratamiento del TEV<sup>91</sup>. Esto se debe a que no requieren una monitorización rutinaria de su actividad, tienen menores interacciones medicamentosas o con los alimentos y presentan una farmacocinética predecible en la mayoría de pacientes. Sin embargo, se ha planteado que la cuantificación o medición puntual de los niveles plasmáticos de ACOD podría ser útil en determinados pacientes que no fueron

incluidos en los ensayos originales de eficacia de estos fármacos, así como en algunos escenarios clínicos de urgencia.

Las pruebas de laboratorio actualmente disponibles para la cuantificación de ACOD suponen una solución frente a la que no existe una alternativa adecuada y permiten la interpretación y la toma de decisiones sin requerir una formación específica. La evidencia identificada sugiere que los clínicos toman decisiones en base a ellas. Sin embargo, la evidencia actual no es concluyente acerca de la confianza en la precisión diagnóstica de estos test ni si las decisiones mejoran los resultados clínicos a largo plazo.



# Conclusiones

La evidencia disponible sugiere que la cuantificación de dabigatrána mediante el tiempo de ecarina y la cuantificación de rivaroxabán mediante ensayos cromogénicos anti-Xa es precisa. Sin embargo, la baja confianza en los resultados no permite extrapolar y generalizar estos hallazgos a nuestro contexto. La cuantificación de apixabán no ha demostrado tener una precisión adecuada por el momento.

La evidencia disponible muestra que las pruebas de cuantificación de ACOD resultan útiles para la toma de decisiones por parte de los profesionales clínicos, pero en la actualidad no se ha demostrado que las decisiones tomadas estén conduciendo a mejores resultados clínicos en los pacientes con respecto a la práctica habitual o a un menor uso de recursos y costes. No hay evidencia de que la efectividad y seguridad de las pruebas de cuantificación de ACOD sea superior o por lo menos no inferior a la práctica habitual sin el uso de estas pruebas.

## Futuras líneas de investigación

Ante la falta de evidencia, se constantan las siguientes necesidades de investigación:

- Actualmente, no existen estudios que evalúen la precisión diagnóstica ni la utilidad clínica de las técnicas de cuantificación para edoxabán, lo que ha puesto de manifiesto esta laguna en el conocimiento.
- Son necesarios estudios de validez diagnóstica de las pruebas de cuantificación de ACOD basados en la sensibilidad y especificidad respecto a distintos umbrales de decisión clínica (30 ng/ml, 50 ng/ml, 100 ng/ml), con las siguientes características:
  - Cálculo del tamaño muestral necesario para alcanzar un error marginal del 5% en las estimaciones de la sensibilidad y especificidad. Dada la limitada información acerca de los métodos más adecuados para este tipo de estudios, se recomienda la consulta con profesionales de bioestadística, o al menos la aplicación de las recomendaciones y herramientas disponibles en la literatura científica, tales como las presentadas por Akoglu 2022<sup>92</sup>.

- Diseño de corte transversal o cohorte.
- Uso de la UPLC-MS/MS como prueba de comparación.
- Aplicación de las pruebas en un escenario clínico real, siendo el motivo de las pruebas de cuantificación la realización de un procedimiento o intervención urgente en pacientes anticoagulados con ACOD, o la revisión de la prescripción en pacientes anticoagulados con características como peso extremo, insuficiencia renal o problemas de malabsorción.
- Protocolo que asegure que la interpretación de los resultados de las pruebas de cuantificación de ACOD se ha realizado y registrado sin conocimiento de los resultados de su comparador (UPLC-MS/MS).
- Presentación de la tabla 2x2 de precisión diagnóstica con la información sobre los VP, FN, VN y FP de la prueba o, al menos, la información mínima que permite calcularla (prevención pre-test).
- Registro y reporte de las pérdidas de pacientes y muestras acontecidas durante el estudio. Para una mayor transparencia y fiabilidad de los resultados, se recomienda la adherencia a las directrices STARD 2015<sup>93</sup> durante la comunicación de los hallazgos.
- Ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECA) comparando el uso de las pruebas de cuantificación de ACOD con la práctica habitual (sin el uso de estas pruebas) en pacientes antiacogulados con ACOD con características como peso extremo, insuficiencia renal o problemas de malabsorción. Se recomienda el análisis de los siguientes desenlaces: incidencia de eventos tromboembólicos, hemorragia leve y grave, calidad de vida, hospitalización y mortalidad.
- Estudios controlados no aleatorizados ajustados por factores de confusión en el caso de las pruebas de cuantificación de ACOD empleadas en situación de procedimiento o intervención urgente. Se recomienda el análisis de los siguientes desenlaces: incidencia de eventos tromboembólicos, hemorragia leve y grave, calidad de vida, hospitalización y mortalidad.

# Bibliografía

1. Haas S. New oral Xa and IIa inhibitors: updates on clinical trial results. *J Thromb Thrombolysis.* 2008;25(1):52-60.
2. CADTH Therapeutic Reviews. New Oral Anticoagulants for the Prevention of Thromboembolic Events in Patients with Atrial Fibrillation: Recommendations. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2012.
3. Eerenberg ES, van Es J, Sijpkens MK, Büller HR, Kamphuisen PW. New anticoagulants: Moving on from scientific results to clinical implementation. *Annals of Medicine.* 2011;43(8):606-16.
4. Wittkowsky AK. Novel oral anticoagulants and their role in clinical practice. *Pharmacotherapy.* 2011;31(12):1175-91.
5. Sevilla MG. Anticoagulantes orales de acción directa. Boletín de Información de Medicamentos iMed12. 2019(4).
6. Informe de posicionamiento terapéutico. IPT-230/V5/08022024. Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2024 [citado diciembre 2024]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2024/IPT-230-ACOD-FANV.pdf>
7. World Health Organization (WHO) [Internet]. 2024 [citado 9 abril 2024]. International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics - Eleventh Revision (ICD-11). Disponible en: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/es>
8. Takabayashi K, Hamatani Y, Yamashita Y, Takagi D, Unoki T, Ishii M, et al. Incidence of Stroke or Systemic Embolism in Paroxysmal Versus Sustained Atrial Fibrillation. *Stroke.* 2015;46(12):3354-61.
9. Informe de posicionamiento terapéutico. IPT-229/V1/08022024. Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en el tratamiento y prevención secundaria del tromboembolismo venoso (TEV) en adultos [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2024 [citado diciembre 2024]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medica>

mentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2024/IPT-229-ACOD-TEV.pdf

10. National Heart, Lung, and Blood Institute (NIH) [Internet]. Bethesda; [actualizado 28 oct 2022; citado 9 abril 2024]. ¿Qué es el tromboembolismo venoso? Disponible en: <https://www.nhlbi.nih.gov/es/salud/tromboembolia-venosa>
11. Ficha técnica de Rivaroxabán (Xarelto®) [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2018 [citado abril 2024]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08472018/FT\\_08472018.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08472018/FT_08472018.html)
12. Ficha técnica de Apixabán (Eliquis®) [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2021[citado abril 2024]. Disponible en:[https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/111691014/FT\\_111691014.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/111691014/FT_111691014.html)
13. Ficha técnica de Edoxabán (Lixiana®) [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2020 [citado abril 2024]. Disponible en:[https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/115993018/FT\\_115993018.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/115993018/FT_115993018.html)
14. Ficha técnica de Dabigatráñ (Pradaxa®) [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2018 [citado abril 2024]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08442005/FT\\_08442005.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08442005/FT_08442005.html)
15. Grysiewicz RA, Thomas K, Pandey DK. Epidemiology of ischemic and hemorrhagic stroke: incidence, prevalence, mortality, and risk factors. *Neurol Clin.* 2008;26(4):871-95, vii.
16. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet.* 2016;388(10046):761-75.
17. Harmsen P, Lappas G, Rosengren A, Wilhelmsen L. Long-term risk factors for stroke: twenty-eight years of follow-up of 7457 middle-aged men in Göteborg, Sweden. *Stroke.* 2006;37(7):1663-7.
18. Hankey GJ. Potential new risk factors for ischemic stroke: what is their potential? *Stroke.* 2006;37(8):2181-8.
19. Persky RW, Turtzo LC, McCullough LD. Stroke in women: disparities and outcomes. *Curr Cardiol Rep.* 2010;12(1):6-13.

20. Jerrard-Dunne P, Cloud G, Hassan A, Markus HS. Evaluating the genetic component of ischemic stroke subtypes: a family history study. *Stroke*. 2003;34(6):1364-9.
21. Rangnekar G. The characterisation of risk factors, substrate and management strategies for atrial fibrillation 2015.
22. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *Jama*. 1994;271(11):840-4.
23. Huerta C, Johansson S, Wallander MA, García Rodríguez LA. Risk factors and short-term mortality of venous thromboembolism diagnosed in the primary care setting in the United Kingdom. *Arch Intern Med*. 2007;167(9):935-43.
24. Goldhaber SZ. Risk factors for venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(1):1-7.
25. Martinelli I. Risk factors in venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2001;86(1):395-403.
26. Ocak G, Vossen CY, Verduijn M, Dekker FW, Rosendaal FR, Cannegieter SC, et al. Risk of venous thrombosis in patients with major illnesses: results from the MEGA study. *J Thromb Haemost*. 2013;11(1):116-23.
27. Caplan LR. Basic pathology, anatomy, and pathophysiology of stroke. In: Caplan's Stroke: A Clinical Approach, 4th ed, Saunders Elsevier, Philadelphia 2009. p.22.
28. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *Br J Haematol*. 2008;143(2):180-90.
29. Díaz-Guzmán J, Egido JA, Gabriel-Sánchez R, Barberá-Comes G, Fuentes-Gimeno B, Fernández-Pérez C. Stroke and transient ischemic attack incidence rate in Spain: the IBERICTUS study. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(4):272-81.
30. Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clinical epidemiology*. 2014;6:213-20.
31. Haim M, Hoshen M, Reges O, Rabi Y, Balicer R, Leibowitz M. Prospective National Study of the Prevalence, Incidence, Management and Outcome of a Large Contemporary Cohort of Patients With Incident Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4(1):e001486.

32. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res.* 2016;118(9):1340-7.
33. Luengo-Fernandez R, Violato M, Candio P, Leal J. Economic burden of stroke across Europe: A population-based cost analysis. *European Stroke Journal.* 2020;5(1):17-25.
34. Alvarez-Sabín J, Quintana M, Masjuan J, Oliva-Moreno J, Mar J, Gonzalez-Rojas N, et al. Economic impact of patients admitted to stroke units in Spain. *The European Journal of Health Economics.* 2017;18(4):449-58.
35. Barrios V, Cinza-Sanjurjo S, Gavín O, Egocheaga I, Burgos-Pol R, Soto J, et al. Carga y coste del mal control de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en pacientes con fibrilación auricular no valvular en España. *Revista Española de Cardiología.* 2021;74(9):773-80.
36. Ruppert A, Steinle T, Lees M. Economic burden of venous thromboembolism: a systematic review. *Journal of Medical Economics.* 2011;14(1):65-74.
37. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre prevención secundaria de ictus. Actualización. *Guía de Práctica Clínica sobre prevención secundaria de ictus. Actualización.* Ministerio de Sanidad. AETSA-Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2023. Guías de Práctica Clínica en el SNS.
38. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, Bauersachs R, Bellmunt-Montoya S, Black SA, et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 2021;61(1):9-82.
39. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal.* 2019;41(4):543-603.
40. Gutierrez Guisado J. Thromboembolism prophylaxis in orthopaedic surgery and trauma. *Rev Clin Esp.* 2020;202(S1): 25-32.
41. Lieberman JR, Bell JA. Venous Thromboembolic Prophylaxis After Total Hip and Knee Arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2021;103(16):1556-64.

42. D Douketis J, Mithoowani S. Prevention of venous thromboembolism in adults undergoing hip fracture repair or hip or knee replacement. En: UpToDate, Shefner JM (Ed), UpToDate, Waltham, MA [citado abril 2024].
43. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. EP Europace. 2021;23(10):1612-76.
44. Vivas D, Roldán I, Ferrandis R, Marín F, Roldán V, Tello-Montoliu A, et al. Manejo perioperatorio y periprocedimiento del tratamiento anti-trombótico: documento de consenso de SEC, SEDAR, SEACV, SECTCV, AEC, SECPRE, SEPD, SEGO, SEHH, SETH, SEMERGEN, SEMFYC, SEMG, SEMICYUC, SEMI, SEMES, SEPAP, SENECA, SEO, SEPA, SERVEI, SECOT y AEU. Revista Española de Cardiología. 2018;71(7):553-64.
45. NYHA: Clasificación funcional de la insuficiencia cardíaca [Internet]. New York Heart Association. [citado noviembre 2024]. Disponible en: <https://www.rccc.eu/scores/NYHA.html>
46. Dunois C. Laboratory Monitoring of Direct Oral Anticoagulants (DOACs). Biomedicines. 2021;9(5):445.
47. Douxfils J, Ageno W, Samama CM, Lessire S, ten Cate H, Verhamme P, et al. Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2018;16(2):209-19.
48. Laboratory testing in the era of the direct oral anticoagulants [Internet]. European Hematology Association (EHA); 2014 [citado abril 2024]. Disponible en: [https://library.ehaweb.org/conference/documents/97616/laboratory\\_testing\\_in\\_the\\_era\\_of\\_the\\_direct\\_oral\\_anticoagulants.pdf](https://library.ehaweb.org/conference/documents/97616/laboratory_testing_in_the_era_of_the_direct_oral_anticoagulants.pdf)
49. Tripodi A. The laboratory and the direct oral anticoagulants. Blood. 2013;121(20):4032-5.
50. Gosselin RC, Favaloro EJ, Douxfils J. The myths behind DOAC measurement: Analyses of prescribing information from different regulatory bodies and a call for harmonization. J Thromb Haemost. 2022;20(11):2494-506.
51. Douxfils J, Adcock DM, Bates SM, Favaloro EJ, Gouin-Thibault I, Guillermo C, et al. 2021 Update of the International Council for Standardization in Haematology Recommendations for Laboratory Mea-

- surement of Direct Oral Anticoagulants. *Thromb Haemost*. 2021;121(08):1008-20.
52. Events - The role of pharmacokinetic and pharmacodynamic measurements in the use of direct oral anticoagulants (DOACs) [Internet]. European Medicines Agency (EMA); 2015 [citado abril 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/events/role-pharmacokinetic-pharmacodynamic-measurements-use-direct-oral-anticoagulants-doacs>
  53. Workshop proceedings - Workshop on the role of pharmacokinetic and pharmacodynamic measurements in the use of direct oral anticoagulants [Internet]. European Medicines Agency (EMA); 2015 [citado abril 2024]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/proceedings-workshop-role-pharmacokinetic-and-pharmacodynamic-measurements-use-direct-oral-anticoagulants\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/proceedings-workshop-role-pharmacokinetic-and-pharmacodynamic-measurements-use-direct-oral-anticoagulants_en.pdf)
  54. Expte nº AC 19/37. Orden de la Consejera de Sanidad por la que se actualiza la Cartera de Servicios Sanitarios del Sistema de Salud de Aragón para incorporar técnicas para la cuantificación de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) en plasma, en la Unidades Clínicas de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario Miguel Servet y del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa [Internet]. Departamento de Sanidad. Gobierno de Aragón; 2022 [citado abril 2024]. Disponible en: [https://www.aragon.es/documents/20127/90679746/1937\\_ACODS\\_ACC\\_directaPlasma\\_HUMS-HCU.pdf/36f61f94-8eb5-0be5-93cf-6af139578370?t=1659344914049](https://www.aragon.es/documents/20127/90679746/1937_ACODS_ACC_directaPlasma_HUMS-HCU.pdf/36f61f94-8eb5-0be5-93cf-6af139578370?t=1659344914049)
  55. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*. 2016;5(1):210.
  56. López de Argumedo M, Reviriego E, Gutiérrez A, Bayón JC. Actualización del Sistema de Trabajo Compartido para Revisiones Sistemáticas de la Evidencia Científica y Lectura Crítica (Plataforma FLC 3.0) [Internet]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2017 [citado 22 abril 2024]. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSSTEB. Disponible en: <http://www.lecturacritica.com/en/>
  57. Whiting PF, Rutjes AW, 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(8):529-36.
  58. Boonen K, Schmitz E, Rozestraten F, van den Heuvel D, Bruns veld L, van der Voort P, et al. Real life dabigatran and metabolite con-

- centrations, focused on inter-patient variability and assay differences in patients with atrial fibrillation. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55(12):2002-9.
59. Holling H, Böhning W, Masoudi E, Böhning D, Sangnawakij P. Evaluation of a new version of I2 with emphasis on diagnostic problems. *Communications in Statistics - Simulation and Computation.* 2020;49(4):942-72.
  60. Harrer M, Cuijpers P, Furukawa TA, Ebert DD. *Doing Meta-Analysis With R: A Hands-On Guide.* 1st ed. Boca Raton, FL and London: Chapman & Hall/CRC Press; 2021 2021.
  61. Barker TH, Migliavaca CB, Stein C, Colpani V, Falavigna M, Aromataris E, et al. Conducting proportional meta-analysis in different types of systematic reviews: a guide for synthesisers of evidence. *BMC Medical Research Methodology.* 2021;21(1):189.
  62. Schlattmann P. Tutorial: statistical methods for the meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM).* 2023;61(5):777-94.
  63. R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>
  64. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, Scholten RJ, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2005;58(10):982-90.
  65. McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Research Synthesis Methods.* 2021;12(1):55-61.
  66. Sousa-Pinto PDwcfB (2022). \_mada: Meta-Analysis of Diagnostic Accuracy\_. R package version 0.5.11, <<https://CRAN.R-project.org/package=mada>>
  67. Dayimu A (2023). \_forestplotter: Create Flexible Forest Plot\_. R package version 1.1.1, <<https://CRAN.R-project.org/package=forestplotter>>
  68. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer.* 1950;3(1):32-5.
  69. Zhang H, Liu Z, Mu G, Wang Z, Zhou S, Xie Q, et al. Diagnostic performance of coagulation indices for direct oral anticoagulant concentration. *Thromb Res.* 2020;195:171-9.

70. Liu Z, Zhang H, Xie Q, Mu G, Zhou S, Wang Z, et al. Different Coagulation Indicators in Predicting Clinical Outcomes for Patients With Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Ther.* 2020;42(10):2066-81.e9.
71. Jaffer IH, Chan N, Roberts R, Fredenburgh JC, Eikelboom JW, Weitz JI. Comparison of the ecarin chromogenic assay and diluted thrombin time for quantification of dabigatran concentrations. *J Thromb Haemost.* 2017;15(12):2377-87.
72. Ebner M, Birschmann I, Peter A, Härtig F, Spencer C, Kuhn J, et al. Limitations of Specific Coagulation Tests for Direct Oral Anticoagulants: A Critical Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(19):e009807-e.
73. Härtig F, Poli S, Ebner M, Birschmann I, Kuhn J, Ziemann U, et al. Monitoring of low dabigatran concentrations: diagnostic performance at clinically relevant decision thresholds. *J Thromb Thrombolysis.* 2019;49(3):457-67.
74. Ebner M, Birschmann I, Peter A, Spencer C, Härtig F, Kuhn J, et al. Point-of-care testing for emergency assessment of coagulation in patients treated with direct oral anticoagulants. *Crit Care.* 2017;21(1):32-.
75. Ebner M, Peter A, Spencer C, Härtig F, Birschmann I, Kuhn J, et al. Point-of-Care Testing of Coagulation in Patients Treated With Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. *Stroke.* 2015;46(10):2741-7.
76. Härtig F, Birschmann I, Peter A, Ebner M, Spencer C, Gramlich M, et al. Specific Point-of-Care Testing of Coagulation in Patients Treated with Dabigatran. *Thromb Haemost.* 2021;121(6):782-91.
77. Gu TM, Garcia DA, Sabath DE. Assessment of direct oral anticoagulant assay use in clinical practice. *J Thromb Thrombolysis.* 2019;47(3):403-8.
78. Winther-Larsen A, Hvas AM. Clinical impact of direct oral anticoagulant measuring in a real-life setting. *Thromb Res.* 2019;175:40-5.
79. Suzuki S, Yamashita T, Akao M, Okumura K. Clinical implications of assessment of apixaban levels in elderly atrial fibrillation patients: J-ELD AF registry sub-cohort analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2020;76(8):1111-24.
80. Marsch A, Macha K, Siedler G, Breuer L, Strasser EF, Engelhorn T, et al. Direct Oral Anticoagulant Plasma Levels for the Management of Acute Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2019;48(1):17-25.
81. Stretton B, Kovoor J, Bacchi S, Booth A, Gluck S, Vanlint A, et al. Impact of perioperative direct oral anticoagulant assays: a multicenter cohort study. *Hosp Pract (1995).* 2023;51(3):155-62.

82. Wright C, Brown R, Cuker A. Laboratory measurement of the direct oral anticoagulants: Indications and impact on management in clinical practice. *Int J Lab Hematol.* 2017;39:31-6.
83. Tripodi A, Ageno W, Ciaccio M, Legnani C, Lippi G, Manotti C, et al. Position Paper on laboratory testing for patients on direct oral anticoagulants. A Consensus Document from the SISET, FCSA, SIBioC and SIPMeL. *Blood Transfus.* 2018;16(5):462-70.
84. Parikh R, Mathai A, Parikh S, Chandra Sekhar G, Thomas R. Understanding and using sensitivity, specificity and predictive values. *Indian J Ophthalmol.* 2008;56(1):45-50.
85. Leeflang MM, Deeks JJ, Takwoingi Y, Macaskill P. Cochrane diagnostic test accuracy reviews. *Syst Rev.* 2013;2:82.
86. Deeks JJ, Takwoingi Y, Macaskill P, Bossuyt PM. Chapter 4: Understanding test accuracy measures. In: Deeks JJ, Bossuyt PM, Leeflang MM, Takwoingi Y (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy*. Version 2.0 (updated July 2023) [Internet]. Cochrane; 2023 [citado 26 abril 2024]. Disponible en: <https://training.cochrane.org/handbook-diagnostic-test-accuracy/current>
87. Adcock DM, Gosselin R. Direct Oral Anticoagulants (DOACs) in the Laboratory: 2015 Review. *Thromb Res.* 2015;136(1):7-12.
88. Xu XS, Moore K, Burton P, Stuyckens K, Mueck W, Rossenu S, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in patients with acute coronary syndromes. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;74(1):86-97.
89. Braeken DCW, Bavia R, Henskens YMC, Cate Ht, Hengeveld RCC, Hutten BA, et al. Clinical characteristics of patients with direct oral anticoagulant (DOAC) levels outside expected ranges: A retrospective chart study. *Thrombosis Update.* 2023;11:100139.
90. Toorop MMA, Lijfering WM, Scheres LJJ. The relationship between DOAC levels and clinical outcomes: The measures tell the tale. *J Thromb Haemost.* 2020;18(12):3163-8.
91. Ahuja T, Raco V, Bhardwaj S, Green D. To Measure or Not to Measure: Direct Oral Anticoagulant Laboratory Assay Monitoring in Clinical Practice. *Adv Hematol.* 2023;2023:9511499.
92. Akoglu H. User's guide to sample size estimation in diagnostic accuracy studies. *Turk J Emerg Med.* 2022;22(4):177-85.

93. Cohen JF, Korevaar DA, Altman DG, Bruns DE, Gatsonis CA, Hootf L, et al. STARD 2015 guidelines for reporting diagnostic accuracy studies: explanation and elaboration. *BMJ Open*. 2016;6(11):e012799.
94. Avecilla ST, Ferrell C, Chandler WL, Reyes M. Plasma-diluted thrombin time to measure dabigatran concentrations during dabigatran etexilate therapy. *Am J Clin Pathol*. 2012;137(4):572-4.
95. Brakta C, Stépanian A, Reiner P, Delrue M, Mazighi M, Curis E, et al. Practical Nomogram Predicting Apixaban or Rivaroxaban Concentrations from Low-Molecular-Weight Heparin Anti-Xa Values: Special Interest in Acute Ischemic Stroke Patients. *Journal of Stroke*. 2023;25(1):126-31.
96. Cavaillez T, Weinmann L, Mouton C, Delassasseigne C, Sesay M, Biais M, et al. A retrospective study of indications and consequences of monitoring direct oral anticoagulant plasma concentrations on patient care in a university hospital: The Retro-AOD study. *Thromb Res*. 2021;206:76-83.
97. Chang YT, Hu YF, Liao JN, Chern CM, Lin YJ, Chang SL, et al. The assessment of anticoagulant activity to predict bleeding outcome in atrial fibrillation patients receiving dabigatran etexilate. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016;27(4):389-95.
98. Cuker A, Husseinzadeh H. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of edoxaban: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis*. 2015;39(3):288-94.
99. De Vries TAC, Hirsh J, Bhagirath VC, Ginsberg JS, Pisters R, Hemels MEW, et al. Can a Single Measurement of Apixaban Levels Identify Patients at Risk of Overexposure? A Prospective Cohort Study. *TH Open*. 2022;6(1):E10-E7.
100. Douxfils J, Chatelain B, Chatelain C, Dogné JM, Mullier F. Edoxaban: Impact on routine and specific coagulation assays. A practical laboratory guide. *Thromb Haemost*. 2016;115(2):368-81.
101. Douxfils J, Mullier F, Robert S, Chatelain C, Chatelain B, Dogné JM. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate. *Thromb Haemost*. 2012;107(5):985-97.
102. Ebner M, Birschmann I, Peter A, Härtig F, Spencer C, Kuhn J, et al. Emergency Coagulation Assessment During Treatment With Direct Oral Anticoagulants: Limitations and Solutions. *Stroke*. 2017;48(9):2457-63.

103. Eriksson BI, Mikuska Z, Feuring M, Amiral J, Haertter S, Stangier J, et al. An open-label study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dabigatran etexilate 150mg once daily in Caucasian patients with moderate renal impairment undergoing primary unilateral elective total knee or hip replacement surgery. *Thromb Res.* 2016;144:158-64.
104. Gosselin R, Hawes E, Moll S, Adcock D. Performance of various laboratory assays in the measurement of dabigatran in patients receiving therapeutic doses: a prospective study based on peak and trough plasma levels. *Am J Clin Pathol.* 2014;141(2):262-7.
105. Gosselin RC, Adcock Funk DM, Taylor JM, Francart SJ, Hawes EM, Friedman KD, et al. Comparison of anti-Xa and dilute Russell viper venom time assays in quantifying drug levels in patients on therapeutic doses of rivaroxaban. *Arch Pathol Lab Med.* 2014;138(12):1680-4.
106. Gouin-Thibault I, Flaujac C, Delavenne X, Quenet S, Horellou MH, Laporte S, et al. Assessment of apixaban plasma levels by laboratory tests: suitability of three anti-Xa assays. A multicentre French GEHT study. *Thromb Haemost.* 2014;111(2):240-8.
107. Groene P, Wagner D, Kammerer T, Kellert L, Giebl A, Massberg S, et al. Viscoelastometry for detecting oral anticoagulants. *Thrombosis Journal.* 2021;19(1):18.
108. Halton J, Brandao LR, Luciani M, Bomgaars L, Chalmers E, Mitchell L, et al. Dabigatran etexilate in children with venous thromboembolism: results of the open-label, phase iib/iii, randomized diversity clinical trial. *Blood.* 2020;136:24-5-5.
109. Hollestelle MJ, Meijer P. International external quality assessment for measurements of direct oral anticoagulants: results and recommendations. *Br J Haematol.* 2020;188(3):460-4.
110. Kepplinger J, Prakapenia A, Barlinn K, Siegert G, Gehrisch S, Zerna C, et al. Standardized use of novel oral anticoagulants plasma level thresholds in a new thrombolysis decision making protocol. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(2):293-300.
111. Kok T, de Boer H, Witteman B, Hovens M, van Luin M, Monajemi H. Anti-Xa Levels in Morbidly Obese Patients Using Apixaban or Rivaroxaban, Before and After Bariatric Surgery. *Obes Surg.* 2022;32(3):607-14.
112. Martinuzzo M, Duboscq C, Lopez MS, Montenegro M, Vinuales S, Girardi B, et al. Plasma dabigatran: diluted thrombin time, Ecarin and

- diluted Russell Viper Venom Time. ACTA BIOQUIMICA CLINICA LATINOAMERICANA. 2016;50(2):193-203.
113. Oberladstätter D, Voelckel W, Schlimp C, Zipperle J, Ziegler B, Grottke O, et al. A prospective observational study of the rapid detection of clinically-relevant plasma direct oral anticoagulant levels following acute traumatic injury. Anaesthesia. 2021;76(3):373-80.
  114. Samuelson BT, Cuker A, Siegal DM, Crowther M, Garcia DA. Laboratory Assessment of the Anticoagulant Activity of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review. Chest. 2017;151(1):127-38.
  115. Schmitz EM, Boonen K, van den Heuvel DJ, van Dongen JL, Scheyllings MW, Emmen JM, et al. Determination of dabigatran, rivaroxaban and apixaban by ultra-performance liquid chromatography - tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) and coagulation assays for therapy monitoring of novel direct oral anticoagulants. J Thromb Haemost. 2014;12(10):1636-46.
  116. Schmohl M, Gansser D, Moschetti V, Stangier J. Measurement of dabigatran plasma concentrations by calibrated thrombin clotting time in comparison to LC-MS/MS in human volunteers on dialysis. Thromb Res. 2015;135(3):532-6.
  117. Seiffge DJ, Traenka C, Polymeris A, Hert L, Fisch U, Peters N, et al. Feasibility of rapid measurement of Rivaroxaban plasma levels in patients with acute stroke. J Thromb Thrombolysis. 2017;43(1):112-6.
  118. Shyamkumar K, Hirsh J, Bhagirath VC, Ginsberg JS, Eikelboom JW, Chan NC. Plasma Rivaroxaban Level to Identify Patients at Risk of Drug Overexposure: Is a Single Measurement of Drug Level Reliable? TH Open. 2021;5(1):E84-E8.
  119. Úlehlová J, Piskláková B, Ivanovová E, Procházková J, Bradáčová P, Kvasnička A, et al. Evaluation of the determination of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban in lupus anticoagulant-positive patients. Diagnostics. 2021;11(11):2027.
  120. Wołowiec Ł, Kusiak M, Budzyński J, Wołowiec A, Jaśniak A, Wiciński M, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Extremely Low and High Body Weight—Pilot Study. Journal of Clinical Medicine. 2023;12(15):4969.
  121. Fung WW-S, Cheng PM-S, Ng JK-C, Chan GC-K, Chow KM, Li PK-T, et al. Pharmacokinetics of Apixaban Among Peritoneal Dialysis Patients. Kidney Medicine. 2023;5(8):100646.

122. He J, Zhu B, Shen Y, Hu J, Hong K. Poor Correlation of Rivaroxaban Concentration with the Routine Coagulation Screening Test in Chinese Patients with Atrial Fibrillation. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2023;2023:9962812.
123. Riahi N, Rozen L, Demulder A. Usefulness of Heparin Calibrated Anti-Xa Activity to Assess Anticoagulant Activity of Apixaban and Rivaroxaban in Emergency Patients Scheduled for Acute Interventions. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(21):6785.
124. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, et al. Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost*. 2010;103(6):1116-27.
125. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64(3):292-303.



# Anexos

## Anexo 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica

Fecha en la que se realizó la búsqueda: 21 de septiembre de 2023.

Resultados totales: 1105.

Resultados totales sin duplicados: 768.

---

### PubMed/Medline

Número de estudios recuperados: 519

#1 “Factor Xa Inhibitors”[Mesh] OR “Dabigatran”[Mesh] OR “Rivaroxaban”[Mesh] OR “apixaban”[Supplementary Concept] OR “edoxaban”[Supplementary Concept] OR DOAC[tiab] OR “direct oral anticoagulant”[Title/Abstract:~1] OR “direct oral anticoagulants”[Title/Abstract:~1] OR “non-vitamin K antagonist oral anticoagulants”[Title/Abstract:~1] OR dabigatran[tiab] OR pradaxa[tiab] OR rivaroxaban[tiab] OR xarelto[tiab] OR apixaban[tiab] OR eliquis[tiab] OR edoxaban[tiab] OR lixiana[tiab] OR roteas[tiab]

#2 “dilute thrombin time”[Title/Abstract:~1] OR “diluted thrombin time”[Title/Abstract:~1] OR “dilute TT”[Title/Abstract:~1] OR “diluted TT”[Title/Abstract:~1] OR hemoclot[tiab] OR “direct thrombin inhibitor assay”[Title/Abstract:~1] OR “ecarin clotting time”[Title/Abstract:~1] OR “ecarin clot time”[Title/Abstract:~1] OR “ecarin chromogenic assay”[Title/Abstract:~1] OR “ecarin-based assay”[Title/Abstract:~1] OR “anti-FIIa assay”[Title/Abstract:~1] OR “anti-IIa activity”[Title/Abstract:~1] OR “anti-FXa assay”[Title/Abstract:~1] OR “anti-Xa activity”[Title/Abstract:~1] OR “DOAC measurements”[Title/Abstract:~1] OR “DOAC assays”[Title/Abstract:~1] OR “therapeutic drug monitoring”[Title/Abstract:~1] OR “drug-level monitoring”[Title/Abstract:~1] OR “drug-level testing”[Title/Abstract:~1] OR “dagibatran level”[Title/Abstract:~1] OR “dagibatran levels”[Title/Abstract:~1] OR “rivaroxaban level”[Title/Abstract:~1] OR “rivaroxaban levels”[Title/Abstract:~1] OR “apixaban level”[Title/Abstract:~1] OR “apixaban levels”[Title/Abstract:~1] OR “edoxaban level”[Title/Abstract:~1] OR “edoxaban levels”[Title/Abstract:~1]

tract:~1] OR “plasma drug concentration”[Title/Abstract:~1] OR “plasma drug concentrations”[Title/Abstract:~1]

#1 AND #2

---

## Embase

Número de estudios recuperados: 93

#1 ‘direct oral anticoagulant’/exp OR ‘dabigatran’/exp OR ‘dabigatran etexilate’/exp OR ‘rivaroxaban’/exp OR ‘apixaban’/exp OR ‘edoxaban’/exp

#2 DOAC:ti,ab,kw OR (direct NEXT/1 oral NEXT/1 anticoagulant):ti,ab,kw OR (directNEXT/1oralNEXT/1anticoagulants):ti,ab,kw OR (“non-vitamin K” NEXT/1 antagonist NEXT/1 oral NEXT/1 anticoagulants):ti,ab,kw OR dabigatran:ti,ab,kw OR pradaxa:ti,ab,kw OR rivaroxaban:ti,ab,kw OR xarelto:ti,ab,kw OR apixaban:ti,ab,kw OR eliquis:ti,ab,kw OR edoxaban:ti,ab,kw OR lixiana:ti,ab,kw OR roteas:ti,ab,kw

#3 ‘dilute thrombin time’/exp OR ‘ecarin clotting time’/exp OR ‘ecarin chromogenic assay’/exp

#4 (dilute NEXT/1 thrombin NEXT/1 time):ti,ab,kw OR (diluted NEXT/1 thrombin NEXT/1 time):ti,ab,kw OR (dilute NEXT/1 TT):ti,ab,kw OR (diluted NEXT/1 TT):ti,ab,kw OR hemoclot:ti,ab,kw OR (direct NEXT/1 thrombin NEXT/1 inhibitor NEXT/1 assay):ti,ab,kw OR (ecarin NEXT/1 clotting NEXT/1 time):ti,ab,kw OR (ecarin NEXT/1 clot NEXT/1 time):ti,ab,kw OR (ecarin NEXT/1 chromogenic NEXT/1 assay):ti,ab,kw OR (ecarin-based NEXT/1 assay):ti,ab,kw OR (anti-FIIa NEXT/1 assay):ti,ab,kw OR (anti-IIa NEXT/1 activity):ti,ab,kw OR (anti-FXa NEXT/1 assay):ti,ab,kw OR (anti-Xa NEXT/1 activity):ti,ab,kw OR (DOAC NEXT/1 measurements):ti,ab,kw OR (DOAC NEXT/1 assays):ti,ab,kw OR (therapeutic NEXT/1 drug NEXT/1 monitoring):ti,ab,kw OR (drug-level NEXT/1 monitoring):ti,ab,kw OR (drug-level NEXT/1 testing):ti,ab,kw OR (dagibatran NEXT/1 level):ti,ab,kw OR (dagibatran NEXT/1 levels):ti,ab,kw OR (rivaroxaban NEXT/1 level):ti,ab,kw OR (rivaroxaban NEXT/1 levels):ti,ab,kw OR (apixaban NEXT/1 level):ti,ab,kw OR (apixaban NEXT/1 levels):ti,ab,kw OR (edoxaban NEXT/1 level):ti,ab,kw OR (edoxaban NEXT/1 levels):ti,ab,kw OR (plasma NEXT/1 drug NEXT/1 concentration):ti,ab,kw OR (plasma NEXT/1 drug NEXT/1 concentrations):ti,ab,kw

(#1 OR #2) AND (#3 OR #4)

---

## Web of Science

Número de estudios recuperados: 341

#1 AB=(DOAC OR “direct oral anticoagulant” OR “direct oral anti-coagulants” OR “non-vitamin K antagonist oral anticoagulants” OR dabigatran OR pradaxa OR rivaroxaban OR xarelto OR apixaban OR eliquis OR edoxaban OR lixiana OR roteas)

#2 AB=(“dilute thrombin time” OR “diluted thrombin time” OR “dilute TT” OR “diluted TT” OR hemoclot OR “direct thrombin inhibitor assay” OR “ecarin clotting time” OR “ecarin clot time” OR “ecarin chromogenic assay” OR “ecarin-based assay” OR “anti-FIIa assay” OR “anti-IIa activity” OR “anti-FXa assay” OR “anti-Xa activity” OR “DOAC measurements” OR “DOAC assays” OR “therapeutic drug monitoring” OR “drug-level monitoring” OR “drug-level testing” OR “dagibatran level” OR “dagibatran levels” OR “rivaroxaban level” OR “rivaroxaban levels” OR “apixaban level” OR “apixaban levels” OR “edoxaban level” OR “edoxaban levels” OR “plasma drug concentration” OR “plasma drug concentrations”)

#1 AND #2

---

## Cochrane

Número de estudios recuperados: 86

#1 (DOAC OR (direct NEXT/1 oral NEXT/1 anticoagulant) OR (direct NEXT/1 oral NEXT/1 anticoagulants) OR (non-vitamin NEXT/1 K NEXT/1 antagonist NEXT/1 oral NEXT/1 anticoagulants) OR dabigatran OR pradaxa OR rivaroxaban OR xarelto OR apixaban OR eliquis OR edoxaban OR lixiana OR roteas):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#2 ((dilute NEXT/1 thrombin NEXT/1 time) OR (diluted NEXT/1 thrombin NEXT/1 time) OR (dilute NEXT/1 TT) OR (diluted NEXT/1 TT) OR hemoclot OR (direct NEXT/1 thrombin NEXT/1 inhibitor NEXT/1 assay) OR (ecarin NEXT/1 clotting NEXT/1 time) OR (ecarin NEXT/1 clot NEXT/1 time) OR (ecarin NEXT/1 chromogenic NEXT/1 assay) OR (ecarin-based NEXT/1 assay) OR (anti-FIIa NEXT/1 assay) OR (anti-IIa NEXT/1 activity) OR (anti-FXa NEXT/1 assay) OR (anti-Xa NEXT/1 activity) OR (DOAC NEXT/1 measurements) OR (DOAC NEXT/1 assays) OR (therapeutic NEXT/1 drug NEXT/1 monitoring) OR (drug-level NEXT/1 monitoring) OR (drug-level NEXT/1 testing) OR (dagibatran

NEXT/1 level) OR (dagibatran NEXT/1 levels) OR (rivaroxaban NEXT/1 level) OR (rivaroxaban NEXT/1 levels) OR (apixaban NEXT/1 level) OR (apixaban NEXT/1 levels) OR (edoxaban NEXT/1 level) OR (edoxaban NEXT/1 levels) OR (plasma NEXT/1 drug NEXT/1 concentration) OR (plasma NEXT/1 drug NEXT/1 concentrations)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#3 #1 AND #2

---

## ECRI

Número de estudios recuperados: 0

La fuente no se encontraba disponible.

---

## GIN

Número de publicaciones recuperadas: 1

GuíaSalud

Número de estudios recuperados: 1

HTA Database

Número de publicaciones recuperadas: 1

((DOAC OR (direct oral anticoagulant) OR (direct oral anticoagulants) OR (non-vitamin K antagonist oral anticoagulants) OR dabigatran OR pradaxa OR rivaroxaban OR xarelto OR apixaban OR eliquis OR edoxaban OR lixiana OR roteas)) AND ((dilute thrombin time) OR (diluted thrombin time) OR (dilute TT) OR (diluted TT) OR hemoclot OR (direct thrombin inhibitor assay) OR (ecarin clotting time) OR (ecarin clot time) OR (ecarin chromogenic assay) OR (ecarin-based assay) OR (anti-FIIa assay) OR (anti-IIa activity) OR (anti-FXa assay) OR (anti-Xa activity) OR (DOAC measurements) OR (DOAC assays) OR (therapeutic drug monitoring) OR (drug-level monitoring) OR (drug-level testing) OR (dagibatran level) OR (dagibatran levels) OR (rivaroxaban level) OR (rivaroxaban levels) OR (apixaban level) OR (apixaban levels) OR (edoxaban level) OR (edoxaban levels) OR (plasma drug concentration) OR (plasma drug concentrations)) FROM 2012 TO 2023

---

## Institute of Health Economics (IHE)

Número de publicaciones recuperadas: 0

---

Centre for Reviews and Dissemination  
(CRD) - NHS EED

Número de publicaciones recuperadas: 65

(DOAC OR (direct oral anticoagulant) OR (direct oral anticoagulants) OR (non-vitamin K antagonist oral anticoagulants) OR dabigatran OR pradaxa OR rivaroxaban OR xarelto OR apixaban OR eliquis OR edoxaban OR lixiana OR roteas) OR ((dilute thrombin time) OR (diluted thrombin time) OR (dilute TT) OR (diluted TT) OR hemoclot OR (direct thrombin inhibitor assay) OR (ecarin clotting time) OR (ecarin clot time) OR (ecarin chromogenic assay) OR (ecarin-based assay) OR (anti-FIIa assay) OR (anti-IIa activity) OR (anti-FXa assay) OR (anti-Xa activity) OR (DOAC measurements) OR (DOAC assays) OR (therapeutic drug monitoring) OR (drug-level monitoring) OR (drug-level testing) OR (dabigatran level) OR (dabigatran levels) OR (rivaroxaban level) OR (rivaroxaban levels) OR (apixaban level) OR (apixaban levels) OR (edoxaban level) OR (edoxaban levels) OR (plasma drug concentration) OR (plasma drug concentrations)) IN NHSEED FROM 2012 TO 2023



## Anexo 2. Estudios excluidos en la lectura a texto completo

N.º	ESTUDIO	MOTIVO DE EXCLUSIÓN
1	Avecilla et al. 2012 <sup>94</sup>	Resultados (curva dosis-respuesta)
2	Brakta et al. 2023 <sup>95</sup>	Resultados (nomograma práctico)
3	Cavaillez et al. 2021 <sup>96</sup>	Resultados (Curva ROC pruebas de medición de ACODs vs no Gold Standard)
4	Chang et al. 2016 <sup>97</sup>	Intervención (pruebas convencionales de la coagulación)
5	Cuker et al. 2015 <sup>98</sup>	Resultados (coeficiente de correlación)
6	De Vries et al. 2022 <sup>99</sup>	Resultados (variabilidad inter e intrapaciente)
7	Douxflis et al. 2016 <sup>100</sup>	Población (Voluntarios sanos)
8	Douxflis et al. 2012 <sup>101</sup>	Población (Voluntarios sanos)
9	Ebner et al. 2017 <sup>102</sup>	Resultados (No resultados de interés)
10	Eriksson et al. 2016 <sup>103</sup>	Resultados (Farmacocinética y farmacodinámica)
11	Gosselin et al. 2014 <sup>104</sup>	Resultados (Coeficiente de correlación)
12	Gosselin et al. 2014 <sup>105</sup>	Resultados (Coeficiente de correlación, Límites de acuerdo Bland-Altman)
13	Gouin-Thibault et al. 2014 <sup>106</sup>	Población (Estudio in vitro)
14	Groene et al. 2021 <sup>107</sup>	Intervención (Viscoelastometría)
15	Halton et al. 2020 <sup>108</sup>	Intervención (Objetivos distintos a los de nuestra revisión)
16	Hollestelle et al. 2020 <sup>109</sup>	Resultados (Coeficiente de variación)
17	Kepplinger et al. 2016 <sup>110</sup>	Resultados (Construcción de límites de concentración plasmática de ACODs para la toma de decisiones clínicas)
18	Kok et al. 2022 <sup>111</sup>	Resultados (Concentración plasmática)
19	Liu et al. 2020 <sup>70</sup>	Diseño (Revisión sistemática)
20	Martinuzzo et al. 2016 <sup>112</sup>	Resultados (Concentración plasmática, coeficiente de correlación)
21	Oberladstätter et al. 2021 <sup>113</sup>	Intervención (Ensayo del veneno de la vibora de Russell diluido y ECA-test, analizados mediante un dispositivo de viscoelastometría)
22	Samuelson et al. 2017 <sup>114</sup>	Resultados (Evaluación del efecto anticoagulante de ACODs)
23	Schmitz et al. 2014 <sup>115</sup>	Resultados (Límites de acuerdo Bland-Altman)
24	Schmohl et al. 2015 <sup>116</sup>	Resultados (Coeficiente de variación)
25	Seiffge et al. 2017 <sup>117</sup>	Resultados ( <i>turnaround time</i> )
26	Shyamkumar et al. 2021 <sup>118</sup>	Resultados (Concentración plasmática)

N.º	ESTUDIO	MOTIVO DE EXCLUSIÓN
27	Úlehlová et al. 2021 <sup>119</sup>	Intervención (ACODs)
28	Wołowiec et al. 2023 <sup>120</sup>	Resultados (Farmacocinética)
29	Zhang et al. 2020 <sup>69</sup>	Diseño (Revisión sistemática)
30	Fung et al. 2023 <sup>121</sup>	Resultados (No detallan cómo la cuantificación afectó a la toma de decisiones)
31	He et al. 2023 <sup>122</sup>	Intervención (Pruebas de coagulación inespecíficas)
32	Riahi et al. 2023 <sup>123</sup>	Resultados (Incertidumbre: los valores de precisión corresponden a la umbral, pero no a la prueba en relación a su comparador)

### Anexo 3. Tablas de extracción de datos de los estudios de precisión diagnóstica

ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD DEL ESTUDIO
Boonen, 2017 <sup>58</sup>	<p><b>Objetivos:</b> Determinar la concentración de dabigatránil con cromatografía-спектrometría de masas en pacientes ambulatorios con FA, en tratamiento con dabigatránil para la prevención de ETEV. Relacionar estos valores con su actividad funcional, utilizando diferentes pruebas de coagulación.</p> <p><b>Localización y periodo de realización:</b> Servicio de Cardiología en un centro alemán no especificado. Periodo no descrito.</p>	<p><b>Población:</b> Pacientes con FA en tratamiento de mantenimiento con dabigatránil (150 mg/12h) en prevención secundaria de ETEV.</p> <p><b>Prueba de estudio:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— dTT: HTI (Hemoclot® dTT) y LD-dTT (ensayo de tiempo de trombina desarrollado en el laboratorio, modificado de Stago®, utilizando el reactivo de trombina de Stago® y aplicando ocho veces la dilución de la muestra con plasma normal).</li> <li>— Métodos basados en ecarina: ECA Stago®.</li> </ul> <p><b>Prueba de referencia:</b> Cromatografía líquida-спектrometría de masas (UPLC-MS/MS), empleando un sistema Aquity UPLC.</p> <p><b>Resultados analizados:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Sensibilidad y especificidad para concentraciones por <u>debajo</u> del umbral.</li> <li>— Cocientes de probabilidad.</li> </ul>	<p>Estudio transversal.</p> <p><b>Número de participantes:</b> n pacientes= 40 n muestras ≈ 119 (estimado a partir de la información gráfica)</p> <p><b>Características:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Sexo: 28 hombres (70%)</li> <li>— Edad: 68 ± 6 años</li> <li>— Función renal normal (creatinina: 83 ± µmol/L)</li> </ul> <p><b>Criterios de exclusión:</b> &lt; 18 años, IMC &gt; 30, historia de cáncer, fallo renal o tratamiento concomitante con antiagregantes u otros anticoagulantes.</p> <p>Toma de muestras de sangre por venopunción en tubos citratados a las 0, 2, 4h de la toma de dabigatránil. Centrifugación de la sangre citratada, con obtención del plasma, que se congeló a -80°C hasta su análisis. Todas las pruebas, salvo HTI, se calibraron mediante plasma citratado con dabigatránil añadido en calibradores específicos.</p> <p><b>Criterios prueba de estudio y de referencia positiva:</b> Niveles plasmáticos de dabigatránil &lt;30 ng/dl.</p>	<p><b>Sensibilidad y especificidad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— HTI: S 100%; E 89%.</li> <li>— LD-dTT: S 67%; E 97%.</li> <li>— ECA Stago®: S 100%; E 89%.</li> </ul> <p><b>Cocientes de probabilidad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— HTI: CP+ 9,1; CP- 0.</li> <li>— LD-dTT: CP+ 22; CP- 0,4.</li> <li>— ECA Stago®: CP+ 9,1; CP- 0.</li> </ul>	<p>El LD-dTT mostró la mejor concordancia con UPLC-MS/MS y combina una buena sensibilidad con una alta especificidad en la determinación de concentraciones de dabigatránil. El estudio muestra que las concentraciones de dabigatránil en pacientes reales tienen una variación similar, o incluso mayor, que las poblaciones de los ensayos clínicos. Si se demuestra clínicamente la asociación de concentraciones elevadas de dabigatránil con el riesgo de hemorragia y de concentraciones bajas con el riesgo de ETEV, la monitorización de dabigatránil podría ser beneficiosa para optimizar la seguridad del paciente, especialmente en pacientes de alto riesgo.</p> <p><b>Comentarios:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Validez interna: no se presentan datos sobre el método de selección de pacientes, ni el cegamiento. Asimismo, no se especifica cuántas muestras se incluyeron, sin hacer explícitas las pérdidas.</li> <li>• Validez externa: el 70% de la muestra fueron varones.</li> <li>• Conflictos de interés: fuente de financiación no declarada. Los autores habían recibido financiación y becas de la industria fuera del marco de este trabajo.</li> </ul>

CP: Cociente de probabilidad; dTT: Tiempo de trombina diluido; E: Especificidad; ECA: Ecarin chromogenic assay; ETEV: Enfermedad tromboembólica venosa; FA: Fibrilación auricular; HTI: Hemoclot® thrombin inhibitor; IMC: Índice de masa corporal; LD: Laboratorio desarrollado; S: Sensibilidad; UPLC-MS/MS: Cromatografía líquida-спектrometría de masas.

ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD DEL ESTUDIO
<p>Ebner, 2015<sup>75</sup></p> <p><b>Objetivos:</b> Determinar la precisión diagnóstica de CoaguChek® POCT para descartar concentraciones relevantes de rivaroxabán, apixabán y dabigatrán en pacientes ambulatorios.</p> <p><b>Localización y periodo de realización:</b> Servicio de Neurología y Accidente Cerebrovascular del Hospital Universitario de Tübingen, Alemania. (Hospital terciario). De julio 2013 a agosto de 2014.</p>	<p><b>Población:</b> Pacientes diagnosticados de ictus isquémico agudo en tratamiento de inicio con dabigatrán (110 o 150 mg/12h), rivaroxabán (20 mg/24h) o apixabán (5 o 2,5 mg/12h) en prevención secundaria de ETEV por FA, foramen oval o ictus de origen incierto.</p> <p><b>Prueba de estudio:</b> Ensayo cromogénico anti-Xa: Chromogenix COAMATIC® Heparin Test, en un analizador ACL TOP 700. El análisis se calibró con calibradores específicos TECHNOVIEW® (límite inferior de detección 18 ng/ml).</p> <p><b>Prueba de referencia:</b> Cromatografía líquida-espectrometría de masas (UPLC-MS/MS). Análisis mediante chromatografía de fase inversa (Acquity UPLC) acoplada a un espectrómetro de masas en tandem TQ de Waters.</p> <p><b>Resultados analizados:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sensibilidad y especificidad para concentraciones por <u>debajo</u> del umbral.</li> <li>Cocientes de probabilidad.</li> <li>AUC.</li> </ul>	<p>Estudio de cohorte prospectiva.</p> <p><b>Número de participantes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>n pacientes = 60 (n dabigatrán = 20; n rivaroxabán = 20; n apixabán = 20).</li> <li>n muestras = 356 (n dabigatrán = 120; n rivaroxabán = 118; n apixabán = 118).</li> </ul> <p>Pérdidas: 2 por malfuncionamiento de un dispositivo y 2 por IAM de un paciente.</p> <p>Características:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sexo: 11 hombres (55%)</li> <li>Edad: 64 ± 16 años</li> <li>Tratamiento con antiagregantes: 45%</li> <li>IMC: 26 ± 5 kg/m<sup>2</sup></li> <li>Función renal normal (creatinina: 0,82 ± 0,16 mg/dL)</li> </ul> <p><u>Criterios de exclusión:</u> coagulopatía, coagulación anormal al inicio del estudio, toma de anticoagulantes.</p> <p>Toma muestras a las 0, 0,5, 1, 2, 8h y 24h después de la toma de rivaroxabán y se recogieron en tubos citratados. Todas las pruebas de laboratorio fueron realizadas e interpretadas por técnicos que desconocían los resultados del CoaguChek.</p> <p><b>Criterios prueba de estudio y de referencia positiva:</b> Niveles plasmáticos de ACOD &lt;32 ng/mL (umbral valle) y &lt;100 ng/ml (umbral seguro para trombolisis).</p>	<p><b>Sensibilidad y especificidad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Chromogenix COAMATIC® 32: S 98 (IC95% 86-100); E 97 (90-100).</li> <li>Chromogenix COAMATIC® 100: S 97 (89-99); E 94 (82-98).</li> </ul> <p><b>Cocientes de probabilidad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Chromogenix COAMATIC® 32: CP+ 32,7; CP- 0,0.</li> <li>Chromogenix COAMATIC® 100: CP+ 16,7; CP- 0,1.</li> </ul> <p><b>AUC:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Chromogenix COAMATIC® 32: AUC 0,98.</li> <li>Chromogenix COAMATIC® 100: AUC 0,99.</li> </ul>	<p>Los ensayos anti-Xa detectan con mayor precisión que el CoaguChek los niveles bajos de rivaroxabán y deben utilizarse si están disponibles.</p>	<p>Alta</p> <p><b>Comentarios:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>La prueba principal de la PICO de este artículo no es una de las pruebas incluidas en esta revisión sistemática.</li> <li>No se analizaron los datos del ensayo cromogénico en pacientes en tratamiento con apixabán ni dabigatrán porque CoaguChek (prueba principal de la PICO del estudio) no mostró una correlación adecuada con la concentración plasmática de dichos fármacos medida con la prueba de referencia.</li> <li>No se especifica el nivel de confianza de los intervalos de la sensibilidad y especificidad.</li> <li>Conflictos de interés: los autores habían recibido financiación y becas de la industria fuera del marco de este trabajo. No se declara que la financiación del estudio dependiera de la industria farmacéutica.</li> </ul>

ACOD: Anticoagulantes orales de acción directa; AUC: Área bajo la curva; CP: Cociente de probabilidad; ETEV: Enfermedad tromboembólica venosa; IC95%: Intervalo de confianza del 95%; IMC: Índice de masa corporal; PICO: Pregunta, intervención, comparación, resultados/desenlaces; POCT: Prueba en el lugar de la asistencia; UPLC-MS/MS: Cromatografía líquida-espectrometría de masas.

ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD DEL ESTUDIO
Ebner, 2017 <sup>7470</sup>  <b>Objetivos:</b> Determinar la precisión diagnóstica de Hemochron Signature para detectar cualitativamente concentraciones de apixabán, rivaroxabán y dabigatrán en pacientes reales.  <b>Localización y periodo de realización:</b> Servicio de Cardiología del Hospital Universitario de Tübingen, Alemania. (Hospital terciario). De febrero de 2014 a noviembre de 2015.	<b>Población:</b> Pacientes con FA, foramen oval o ictus isquémico de origen incierto en tratamiento inicial con dabigatrán (110 o 150mg/12h), rivaroxabán (15 o 20mg/24h) o apixabán (2.5 o 5mg/12h) en prevención secundaria de ETEV.  <b>Prueba de estudio:</b> — dTT: HTI (Hemoclot® dTT). — Ensayo cromogénico anti-Xa: Chromogenix COAMATIC® Heparin test en un analizador ACL TOP 700. El análisis se calibró con calibradores específicos (TECHNOVIEW®).  <b>Prueba de comparación:</b> — Cromatografía líquida-espectrometría de masas (UPLC-MS/MS).  <b>Resultados analizados:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sensibilidad y especificidad para concentraciones por <u>debajo</u> del umbral.</li><li>• Cocientes de probabilidad.</li></ul>	Estudio de cohorte prospectiva.  <b>Número de participantes:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• n pacientes = 68 (n dabigatrán inicio = 20; n dabigatrán mantenimiento = 8; n rivaroxabán = 20; n apixabán = 20)</li><li>• n muestras = 403 (n dabigatrán inicio = 168; n rivaroxabán = 118; n apixabán = 117). 5 pruebas se perdieron por mal funcionamiento de Hemochron Signature.</li></ul> <b>Características dabigatrán inicio/dabigatrán mantenimiento/apixabán:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>— Sexo: 60/50/65% hombres</li><li>— Tratamiento con antiagregantes: 40/13/45%</li><li>— Edad: medias de 70/64/69 años</li><li>— IMC: medias de 28/30/27 kg/m<sup>2</sup></li><li>— Función renal normal (creatinina media de 0,9/1,0/0,9 mg/dl)</li></ul> <b>Criterios de exclusión:</b> coagulopatía, coagulación anormal al inicio del estudio, toma de anticoagulantes.  Toma de muestras de sangre a las 0, 0,5, 1, 2, 8h y 12h después de la toma de dabigatrán y a las 0, 0,5, 1, 2, 8h y 24h después de la toma de rivaroxabán. Las muestras se recogieron en tubos citratados, se centrifugaron inmediatamente después de ser recogidas para obtener plasma. El plasma se analizó en el momento con el ensayo cromogénico anti-Xa y se congeló a -80°C hasta su análisis con dTT.  Todas las pruebas fueron realizadas por técnicos con experiencia, siguiendo las instrucciones del fabricante. Los resultados de todas las pruebas fueron interpretados bajo cegamiento de los resultados de Hemochron Signature.  <b>Criterios prueba de estudio y de referencia positiva:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Dabigatrán: niveles plasmáticos &lt;30 ng/dl (umbral seguro para cirugía) y &lt;50 ng/ml (umbral seguro para trombolisis).</li><li>• Rivaroxabán: niveles plasmáticos &lt;30 ng/dl (umbral seguro para cirugía) y &lt;100 ng/dl (umbral seguro para trombolisis).</li></ul>	<b>Sensibilidad y especificidad:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• HTI 30: S 77%, E 95%.</li><li>• HTI 50: S 82%, E 84%.</li><li>• Chromogenix COAMATIC® 30: S 98%; E 99%.</li><li>• Chromogenix COAMATIC® 100: S 97%; E 92%.</li></ul> <b>Cocientes de probabilidad:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• HTI 30: CP + 15,4; CP- 0,2.</li><li>• HTI 50: CP + 5,1; CP- 0,2.</li><li>• Chromogenix COAMATIC® 30: CP+ 98; CP- 0.</li><li>• Chromogenix COAMATIC® 100: CP+ 12,1; CP- 0.</li></ul>	El estudio confirma que los test específicos de cuantificación de ACOD proporcionan una alta precisión diagnóstica para todos los ACOD probados [rivaroxabán y dabigatrán]. Sin embargo, Hemoclot® dTT tiene una especificidad y sensibilidad limitadas para las concentraciones de dabigatrán.	No valorable  <b>Comentarios:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Validez interna: el artículo no presenta información sobre el método de selección de pacientes empleado en el estudio. Por otra parte, aunque indica que los resultados de las pruebas y el comparador se interpretaron bajo cegamiento de los resultados de Hemochron Signature, no especifica si esto ocurrió también bajo cegamiento del resto de pruebas incluidas en el estudio.</li><li>• Concentraciones de dabigatrán demasiado bajas en las muestras incluidas. Requirieron añadir pacientes adicionales en tratamiento de mantenimiento con dabigatrán por los mismos motivos de prescripción.</li><li>• No se analizaron los datos de pacientes en tratamiento con apixabán porque Hemochron® Signature no mostró correlación con los niveles plasmáticos de dicho fármaco.</li><li>• Conflictos de interés: sin apoyo externo para la financiación. Los autores habían recibido financiación y becas de la industria, fuera del marco de este trabajo.</li></ul>

ACOD: Anticoagulantes orales de acción directa; CP: Coiciente de probabilidad; dTT: Tiempo de trombina diluido; HTI: Hemoclot® thrombin inhibitor; E: Especificidad; FA: Fibrilación auricular; IMC: Índice de masa corporal; S: Sensibilidad; UPLC-MS/MS: Cromatografía líquida-espectrometría de masas.

ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD DEL ESTUDIO
Ebner, 2018 <sup>7268</sup>	<p><b>Objetivos:</b> Determinar la precisión diagnóstica de diferentes métodos específicos de cuantificación de nuevos anticoagulantes orales para la discriminación de muestras por debajo y por encima del umbral recomendado de 30 ng/ml, utilizando muestras reales de pacientes tratados con dabigatrán, rivaroxabán y apixabán.</p> <p><b>Localización y periodo de realización:</b> Servicio de Neurología y Accidente Cerebrovascular y Servicio de Cardiología del hospital Universitario de Tübingen, en Alemania (Hospital terciario). De julio de 2013 a noviembre de 2015.</p>	<p><b>Población:</b> Pacientes con FA, foramen oval o ictus isquémico de origen incierto en tratamiento inicial con dabigatrán (110 o 150 mg/12h), rivaroxabán (15 o 20 mg/24h) o apixabán (2,5 o 5 mg/12h) en prevención secundaria de ETEV.</p> <p><b>Prueba de estudio:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dTT: HTI (Hemoclot® dTT) en un Sysmex CS5100.</li> <li>Ensayo cromogénico anti-IIa: BDTI en un Sysmex CS5100.</li> <li>Método basado en ecarina: ECA Stago® en un BCS XP.</li> <li>Ensayo cromogénico anti-Xa: Chromogenix COAMATIC® Heparin test en un analizador ACL TOP 700. El análisis se calibró con calibradores específicos TECHNOVIEW.</li> </ul> <p><b>Prueba de comparación:</b> Cromatografía líquida-espectrometría de masas (UPLC-MS/MS).</p> <p><b>Resultados analizados:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sensibilidad y especificidad para concentraciones por encima del umbral.</li> <li>Cocientes de probabilidad.</li> <li>Valores predictivos.</li> </ul> <p><b>Criterios prueba de estudio y de referencia positiva:</b> Niveles plasmáticos de ACOD &gt;30 ng/ml (umbral no seguro para cirugía y trombolisis) y &gt;50 ng/ml (umbral para reversión de la anticoagulación).</p>	<p>Análisis post-hoc de dos cohortes prospectivas previas: Ebner 2015 y Ebner 2017.</p> <p><b>Número de participantes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>n pacientes = 96 (n dabigatrán inicio = 34; n rivaroxabán = 32; n apixabán = 30)</li> <li>n muestras = 481 (n dabigatrán inicio = 178; n rivaroxabán = 146; n apixabán = 157)</li> </ul> <p><b>Características dabigatrán/rivaroxabán/apixabán:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sexo: 50%/57%/53% hombres</li> <li>Tratamiento con antiagregantes 27%/50/47%</li> <li>Edad: medias de 74/69/75 años</li> <li>IMC: medias de 27/27/25 kg/m<sup>2</sup></li> <li>Función renal normal (creatinina 68,6/68,6/76,3 µmol/L)</li> </ul> <p><b>Criterios de exclusión:</b> coagulopatía, coagulación anormal al inicio del estudio, toma de anticoagulantes.</p> <p>Toma de muestras de sangre a cada sujeto, a las 0, 0,5, 1, 2, 8h y 12h después de la toma de dabigatrán y apixabán y a las 0, 0,5, 1, 2, 8h y 24h después de la toma de rivaroxabán. Las muestras se recogieron en tubos citratados, se centrifugaron inmediatamente después de ser recogidas. El análisis anti-Xa se hizo al momento. El plasma restante se congeló a -80°C hasta su análisis con HTI, BBTI y con ECA Stago®.</p> <p>Todas las pruebas se realizaron por técnicos con experiencia siguiendo las instrucciones del fabricante. Los resultados de todas las pruebas se interpretaron bajo cegamiento de los resultados del comparador. Los resultados de todas las pruebas congeladas (HTI, BDTI, ECA) se cegaron, además, para el momento de extracción de las muestras y el paciente al que pertenecían las mismas. Los resultados de Chromogenix COAMATIC® se interpretaron de forma totalmente automatizada.</p> <p><b>Sensibilidad, especificidad y valores predictivos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>HTI 30: S 93% (IC95% 84,5-97,1); E 78,2% (68,2-85,9); VPP 80% (70,6-87,1); VPN 92,3% (83,4-96,8).</li> <li>HTI 50: S 86,2 (74,1 a 93,4); E 83,3 (75,2 a 89,3); VPP 71,4 (59,2 a 81,2); VPN 95,6 (85,5 a 96,5).</li> <li>BDTI 30: S 90,7% (82,0 - 95,6); E 98,9% (93,2- 99,9); VPP 98,7% (92,2-99,9); VPN 91,9% (84,2-96,2).</li> <li>BDTI 50: S 81,0 (68,2 a 89,7); E 95,0 (89,0 a 98,0); VPP 88,7 (76,3 a 95,3); VPN 91,2 (84,4 a 95,3).</li> <li>ECA Stago® 30: S 97,7% (91,1-99,6); E 94,3% (86,5-97,9); VPP 94,4% (86,8-97,9); VPN 97,6% (90,9-99,6).</li> <li>ECA Stago® 50: S 100 (92,2 a 100); E 90,8 (83,8 a 95,1); VPP 84,1 (72,8 a 91,4); VPN 100 (95,7 a 100).</li> <li>Chromogenix COAMATIC® rivaroxabán 30: S 98,2% (93,1-99,7); E 97,1% (82,9-99,8); VPP 99,1% (94,4-100); VPN 94,3% (79,4-99,0).</li> <li>Chromogenix COAMATIC® rivaroxabán 50: S 96,0 (89,5 a 98,7); E 97,8 (87,0 a 99,9); VPP 99,0 (93,6 a 99,9); VPN 91,8 (79,5 a 97,4).</li> <li>Chromogenix COAMATIC® apixabán 30: S 73,8% (65,1-81,0); E 96,8% (81,5-99,8); VPP 98,9% (93,3-99,9); VPN 47,6% (35,0-60,5).</li> <li>Chromogenix COAMATIC® apixabán 50: S 74,2 (63,6 a 82,6); E 98,5 (91,0 a 99,9); VPP 98,5 (90,9 a 99,9); VPN 74,4 (64,0 a 82,8).</li> </ul> <p><b>Cocientes de probabilidad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>HTI 30: CP+ 4,3 (IC95% 2,8-6,3); CP- 0,1 (0,0-0,2).</li> <li>HTI 50: CP+ 5,1 (3,4 a 7,8); CP- 0,2 (0,1-0,3).</li> <li>BDTI 30: CP+ 83,4 (11,9-586,8); CP- 0,1 (0,0-0,2).</li> <li>BDTI 50: CP+ 16,2 (7,4 a 35,7); 0,2 (0,1-0,3).</li> <li>ECA Stago® 30: CP- 17,0 (7,3-39,8); 0,0 (0,0-0,1).</li> <li>ECA Stago® 50: CP+ 10,9; CP- 0</li> <li>Chromogenix COAMATIC® rivaroxabán 30: CP + 33,4 (4,8-230,3); CP- 0,0 (0,0-0,1).</li> <li>Chromogenix COAMATIC® rivaroxabán 50: CP + 44,2 (6,4 a 307,0); CP- 0,0 (0,0-0,1).</li> <li>Chromogenix COAMATIC® apixabán 30: CP + 22,9 (3,3-157,8); CP- 0,3 (0,2-0,4).</li> <li>Chromogenix COAMATIC® rivaroxabán 50: CP + 50,4 (7,2 a 354,2); CP- 0,3 (0,2 a 0,4).</li> </ul>	<p>Todos los métodos de detección específicos de dabigatrán detectaron con fiabilidad muestras &gt;30 ng/ml, pero la especificidad limitada del dTT podría suponer un riesgo elevado de reversión injustificada de la anticoagulación o de retrasos innecesarios de tratamiento. El anti-IIa y el ECA ofrecieron una mejor alternativa diagnóstica para dabigatrán con ese umbral. En el caso del rivaroxabán, el anti-IIa dio excelentes resultados. Apixabán tuvo un impacto mucho menos pronunciado en este método de medición. Basándonos en los resultados de nuestro estudio, recomendamos extremar la precaución si se utiliza anti-IIa en pacientes tratados con apixabán.</p> <p>• Concentraciones de dabigatrán predominantemente bajas en las muestras incluidas, que requirieron añadir pacientes adicionales en tratamiento de mantenimiento con dabigatrán.</p> <p>• Una sensibilidad &gt;95% se predefinió como suficientemente segura para la aplicación clínica de una prueba.</p> <p>• Conflictos de interés: los autores habían recibido financiación y becas de la industria, fuera del marco de este trabajo. No se declara que la financiación del proyecto proviniera de la industria farmacéutica.</p>	<p>No valorable</p> <p><b>Comentarios:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Validez interna: Análisis post-hoc de dos cohortes prospectivas previas: Ebner, 2015 (n pacientes = 60; n muestras = 356) y Ebner, 2017 (n pacientes = 68; n muestras = 403). Los criterios de inclusión y exclusión de pacientes de este estudio y de las dos cohortes previas eran los mismos. Sin embargo, en este estudio no se incluyeron todas las muestras obtenidas en las cohortes previas (n pacientes = 96 y n muestras = 481), sin presentarse información en el artículo del método de selección de pacientes ni de muestras.</li> <li>Concentraciones de dabigatrán predominantemente bajas en las muestras incluidas, que requirieron añadir pacientes adicionales en tratamiento de mantenimiento con dabigatrán.</li> <li>Una sensibilidad &gt;95% se predefinió como suficientemente segura para la aplicación clínica de una prueba.</li> <li>Conflictos de interés: los autores habían recibido financiación y becas de la industria, fuera del marco de este trabajo. No se declara que la financiación del proyecto proviniera de la industria farmacéutica.</li> </ul>

ACOD: Anticoagulantes orales de acción directa; CP: Cociente de probabilidad; dTT: Tiempo de trombina diluido; ECA: Ecarin chromogenic assay; ETEV: Enfermedad tromboembólica venosa; HTI: Hemoclot® thrombin inhibitor; E: Especificidad; FA: Fibrilación auricular; IC95%: Intervalo de confianza del 95%; IMC: Índice de masa corporal; S: Sensibilidad; UPLC-MS/MS: Cromatografía líquida-espectrometría de masas; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo.

ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD DEL ESTUDIO
<p>Härtig, 2019<sup>73</sup></p> <p><b>Objetivos:</b> Evaluar y comparar dos nuevos ensayos cromogénicos anti-IIa (BDTI-low y DTI) con los test HTI, BDTI y ECA, en relación con su rendimiento diagnóstico para determinar concentraciones bajas, pero clínicamente relevantes, de dabigatrán en muestras reales.</p> <p><b>Localización y periodo de realización:</b> Departamentos de Neurología y Cardiología del Hospital de Tübingen (Hospital terciario). Periodo no especificado.</p> <p>Análisis pos-hoc de tres cohortes del mismo centro hospitalario en Alemania. Dos de ellas (Ebner, 2015<sup>75</sup> y Ebner, 2017<sup>74</sup>) se condujeron entre mayo de 2013 y septiembre de 2015 y otro desde septiembre de 2015 hasta el momento de realización del presente estudio.</p>	<p><b>Población:</b> Pacientes con FA, foramen oval o ictus isquémico de origen incierto en tratamiento con dabigatrán (150 o 110 mg /12h) en prevención secundaria de ETEV.</p> <p><b>Prueba de estudio:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– dTT: HTI en un analizador Sysmex CS-5100.</li> <li>– Ensayos cromogénicos anti-IIa: BDTI, BDTI-low y DTI Innovator® en un analizador Sysmex CS-5100.</li> <li>– Método basado en ecarina: ECA Stago® en un analizador Siemens BCS.</li> </ul> <p><b>Prueba de referencia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Cromatografía líquida-espectrometría de masas (UPLC-MS/MS). Las muestras se prepararon en una microcentrifuga y se calibraron con un calibrador específico. Análisis mediante cromatografía de fase inversa (Acuity UPLC) acoplada a un espectrómetro de masas en tandem TQ de Waters.</li> </ul> <p><b>Resultados analizados:</b> Sensibilidad y especificidad para concentraciones por <u>debajo</u> del umbral.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cocientes de probabilidad.</li> <li>• AUC.</li> <li>• Valores predictivos.</li> </ul> <p><b>Criterios prueba de estudio y de referencia positiva:</b> Niveles plasmáticos de dabigatrán &lt;30 ng/ml (umbral seguro para cirugía de emergencia y trombolisis) y &lt;50 ng/ml.</p>	<p>Análisis post-hoc de tres cohortes previas: Ebner, 2015; Ebner, 2017 y Poli 2017.</p> <p><b>Número de participantes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• n pacientes = 50 (n dabigatrán inicio = 28; n dabigatrán mantenimiento = 22)</li> <li>• n muestras = 293</li> </ul> <p><b>Características:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Sexo: 23 hombres (46%)</li> <li>– Edad: 71 ±14 años</li> <li>– IMC: 27,3 ± 5,01 kg/m<sup>2</sup></li> <li>– Función renal normal (creatinina: 0,9 ±0,2 mg/dl)</li> </ul> <p><b>Criterios de exclusión:</b> coagulopatía, coagulación anormal o tratamiento previo con anticoagulantes.</p> <p>Toma de muestras a las 0, 0,5, 1, 2, 8 y 12h después de la toma de dabigatrán. Las muestras se recolectaron en tubos citratados y se centrifugaron inmediatamente para obtener el plasma. El plasma se congeló a -80°C hasta su análisis. Las muestras, tomadas durante el periodo de los estudios incluidos en este análisis post-hoc, se descongelaron.</p> <p>Previo análisis de las muestras, se comprobó la estabilidad de la concentración de dabigatrán en el plasma congelado. Para excluir alteraciones significativas de las concentraciones de dabigatrán en las muestras, se repitieron las mediciones del BDTI en el plasma descongelado. Se midieron 12 muestras de pacientes seleccionadas al azar, que mostraron alta correlación y alta concordancia entre la medición del estudio previo y la repetida actualmente.”</p>	<p><b>Sensibilidad, especificidad y valores predictivos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HTI 30: S 86 (IC95% 81-91); E 89 (83-95), VPP 93, VPN 80.</li> <li>• HTI 50: S 90 (86-94); E 86 (76-93); VPP 96; VPN 72.</li> <li>• BDTI 30: S 99 (98-100); E 82 (75-89); VPP 90; VPN 99.</li> <li>• BDTI 50: S 97 (94-99); E 77 (66-86); VPP 94; VPN 90.</li> <li>• BDTI-low 30: S 87 (83-92); E 95 (90-99); VPP 96; VPN 82.</li> <li>• BDTI low 50: S 92 (87-95); E 97 (90-99); VPP 99; VPN 77.</li> <li>• DTI Innovator® 30: S 98 (96-100); E 92 (85-96); VPP 94; VPN 96.</li> <li>• DTI Innovator® 50: S 97 (94-99); E 94 (88-100); VPP 98; VPN 90.</li> <li>• ECA Stago® 30: S 97 (94-99); E 96 (93-100); VPP 98; VPN 95.</li> <li>• ECA Stago® 50: S 95 (91-97); E 99 (92-100); VPP 100; VPN 84.</li> </ul> <p><b>Cocientes de probabilidad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HTI 30: CP+ 7,98; CP- 0,15.</li> <li>• HTI 50: CP+ 6,62; CP- 0,11.</li> <li>• BDTI 30: CP+ 5,5; CP- 0,01.</li> <li>• BDTI 50: CP+ 4,28; CP- 0,03.</li> <li>• BDTI-low 30: CP+ 16,16; CP- 0,13.</li> <li>• BDTI low 50: CP+ 30,24; CP- 0,09.</li> <li>• DTI Innovator® 30: CP+ 9,87; CP- 0,02.</li> <li>• DTI Innovator® 50: CP+ 15,99; CP- 0,03.</li> <li>• ECA Stago® 30: CP+ 26,84; CP- 0,03.</li> <li>• ECA Stago® 50: CP+ 62,51; CP- 0,05.</li> </ul> <p><b>AUC:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HTI 30: 0,941.</li> <li>• HTI 50: 0,959.</li> <li>• BDTI 30: 0,972.</li> <li>• BDTI 50: 0,987.</li> <li>• BDTI-low 30: 0,980.</li> <li>• BDTI-low 50: 0,991.</li> <li>• DTI Innovator® 30: 0,989.</li> <li>• DTI Innovator® 50: 0,995.</li> <li>• ECA Stago® 30: 0,990.</li> <li>• ECA Stago® 50: 0,996.</li> </ul>	<p>Los nuevos ensayos cromogénicos anti-IIa, el DTI y el BDTI-low, representan una buena forma de medición cuantitativa de concentraciones plasmáticas de dabigatrán, con una sensibilidad y especificidad muy altas. Pueden utilizarse y permiten mediciones fiables en los umbrales clínicamente relevantes de 30 y 50 ng/ml. Esto mejora significativamente la calidad de la atención al paciente en situaciones de emergencia como ictus isquémico y hemorragias potencialmente mortales.</p>	<p>No valorable</p> <p><b>Comentarios:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Validez interna: análisis post-hoc de tres cohortes previas, empleándose muestras extraídas para las mismas. No se presenta información sobre el método de selección de las muestras. Además, no se presenta información sobre si los resultados de las pruebas y el control se interpretaron bajo cegamiento.</li> <li>• Conclusiones: se asume que el uso de las pruebas de medición de ACOD mejora significativamente la calidad de la atención al paciente en situaciones de emergencia.</li> <li>• Conflictos de interés: los autores no declaran conflictos de interés. No se especifica la fuente de financiación del estudio.</li> </ul>

ACOD: Anticoagulantes orales de acción directa; AUC: Área bajo la curva; BDTI: Biophen® direct thrombin inhibitor assay; CP: Cociente de probabilidad; dTT: Tiempo de trombina diluido; ECA: Ecarin chromogenic assay; ETEV: Enfermedad tromboembólica venosa; HTI: Hemoclot® thrombin inhibitor; E: Especificidad; FA: Fibrilación auricular; IC95%: Intervalo de confianza del 95%; IMC: Índice de masa corporal; S: Sensibilidad; UPLC-MS/MS: Cromatografía líquida-espectrometría de masas; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo.

ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD DEL ESTUDIO
Härtig, 2021 <sup>76</sup>  <b>Objetivos:</b> Evaluar la prueba de monitorización directa de la trombina (DTM) en un dispositivo Point of Care (POC) Cascade Abrazo (ambos de Helena Laboratories, Beaumont, Texas, Estados Unidos).  <b>Localización y periodo de realización:</b> Servicio de Neurología y Cardiología del Hospital Universitario de Tübingen, Alemania. (Hospital terciario).  De septiembre de 2015 a abril de 2016.	<b>Población:</b> Pacientes en tratamiento con dosis de inicio o mantenimiento de dabigatrán (150 o 110 mg/12h) en prevención secundaria de ETEV por FA, foramen oval, ictus isquémico de origen incierto o TVP.  <b>Prueba de estudio:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• POC-ECT en muestra de sangre, sangre citratada y plasma citratado.</li><li>• Ensayo cromogénico anti-IIa: BDTI en un dispositivo Siemens Sysmex CS5100.</li><li>• Método basado en ecarina: STA®-ECA II calibrado en un Siemens BCS System.</li></ul> <b>Prueba de comparación:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>– Cromatografía líquida - espectrometría de masas (UPLC-MS/MS).</li><li>– Calibrador de ECA: STA®-ECA II en un Siemens BCS System.</li></ul> <b>Resultados analizados:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sensibilidad y especificidad para concentraciones por encima del umbral.</li><li>• Cociente de probabilidad.</li><li>• AUC.</li></ul> <b>Criterios prueba de estudio y de referencia positiva:</b> Niveles plasmáticos de dabigatrán >30 ng/ml y >50 ng/ml. En el estudio, ambos umbrales son considerados como seguros para la cirugía y trombolisis, o la indicación de reversión de la anticoagulación.	Estudio de cohorte prospectiva.  <b>Número de participantes:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• n pacientes = 40 pacientes (n dabigatrán dosis de inicio = 20; n dabigatrán dosis de mantenimiento = 20)</li><li>• n muestras = 240</li></ul> <b>Características:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>– Sexo: 21 hombres (52.5%), 58% en tratamiento con antiagregantes.</li><li>– Edad: 67 ± 14 años</li><li>– IMC: 27 ± 4,3 kg/m<sup>2</sup></li><li>– Función renal normal (creatinina 0,8 ± 0,2 mg/dl)</li></ul> <u>Criterios de exclusión:</u> coagulopatía conocida, coagulación alterada al inicio del estudio, tratamiento anticoagulante concomitante.  Toma de muestras a las 0, 0,5, 1, 2, 8 y 12 h después de la toma de dabigatrán. La muestra se recogió en jeringas no heparinizadas ni citratadas, testándose con POC-ECT. La sangre restante se introdujo en tubos citratados, analizándose dicha sangre citratada con POC-CT. La muestra restante se centrifugó para obtener plasma citratado, que se testó con POC-ECT y BDTI. El plasma restante se congeló a -80°C hasta su análisis con UPLC-MS/MS y STA®-ECA-II.  Los test se realizaron siguiendo las instrucciones del fabricante por técnicos e investigadores con experiencia en este campo. BDTI se ejecutó de forma completamente automatizada. La interpretación de POC-ECT y BDTI se hizo bajo cegamiento del resultado del resto de pruebas y de la prueba de comparación. Los resultados de ECA calibrado se interpretaron bajo cegamiento de los resultados del resto de pruebas, del comparador, del paciente al que pertenecía la muestra y del momento de extracción de la misma.	<b>Sensibilidad, especificidad y valores predictivos:</b> Umrales clínicamente relevantes: <ul style="list-style-type: none"><li>• BDTI 30: S 74,1 (IC95% 66,0-80,9); E 100 (95,3-100); VPP 100 (95,6-100); VPN 72,4 (63,9-79,6).</li><li>• BDTI 50: S 69,8 (59,4-78,5); E 97,2 (92,6-99,1); VPP 94,4 (85,5-98,2); VPN 82,8 (76,1-88,0).</li><li>• STA®-ECA II 30: S 94,4 (88,9-97,3); E 96,9 (90,6-99,2); VPP 97,8 (93,3-99,4); VPN 92,2 (84,7-96,3).</li><li>• STA®-ECA II 50: S 96,9 (90,5-99,2); E 70,1 (61,9-77,3); VPP 68,4 (59,8-75,9); VPN 97,1 (91,2-99,3).</li></ul> <u>Punto de corte ideal:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• BDTI 0: S 95,1 (IC95% 89,8-97,8); E 82,5 (73,1-89,2); VPP 88,9 (82,5-93,2); VPN 92,0 (83,6-96,4).</li><li>• BDTI 16: S 96,9 (90,5-99,2); E 75,7 (67,7-82,3); VPP 72,7 (63,9-80,0); VPN 97,3 (91,8-99,3).</li><li>• STA®-ECA II 28: S 95,1 (89,8-97,8); E 96,9 (90,6-99,2); VPP 97,8 (93,3-99,4); VPN 93,1 (85,8-96,9).</li></ul> <b>Cociente de probabilidad:</b> Umrales clínicamente relevantes: <ul style="list-style-type: none"><li>• BDTI 30: n.d.</li><li>• BDTI 50: CP+ 25,13 (9,48-66,62).</li><li>• STA®-ECA II 30: CP+ 30,52 (10,01-93,05).</li><li>• STA®-ECA II 50: CP+ 3,24 (2,52-4,18).</li></ul> <u>Punto de corte ideal:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• BDTI 0: CP+ 5,43 (3,52-8,37).</li><li>• BDTI 16: CP+ 3,99 (2,98-5,33).</li><li>• STA®-ECA II 28: CP+ 30,75 (10,09-93,74).</li></ul> <b>AUC:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• BDTI 30: 0,96 (IC95% 0,94-0,98).</li><li>• BDTI 50: 0,96 (0,94-0,98).</li><li>• STA®-ECA II 30: 0,99 (0,99-1,00).</li><li>• STA®-ECA II 50: 0,99 (0,99-1,00).</li></ul>	Este estudio representa la primera evaluación cualitativa y cuantitativa de la prueba de coagulación POC-ECT en pacientes tratados con dabigatrán. La correlación del POC con los resultados de UPLC-MS/MS es excelente y, gracias a la calibración de las mediciones plasmáticas, permite una estimación cuantitativa de la coagulación real. La POC-ECT es adecuada para distinguir entre concentraciones de dabigatrán concentraciones por encima y por debajo de 30 y 50 ng/ml. Así, la prueba puede permitir potencialmente a los médicos detectar o excluir la presencia de niveles relevantes del fármaco sin pérdidas de tiempo innecesarias.	No valorable  <b>Comentarios:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Validez interna: no presenta información sobre el método de selección de pacientes.</li><li>• Conflictos de interés: los autores no declaran apoyo financiero de la industria para la realización de este estudio. Se recibió apoyo no financiero de Helena Laboratories durante la realización del estudio. Los autores habían recibido financiación y becas de la industria, fuera del marco de este trabajo.</li></ul>

ACOD: Anticoagulantes orales de acción directa; AUC: Área bajo la curva; BDTI: Biophen® direct thrombin inhibitor assay; dTT: Tiempo de trombina diluido; ECA: Ecarin chromogenic assay; ECT: Ecarin clotting time; ETEV: Enfermedad tromboembólica venosa; HTI: Hemoclot® thrombin inhibitor; IC95%: Intervalo de confianza del 95%; E: Especificidad; FA: Fibrilación auricular; IMC: Índice de masa corporal; POC: Prueba en el lugar de asistencia; S: Sensibilidad; TVP: Trombosis venosa profunda; UPLC-MS/MS: Cromatografía líquida-espectrometría de masas; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo.

ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD DEL ESTUDIO
Jaffer, 2017 <sup>71</sup> <b>Objetivos:</b> Comparar las pruebas HTI y STA®-ECA-II en pacientes en tratamiento con dabigatránil con el fin de identificar sus niveles mínimos de detección del fármaco y calcular su sensibilidad y especificidad. <b>Localización y periodo de realización:</b> Hospital General de Hamilton, Canadá. Periodo no especificado.	<b>Población:</b> Pacientes con FA en tratamiento con dabigatránil (110 o 150 mg/12h) en prevención secundaria de ETEV. <b>Prueba de estudio:</b> – dTT: HTI siguiendo un método previamente descrito por van Ryn, 2010 <sup>124</sup> . – Métodos basados en ecarina: STA®-ECA-II con el kit STA STA®-ECA-II, siguiendo las instrucciones del fabricante. <b>Prueba de comparación:</b> – Cromatografía líquida-espectrometría de masas (UPLC-MS/MS). La prueba se realizó según un método validado descrito previamente por Stangier, 2005 <sup>125</sup> . <b>Resultados analizados:</b> • Sensibilidad y especificidad para concentraciones por <u>debajo</u> del umbral. • AUC.	Ánálisis post-hoc de muestras de una cohorte prospectiva previa. <b>Número de participantes:</b> • n pacientes = 50 • n muestras = 100 <b>Características de la cohorte:</b> – Sexo: 73% de hombres – Edad: $69,8 \pm 8,5$ años – IMC: $30,9 \pm 5,9$ kg/m <sup>2</sup> – Función renal normal (aclaramiento de creatinina 85 ml/min [40-215]) No se muestra la descripción de las características de la población del presente estudio. <b>Criterios de exclusión:</b> pacientes que no pudieran hacer el seguimiento o dar su consentimiento informado. Las pruebas se realizaron siguiendo las instrucciones del fabricante y métodos descritos previamente en la literatura. Toma de muestras en el momento de la concentración pico ( $2,5 \pm 10$ min) y valle ( $13,3 \pm 4,7$ h) de dabigatránil. Las muestras se recogieron en tubos citratados y la sangre citratada se centrifugó para obtener plasma, que se almacenó a -80°C hasta su análisis mediante las pruebas y el comparador. <b>Criterios prueba de estudio y de referencia positiva:</b> Niveles plasmáticos de dabigatránil <30 ng/ml (umbral seguro para trombolisis) y <50 ng/ml (umbral seguro para cirugía).	<b>Sensibilidad y especificidad:</b> – dTT 30: S 72,7%; E 98,9%. – dTT 50: S 85,0%; E 98,8%. – STA®-ECA-II 30: S 90,9%; E 96,6%. – STA®-ECA-II 50: S 100%; E 96,3%. <b>Cocientes de probabilidad:</b> – dTT 30: CP+ 3,6; CP- 0,3. – dTT 50: CP+ 6,6; CP- 0,2. – STA®-ECA-II 30: CP+ 28,4; CP- 0,1. – STA®-ECA-II 50: CP+ 27,0; CP- 0. <b>AUC:</b> – El estudio hace referencia al análisis del AUC en la metodología y la discusión, pero no muestra resultados.	Independientemente del método de análisis, los datos sugieren que tanto el STA®-ECA-II como el dTT miden con precisión los niveles bajos y normales de dabigatránil durante el tratamiento con dicho fármaco.	No valorable <b>Comentarios:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Validez externa en duda: 73% de hombres en la cohorte original. No se disponen datos demográficos de la población del estudio.</li><li>• Validez interna: no se disponen datos del cegamiento en la interpretación de los resultados de las pruebas.</li><li>• Selección aleatoria de muestras de 50 pacientes pertenecientes a la cohorte previa, donde la selección había sido consecutiva.</li><li>• Conflictos de interés: no se declara la fuente de financiación del presente estudio. Los autores habían recibido financiación y becas de la industria, fuera del marco de este trabajo.</li></ul>

ACOD: Anticoagulantes orales de acción directa; AUC: Área bajo la curva; CP: Cociente de probabilidad; dTT: Tiempo de trombina diluido; ECA: Ecarin chromogenic assay; ETEV: Enfermedad tromboembólica venosa; HTI: Hemoclot® thrombin inhibitor; E: Especificidad; FA: Fibrilación auricular; IMC: Índice de masa corporal; S: Sensibilidad; UPLC-MS/MS: Cromatografía líquida-espectrometría de masas.

## Anexo 4. Tablas de extracción de datos de los estudios de utilidad clínica y seguridad

ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD DEL ESTUDIO
Gu, 2019 <sup>77</sup>  <b>Diseño:</b> Serie de casos retrospectiva, basada en la revisión de historias clínicas.  <b>Objetivo:</b> Analizar por qué se solicitan niveles de ACOD, cómo influyen los resultados en la toma de decisiones clínicas y determinar si el uso de las pruebas de medición de ACOD es adecuado.  <b>Localización y periodo de realización:</b> Universidad de Medicina de Washington. De abril de 2013 a agosto de 2017.	<b>Población:</b> Cuantificaciones de ACOD practicadas en pacientes >18 años en tratamiento con dabigatrán, rivaroxabán o apixabán.  <b>Intervención o característica común:</b> – dTT: cuantificación de dabigatrán. – Ensayo cromogénico anti-Xa: cuantificación de rivaroxabán y apixabán.  No se describe un protocolo de actuación basado en el resultado de las pruebas.  <b>Resultados analizados:</b> Se recogen los desenlaces de interés para la revisión.  Utilidad clínica: • Capacidad para guiar la toma de decisiones: – Decisión clínica basada en el resultado de la prueba. – Adecuación de la decisión.  <b>Periodo de seguimiento:</b> No se especifica el periodo de seguimiento de los pacientes.	<b>Número de participantes:</b> Se incluyeron 150 cuantificaciones de ACOD, 76 (51%) de apixabán, 42 (28%) de rivaroxabán y 32 (21%) de dabigatrán. Las muestras pertenecían a 96 pacientes. El 45% se solicitaron en un contexto de ingreso hospitalario, el 40% en contexto extrahospitalario y el 15% en urgencias.  <b>Criterios de exclusión:</b> mediciones solicitadas por una institución externa o pedidas por error.  Indicaciones principales de las pruebas (n = 150): – Procedimientos invasivos: 78 (52%). – Hemorragia aguda: 16 (11%). – Adherencia al tratamiento dudosa: 15 (10%). – Trombosis aguda: 11 (7%).  Características de la cohorte (n = 96): – Sexo: 54 hombres (56%). – Edad: mediana de 66 años (rango 19-95). – IMC ≥30 Kg/m <sup>2</sup> : 36 (38%). – Aclaramiento de creatinina ≤30 ml/min: 21 (22%).  <b>Número y porcentaje de pérdidas:</b> La muestra partía de 168 cuantificaciones, de las que se excluyeron 17 (10%) al tratarse de resultados duplicados y 1 por haberse solicitado por error.	<b>Capacidad para guiar la toma de decisiones:</b> – <u>Decisión basada en la cuantificación:</u> en 139 cuantificaciones (92,7%), se tomó una decisión clínica basada en el resultado de la cuantificación que cambió el manejo clínico.  – <u>Adecuación de la decisión:</u> para 115 de las cuantificaciones (83%), la decisión clínica se consideró “razonable”.  En 24 (17%), se consideró que no estaba claro si la decisión clínica fue apropiada.	Aunque las pruebas de ACOD se solicitan generalmente en el contexto de indicaciones útiles, todavía falta conocimiento para entender cuándo se deberían cuantificar estos niveles y sobre cómo deberían interpretarse los resultados. Es necesaria una mayor investigación respecto a este tema para entender mejor la relación entre los niveles de ACOD y los desenlaces clínicos con el fin de elaborar directrices para la monitorización de los ACOD y el uso de los ensayos.	Baja  <b>Comentarios:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No se especifica el tiempo de seguimiento de los pacientes.</li> <li>• No se informa adecuadamente de cuáles fueron los criterios para clasificar las decisiones clínicas como “razonables” o “inciertas”.</li> <li>• Las personas encargadas de la recogida y análisis de los datos no pudieron garantizar si la decisión clínica se tomó antes de obtener el resultado de las pruebas de cuantificación. Tanto las indicaciones como las decisiones clínicas de las pruebas tuvieron que ser a menudo inferidas por parte de las revisoras.</li> <li>• Conflictos de interés: uno de los tres autores recibió fondos por consultoría y apoyo a la investigación procedentes de Daichii Sankyo y Janssen.</li> </ul>

ACOD: Anticoagulantes orales de acción directa; dTT: Tiempo de trombina diluido; IMC: Índice de masa corporal.

ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD DEL ESTUDIO
<p>Marsch, 2019<sup>80</sup></p> <p><b>Diseño:</b> Serie de casos prospectiva, basada en un registro observacional hospitalario.</p> <p><b>Objetivo:</b> Evaluar un protocolo para el tratamiento de urgencia del ictus basado en la medición de los niveles plasmáticos de ACOD.</p> <p><b>Localización y periodo de realización:</b> Departamento de Neurología del Hospital Universitario de Erlangen. De enero de 2014 a enero de 2018.</p>	<p><b>Población:</b> Pacientes con sospecha de ictus isquémico agudo, y 1) Sospecha de consumo de ACOD en las 48 horas previas, o 2) Consumo de fármacos antagonistas de la vitamina K.</p> <p><b>Intervención o característica común:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– dTT: HYPHEN BioMed® para la cuantificación de dabigatran.</li> <li>– Ensayo cromogénico anti-Xa: STA® Liquid Anti-Xa para la cuantificación de rivaroxabán, apixabán y edoxabán.</li> </ul> <p>Se emplearon los siguientes umbrales de decisión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;50 ng/ml: umbral seguro para trombolisis.</li> <li>• 50-100 ng/ml: trombolisis justificada solo en casos graves y sin tratamiento alternativo.</li> <li>• &gt;100 ng/ml: se excluye el tratamiento mediante trombolisis.</li> </ul> <p><b>Resultados analizados:</b> Se recogen los desenlaces de interés para la revisión.</p> <p><b>Seguridad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Complicaciones hemorrágicas: hemorragia intracraneal tras la trombolisis (transformación hemorrágica y hemorragia sintomática según criterios ECASS III).</li> </ul> <p><b>Utilidad clínica:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efectividad: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Recanalización mecánica exitosa: grado 2b o 3 en la escala mTICI.</li> <li>– Mortalidad intrahospitalaria.</li> <li>– Mortalidad general a los 3 meses.</li> <li>– Grado de incapacidad o dependencia a los 3 meses: puntuación en la escala mRS (entre 0-2 se considera favorable).</li> </ul> </li> <li>• Capacidad para guiar la toma de decisiones: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Decisión clínica basada en el resultado de la prueba.</li> <li>– Tiempo de respuesta: tiempo desde el registro de la muestra en el laboratorio hasta la disponibilidad de resultados.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Periodo de seguimiento:</b> Abarca desde el día del ingreso hospitalario hasta 90 días después del alta.</p>	<p><b>Número de participantes:</b> Se incluyeron 261 pacientes en tratamiento con ACOD, de los que 206 (79%) tuvieron alguna cuantificación. La mayoría seguían un tratamiento con apixabán (50%) o rivaroxabán (33%). Los niveles de ACOD fueron bajos en el 29% de los pacientes, medios en el 23% y altos en el 48%.</p> <p>Se confirmó el diagnóstico de ictus isquémico en el 65% de los pacientes (el resto se diagnosticaron como accidente isquémico transitorio). Recibieron tratamiento de recanalización 41 (20%) de estos pacientes: 24 recibieron trombolisis intravenosa y 17 endarterectomía mecánica.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> ictus por embolia séptica o disección carotidea; pacientes que recibieron terapia de reversión de la anticoagulación.</p> <p><b>Características de la cohorte (n = 261):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Sexo: 121 hombres (46%)</li> <li>– Edad: mediana de 80 años (rango 74-85)</li> <li>– IMC y función renal no descritos</li> </ul> <p><b>Número y porcentaje de pérdidas:</b> Una pérdida, que afecta a los desenlaces de mortalidad general y grado de incapacidad/dependencia, que fueron recogidos a los 3 meses del alta.</p>	<p><b>Seguridad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <u>Hemorragia intracraneal, cualquiera</u> (n = 41): 8 pacientes (19%).</li> <li>– <u>Hemorragia intracraneal, sintomática</u> (n = 41): 2 pacientes (5%).</li> <li>– <u>Mortalidad intrahospitalaria</u> (n = 41): 6 (15%).</li> </ul> <p><b>Efectividad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <u>Recanalización mecánica exitosa</u> (n = 31): 28 pacientes (90%).</li> <li>– <u>Mortalidad a los 3 meses</u> (n = 40): 8 pacientes (20%).</li> <li>– <u>Grado de incapacidad</u> los 3 meses (n = 40): 17 pacientes (42%) con puntuaciones entre 0-2.</li> </ul> <p><b>Capacidad para guiar la toma de decisiones:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Decisión basada en la cuantificación (n = 41): se tomó una decisión acorde con el protocolo de decisión en 40 pacientes (97,6%); 8 pacientes (20%) presentaron niveles de ACOD en los que el protocolo precisaba realizar una valoración individualizada.</li> <li>– <u>Tiempo de respuesta</u> (n = 41): mediana de 39 minutos (IQR 35-46).</li> </ul>	<p>La cuantificación de ACOD puede apoyar la toma de decisiones en el tratamiento de urgencia del ictus isquémico. A priori, los umbrales definidos para la trombolisis sistémica parecen factibles y seguros sin acompañarse de un exceso de complicaciones hemorrágicas. Es preciso confirmar estos resultados en ensayos de mayor tamaño.</p>	<p>Media</p> <p><b>Comentarios:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Los criterios de selección se consideran parcialmente adecuados para responder a la pregunta planteada, ya que quedaron excluidos todos los pacientes a los que se aplicó terapia de reversión de la anticoagulación.</li> <li>• Las investigadoras informan de que la decisión de aplicar trombolisis o endarterectomía no estuvo basada únicamente en los parámetros de anticoagulación, sino también en una evaluación del balance riesgo-beneficio individual de cada paciente.</li> <li>• Conflictos de interés: 5 de las 8 investigadoras informaron de carecer de conflictos de interés; el resto habían recibido fondos como conferenciantes o por becas de viaje de parte de BMS/Pfizer, Boehringer Ingelheim, Bayer y/o Daiichi Sankyo.</li> </ul>

ACOD: Anticoagulantes orales de acción directa; dTT: Tiempo de trombina diluido; ECASS: European Cooperative Acute Stroke Study; IMC: Índice de masa corporal; IQR: Rango intercuartílico.

ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD DEL ESTUDIO
<p>Stretton, 2023<sup>81</sup></p> <p><b>Diseño:</b> Estudio de cohortes retrospectivo, basado en la revisión de la historia clínica electrónica.</p> <p><b>Objetivo:</b> Evaluar la relación entre los niveles plasmáticos preoperatorios de ACOD y los resultados, en términos de hemostasia perioperatoria, en pacientes sometidos a cirugía. Comparar dichos resultados con los de pacientes en los que no se determinan niveles plasmáticos de ACOD.</p> <p><b>Localización y periodo de realización:</b> Hospitales terciarios en el sur de Australia.  Se informa de un periodo de estudio que abarca 5 años, pero no se delimita cuándo empieza o acaba.</p>	<p><b>Población:</b> Pacientes quirúrgicos &gt;18 años en tratamiento con ACOD (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán u otro).</p> <p><b>Exposición:</b> Prueba de cuantificación de ACOD en plasma durante el periodo preoperatorio.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— dTT: HTI HYPHEN BioMed® para cuantificación de dabigatrán.</li> <li>— Ensayo cromogénico anti-Xa: ensayo de Stago® para cuantificación de rivaroxabán y apixabán.</li> </ul> <p><b>Comparación:</b> No haber sido sometido a una prueba de cuantificación de ACOD en el periodo preoperatorio.</p> <p><b>Resultados analizados:</b> Se recogen los desenlaces de interés para la revisión.</p> <p>Capacidad para guiar la toma de decisiones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reversión de la anticoagulación (número de administraciones de idarucizumab o PCC).</li> </ul> <p>Seguridad:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemorragia grave (según la definición de la ISTH).</li> <li>• Concentración de hemoglobina (media preoperatoria a media postoperatoria).</li> <li>• Máxima disminución de la hemoglobina (máxima preoperatoria a mínima postoperatoria).</li> <li>• Necesidad de transfusión (número de administraciones de concentrados de hematíes).</li> </ul> <p>Utilidad clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efectividad: <ul style="list-style-type: none"> <li>— Eventos tromboembólicos (confirmados radiológicamente) durante el ingreso.</li> <li>— Mortalidad intrahospitalaria.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Periodo de seguimiento:</b> No descrito. Todos los eventos parecen limitarse al periodo de ingreso, que se sitúa alrededor de 13 días de media.</p>	<p><b>Número de participantes:</b> Se incluyeron 1065 pacientes, 232 (22%) con cuantificación de ACOD (expuestos) y 833 (78%) sin cuantificación de ACOD (no expuestos). El 90% de las cuantificaciones se pidieron en intervenciones urgentes (&lt;24 horas), siendo el porcentaje de cirugía urgente en el grupo no expuesto desconocido.</p> <p><b>Características cohorte expuesta:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— ACOD: 6% dabigatrán, 28% rivaroxabán, 60% apixabán y 6% desconocido.</li> <li>— Edad: media de 77 (DE ± 12).</li> <li>— Sexo: 52% hombres.</li> <li>— IMC no disponible.</li> <li>— Creatinina: 93 µmol/l (DE ± 61).</li> </ul> <p><b>Características cohorte no expuesta:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— ACOD: 4% dabigatrán, 21% rivaroxabán, 75% apixabán.</li> <li>— Edad: media de 73 (DE ± 14).</li> <li>— Sexo: 60% hombres.</li> <li>— IMC no disponible.</li> <li>— Creatinina: 90 µmol/l (DE ± 42).</li> </ul> <p><b>Criterios de exclusión:</b> pacientes sin medición de hemoglobina en el pre o postoperatorio, estancia hospitalaria &lt;24 horas.</p> <p>Indicaciones principales de las pruebas (n = 150):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Procedimientos invasivos: 78 (52%).</li> <li>— Hemorragia aguda: 16 (11%)</li> <li>— Adherencia al tratamiento dudosa: 15 (10%)</li> <li>— Trombosis aguda: 11 (7%)</li> </ul> <p>Características de la cohorte (n = 96):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Sexo: 54 hombres (56%)</li> <li>— Edad: mediana de 66 años (rango 19-95)</li> <li>— IMC ≥30 Kg/m<sup>2</sup>: 36 (38%)</li> <li>— Aclaramiento de creatinina ≤30 ml/min: 21 (22%)</li> </ul> <p><b>Número y porcentaje de pérdidas:</b> Todos los pacientes identificados en los registros fueron incluidos en el análisis.</p>	<p><b>Capacidad para guiar la toma de decisiones:</b></p> <p>Resultados comparativos (n = 1065; referencia: no expuestos):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— <u>Reversión de la anticoagulación:</u> <b>OR = 16,34 (IC95% 3,88 a 10,36).</b></li> </ul> <p>Resultados no comparativos (n = 232; solo resultados estadísticamente significativos):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— <u>Reversión de la anticoagulación:</u> <b>OR = 1,13</b> por cada aumento de 10 ng/ml de ACOD (<b>IC95% 1,08 a 1,20</b>).</li> </ul> <p><b>Seguridad:</b></p> <p>Resultados comparativos (n = 1065; referencia: no expuestos):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— <u>Hemorragia grave:</u> <b>OR = 1,44 (IC95% 1,00 a 2,08).</b></li> <li>— <u>Concentración de hemoglobina:</u> DM pre-post entre grupos = 0,84 g/l (IC95% -1,54 a 3,23).</li> <li>— <u>Necesidad de transfusión:</u> IRR = 1,30 (IC95% 0,89 a 1,90).</li> <li>- <u>Mortalidad intrahospitalaria:</u> <b>OR = 2,98 (IC95% 1,16 a 7,63).</b></li> </ul> <p>Resultados no comparativos (n = 232; solo resultados estadísticamente significativos):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— <u>Máxima disminución de la hemoglobina:</u> <b>DM = 0,51 g/l</b> por cada aumento de 10 ng/ml de ACOD (<b>IC95% 0,03 a 0,98</b>).</li> </ul> <p><b>Efectividad:</b></p> <p>Resultados comparativos (n = 1065; referencia: no expuestos):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— <u>Eventos tromboembólicos :</u> <b>OR = 4,91 (IC95% 1,09 a 22,11).</b></li> </ul> <p>Los resultados comparativos se obtuvieron a partir de análisis no controlados por factores de confusión. Los resultados no comparativos se ajustaron por el recuento plaquetario, riesgo de hemorragia, tipo de cirugía y duración de la intervención, entre otras variables.</p>	<p>Las pruebas de cuantificación de ACOD se solicitan a pesar de la escasez de evidencia que las respaldan. Este estudio sugiere que la realización de estas pruebas no mejora los resultados de los pacientes, a pesar del incremento en la administración de agentes de reversión de la anticoagulación. Sin embargo, cuando se solicitan, las pruebas de cuantificación de ACOD pueden reflejar la probabilidad de hemorragia de un paciente.</p> <p>Se precisan más estudios prospectivos antes de poder hacer recomendaciones acerca del uso clínico de los resultados de estas pruebas, o para determinar si su empleo mejora en realidad los desenlaces.</p>	<p>Baja</p> <p><b>Comentarios:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No se especifica el tiempo de seguimiento de los pacientes.</li> <li>• Los pacientes a los que se realizó cuantificación de ACOD eran ligeramente más mayores, fueron sometidos más frecuentemente a cirugía urgente y de mayor riesgo de sangrado y tomaban antiagregantes con mayor frecuencia, aunque tenían menor prevalencia de disfunción hepática. Hubo un mayor porcentaje de mujeres en la cohorte expuesta.</li> <li>• Los análisis de interés para la evaluación (pruebas de cuantificación frente a práctica habitual) no fueron controlados por factores de confusión. Los autores informan de falta de suficientes grados de libertad para la inclusión de todas las variables consideradas relevantes.</li> <li>• Conflictos de interés: el investigador principal recibió financiación de un fondo de investigación público y otro no gubernamental. Había formado parte de un consejo asesor de Abbott y Medtronic. Había recibido fondos por consultoría, docencia e investigación de estas y otras compañías como Bayer, Biotronik y Pfizer. El resto de autores no declararon ningún conflicto de interés.</li> </ul>

ACOD: Anticoagulantes orales de acción directa; DM: Diferencia de medias; dTT: Tiempo de trombina diluido; IC95%: Intervalo de confianza del 95%; IMC: Índice de masa corporal; ISTH: International Society on Thrombosis and Hemostasis; OR: Odds ratio; PCC: Concentrado de complejo protrombíntico.

ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD DEL ESTUDIO
Suzuki, 2020 <sup>79</sup>  <b>Diseño:</b> Serie de casos prospectiva, basada en un registro multicéntrico para el seguimiento de pacientes.  <b>Objetivo:</b> Evaluar la relación existente entre las concentraciones plasmáticas de apixabán y los resultados clínicos, especialmente las hemorragias.  <b>Localización y periodo de realización:</b> Estudio multicéntrico realizado en Japón.  De septiembre de 2015 a agosto de 2016.	<b>Población:</b> Pacientes >75 años en tratamiento con apixabán por fibrilación auricular no valvular y cuantificación de ACOD mediante ensayo anti-Xa.  <b>Intervención o característica común:</b> – Ensayo cromogénico anti-Xa: STA® Liquid Anti-Xa para cuantificación de apixabán.  No se describe un protocolo de actuación basado en el resultado de las pruebas.  Se diferenciaron dos grupos de pacientes según la dosis de apixabán prescrita: estándar (5 mg bid) y reducida (2,5 mg bid). Se cuantificaron las concentraciones valle de apixabán en intervalos cada 1 a 3 meses. Basándose en esta, se diferenciaron otros dos grupos de pacientes: concentraciones bajas (<130 ng/ml) y concentraciones altas ( $\geq$ 130 ng/ml).  <b>Resultados analizados:</b> Se recogen los desenlaces de interés para la revisión.  Seguridad: <ul style="list-style-type: none"><li>• Hemorragia grave (con necesidad de ingreso hospitalario).</li></ul> Utilidad clínica: <ul style="list-style-type: none"><li>• Impacto en resultados clínicos:<ul style="list-style-type: none"><li>– ETEV (ictus y embolia sistémica).</li><li>– Mortalidad general.</li></ul></li></ul> <b>Periodo de seguimiento:</b> El tiempo de observación para cada paciente fue de 1 año.	<b>Número de participantes:</b> Se incluyeron 943 pacientes consecutivos con cuantificación de apixabán, de los que 469 (50%) se clasificaron como con concentraciones bajas y 474 (50%) como con concentraciones altas.  <b>Criterios de exclusión:</b> hipersensibilidad al fármaco, hemorragia activa, enfermedad hepática o renal, pacientes con prescripción errónea de apixabán.  <b>Características de la cohorte (n = 943):</b> <ul style="list-style-type: none"><li>– Sexo: 514 hombres (55%)</li><li>– Edad: media de <math>82 \pm 5</math> años</li><li>– IMC y función renal no descritos</li></ul> <b>Número y porcentaje de pérdidas:</b> La fuente de datos incluía a 3066 pacientes en tratamiento con apixabán (con y sin cuantificación de ACOD). De estos, se describen 26 pérdidas durante el seguimiento. En la muestra extraída de pacientes con cuantificación de ACOD, se describen 15 pérdidas por incapacidad para seguir correctamente las instrucciones clínicas previas a la extracción de sangre.	<b>Seguridad:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>– <u>Hemorragia grave</u> (n = 880 personas-año): 17 eventos. TI = 1,93 por 100 personas-año (IC95% 1,21 a 3,09).</li></ul> <b>Efectividad:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>– <u>ETEV</u> (n = 880 personas-año): 13 eventos. TI = 1,48 por 100 personas-año (IC95% 0,86 a 2,53).</li><li>– <u>Mortalidad general</u> (n = 885 personas-año): 25 eventos. TI = 2,82 por 100 personas-año (IC95% 1,91 a 4,17).</li></ul>	Las concentraciones valle altas de apixabán en pacientes con una dosis estándar del fármaco no se asociaron con eventos adversos, mientras que las concentraciones altas en pacientes con una dosis reducida se asociaron con hemorragias que precisaron hospitalización.  La cuantificación de las concentraciones valle de apixabán podría ser informativa en pacientes mayores en tratamiento con dosis reducida del fármaco, como herramienta para identificar a aquellos con alto riesgo de hemorragia.	Media  <b>Comentarios:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• El objetivo principal del estudio de comparar los resultados de los pacientes con una dosis estándar y reducida del fármaco difiere considerablemente de nuestra pregunta de evaluación (evidencia indirecta).</li><li>• El periodo de seguimiento es limitado para establecer conclusiones sobre resultados a largo plazo como ETEV o mortalidad general.</li><li>• La exclusión de los pacientes con enfermedad hepática o renal podría limitar la validez externa de los resultados.</li><li>• La tasa de participación de los centros en el estudio es limitada (45 de 110) y se desconoce si se debe a la falta de disponibilidad de ensayos para la cuantificación o a otras causas.</li><li>• No se presenta evidencia de que la cuantificación de ACOD cambie el abordaje clínico. El registro no contemplaba los cambios en la medicación.</li><li>• Validez externa limitada debido a la acotada población de estudio y la exclusión de pacientes con enfermedad renal.</li><li>• Conflictos de interés: el estudio fue financiado por Bristol-Myers Squibb y, en parte, por la Japan Agency for Research and Development. Los cuatro autores del estudio habían recibido fondos como conferenciantes o para la investigación de múltiples empresas.</li></ul>

ACOD: Anticoagulantes orales de acción directa; ETEV: Enfermedad tromboembólica venosa; IC95%: Intervalo de confianza del 95%; IMC: Índice de masa corporal; TI: Tasa de incidencia.

ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD DEL ESTUDIO
<p>Winther-Larsen, 2019<sup>78</sup></p> <p><b>Diseño:</b> Serie de casos retrospectiva, basada en la revisión de historias clínicas y el análisis de bases de datos agrupados (públicas y privadas).</p> <p><b>Objetivo:</b> Evaluar las indicaciones y consecuencias clínicas de la cuantificación de concentraciones plasmáticas de ACOD en un entorno clínico real.</p> <p><b>Localización y periodo de realización:</b> Departamento de Bioquímica del Hospital Universitario de Aarhus, Dinamarca.</p> <p>Desde 2014 hasta marzo de 2018.</p>	<p><b>Población:</b> Pacientes en tratamiento con ACOD (dabigatrán, rivaroxabán y apixabán) para prevención secundaria de ETEV o tratamiento de TVP, en los que se realizó alguna prueba de cuantificación del fármaco.</p> <p><b>Intervención o característica común:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— dTT: HTI para la cuantificación de dabigatrán.</li> <li>— Ensayo cromogénico anti-Xa: HYPHEN BioMed® para la cuantificación de rivaroxabán y apixabán.</li> </ul> <p>Se definieron como niveles bajos aquellos &lt;34 ng/ml (dabigatrán) y &lt;24 ng/ml (rivaroxabán y apixabán); y niveles altos aquellos &gt;401 ng/ml (dabigatrán) y &gt;501 ng/ml (rivaroxabán y apixabán).</p> <p>No se describe un protocolo de actuación basado en el resultado de las pruebas.</p> <p><b>Resultados analizados:</b> Se recogen los desenlaces de interés para la revisión.</p> <p>Utilidad clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Capacidad para guiar la toma de decisiones: <ul style="list-style-type: none"> <li>— Decisión clínica basada en el resultado de la prueba.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Periodo de seguimiento:</b> No se especifica el periodo de seguimiento de los pacientes.</p>	<p><b>Número de participantes:</b> Se incluyeron 234 pacientes, 91 (39%) con prescripción de rivaroxabán, 78 (33%) con dabigatrán y 65 (29%) con apixabán. La mayoría de pacientes estaban en tratamiento por fibrilación auricular (81%) y TVP (11%). Los pacientes tuvieron un total de 243 cuantificaciones de ACOD.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> no se definen.</p> <p>Indicaciones principales de las pruebas (n = 243):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Sospecha de ictus isquémico agudo: 113 (47%)</li> <li>— Valoración preoperatoria: 42 (17%)</li> <li>— Hemorragia cerebral: 40 (16%)</li> <li>— Hemorragia: 16 (7%)</li> <li>— Ajuste de dosis: 14 (6%)</li> <li>— Insuficiencia renal: 8 (3%)</li> </ul> <p>Características de la cohorte (n = 234):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Sexo: 139 hombres (59%)</li> <li>— Edad: mediana de 75 años (IQR 69-82)</li> <li>— IMC: mediana de 25 Kg/m<sup>2</sup> (IQR 23-30)</li> <li>— Filtrado glomerular &lt;30 m/min/1,73m<sup>2</sup>: 48 pacientes (20%)</li> </ul> <p><b>Número y porcentaje de pérdidas:</b> Se describen 2 pérdidas, una por tratarse de una cuantificación que formaba parte de otro estudio y otra porque el registro del paciente no estaba disponible.</p>	<p><b>Capacidad para guiar la toma de decisiones:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— <u>Decisión basada en la cuantificación</u> (n = 234): en 185 pacientes (77%), se tomó una decisión clínica afectada por el resultado de la cuantificación.</li> </ul> <p>En comparación con otras indicaciones, en los pacientes con cuantificación por ictus isquémico (n = 113), se observó un mayor porcentaje de ausencia de consecuencias clínicas del resultado (39% sin consecuencia registrada).</p> <p>En el 93% de los casos de pruebas pedidas para ajuste de dosis (n = 14), no se produjo ningún ajuste de dosis.</p> <p>En el 25% de los casos de insuficiencia renal (n = 8), se disminuyó la dosis de ACOD. En otro 25% se interrumpió el tratamiento. En el 50% restante no se produjeron cambios.</p>	<p>La cuantificación de ACOD se realizó conforme a las recomendaciones internacionales y tuvo un impacto sobre el manejo clínico en un número significativo de pacientes. El estudio subraya la importancia de tener disponibles pruebas de cuantificación de ACOD, especialmente en aquellas instituciones que abordan situaciones de urgencia.</p>	<p>Media</p> <p><b>Comentarios:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No se especifica el tiempo de seguimiento de los pacientes.</li> <li>• Los autores informan de que algunas decisiones clínicas basadas en la determinación de ACOD pudieron no quedar registradas en la historia clínica, afectando a los resultados.</li> <li>• Conflictos de interés: no declaran ninguno. No se especifica la fuente de financiación.</li> </ul>

ACOD: Anticoagulantes orales de acción directa; dTT: Tiempo de trombina diluido; ETEV: Enfermedad tromboembólica venosa; HTI: Hemoclot® thrombin inhibitor; IMC: Índice de masa corporal; IQR: Rango intercuartílico; TVP: Trombosis venosa profunda.

ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD DEL ESTUDIO
<p>Wright, 2017<sup>82</sup></p> <p><b>Diseño:</b> Serie de casos retrospectiva, basada en la revisión de historias clínicas.</p> <p><b>Objetivo:</b> Determinar las indicaciones de las pruebas de cuantificación de ACOD y describir cómo los resultados influyen en la toma de decisiones clínicas en un entorno clínico real.</p> <p><b>Localización y periodo de realización:</b> Laboratorio especializado en coagulación de la Universidad de Pensilvania. De enero de 2014 a junio de 2016.</p>	<p><b>Población:</b> Pacientes &gt;18 años en tratamiento con ACOD (dabigatrán, rivaroxabán o apixabán) a los que se indicó una prueba de cuantificación de los fármacos.</p> <p><b>Intervención o característica común:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– dTT: HYPHEN BioMed® para cuantificación de dabigatrán.</li> <li>– Ensayos cromogénicos anti-Xa: STA® Liquid anti-Xa para la cuantificación de rivaroxabán y apixabán.</li> </ul> <p>No se describe un protocolo de actuación basado en el resultado de las pruebas.</p> <p><b>Resultados analizados:</b> Se recogen los desenlaces de interés para la revisión.</p> <p>Utilidad clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Capacidad para guiar la toma de decisiones: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Decisión clínica basada en el resultado de la prueba.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Periodo de seguimiento:</b> No se especifica el periodo de seguimiento de los pacientes.</p>	<p><b>Número de participantes:</b> Se incluyeron 32 pacientes, 20 (63%) con prescripción de rivaroxabán y 12 (37%) con apixabán. Los pacientes tuvieron un total de 37 cuantificaciones de ACOD.</p> <p>Características de pacientes con rivaroxabán (n = 20)/apixabán (n = 12):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Edad (mediana y rango): 63 (21-87)/47 (26-81)</li> <li>– Sexo (% de hombres): 60%/33%</li> <li>– IMC y función renal no descritos</li> </ul> <p><b>Criterios de exclusión:</b> no se definen.</p> <p>Indicaciones principales de las pruebas (n = 37):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Cirugía: 9 (24%)</li> <li>– Trombosis: 6 (16%)</li> <li>– Hemorragia: 5 (14%)</li> <li>– Malabsorción: 5 (14%)</li> <li>– Obesidad: 3 (8%)</li> </ul> <p><b>Número y porcentaje de pérdidas:</b> Todos los sujetos que cumplían los criterios de selección se incluyeron en los análisis.</p>	<p><b>Capacidad para guiar la toma de decisiones:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <u>Decisión basada en la cuantificación:</u> en 4 mediciones (38%), se tomó una decisión basada en el resultado de la cuantificación que cambió el manejo clínico.</li> </ul> <p>Una misma medición pudo tener más de una decisión asociada. Estas fueron:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Cambio a otro anticoagulante: 5 (14%)</li> <li>– Posponer un procedimiento: 4 (11%)</li> <li>– Evitar la trombolisis: 1 (3%)</li> </ul>	<p>Este estudio arroja luz sobre el uso de la medición de ACOD en la práctica clínica real. Los resultados clave incluyen la frecuencia con la que se solicita la cuantificación, el tipo de indicaciones en pacientes hospitalizados y ambulatorios y el papel que pueden desempeñar las pruebas en el tratamiento de los pacientes. Se necesitan más datos sobre el uso real de la cuantificación de ACOD, sobre todo en entornos distintos de los centros médicos estadounidenses.</p>	<p>Media</p> <p><b>Comentarios:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No se especifica el tiempo de seguimiento de los pacientes.</li> <li>• Conflictos de interés: el estudio fue financiado a partir de una beca de estudios concedida por la American Society of Hematology. Uno de los tres autores había recibido fondos por consultoría o para investigación desde Biogen-Idec, Diagnostica Stago®, Genzyme, Spark Therapeutics y T2 Biosystems.</li> </ul>

ACOD: Anticoagulantes orales de acción directa; dTT: Tiempo de trombina diluido; IMC: Índice de masa corporal.

## Anexo 5. Perfiles de evidencia GRADE de los resultados clínicos de precisión diagnóstica

### 1. Precisión diagnóstica del dTT para la detección de concentraciones plasmáticas bajas de dabigatrán (<30 ng/ml)

<b>Sensibilidad</b>	0,88 (IC95% 0,47 a 0,98)
<b>Especificidad</b>	0,92 (IC95% 0,84 a 0,96)

Prevalencias	5%	15%	30%
--------------	----	-----	-----

DESENLACE	Nº DE ESTUDIOS (Nº DE PACIENTES)	DISEÑO DE ESTUDIO	FACTORES QUE PUEDEN DISMINUIR LA CERTEZA DE LA EVIDENCIA					EFECTO POR CADA 100 PACIENTES TESTADOS			CALIDAD DE LA EVIDENCIA DE PRECISIÓN DEL TEST
			RIESGO DE SESGO	EVIDENCIA INDIRECTA	INCONSISTENCIA	IMPRECISIÓN	SESGO DE PUBLICACIÓN	PROBABILIDAD PRE-TEST DE 5%	PROBABILIDAD PRE-TEST DE 15%	PROBABILIDAD PRE-TEST DE 30%	
Verdaderos positivos (<30 ng/ml)	2 estudios <sup>58, 74</sup> 68 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	no es serio <sup>c</sup>	muy serio <sup>d</sup>	ninguno	4 (2 a 5)	13 (7 a 15)	26 (14 a 30)	 Muy baja
Falsos negativos (>30 ng/ml incorrecto)								1 (0 a 3)	2 (0 a 8)	4 (0 a 16)	
Verdaderos negativos (>30 ng/ml)	2 estudios <sup>58, 74</sup> 68 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	no es serio <sup>c</sup>	serio <sup>e</sup>	ninguno	87 (79 a 91)	78 (71 a 81)	64 (59 a 67)	 Muy baja
Falsos positivos (<30 ng/ml incorrecto)								8 (4 a 16)	7 (4 a 14)	6 (3 a 11)	

#### Explicaciones

- Los estudios no presentan información sobre el método de selección de participantes ni del cegamiento para la interpretación de la prueba índice y de referencia. Se desconoce si todas las muestras fueron analizadas con la prueba índice y de comparación. Un estudio no especifica el número de muestras que se incluyeron en el análisis.
- Ebner et al. 2017 incluyen a 20 pacientes en tratamiento de inicio con dabigatrán, incluyendo solo 8 en tratamiento de mantenimiento. Esto limita la validez externa del estudio, puesto que la evaluación contempla a población con un tratamiento ya establecido.
- No se observó heterogeneidad estadística importante en el resultado del metaanálisis. Hay una variabilidad considerable entre los valores de sensibilidad puntuales que aportan ambos estudios, pero se considera que esta puede explicarse por las diferencias en la concentración media del fármaco entre las poblaciones de los estudios y las diferencias en el momento de la toma de muestras.
- El intervalo de confianza estimado alcanza 51 puntos de amplitud en la sensibilidad. Los estudios originales no aportaron el valor de los intervalos de confianza.
- El intervalo de confianza estimado alcanza 12 puntos de amplitud en la especificidad. Los estudios originales no aportan el valor de los intervalos de confianza.

2. Precisión diagnóstica de los ensayos cromogénicos anti-IIa para la detección de concentraciones plasmáticas bajas de dabigatrán (<30 ng/ml)

<b>Sensibilidad</b>	1,00 (IC95% 0,95 a 1,00)
<b>Especificidad</b>	0,74 (IC95% 0,66 a 0,81)

Prevalencias	5%	15%	30%
--------------	----	-----	-----

DESENLACE	Nº DE ESTUDIOS (Nº DE PACIENTES)	DISEÑO DE ESTUDIO	FACTORES QUE PUEDEN DISMINUIR LA CERTEZA DE LA EVIDENCIA					EFECTO POR CADA 100 PACIENTES TESTADOS			CALIDAD DE LA EVIDENCIA DE PRECISIÓN DEL TEST
			RIESGO DE SESGO	EVIDENCIA INDIRECTA	INCONSISTENCIA	IMPRECISIÓN	SESGO DE PUBLICACIÓN	PROBABILIDAD PRE-TEST DE 5%	PROBABILIDAD PRE-TEST DE 15%	PROBABILIDAD PRE-TEST DE 30%	
Verdaderos positivos (<30 ng/ml)	1 estudio <sup>76</sup> 40 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	5 (5 a 5)	15 (14 a 15)	30 (29 a 30)	⊕⊕⊕O Moderada
Falsos negativos (>30 ng/ml incorrecto)								0 (0 a 0)	0 (0 a 1)	0 (0 a 1)	
Verdaderos negativos (>30 ng/ml)	1 estudio <sup>76</sup> 40 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	70 (63 a 77)	63 (56 a 69)	52 (46 a 57)	⊕⊕OO Baja
Falsos positivos (<30 ng/ml incorrecto)								25 (18 a 32)	22 (16 a 29)	18 (13 a 24)	

**Explicaciones**

- a. El estudio no presenta información sobre el método de selección de pacientes ni sobre si todas las muestras recibieron la prueba índice y de referencia.
- b. El intervalo de confianza estimado alcanza 15 puntos de amplitud en la sensibilidad.

### 3. Precisión diagnóstica de los métodos basados en ecarina para la detección de concentraciones plasmáticas bajas de dabigatrán (<30 ng/ml)

<b>Sensibilidad</b>	0,96 (IC95% 0,90 a 0,99)
<b>Especificidad</b>	0,92 (IC95% 0,86 a 0,95)

Prevalencias	5%	15%	30%
--------------	----	-----	-----

DESENLACE	Nº DE ESTUDIOS (Nº DE PACIENTES)	DISEÑO DE ESTUDIO	FACTORES QUE PUEDEN DISMINUIR LA CERTEZA DE LA EVIDENCIA					EFECTO POR CADA 100 PACIENTES TESTADOS			CALIDAD DE LA EVIDENCIA DE PRECISIÓN DEL TEST
			RIESGO DE SESGO	EVIDENCIA INDIRECTA	INCONSISTENCIA	IMPRECISIÓN	SESGO DE PUBLICACIÓN	PROBABILIDAD PRE-TEST DE 5%	PROBABILIDAD PRE-TEST DE 15%	PROBABILIDAD PRE-TEST DE 30%	
Verdaderos positivos (<30 ng/ml)	2 estudios <sup>58, 76</sup> 80 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	no es serio <sup>c</sup>	no es serio	ninguno	5 (5 a 5)	14 (14 a 15)	29 (27 a 30)	⊕⊕OO Baja
Falsos negativos (>30 ng/ml incorrecto)								0 (0 a 0)	1 (0 a 1)	1 (0 a 3)	
Verdaderos negativos (>30 ng/ml)	2 estudios <sup>58, 76</sup> 80 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	no es serio <sup>c</sup>	serio <sup>d</sup>	ninguno	87 (81 a 91)	78 (73 a 81)	64 (60 a 67)	⊕OOO Muy baja
Falsos positivos (<30 ng/ml incorrecto)								8 (4 a 14)	7 (4 a 12)	6 (3 a 10)	

#### Explicaciones

- a. Boonen et al. 2017 no presentan información sobre el método de selección de participantes, el cegamiento en la interpretación de los resultados de la prueba índice y de referencia, o sobre si todos los sujetos fueron incluidos en el análisis. Härtig et al. 2021 tampoco presentan información sobre el método de selección de participantes.
- b. Las muestras de los estudios tenían concentraciones de dabigatrán mayoritariamente por debajo del umbral seguro para cirugía. Esto limita la validez externa del estudio, puesto que en población con un tratamiento establecido con ACOD la concentración esperable sería más alta en la mayoría de casos.
- c. No se observó heterogeneidad estadística en el resultado del metaanálisis. Existen diferencias, pero no muy amplias, entre los parámetros de precisión diagnóstica de ambos estudios.
- d. El intervalo de confianza estimado alcanza aproximadamente 10 puntos de amplitud en la especificidad. El estudio original no aporta el valor de los intervalos de confianza.

4. Precisión diagnóstica de los ensayos cromogénicos anti-Xa para la detección de concentraciones plasmáticas bajas de rivaroxabán (<30 ng/ml)

<b>Sensibilidad</b>	0,98 (IC95% 0,89 a 1,00)
<b>Especificidad</b>	0,97 (IC95% 0,90 a 0,99)

Prevalencias	5%	15%	30%
--------------	----	-----	-----

DESENLAZ	Nº DE ESTUDIOS (Nº DE PACIENTES)	DISEÑO DE ESTUDIO	FACTORES QUE PUEDEN DISMINUIR LA CERTEZA DE LA EVIDENCIA					EFECTO POR CADA 100 PACIENTES TESTADOS			CALIDAD DE LA EVIDENCIA DE PRECISIÓN DEL TEST
			RIESGO DE SESGO	EVIDENCIA INDIRECTA	INCONSISTENCIA	IMPRECISIÓN	SESGO DE PUBLICACIÓN	PROBABILIDAD PRE-TEST DE 5%	PROBABILIDAD PRE-TEST DE 15%	PROBABILIDAD PRE-TEST DE 30%	
Verdaderos positivos (<30 ng/ml)	1 estudio <sup>74</sup> 20 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	no es serio	serio <sup>c</sup>	ninguno	5 (4 a 5)	15 (13 a 15)	29 (27 a 30)	⊕OOO Muy baja
Falsos negativos (>30 ng/ml incorrecto)								0 (0 a 1)	0 (0 a 2)	1 (0 a 3)	
Verdaderos negativos (>30 ng/ml)	1 estudio <sup>74</sup> 20 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	92 (86 a 94)	83 (77 a 84)	68 (63 a 69)	⊕⊕OO Baja
Falsos positivos (<30 ng/ml incorrecto)								3 (1 a 9)	2 (1 a 8)	2 (1 a 7)	

**Explicaciones**

- a. El estudio no aporta información sobre el método de selección de participantes ni el cegamiento de la prueba índice o de referencia.
- b. La mayoría de muestras del estudio tenían concentraciones bajas de rivaroxabán. Esto limita la validez externa del estudio, puesto que en población con un tratamiento establecido con ACOD la concentración esperable sería más alta en la mayoría de casos.
- c. El intervalo de confianza estimado alcanza 11 puntos de amplitud en la sensibilidad. El estudio original no aporta el valor de los intervalos de confianza.

5. Precisión diagnóstica de los ensayos cromogénicos anti-Xa para la detección de concentraciones plasmáticas bajas de apixabán (<30 ng/ml)

<b>Sensibilidad</b>	0,97 (IC95% 0,81 a 1,00)
<b>Especificidad</b>	0,74 (IC95% 0,65 a 0,81)

Prevalencias	5%	15%	30%
--------------	----	-----	-----

DESENLACE	Nº DE ESTUDIOS (Nº DE PACIENTES)	DISEÑO DE ESTUDIO	FACTORES QUE PUEDEN DISMINUIR LA CERTEZA DE LA EVIDENCIA					EFECTO POR CADA 100 PACIENTES TESTADOS			CALIDAD DE LA EVIDENCIA DE PRECISIÓN DEL TEST
			RIESGO DE SESGO	EVIDENCIA INDIRECTA	INCONSISTENCIA	IMPRECISIÓN	SESGO DE PUBLICACIÓN	PROBABILIDAD PRE-TEST DE 5%	PROBABILIDAD PRE-TEST DE 15%	PROBABILIDAD PRE-TEST DE 30%	
Verdaderos positivos (<30 ng/ml)	1 estudio <sup>72</sup> 30 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	no es serio	serio <sup>c</sup>	ninguno	5 (4 a 5)	15 (12 a 15)	29 (24 a 30)	⊕OOO Muy baja
Falsos negativos (>30 ng/ml incorrecto)								0 (0 a 1)	0 (0 a 3)	1 (0 a 6)	
Verdaderos negativos (>30 ng/ml)	1 estudio <sup>72</sup> 30 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	no es serio	serio <sup>d</sup>	ninguno	70 (62 a 77)	63 (55 a 69)	52 (46 a 57)	⊕OOO Muy baja
Falsos positivos (<30 ng/ml incorrecto)								25 (18 a 33)	22 (16 a 30)	18 (13 a 24)	

**Explicaciones**

- a. El artículo no aporta información sobre el método de selección de pacientes o el cegamiento de la prueba de referencia. No se informa si todos los sujetos se incluyeron en el análisis.
- b. El estudio solo incluyó pacientes con tratamiento de inicio con apixabán y concentraciones de ACOD calificadas como bajas. Esto limita la validez externa del estudio, puesto que la evaluación contempla a población con un tratamiento ya establecido.
- c. El intervalo de confianza estimado alcanza 19 puntos de amplitud en la sensibilidad.
- d. El intervalo de confianza estimado alcanza 16 puntos de amplitud en la especificidad.

