

Reversión de la anticoagulación con anticoagulantes orales no antagonistas de vitamina K (NOAC).

Natalia Morales, MD., María José Cordero, MD.¹

Los anticoagulantes orales no antagonistas de vitamina K (NOAC) son cada vez más utilizados en el tratamiento y profilaxis de la enfermedad tromboembólica dado su perfil de seguridad, efectividad y menos interacciones farmacológicas que los antagonistas de la vitamina K (AVK). Si bien la incidencia reportada en los estudios de hemorragia severa, especialmente intracraneana, es menor que con los AVK, el creciente uso de los NOAC trae como consecuencia mayor frecuencia de episodios de hemorragia. Es relevante conocer el perfil farmacológico y farmacodinámico de los NOAC, así como los exámenes de coagulación que resultan útiles para evaluar su actividad. En los últimos años se han desarrollado fármacos reversores específicos de la actividad anticoagulante de los NOAC, así como estrategias recomendadas para el manejo general de la hemorragia asociada a los mismos.

Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOAC) are increasingly used for treatment and prophylaxis of thromboembolic disease given their safety profile, effectiveness, and fewer drug interactions than vitamin K antagonists (VKA). Although the incidence reported in studies of severe bleeding, especially intracranial, is lower than with VKAs, the increasing use of NOACs results in a higher frequency of bleeding episodes. The pharmacological and pharmacodynamic profile of NOACs, as well as the coagulation tests that are useful to evaluate their activity is relevant. In recent years, specific reverse drugs have been developed for the anticoagulant activity of NOACs, as well as

¹Departamento Anestesiología y Reanimación. Hospital Clínico de la Universidad de Chile

recommended strategies for the general management of bleeding associated with them.

Palabras Clave: Anticoagulantes orales, hemorragia, perioperatorio, anestesia.

Keywords: Oral anticoagulants, hemorrhage, peri operator, anesthesia.

Introducción

Las principales indicaciones de tratamiento anticoagulante oral en la práctica clínica son para prevenir fenómenos tromboembólicos en pacientes de riesgo o bien como tratamiento de aquellos que ya han presentado un evento trombótico. Dentro de estos grupos se encuentran los pacientes con fibrilación auricular (FA) valvular (definida como aquella FA en paciente portador de válvula cardíaca protésica mecánica o bien de estenosis mitral moderada a severa de origen frecuentemente reumático), FA no valvular, trombosis venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP) y enfermedad arterial periférica (EAP) (1).

Los anticoagulantes antagonistas de la vitamina K (AVK) como la warfarina o el acenocumarol, el más utilizado en nuestro país, poseen demostrada efectividad, pero a costa de estrechos márgenes terapéuticos, necesidad de monitorización periódica del efecto mediante exámenes de laboratorio, además de variadas interacciones con otros fármacos y alimentos (2).

En este marco los anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K o NOAC, por sus siglas en inglés, constituyen una alternativa segura y eficaz cuyas ventajas incluyen: rango terapéutico más amplio, mejor perfil farmacocinético, menos interacciones farmacológicas y con alimentos y que no se necesita monitorizar su efecto con exámenes de laboratorio de rutina (2). Estos se dividen en el antagonista directos de la trombina (factor IIa) dabigatran y los antagonistas directos del factor X activado (Xa) rivaroxaban, apixaban y edoxaban.

Una desventaja de los NOAC es la poca disponibilidad de fármacos antagonistas.

Los NOAC han demostrado un mejor perfil de seguridad y eficacia comparados a los AVK en casi todos los escenarios clínicos, excepto la prevención de embolia en

FA valvular donde los AVK siguen siendo el fármaco de elección.

La hemorragia espontánea, traumática o perioperatoria es principal riesgo de los pacientes en tratamiento anticoagulante, surge la necesidad de desarrollar intervenciones terapéuticas y protocolos locales para este escenario clínico.

Revisión de la hemostasia

La hemostasia ocurre como parte de un equilibrio estrictamente regulado entre la formación de coágulos y su lisis. La formación de coágulos se desarrolla mediante la interacción de dos procesos independientes: hemostasia primaria y secundaria. Los principios básicos de estos mecanismos pueden guiar la comprensión de los anticoagulantes y la reversión de su efecto.

Cuando se expone el endotelio vascular dañado, las plaquetas se unen con un complejo de unión a glucoproteínas (GP IIb/IIIa) presente en las plaquetas al factor von Willebrand (vWF) del endotelio. Luego, las plaquetas se activan y liberan serotonina, factor activador plaquetario, factor plaquetario 4, tromboxano A2 y otras sustancias que atraen, activan y facilitan la agregación de más plaquetas. La hemostasia primaria depende por lo tanto del recuento y función plaquetaria. Fármacos como aspirina, antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y otros pueden inhibir la agregación plaquetaria durante períodos variables (4).

La hemostasia secundaria implica la generación de fibrina como resultado de la activación de la cascada de coagulación. La teoría clásica resulta útil para entender las pruebas de coagulación in vitro (TP, INR, TTPa). Esta comprende las vías extrínseca e intrínseca y cada factor de coagulación consta de una proenzima que es convertida en una enzima activada corriente arriba (5). El concepto actual de hemostasia, respalda la comprensión de que la vía intrínseca no es una vía paralela, pero de hecho aumenta la generación de trombina iniciada

principalmente por la vía extrínseca. El modelo más nuevo describe la coagulación con los siguientes pasos (5):

Iniciación

Ocurre por expresión del factor tisular (FT) en un vaso dañado que se une al factor VII activado (FVIIa) para activar el factor IX y el factor X. Esta activación del factor IX por el complejo TF-VIIa sirve como puente entre las vías clásicas extrínseca e intrínseca. El FXa luego se une al FII para formar trombina (factor IIa). La generación de trombina a través de esta reacción es relativamente escasa.

Amplificación

Está determinada por numerosos bucles de retroalimentación positiva que unen la trombina con las plaquetas. La trombina que se genera en la fase de inicio activa además el factor V y el factor VIII, que actúan como cofactor en el complejo de protrombinasa y acelera la activación del factor II por el FXa y de FXa por FIXa, respectivamente.

Propagación

Los complejos de enzimas acumulados (complejo de tenasa y complejo de protrombinasa) en la superficie de las plaquetas soportan cantidades importantes de trombina. Esto genera una “explosión” de trombina y posteriormente de fibrina para formar un coágulo suficientemente grande.

Estabilización

La generación de trombina conduce a la activación del FXIII (factor estabilizador de fibrina) que une covalentemente los polímeros de fibrina y proporciona fuerza y estabilidad a la fibrina incorporada en el tapón de plaquetas. Además, la trombina activa el inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina que protege el coágulo de la fibrinólisis.

NOAC y riesgo de hemorragia

La incidencia anual de hemorragia con riesgo vital es de 1 a 3% en usuarios de warfarina (3). Diversos RCT que han comparado los distintos NOAC con warfarina, concluyen que los primeros han demostrado consistentemente un menor riesgo hemorragia fatal (RR 0.53, 95% IC 0.43 - 0.64) y un 50% menos de riesgo de hemorragia intracerebral (HIC) (9-12). Además, estudios con

dabigatran y apixaban también muestran que las consecuencias de la HIC son mejores con NOAC.

La tasa de hemorragia gastrointestinal, por otro lado, es significativamente mayor con dabigatran en dosis de 150 mg cada 12 h, equiparándose a la tasa de hemorragia gastrointestinal con warfarina a dosis de 110 mg cada 12h (9-12).

Farmacodinamia, farmacocinética e interacciones farmacológicas

Mientras los AVK reducen la síntesis de los factores de coagulación II, VII, IX, X, así como de las proteínas C y S, los NOAC ejercen su efecto mediante la inhibición directa de la trombina (factor IIa) en el caso de dabigatrán y mediante la inhibición directa del factor Xa en el caso de rivaroxaban, apixaban y edoxaban. Estos últimos poseen también un actividad protrombinasa, lo cual resulta en una inhibición de la conversión de protrombina a trombina (2).

Los NOAC se caracterizan por un rápido inicio de acción con efecto máximo 1 a 4 h post ingesta y una vida media más corta que los AVK (10 a 14 h versus 36 a 42 h). Esto permite que puedan ser iniciados sin la necesidad de terapia puente con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) (8). Una de las primeras consideraciones al tratar pacientes con hemorragia secundaria a NOAC es suspender el anticoagulante (6). Un resumen de las propiedades farmacocinéticas de los NOAC se presenta en la tabla 1 (7).

Los NOAC se absorben rápidamente desde el tubo digestivo, por lo tanto sólo resulta útil usar carbón activado si la ingesta del fármaco fue hace menos de 2 a 4 horas.

Los NOAC poseen porcentajes variables de excreción renal: 80% dabigatran, 50% edoxaban, 35% rivaroxaban y 27% apixaban. Esto es importante, ya que los pacientes con hemorragia pueden cursar con injuria renal aguda prolongando la vida media de estos fármacos. En pacientes con función renal conservada, el efecto del NOAC desaparece por completo luego de 4 a 5 vidas medias, lo que equivale aproximadamente a 2.5 días. Se desprende de lo anterior, que los usuarios de NOAC que cursan con insuficiencia renal significativa, pueden permanecer bajo efecto del anticoagulante hasta 96 horas después de la última dosis.

El dabigatran es principalmente excretado por vía renal y tiene una baja unión a proteínas plasmáticas, haciendo factible su extracción de la circulación mediante hemodiálisis. Una sesión de hemodiálisis de 4 horas logra eliminar aproximadamente 50% de la droga (7).

Rivaroxaban y apixaban poseen una alta unión a proteínas plasmáticas y la diálisis no es útil para su remoción. Se ha propuesto que la plasmaféresis podría ser efectiva en estos casos, sin embargo, no existe una recomendación formal que avale esta práctica.

Un mecanismo importante de interacción farmacológica para la mayoría de los NOAC consiste en la secreción gastrointestinal a través del transportador de glicoproteína P (P-gp) después de su absorción en el intestino. La P-gp también participa en la secreción renal activa de NOAC. La inhibición competitiva de la P-gp dará como resultado un aumento de los niveles plasmáticos de los NOAC, como ocurre con la administración concomitante de verapamilo, amiodarona, quinidina, entre otros.

De la misma manera, el citocromo P450 tipo CYP3A4 (CYP3A4) está involucrado en el clearance hepático del rivaroxaban y apixaban, por lo cual la coadministración de inhibidores del CYP3A4 también dará como resultado un aumento de los niveles plasmáticos de estos NOAC, como es el caso de ticagrelor, verapamilo, eritromicina, claritromicina, ritonavir, entre otros) (7).

No hay estudios que avalen usos de dosis off label en caso de interacciones farmacológicas, una alternativa en estos casos es individualizar la elección del NOAC según el perfil de paciente o bien, solo en centros especializados, medir niveles plasmáticos para orientar el ajuste de dosis del NOAC (7).

Aparte de las interacciones farmacocinéticas, la coadministración de NOAC con otros anticoagulantes, inhibidores plaquetarios (por ejemplo aspirina, clopidogrel, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor) y AINE aumenta el riesgo de hemorragia (7).

Evaluación del efecto anticoagulante de los NOAC

El uso de NOAC en la práctica clínica diaria no requiere seguimiento con exámenes de laboratorio, los cuatro RCT de fase III que compararon NOAC con AVK se realizaron sin ajustes de dosis basados en mediciones del nivel plasmático (7). Sin embargo, la evaluación del efecto

anticoagulante puede ser necesario en ciertas situaciones, una de ellas es en presencia de hemorragia. Las pruebas de coagulación más ampliamente disponibles, como tiempo de protrombina (TP), tiempo de protrombina activada (TTPa), tiempo de coagulación activado (ACT), generalmente no proporcionan una evaluación precisa del efecto anticoagulante de los NOAC. En el caso del dabigatran, éste prolonga el TTPa y TT. Sin embargo, su elevación no es lineal respecto de efectos supratéuticos del fármaco (7).

El efecto de apixaban, edoxaban y rivaroxaban en el TP depende en gran medida del reactivo que se usa para medirlo. Por lo tanto, un TP normal no excluye niveles terapéuticos de rivaroxaban, edoxaban y particularmente apixaban (2).

El efecto sobre los niveles de actividad anti Xa puede ser variable. Si el examen se encuentra calibrado para el NOAC, éste puede cuantificar el efecto anticoagulante. Sin embargo lo más frecuente es que se encuentre calibrado para heparina, en cuyo caso si se encuentra elevado demuestra algún efecto anticoagulante, pero es más bien cualitativo.

Dispositivos point of care desarrollados para monitorizar el efecto de la heparina, como el ACT, o la coagulación, como ROTEM o TEG, no reflejan con precisión el estado anticoagulante de los pacientes tratados con NOAC (7). Por el contrario, el tiempo de trombina diluida (dT_T), así como el ensayo cromogénico de ecarina (ECA), muestran una correlación lineal con las concentraciones de dabigatran y son adecuados para su evaluación cuantitativa. El ensayo cromogénico anti Xa se puede utilizar para la medición cuantitativa del nivel de los inhibidores de factor Xa. Se ha demostrado que estas determinaciones son comparables las pruebas de cromatografía y espectrometría de masas utilizadas en los ensayos clínicos (7).

La actividad anticoagulante de NOAC se puede medir mediante exámenes específicos desarrollados para la cuantificación de los niveles plasmáticos de NOAC. La mayoría de los coagulómetros de rutina son capaces de medir niveles plasmáticos de NOAC en menos de 30 minutos. Las instituciones deben considerar la disponibilidad de estas pruebas para situaciones de emergencia (7).

Reversión del efecto de NOAC

La primera recomendación para el manejo de los pacientes que se presentan con hemorragia clínicamente significativa asociada al uso de NOAC es que cada centro hospitalario adopte protocolos específicos para la reversión del efecto anticoagulante de estos fármacos. Se debe tener siempre en cuenta las medidas generales necesarias para manejar un sangrado significativo, como son compresión mecánica, instalar accesos intravenosos adecuados, disponibilidad de expansores de volumen y hemoderivados, entre otras (13). Este protocolo debería describir la disponibilidad, el tiempo y las indicaciones de pruebas de coagulación generales y específicas, así como la disponibilidad y el uso de agentes de reversión específico e inespecíficos de los NOAC (7).

Es recomendable siempre obtener un panel de pruebas de coagulación generales, como TP, INR TTPa y TT, así como específicos, como niveles anti Xa, ECA y dTT, pues si bien esto no debe retrasar la instauración de medidas terapéuticas, servirán como una base para monitorizar el estado de coagulación del paciente y su evolución.

Reversores específicos

El primer fármaco desarrollado fue el Idarucizumab (Praxbind® del laboratorio Boehringer Ingelheim). Corresponde a un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado al cual dabigatran es 350 veces más afín, comparado al factor II. Después de su administración endovenosa tiene una vida media de aproximadamente 45 min en pacientes con función renal normal. Idarucizumab es el único fármaco reversor específico autorizado por la FDA como antídoto para la hemorragia relacionada a dabigatran (8).

El RE-VERSE AD clinical trial es un estudio fase 3, prospectivo, que evaluó a 503 pacientes tratados con dabigatran y que presentaron una hemorragia que requirió cirugía de urgencia. Sus resultados mostraron un 100% reversión con Idarucizumab a las 4 h, con un 6 a 7% de eventos trombóticos (14).

Se administra un total de 5 g de Idarucizumab por vía intravenosa en dos dosis de 2.5 g, administradas en dos infusiones de 5 a 10 min cada una o como bolo. Se recomienda encarecidamente un seguimiento clínico y de laboratorio continuo, ya que una dosis de 5 g de Idarucizumab puede no neutralizar completamente un

nivel excepcionalmente alto de dabigatran (por ejemplo, en caso de sobredosis o falla renal). Además, niveles bajos de dabigatran pueden reaparecer después de 12 a 24 h. El andexanet alfa (Andexxa® del laboratorio Portola Pharmaceuticals) es una proteína factor Xa-like recombinante que actúa fijándose a los inhibidores del factor Xa, pero es catalíticamente inactiva. Genera una disminución rápida de un 92% de la actividad de los anti Xa post administración. Está aprobado por la FDA para la hemorragia de riesgo vital en usuarios de apixaban y rivaroxaban. Estudios preliminares apuntan a su pronta aprobación para uso en hemorragia asociada a edoxaban. En los estudios de reversión del su efecto anti Xa, ANNEXA-A y ANNEXA-R, andexanet alfa se asoció a reducción rápida y significativa de la actividad anti Xa y de la concentración plasmática de apixaban y rivaroxaban dentro de 2 a 5 minutos de la administración intravenosa. Un aumento en ambas mediciones se observó a los 15 minutos de terminado el bolo, siendo necesaria una infusión de 2 horas para lograr supresión sostenida de la actividad anticoagulante. No tiene evidencia de eventos trombóticos asociados (15).

El fármaco se presenta en forma de polvo liofilizado que debe reconstituirse antes de su uso. Se administra en forma de bolo durante 15 a 30 minutos, seguido de una infusión de 2 h según el NOAC y en el momento desde la última ingesta (7).

El Ciraparantag (laboratorio Perosphere Pharmaceuticals) es un antídoto de amplio espectro que se une a la heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, fondaparinux, dabigatran y a los inhibidores del factor Xa a través de puentes de hidrógeno y enlaces iónicos. En ensayos ex-vivo y en modelos animales de sangrado el ciraparantag ha demostrado reversión del efecto anticoagulante de todos los NOAC. Sin embargo, aún no se ha aprobado su uso clínico (16).

Reversores inespecíficos

La eficacia en los resultados clínicos de la administración de concentrado de complejo protrombinico (CCP) o concentrado de complejo protrombinico activado (CCPa) en pacientes que usan NOAC y presentan un sangrado activo no se ha establecido firmemente en algún RCT. Sin embargo, varios estudios observacionales en pacientes con hemorragia severa se han publicado e

indican que los CCP parecen ser eficaces, en conjunto con el resto de las medidas ya descritas (7).

El CCP consiste en complejos liofilizados de factores de coagulación dependientes de vitamina K, existen tres tipos: CCP de 3 factores (CCP-3) que contiene factores II, IX y X (Profilnine SD y Bebulin VH); CCP de 4 factores (CCP-4) que contiene factores II, VII, IX y X (Octaplex, entre otros); y CCP activado (CCPa) que contiene factores de coagulación en su forma activada (FEIBA).

El CCP sobrepasaría el efecto del inhibidor de factor Xa suplementando los factores de coagulación. Sin embargo, pacientes usando inhibidores de factor Xa tienen niveles normales de factores de coagulación y la suplementación podría no ser efectiva. Estudios han mostrado que pueden revertir el efecto de forma transitoria y leve, pero no alteraría la actividad del anti Xa. Se han observado eventos tromboembólicos entre un 0.7% a un 1.8% con el uso de CCP.

Es preferible el uso de CCP y CCPa por sobre el factor VII activado recombinante (rFVIIa), pues faltan datos para recomendar el uso de este último y además posee un pronunciado efecto procoagulante (7).

El plasma fresco congelado (PFC) ya no se considera una estrategia de reversión útil, principalmente debido a las altas concentraciones plasmáticas de los NOAC que inhibirá a los recién administrados factores de coagulación y a la gran cantidad de volumen de PFC que debería administrarse para tener algún impacto en la coagulación (7).

La administración de vitamina K y protamina no juega ningún papel en el manejo de una hemorragia bajo NOAC, estos sólo serán útiles en el manejo de hemorragias asociadas a NOAC cuando se sospecha deficiencia de vitamina K o en caso de tratamiento concomitante con heparina, respectivamente (7).

Recomendaciones finales

La discontinuación transitoria del NOAC, el control de la fuente de sangrado y medidas de

soporte hemodinámico, tales como reposición de fluidos y transfusión de hemoderivados, constituyen las bases del manejo, tal como ya fue descrito. Pacientes con hemorragia de riesgo vital o hemorragia en un órgano crítico (ej. Sistema nervioso central), además de las medidas estándar, requieren rápida restauración de la hemostasia mediante la administración de agentes reversores.

En pacientes recibiendo dabigatrán, el reversor específico idarucizumab debe suministrarse a la brevedad. Si no estuviera disponible, CCP-4 o CCPa pueden ser usados. La hemodiálisis también es una alternativa en casos de sangrado mayor asociado a dabigatran en pacientes con deterioro de la función renal, si el idarucizumab no está disponible (7).

Los pacientes recibiendo inhibidores del factor Xa deben ser tratados con CCP-4 en dosis de 50 U/Kg (6). En el caso de una ingesta aguda reciente de una sobredosis (especialmente menos de 2 h), el uso de carbón activado para reducir la absorción puede ser considerado para cualquier NOAC, con un esquema de dosificación estándar para adultos de 30-50 g (7).

Conclusiones

Diversos estudios fase III han demostrado consistentemente que los NOAC causan menos hemorragias intracraneales y que estas cuando ocurren son menos mortales que en pacientes tratados con warfarina, a pesar de la ausencia de agentes de reversión específicos utilizados en estos ensayos. No obstante, a medida que se amplían las indicaciones para el uso de NOAC y el número de pacientes tratados, aumenta el número absoluto de episodios hemorrágicos relacionados con NOAC.

Es imperante que los diversos centros hospitalarios que manejan pacientes en tratamiento con NOAC cuenten con protocolos disponibles de manejo de la hemorragia severa asociada a éstos, así como con los exámenes de coagulación útiles para la medición de su efecto y los agentes específicos e inespecíficos de reversión.

| | Edoxaban | Dabigatran | Rivaroxaban | Apixaban |
|--------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Dosis | 60 mg c/24h | 150-110 mg c/12h | 20 mg c/24h | 5 mg c/12h |
| Biodisponibilidad | 62% | 3-7% | 66% a 100% (con comida) | 50% |
| % unión proteínas plasmáticas | 55% | 35% | 95% | 87% |
| Tiempo hasta el efecto máx (h) | 2-4 | 3 | 2-4 | 3 |
| Vida media (h) | 10-14 | 12 -17 | 11-13 | 12 |
| Metabolismo | 50% renal 50% hepático | 80% renal 20% hepático | 35% renal 65% hepático | 27% renal 73% hepático |

Tabla 1

Referencias

1. NAZAR J., Claudio et al. Manejo perioperatorio de pacientes con tratamiento anticoagulante crónico. Rev Chil Cir [online]. 2018, vol.70, n.1 [citado 2021-06-07], pp.84-91.
2. Zamora H. M, Nazar J. C, Lema F. G. Nuevos anticoagulantes orales y antiagregantes plaquetarios, en el período perioperatorio de cirugía no cardíaca. Parte 1: Nuevos anticoagulantes directos. Rev Chil Anest 2018; 47: 224-232. DOI:10.25237/revchil anestv47n04.03.
3. Al Said S, Alabed S, Kaier K, Tan AR, Bode C, Meerpohl JJ, Duerschmied D. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) post-percutaneous coronary intervention: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Dec 19;12(12):CD013252. doi: 10.1002/14651858.CD013252.pub2. PMID: 31858590; PMCID: PMC6923523.
4. Roberts HR, Monroe DM, Escobar MA. Current concepts of hemostasis: implications for therapy. Anesthesiology. 2004 Mar;100(3):722-30. doi: 10.1097/00000542-200403000-00036. PMID: 15108990.
5. Versteeg HH, Heemskerk JW, Levi M, Reitsma PH. New fundamentals in hemostasis. Physiol Rev. 2013 Jan;93(1):327-58. doi: 10.1152/physrev.00016.2011. PMID: 23303912.
6. Valenzuela A., Aizman A. Reversión de los anticoagulantes orales de acción directa. Revista Chilena de Medicina Intensiva - Año 2019 - Volumen 34 - Número 4.
7. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haesler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Vanassche T, Potpara T, Camm AJ, Heidbüchel H; External reviewers; Lip GYH, Deneke T, Dagres N, Boriani G, Chao TF, Choi EK, Hills MT, Santos IS, Lane DA, Atar D, Joung B, Cole OM, Field M. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. Europace. 2021 Apr 25;euab065. doi: 10.1093/europace/euab065. Epub ahead of print. PMID: 33895845.
8. Enriquez A., baranchuk A. y Corbalan R. Manejo de hemorragia asociada a anticoagulantes orales directos: estado actual de las estrategias de reversión.rev. Med. Chile [online]. 2019, vol.147, n.1 [citado 2021-06-09], pp.73-82.
9. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361 (12): 1139-51.
10. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 883-91.
11. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2013; 369: 2093-104.
12. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 981-92.
13. Raval AN, Cigarroa JE, Chung MK, Diaz-Sandoval LJ, Diercks D, Piccini JP, Jung HS, Washam JB, Welch BG, Zazulia AR, Collins SP; American Heart Association Clinical Pharmacology Subcommittee of the Acute Cardiac Care and General Cardiology Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Management of Patients on Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Acute Care and Perioperative Setting: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2017 Mar 7;135(10):e604-e633. doi: 10.1161/CIR.0000000000000477. Epub 2017 Feb 6. Erratum in: Circulation. 2017 Mar 7;135(10):e647. Erratum in: Circulation. 2017 Jun 13;135(24):e1144. PMID: 28167634; PMCID: PMC5404934.

14. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med* 2017; 377: 431-41.
15. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med* 2015; 373 (25): 2413-24.
16. Bakhru S, Laulicht B, Jiang X, Chen L, Grosso M, Morishima Y, et al. Reversal of Anticoagulant-induced Bleeding in External and Internal Bleeding Models by PER977, a Small Molecule Anticoagulant Antidote (abstract). *Circulation* 2014; 130: A19361.

