

Reversión de la anticoagulación en cirugía de urgencia

Dra. Yazmín Galván-Talamantes,* Dr. Raúl Carrillo-Esper**

* Unidad de Terapia Intensiva.

** Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva.

Fundación Clínica Médica Sur.

Solicitud de sobretiros:

Dra. Yazmín Galván-Talamantes

Unidad de Terapia Intensiva,

Fundación Clínica Médica Sur.

Puente de Piedra Núm. 150,

Col. Toriello Guerra, 14050,

Delegación Tlalpan, Ciudad de México.

E-mail: yazmingalvan21@gmail.com

Recibido para publicación: 02-09-14.

Aceptado para publicación: 26-11-14.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en

<http://www.medigraphic.com/rma>

RESUMEN

El manejo perioperatorio de los pacientes recibiendo terapia antitrombótica a base de antagonistas de vitamina K (AVK) o nuevos anticoagulantes orales (NACOs), representan un dilema en la práctica diaria de los anestesiólogos, ya que en múltiples circunstancias nos enfrentaremos al abordaje de tales escenarios clínicos en cirugías de urgencia. En la actualidad, millones de pacientes en todo el mundo utilizan anticoagulantes para la prevención o tratamiento de una gran variedad de entidades, principalmente de origen cardiovascular. De acuerdo con estudios epidemiológicos recientes en EUA, más de 250,000 pacientes anualmente ingresan a cirugías de urgencia bajo tales esquemas terapéuticos⁽¹⁾, de no tratarse de manera correcta, el riesgo potencial de sangrado es inminente, incrementando la mortalidad, por lo cual es de gran relevancia conocer las directrices y proporcionar estrategias de abordaje para el manejo perioperatorio que refleja la evidencia científica disponible.

Palabras clave: Anticoagulación, sangrado, antídoto, warfarina, dabigatran.

SUMMARY

The perioperative management of patients receiving antithrombotic therapy based on vitamin K antagonists (VKA) or new oral anticoagulants (NACOs), represent a dilemma in daily practice for anesthesiologists because of the multiple circumstances we face in such clinical scenarios in emergency surgeries. Today, millions of patients worldwide use anticoagulants for the prevention or treatment of a variety of entities particularly from cardiovascular causes. According to recent epidemiological studies in the US, more than 250,000 patients annually admitted to emergency surgeries are under this therapeutic⁽¹⁾ scheme. If not treated properly, the potential risk of bleeding is imminent, increasing mortality. It is of great importance to acknowledge the evidence and provide strategies for the approach of perioperative management.

Key words: Anticoagulant, bleeding, antidote, warfarin, dabigatran.

Para lograr una adecuada hemostasia fisiológica es fundamental establecer un adecuado equilibrio entre coagulación y sangrado; ciertas condiciones o entidades patológicas como la valvulopatía, arritmias, isquemia, tromboembolia pulmonar (TEP), trombosis venosa profunda (TVP), entre otras, están asociadas con mayor propensión trombótica, desarrollando consecuencias graves, del tal manera requieren un esquema pertinente de fármacos anticoagulantes, logrando un adecuado equilibrio entre prevención de eventos trombóticos y desarro-

llo de sangrados⁽²⁾. El avance en la farmacología ha permitido la aparición de los NACOs, el hecho de ser activos por vía oral, poseer una farmacocinética y farmacodinamia predecible, bajo porcentaje de eventos hemorrágicos, sin requerimiento de monitoreo rutinario y su amplia ventana terapéutica, los hacen enormemente atractivos tanto en determinados procesos agudos como crónicos. En situaciones de urgencia, tales como cirugía, se requiere de acciones inmediatas revirtiendo la anticoagulación o administrando factores de coagulación

específicos, la desventaja de los NACOs a comparación de la warfarina es la carencia de estudios de gestión en tales situaciones, aún la evidencia es limitada⁽³⁾.

PRINCIPIOS FISIOLÓGICOS

Comprender ampliamente la patogenia de la trombosis es fundamental para detectar posibles blancos terapéuticos. La ruptura vascular, daño endotelial o los accidentes de placa ateromatosa producen exposición de la matriz subendotelial, estimulando la adhesión plaquetaria mediada por integrina a2b1 y glicoproteína VI (GP VI) a colágeno y glicoproteína Ib-V-IX a factor Von Willebrand (FVW), con esto se origina una activación plaquetaria con la subsecuente secreción granular y agregación. El tapón plaquetario inicial provee una superficie rica en fosfolípidos aniónicos en donde se ensamblan los complejos macromoleculares y se efectúan las reacciones enzimáticas que concluyen en la generación de trombina⁽⁴⁾. La exposición del factor tisular (FT), ya sea desde el subendotelio (pared vascular o ateroma) o desde las células circulantes que lo pueden expresar (citocinas inflamatorias), activa el factor VII (VIIa). El complejo resultante, FT/VIIa, cataliza la activación de los factores X y IX, éstos poseen funciones esenciales en la iniciación de la coagulación. El FXa interactúa con su cofactor Va formando el complejo protrombinasa y genera pequeñas cantidades de trombina (IIa). El FIXa, si bien no está involucrado de manera directa en la iniciación de la coagulación, en caso de daño vascular y formación de tapón

plaquetario, puede difundir hacia la superficie de plaquetas activadas uniéndose a su receptor específico e interactuar con su cofactor FVIIIa (formando el complejo tenasa) activando más cantidad de FXa. La trombina generada por el FXa potencia la formación del tapón plaquetario y, por un proceso de retroalimentación positiva, activa los factores XI, XIII, VIII y V. El sustrato del FXIa es el FIX y el complejo FIXa-VIIIa mantiene la cadena de formación de FXa-FVa, que a su vez gatilla la producción masiva de trombina con formación del coágulo de fibrina a partir del fibrinógeno circulante (Figura 1)⁽⁵⁾. Los anticoagulantes actúan en diversos puntos de la cascada de la coagulación (Figura 2).

TERAPÉUTICA ANTICOAGULANTE

Antagonistas de la vitamina K

Los antagonistas de la vitamina K son fármacos derivados de la cumarina, con una estructura similar a la vitamina K. Existen dos grandes grupos: derivados de la 4-hidroxicumarina (dicumarol, fenprocumona, acenocumarol y warfarina sódica) y los derivados de la 1,3 indandiona (fenindiona, difenadiona y anisindiona).

La warfarina es el fármaco más utilizado como coagulante oral durante décadas, impide la transformación en el hígado de vitamina K, inactiva epóxido reductasa subunidad C1, activa hidroquinina, cofactor necesario para la transformación de ácido carboxiglutámico a gamma-carboxiglutámico, esencial

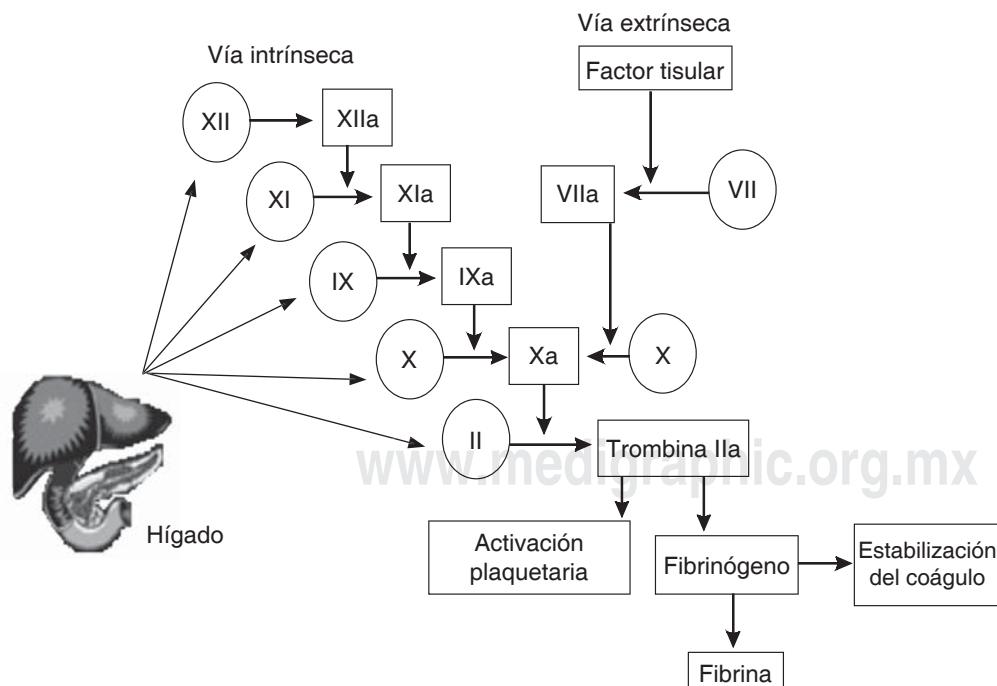


Figura 1.

Vía intrínseca y extrínseca de la cascada de la coagulación, el resultado final genera la formación de trombina (factor IIa), conversión de fibrinógeno en fibrina y estabilización del coágulo.

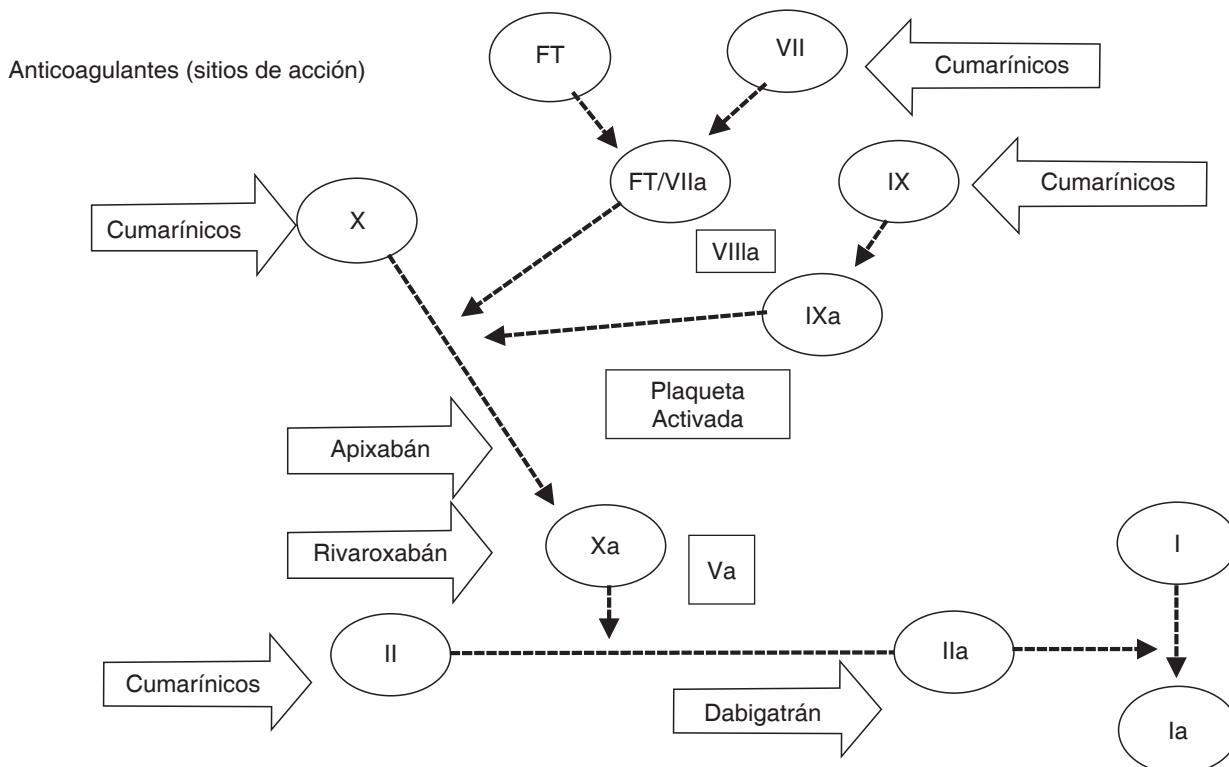


Figura 2. Blanco terapéutico de anticoagulantes convencionales y anticoagulantes nuevos.

para la activación de factores K dependientes (II VII IX X) y proteínas anticoagulantes C y S⁽⁶⁾. Se absorbe completamente tras su administración oral, uniéndose preferentemente a la albumina plasmática, la biotransformación a metabolitos inactivos se realiza en el hígado y la eliminación es renal. Los pacientes tratados con warfarina pueden presentar un evento de urgencia como resultado directo de su tratamiento, requiriendo reversión de la anticoagulación y estabilización de la hemostasia si las características clínicas del paciente lo permiten; la incidencia de hemorragia intracranal o retroperitoneal representa una mortalidad anual del 16% y hemorragia mortal en el 3% de los pacientes bajo el uso de este fármaco^(7,8). Requiere monitoreo a través del INR, por lo general los valores deben mantenerse entre 2.0 a 3.0 para un adecuado objetivo terapéutico, posee una vida media de 35 a 45 horas, por lo tanto un retorno a la coagulación normal requerirá de tres a cuatro días después de su interrupción⁽⁹⁾.

Nuevos anticoagulantes orales

En el año 2010 se incluyeron nuevos fármacos anticoagulantes orales, tales como dabigatrán, demostrando la reducción de riesgo de eventos vasculares cerebrales (EVC) y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular (FA)^(10,11),

su mecanismo de acción es inhibiendo la trombina tanto en su fracción soluble como la unida a fibrina, esta propiedad inhibitoria de trombina unida a fibrina los diferencia de las heparinas, además afecta la activación de los factores V, VIII y IX⁽¹²⁾. Su biodisponibilidad es de 7.2%, genera un rápido inicio de acción de 1.5 a 3 horas y vida media (T1/2) de 12 a 17 horas, se excreta principalmente en el riñón (80%), por lo que pacientes con insuficiencia renal han sido excluidos de la mayoría de los estudios. Este fármaco no requiere monitorización de la coagulación, aunque en ciertas circunstancias, el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), el tiempo de coagulación de trombina (TT) y el tiempo de coagulación o de ecarina (ECT) podrían ser monitorizados, pero en la actualidad no se recomienda como pruebas de rutina (Figura 3)⁽³⁾. Igualmente se integraron en el 2011 como nuevos anticoagulantes orales: rivaroxabán y apixabán, inhibidores directos del FXa unido al complejo de protrombinasa (junto al cofactor V)⁽¹³⁾. El rivaroxabán posee una biodisponibilidad del 80%, inicio de acción de tres a cuatro horas y T1/2 varía según la función renal, siendo en promedio de 5 a 9 horas en pacientes jóvenes y de 11 a 13 horas en adultos mayores, su excreción es 70% renal y 30% hepática. El apixabán posee una biodisponibilidad mayor al 50% con un máximo plasmático de 3 horas y T1/2 de 12 horas, su metabolización es principalmente

hepática sin inducción o inhibición del sistema de citocromos, la excreción es mayoritariamente fecal y sólo 25% se excreta por vía renal. Estos fármacos inhibidores de FXa, al igual que los inhibidores de la trombina, no requieren monitorización y se administran a dosis fija, ambos se encuentran aprobados para reducir el riesgo de EVC en FA y prevención de TEP y TVP en pacientes sometidos a reemplazo articular⁽¹⁴⁾. El monitoreo con INR para rivaroxabán es inapropiado, se han realizado ensayos clínicos evaluando la dosis y monitoreo de TP, parece ser el estudio más informativo disponible actualmente, la desventaja es la variabilidad de la sensibilidad que se

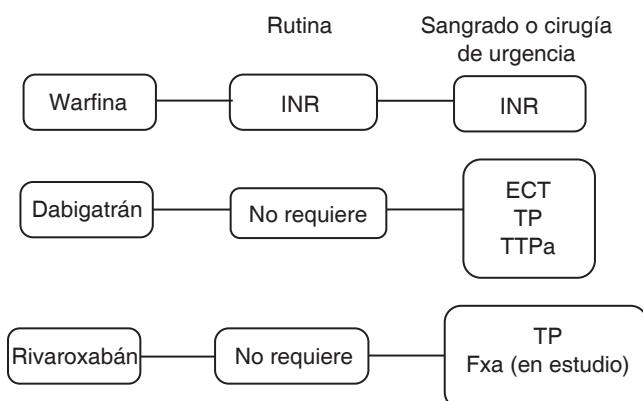


Figura 3. Monitoreo de la coagulación.

INR: radio internacional normalizado, ECT: tiempo de ecarina, TT: tiempo de trombina, TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado, TP: tiempo de protrombina, FXa: factor X activado.

origina por diferentes reactivos y no existe normalización de éstos⁽¹⁵⁾, la medición de actividad de FXa continúa en estudio a través de varios ensayos que podrían estar disponibles en un futuro cercano⁽¹⁶⁾. Con el uso terapéutico de los NACOs el riesgo de sangrado puede presentarse en un 2.5 a 5%.

OPCIONES DISPONIBLES ANTE SITUACIONES DE URGENCIA

Reversión de warfarina

Los dos enfoques más comunes para la reversión de la warfarina son: la suspensión del tratamiento con anticoagulación oral y administración de agentes que promuevan la coagulación por vía oral o intravenosa (Cuadro I). Si el paciente requiere cirugía, varias opciones están disponibles incluyendo la administración de vitamina K₁ (fitonadiona), revirtiendo los efectos de este fármaco. La vitamina K oral puede reducir los niveles de INR dentro de 24 horas a parámetros normales y se considera la ruta sugerida cuando el tratamiento inmediato no es esencial. En caso de hemorragia potencialmente mortal o niveles de INR > 20 por sobredosis de warfarina, la infusión de vitamina K puede emplearse para una reversión más rápida, reduciendo niveles de INR de cuatro a seis horas⁽¹⁷⁾. El plasma fresco congelado (PFC) y preparaciones de factores de coagulación, tales como concentrado de complejo protrombínico (CCP) pueden ser utilizados para reemplazar factores de coagulación con vitamina K-dependientes⁽¹⁸⁾. Transfusión de PFC, conlleva riesgos de infecciones, sobrecarga de volumen

Cuadro I. Opciones de tratamiento para reversión rápida de anticoagulación (warfarina).

Opciones	Ventajas	Desventajas
Vitamina K	El efecto es más prolongado versus PFC CCP (vida media corta PFC/CCP)	Se alcanzan niveles terapéuticos a las 6 h después de la administración IV
PFC (Contiene: FII, VII, IX y X)	-----	Corta duración de acción Requiere prueba de compatibilidad Descongelarse antes de usarse Niveles FIX pueden permanecer bajos Incrementa el riesgo de trombosis
CCP (Contiene: FII, IX, X con o sin FVII)	Corrige INR más rápido versus PFC Disponible en volúmenes pequeños Menores riesgos versus PFC No requiere prueba de compatibilidad	Alto costo Vida media corta No existe evidencia suficiente que apoye su uso generalizado
rFVIIa	-----	

PFC: plasma fresco congelado, CCP: concentrado de complejo protrombínico, rFVIIa: factor VII recombinante activado.

y reacciones alérgicas; CCP confiere concentraciones de factores de coagulación más rápidamente en comparación al plasma, el riesgo de infección es menor y los niveles de INR presentan disminución en menor tiempo^(19,20). El uso del factor VII activado recombinante (rFVIIa) no es recomendado y existen pocos datos que apoyen su uso para reversión de anticoagulación de cumarínicos, sólo debe de implementarse en situaciones de hemorragia con riesgo de muerte⁽²¹⁾.

RECOMENDACIONES

Aunque no existe un consenso global para revertir la anticoagulación en pacientes con warfarina, diversas directrices internacionales como *American Heart Association/American Stroke Association/American College of Chest Physicians/British guides of Haematology* recomiendan (Cuadro II):

1. Administrar CCP de cuatro factores a dosis de 25-50 U/kg y 5 mg por vía intravenosa de vitamina K en hemorragias graves y emergencias extremas.
2. PFC produce reversión de la anticoagulación subóptima, sólo debe usarse si el CCP no está disponible.
3. Factor rVIIa no se recomienda para reversión de la anticoagulación en situaciones de urgencia (considerarlo en hemorragia mortal).
4. En urgencias relativas que requieren reversión de warfarina, retrasar el procedimiento 6 a 12 horas y corregir el INR con vitamina K IV.
5. CCP no debe utilizarse para permitir una cirugía electiva o no urgente.

REVERSIÓN DE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES

En la actualidad no existe un antídoto o agente de reversión directa disponible para los NACOs, aunque recientemente *in vitro* e *in vivo* se ha documentado un anticuerpo específico selectivo de reversión potente; aún no se encuentra

disponible⁽²²⁾. Al igual que la warfarina en caso de complicaciones hemorrágicas se suspende el fármaco, se investiga el origen de sangrado y se manejan medidas hemostáticas. Una de las ventajas de los inhibidores de factor IIa y Xa es su vida media sustancialmente corta comparada con la warfarina, lo que significa que requiere un intervalo de apoyo o reversión más corto.

El dabigatráns se elimina por vía renal, por lo que pacientes con hemorragia activa o con problemas de sangrado, la función renal debe evaluarse, los datos que apoyan la hemodiálisis en pacientes con enfermedad renal terminal en la actualidad son limitados^(23,24). El carbón activado puede ser considerado en paciente con ingesta reciente terapéutica de dabigatráns y hemorragia significativa. En cirugía de urgencia transfusión de PFC o concentrados eritrocitarios podría considerarse, en estudios *in vitro* en animales se ha reportado el uso benéfico del CCP y rFVIIa revirtiendo la prolongación del tiempo de sangrado inducida por etexilato⁽²⁵⁾. En estudios con humanos se encontró que el CCP no genera cambios en el ECT y TTPa relacionado con dabigatráns⁽²⁶⁾. La investigación adicional del uso de CCP en el manejo de hemorragia relacionada con dabigatráns se reduce en la actualidad a estudios en especies inferiores. En cirugía de urgencia o en situaciones tales como EVC, o infartos con elevación del complejo ST el TTPa puede ser útil, proporcionando una guía cualitativa del efecto anticoagulante en concentraciones plasmáticas por arriba de 300 ng/mL, por lo que podría ser útil esta medición para determinar niveles excesivamente altos de dabigatráns en plasma. El ECT es útil para monitorizar la actividad de los inhibidores directos de trombina, tiene relación lineal con dabigatráns, por lo tanto puede ser la prueba más útil para detección en plasma de niveles de este fármaco; algunos autores proponen evaluar TTPa en casos de sangrado mayor o en cirugía urgente, si se obtienen niveles normales de TTPa podría realizar ECT si está disponible⁽²⁷⁾.

El rivaroxabán inhibe al factor Xa directamente, uniéndose a su forma circulante. Actualmente no existe ningún antídoto específico disponible para este fármaco, ha habido informes

Cuadro II. Guías para reversión de warfarina.

Organización	Recomendaciones
<i>American Heart Association/American Stroke Association/American College of Chest Physicians</i>	Vitamina K IV CCP o rFVIIa Vitamina K IV (10 mg) CCP
rFVIIa (considerarlo como alternativa)	
<i>European Union Stroke Initiative (2006)</i>	Vitamina K IV/oral (5-10 mg) 1 o 2 dosis CCP 10-50 U/kg
PFC 10-40 mL/kg	

IV: intravenoso, CCP: concentrado de complejo protrombínico, rFVIIa: factor VII recombinante activado, PFC: plasma fresco congelado.

de desarrollo en primeras etapas de antídotos inhibidores de FXa⁽²⁸⁾. Su excreción es renal, lo que confiere evaluación de depuración de creatinina en pacientes con insuficiencia, otra característica es su elevado número de proteínas de unión plasmática no eliminándose por diálisis. Opciones de reversión de emergencia puede incluir CCP y PFC; sin embargo, existe falta de evidencia clínica con estos fármacos. El monitoreo con INR para rivaroxabán es inapropiado; se han realizado ensayos clínicos evaluando la dosis y el monitoreo de TP, parece ser el estudio más informativo disponible actualmente, la desventaja es la variabilidad de la sensibilidad que se origina por diferentes reactivos y no existe normalización de éstos⁽¹³⁾. En contraste con la prueba de TTPa es menos sensible que el TP para medición de inhibición de factor Xa a diferencia del dabigatránn⁽¹⁵⁾. El apixabán inhibidor directo de Fxa, sus avances en gestión y su seguimiento en situaciones de emergencia es probable que sean similares a las de rivaroxabán, en situaciones con sangrado potencialmente mortal y anticoagulación con dabigatránn y rivaroxabán se debe considerar el uso de CCP y rFVIIa⁽²⁹⁾.

RECOMENDACIONES:

1. No existe antídoto específico para dabigatránn y rivaroxabán.
2. En caso de hemorragia se debe suspender el tratamiento y aportar medidas hemostáticas generales.

3. Considerar el uso de carbón activado en pacientes con ingesta reciente de dabigatránn, evitando mayor absorción.
4. En situaciones de sangrado potencialmente mortal CCP y rFVIIa se deben considerar.

CONCLUSIÓN

Para la reversión de cumarínicos se dispone de guías altamente definidas, recomendando en su mayoría administración de vitamina K, PFC y CCP, este último demostrando mejores resultados de acuerdo con la evidencia científica. Aunque los NACOs no tienen antídotos específicos, opciones alternativas para la gestión de emergencias están disponibles, la aplicación de PFC y CCP se requieren para una estabilización más rápida y en sangrados mortales. En general el abordaje de las terapias de reversión de nuevos anticoagulantes tendrá que ser adaptadas a las necesidades de los pacientes y el estado clínico. Como anestesiólogos es de vital importancia el conocimiento de la farmacocinética, farmacodinamia, monitoreo, estrategias de reversión y complicaciones del uso de los fármacos anticoagulantes, ya que en la actualidad existe un incremento importante de pacientes con estas terapias farmacológicas, el manejo perioperatorio es pieza fundamental que impactará en el pronóstico en tales escenarios.

REFERENCIAS

1. Kaatz S, Douketis JD, Zhou H, Gage BF, White RH. Risk of stroke after surgery in patients with and without chronic atrial fibrillation. *J Thromb Haemost*. 2010;8:884-890.
2. Kirley K, Qato DM, Kornfield R, Stafford RS, Alexander GC. National trends in oral anticoagulant use in the United States, 2007 to 2011. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5:615-621.
3. Pollack CV. Managing bleeding in anticoagulated patients in the emergency care setting. *J Emerg Med*. 2013;45:467-477.
4. Wood JP, Silveira JR, Maille NM, Haynes LM, Tracy PB. Prothrombin activation on the activated platelet surface optimizes expression of procoagulant activity. *Blood*. 2011;117:1710-1718.
5. Kretz CA, Vaezzadeh N, Gross PL. Tissue factor and thrombosis models. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:900-908.
6. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation*. 2003;107:1692-1711.
7. Da Silva MS, Sobel M. Anticoagulants: to bleed or not to bleed, that is the question. *Semin Vasc Surg*. 2002;15:256-267.
8. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (has-bled) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138:1093-1100.
9. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1633-1652.
10. Zhou W, Schwarting S, Illanes S, Liesz A, Middelhoff M, Zorn M, et al. Hemostatic therapy in experimental intracerebral hemorrhage associated with the direct thrombin inhibitor dabigatran. *Stroke*. 2011;42:3594-3599.
11. Moll S. Letter by moll regarding article, "hemostatic therapy in experimental intracerebral hemorrhage associated with the direct thrombin inhibitor dabigatran". *Circulation*. 2012;e43:e24.
12. Eisert WG, Hauel N, Stangier J, Wienen W, Clemens A, van Ryn J. Dabigatran: an oral novel potent reversible non peptide inhibitor of thrombin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:1885-1889.
13. Perzborn E, Roehrig S, Straub A, Kubitzka D, Mueck W, Laux V. Rivaroxaban: a new oral factor Xa inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:376-381.
14. Freyburger G, Macouillard G, Labrouche S, Sztark F. Coagulation parameters in patients receiving dabigatran etexilate or rivaroxaban: two observational studies in patients undergoing total hip or total knee replacement. *Thromb Res*. 2011;127:457-465.
15. Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, Pohlmann J, Roehrig S, Schlemmer KH. *In vitro* and *in vivo* studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939-an oral, direct factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost*. 2005;3:514-521.
16. Samama MM, Amiral J, Guinet C, Perzborn E, Depasse F. An optimised, rapid chromogenic assay, specific for measuring direct factor Xa inhibitors (rivaroxaban) in plasma. *Thromb Haemost*. 2010;104:1078-1079.
17. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Helek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e44S-e88s.
18. Morgenstern LB, Hemphill JC 3rd, Anderson C, Becker K, Broderick JP, Connolly ES Jr, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2010;41:2108-2129.

19. Sarode R, Milling TJ Jr, Refaai MA, Mangione A, Schneider A, Durn BL, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation*. 2013;128:1234-1243.
20. Preston FE, Laidlaw ST, Sampson B, Kitchen S. Rapid reversal of oral anticoagulation with warfarin by a prothrombin complex concentrate (beriplex): efficacy and safety in 42 patients. *Br J Haematol*. 2002;116:619-624.
21. Wojcik C, Schymik ML, Cure EG. Activated prothrombin complex concentrate factor VIII inhibitor bypassing activity (FEIBA) for the reversal of warfarin-induced coagulopathy. *Int J Emerg Med*. 2009;2:217-225.
22. Van Ryn J, Litzenburger T, Schurer J. Reversal of anticoagulant activity of dabigatran and dabigatran-induced bleeding in rats by a specific antidote (antibody fragment). *Circulation*. 2012;126:A9928.
23. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49:259-268.
24. Wagner F, Peters H, Formella S, Wiegert E, Moschetti V, Slowinski T, et al. Effective elimination of dabigatran with haemodialysis: a phase I single centre study in patients with end-stage renal disease. *Thromb Haemost*. 2013;109:596-605.
25. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48:1-22.
26. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation*. 2011;124:1573-1579.
27. Wilcox R, Pendleton RC, Smock KJ, Rodgers GM. Hospital-based clinical implications of the novel oral anticoagulant, dabigatran etexilate, in daily practice. *Hosp Pract*. 2011;39:23-34.
28. Lu G, Deguzman FR, Karbarz MJ, Abe K, Lee G, Luan P, et al. A specific antidote for reversal anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat med*. 2013;19:446-451.
29. Barrett YC, Wang Z, Frost C, Shenker A. Clinical laboratory measurement of direct factor xainhibitors: anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay. *Thromb Haemost*. 2010;104:1263-1271.