



## PUNTO DE VISTA

# Nuevos anticoagulantes orales en el paciente traumatizado grave: ¿enemigo a las puertas?



J.J. Egea-Guerrero<sup>a,b,\*</sup> y M. Quintana Díaz<sup>c,d</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Neurocríticos. Unidad de Gestión Clínica de Cuidados Críticos y Urgencias, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

<sup>b</sup> Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS)/CSIC/Universidad de Sevilla, Sevilla, España

<sup>c</sup> Departamento de Urgencias, Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, Madrid, España

<sup>d</sup> Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, Madrid, España

Recibido el 6 de julio de 2014; aceptado el 10 de septiembre de 2014

### PALABRAS CLAVE

Nuevos anticoagulantes orales;  
Trauma;  
Hemorragia;  
Reversión;  
Complejo concentrado de protrombina

**Resumen** La alta incidencia de los traumatismos, especialmente en aquella población mayor previamente anticoagulada con nuevos anticoagulantes orales (NACO), se ha convertido en un gran desafío, sobre todo en aquellas situaciones críticas en las que existe una hemorragia grave que pueda comprometer la vida del paciente. En estos casos se hace necesaria la aplicación urgente de medidas de reversión. El empleo de complejo protrombínico es una indicación cada vez más frecuente en estas situaciones de urgencia, en las que se necesita una reversión rápida de la anticoagulación y en las que el uso de plasma fresco congelado es limitado. El objetivo de este trabajo es dar nuestro punto de vista sobre la utilidad de los NACO, no solo en la prevención de enfermedades cardioembólicas, sino en su reversión emergente en aquellos casos de hemorragia grave asociada al trauma.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

New oral anticoagulants;  
Trauma;  
Bleeding;  
Reversion;

### New oral anticoagulants in severe trauma patients: Enemy at the gates?

**Abstract** The high incidence of trauma, especially in elderly people anticoagulated with new oral anticoagulants (NOAs), has become a major challenge, particularly in critical situations with life-threatening bleeding. Under these circumstances, urgent NOA reversion becomes mandatory. Prothrombin complex has become a frequent indication in critical situations in which rapid

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [juanjoegea@hotmail.com](mailto:juanjoegea@hotmail.com), [juanj.egea.sspa@juntadeandalucia.es](mailto:juanj.egea.sspa@juntadeandalucia.es) (J.J. Egea-Guerrero).

### Prothrombin complex concentrate

reversal of anticoagulation is needed and where the use of fresh frozen plasma is limited. This study offers our point of view regarding the usefulness of NOAs, not only in the prevention of cardioembolic events but also as regards their emergent reversion in cases of severe bleeding associated to trauma.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. and SEMICYUC. All rights reserved.

Los traumatismos suponen un grave problema de salud pública a nivel mundial. Aunque existe casi un decenio de diferencia entre los últimos informes emitidos por la OMS con relación a la importancia de los traumatismos, en ellos se continúa alertando sobre la magnitud e importancia actual del problema, así como de las posibles consecuencias futuras (Document TDR/Gen/96.1; update 2008). Cabe resaltar que estamos asistiendo a un cambio en la epidemiología del trauma, con un aumento de las caídas desde propia altura en pacientes con edad avanzada y comorbilidades asociadas, hecho que redundará en un aumento de la mortalidad secundaria a caídas accidentales<sup>1</sup>. Este contexto pone de manifiesto la necesidad de implementar las estrategias dirigidas a la prevención primaria y secundaria de los traumatismos en general, y nos muestra que debe optimizarse la atención de aquellos pacientes que sufren lesiones graves de origen traumático<sup>2</sup>.

Es conocido que la hemorragia es uno de los principales factores responsables de la mortalidad asociada a los accidentes (30-40% de los casos). Sin embargo, debemos resaltar que *a priori*, el sangrado tras un traumatismo debe ser considerado como una causa potencialmente reversible de mortalidad, bien mediante cirugía de control del daño, bien evitando la coagulopatía asociada al trauma<sup>3,4</sup>. No obstante, si el paciente se encuentra bajo los efectos de algún fármaco anticoagulante, las probabilidades de sangrado aumentan, máxime si este no se puede antagonizar de una forma precoz.

La warfarina es prescrita en cerca del 12,8% de los pacientes en EE. UU., la mayoría de las veces, en mayores de 65 años con fibrilación auricular (FA) crónica, con el fin de prevenir fenómenos cardioembólicos, entre otros<sup>5</sup>. El desarrollo y aumento en la prescripción de nuevos fármacos anticoagulantes orales (NACO) supone un cambio en las estrategias de actuación cuando los pacientes que los toman presentan un cuadro hemorrágico grave, independientemente de su origen espontáneo o traumático<sup>6,7</sup>. Actualmente, la falta de efectividad en la reversión de sus efectos en situaciones no programadas, como sucede tras un accidente de tráfico, una caída casual o una agresión, en los que la opción *wait-and-see* no es posible, supone el punto más crítico en este grupo de fármacos. Aunque la vida media de todos los NACO ronda las 12 h, existen circunstancias, como las comentadas, en las que no podemos esperar la reversión espontánea de sus efectos<sup>6,7</sup>. Cuando se utilizan fármacos anticoagulantes clásicos, como los antagonistas de la vitamina K, su reversión es ampliamente conocida en función de la ventana temporal disponible. Esta antagonización puede realizarse mediante la administración de vitamina K,

plasma fresco congelado (PFC) o concentrado de complejo protrombínico (CCP)<sup>3</sup>.

Evidentemente no podemos obviar que la anticoagulación, en el contexto de la FA, representa la principal causa reversible de ictus isquémico<sup>5</sup>. Desde el año 1972, cuando Miller Fisher publicó sus recomendaciones sobre el tratamiento de la FA, hemos asistido a una gran cantidad de trabajos que intentan establecer las estrategias más seguras para reducir la posibilidad de eventos embólicos<sup>8,9</sup>. Entre 1989 y 1993 se desarrollaron un total de 6 ensayos clínicos que evaluaron la utilidad de warfarina frente a aspirina o placebo en la prevención del ictus en pacientes con este tipo de arritmia. El resultado obtenido en el total de los 2.900 pacientes reclutados mostraba la reducción de los fenómenos cardioembólicos con el uso de warfarina<sup>9</sup>. De esta manera, en estos últimos 2 decenios hemos conocido cuáles eran las principales ventajas y problemas asociados al uso de los antagonistas de la vitamina K. Como aspectos positivos cabe resaltar: el precio económico de los mismos, buena eficacia, posibilidad de conocer sus efectos sobre la coagulación, desarrollo de dispositivos tipo *point of care* que facilitan la monitorización de la efectividad del tratamiento, optimización de la posología mediante estudio genético de los pacientes, así como la posibilidad de una reversión prácticamente inmediata en caso de sangrado o necesidad de algún procedimiento urgente<sup>10</sup>. Por contra, podemos enumerar que tardan en alcanzar un rango terapéutico óptimo (24-72 h), que el rango objetivo es estrecho (INR 2-3), presentan un aclaramiento renal del 90%, la respuesta no es predecible inter- ni intrapaciente y que existen interacciones con ciertos alimentos y otros fármacos, así como la descripción de un aumento inherente del riesgo de sangrado<sup>11</sup>. Por estos motivos, se vuelve mandatoria la monitorización rutinaria de la coagulación en este grupo de pacientes.

Probablemente, los inconvenientes previamente citados, junto con la alta prevalencia de la FA a nivel mundial asociada al envejecimiento poblacional (entre un 3-4%), ha motivado el estudio y desarrollo de nuevos fármacos que optimicen y favorezcan una prevención apropiada de los fenómenos cardioembólicos<sup>5</sup>. Así, desde el 2009 podemos enumerar la publicación de 4 grandes ensayos clínicos con relación al uso de los NACO<sup>12-15</sup>. En la [tabla 1](#) se resumen las principales ventajas y propiedades de dichos fármacos. En primer lugar, los NACO han demostrado una mejor prevención del ictus isquémico y de los fenómenos embólicos, comparados con warfarina<sup>14-18</sup>. En segundo lugar, existe una reducción en los sangrados graves espontáneos, sobre todo a nivel intracraneal. No obstante, cabe puntualizar que se ha

**Tabla 1** Principales características de los nuevos anticoagulantes orales

Fármaco	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Ensayo clínico (año)	RE-LY (2009)	ROCKET AF (2010)	ARISTOTLE (2011)	ENGAGE-AF TIMI 48 (2013)
Tamaño muestral	18.113	14.264	18.201	21.105
Diana	Ila (trombina)	Xa	Xa	Xa
Concentración pico (horas)	1-3	2-4	1-4	1-2
Vida media (horas)	12-17	5-13	8-15	10-14
Efecto sobre valores de laboratorio				
TP (Métodos de Quick/Owren)	Prolongado	Prolongado	Prolongado	Prolongado
INR	Elevado	Elevado	Elevado	Elevado
TPTA <sup>a</sup>	Prolongado	Prolongado	Prolongado	Prolongado
Fibrinógeno (método de Clauss)	Infraestimado de forma moderada	Mínimo efecto	Mínimo efecto	Mínimo efecto
TT	Prolongado	Mínimo efecto	Mínimo efecto	Mínimo efecto
Factor X activado	Mínimo efecto	Marcado efecto/sobreestimado	Marcado efecto/sobreestimado	Marcado efecto/sobreestimado

INR: *international normalized ratio*; TP: tiempo de protrombina; TPTA: tiempo parcial de tromboplastina activa; TT: tiempo de trombina. Basada en: Lazo-Langner et al.<sup>6</sup>, Connolly et al.<sup>12</sup>, Patel et al.<sup>13</sup>, Granger et al.<sup>14</sup>, Giuliano et al.<sup>15</sup>.

<sup>a</sup> Existen variaciones según el tipo de reactivos utilizados.

detectado un mayor riesgo de sangrado gastrointestinal con el uso de dabigatrán<sup>14</sup>. Sus efectos no precisan ser monitorizados, por lo que es más cómodo para el paciente, aunque esto puede ser un problema en aquellos con falta de adherencia al tratamiento. Debemos subrayar que, en casos de sangrado importante, autoingesta excesiva o previamente a una cirugía, se pueden objetivar sus efectos sobre los estudios de coagulación<sup>6</sup>. No obstante, hoy en día no encontramos ningún valor de laboratorio que determine de forma fiable la actividad de los NACO, ya que pueden infraestimar o sobrestimar algunos parámetros específicos (tabla 1).

Al igual que sucede con los anticoagulantes clásicos, los NACO presentan interacciones con otros medicamentos ligados a la glucoproteína P, como el diltiazem, verapamilo, atorvastatina, etc.<sup>7</sup>. Recientemente, Ruff et al. han mostrado los resultados de un trabajo que agrupaba la información disponible de los estudios fase III sobre el uso de los NACO<sup>16</sup>. Las conclusiones de los autores resaltan las bondades de estos nuevos fármacos. No obstante, a pesar del gran tamaño muestral del metaanálisis (71.683 pacientes), consideramos que existen una serie de limitaciones metodológicas. Por un lado, objetivamos que las poblaciones de cada estudio no eran superponibles atendiendo a los riesgos cardiovasculares y a la probabilidad de fenómenos embólicos (evaluados siguiendo la clasificación CHADS<sub>2</sub>)<sup>17</sup>. Por otro, no se pueden englobar los diferentes NACO como «un único medicamento» frente a warfarina: como se ha mostrado previamente en la tabla 1, no todos los NACO son similares en sus características y dianas terapéuticas.

Independientemente, el máximo problema de los NACO podemos centrarlo en el control del sangrado tras una lesión traumática grave. Las recomendaciones actuales para la reversión de los NACO contemplan la normalización de sus efectos con vista a cirugías y procedimientos programados, si bien en el caso de enfermedades tan frecuentes como la

traumática, las alternativas deben ser tratadas con especial atención<sup>7,18,19</sup>. Se aconseja el uso de carbón activado si la toma del fármaco se realizó durante las 2 h previas<sup>6,7,20</sup>. En el caso del dabigatrán, la ficha técnica contempla la posibilidad de depuración extrarrenal, dado que el fármaco es dializable en un 68%, si bien este hecho es complicado en el paciente traumatizado grave, dado que habría que plantearse la canalización de un acceso vascular específico para la técnica de diálisis, con el paciente anticoagulado. Tampoco existe una ventana temporal suficiente para lograr la depuración completa del fármaco<sup>20-23</sup>. Se destaca el hecho de que el PFC no revierte la inhibición de la trombina. Por tanto, dado que no mejora la coagulopatía del paciente, consideramos discutible la recomendación de la *European Heart Rhythm Association* sobre el uso del PFC como expansor de volumen<sup>7</sup>.

Las últimas guías europeas, sobre el manejo del sangrado y de la coagulopatía relacionada con el trauma, realizan una serie de sugerencias relacionadas con los pacientes en tratamiento hipocoagulante<sup>3</sup>. En ellas se recomienda el uso precoz de CCP para la reversión emergente de aquellos pacientes anticoagulados mediante fármacos vitamina K dependientes (grado 1B). Se indica que de seguirse esta estrategia, el CCP debe ser administrado con la evidencia tromboelastométrica de un retraso en la activación de la coagulación (grado 2C)<sup>3</sup>. Si el paciente se encuentra en tratamiento con NACO, la dosis de CCP debe ser mayor e individualizada, valorando el riesgo tromboembólico frente a la necesidad de una corrección rápida y eficaz de dicha coagulopatía inducida<sup>6,24-27</sup>. La recomendación número 32 de las guías europeas sugiere el control de la actividad del antifactor Xa en aquellos pacientes tratados con rivaroxaban, apixaban o endoxaban (grado 2C)<sup>3</sup>. En caso de que el sangrado se considere potencialmente mortal, se indica la reversión del rivaroxaban, apixaban y endoxaban con dosis

**Tabla 2** Posibles medidas en caso de sangrado con los nuevos anticoagulantes orales

Tipo de hemorragia	Inhibidores directos de la trombina (dabigatran)	Inhibidores del FXa (apixaban, edoxaban, rivaroxaban)
Potencialmente no mortal	<p>Averiguar el momento de la última toma y la posología. Si han transcurrido menos de 2 h, administrar carbón activado</p> <p>Estimación de la normalización hemostática:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Función renal normal: 12-24 h</li> <li>• CrCl 50-80 ml/min: 24-36 h</li> <li>• CrCl 30-50 ml/min: 36-48 h</li> <li>• CrCl &lt; 30 ml/min: ≥48 h</li> </ul> <p>Mantener diuresis</p> <p>Adoptar medidas locales para alcanzar la hemostasia</p> <p>Reposición de volumen</p> <p>Transfusión de concentrados de hematíes, si es necesario</p> <p>Transfusión de plaquetas en caso de trombocitopenia (≤60.000/l o trombopatía)</p> <p>Manejo general del sangrado en el paciente traumatizado</p> <p>Considerar hemodiálisis (reducción del 65% en 4 h)</p> <p>No se recomienda hemoperfusión con carbón activado. No existen datos</p>	<p>Estimación de la normalización hemostática: 12-24 h</p>
Potencialmente mortal	<p>Todas las anteriores</p> <p>CCP: 25 U/kg (puede ser repetido una o 2 veces). No existe evidencia clínica</p> <p>CCP- activado: 50 IE/kg; máximo 200 IE/kg/día): no existe evidencia significativa sobre su beneficio en comparación con CCP. Puede considerarse: si se encuentra disponible antes que el CCP</p> <p>Factor VII- activado (rFVIIa; 90 µg/kg). No existen datos sobre beneficios adicionales, más caro (evidencia únicamente en animales)</p>	

CCP: concentrado de complejo protrombínico; CrCL: aclaramiento de creatinina.

altas de CCP (25 a 50 U/kg) (grado 2C). El tratamiento con antagonistas de factor IIa (dabigatran) prolonga el aPTT y el tiempo de trombina, siendo ineficientes las dosis altas de CCP (grado 2B). Se recomienda en estos casos la participación de un hematólogo con experiencia<sup>3</sup>. De esta forma se realizará un tratamiento específico para revertir los efectos sobre el factor IIa. En el caso del factor VII recombinante activado (rFVIIa) las recomendaciones de las guías (recomendación 33) indican que su uso será considerado tras una hemorragia de carácter grave y si la coagulopatía traumática persiste a pesar de los intentos convencionales para controlar el sangrado, en ausencia de hemorragia intracerebral secundaria tras traumatismo craneo-encefálico aislado (grado 2C). Sin embargo, no mencionan de forma específica el uso de rFVIIa en el contexto de aquellos pacientes bajo tratamiento con NACO<sup>3</sup>. Desde un punto de vista clínico, no podemos obviar que la interrupción o reversión de los NACO puede asociar un aumento en el riesgo trombótico, debido a su menor vida media y al uso de agentes prohemostáticos, que no son antídotos reales de estos fármacos (tabla 2)<sup>6</sup>.

Podríamos concluir que el envejecimiento de la población conlleva una mayor prevalencia de enfermedades asociadas a la misma, como la FA, cuyo manejo se encuentra en continua evolución. La utilización de los NACO ha abierto nuevos horizontes en la prevención del ictus isquémico en pacientes con FA u otros procesos embolígenos. Si bien, de forma indirecta, aumenta la probabilidad de que se presenten en

nuestros hospitales pacientes anticoagulados con NACO tras sufrir un traumatismo. En la actualidad, nos encontramos a la espera del desarrollo de fármacos o anticuerpos monoclonales, como el idarucizumab (ClinicalTrials.gov identifier: NCT02104947), que antagonicen los efectos de los NACO, para de esta forma disponer de un buen control global de esta terapia y optimizar su manejo en todos los escenarios que puedan presentarse<sup>28-30</sup>. Probablemente, una vez dispongamos de las medidas específicas para la reversión de los NACO tras un traumatismo grave, habremos superado uno de los principales problemas que hoy en día supone el manejo del sangrado en este tipo de pacientes a su llegada al hospital.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## Bibliografía

1. Norton R, Kobusingye O. Injuries. *N Engl J Med.* 2013;368:1723-30.
2. Kotagal M, Agarwal-Harding KJ, Mock C, Quansah R, Arreola-Risa C, Meara JG. Health and economic benefits of improved injury prevention and trauma care worldwide. *PLoS One.* 2014;9:e91862.

3. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: An updated European guideline. *Crit Care*. 2013;17:R76.
4. Egea-Guerrero JJ, Freire-Aragón MD, Serrano-Lázaro A, Quintana M. Resuscitative goals and new strategies in severe trauma management. *Med Intensiva*. 2014;38:502–12.
5. Dossett LA, Cotton BA, Griffin MR. Prevalence and out-comes associated with warfarin use in injure adults: An analysis of The National Trauma Databank. *J Am Coll Surg*. 2009;209:S46.
6. Lazo-Langner A, Lang ES, Douketis J. Clinical review: Clinical management of new oral anticoagulants: A structured review with emphasis on the reversal of bleeding complications. *Crit Care*. 2013;17:230.
7. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013;15:625–51.
8. Fisher CM. Treatment of chronic atrial fibrillation. *Lancet*. 1972;1:1284.
9. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 1994;154:1449–57. No authors listed.
10. Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N, Jorgensen AL, Toh CH, Nicholson T, et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *N Engl J Med*. 2013;369:2294–303.
11. Hart RG, Diener HC, Yang S, Connolly SJ, Wallentin L, Reilly PA, et al. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: The RE-LY trial. *Stroke*. 2012;43:1511–7.
12. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139–51, and the RE-LY Steering Committee and Investigators.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955–62.
17. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285:2864–70.
18. Cao YB, Zhang JD, Shen H, Jiang YY. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee arthroplasty: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66:1099–108.
19. Lai A, Davidson N, Galloway SW, Thachil J. Perioperative management of patients on new oral anticoagulants. *Br J Surg*. 2014;101:742–9.
20. Siegal DM, Garcia DA, Crowther MA. How I treat target-specific oral anticoagulant-associated bleeding. *Blood*. 2014;123:1152–8.
21. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wiene 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;103:1116–27.
22. Hankey GJ, Eikelboom JW. Dabigatran etexilate: A new oral thrombin inhibitor. *Circulation*. 2011;123:1436–50.
23. Warkentin TE, Margetts P, Connolly SJ, Lamy A, Ricci C, Eikelboom JW. Recombinant factor VIIa (rFVIIa) and hemodialysis to manage massive dabigatran-associated postcardiac surgery bleeding. *Blood*. 2012;119:2172–4.
24. Dentali F, Marchesi C, Pierfranceschi MG, Crowther M, Garcia D, Hylek E, et al. Safety of prothrombin complex concentrates for rapid anticoagulation reversal of vitamin K antagonists. A meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2011;106:429–38.
25. Spahn DR, Korte W. Novel oral anticoagulants: new challenges for anesthesiologists in bleeding patients. *Anesthesiology*. 2012;116:9–11.
26. Asmis LM, Alberio L, Angelillo-Scherrer A, Korte W, Mendez A, Reber G, et al. Rivaroxaban: Quantification by anti-FXa assay and influence on coagulation tests: A study in 9 Swiss laboratories. *Thromb Res*. 2012;129:492–8.
27. Van Ryn J, Ruehl D, Priepeke H. Reversibility of the anticoagulant effect of high doses of the direct thrombin inhibitor dabigatran, by recombinant Factor VIIa or activated prothrombin complex concentrate. *Haematologica*. 2008;93:148.
28. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, Karbarz MJ, Abe K, Lee G, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med*. 2013;19:446–51.
29. Schiele F, van Ryn J, Canada K, Newsome C, Sepulveda E, Park J, et al. A specific antidote for dabigatran: Functional and structural characterization. *Blood*. 2013;121:3554–62.
30. Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP, Fitzmaurice DA, Goldhaber SZ, Goto S, et al. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with auricular fibrillation at risk of stroke: Perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD registry. *PLoS One*. 2013; 8:e63479.