

## EXPERIENCIA CON IDARUCIZUMAB COMO AGENTE REVERSOR DE DABIGATRÁN

FEDERICO J. BOTTARO<sup>1,2</sup>, MARÍA MERCEDES MARGAN<sup>1</sup>, CRISTINA DUBOSCO<sup>3</sup>, JOSÉ M. CERESSETTO<sup>3</sup><sup>1</sup>Servicio de Emergencias, <sup>2</sup>Servicio de Clínica Médica, <sup>3</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Británico, Buenos Aires, Argentina

**Resumen** Los anticoagulantes orales directos (AOD), entre ellos dabigatrán, poseen un perfil riesgo-beneficio favorable comparados con warfarina y además no requieren monitoreo del efecto anticoagulante. Sin embargo, en ocasiones de sangrado con amenaza de vida o requerimiento de procedimiento quirúrgico de emergencia, es de gran utilidad revertir inmediatamente el efecto anticoagulante. Idarucizumab, fragmento de un anticuerpo monoclonal humanizado, revierte inmediatamente el efecto de dabigatrán y es actualmente el único agente reversionador de un AOD disponible en Argentina. Presentamos una serie de 8 pacientes a los que se les administró idarucizumab para revertir el efecto de dabigatrán. Todos eran mayores de 65 años, recibían 110 o 150 mg cada 12 horas de dabigatrán y 7/8 estaban anticoagulados por fibrilación auricular; tres tenían indicación discutida para AOD y otro, una dosis mayor a la recomendada. Dos requirieron reversión debido a una cirugía de urgencia, y 6 tuvieron sangrado con amenaza de vida: tres hemorragias digestivas y tres sangrados intra-cranianos (en dos ocasiones traumático). En todos los casos se observó normalización de la hemostasia quirúrgica o control de sangrado crítico. No se observaron complicaciones trombóticas posteriores a la administración del antídoto. Dos fallecieron dentro de los 30 días de la administración por causas no relacionadas con la reversión. Ninguno de nuestros pacientes requirió administración de una segunda dosis de idarucizumab. Nuestro resultado es similar a lo informado en la literatura internacional.

**Palabras clave:** idarucizumab, dabigatrán, reversión, anticoagulantes orales directos

**Abstract** *Experience with idarucizumab as a reverse agent of dabigatran.* Direct oral anticoagulants (DOACs), among them dabigatran, have a favorable benefit-risk profile compared with warfarin, and no monitoring of the anticoagulant effect is required. However, reversing the anticoagulant effect immediately is very useful in cases of life-threatening bleeding and emergency surgical procedure requirement. Idarucizumab, a humanized monoclonal antibody fragment, is currently the only reversal agent of a DOAC available in Argentina. Idarucizumab immediately reverse the effect of dabigatran. We present a series of 8 real-life clinical cases who received idarucizumab to reverse the effect of dabigatran. All of the patients were older than 65 years, were receiving 110 or 150 mg every 12 hours of dabigatran and 7/8 were anticoagulated because of atrial fibrillation. Three had a debatable indication for DOACs and another, a higher dose than recommended. Two required reversal due to emergency surgery, and 6 cases had life-threatening bleeding: three gastrointestinal hemorrhages and three intracranial bleeding (Two had a head trauma). In all cases normalization of surgical hemostasis or control of critical bleeding was observed. No hemorrhagic or thrombotic complications were observed after antidote administration. Two died within 30 days of administration of idarucizumab, due to causes unrelated to the reversal. None of our patients required administration of a second dose of idarucizumab. Our result is similar to that reported in international literature.

**Key words:** idarucizumab, reversal agent, dabigatran, direct oral anticoagulants

Los anticoagulantes orales directos (AOD) demuestran reducir eventos embólicos, hemorragia intracerebral y mortalidad en relación con los antagonistas de la vitamina K en el tratamiento anticoagulante de pacientes con fibrilación auricular (FA), tanto en ensayos controlados, como en "la vida real"<sup>1,2</sup>. Además, se observó menor mortalidad asociada a sangrado con AOD (9% vs. 18%), aun sin contar con un antídoto específico<sup>3,4</sup>. Dabigatrán es el único AOD inhibidor directo oral de la trombina disponible.

Sin embargo, a pesar de todas estas ventajas, en algunas ocasiones es necesario revertir en forma inmediata el efecto anticoagulante. Hoy contamos en nuestro país con un agente reversionador específico de dabigatrán: idarucizumab<sup>5,6</sup>. Este antídoto es un fragmento de un anticuerpo monoclonal humanizado diseñado para unirse al dabigatrán en su sitio de unión a la trombina con una afinidad 350 veces mayor. En el estudio REVERSE-AD, lo recibieron 508 pacientes ante dos situaciones definidas: sangrado que comprometía la vida y requerimiento de procedimiento quirúrgico de emergencia<sup>7</sup>. El idarucizumab (en dosis de 5 gramos endovenoso) corrigió parámetros de coagulación en pocos minutos, contribuyó al control clínico del sangrado y normalizó la hemostasia intra-operatoria en

Recibido: 21-I-2020

Aceptado: 22-V-2020

**Dirección postal:** Federico J. Bottaro, Servicio de Emergencias, Hospital Británico, Perdriel 74, 1280 Buenos Aires, Argentina  
e-mail: fbottaro@hbritanico.com.ar

los casos que requirieron intervención urgente. Las guías de manejo de FA han incorporado al idarucizumab como recomendación I-B<sup>8</sup>. Se han publicado varias series de casos y registros de la práctica cotidiana con hallazgos muy similares al estudio original<sup>9, 10</sup>, pero solo existe la comunicación de un caso en América Latina<sup>11</sup>.

Presentamos una serie local de uso de idarucizumab, para describir su empleo y efectos observados en diferentes contextos clínicos. Se trata de ocho casos consecutivos de uso de idarucizumab desde julio 2017 hasta enero 2020 en un hospital universitario de alta complejidad. En la Tabla 1 se describen las variables de laboratorio al ingreso y posterior a la reversión con idarucizumab. En la Tabla 2 se describen los detalles de cada caso. La provisión desde farmacia de idarucizumab para su uso debe ser autorizada por al menos un médico experto en trombosis y hemostasia (los dos expertos designados en la institución son autores de este manuscrito, JMC y FJB) por lo que todos los usos quedan debidamente registrados al momento de aprobarse la administración.

La realización del estudio fue aprobada por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Británico.

### Caso clínico 1

Mujer de 80 años que ingresó por una disección aguda de aorta ascendente, y que inicialmente rechazó intervención quirúrgica. Presentó FA (escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc 5) y bradicardia que requirió marcapasos transitorio y dabigatrán. Evolucionó con isquemia arterial en miembro inferior derecho por progresión de la disección. Ante esta complicación, la paciente aceptó la cirugía. Se indicó idarucizumab y se operó a los 150 minutos. Se reemplazó la aorta ascendente (prótesis de

dacrón, y re-suspensión valvular aórtica). No hubo complicaciones de sangrado durante ni luego del procedimiento. Al día siguiente presentó anuria, insuficiencia renal severa y falleció.

### Caso clínico 2

Mujer de 75 años que ingresó por traumatismo encéfalo-craneano (TEC) con pérdida de conciencia. Historia de FA y trombo auricular (escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc 4) bajo dabigatrán. En el examen se observó céfalo-hematoma y contusión facial sin déficit neurológico. La tomografía evidenció hematoma subdural parietal izquierdo (3 mm) y fractura seno maxilar y malar izquierdo sin desplazamiento (escala de Marshall II). Se indicó idarucizumab y egresó a los 7 días sin complicaciones.

### Caso clínico 3

Hombre de 83 años que ingresó por melena e hipotensión arterial. Había egresado dos días antes luego de internación por pericarditis constrictiva que requirió pericardiectomía total, corticoides, colchicina e ibuprofeno. Recibía dabigatrán por FA crónica (escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc 4). Se inició reanimación con cristaloides, omeprazol endovenoso, transfusión de glóbulos rojos y vasopresores. La endoscopia digestiva alta (VEDA) evidenció úlceras gástricas (clasificación Forrest III). Se administró idarucizumab y al séptimo día, con estudio de coagulación normal, presentó colitis isquémica, sangrado digestivo bajo, caída de 8 puntos de hematócrito, broncoaspiración y neumonía intrahospitalaria, falleciendo 48 horas más tarde.

### Caso clínico 4

Hombre de 72 años que ingresó por TEC con pérdida de conciencia. Antecedentes de ACV cerebeloso cardioembólico, diabético tipo 2, FA (escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc 5) crónica bajo da-

TABLA 1.— Resumen de los datos de laboratorio al ingreso (pre) y luego de la reversión con idarucizumab (post)

|   | Caso 1 | Caso 2 | Caso 3 | Caso 4 | Caso 5 | Caso 6 | Caso 7 | Caso 8 | Valor normal    |
|---|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-----------------|
| Creatinina (mg/dl)  | 0.50   | 0.79   | 0.63   | 1.28   | 1.12   | 2.36   | 1.14   | 0.73   | 0.73-1.18 mg/dl |
| Cl Cr (ml/min)  | 99     | 68     | 100    | 110    | 56     | 21     | 55     | 144    |                 |
| TTPa pre-idarucizumab (seg.)                              | 64     | 50     | 32     | 49     | 40     | 120    | 58     | 34     | 25-37 seg       |
| TTPa pos- idarucizumab (seg.)                             | 36     | 30     | 30     | 32     | 28     | 37     | 38     | 25     |                 |
| TP pre-idarucizumab (%)                                   | 59     | 48     | 63     | 89     | 61     | 14%    | 55%    | 46%    | 70-115%         |
| TP pos- idarucizumab (%)                                  | 77     | 74     | 77     | 73     | 99     | 42%    | 66%    | 48%    |                 |
| RIN pre-idarucizumab                                      | 1.46   | 1.51   | 1.36   | 1.13   | 1.42   | 5.6    | 1.48   | 1.79   | 0.9-1,15        |
| RIN pos- idarucizumab                                     | 1.19   |        | 1.12   | 1.24   | 1.07   | 1.62   | 1.3    | 1.73   |                 |
| Tiempo de Trombina pre-idaruc. (seg.)                     | 267    |        | 21     |        | 131    |        | 125    | 33     | 17-22 seg       |
| Tiempo de Trombina pos-daruc. (seg.)                      | 18     | 20     |        | 15     |        | 22     | 21     | 17     |                 |
| TTd (tiempo de trombina diluido) Pos-idarucizumab (ng/ml) |        |        |        |        |        | 0.31   |        |        |                 |

Cl Cr: clearance creatinina calculado (Cockcroft); RIN: razón internacional normalizada; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado; TP: tiempo de protrombina

TABLA 2.– Descripción de los detalles de los ocho casos

|   | Caso 1                                    | Caso 2  | Caso 3   | Caso 4   | Caso 5   | Caso 6  | Caso 7  | Caso 8  |
|---|---|---|--|--|--|---|---|---|
| Edad  | 80  | 75  | 83   | 72   | 78   | 90  | 87  | 67  |
| Género  | mujer                                     | mujer   | varón  | varón  | mujer  | hombre  | hombre  | hombre  |
| Indicación dabigatrán                         | FA  | FA, trombo aurícula derecha   | FA   | FA   | FA   | FA  | FA  | Trombosis venosa portal   |
| CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc         | 5   | 3   | 5  | 5  | 3  | 7   | 5   | -   |
| Dosis de dabigatrán                           | 110 mg c/12h                              | 150 mg c/12h  | 110 mg c/12h   | 150 mg c/12h   | 150 mg c/12h   | 110 mg c/12h  | 150 mg c/12h  | 150 mg c/12h  |
| Dosis apropiada de dabigatran                 | Sí  | Sí  | Sí   | Sí   | Sí   | Sí  | No  | -   |
| Causa internación                             | Disección aórtica                         | TEC con hematoma subdural   | Hemorragia digestiva alta  | TEC con hemorragia subaracnoidea   | Abdomen agudo. Hernia inguinal atascada  | Shock hipovolémico. Hemorragia digestiva alta   | Hemorragia intracraneana  | Hemorragia digestiva alta   |
| Imagen/estudio                                |   | TC sin contraste. Hematoma subdural. Trazos de fractura en la pared posterolateral del seno maxilar izquierdo, asociado a ocupación de este por material espontáneamente denso. Trazo de fractura en malar izquierdo. | VEDA: sin evidencias de sangrado agudo, 2 úlceras gástricas Forrest III. VCC: hallazgos compatibles con colitis isquémica sin signos de sangrado de activo | TC sin contraste: - a nivel espacio frontal y parietal derecho dos imágenes lineales espontáneamente densas compatibles con hemorragia subaracnoidea |  | VEDA: restos hemáticos, úlcera gigante Forrest III.   | Imágenes semilunares, extraaxiales, a lo largo de ambas convexidades hemisféricas, de aspecto crónico, con sectores espontáneamente densos (51 UH aprox.) probablemente agudas. | VEDA: en tercio inferior de esófago: cordones varicosos de más de 5 mm con escaras y coágulo adherido en su superficie. Banding variceal. |
| Causa de reversión de efecto de dabigatrán    | Cirugía de urgencia                       | Hematoma subdural.  | Shock hipovolémico por hemorragia digestiva  | Hemorragia subaracnoidea   | Cirugía de urgencia  | Hemorragia digestiva con descompensación hemodinámica.  | Hematoma subdural con reagudización   | Hipotensión arterial, inestabilidad hemodinámica.   |
| Dosis de idarucizumab                         | 5 g                                       | 5 g   | 5 g  | 5 g  | 5 g  | 5 g   | 5 g   | 5 g   |
| Tiempo entre idarucizumab y cirugía (minutos) | 150                                       | NA  | NA   | NA   | 60   | NA  | NA  | NA  |
| Cirugía                                       | Reemplazo aorta ascendente                | NA  | NA   | NA   | Hernioplastia inguinal laparoscópica con colocación de malla inguinal más omentectomía | NA  | NA  | NA  |
| Evolución Pos-administración idarucizumab     | No complicaciones de sangrado intra-OP.   | No progresión del hematoma. Buena evolución clínica.  | Adecuado control de la hemorragia pos-reversión en menos de 24 horas. Restablecimiento estabilidad hemodinámica.   | Favorable. Sin aumento del volumen sangrado. Sin complicaciones clínicas.  | Favorable. Sin evidencias de sangrado intra o posoperatorio                            | Favorable, con estabilidad hemodinámica y recuperación insuficiencia renal                    | Cinco días posteriores: inició HBPM profiláctica y AAS 100 mg/ día, y presentó re-sangrado con episodio confusional. Al suspender antitrombóticos evolucionó favorablemente.    | Evolución favorable, estabilidad hemodinámica y cese de la hematemesis  |
| Evolución del evento y hasta 30 días          | Fallecimiento 24 h posterior a la cirugía | Egreso al 6º día. Luego de 30 días, sin anticoagulación, cursó con tromboembolismo de pulmón con buena evolución.   | Fallecimiento: 9 días después de la reversión por neumonía intrahospitalaria   | Egreso al 5º día. Buena evolución.   | Egreso al 3er día. Buena evolución.  | Aún internado día +30 Falleció luego de 60 días de internación por neumonía intrahospitalaria | Re-sangrado intracerebral al reponer heparina. Luego evolución favorable.   | Evolución favorable del episodio de sangrado. No intercurrentias clínicas   |

AAS: aspirina; FA: fibrilación auricular; HBPM: heparina bajo peso molecular; NA: no aplica; TC: tomografía computada; UH: Unidades Hounsfield; VCC: video-colonoscopia; VEDA: video-endoscopia digestiva alta

bigatrán. En la tomografía se detectó hemorragia subaracnoidea fronto-parietal. Se administró idarucizumab y evolucionó sin complicaciones. Egreso hospitalario al quinto día.

### Caso clínico 5

Mujer de 78 años que ingresó por hernia inguinal atascada. Antecedentes de cáncer de mama en remisión y FA (escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc 4) bajo dabigatrán. Se administró idarucizumab y a los 50 minutos se realizó la cirugía: liberación del saco herniario y epiplón mayor, hernioplastia y omentectomía laparoscópica. No presentó sangrado anormal intra-operatorio. Fue externada al tercer día pos-quirúrgico.

### Caso clínico 6

Hombre de 90 años que consultó por melena de 4 días de evolución. Medicado con diclofenac 75 mg c/12 horas. Antecedentes de cardiopatía isquémica con disfunción ventricular severa, FA (escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc 7) y accidente isquémico transitorio 12 años antes. Anticoagulado con dabigatrán. Ingresó hipotenso y requirió intubación orotraqueal, reanimación con cristaloides, omeprazol endovenoso, ácido tranéxico e inotrópicos. Se transfundió 2 unidades de glóbulos rojos y se administró idarucizumab. VEDA: dos úlceras (escala Forrest III). Se logró extubar al quinto día y evolucionó sin nuevas complicaciones relacionadas con sangrado.

### Caso clínico 7

Hombre de 87 años derivado de otro centro 30 días posteriores a ACV isquémico. Consultó por nueva sintomatología (paresia fascio-braquio-crural) y en la tomografía se observó hematoma subdural crónico fronto-parietal izquierdo con signos de resangrado agudo. FA (escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc 5) anticoagulado con dabigatrán. Se administró idarucizumab y al quinto día de internación inició profilaxis antitrombótica con heparina de bajo peso molecular y aspirina 100 mg. Presentó posteriormente afasia de expresión con imagen tomográfica hiperdensa frontal derecha atribuida a nuevo sangrado intracerebral. Egresó sin antitrombóticos con mínimas secuelas motoras al 11º día. Se reinternó a la semana con hematoma subdural bilateral crónico reagudizado, que requirió drenaje subdural e internación por 20 días.

### Caso clínico 8

Hombre de 67 años con adenocarcinoma de colon con metástasis pulmonares y hepáticas. Bajo quimioterapia en otra institución (ácido folínico, fluorouracilo e irinotecán) y dabigatrán desde 5 meses atrás por trombosis venosa portal y mesentérica. Ingresó por hematemesis, caída de 14 puntos de hematocrito, hipotensión arterial y oliguria. Se administró idarucizumab, terlipresina, omeprazol y fluidos. La VEDA mostró várices esofágicas con estigmas de reciente sangrado realizándose tratamiento endoscópico de las lesiones. Buena evolución posterior.

### Discusión

El dabigatrán es una droga segura con baja tasa de complicaciones hemorrágicas. Ante sangrado menor o cirugía programada, la suspensión de la droga permite la

corrección de la hemostasia en corto plazo. Sin embargo, en casos de sangrado con riesgo de vida, o cirugía de emergencia, la neutralización del dabigatrán representa una gran ventaja. Nuestra serie abarca el uso de idarucizumab en estas dos circunstancias. Todos nuestros pacientes estaban recibiendo dabigatrán (110 o 150 mg cada 12 horas), y en todos los casos la indicación del agente reversor fue apropiada y acorde a las recomendaciones de las guías<sup>8</sup>. Algunas series han informado hasta 28% de uso inapropiado de idarucizumab<sup>12</sup>.

En los dos casos quirúrgicos (disección aórtica – hernia atascada), los cirujanos no observaron sangrado mayor al esperado. El tiempo entre la reversión y cirugía fue 50 y 150 minutos, similar a la mediana de 96 minutos del REVERSE-AD<sup>7</sup>. En este estudio, el sangrado intra-quirúrgico fue normal en 184/197 pacientes (93.5%) y en ningún caso resultó incrementado<sup>7</sup>.

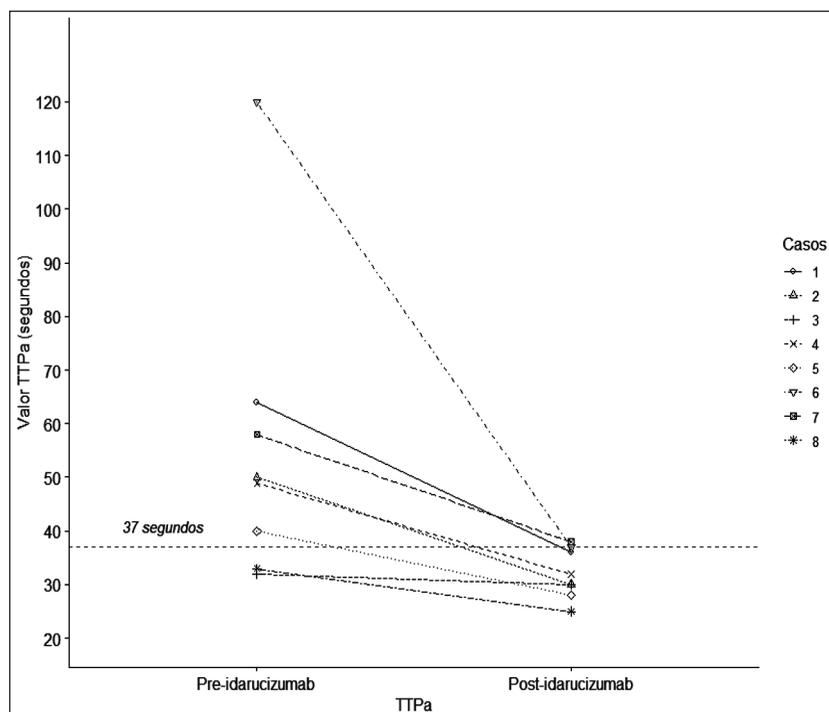
En los seis pacientes restantes indicamos idarucizumab por sangrado con riesgo de vida. Solo en un caso (mayor de 80 años) la dosis pudo considerarse inapropiadamente elevada, 150 en lugar de 110 mg c/12 h, como está recomendado a esa edad<sup>13</sup>. Tres casos presentaron hemorragia digestiva, con buena evolución y cese del sangrado luego del idarucizumab. En el estudio REVERSE-AD, 137 pacientes (45%) tuvieron sangrado gastrointestinal y 68% cesó el sangrado en las primeras 24 horas, con una mediana a la hemostasia de 2.5 h<sup>10</sup>. Los otros tres enfermos padecieron un sangrado intracraneano, dos casos hematoma subdural traumático y uno hemorragia intracerebral espontánea. Todos evolucionaron sin extensión del sangrado ni complicaciones en los primeros días. Una serie de pacientes con ACV hemorrágico tuvo resultados similares, con cese de la expansión del sangrado intracraneano posterior a revertir con idarucizumab<sup>14</sup>.

Ninguno de nuestros pacientes requirió la administración de una segunda dosis de idarucizumab. Esto también fue infrecuente en el estudio RE-VECTO (2%)<sup>9</sup>.

Dos de nuestros ocho casos fallecieron en los primeros treinta días. Uno con disección de aorta proximal e isquemia de miembros inferiores, que si bien no presentó sangrado intra-quirúrgico fuera del esperado, falleció por su estado crítico basal. El segundo caso ingresó por hemorragia digestiva, *shock* hipovolémico, y falleció por neumonía intrahospitalaria ocho días más tarde. La mortalidad comunicada en el estudio REVERSE-AD fue 19%<sup>7</sup>.

Aunque el dabigatrán puede modificar algunas pruebas de coagulación: tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), tiempo de trombina (TT) y TTd (tiempo de trombina diluida), su efecto anticoagulante no requiere monitoreo. En REVERSE-AD 92% y 74% de los pacientes tuvieron TTd y TTPa prolongados respectivamente<sup>7</sup>. En nuestra serie, 6/8 pacientes tenían TTPa prolongado al ingreso que corrigió a valores normales luego del antídoto (Fig. 1). Al igual que REVERSE-AD, la decisión de usar

Fig. 1.— Niveles del TTPa expresados en segundos, previos y posteriores a la administración de 5 g de idarucizumab endovenoso. Se observa que 6/8 pacientes tenían niveles iniciales elevados y todos normalizaron sus valores luego de la administración



TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado

idarucizumab en todos nuestros casos fue tomada previamente al resultado de pruebas de coagulación (Tabla 2).

Es importante resaltar que tres de nuestros casos tenían una indicación discutida para el uso de AOD (un paciente con trombosis portal y cáncer activo gastrointestinal y dos con comorbilidades asociadas a mayor riesgo de sangrado: disección de aorta, pericardiectomía reciente), y en otro caso la dosis de dabigatrán era mayor a la recomendada. Las dosis elevadas o no ajustadas por *clearance* de creatinina pueden explicar algunos casos de sangrado<sup>15</sup>.

En conclusión, esta serie de casos consecutivos describe el uso de idarucizumab como agente reversor del dabigatrán en un hospital de alta complejidad. El idarucizumab se aplicó en los ocho casos de acuerdo con indicaciones establecidas: sangrado con riesgo de vida o necesidad de cirugía de emergencia. Esta experiencia es similar a la informada en la literatura, con normalización de la hemostasia quirúrgica y control de sangrado crítico<sup>7,9</sup>. La disponibilidad de un agente reversor resulta de gran utilidad en estos contextos.

**Agradecimientos:** Al Dr. Javier Mariani por su colaboración en la confección del gráfico de la Figura 1

**Conflicto de intereses:** José M. Ceresetto declara haber recibido honorarios en concepto de consultoría, disertaciones y becas de viaje de los laboratorios Pfizer y Boehringer-Ingelheim. Federico J. Bottaro declara haber recibido honorarios en concepto de consultoría, disertaciones y becas de viaje de laboratorio Boehringer-Ingelheim. El resto de los autores, ninguno para declarar

## Bibliografía

1. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, 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.
2. Ntaios G, Papavasileiou V, Makris K, Vemmos K, Michel P, Lip GYH. Real-world setting comparison of nonvitamin-K antagonist oral anticoagulants versus vitamin-K antagonists for stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2017; 48: 2494-503.
3. Becattini C, Franco L, Beyer-Westendorf J, et al. Major bleeding with vitamin K antagonists or direct oral anticoagulants in real-life. *Int J Cardiol* 2017; 227: 261-6.
4. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Isayama T, Lim W, Iorio A, Crowther M. Mortality outcomes in patients receiving direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 2012-20.
5. Eikelboom J, Quinlan D, van Ryn J, Weitz JI. Idarucizumab:

- the antidote for reversal of dabigatran. *Circulation* 2015; 132: 2412-22.
6. Ceresetto JM, Bottaro FJ. Idarucizumab: antídoto del dabigatran. *Hematología* 2018; 22: 315-21.
  7. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med* 2017; 377: 431-41.
  8. January C, Wann S, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2019; 140:e125-e151.
  9. Fanikos J, Murwin D, Gruenenfelder F, et al. Global Use of Idarucizumab in Clinical Practice: Outcomes of the RE-VECTO Surveillance Program. *Thromb Haemost* 2019 Aug 30. doi: 10.1055/s-0039-1695771.
  10. Vosko M, Bocksrucker C, Drwiła R, et al. Real-life experience with the specific reversal agent idarucizumab for the management of emergency situations in dabigatran treated patients: a series of 11 cases. *J Thromb Thrombolysis* 2017; 43: 306-17.
  11. Izaguirre Ávila R, Bahena López J, Cortina de la Rosa E, et al. Idarucizumab to revert the anticoagulant effect of dabigatran in traumatic acute subdural haematoma: a case report of first use in Latin America. *Eur Heart J Case Rep* 2019; 3: 1-5.
  12. van der Wall S, van Rein N, van den Bemt B, et al. Performance of idarucizumab as antidote of dabigatran in daily clinical practice. *Europace* 2019; 21: 414-20.
  13. Ministerio de Salud, Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos, ANMAT. En: [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/abril\\_2013/Dispo\\_2273-13.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/abril_2013/Dispo_2273-13.pdf); consultado diciembre 2019.
  14. Kermer P, Eschenfelder CC, Diener HC, et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany - a national case collection. *Int J Stroke* 2017; 12: 383-91.
  15. Hernandez I, Hyon Baik S, Piñera A et al. Higher Risk of Bleeding with Dabigatran in Atrial Fibrillation. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 18-24.