

Triple esquema: manejo de complicaciones hemorrágicas

Triple therapy: bleeding management

Giumelli C

Instituto de Cardiología de Corrientes J. F. Cabral.

cgiumelli@hotmail.com



SIMPOSIO SIMULTÁNEO A
OTRAS ESPECIALIDADES
PARTE I - CARDIOLOGÍA:
SÍNDROMES CORONARIOS
AGUDOS Y REEMPLAZOS
VALVULARES

HEMATOLOGÍA

Volumen 22 • Número Extraordinario
XIII Congreso del Grupo CAHT: 125-131
Septiembre 2018

Palabras claves: triple esquema,
sangrado,
complicaciones.

Keywords: triple therapy,
bleeding,
complications.

Resumen

El triple esquema ha demostrado duplicar el riesgo de sangrado, por lo que es importante valorar a los pacientes en forma personalizada antes de tomar una conducta.

Las estrategias propuestas son básicamente la prevención del sangrado con las siguientes medidas: estratificar a los pacientes con riesgo de hemorragia/embolia; elegir *stent* de nueva generación, evaluar doble antiagregación (DT) sobre triple esquema (TT), usar preventivamente inhibidores de la bomba de protones, mantener terapia con antagonistas de la vitamina K (AVK) en el menor RIN efectivo y anticoagulantes de acción directa (DOACs) en menor dosis efectiva, acortar a lo necesario el tiempo de TT, usar acceso radial en pacientes bajo tratamiento

anticoagulante y evaluar co-morbilidades como insuficiencia renal, hepática, trombocitopenia, etc. a lo largo del seguimiento.

En caso de sangrado el tratamiento incluye: suspender anticoagulantes/antiagregantes, asegurar una vía de acceso endovenoso, revertir AVK o DOACs si hay sangrado mayor, adoptar medidas locales de ser necesarias (compresión, taponaje, etc.), reponer volumen hasta la compensación hemodinámica, corregir la acidosis e hipotermia para que no empeoren la coagulopatía, transfundir glóbulos rojos de ser necesario, priorizando la estrategia restrictiva sobre la liberal, y evaluar co-morbilidades como insuficiencia renal, hepática, trombocitopenia, etc.

Introducción

Los pacientes con síndromes coronarios agudos (SCA) sometidos a angioplastia son tratados con doble terapia antiagregante (DT): aspirina y un inhibidor del receptor P2Y₁₂ (clopidogrel, prasugrel o ticagrelor). De ellos, un 5-7% tienen fibrilación auricular (FA) requiriendo TT, o sea el uso concomitante de DT y anticoagulación, con AVK o DOACs. Esta práctica se basó en la fisiología de la formación del trombo. Los trombos formados en sitios de baja fuerza de cizallamiento (*shear stress*) responden mejor a la anticoagulación, tal es el caso de los trombos que se forman en la orejuela auricular de la fibrilación o aleteo auricular, demostrado en el estudio ACTIVE-W⁽¹⁾, a diferencia de los trombos que se forman en sitios de alta fuerza de cizallamiento, los del territorio coronario, cerebral, etc. que responden mejor a la doble terapia antiagregante, demostrado con el estudio ISAR⁽²⁾ en 1996.

En las patologías que combinan desde el punto de vista fisiológico trombos en ambos territorios, por ejemplo, FA y SCA sometidos a angioplastia, reemplazos valvulares asociados a SCA con angioplastia o SCA con angioplastia asociada a enfermedad trombo-embólica, surgió en nuestra práctica el TT, no basado en trabajos randomizados sino en recomendaciones de expertos, como lo expresan las guías de la Sociedad Europea de Cardiología de 2014^(3,4), o las del *American College of Chest Physicians* (ACCP)⁽⁵⁾.

En los últimos años, y a raíz de la evidencia del aumento de sangrado al comparar DT y TT, su uso ha sido cuestionado.

Las estrategias propuestas para disminuir el sangrado son: el uso de un solo antiagregante asociado a anticoagulación WOEST (clopidogrel y AVK comparado con aspirina/clopidogrel y AVK⁽⁶⁾, la utilización de dosis menores de DOACs (PIONEER AF-PCI⁽⁷⁾, RE-DUAL PCI⁽⁸⁾), están ahora realizándose el trabajo AUGUSTUS con apixabán y ENTRUST AF-PCI con edoxabán) o acortar el tiempo de TT.

El meta-análisis que comparó DT vs TT, con 5317 pacientes incluidos y utilizando como criterio de sangrado mayor y menor el *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI), mostró una reducción de ambos sangrados de 47% para DT [4.3% vs. 9.0%; hazard ratio (HR) 0.53, 95% IC 0.36-0.85, I 2 = 42.9%] sin aumento en los eventos cardiovasculares mayores 10.4% vs. 10.0%, HR 0.85, 95% IC 0.48-

1.29, I 2 = 58.4%), o mortalidad por todas las causas, muerte cardíaca, infarto, trombosis del *stent* o accidentes cerebro vasculares.

A la luz de estos resultados es que se plantean las conductas a seguir ante los pacientes con indicación de TT y las conductas a seguir para la prevención y tratamiento del sangrado. Se proponen diversos pasos para la prevención del sangrado mediante la estratificación de riesgo, previo al inicio de la terapéutica y durante el seguimiento de la misma, así como la conducta a seguir en caso de sangrado.

Desarrollo

Se estima que aproximadamente un 30% de los pacientes con FA tienen enfermedad coronaria, y de ellos el 5-7% será sometido a angioplastia con *stent* que requiera antiagregación. Del equilibrio de la DT y la anticoagulación, ya sea con AVK o DOACs, y el riesgo de sangrado es que se obtienen los beneficios para estos pacientes.

La TT demostró en múltiples análisis^(9,11,12,13) el aumento en dos veces del riesgo de sangrado en comparación con DT, así como también es sabido que el sangrado se asocia a mayor mortalidad intrahospitalaria⁽¹⁴⁾.

Los cuatro trabajos diseñados para evaluar seguridad^(6,7,8,15), ya sea mediante la omisión de un antiagregante o la reducción en el tiempo de antiagregación, han demostrado la reducción del sangrado de DT sobre TT, con la crítica de que ninguno de estos trabajos tuvo el poder para demostrar los puntos finales de eficacia.

Se propone el siguiente manejo para los pacientes que requieren antiagregación y anticoagulación:

1. Prevención de sangrado:

1.a. Estratificar a los pacientes a ser sometidos a angioplastia que requieren anticoagulación tanto desde el punto de vista isquémico (ej.: CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc) como hemorrágico con algún sistema ej.: HASBLED, HEMORR2AGHE, ATRIA, etc., enfocándose en los factores corregibles.

1.b. Evaluar y seguir en el tiempo los factores de riesgo tanto para sangrado como para isquemia. Ej: enfermedad renal, ajustando las dosis si fuera necesario, o enfermedad hepática, ya que las drogas anticoagulantes se metabolizan en diversas medidas en el hígado. Para

lo cual se propone el uso de un puntaje de severidad de enfermedad hepática (Índice Child-Pugh)⁽¹⁰⁾

- 1.c. La elección del tipo de *stent* es un factor a tener en cuenta, la nueva generación de *stents* cubiertos por drogas tienen una incidencia de trombosis < 1%.
- 1.d. El tiempo de antiagregación extenderlo lo mínimo e indispensable. De ser posible, elegir clopidogrel sobre prasugrel o ticagrelor. Evaluar la suspensión de la aspirina.
- 1.e. Evaluar la menor dosis requerida para la patología en tratamiento, en caso de los anticoagulantes AVK mantener el RIN en los niveles inferiores efectivos y en caso de los DOACs la menor dosis efectiva.
- 1.f. Evaluar la utilización de inhibidores de la bomba de protones, ya que el sangrado digestivo es el más frecuente.
- 1.g. Sugerir siempre el acceso radial sobre el femoral para la angioplastia ya que mostró menores complicaciones de sangrado.

2. Tratamiento del sangrado:

Una vez producido el sangrado se recomienda la pronta intervención del especialista.

- 2.a. Definir la severidad del sangrado:

Sangrado mayor:

Existen múltiples clasificaciones de sangrados. Ej.: TIMI, ISTH, BARC, etc.

La Task Force del consenso de expertos del *American College of Cardiology*⁽¹⁶⁾ considera sangrado mayor cuando cumple ≥ 1 de los siguientes criterios: sangrado en un sitio crítico, inestabilidad hemodinámica, caída de hemoglobina ≥ 2 g/dL o transfusión de ≥ 2 unidades de glóbulos rojos.

Conducta:

- 2.b. Suspender el anticoagulante (AVK o DOACs).

- 2.c. Si el paciente recibe AVK administrar 5-10 mg de vitamina K endovenosa, o 10 mg para RIN ≥ 10 endovenosa disuelta en 25-50 ml de solución salina a pasar en 15-30 minutos. Su efecto se ve en 4-6 horas, a diferencia de cuando se administra oralmente, que su efecto es entre 18-24 horas. No se recomienda subcutánea, ya que su absorción es errática. Si recibió DOACs dentro de las 2-4 horas previas administrar carbón activado 50 gr.
- 2.d. Aplicar terapia local o compresión manual, dar terapia de soporte, suspender antiagregantes, evaluar las co-morbilidades que contribuyen al sangrado, tales como, trombocitopenia, uremia, insuficiencia hepática, considerar la posibilidad de cirugía, endoscopia, hemodinámica.
- 2.e. Considerar el uso de agentes reversores.

Los siguientes se consideran agentes reversores:

- ✓ para los AVK los concentrados protrombóticos con 4 factores (CP-4F). El ACC⁽¹⁶⁾ recomienda para RIN 2.0 a 4.0: 25 UI/Kg, para RIN entre 4.0 a 6.0: 35 UI/kg y para RIN > 6.0: 50 UI/kg. Los concentrados protrombóticos también pueden ser usados en dosis fijas y bajas, la sugerencia es de 1000 UI para sangrados mayores y de 1500 UI para sangrado intracraneal.

Si se compara el uso de CP-4F contra plasma fresco congelado (PFC) la revisión mostró una reversión superior de los primeros vs los segundos de 63% vs 12,2% $p < 0,001$ ⁽²⁵⁾. La evidencia es pobre, ya que los trabajos son heterogéneos, el RIN diaria varía en ellos, por lo que las diversas sociedades científicas tienen diferentes recomendaciones (Tabla1) y la revisión de Cochrane de 2015 no pudo demostrar superioridad de CP sobre PFC⁽²⁶⁾.

Tabla 1. AHA: American Heart Association. **ACCP:** American College of Chest Physicians. **BSH:** British Society of Hematology. **ASTH:** Australian Society of Thrombosis and Hemostasis. **CP:** concentrados protrombóticos. **PFC:** plasma fresco congelado. **FVIIr:** factor VII recombinante humano.

Sociedad científica	Agente	Nivel de evidencia	Recomendación
AHA	CP o PFC	IIa	B
ACCP	CP o PFC o FVIIr	I	C
BSH	CP	II	B
ASTH	CP+PFC	Consenso de expertos	

Una complicación de los agentes reversores no específicos es el riesgo de trombo-embolismo, en las revisiones son de 1,6% a 1,8%.

Si no se dispone de concentrados protrombóticos, el uso de plasma (10-15 ml/kg) o de crioprecipitados (1 U cada 10 Kg) son opciones válidas.

- ✓ Para **dabigatrán** el idarucizumab (Praxbind®) es el antídoto. La afinidad del antídoto a la droga es unas 350 veces mayor que de la droga a la trombina. El mismo se utiliza si la droga fue administrada 4 horas antes. El máximo efecto de la droga en el estudio RE-VERSE AD⁽¹⁷⁾ fue a las 4 horas y se midió con el tiempo de trombina diluido y tiempo de ecarin, alcanzándolo un 100% de las muestras. Los eventos trombóticos ocurrieron en un 6%. El idarucizumab se comercializa en un kit de dos viales de 2,5 ml cada uno, los primeros 2,5 ml se administran en bolo endovenoso en 5-10 minutos y los 2,5 g restantes del vial a los 15 minutos. Se debe mantener refrigerado. El comienzo de acción es dentro de los 5 minutos, la vida media es de 45 minutos y termina a las 10 horas. La eliminación del dabigatrán es en un 80% renal, por lo que con fallo renal ésta se prolonga. De no contar con el antídoto se pueden utilizar concentrados protrombóticos a dosis de 50 U/Kg o concentrados protrombóticos activados con evidencia limitada en animales y humanos. Por ser una droga con baja unión a albúmina puede ser dializada.
- ✓ Para **apixabán, rivaroxabán y edoxabán** la FDA aprobó el uso de andexanet el 04/05/18. En el país no se comercializa en la actualidad. La dosis para apixabán es 400 mg en bolo (30 mg x minuto) seguido por infusión de 4 mg minuto por 120 minutos, total 480 mg⁽¹⁸⁾. La dosis para el rivaroxabán es un bolo de 800 mg (de 15-30 minutos) seguido de una infusión de 8 mg minuto por 120 minutos, total de 960 mg. La infusión se debe a que la vida media del andexanet es de 1 hora. La reversión se basó en los trabajos ANNEXA-A y ANNEXA-R en los cuales la reversión se hacía a las 4

horas de la última ingesta de la droga. El estudio ANNEXA-4⁽¹⁹⁾, que se llevó a cabo en pacientes con sangrado mayor, utilizó la dosis según el tiempo transcurrido desde la última ingesta de droga. Aquéllos en que la droga fue administrada ≥ 7 hs., la dosis fue bolo de 400 mg seguido de una infusión de 4 mg/h por 120 minutos; los que recibieron la droga dentro de las 7 h previas la dosis fue bolo de 800 mg seguido por una infusión de 8 mg/h por 120 minutos.

Los eventos trombóticos ocurrieron en 18% de los pacientes.

La FDA no aprobó la droga hasta 3 años después de las primeras publicaciones, ya que luego de la infusión los valores de actividad anti-X volvían a valores similares a la infusión de placebo, pero se normalizaban los valores de generación de trombina y no se sabía su relevancia clínica.

El uso de concentrados protrombóticos para sangrado agudo en pacientes tratados con DOACs tienen baja calidad de evidencia, ya que se basa en animales de experimentación, voluntarios sanos y pruebas *in vitro*, *ex vivo*. En voluntarios sanos los CP-4F revierten el rivaroxabán, edoxabán pero no el dabigatrán⁽²¹⁾. El uso de CP-4F, concentrados protrombóticos activados (CPa) y rFVII fue utilizado para revertir las muestras de pacientes tratados con rivaroxabán y los CP-4F fueron la mejor estrategia medida en pruebas de generación de trombina y tromboelastografía. No hubo diferencias incrementando la dosis de CPa de 80% a 125% lo que sugiere que la dosis es 50 UI/Kg⁽²²⁾.

El plasma fresco congelado no tiene indicaciones para revertir a los DOACs por su baja concentración de factores. El factor VII recombinante humano tiene poca evidencia, pero su costo y efecto pro-trombótico hacen su uso poco atractivo.

La transfusión de plaquetas en los pacientes con hemorragia cerebral bajo antiagregantes plaquetarios no ha demostrado beneficios. Se puede considerar en cada caso en particular.

Si se comparan los trabajos de reversión de

inhibición plaquetaria de los diversos inhibidores de P2Y12, prasugrel, clopidogrel y ticagrelor *ex vivo* e *in vitro*⁽²⁷⁾, el ticagrelor y sus metabolitos activos pueden inhibir la funcionalidad de plaquetas del donante, medidas con ADP en un 50%, no así con clopidogrel o prasugrel. Éste y otros estudios confirman que la transfusión de 2 unidades de plaquetas de aféresis en pacientes con ticagrelor, que presentan sangrado agudo, tiene poca probabilidad de revertir la funcionalidad plaquetaria en forma sustancial dentro de las primeras 24 hs.

Transfusión de glóbulos rojos de ser necesario. Los trabajos randomizados apoyan la transfusión restrictiva sobre la liberal, con hemoglobinas punto de corte ≥ 8 g/dL como se establece en la guía⁽²³⁾. Si se requieren ≥ 3 U de glóbulos rojos en 1 hora se sugiere aplicar los protocolos de transfusión masiva⁽²⁴⁾ o dirigirla con tromboelastograma.

Se sugiere que cada centro de asistencia debe tener su protocolo de sangrado para maximizar la eficiencia.

Sangrado menor:

Leve: La interrupción de la medicación y las medidas locales suelen ser suficientes para sangrados menores leves.

Droga	Primera línea	Segunda línea
Dabigatrán	Idarucizumab	aCP CP-4F Hemodiálisis
Apixabán	Andexanet alfa	CP-4F
Rivaroxabán	Andexanet alfa	CP-4F
Edoxabán	Andexanet alfa	CP-4F

Los anti-fibrinolíticos, como el ácido tranexámico o el ácido ϵ -aminocaproico, pueden favorecer a la estabilidad del coágulo por su efecto en la disminución del sistema fibrinolítico.

En pacientes con **reemplazos valvulares** que requieran doble antiagregación no hay trabajos randomizados. El estudio MUSICA no excluyó pacientes con reemplazos valvulares mecánicos e ingresaron 15% (n=61) pero el análisis no tomó a este grupo en particular. El *state of the art y review*⁽²⁸⁾ plantea que la triple terapia sería de mayor riesgo ya que el RIN de los valvulares tiene un rango

Moderado:

Interrumpir la medicación y medidas locales. Asegurar un acceso venoso.

Evaluar en los pacientes que reciben AVK el uso de vitamina K.

Dosis: 2-5 mg para RIN entre 5-10 vía oral. Si el sangrado es más importante puede administrarse vitamina K 0,5 mg endovenosa, ya que esta dosis mostró reversión más rápida que con 2,5 mg oral.

10 mg de vitamina K para RIN ≥ 10 endovenoso. Evaluar el uso de concentrados protrombínicos de 4 factores: tienen 25 U/mL

RIN 2.0-4.0 se sugiere 25 UI/Kg

RIN > 4.0-6.0 se sugiere 35 UI/kg

RIN > 6.0 se sugiere 50 UI/Kg

La concentración de factores K dependientes en los concentrados de plasma fresco congelado es de 1 U/ mL, por lo que se requieren grandes volumen en caso de sangrado.

En caso de DOACs evaluar el tiempo de la ingesta: si está dentro de las 4 hs administrar carbón activado.

Evaluar el tiempo transcurrido ya que, si no es una emergencia, la vida media de estas drogas hace posible la espera. Si no evaluar reversión.

diana más elevado, comparado con las FA; necesitarían dosis de carga de antiagregantes: aspirina 325 mg, si no vienen con ella, y 300 mg de clopidogrel.

Para pacientes con reemplazo valvular aórtico mecánico con prótesis bivalva, la reducción del RIN a 1.5-2.0 fue evaluada en el estudio randomizado PROACT⁽²⁹⁾, mostrando menor riesgo de sangrado sin aumento significativo de eventos trombo-embólicos.

Laboratorio:

¿qué utilidad tiene en pacientes con sangrado?

El laboratorio en los pacientes con sangrado agudo tiene un papel importante. En los pacientes bajo

tratamiento con AVK debe solicitarse el tiempo de protrombina/rango internacional de normatización (RIN). Éste se utiliza como guía para intervenciones

y manejo del sangrado. El RIN diana en pacientes con sangrado mayor es ≤ 1.3 .

Druga	Test	Interpretación
Dabigatrán	TTr diluido Tiempo de ecarin	Normal (excluye niveles relevantes de droga)
Apixabán, edoxabán, rivaroxabán	Anti-Xa	Ausencia de anti-Xa (excluye niveles relevantes de droga)

TTr = tiempo de trombina

Con los anticoagulantes de acción directa, el dosaje a nivel de laboratorio es más complejo. De contar con el laboratorio especializado, las pruebas son las siguientes:

La Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis (ISTH) recomienda la reversión de los DOACs ante sangrados mayores con niveles plasmáticos > 50 ng/mL, esto mediante calibradores. En pacientes que serán sometidos a intervenciones asociadas a alto riesgo de sangrado el antídoto debería administrarse con niveles ≥ 30 ng/mL⁽²⁰⁾.

Si no se cuenta con laboratorio especializado, el tiempo de trombina (TTr), el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT) se utilizan en forma **cuantitativa**.

El TTr es sensible al dabigatrán: un valor normal

excluye dosis clínicamente relevantes de dabigatrán circulante, pero un TTr prolongado no permite discriminar cuantitativamente entre valores clínicamente importantes o insignificantes.

El aPTT no es tan útil para excluir niveles de dabigatrán clínicamente relevantes, ya que depende de la sensibilidad del reactivo utilizado. Por lo que un valor de aPTT normal no excluye concentraciones de droga circulante, mientras que un valor prolongado confirma droga circulante.

En el caso de rivaroxabán o edoxabán, un TP normal no excluye concentraciones clínicamente relevantes de droga. Para apixabán tanto TP como aPTT no son sensibles. Los valores normales no excluyen droga circulante.

Druga	Test sugerido	Interpretación
Dabigatrán	TTr aPTT	TTr normal excluye niveles de relevancia clínica TTr prolongado no permite cuantificar niveles aPTT normal no excluye niveles terapéuticos.
Apixabán	Ninguno	
Rivaroxabán	Ninguno	

Declaración de conflictos de interés:

La autora declara que no posee conflictos de interés.

Bibliografía

1. Connolly S, Pogue J, Hart R et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2006; Jun 10;367(9526):1903-12.
2. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A et al. A Randomized Comparison of Antiplatelet and Anticoagulant Therapy after the Placement of Coronary-Artery Stents. *N Engl J Med*. 1996; 334:1084-1089 <http://doi.org/10.1056/nejm/199604253341702>.
3. Lip GY, Windecker S, Huber K et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPC), European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J*. 2014 35(45); 3155-3179. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu298>.
4. Windecker S, Kalh P, Alfonso F et al. Guidelines on myocardial revascularization; the Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC), and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular intervention (EAPC). *Eur Heart J*. 2014; 35(37):2541-2619. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu278>.

5. You J, Singer DE, Howard PA et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2Suppl):eS531-575S. <http://doi.org/10.138/chest.11-2304>.
6. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary interventions; an open-label, randomized, controlled trial. *Lancet*. 2013; 381(9872):1107-1115. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62177-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62177-1).
7. Gibson CM, Mehran R, Bode C et al. An open-label, randomized, controlled, multicenter study exploring two treatment strategy of rivaroxaban and a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention (PIONEER AF-PCI) *Am Heart J*. 2015; 169(4):472-478.
8. Cannon CO, Bhart DI, Oldgren J Et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017; 377:1513-1524. <http://doi.org/10.1056/nejmoa1708454>.
9. Golwala HB, Cannon CP, Steg G et al. Safety and efficacy of dual vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *European Heart Journal*. 2018; 39, 1726–1735 doi:10.1093/eurheartj/ehy162.
10. Qamar A, Vaduganathan M, Greenberger NJ et al. Oral Anticoagulation in Patients with liver disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71 (19): 2162-2175.
11. Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT et al. Risk of bleeding with single, dual or triple therapy with warfarin, aspirin and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2010; 170:1433-1441.
12. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs including triple therapy in atrial fibrillation patients following infraction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2012; 126:1185-1193.
13. D'Ascenzo F, Taha S, Moretti C et al. Meta-analysis of randomized controlled trials and adjusted observational results of use of clopidogrel, aspirin, and oral anticoagulation in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2015; 115:1185-1193.
14. Chhatriwalla AK, Amin AP, Kennedy KF et al. Association between bleeding events and in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2013;14;310(6):647.
15. Fiedler KA, Maeng M, Mehili J et al. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: the ISAR-TRIPLE Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65: 1619-1629.
16. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Alonso LC et al. 2017 ACC Expert Consensus decision pathway on management of bleeding in patients on oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70 (24):3042-3077 <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.1085>.
17. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*. 2015 Aug 6;373(6):511-20. <http://doi.org/10.1056/nejm oa1502000>.
18. Siegal, D, Curmutte, JT, Connolly ST et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med*. 2015; 373:2413-2424. <http://doi.org/10.1056/nejmoa150991>.
19. Stuart J, Connolly SJ, Milling TJ, Eikelboom J et al. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*. 2016; 375: 1131-1141. <http://doi.org/10.1056/nejm oa1607887>.
20. Levy JH, Ageno W, Chan NC et al. When and How to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidelines from SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016; 14:623-627.
21. Ferenberg ES, Kamphisen PW, Sijpkens JC et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrates: a randomized placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation*. 2011; 124(14):1573-1579.
22. Schultz NK, Tran HT, Bjørnsen S et al. The reversal effect of prothrombin complex concentrate (PCC), activated PCC and recombinant activated factor VII against anticoagulation of Xa inhibitor. *Thromb J*. 2017; 15. <http://doi.org/10.1186/s12959-017-0129-1>.
23. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM et al. Clinical practice guidelines from the AABB: red blood cell transfusion thresholds and storage. *JAMA*. 2016; 316: 2015-2035.
24. Dezk W, Blajchman MA, Ferguson D et al. Clinical review: Canadian National Advisory Committee on Blood and Blood products-massive transfusion consensus conference 2011: report of the panel. *Crit Care*. 2011; 15:242.
25. Tornkvist M, Smith JG, Labaf A. Current evidence of oral anticoagulant reversal: A systematic review. *Thromb Research*. 2018; 162: 22-31.
26. Johansen M, Wikelsa A, Lande J et al. Prothrombin complex concentrates for reversal of vitamin K antagonist treatment in bleeding and no-bleeding patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 7;(7):CD010555.
27. Bertling A, Fender C, Schungel L et al. Reversibility of platelets P2Y12 inhibition by platelet supplementation: ex vivo and in vitro comparison of prasugrel, clopidogrel and ticagrelor. *J Thromb Haemost*. 2018;16:1-10.
28. Rogers T, Iantorno M et al. Antiplatelet and anticoagulation regimen in patients with mechanical valve undergoing PCI- State of the art review. *J Cardiol*. 2018 Aug 1;264:39-44. <http://doi.org/10.1016/j.jcardiol.2018.03.107>.
29. Puska J, Gerdisch M, Nichols D et al. Reduced anticoagulation after mechanical aortic valve replacement: Interim results from the Prospective Randomized On-X Valve Anticoagulation Clinical Trial Randomized Food and Drug Administration investigational device exemption trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014; 147:1202-11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.01.004>.