

SOBREANTICOAGULACIÓN CON WARFARINA

JUAN CARLOS PINEDA RUIZ MD.*

Resumen

El uso de la warfarina está asociado con la aparición de Reacciones Adversas Medicamentosas como la sobreanticoagulación, esto genera más morbilidad, hospitalizaciones y mayor riesgo de sangrado en los ancianos a través de asociaciones con otras enfermedades e interacciones con medicamentos y alimentos. Este anticoagulante es un cumarínico que actúa a través de la inhibición de los factores de la vía extrínseca de la coagulación, por medio de su efecto en ciclo de la Vitamina K, y se vigila con el International Normalized Ratio (INR) hallándose más probabilidad de hemorragia con valores por encima de 4. El enfoque y manejo de los INR elevados debe estar basado en las características del paciente y la categoría de sangrado para decidir la necesidad del uso de Vitamina K, Plasma Fresco Congelado o Concentrado de Complejos de Protrombina permitiendo así un retorno seguro a niveles terapéuticos de anticoagulación.

Palabras clave: Anticoagulantes, hemorragia, relación normalizada internacional, vitamina K, warfarina.

Warfarin Overanticoagulation Summary

Warfarin use is associated with appearance of Adverse Drug Reactions like overanticoagulation, this generates in the elderly more morbidity, hospitalized management and increased bleeding risk through associations with another illnesses and drug and food interactions. This anticoagulant is a coumarin which acts through inhibition of extrinsic coagulation pathway factors, because of it's effect on Vitamin K cycle, and it's follow with the International Normalized Ratio (INR) finding more hemorrhage probability in values above 4. The approach and management of elevated INR must be founded in patient characteristics and bleeding category in order to decide necessity of Vitamin K, Fresh Frozen Plasma or Prothrombin Complex Concentrate and thus allowing safe return to therapeutic anticoagulation levels.

Key words: Anticoagulants, hemorrhage, international normalized ratio, vitamin K, warfarin.

Arch. Med. (Manizales) 2009; 9(2): 174-182

* Médico Cirujano, Universidad de Caldas. Servicio de Hospitalización, Clínica Versalles.
Dirección: Calle 51 No. 24 – 50, Teléfono: 8879100, Manizales
Correo electrónico: jpinedaruiz@gmail.com
Remitido para publicación: 06-06-2009. Aprobado para publicación: 07-10-2009

Introducción

Según la OMS una Reacción Adversa Medicamentosa (RAM) es cualquier respuesta nociva a un fármaco que ocurre con dosis normalmente usadas para profilaxis, diagnóstico, tratamiento o para la modificación de una función orgánica¹. Esta situación clínica ha venido ganando interés en el sector salud por las implicaciones que tiene en el aumento de las estancias hospitalarias y los costos relacionados, además de la morbilidad que genera en los pacientes, especialmente en los mayores de 65 años².

La sobreanticoagulación con warfarina, definida como la presencia de un International Normalized Ratio (INR) por encima de 4, es un tipo de RAM que debe tener presente el personal de salud ya que el número de pacientes que reciben anticoagulantes orales ha ido en aumento³⁻⁵ y las interacciones medicamentosas asociadas con la polifarmacia influyen en la calidad de vida, la adherencia a fármacos y los resultados terapéuticos de una población que cada día tiene más pacientes ancianos⁶. El presente artículo pretende dar una visión del problema y ajustar las recomendaciones actuales con los elementos disponibles en nuestro medio para un abordaje integral de una condición que puede ser potencialmente prevenible.

Aspectos Epidemiológicos

Los medicamentos que se asocian con más de la mitad de consultas a los servicios de urgencias por RAM son los hipoglicemiantes (insulina), agentes de ventana terapéutica estrecha (digoxina, fenitoina) y anticoagulantes orales (cumarínicos o antagonistas de la Vitamina K)^{5, 7}, el perfil de los pacientes consultantes muestra que en su mayoría son mayores de 65 años, de sexo femenino y con polifarmacia^{2, 7-11}.

Los antagonistas de la Vitamina K, siendo la warfarina el más usado, dan cuenta de un 17,3% de las consultas por RAM en Estados Unidos⁷ mientras que en nuestro medio esta proporción oscila entre menos del 1% y 6,3%^{2, 10}; de los pacientes con RAM por este anticoagulante se evidenció una mayor relación con manejo hospitalario y presencia de hemorragias^{5, 7, 11, 12} (Tabla 1). Estos sangrados producen unas 29.000 visitas a los servicios de urgencias de las cuales un 10% tiene consecuencias significativas mientras que con otros fármacos estos desenlaces tienen una proporción de 7%⁵.

Por otro lado, si se analiza a los pacientes por sus valores de INR, independientemente de sus síntomas de consulta, se encuentra que en los servicios de consulta externa entre 11 y 58% tienen niveles inadecuados mientras que en urgencias el 72% están en esta condición, de estos últimos un 29% corresponde a INR mayores de 3 y un 11% por encima de 5, aunque de todos aquellos con valores supratrapéuticos sólo 7% tenían sangrados mayores y necesitaron manejos agresivos¹³.

Dentro de los factores de riesgo para la sobreanticoagulación las comorbilidades juegan un papel importante puesto que pueden aumentar la acción de cumarínicos incrementando así los niveles de INR⁴, es así como la diarrea y la fiebre como síndromes agudos y

Tabla 1. Manifestaciones de RAM por Warfarina en mayores de 65 años que consultan a Urgencias. Adaptado de Budnitz DS, et al⁷

Manifestación de la RAM	Proporción
Hemorragia	73%
• Hemorragia Cutánea o de Heridas	18.5%
• Hemorragia Gastrointestinal	18.1%
• Epistaxis	18.1%
• Hemorragia Genitourinaria	7.1%
• Otros tipos de Hemorragia	6.4%
• Hemorragia Intracraneal	2.9%
• Hemoptisis	1.9%
Elevación asintomática del INR	17.9%
Otros efectos Inespecificados	9%

la insuficiencia cardíaca junto con la disfunción hepática como síndromes crónicos son las entidades que más se asocian con la presencia de sobreanticoagulación¹⁴.

Aspectos farmacológicos y de laboratorio

La warfarina es un derivado de la 4 – Hidroxicumarina que está conformado por 2 isómeros ópticos conocidos como R y S, este último es 5 veces más potente que el otro y es metabolizado en el hígado a través de la isoenzima 2C9 del citocromo P450 (CYP2C9); y por eso los polimorfismos de esta proteína se han relacionado con mayor riesgo de sangrado. La vida media del medicamento es de 36 a 42 horas y tiene su pico de acción a los 90 minutos, circula en el plasma unida a la albúmina, posee una alta biodisponibilidad y se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal^{15 – 17}.

La acción de la warfarina se produce a través del bloqueo de las enzimas Vitamina K Reductasa y Vitamina K Epóxido Reductasa (VKOR) que participan en el proceso de oxidoreducción del ciclo de la Vitamina K, el cual es necesario para lograr la γ – carboxilación de los residuos de glutamato de las porciones N – terminales de los factores de la coagulación II (Protrombina), VII, IX y X; es a través de esta transformación estructural que dichos factores se unen con el Calcio para luego adherirse a la superficies celulares durante la activación de los eventos procoagulantes^{16, 17}.

El efecto antitrombótico de la warfarina se explica principalmente por la reducción de la actividad de los factores II y X^{15, 17}, resultado que se evidencia a través del Tiempo de Protrombina (TP) que evalúa la vía extrínseca de la coagulación (factores II, VII, X)¹⁸, sin embargo, dada la gran variabilidad entre cada laboratorio se decidió usar un método que permitiera estandarizar la medición en forma

más precisa, por eso la OMS instituyó al INR como un instrumento para evaluar la actividad anticoagulante, este valor se calcula con base en el Índice de Sensibilidad Internacional (ISI) mediante la siguiente fórmula:

$$\text{INR} = (\text{TP del paciente} / \text{TP de control})^{\text{ISI}}$$

Entre más baja sea la diferencia con el ISI mas preciso será el INR por eso se recomienda manejar valores menores a 1.7, el problema del resultado es que no es tan confiable para vigilar el inicio de la anticoagulación pues las muestras de control se tomaron en pacientes que llevaban más de 6 semanas anticoagulados y por tanto tenían valores de INR más estables^{15, 17}. De todas formas este parámetro es el único que se tiene disponible en el momento para vigilar una correcta anticoagulación y por ello es importante reconocer que las fluctuaciones del resultado son causadas principalmente por:

- Errores en la medición
- Cambios en la ingesta de Vitamina K
- Cambios en la absorción de la Vitamina K o la warfarina
- Cambios en el metabolismo de la warfarina o de los factores de la coagulación dependientes de Vitamina K¹⁵.

Así podemos encontrar las situaciones clínicas que expliquen los cambios del INR como la disfunción hepática donde se disminuye la síntesis de factores de la coagulación, los estados hipermetabólicos en los que se aumenta la eliminación de los mismos, la diarrea y malabsorción de grasas que disminuyen la absorción de la Vitamina K y el síndrome de insuficiencia cardíaca en el que se altera la distribución de los cumarínicos^{4, 14}.

Por otro lado es importante reconocer que un aspecto que influye en los niveles de INR son las interacciones de la warfarina con los medicamentos y los alimentos a través de los mecanismos arriba mencionados, además de la alteración de la fracción libre del medicamento; por lo que el monitoreo estrecho del INR^{19, 20} y la restricción

de las sustancias que alteran el metabolismo del fármaco son aconsejables con miras a prevenir la sobreanticoagulación (Tabla 2).

Niveles de INR y riesgo de sangrado

El problema inherente a la anticoagulación es el sangrado, por eso para los pacientes que toman warfarina están establecidas unas metas que logren la prevención de los eventos trombóticos reduciendo al mismo tiempo el riesgo de hemorragia y se ha establecido que los niveles de INR entre 2 y 3 son los que más se adecuan para este propósito²¹⁻²³, excepto en cierto tipo de pacientes con válvulas mecánicas en quienes los valores se espera que sean mayores (entre 2.5 y 3.5 para los que tienen dispositivos de última generación)²⁴.

Cuando los valores del INR están por encima de 4 se ha encontrado mayor probabilidad de sangrado, aumentado al doble por cada punto de INR por encima de 3, sin embargo, la incidencia total de hemorragias relacionadas con el uso de

warfarina es de apenas 1.3%, con un incremento progresivo del 0.3 a 0.5 % por año^{4, 21, 25, 26} y una incidencia para sangrados mayores de 2.3/100 pacientes/año²⁷. Los factores involucrados con este riesgo son la edad (por encima de los de 65 años pero especialmente en los mayores de 80 años)^{4, 26, 28}, el género masculino, la historia de sangrados previos, la pobre educación en el manejo del medicamento, la polifarmacia, la duración de la terapia anticoagulante y el comienzo de la misma^{4, 21, 26, 27}. Este último aspecto tiene especial relevancia pues en los 30 a 90 días del inicio de la anticoagulación existe 3 veces más riesgo de complicaciones hemorrágicas mientras se logra la estabilidad del INR²⁸ además se ha encontrado que el nivel de éste examen de laboratorio en el primer mes es predictivo para encontrar valores similares en los controles posteriores²⁹.

De esta forma la vigilancia de los niveles de INR es un aspecto fundamental en el control de los pacientes anticoagulados mientras no se disponga de herramientas más precisas; esto se explica porque las tomas seriadas de INR son pobres predictoras de eventos hemorrágicos pues apenas 2 días antes de la aparición de los sangrados es que se aprecia una elevación

Tabla 2. Interacciones de la warfarina con medicamentos y alimentos. Adaptado de Holbrook AM, et al²⁰

Nivel de Causación	Potenciación	Inhibición	Sin Efecto
Altamente Probable	Acetaminofen, Mango, Sertralina, Amiodarona, Ciprofloxacina, Eritromicina, Fluconazol, Metronidazol, Omeprazol, Propranolol	Trazodone, Carbamazepina, Rifampicina, Sucralfate, Aguacate, Alimentos con Alto contenido de Vitamina K	Clopidogrel, Fluoxetina, Losartán, Metoprolol, Naproxeno, Ranitidina
Probable	Amoxicilina/Clavulanato, Jugo de Toronja, Azitromicina, Claritromicina, Tramadol, ASA, Fenitoina	Ginseng, Azatioprina, Dicloxacilina, Ritonavir, Vacuna para la Influenza, Leche de Soya	Atorvastatina, Ginkgo Biloba, Ibuprofeno, Ketoconazol
Posible	Amoxicilina, Indometacina, Gemfibrozilo, Lovastatina, Leflunomida, Jugo de Arándano	Sulfasalazina, Sushi, Ciclosporina	
Altamente Improbable	Fluoxetina/Diazepam, Metilprednisolona, Quetiapina, Cefazolina, Heparina	Propofol, Furosemida, Té Verde, Dicloxacilina	Tabaco, Vancomicina

Nota: las sustancias mencionadas son colocadas en orden de importancia desde las que tienen interacciones importantes hasta las que no interactúan en forma clínicamente significativa.

del INR²⁵, además los niveles de esta prueba de laboratorio son variables aún con seguimientos estrictos²⁹, sin olvidar que pueden existir falsas elevaciones en los pacientes que van a hemodiálisis (debidas a exceso de heparina en las muestras o a la recolección en tubos pediátricos)³⁰; teniendo todo esto en mente se recomienda que los controles sean estrictos y no se demoren más de 4 semanas¹⁵.

Por eso a la hora de manejar pacientes anticoagulados se debe hacer un análisis no sólo basado en los exámenes de laboratorio sino también en los antecedentes, comorbilidades (hipertensión, cáncer, enfermedad cerebrovascular, diabetes, hepatopatía), factores de riesgo y medicaciones adicionales, para lo cual se ha diseñado y validado una herramienta que permite valorar el riesgo de sangrado dando la probabilidad de eventos adversos en los pacientes que usan warfarina^{4, 21} (Tabla 3).

Aproximación y manejo

A la hora de abordar a los pacientes con sobreanticoagulación por warfarina deben evaluarse los niveles de INR, el riesgo y el tipo de sangrado para ajustar los regímenes terapéuticos a

las necesidades de los pacientes (ej. cirugía) y a sus características (ej. edad, peso)^{31, 32}.

Para establecer el tipo de sangrado existe dificultad en cuanto a las definiciones, por la diferencia de criterios de inclusión en los estudios, por esta razón se toman los conceptos del último consenso en manejo de Antagonistas de la Vitamina K para establecer los siguientes términos:

- Sangrado menor: hemorragia evidenciada en un sitio de fácil acceso (cutáneo, nasal) que no requiere pruebas adicionales, remisiones o consultas.
- Sangrado mayor: hemorragia en un sitio de difícil acceso (intracraneal, retroperitoneal) que necesita tratamiento urgente, evaluación médica o transfusión de 2 unidades de concentrado globular.
- Sangrado amenazante para la vida: hemorragia que lleva al paciente a paro cardiorrespiratorio, necesidad de intervención quirúrgica inmediata o que produce secuelas irreversibles.

Con base en el tipo de sangrado es posible escoger la terapia que el paciente necesita, bien sea el empleo de Vitamina K o su uso conjunto con Plasma Fresco Congelado (PFC) o Concentrado de Complejo de Protrombina (CCP)^{15, 31, 33} (Figura 1).

Vitamina K

Este compuesto es parte fundamental en el tratamiento de la sobreanticoagulación porque las conductas expectantes en donde únicamente se suspende la warfarina pueden dar una demora en la corrección del INR de hasta más de 2 días^{26, 34}; aunque no hay que desconocer que falta demostrar en forma más precisa el efecto de la Vitamina K en la disminución de las hemorragias asociadas con los cumarínicos³⁵.

De todos modos su eficacia para la corrección de INR prolongados ha sido documentada y aunque la dosis exacta para cada situación no está estandarizada se ha encontrado que con valores por encima de 9 es requerida una

Tabla 3. Índice de Riesgo de Sangrado.
Adaptado de Jacobs LG4

Características del paciente	Puntos
Edad mayor de 65 años	1
Historia de Sangrado Digestivo	1
Historia de Enfermedad Cerebrovascular	1
Presencia de 1 o más Comorbilidades:	
• Infarto Agudo del Miocardio reciente	
• Hematocrito menor a 30%	1
• Falla Renal con Creatinina por encima de 1.5	
• Diabetes Mellitus	
Riesgo Bajo: 0 Puntos (Riesgo de sangrado de 2% en 3 meses y 3% en 12 meses)	
Riesgo Intermedio: 1 – 2 Puntos (Riesgo de sangrado de 5% en 3 meses y 12% en 12 meses)	
Riesgo Alto: 3 – 4 Puntos (Riesgo de sangrado de 23% en 3 meses y 48% en 12 meses)	

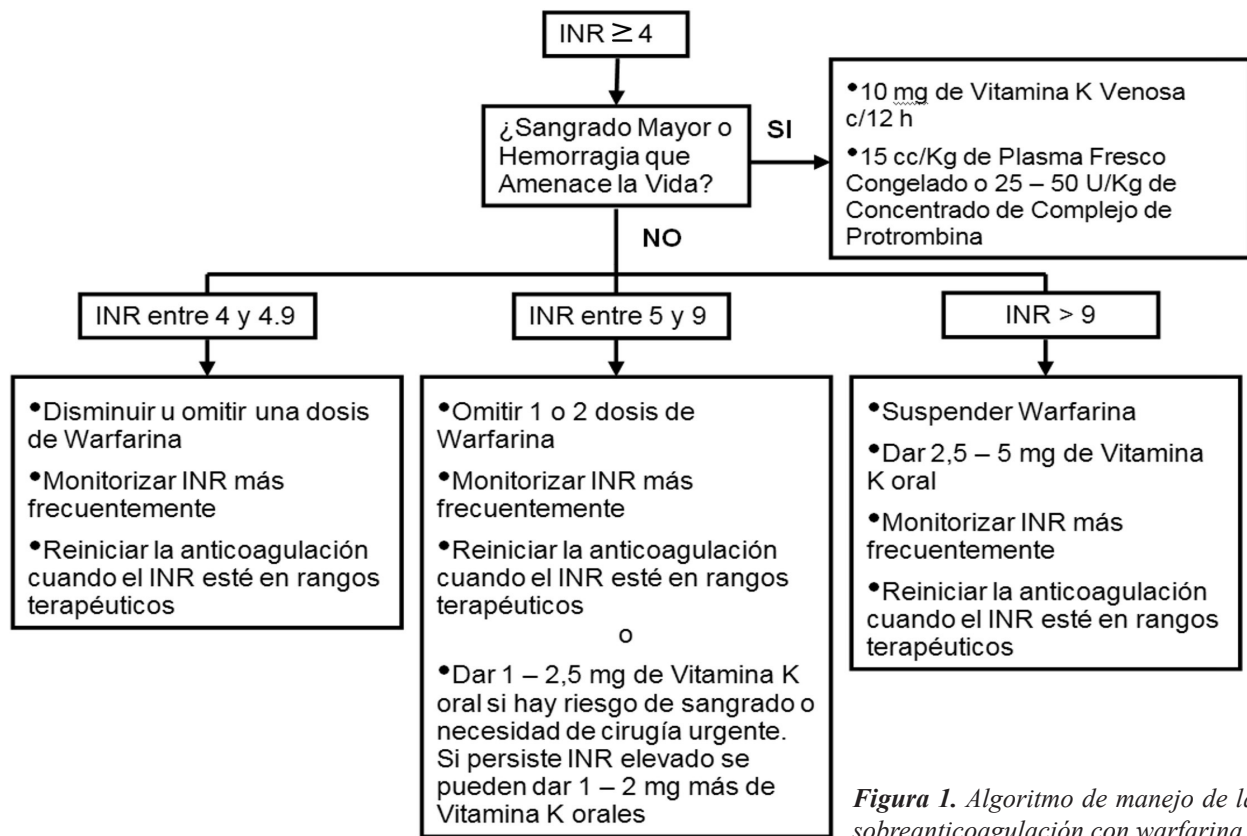


Figura 1. Algoritmo de manejo de la sobreanticoagulación con warfarina.

mayor cantidad³⁶. A pesar de esto es evidente que la prescripción de este medicamento es irregular y muchas veces temida por miedo a trombosis y a sobrecorrección del INR^{26, 32}. En cuanto a la vía de administración se ha dejado de un lado la subcutánea puesto que su absorción es errática, inefectiva y con efectos similares al placebo^{35, 37}, por lo que las vías oral (VO) e intravenosa (IV) son las de elección en el tratamiento de la RAM de la warfarina³⁵.

Dada la escasa disponibilidad de la presentación oral en muchos países, en los estudios clínicos se ha administrado la presentación en ampolla por VO, con una cantidad pequeña de jugo de naranja para disminuir su sabor desagradable, documentándose reducción eficaz y segura del INR en un plazo de 24 horas^{38, 39}; al comparar la VO contra la IV hay investigaciones que muestran resultados en los que la vía parenteral actúa en forma más

rápida^{33, 36, 38} mientras que otras encuentran que ambas rutas de administración tienen eficacias similares⁴⁰ y al final se concluye que la forma enteral, aunque actúa más lentamente, es la preferida para evitar el riesgo inherente de anafilaxia³⁵ y la vía IV se reserva en casos de sangrado mayor¹⁵, malabsorción intestinal y previa a procedimientos quirúrgicos⁴¹; la mejor forma de administrarla es la forma parenteral para evitar sus efectos colaterales y diluida en 50 cc de cristaloides y durante 30 minutos^{15, 31}.

Plasma fresco congelado

Este hemoderivado se extrae por centrifugación o de la sangre total y gana el calificativo de fresco si es recogido en las primeras 8 horas de la obtención de la muestra para luego ser almacenado a -30°C ; en su composición se encuentran varias proteínas del plasma incluyendo los factores del sistema de la coagulación.

Su uso en la sobreanticoagulación con warfarina está restringido a la presencia de sangrados mayores con dosis que oscilan entre 10 y 20 cc/kg (en promedio 15 cc/kg lo que equivale en un adulto promedio a 3 – 4 U). En lo posible el donante y el receptor deben tener la misma hemoclasificación por riesgo de reacciones de incompatibilidad del sistema ABO, aunque este requerimiento no es indispensable. Tiene como inconvenientes los altos volúmenes que se requieren (pudiendo generar sobrecarga hídrica), la lentitud de su infusión (problemática en las situaciones de urgencia), las reacciones alérgicas, las lesiones pulmonares relacionadas con la transfusión y las infecciones; por estos motivos su prescripción debe ser precisa y adecuada para las condiciones del paciente^{31, 42, 43}.

Concentrado de complejo de protrombina y factor recombinante VIIa

El CCP y el Factor Recombinante VIIa (rFVIIa) son 2 alternativas al uso del PFC en los pacientes sobreanticoagulados con sangrados mayores y pretenden obviar los inconvenientes que trae consigo el uso del hemoderivado.

El CCP ha demostrado que corrige el INR en forma más efectiva que el PFC dado que es un método más rápido y específico para reemplazar los factores de la coagulación dependientes de la Vitamina K porque tiene más concentración de ellos, además de necesitar menos volumen de infusión y dar un mejor perfil de bioseguridad. Los problemas asociados con su administración son los eventos tromboticos (especialmente cuando hay hepatopatías), la falta de disponibilidad y el desconocimiento en cuanto a su uso^{15, 31, 44, 45}.

Por su lado el rFVIIa aunque no está aprobado en el manejo de la sobreanticoagulación por la falta de estudios metodológicamente válidos, se perfila como una opción en el tratamiento de los sangrados mayores al corregir el INR y disminuir o detener los sangrados en los pacientes con RAM por warfarina^{15, 31, 46, 47}.

Perspectivas

Como medidas específicas para mantener un adecuado control en el uso de los anticoagulantes orales y prevenir sus RAM se ha estudiado el automonitoreo de los pacientes a través de coagulómetros portátiles encontrando que cuando se usan junto con esquemas estandarizados de dosificación de warfarina se mejoran sus niveles de INR manteniéndolos la mayor parte del tiempo dentro de rangos terapéuticos evitando los problemas tromboticos y disminuyendo la mortalidad⁴⁸, sin embargo aún falta demostrar su utilidad en reducir los sangrados⁴⁹.

Otro punto a resaltar en la prevención de las RAM de los cumarínicos es que durante el inicio de la anticoagulación oral hay que reconocer factores que como la hipoalbuminemia, la disminución en la ingesta y absorción de Vitamina K junto con la polifarmacia hacen a los ancianos más susceptibles a la acción de la warfarina, y en últimas a la sobreanticoagulación, por lo que se recomienda que en estos pacientes se usen dosis de inicio menores a 5 mg^{15, 50}.

Asimismo se ha encontrado que en los pacientes anticoagulados hay una ingesta irregular de Vitamina K lo que produce depleciones de sus sitios de almacenamiento; estos efectos tienen una repercusión significativa en la respuesta a la warfarina por lo que en pacientes con INR fluctuantes se recomiendan pequeñas dosis diarias de Vitamina K oral (100 – 200 µg) logrando así más estabilidad en los valores, sin embargo, cuando hay polifarmacia el efecto benéfico es menor^{15, 51, 52}.

Finalmente y mientras se necesite el uso de los Antagonistas de la Vitamina K, los pacientes estarán en riesgo de sufrir las RAM inherentes al empleo de los mismos; por este motivo la prevención hecha en el cuidado ambulatorio y la farmacovigilancia del ámbito hospitalario son elementos importantes para lograr un control más adecuado, disminuir los riesgos de sangrado y, en últimas, mejorar la calidad de vida de los pacientes anticoagulados.

Literatura citada

1. Calis KA, Sidawy EN, Young LR. Clinical Analysis of Adverse Drug Reaction. En: Atkinson AJ, Abernethy DR, Daniel CE, Dedrick RL, Markey SP (eds). Principles of Clinical Pharmacology. 2nd ed. San Diego - California: Academic Press, 2007. p 389 – 402.
2. Tribiño G, Maldonado C, Segura O, Díaz J. Costos directos y aspectos clínicos de las reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna de una institución de tercer nivel de Bogotá. *Biomédica* 2006; 26: 31–41.
3. Schulman S. Care of Patients Receiving Long-Term Anticoagulant Therapy. *N Engl J Med*. 2003; 349: 675-683.
4. Jacobs LG. Warfarin Pharmacology, Clinical Management, and Evaluation of Hemorrhagic Risk for the Elderly. *Cardiol Clin*. 2008; 26: 157 – 167.
5. Wysowski DK, Nourjah P, Swartz I. Bleeding Complications With Warfarin Use. *Arch Intern Med*. 2007; 167: 1414 – 1419.
6. Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet* 2007; 370: 185 – 191.
7. Budnitz DS, Shehab N, Kegler SR, Richards CL. Medication Use Leading to Emergency Department Visits for Adverse Drug Events in Older Adults. *Ann Intern Med*. 2007; 147: 755 – 765.
8. Hafner JW, Belknap SM, Squillante MD, Bucheit KA. Adverse Drug Events in Emergency Department Patients. *Ann Emerg Med*. 2002; 39: 258 – 267.
9. Hohl CM, Dankoff J, Colacone A, Afilalo A. Polypharmacy, Adverse Drug – Related Events, and Potential Adverse Drug Interactions in Elderly Patients Presenting to an Emergency Department. *Ann Emerg Med*. 2001; 38: 666 – 671.
10. Ocampo JM, Chacón JA, Gómez JF, Curcio CL, Tamayo FJ. Reacciones y eventos adversos por medicamentos en ancianos que consultan un servicio de urgencias. *Colomb Med*. 2008; 39: 135 – 146.
11. Machado JE, Moncada JC. Reacciones Adversas Medicamentosas en Pacientes que consultaron a Instituciones Prestadoras de Servicios en Pereira, Colombia. *Rev salud pública (Bogotá)*. 2006; 8: 200 – 208.
12. Budnitz DS, Pollock DA, Mendelsohn AB, Weidenbach KN, McDonald AK, Annest JL. Emergency Department Visits for Outpatient Adverse Drug Events: Demonstration for a National Surveillance System. *Ann Emerg Med*. 2005; 45: 197 – 206.
13. Newman DH, Zhitomirsky I. The Prevalence of Nontherapeutic and Dangerous International Normalized Ratios Among Patients Receiving Warfarin in the Emergency Department. *Ann Emerg Med*. 2006; 48: 182 – 189.
14. Penning-van Beest FJA, van Meegen E, Rosendaal FR, Stricker BHC. Characteristics of anticoagulant therapy and comorbidity related to overanticoagulation. *Thromb Haemost*. 2001; 86: 569 – 574.
15. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists: American College of Chest Physicians Evidence – Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 160 – 198.
16. Pineo GF, Hull RD. Vitamin K Antagonists and Direct Thrombin Inhibitors: Present and Future. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2005; 19: 69 – 85.
17. 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.
18. Hoffman M, Monroe DM. Coagulation 2006: A Modern View of Hemostasis. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2007; 21: 1 – 11.
19. Du Breuil AL, Umland EM. Outpatient Management of Anticoagulation Therapy. *Am Fam Physician*. 2007; 75: 1031 – 1042.
20. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 1095 – 1106.
21. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic Complications of Anticoagulant and Thrombolytic Treatment: American College of Chest Physicians Evidence – Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 257 – 298.
22. Oake N, Jennings A, Forster AJ, Fergusson D, Doucette S, van Walraven C. Anticoagulation intensity and outcomes among patients prescribed oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta – analysis. *CMAJ*. 2008; 179: 235 – 244.
23. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, et al. Comparison of Low-Intensity Warfarin Therapy with Conventional – Intensity Warfarin Therapy for Long – Term Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2003; 349: 631 – 639.
24. Bayliss A, Faber P, Dunning J, Ronald A. What is the optimal level of anticoagulation in adult patients receiving warfarin following implantation of a mechanical prosthetic mitral valve?. *Interact CardioVasc Thorac Surg*. 2007; 6: 390 – 396.
25. Kucher N, Connolly S, Beckman JA, Cheng LH, Tsilimingras KV, Fanikos J, et al. International normalized ratio increase before warfarin – associated hemorrhage: brief and subtle. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 2176 – 2179.
26. Garcia DA, Regan S, Crowther M, Hylek EM. The Risk of Hemorrhage Among Patients With Warfarin – Associated Coagulopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47: 804 – 808.

27. Lindh JD, Holm L, Dahl M, Alfredsson L, Rane A. Incidence and predictors of severe bleeding during warfarin treatment. *J Thromb Thrombolysis*. 2008; 25: 151 – 159.
28. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major Hemorrhage and Tolerability of Warfarin in the First Year of Therapy Among Elderly Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation* 2007; 115: 2689 – 2696.
29. White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse H, Husted S. Comparison of Outcomes Among Patients Randomized to Warfarin Therapy According to Anticoagulant Control. *Arch Intern Med*. 2007; 167: 239 – 245.
30. Delate T, Witt DM, Jones JR, Bhardwaja B, Senser M. Falsely Elevated International Normalized Ratio Values in Patients Undergoing Anticoagulation Therapy: A Descriptive Evaluation. *Chest* 2007; 131: 816 – 822.
31. Dentali F, Ageno W, Crowther M. Treatment of coumarin – associated coagulopathy: a systematic review and proposed treatment algorithms. *J Thromb Haemost*. 2006; 4: 1853 – 1863.
32. Sconce EA, Kamali F. Appraisal of current vitamin K dosing algorithms for the reversal of overanticoagulation with warfarin: the need for a more tailored dosing regimen. *Eur J Haematol*. 2006; 77: 457 – 462.
33. Baglin TP, Keeling DM, Watson HG. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition – 2005 update. *Br J Haematol*. 2006; 132: 277 – 285.
34. Hylek EM, Regan S, Go AS, Hughes RA, Singer DE, Skates SJ. Clinical Predictors of Prolonged Delay in Return of the International Normalized Ratio to within the Therapeutic Range after Excessive Anticoagulation with Warfarin. *Ann Intern Med*. 2001; 135: 393 – 400.
35. DeZee KJ, Shimeall WT, Douglas KM, Shumway NM, O'Malley PG. Treatment of Excessive Anticoagulation With Phytonadione (Vitamin K). A Meta – analysis. *Arch Intern Med*. 2006; 166: 391 – 397.
36. Wilson SE, Watson HG, Crowther MA. Low-dose oral vitamin K therapy for the management of asymptomatic patients with elevated international normalized ratios: a brief review. *CMAJ*. 2004; 170: 821 – 824.
37. Crowther MA, Douketis JD, Schnurr T, Steidl L, Mera V, Ulteriori C, et al. Oral vitamin K lowers the international normalized ratio more rapidly than subcutaneous vitamin K in the treatment of warfarin – associated coagulopathy. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2002; 137: 251 – 254.
38. Watson HG, Baglin T, Laidlaw SL, Makris M, Preston E. A comparison of the efficacy and rate of response to oral and intravenous vitamin K in reversal of over – anticoagulation with warfarin. *Br J Haematol*. 2001; 115: 145 – 149.
39. Baker P, Gleghorn A, Tripp T, Paddon K, Eagleton H, Keeling D. Reversal of asymptomatic over – anticoagulation by orally administered vitamin K. *Br J Haematol*. 2006; 133: 331 – 336.
40. Lubetsky A, Yonath H, Olchovsky D, Loebstein R, Halkin H, Ezra D. Comparison of oral versus intravenous phytonadione (Vitamin K1) in patients with excessive anticoagulation: a prospective randomized controlled study. *Arch Intern Med*. 2003; 163: 2469 – 2473.
41. Shields RC, McBane RD, Kuiper JD, Li H, Heit JA. Efficacy and Safety of Intravenous Phytonadione (Vitamin K1) in Patients on Long – term Oral Anticoagulant Therapy. *Mayo Clin Proc*. 2001; 76: 260 – 266.
42. Stanworth SJ. The Evidence-Based Use of FFP and Cryoprecipitate for Abnormalities of Coagulation Tests and Clinical Coagulopathy. *Hematology, Am Soc Hematol Educ Program*. 2007; 179 – 186.
43. O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, Murphy M, Thomas D, Yates S, et al. BCSH Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol*. 2004; 126: 11 – 28.
44. Leissinger CA, Blatt PM, Hoots WK, Ewenstein B. Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: A review of the literature. *Am J Hematol*. 2008; 83: 137 – 143.
45. Pabinger I, Brenner B, Kalina U, Knaub S, Nagy A, Ostermann H. Prothrombin complex concentrate (Beriplex® P/N) for emergency anticoagulation reversal: a prospective multinational clinical trial. *J Thromb Haemost*. 2008; 6: 622 – 631.
46. Deveras RA, Kessler CM. Reversal of Warfarin – Induced Excessive Anticoagulation with Recombinant Human Factor VIIa Concentrate. *Ann Intern Med*. 2002; 137: 884 – 888.
47. Goodnough LT, Shander AS. Recombinant factor VIIa: safety and efficacy. *Curr Opin Hematol*. 2007; 14: 504 – 509.
48. Franke CA, Dickerson LM, Carek PJ. Improving Anticoagulation Therapy Using Point – of – Care Testing and a Standardized Protocol. *Ann Fam Med*. 2008; 6: s28 – s32.
49. Heneghan C, Alonso – Coello P, Garcia – Alaminos JM, Perera R, Meats E, Glasziou P. Self – monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta – analysis. *Lancet* 2006; 367: 404 – 411.
50. Garcia D, Regan S, Crowther M, Hughes RA, Hylek EM. Warfarin Maintenance Dosing Patterns in Clinical Practice – Implications for Safer Anticoagulation in the Elderly Population. *Chest* 2005; 127: 2049 – 2056.
51. Sconce E, Avery P, Wynne H, Kamali F. Vitamin K supplementation can improve stability of anticoagulation for patients with unexplained variability in response to warfarin. *Blood* 2007; 109: 2419 – 2423.
52. Rombouts EK, Rosendaal FR, van der Meer FJM. Daily vitamin K supplementation improves anticoagulant stability. *J Thromb Haemost*. 2007; 5: 2043 – 2048.