

**ENFERMEDAD TROMBÓLICA**

# **WARFARINA Y SUS INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS DE ATENCIÓN PRIMARIA**

Roberto Enrique López Mata\*

**SUMMARY**

**Patients taking warfarin are at increased risk of bleeding, and this risk increases with product interaction. The author summarizes the available data on product combination, effects and guidelines for management of these cases for primary care.**

**INTRODUCCIÓN**

En la atención primaria se maneja una gran cantidad de consultas de diversa índole, las cuales a este nivel, son para control y prevención de enfermedades. Los medicamentos disponibles en estos centros cubren la mayoría del tratamiento para

estas patologías, pero en ocasiones, el profesional en salud se encuentra con productos inusuales o no prescritos desde el primer nivel de atención, lo cual obliga al profesional a conocer la farmacología e interacciones con las posibles opciones terapéuticas. Es común en este nivel darles control a pacientes con arritmias cardíacas, con historia de trombosis, con Síndrome Antifosfolípido, etc., y que además consultan por sus enfermedades crónicas como la hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 1 y 2, hipercolesterolemia, lumbalgias,

cefaleas, etc. Con ello, se debe prestar especial atención a su tratamiento en común que es la warfarina, el único anticoagulante oral provisto por el estado en nuestro medio. De la vasta farmacología que posee la warfarina, lo que salta a relucir es su estrecho índice terapéutico, lo cual se traduce en que su inadecuada dosificación o interacciones con tratamientos para patologías de la consulta usual, pueden causar un grave daño al paciente que lo toma. Debido a esto, los profesionales en salud deben conocer las contraindicaciones

\* Medicina General.

de los productos convencionales con respecto a tratamientos prescritos en el tercer nivel de atención, en especial la warfarina, ya que un control inadecuado no sólo hace ineficaz la prevención de la enfermedad tromboembólica, sino que puede generar complicaciones graves o mortales.

## DESCRIPCIÓN DE LA FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMICA GENERAL DE LA WARFARINA

En términos generales, pertenece a la clase de anticoagulantes cumarínicos, se une altamente a proteínas (más del 99%), su eliminación y metabolismo depende del citocromo P450. La warfarina posee 2 isómeros, el S (más potente) y el R. El S es metabolizado por la enzima CYP2C9 y el R por el CYP1A2 y CYP3A4.<sup>1,2</sup> La warfarina inhibe la activación de los factores dependientes de la vitamina K, *trombina (II), VII, IX, X, proteína C y proteína S* (anticoagulantes naturales). La activación de los factores necesita una reacción de carboxilación, en donde se necesita a la vitamina K como un co factor. La vitamina K se oxida, pasa a vitamina K epóxido que es inactiva, y luego de la intervención de la vitamina K epóxido reductasa, aparece la

vitamina K reducida, la cual interviene en el proceso de carboxilación.<sup>1,2</sup> La warfarina inhibe a la epóxido reductasa de la vitamina K, por este efecto se interrumpe la interconversión cíclica de la vitamina K, se agotan las reservas de la forma reducida de la enzima y la activación de los factores vitamina K dependientes no se da.<sup>1,2</sup>

Se debe recordar puntualmente que:

- La vida media de eliminación de los factores IIa y Xa es de 48 a 72 hrs, por lo tanto el efecto para el inicio de la terapia se manifiesta hasta tres o cuatro días desde su administración.<sup>1,2</sup>
- Al inicio de la terapia se puede cursar con un estado de hiper coagulabilidad debido a las proteínas C y S, que causan un desbalance entre proteínas pro coagulantes y anticoagulantes por su vida media de eliminación, que ronda entre 8 y 30 hrs. respectivamente.<sup>1,2</sup>
- La warfarina no es el medicamento de elección cuando se necesita de una acción anticoagulante inmediata; en esos casos debe iniciarse el tratamiento con heparina no fraccionada o de bajo peso molecular.<sup>2</sup>
- La warfarina es clase X por clasificación de la FDA, ya que interfiere con la activación de proteínas osteoblásticas que puede resultar en deformaciones del feto. No hay evidencia de que la warfarina interactúe a nivel óseo en pacientes pediátricos o adultos.<sup>2</sup>
- La warfarina no afecta a los factores previamente activados.<sup>2</sup>
- Debido a su estrecho índice terapéutico, es imperativo monitorizar con el INR (índice estandarizado a nivel mundial) y de ser necesario ajustar su dosis. Personas sin ningún tipo de anticoagulación manejan un INR en 1.0, personas con anticoagulación con warfarina, manejan un INR meta de 2.5 y pacientes con válvula protésica mitral o aórtica en 2.5 a 3.5. Según estudios, estos deben ser los niveles de INR óptimos, e INR por debajo o por arriba aumentan el riesgo de sangrado.<sup>3,4</sup>
- =No debe utilizarse warfarina en episodios de sangrado activo.<sup>3,4</sup>
- La dosis inicial es de 5 mg VO cada día, Mantenimiento 2 mg a 10 mg VO. No es recomendable que el paciente tome más de 7.5 mg a 10 mg VO por día.<sup>3,4</sup>
- Un INR mayor a 4, aumenta desproporcionadamente

- el riesgo de sangrado, en especial en el S.N.C. 3,4,5
- Todo paciente que tome warfarina debe vigilar diariamente la posibilidad de sangrado en sus diferentes manifestaciones clínicas, tales como equimosis, epistaxis, sangrado gingival, rectorragia, hemoptisis, hematuria, metrorragias, etc. Además es importante que conozca que algunos síntomas pueden sugerir sangrado, tales como lipotimias, síncope, disnea, melena, etc.<sup>3,4,5</sup>
- Debe suspenderse la warfarina cuatro ó cinco días antes de un procedimiento quirúrgico y en su lugar usar heparina; otra alternativa es disminuir la dosis de warfarina, y realizar la cirugía cuando el INR esté entre 1.3 y 1.5.<sup>4,5</sup>

## PRECAUCIONES E INTERACCIONES CON LA WARFARINA PARA LA ATENCIÓN PRIMARIA

Cualquier clase de medicamento que se prescriba tiene efectos adversos y cuidados especiales, y es deber del profesional explicar ampliamente estos rubros. Pacientes adultos mayores, con problemas mentales/cognitivos o con historia de consumo de alcohol deben tener muy claras las instrucciones de la toma del

anticoagulante. Pacientes que ingieren warfarina se les deben dar cuatro indicaciones principales:

1. Observaciones con dosis, olvido de toma y otros.
  - El tratamiento según la patología, se toma todos los días a la misma hora sin variar la dosis, ya que esta solo puede ser modificada por el médico tratante con mediciones periódicas del INR. Si se olvida una toma, debe reponerse tan pronto como sea posible.
  - Siempre que se consulte con cualquier persona que labore en el área de salud, este debe ser informado por parte del paciente que toma warfarina, así como es deber de los profesionales preguntar mediante la historia clínica.
  - No se le pueden aplicar inyecciones intramusculares.<sup>4,5</sup>
  - No ingerir bebidas alcohólicas, si se hace, no más de dos por día.<sup>4,5</sup>
  - La información correcta acerca del medicamento vuelve al paciente menos ansioso y más anuente a seguir las instrucciones pertinentes.
2. Alimentos interfieren con la terapia anticoagulante.  
Las llamadas legumbres, así como otra serie de alimentos son ricos en vitamina K, lo cual interfiere con la ingesta del medicamento. En nuestro medio algunos de *esos alimentos son: hígado, brócoli, repollo y lechuga, hojas de mostaza, espinacas, aceites vegetales, mango, aceite de pescado, aguacate, toronja, jugo de arándanos (cranberry juice) y té verde*. La recomendación consiste en limitar el consumo de estos alimentos (en aquellas personas que los ingieren con mucha frecuencia), a sólo 2-3 veces por semana, en un máximo de  $\frac{1}{2}$  taza a 1 taza cada día.<sup>4,5</sup>
  3. Medicamentos que interfieren con el tratamiento anticoagulante.  
Una interacción medicamentosa corresponde a una modificación cuantificable, en la magnitud y duración del efecto esperado, provocado bien sea por la administración previa o simultánea de medicamentos, de alimentos, de productos naturales así como a condiciones fisiológicas o patológicas propias del paciente. De la gran gama de tratamientos, los que más traen problemas son los antiinflamatorios y antibióticos, dos de los grupos más usados en atención primaria. Revisar si hay contraindicación en la terapia, nivel de INR y comorbilidades, son puntos clave para prescribir un tratamiento a la persona que ingiera warfarina. Las interacciones entre tratamientos,

citados en la *tabla 1* (ver adelante) se deben a potenciación o antagonismos de las enzimas CYP2C9 para el isómero S y las CYP1A2 - CYP3A4 para el isómero R mediante los siguientes mecanismos:

Aumento del efecto de la warfarina:<sup>5</sup>

- Disminución de su metabolismo (por inhibición de la síntesis o función de las enzimas, ó competición por ellas).
- Desplazamiento de la fijación a proteínas plasmáticas.
- Disminución de la síntesis de factores de la coagulación o aumento del catabolismo de los mismos.
- Interferencia con otros componentes de la hemostasia (plaquetas, fibrinolisis).
- Disminución de la síntesis y/o absorción intestinal de vitamina K, o bien alteración en el metabolismo o distribución de la vitamina.

Reducción del efecto de la warfarina:<sup>5</sup>

- Aumento de su metabolismo por inducción enzimática
- Disminución de la absorción.
- Aumento de la síntesis de factores de la coagulación.

Como se dijo anteriormente, el mayor efecto adverso del medicamento es el sangrado. Un factor de riesgo importante

**Tabla 1. Interacciones Positivas.**

Medicamentos de atención primaria que interactúan de manera significativa por sinergismo, disminuyendo el metabolismo de la warfarina o lo antagonizan.

Ivermectina (VO)	Alopurinol (VO)
Metronidazol (VO, topico)	Tramadol (IM)
Amoxicilina (VO)	Lidocaína (SC)
Bencilpenicilina Sódica (IM)	Dimenhidrinato (VO)
Bencilpenicilina Pótasica (IM)	Carbamazepina (VO)
Ceftriaxone (IM)	Valproato de Sodio (VO)
Claritromicina (VO)	Amiltriptilina (VO)
Doxiciclina (VO)	Fluoxetina (VO)
Trimetroprim -Sulfametoxazol (VO)	Cimetidina (VO)
Ketoconazol (VO)	Esteroides (VO y Topico)
Ácido Acetil Salicílico (VO)	Anticonceptivos orales e IM
Colesteramina (VO)	Levotiroxina (VO)
Gemfibrozil (VO)	Fenitoína (VO)
Lovastatina (VO)	
AINES (Sulindaco, Ibuprofeno, Indometacina)	

\*VO - Vía Oral; IM - Intramuscular

para esto es la interacción medicamentosa debido al desajuste del INR (que se traduce en sobre anticoagulación), en donde estos casos se puede observar un nivel de INR en 4.<sup>5,6</sup> Otros factores que también son de gran influencia en ese sentido son la edad avanzada, cuadro febril, poca ingesta oral, cuadro diarreico reciente y las enfermedades concomitantes (enfermedad hepática). Siempre lo primordial es verificar si existe sangrado activo. **Si no hay evidencia de este**, se debe suspender el fármaco y tratar de restablecer el INR hasta un valor eficaz pero

con bajo riesgo de sangrado.<sup>5,6</sup> En estos casos la conducta no debe ser agresiva. Las medidas correctivas pertinentes se citan a continuación en la *Tabla 1.2*.

Con respecto a la suspensión de la warfarina, esta debe hacerse total y no parcial. Estudios indican que hay más riesgo de sangrado con la suspensión parcial del tratamiento anticoagulante, y es más confuso para el paciente titular las dosis él mismo. 5, 6 En cuanto a los días, INR entre 4.5 a 6, se suspende warfarina por tres días y cuando el INR alcanza su rango terapéutico (tabla 2), se

**Tabla 1.2. Conducta Terapéutica con INR prolongado sin sangrado<sup>5,6</sup>**

INR 4 - 5	INR 5 - 9 (Determinar riesgo de sangrado)	INR > 9 (Determinar riesgo de sangrado)
S/S Warfarina por tres días	S/S Warfarina por tres días	S/S Warfarina por tres días
Determinar Causa	Vitamina K 1 a 2.5mg VO**	Vitamina K 2.5mg - 5mg VO
INR diario hasta adecuado	Medición INR al día siguiente	Medición INR al día siguiente
Reiniciar a dosis menor	Carbamazepina (VO)	

\*S/S - Suspender; \*\* Solo con evidencia de sangrado, si está ausente no se recomienda  
- Chest 2012;141(2)(suppl):e44S-e88S.

**Tabla 2. Rango Meta de INR con terapia anticoagulante**

Condición	INR Meta
Condición	INR Meta
Embolismo Pulmonar (EP)	2.5
Trombosis Venosa Profunda (TVP)	2.5
Recurrencia de EP o TVP cuando no se usa Warfarina	2.5
Recurrencia de EP o TVP cuando se usa Warfarina	3.5
Fibrilación Atrial	2.5
Cardioversión Eléctrica	2.5
Trombofilia Adquirida	2.5
Trombo Mural	2.5
Cardiomiotía	2.5
Válvula Aórtica Mecánica	2.5 a 3.5
Válvula Mitral Mecánica	3.0 a 3.5

Handbook of Oral Anticoagulation, Cap. 3

reinicia la anticoagulación a una dosis mínima y se titula según las subsecuentes mediciones del INR.<sup>5,6</sup> Se debe recordar que **solo se justifica la administración de vitamina K** cuando exista un riesgo alto de sangrado, aunque existen estudios donde se recomienda que pacientes con INR > 10 y **sin evidencia de**

**sangrado**, deben iniciar terapia con Vitamina K.<sup>7,8</sup> La vitamina K no tiene utilidad en el sangrado agudo, debido a que el comienzo de su acción tarda al menos seis horas y el uso de este compuesto dificulta volver a anti coagular posteriormente al paciente.<sup>7,8</sup> En caso de que **se reporte sangrado** debe definirse su causa, su

magnitud y sus implicaciones clínicas. Si se trata de un sangrado leve (hemorragia evidenciada en un sitio de fácil acceso (cutáneo, nasal) que no requiere pruebas adicionales, remisiones o consultas), en un sitio anatómico que no represente una seria amenaza por sus consecuencias, la conducta terapéutica a seguir es:<sup>9,10</sup>

- La atención pre hospitalaria incluye iniciar manejo del ABC (vía aérea, respiración, circulación) y la administración de carbón activado a una dosis de 1 g/kg de peso corporal.
- La suspensión de warfarina
- Administración de 2 o 5 mg de vitamina K por vía oral, intravenosa (inicio de acción más rápido por estas vías) o subcutánea (absorción errática).
- Se evalúa el INR al día siguiente. Cuando el INR alcanza de nuevo su nivel óptimo, se reinicia la anti coagulación a una dosis mínima y se titula según las subsecuentes mediciones del INR.<sup>10</sup>

En los casos severos (sangrado de difícil acceso o que lleva al paciente a paro cardio respiratorio, con la necesidad de intervención quirúrgica inmediata) debe aplicarse una dosis de 10 mg de vitamina K IV cada 12 hrs. y referir prontamente a un servicio

de emergencias hospitalarias, ya que en estos casos esta conducta terapéutica debe acompañarse de la aplicación de factores de la coagulación o de plasma fresco congelado (15 ml/Kg) cuando el sangrado sea severo o potencialmente letal, pues en tales casos es indispensable disminuir el valor de INR a 1.0 tan pronto como sea posible. Esto debido a que se requiere de varias horas para que se pueda activar una cantidad significativa de los factores de la coagulación dependientes de vitamina K.<sup>10,11</sup>

#### 4. Medicamentos que no tienen reacción farmacológica con el tratamiento anticoagulante.

Hay medicamentos que no tienen problema de combinación con la warfarina y estos se citan en la *tabla 3*. No requieren titulación ni suspensión, ni se han registrado aumentos del INR.

Como se indicó anteriormente, ninguno de los medicamentos citados poseen interacciones significativas con la warfarina, excepto el acetaminofén, el cual se ha visto que puede volverse deletéreo cuando la terapia es por más de diez días. El mecanismo de esta interacción (warfarina + acetaminofén) se basa posiblemente en la reacción entre el metabolito tóxico NAPQI y las enzimas del ciclo de la vitamina K, interfiriendo al igual que la warfarina, en la producción

**Tabla 3. Interacciones Negativas o No significativas**

Medicamentos de atención primaria que no interactúan con warfarina.

Albendazole (VO)	Furosemida (VO)
Cloroquina (VO)	Nitroglicerina (VO)
Cefalexina (VO)	Isosorbide Dinitrato (VO)
Neomicina (tópica)	Ac. Fólico (VO)
Nitrofurantoína (VO)	Sulfato Ferroso (VO)
Fenazopiridina (VO)	Colchicina (VO)
Digoxina (VO)	Salbutamol (Susp.)
Enalapril (VO)	Beclometasona (Susp.)
Propanolol (VO)	Teofilina (VO)
Atenolol (VO)	Dextrometorfano (VO)
Amlodipina (VO)	Difenhidramina (VO)
Hidroclorotiazida (VO)	Clorfenamina (VO)
Metildopa (VO)	Hidroxicina (VO)
Ergotamina (VO)	Imipramina (VO)
Clonazepam (VO)	Famotidina (VO)
Loperamida (VO)	Metoclopramida (VO)
Hipoglicemiantes Orales e Insulina (SC)	Ac. Ascorbico (VO)
Piridoxina (VO)	Tiamina (VO)
Preparaciones Dermatológicas	Preparaciones oftálmicas
**Acetaminofén (VO)	

\*VO - Vía Oral; SC - Subtáneo; Susp. - Suspensión

\*\*(Interacción tiempo dependiente)

de los factores de la coagulación dependientes de vitamina K. La evidencia establece que esta interacción se presenta a altas dosis de acetaminofén o por su uso prolongado.<sup>10,11</sup> En este sentido, el uso de acetaminofén en la terapia anticoagulante con warfarina, según el nivel de relevancia clínica, debe hacerse bajo una estricta monitorización del INR, además, para disminuir el riesgo de sangrado, en los casos en los que se requiera, se recomienda

utilizar una dosis menor a 2 g al día por tres a cuatro días como máximo de acetaminofén.<sup>10,11</sup>

## NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES Y SUS INTERACCIONES EN LA ATENCIÓN PRIMARIA

Existen pacientes que llevan un control de sus patologías por el estado, así como también por

parte de consulta privada. Para patologías como prevención de ictus con fibrilación atrial o embolia sistémica, las opciones orales aparte de la warfarina son el *dabigatrán* (inhibición competitiva de la trombina), *rivaroxaban*, *edoxaban* y el *apixaban* (inhibición del factor Xa).<sup>12,13</sup> Las interacciones descritas para productos de atención primaria están citados en la *tabla 4* a continuación:

## CONCLUSIONES

La warfarina es un medicamento de gran uso terapéutico, que tiene un papel fundamental en el manejo de patologías potencialmente serias como lo son la fibrilación atrial, el trombo embolismo pulmonar, uso de prótesis mecánicas cardíacas, etc. Sus características farmacocinéticas, su estrecho índice terapéutico y sus múltiples interacciones

integradas en su quehacer diario, máxime si el control clínico y la dosificación se realizan a este nivel. Antes de prescribir un medicamento a un paciente tratado con warfarina, debe cuestionarse muy seriamente la necesidad de usar ese otro compuesto, revisar si ocurre interacción, buscar si otro medicamento de su misma clase es de mejor elección, y tomar las precauciones necesarias con respecto a la dosis y a la medición del INR en caso de riesgo o aparición de sangrado. El artículo se limita a un grupo selecto de medicamentos, los cuales son un espectro mínimo de las muchas interacciones que posee la warfarina. De ahí se resalta la importancia del conocimiento de la farmacología de los productos a este nivel, así como también medicamentos no usuales (Lexapro, Crestor, Nexium, etc.) que suelen tomar los pacientes por consulta privada y de sus interacciones, no solo con warfarina, sino entre ellos mismos también. Debe tener importante consideración el no sistematizar la consulta usual por las patologías usuales, ya que al hacerlo se obvian aspectos esenciales del tratamiento de primer nivel del paciente. Importancia también en la historia clínica de ese paciente, porque toma el medicamento, hace cuento lo toma, toma otros medicamentos, como es la nutrición diaria, síntomas o

**Tabla 4. Interacciones con Nuevos Anticoagulantes Orales**

<b>Carbamazepina (VO)</b>	<b>AINES (Sulindaco, Ibuprofeno, Indometacina)</b>
<b>Fenitoína (VO)</b>	<b>Ácido Acetil Salicílico (VO)</b>
<b>Ketoconazol (VO)</b>	<b>Clarithromicina (VO) - Solo el Rivaroxaban</b>

Acerca de estos tratamientos, los últimos estudios comparativos demuestran una eficacia de anti coagulación igual o superior con respecto a la warfarina en eventos como fibrilación atrial y trombosis venosa profunda, en donde también se reportan casos de menos eventos de sangrado.<sup>14,15</sup> Del manejo de la posible interacción, se verifica si existe o no el riesgo de sangrado, se suspende el tratamiento en su totalidad por tres días y se realizan mediciones del INR hasta que alcance su nivel óptimo. Una vez alcanzado, se re inicia la anti coagulación desde la menor dosis hasta la dosis convencional del paciente.<sup>16</sup>

medicamentosas hacen ver la necesidad de conocer todos sus aspectos, ya que a pesar de que es un medicamento indicado por especialista, es la atención primaria la que da seguimiento a estos pacientes de muchas formas. El mejor modo de evitar las complicaciones de la warfarina es la comprensión clara, por parte del paciente, de los riesgos que conlleva el poco o excesivo efecto de anti coagulación y las frecuentes interacciones. Tanto el médico como la enfermera de Atención Primaria están en una privilegiada posición para realizar esta función educadora al paciente anti coagulado, junto con otras tareas de educación sanitaria ya

molestias que se presenta cuando toma el medicamento son algunas de las preguntas que deben incluirse en la anamnesis para dar un mejor atención y no incurrir en fallas que pueden causar un desenlace fatal hacia el usuario de los servicios de salud.

## RESUMEN

Pacientes que toman warfarina tienen un riesgo aumentado de sangrado, este riesgo incrementa con la interacción medicamentosa. El autor resume la información disponible acerca de combinaciones entre productos, sus efectos y guías para el manejo y vigilancia de estos casos para la atención primaria.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Basters, Susan M.; Katzung, Bertram G, Trevor, Arthur J; Katzung & Trevor's Pharmacology, 10ma Edición, McGraw-Hill Professional, Sección VI, Capítulo 34, Inciso E.
2. Blumenthal, Keith; Brunton, Laurence; Buxton Lain; Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics, 11va Edición, McGraw-Hill Professional, 2008,
3. Chantsila, Eduard ; YH Lip, Gregory; Handbook of Oral Anticoagulation, 2da Edición, Springer Healthcare, 2013, Capítulo 7, Capítulo 3 - págs. 33 a 37, Capítulo 4 - págs. 43 a 44.
4. Colebrook, Anne; Schulman, Sam; et al., Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence based Management of Anticoagulant Therapy guidelines, CHEST 2012, 141;2.
5. Crowther M., Gallus AS, Hylek EM, Palareti G., Wittkowsky A.; Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence based clinical practice guidelines. CHEST 2012; 141 (2) (suppl) :e44S-e88S.
6. Dolor, Rowena; Jacobson, Alan, Matchar, David B.; et al., Effect of Home Testing of International Normalized Ratio on Clinical Events, N Eng J Med 2010, 363;17.
7. Eldridge, Noel; Meterskey, Mark L.; Wang Yun; et al., National Trends in Patient Safety For Four Common Conditions, 2005–2011, N Eng J Med 2014, 370;4.
8. French Benjamin; Kasner, Scott E.; Kimmel, Stephen E.; et al., A Pharmacogenetic versus a Clinical Algorithm for Warfarin Dosing, N Eng J Med 2013, 369;24.
9. Garg, Daniel S.; Lovegrove Maribeth C.; et al. Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older Americans, N Eng J Med 2011, 365;21.
10. International Warfarin Pharmacogenetics Consortium, Estimation of the Warfarin Dose with Clinical and Pharmacogenetic Data, N Eng J Med 2009, 370;753.
11. Kamath, Patrick; Robert D. McBane, Management of Antithrombotic Therapy in Patients Undergoing Invasive Procedures, N Eng J Med 2013, 368;22.
12. Mahaffey, Kenneth; Manesh R.Patel; et al., Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation, N Eng J Med 2011, 365;10.
13. Murray, J.V. Murray; et al., Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation, N Eng J Med 2011, 365;11.
14. Ruff, Christian T.; et al., Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation, N Eng J Med 2013, 369;22.
15. Schellong, Sebastian; Schulman, Sam; et al., Extended Use of Dabigatran, Warfarin,or Placebo in Venous Thromboembolism, N Eng J Med 2013, 368;8.
16. Schwarz, Ute I.; Yuki, Bradford; et al., Genetic Determinants of Response to Warfarin during Initial Anticoagulation, N Eng J Med 2008, 358;10.