

Uso de warfarina y bajo rango de INR en la prevención de trombosis venosa recurrente.

Jesús Quintero, Enrique Torres, María Diez-Ezward, Melvis Arteaga-Vizcaíno, Gilberto Vizcaíno, Mario León, Zulay Rodríguez y Nelson Fernández.

Instituto de Investigaciones Clínicas “Dr. Américo Negrette”, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. Maracaibo, República Bolivariana de Venezuela.

Palabras clave: trombosis venosa, terapia anticoagulante oral, bajo rango de INR.

Resumen. El objetivo de este trabajo fue determinar la efectividad de un rango de la Razón Normalizada Internacional (INR) entre 1,5 y 1,9 en la prevención de la recurrencia de trombosis venosa y de las complicaciones hemorrágicas asociadas al uso de warfarina. Entre enero del 2006 y noviembre del 2009, se estudiaron 39 pacientes, con edades entre 10 y 78 años y diagnóstico de trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar que recibieron warfarina al menos durante 6 meses. Los sujetos fueron separados aleatoriamente en dos grupos: a 20 pacientes se le ajustó la dosis para mantener el INR entre 1,5 y 1,9 y a 19 pacientes se les mantuvo el INR entre 2 y 3. A cada individuo se le cuantificó la actividad plasmática de los factores II, VII, IX y X a la primera y entre la cuarta y quinta semanas, luego de estabilizado el INR. En ambos grupos, la actividad de los factores se encontró por debajo del valor normal con diferencia significativa entre los grupos ($p < 0,05$). No se detectó recurrencia de trombosis durante el seguimiento. Solo se presentaron manifestaciones hemorrágicas menores en un sujeto con INR entre 1,5 y 1,9 y en cuatro del otro grupo ($p = \text{NS}$). Los resultados del presente trabajo sugieren que un rango de INR entre 1,5 y 1,9, provee un esquema de anticoagulación eficaz para la prevención de recurrencia de trombosis venosa con menor frecuencia de hemorragias. Sin embargo, es necesario seguir incorporando más individuos en el estudio para obtener mayor certeza en el análisis de estos resultados.

Use of warfarin and low range INR in the prevention of recurrent venous thrombosis.*Invest Clin 2011; 52(3): 230 - 238***Key words:** venous thrombosis, oral anticoagulant therapy, low range of INR.

Abstract. The object of this work was to determine the efficacy of a low range International Normalized Ratio (INR) between 1.5 and 1.9, in preventing recurrent venous thrombosis and the hemorrhagic manifestations that can complicate anticoagulation with warfarin. Thirty nine patients, 10 to 78 years of age were studied between January 2006 and November 2009. All of them had been treated with warfarin, for at least 6 months, due to deep venous thrombosis or pulmonary embolism. The subjects were separated, at random, into two groups. In group A (20 patients), the doses of warfarin were adjusted until the INR was stabilized between 1.5 and 1.9; in group B, the INR was maintained between 2 and 3. The coagulant activities of plasma factors II, VII, IX and X were determined in a week and between the fourth and fifth weeks, after stabilization of the INR. Plasma activities of the coagulation factors assayed were abnormally low in both groups, in the two opportunities they were determined, although significantly lower in group B ($p < 0.05$). No thromboembolic episodes occurred during the study, in any of the patients. One of the patients from group A and four from group B, presented minor hemorrhagic manifestations (p N.S.) The above results suggest that a range on INR lower than 2, could be sufficient to prevent recurrent thrombotic episodes while diminishing the frequency of hemorrhagic complications associated with the use of warfarin. However, it is necessary to continue incorporating more individuals in the study to obtain greater certainty in the analysis of these results.

Recibido: 23-02-2011. Aceptado: 09-06-2011

INTRODUCCIÓN

La incidencia anual de tromboembolismo venoso (TEV) a nivel mundial es aproximadamente de 117 casos por cada 100.000 habitantes en la población general y se observa un incremento de esta frecuencia a medida que avanza la edad, especialmente en personas mayores de 65 años (1,2). La trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP) conforman las dos principales formas del TEV. La complicación aguda más temida del TEV es el EP y entre las complicaciones a largo plazo se

destacan el TEV recurrente y el síndrome posttrombótico (3, 4).

Para minimizar el riesgo de sufrir alguna de estas complicaciones, es crucial realizar un diagnóstico correcto y una terapia oportuna. La misma incluye un curso corto de heparina (5-10 días) seguido de warfarina durante 3 a 6 meses o más, y el ajuste de la dosis de esta última, para lograr mantener la Razón Normalizada Internacional (INR) entre 2 y 3 (5-7). Este esquema de anticoagulación ha demostrado ser eficiente en la prevención de TEV recurrente a largo plazo (8, 9), sin embargo, el riesgo de

presentar complicaciones hemorrágicas es alto. Al respecto, se ha descrito que la frecuencia anual de hemorragias mayores, cuando se utiliza este método, se ubica entre 3 y 9% (10-12). Por esta razón, ha surgido la posibilidad de utilizar un rango inferior de INR, que disminuya la frecuencia de complicaciones hemorrágicas, pero que al mismo tiempo sea efectivo en la prevención del TEV recurrente, para aportar de esta manera una mejor relación beneficio/riesgo para los pacientes. Sin embargo, no existen evidencias concluyentes que permitan demostrar que la disminución del rango establecido de INR pueda ser una conducta tan segura como el esquema tradicional de mantener el INR entre 2 y 3, para evitar las recaídas en pacientes que reciben terapia con anticoagulantes orales (TAO). La eficacia de esta nueva forma de anticoagulación conocida como de baja intensidad o mini-intensidad, que consiste en administrar dosis bajas de warfarina para ajustar el INR entre 1,5 y 1,9, ha sido examinada en 2 grandes estudios recientes, con resultados contradictorios.

El estudio PREVENT (Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism) (13), logró demostrar que la terapia de baja intensidad a largo plazo es un método efectivo para reducir el riesgo de recurrencia de tromboembolismo. Sin embargo, en el estudio ELATE (Extended Low-Intensity Anticoagulation for Thromboembolism) (14), la tasa de recurrencia de trombosis fue mayor en el grupo de INR entre 1,5 y 1,9 al compararse con el esquema convencional de INR entre 2 y 3, mientras que la incidencia de complicaciones hemorrágicas fue similar.

En vista de los resultados contradictorios de los anteriores estudios, los objetivos de este trabajo fueron determinar la efectividad de un rango de INR entre 1,5 y 1,9 en el control de la terapia con warfarina, para la prevención de la recurrencia de TEV así

como de las manifestaciones hemorrágicas asociadas a la misma, y estudiar el grado de inhibición de los factores vitamina K dependientes (VKD) al administrar dosis bajas de warfarina.

PACIENTES Y MÉTODO

Se estudiaron 19 pacientes del sexo femenino (48,8%) y 20 del masculino (51,2%) con edades comprendidas entre los 10 y 78 años y con diagnóstico de TEV de cualquier etiología, documentado por ultrasonografía (Eco-doppler) en el caso de las TVP y cinti-lograma de perfusión-ventilación pulmonar, angiografía o tomografía computada para el EP. Solo dos sujetos presentaron EP, mientras que el resto de los pacientes fue incorporado al estudio con diagnóstico de TVP en miembros inferiores. Estos pacientes asistieron a la consulta de control de INR de la Sección de Investigaciones Hematológicas del Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, referidos de varios centros hospitalarios de la región, desde enero del 2006 hasta noviembre del 2009. Todos los pacientes estaban recibiendo warfarina sódica (Coumadin® o Anasmol®), cuando fueron referidos y se les continuó la terapia al menos durante 6 meses y cinco de estos lo hacen indefinidamente, debido a que habían presentado 2 o más trombosis para el momento que fueron incorporados al estudio. Se excluyeron aquellos individuos con historia previa de hemorragias y los que recibían otras drogas antitrombóticas.

A cada individuo se le informó sobre el estudio y luego que se obtuvo su consentimiento por escrito para ser incorporado en el mismo, se procedió a extraer una muestra de sangre venosa (4,5 mL) con la técnica de doble inyectora de plástico y se colocó en un tubo de polipropileno, que contenía 0,5 mL de citrato de sodio al 3,8% para una proporción de 9:1. La sangre citra-

tada se procesó en el laboratorio de la Sección de Investigaciones Hematológicas del Instituto de Investigaciones Clínicas, en un lapso no mayor de 3 horas, luego de ser extraída. Se centrifugó a 2.500 g durante 20 minutos a 4°C, para obtener plasma pobre en plaquetas, el cual se separó en varias alícuotas y una de ellas se utilizó para realizar inmediatamente el Tiempo de Protrombina/INR, mientras que el resto se guardó a -70°C para la cuantificación posterior de los factores VKD.

Durante la terapia, los sujetos fueron sometidos a un estricto seguimiento clínico y de laboratorio, para identificar la aparición de hemorragias y la recurrencia de trombosis, incluyendo el estudio de ultrasonografía (Eco-doppler) o cintilograma de perfusión-ventilación pulmonar en los casos sospechosos, durante el tiempo que duró la terapia con warfarina. Las hemorragias se clasificaron como mayores si ameritaron hospitalización y/o transfusiones de plasma fresco y menores cuando fueron revertidas solamente con la administración de vitamina K, disminución de la dosis de warfarina o suspensión temporal de la misma.

Los individuos seleccionados se asignaron aleatoriamente a dos grupos. A un grupo de 20 sujetos se le individualizó la dosis para mantener el INR entre 1,5 y 1,9, mientras que al otro grupo de 19 individuos, se le ajustó la dosis para mantener un INR entre 2 y 3. Se realizaron las mediciones de INR periódicamente cuantas veces fueron necesarias, con el objeto de mantenerlo dentro del rango requerido para cada grupo de estudio. De los 5 individuos que recibían terapia indefinida, 3 formaron parte del grupo de INR entre 1,5 y 1,9. A este grupo también fue asignado uno de los pacientes con EP y previamente había recibido tratamiento con heparina durante 10 días y warfarina con dosis necesarias para ajustar el

INR entre 2 y 3, durante un mes aproximadamente.

La cuantificación de la actividad de los factores VKD (II, VII, IX, X) se realizó a la primera semana, luego de haber logrado estabilizar el INR dentro del rango perteneciente a cada grupo y posteriormente entre la 4 y 5 semanas. Para ello, se tomaron muestras de sangre venosa siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente.

Todas las pruebas de coagulación se realizaron en un coagulómetro modelo CL 4 Behnk Elektronik (Alemania). El TP se determinó con un preparado comercial de tromboplastina (Thromborel S) con un ISI de 1,07 (Dade Behring Marburg GmbH, Marburg, Alemania) y fue expresado como valor de INR (15). La actividad biológica del factor II (16), factor VII (17), factor IX (18) y factor X (19), se determinó mediante la utilización de plasmas comerciales deficientes en cada factor específico (Dade Behrin Marburg GmbH, Marburg, Alemania). La curva estándar se realizó con diferentes diluciones de una mezcla de plasma obtenido de 20 donantes voluntarios de sangre aparentemente sanos. Se consideró el rango normal para cada factor entre 0,70 y 0,120 U/mL.

Los resultados se expresaron como media \pm desviación estándar y en porcentajes. La normalidad de los datos y la igualdad de las variancias fueron estimadas con las pruebas de Shapiro-Wilk y de Levene, respectivamente. Las medias se compararon a través de la prueba t de Student para muestras independientes y muestras relacionadas. Para el análisis de correlación bivariada se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson. Las frecuencias fueron analizadas con el estadístico Exacto de Fischer. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Para ello, se empleó la versión 11,0 del SPSS (SPSS Inc. Chicago, Illinois, Estados Unidos).

RESULTADOS

Las características de la población estudiada, se muestran en la Tabla I. No hubo diferencia significativa en la edad y sexo entre los dos grupos de pacientes. La dosis administrada de warfarina fue discretamente mayor en el grupo que fue controlado con el esquema convencional, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La media y desviación estándar de la duración de la terapia en meses fue $8,4 \pm 6,11$ para el grupo de INR de 1,5-1,9 y $7,6 \pm 4,9$ para el grupo de INR de 2-3, rangos de 6-28 y 6-23, respectivamente.

En la Tabla II, se muestran los valores de las medias y la desviación estándar de la actividad plasmática de los factores VKD en los individuos estudiados. Puede apreciarse que en ambos grupos, estos se hallaron por debajo del rango normal, con un descenso más pronunciado en el grupo que mantuvo el rango de INR entre 2 y 3. Hubo diferencia estadística significativa entre ambos grupos en todos los factores estudiados y la mayor diferencia se observó en el factor IX a la primera semana de haberse estabilizado el INR y en el factor II, entre la 4ta y 5ta semana ($p < 0,001$). El factor X mostró el nivel más bajo en ambos grupos, tanto en la

TABLA I
CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES TRATADOS CON WARFARINA

Característica	Rango de INR		p
	1,5-1,9 (20)	2-3 (19)	
Edad (años)	$34,2 \pm 15$	41 ± 20	NS
Sexo			
M	(10)	(10)	NS
F	(10)	(9)	
INR	$1,6 \pm 0,1$	$2,3 \pm 0,5$	
Dosis (mg)	$4 \pm 1,8$	$5 \pm 2,5$	NS
Duración de la terapia (meses)	$8,4 \pm 6,11$	$7,6 \pm 4,9$	NS

Los valores se expresan en media \pm desviación estándar. Los números entre paréntesis representan los casos. NS: No significativo.

TABLA II
ACTIVIDAD PLASMÁTICA DE LOS FACTORES II, VII, IX Y X EN PACIENTES TRATADOS CON WARFARINA EN LA PRIMERA Y EN LA CUARTA O QUINTA SEMANAS DESPUÉS DE ALCANZAR EL RANGO DE INR DESEADO

Rango de INR	1 semana				4-5 semanas				p
	FII (U/mL)	FVII (U/mL)	FIX (U/mL)	FX (U/mL)	FII (U/mL)	FVII (U/mL)	FIX (U/mL)	FX (U/mL)	
1,5-1,9 (20)	$0,52 \pm 0,14$	$0,32 \pm 0,10$	$0,35 \pm 0,17$	$0,22 \pm 0,13$	$0,55 \pm 0,13$	$0,39 \pm 0,13$	$0,28 \pm 0,14$	$0,27 \pm 0,15$	NS
2,0-3,0 (19)	$0,37 \pm 0,09$	$0,21 \pm 0,11$	$0,19 \pm 0,13$	$0,13 \pm 0,05$	$0,36 \pm 0,08$	$0,26 \pm 0,07$	$0,15 \pm 0,12$	$0,14 \pm 0,06$	NS
p	<0,01	<0,01	<0,001	<0,01	<0,001	<0,01	<0,01	<0,01	

Los resultados se expresan como media \pm desviación estándar. Los números entre paréntesis representan los casos. NS: No significativo.

primera como en la segunda evaluación. La actividad de los factores estudiados no mostró diferencias significativas entre la primera semana y la cuarta o quinta semanas, luego de haberse estabilizado el INR.

Las manifestaciones hemorrágicas se presentaron en un individuo con INR entre 1,5 a 1,9 y en cuatro pacientes del otro grupo, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Todos los eventos hemorrágicos fueron clasificados como menores.

No hubo correlación significativa entre la dosis de warfarina recibida con el valor de INR, los niveles de los factores de la coagulación ni con la edad. Tampoco hubo correlación entre la edad de los pacientes y la actividad de los factores.

DISCUSIÓN

En la presente investigación se observó que todos los pacientes tratados con warfarina presentaron disminución de la actividad plasmática de los factores de coagulación VKD, sin embargo, el descenso menos pronunciado, como era de esperar, ocurrió en el grupo con rango de INR entre 1,5 y 1,9 con diferencia estadísticamente significativa al compararse con el grupo de INR entre 2 y 3. La inhibición de los factores de coagulación VKD, con dosis bajas de warfarina, ha sido demostrada con anterioridad por otros autores. Poller y col. (20), hallaron que en individuos aparentemente sanos ocurre una disminución significativa de la actividad del factor VII a las 12 semanas de iniciada la terapia con bajas dosis de warfarina (1 mg/día). Así mismo, el efecto de estas dosis sobre otros marcadores de la coagulación, como el fragmento 1+2 de la Protrombina, ha sido descrito por Millenson y col. (21). Estos autores, observaron un descenso de 49% en los valores plasmáticos de este marcador, después de la administración de dosis bajas de warfarina para man-

tener el INR entre 1,3 y 1,6 a 20 sujetos con antecedentes de enfermedad cerebral isquémica. En este estudio, las dosis bajas de warfarina que recibieron los pacientes con INR entre 1,5 y 1,9 fueron suficientes para lograr la inhibición de todos los factores VKD.

Un aspecto importante de la presente investigación, fue la cuantificación de los factores en dos oportunidades con un intervalo de 4 a 5 semanas, luego de haberse alcanzado el INR deseado. Esto permitió demostrar que la inhibición lograda se mantuvo constante durante dicho período de tiempo, a pesar de la gran cantidad de factores que pueden modificar la respuesta a la warfarina, como la edad, la dieta, los factores genéticos, y las interacciones medicamentosas, entre otros (22-24).

La ausencia de TEV recurrente durante el seguimiento de todos los pacientes estudiados fue el resultado más importante de esta investigación, hallazgo que podría apoyar la hipótesis de que un esquema de anticoagulación basado en un INR entre 1,5 y 1,9, es eficaz en la prevención de esta patología. Los dos principales estudios que han abordado la anticoagulación a largo plazo con warfarina con esquemas de mini-intensidad, han arrojado resultados contradictorios. En el estudio PREVENT (13) los sujetos que recibieron placebo tuvieron mayor tasa de trombosis recurrente que aquellos que recibieron warfarina en esquema de baja intensidad (7,2/100 paciente/año y 2,6/100 paciente/año, respectivamente). Las tasas de sangrado en ambos grupos no difirieron significativamente. Aunque el estudio PREVENT no comparó los dos esquemas de anticoagulación, logró demostrar que la terapia de baja intensidad es un método efectivo para reducir el riesgo de recurrencia de TEV en aquellos individuos que ya hubiesen padecido previamente de esta complicación. Por el contrario, en el estudio ELATE (14) los pacientes con un

INR entre 1,5 y 1,9 tuvieron una mayor tasa de recurrencia de trombosis (1,9 /100 paciente/año) que los sujetos con INR de 2,5 (0,7/100 paciente/año) (RR, 2,8; IC: 1,1 a 7,0, 95%). Mientras que la diferencia en la recurrencia de trombosis fue significativa, la tasa de complicaciones hemorrágicas fue similar. El presente estudio, difiere de los dos mencionados anteriormente, en dos aspectos fundamentales. En primer lugar, todos los pacientes asignados tanto al estudio PREVENT como al ELATE habían recibido al menos 3 meses de anticoagulación con el esquema convencional, mientras que en esta investigación, todos los individuos asignados al grupo de INR entre 1,5 y 1,9 recibieron bajas dosis de warfarina para mantenerlo en ese rango, desde el mismo momento que presentaron la trombosis o desde que fueron incorporados al estudio. En segundo lugar, a cada paciente se le realizó además del seguimiento clínico, la cuantificación de la actividad plasmática de los factores VKD, para determinar la relación del valor del INR con la inhibición de cada factor.

Aunque los presentes resultados sugieren que el esquema de anticoagulación con INR entre 1,5 y 1,9 podría ser usado desde el mismo momento de la aparición de la trombosis, es muy probable que no todos los individuos puedan beneficiarse de un esquema de anticoagulación oral tipo mini-intensidad. Por ejemplo, los pacientes que tengan factores de riesgo hereditarios, tales como: Deficiencia de Antitrombina III, deficiencia de Proteína C o Proteína S, presencia del Factor V Leiden y o del gen de la Protrombina G20210A o factores de riesgo adquiridos como el Síndrome Antifosfolípido, entre otros, podrían requerir de un esquema convencional y aún dosis más altas para evitar las trombosis. Por otra parte, sujetos en quienes se demuestre que la trombosis sea debida a un factor transitorio y controlable, podrían recibir bajas dosis de

warfarina con poco o ningún riesgo de presentar nuevamente un TEV. De igual modo, aquellos individuos que reciben terapia de manera indefinida, podrían beneficiarse de un esquema de anticoagulación, que como ventaja ofrezca además de una baja tasa de hemorragias, un menor costo. En otras palabras, la estratificación del riesgo individual podría ayudar a seleccionar el mejor esquema de anticoagulación para cada paciente.

Por otra parte, no solo debe considerarse el riesgo de trombosis a la hora de seleccionar un esquema de anticoagulación, sino también el riesgo individual de presentar hemorragias, que es la complicación más frecuente de esta terapia y cuando se presenta, hace inevitable la modificación de la TAO. El hallazgo de mayor cantidad de eventos hemorrágicos en los individuos asignados al grupo de terapia convencional, aunque sin diferencia estadística significativa, merece ser destacado por su importancia. Similares resultados se obtuvieron en el estudio ELATE (14), debido a que en éste no hubo diferencias significativas en las tasas de sangrado al comparar ambas formas de tratamiento. Las concentraciones plasmáticas extremadamente bajas de los factores IX y X que se encontraron en los sujetos del grupo de INR entre 2 y 3, podría ser la causa de la mayor frecuencia de hemorragias observadas en ellos. La inhibición acentuada de estos factores, pudo conducir a un estado de hipocoagulabilidad mayor del esperado y en consecuencia originar las complicaciones hemorrágicas. Todas las hemorragias que presentaron los pacientes fueron clasificadas como menores y la frecuencia de este tipo de complicación en el esquema de anticoagulación convencional, fue mayor a la reportada por otros investigadores (25, 26). Sin embargo, estas tasas son muy variables, ya que dependen en gran medida de las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes estudiados.

Está claro que entre mayor sea el rango de INR utilizado, mayor es el riesgo de presentar un evento hemorrágico. En contraste, el uso de dosis bajas de warfarina (para mantener un INR por debajo de 2), conlleva un menor riesgo de hemorragia, lo cual es especialmente útil en los casos donde está indicada una terapia a largo plazo y además, como beneficio adicional, podría no ser necesario un control clínico y de laboratorio tan riguroso.

En conclusión, los resultados de esta investigación sugieren que un rango de INR entre 1,5 y 1,9 podría ser suficiente para inhibir adecuadamente los factores de la coagulación VKD y de esta manera proveer un esquema de anticoagulación seguro y eficaz en la prevención del TEV recurrente y de las complicaciones hemorrágicas asociadas a la terapia con warfarina, especialmente en pacientes con alto riesgo de TEV recurrente y/o de hemorragias. Sin embargo, es importante conocer la evolución a largo plazo de estos pacientes y al mismo tiempo, ir incorporando más individuos a este estudio para poder realizar con mayor certeza el análisis e interpretación de los presentes resultados.

AGRADECIMIENTO

Este trabajo fue realizado con financiamiento del Consejo de Desarrollo Científico Humanístico y Tecnológico de la Universidad del Zulia (CONDES) a través del proyecto N° CC-0231-05.

REFERENCIAS

1. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25 year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158:585-593.
2. Kniffin WD, Baron JA, Barret J. The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. *Arch Intern Med* 1994; 154: 861-866.
3. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, Matteo Iotti M, Tormene D, Simioni P, Pagnan A. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica* 2007; 92: 199-205.
4. Ginsberg JS, Hirsh J, Julian J, Vander LaandeVries M, Magier D, MacKinnon B, Gent M. Prevention and treatment of postphlebotic syndrome: results of a 3-part study. *Arch Intern Med* 2001; 161:2105-2109.
5. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, Morris TA, Samama M, Tapson V, Weg JG. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2001; 119: 176S-193S.
6. Prins MH, Hutten BA, Koopman MM, Büller HR. Long-term treatment of venous thromboembolic disease. *Thromb Haemost* 1999; 82:892-898.
7. Davidson JF, Colvin BT, Barrowcliffe TW, Kernoff PBA, Machin SJ, Poller L, Preston FE, Walker ID, Mibashan RS, Shinton NK. Guidelines on oral anticoagulation. *J Clin Pathol* 1990; 143:177-183.
8. Agnelli G, Prandoni P, Santamaría M, Bagatella P, Bazzan M, Moia M, Guazzaloca G, Bertoldi A, Tomasi C, Scannapieco G, Ageno W. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. *N England J Med* 2001; 345:165-169.
9. Schulman S, Granquist S, Hollmström M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P, Eklund S, Nordlander S, Lärffars G, Leijb B, Linder O, Loogna E, Walter H, Viering S, Hjorth M, Boberg J, and the Duration of Anticoagulation Trial Study Group. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. *N England J Med* 1997; 336: 393-398.
10. Linkins LA, Choi PT, Dacketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking

- oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139:893-900.
11. **Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, McDonnell MB, Henikoff JG, White RH.** The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. *Ann Intern Med* 1996; 124:970-979.
 12. **McMahan DA, Smith DM, Carey MA, Zhou XH.** Risk of major hemorrhage for out-patients treated with warfarin. *J Gen Intern Med* 1998; 13:311-316.
 13. **Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR, Cushman M, Moll S, Kessler CM, Elliott CG, Paulson R, Wong T, Bauer KA, Schwartz BA, Miletich JP, Bounameaux H, Glynn RJ, PREVENT Investigators.** Long-term, Low-Intensity Warfarin Therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N England J Med* 2003; 348(15):1.425-1.434.
 14. **Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, MacKinnon B, Weitz JI, Crowther MA, Dolan S, Turpie AG, Geerts W, Solymoss S, van Nguyen P, Demers C, Kahn SR, Kassis J, Rodger M, Hambleton J, Gent M, Extended Low-Intensity Anticoagulation for Thrombo-Embolic Investigators.** Comparison of low-intensity Warfarin therapy with conventional-intensity Warfarin therapy for long- term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N England J Med* 2003; 349:631-639.
 15. **Van der Besselaar A.** The significance of the international normalized ratio (INR) for oral anticoagulant therapy. *JIFC* 1991; 3:146-153.
 16. **Owen P.** A quantitative one stage method for the assay of prothrombin. *Scand J Lab* 1949; 1:81.
 17. **Nemerson Y, Clyne L.** An assay for coagulation factor VII-depleted bovine plasma. *J Lab Clin Med* 1974; 83:301-303.
 18. **Rapaport S, Schiefman S, Path M, Warea G.** A simple specific one stage assay for plasma thromboplastin antecedent (PTA) activity. *J Lab Clin Med* 1961; 51:771-80.
 19. **Hougie C.** Effect of Russell's viper venom on Stuart clotting defect. *Proc Soc Exp Biol Med* 1976; 93:570.
 20. **Poller L, MacCallum PK, Thomson JM, Kerns W.** Reduction of factor VII coagulant activity (VIIC) a risk factor for ischaemic heart disease by fixed warfarin: a double blind crossover study. *Br Heart J* 1990; 63(4):231-233.
 21. **Millenson MM, Bauer KA, Kistler JP, Barzegar S, Tulin L, Rosenberg RD.** Monitoring "mini-intensity" anticoagulant with warfarin: comparison of the prothrombin time using a sensitive thromboplastin with prothrombin fragment F1 + 2 levels. *Blodd* 1992; 79:2034-48.
 22. **Wynne H, Cope L, Kelly P, Whittingham T, Edwards C, Kamali F.** The influence of age, liver size and enantiomer concentrations on warfarin requirements. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 40(3):203-207.
 23. **Lubetsky A, Dekel-Stern E, Chetrit A, Lubin F, Halkin H.** Vitamin K intake and sensitivity to warfarin in patients consuming regular diets. *Thromb Haemost* 1999; 81(3):396-399.
 24. **Takahashi H, Echizen H.** Pharmacogenetics of CYP2C9 and interindividual variability in anticoagulant response to warfarin. *Pharmacogenomics J* 2003; 3: 202-214.
 25. **Fihn SD, McDonnell M, Martin D, Henikoff J, Vermes D, Kent D, White RH.** Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. *Ann Intern Med* 1993; 118(7):511-520.
 26. **Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, Pengo V, Erba N, Moia M, Ciavarella N, Devoto G, Berretini M, Musolesi S.** Hemorrhagic complications of oral anticoagulant therapy: results of a prospective multicenter study ISCOAT (Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy). *G Ital Cardiol* 1997; 27:231-243.