

## HEMORRAGIA POR DICUMARÍNICOS: INCIDENCIA, FACTORES DE RIESGO Y COMPARACIÓN CON LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES

JORGE KORIN

*Consultorios Hematológicos, Buenos Aires*

**Resumen** La hemorragia es la complicación principal de los anticoagulantes orales, dicumarínicos o los nuevos agentes anti-Factor Xa y antitrombóticos. Se analizan los distintos factores de riesgo asociados a sangrado con los agentes clásicos y su vinculación probable con los nuevos fármacos. Se compara la incidencia de sangrado mayor en fibrilación auricular y en tromboembolismo venoso por ambos grupos de antitrombóticos. Además de las propiedades intrínsecas de los agentes clásicos y de los nuevos, serán las características de los pacientes y el correcto empleo terapéutico, los factores que impacten en la incidencia de sangrado en su uso diario, más allá de los datos publicados en los estudios clínicos.

**Palabras clave:** hemorragia, anticoagulantes orales, factores de riesgo

**Abstract** *Bleeding during anti-vitamin K treatment. Incidence, risk factors and comparison with the new oral anticoagulants.* Bleeding is the main complication of oral anticoagulants, anti-vitamin K or new drugs such as anti-factor Xa or anti-thrombin agents. Risk factors associated with bleeding during warfarin therapy are discussed. For the new drugs no published data is available yet. Comparative frequencies of major bleeding during anticoagulation in atrial fibrillation and venous thromboembolism are shown. Beyond the intrinsic properties of the classic and new agents, patients characteristics and co-morbidities and an appropriate management of the antithrombotic therapy will be the factors associated with bleeding incidence in real life.

**Key words:** bleeding, anti-vitamin K, risk factors

El tratamiento anticoagulante con dicumarínicos tiene marcada eficacia en la prevención primaria y secundaria del tromboembolismo venoso (TEV), fibrilación auricular (FA) y varias cardiopatías embolizantes valvulares, endocárdicas, miocárdicas e isquémicas. La hemorragia es el efecto secundario principal de los dicumarínicos y constituye el mayor temor para pacientes y médicos.

### Análisis de la frecuencia de hemorragia por anticoagulación

Hay amplia variación sobre la incidencia de sangrado en las publicaciones, que incluyen pacientes con diferentes afecciones o con una indicación única (FA o TEV). Los trabajos, aleatorizados u observacionales, tienen diseños diferentes, han sido conducidos con variables parámetros de calidad de atención médica cuyo subrogante aceptado

(pero no necesariamente el más válido) es el llamado tiempo en rango terapéutico (TERT). En general, todos ellos tienen diferente definición de tres tipos de sangrado: mayor, no mayor clínicamente relevante y menor. Asimismo, en su gran mayoría, los pacientes más proclives a sangrar, como los muy añosos y con numerosas comorbilidades o antecedentes hemorrágicos, están poco representados respecto del mundo real.

En FA por ejemplo, la incidencia anual de sangrado mayor varía ampliamente entre 1.3 y 7.2% por año<sup>1</sup>. Un importante factor es la inclusión o no de los primeros 3 meses de tratamiento que constituyen un verdadero filtro de los pacientes más susceptibles al sangrado, que se manifiesta tempranamente en el curso de la anticoagulación<sup>2</sup>.

Otro elemento a considerar es la inclusión de un descenso fijo de hemoglobina (generalmente 2g/dl) como criterio de sangrado mayor, lo que suele incrementar la relevancia clínica de hemorragias que pueden ser poco importantes y que se tratan con infusiones que provocan hemodilución. En muy escasas ocasiones se describen los eventos de más relevancia como los que realmente amenazan la vida por su ubicación, o dejan daño perma-

Recibido: 8-III-2012

Aceptado: 4-VII-2012

**Dirección postal:** Dr. Jorge Korin, Consultorios Hematológicos, Av. Córdoba 3515 8°, 1188 Buenos Aires, Argentina  
Fax: (54-11) 4963-0120 e-mail: jkorin2009@hotmail.com

nente o requieren cirugía de urgencia o procedimientos endovasculares para cohibirlos. Es claro que el sangrado mayor tiene una composición heterogénea que va desde el juicio subjetivo de requerir transfusión a una hemorragia intracraneana fatal. Se estima que los anticoagulantes orales aumentan el riesgo de sangrado mayor en 0.3-0.5% por año, y el de hemorragia intracraneana –causa principal de muerte y de discapacidad permanente por anticoagulación– en 0.2% anual, respecto de los controles. Según la complejidad clínica y las características etarias de la población que controla, un servicio especializado en anticoagulación (clínica de anticoagulación) tiene un promedio considerado aceptable de sangrado mayor anual de 1% (0.3-2.1) y de sangrado fatal de 0.1% anual<sup>3</sup>. El beneficio clínico neto surge de evaluar el riesgo embólico y hemorrágico antes de tomar la decisión de iniciar la anticoagulación. Con esa intención se han elaborado escalas numéricas de ambas situaciones, especialmente en pacientes con FA. Es necesario recalcar que el riesgo de hemorragia por anticoagulación en esta entidad es casi siempre 5 a 8 veces menor que el riesgo de embolia cerebral. En TEV, el riesgo de sangrado mayor suele ser al menos 10 veces menor que el de recurrencia en los primeros tres meses de tratamiento.

### Factores de riesgo de hemorragia

El análisis de los factores asociados con variaciones en el riesgo hemorrágico en los pacientes tratados con dicumarínicos es útil para personalizar la indicación terapéutica. No han sido aún evaluadas las variables asociadas a sangrado por los nuevos agentes antitrombóticos en FA o en TEV. En una reciente revisión<sup>4</sup> se mencionan como factores que aumentan el riesgo hemorrágico a) una duración permanente y la inclusión de los primeros 3 meses; b) la intensidad de la anticoagulación: una Razón Internacional Normalizada > 4.5; c) la calidad del control de anticoagulación: el seguimiento por internistas no especializados, el no emplear sistemas de auto-control ni programas de computación para asistir en la dosis del dicumarínico; d) las características genéticas de los pacientes: las variantes alélicas de citocromo CYP2C9\*2 y 3, los haplotipos no A/no A de óxido-reductasa de vitamina K VKORC1 y la ausencia de mutación en propéptido de factor IX; e) las características no modificables de los pacientes: edad mayor a 75 y sexo femenino; f) las características psicosociales: la falta de información sobre el tratamiento, la falta de adherencia al mismo (prevención primaria, edad juvenil, ausencia de soporte familiar), dietas muy pobres en vitamina K, ataxia, caídas frecuentes, abuso de alcohol o psicotrópicos; g) las co-morbilidades, hemorragia gastrointestinal previa, hipertensión arterial no controlada, neoplasia activa, insuficiencia renal crónica, hepatopatía grave, angiopatía amiloide cerebral, cardiopa-

tía isquémica o accidente cerebro-vascular concomitante; h) las medicaciones concomitantes: empleo de aspirina y/o clopidogrel, uso regular de anti-inflamatorios, potenciación por azólicos, sulfas o amiodarona. Los factores relacionados con las características de los pacientes son también probablemente relevantes para inducir mayor riesgo hemorrágico con las nuevas drogas orales ¿Son esos factores de igual potencia entre sí? No todos han sido reconocidos como válidos en las distintas series, algunos son inmodificables (edad, sexo) y otros no se conocen ni pueden preverse al inicio del tratamiento. Esto plantea que la evaluación del riesgo hemorrágico debe ser periódica y dinámica durante toda la duración del tratamiento. Los factores genéticos solo últimamente han sido considerados y no son de disponibilidad universal, tienen alto costo y no existe consenso sobre su utilidad para evitar sangrado mayor. Entre los factores más constantemente considerados están los antecedentes de sangrado y la edad (que probablemente es un subrogante de comorbilidades, mayor dificultad de comprensión de las precauciones a adoptar con el tratamiento, polimedición, angiopatía amiloide cerebral y facilidad para el sangrado gastrointestinal por angiodisplasias, divertículos y neoplasias). En una reciente revisión, la insuficiencia renal y la presencia de cáncer fueron consideradas las comorbilidades más relevantes para producir sangrado<sup>5</sup>. La insuficiencia renal es de particular importancia por afectar la eliminación del dabigatrán y en menor magnitud, de rivaroxabán y apixabán. Es interesante que la presencia de neoplasia no ha sido considerada en el último y más promocionado *score* de sangrado en FA al que adhiere la Sociedad Europea de Cardiología (hipertensión sistólica, anormal función renal y/o hepática, apoplejía, sangrado previo, labilidad en la anticoagulación oral, edad > 65, abuso de drogas o alcohol: HAS-BLED).

El excesivo efecto antitrombótico (RIN > 3 o RIN 2-3 más antiagregación) es un factor reconocido para favorecer el sangrado. Sin embargo, el 20% de los sangrados mayores en una serie italiana de clínicas de anticoagulación ocurrieron con RIN < 2. Esto recalca la importancia de la existencia, a veces ignorada antes del inicio del tratamiento, de sitios de menor resistencia como los pólipos gastro-intestinales que se manifiestan clínicamente como sangrado con rangos bajos de anticoagulación<sup>6</sup>.

### Valor de los *scores* predictivos de sangrado

En las últimas dos décadas, varios esquemas han tomado algunos de los parámetros asociados a mayor riesgo de sangrado y se han creado *scores* con los mismos<sup>7-15</sup>. No existen estudios prospectivos que evalúen el impacto del empleo de dichos *scores* en la decisión de anticoagular o en la efectiva reducción de la complicación hemorrágica. Una revisión crítica de todos estos sistemas predicti-

vos de sangrado<sup>16</sup>, concluye que en FA tienen pobre *performance* predictiva y su incorporación a la clínica solo debería recomendarse cuando demuestren un impacto positivo en la toma de decisiones, si bien el *score* HAS-BLED tiene la ventaja de su mayor simplicidad<sup>17</sup>. La Tabla 1 muestra las diferencias de sangrado según puntuación de riesgo en HAS-BLED. Se debe remarcar que la mayoría de los pacientes incluidos en él son de bajo riesgo. En los pacientes con TEV, una puntuación baja en el *score* del Registro Informatizado de pacientes con enfermedad trombo-embólica (RIETE)<sup>14</sup> parece de utilidad para identificar aquéllos con riesgo hemorrágico muy bajo. Sin embargo, esto requiere una validación prospectiva. Parámetros de importancia en el uso diario, como grado de adherencia a las indicaciones y calidad de la anticoagulación con dicumarínicos, no han sido considerados en ninguna de estas reglas de predicción de sangrado. La adherencia puede inferirse durante el interrogatorio inicial del paciente que va a recibir un tratamiento antitrombótico respecto a su actitud ante otras medicaciones crónicas que reciba. La calidad esperable del control requiere una auto-evaluación de cada clínica de anticoagulación o médico tratante para conocer cuán cerca se encuentra de las medias señaladas como aceptables en la literatura para TERT o eventos adversos en sus pacientes. Un sub-estudio de warfarina *versus* ximelagatrán en FA demuestra que el sangrado mayor bajo RIN 2-3 > 75% del tiempo es 1.58% anual, mientras que sube a 1.96% si el RIN fue adecuado durante el 60-75% del tiempo, y a 3.85% si solo se logró en < 60% del período de seguimiento<sup>18</sup>. En última instancia, el mayor beneficio clínico neto de los anticoagulantes se dará siempre en los pacientes con riesgo trombo-embólico más alto (*score* predictivo de embolia CHADS2 > 3 en FA, reemplazos valvulares mitrales, embolias pulmonares recientes, etc.) independientemente del riesgo hemorrágico.

### ¿Cumplirán las nuevas drogas antitrombóticas orales con la aspiración de provocar menos sangrado?

Pese a la notable efectividad demostrada por los dicumarínicos en FA y TEV, existe paradójicamente en la primera entidad una evidente subutilización, ya que los médicos consideran menos la eficacia y valoran en exceso el riesgo hemorrágico. Los dicumarínicos son drogas que requieren una especialización -de la que carecen muchos médicos de familia o cardiólogos- y un paciente colaborador o en su defecto un núcleo familiar o social contenedor. Tienen como mayor ventaja la experiencia de varias décadas (más de 70 años) y su bajo costo, y como desventajas su estrecha ventana terapéutica, la respuesta individual con marcadas diferencias entre los pacientes y la necesidad de controles de laboratorio frecuentes para ajuste de dosis, a lo que se suman las interacciones con dietas o medicamentos.

Los nuevos agentes antitrombóticos orales, inhibidores directos de trombina o de factor Xa han llegado a la arena terapéutica tratando de reemplazar o ser opciones válidas para considerar en las indicaciones previamente cubiertas por heparinas de bajo peso molecular o dicumarínicos. Tienen dosis fijas para promover con esta simplificación mayor adherencia, un efecto inmediato y predecible que evita las extracciones de sangre periódicas y el empleo simultáneo de heparinas de bajo peso molecular, y no poseen interacciones con alimentos. Sin embargo, también ellos producirán hemorragia por factores asociados al paciente. Si bien en los primeros ensayos en poblaciones seleccionadas han producido una tasa aceptable de complicaciones hemorrágicas, aún deberá verse en la práctica clínica diaria si contribuirán a que éstas sean menores que las observables con la terapéutica tradicional. El profesional que los indique deberá advertir a sus

TABLA 1.- Frecuencia de sangrado según nº de factores de riesgo en el *score* HASBLED

Letra	Componente				Puntaje						
H *	Hipertension sistólica > 160				1						
A	Funcion renal y/o hepática anormal				1, o 2 si ambas						
S *	Stroke				1						
B	Sangrado previo				1						
L	Labilidad en el RIN				1						
E *	Edad > 65				1						
D	Drogas y/o alcohol				1, o 2 si ambas						
Riesgo	B	A	J	O	MODERADO		A	L	T	O	Total
n	798	1286	744	187	46	8	46	8	46	8	3071
n sangrados	9	13	14	7	4	1	4	1	4	1	48
Sangrado % pacientes	1.1	1.0	1.9	3.7	8.7	12.5	8.7	12.5	8.7	12.5	1.6

: Parámetros compartidos con el *score* CHADS2

pacientes desde la primera consulta que, en términos de sangrado, se debe estar alerta permanentemente aunque no se cuente con el refuerzo mensual de ese mensaje durante el control de laboratorio y la consulta subsiguiente. Será imprescindible desde la indicación inicial una correcta información, de manera de lograr una motivación para cumplir un tratamiento que será menos supervisado que el tradicional, sin desprestigiar el riesgo de sangrado. Los aspectos de adherencia, detección pre-clínica de efecto inadecuado y alto costo, sumados a la ausencia de antidotos específicos, son cuestiones que en los próximos años deberán mejorar si se pretende un gradual reemplazo de los actuales *gold standard* en anticoagulación oral. Parámetros que resultan tradicionales al evaluar un paciente con hemorragia bajo dicumarínicos, como la intensidad de la terapéutica, deberán ser reemplazados por otros, como horario de la última toma del medicamento, posibilidad de cohibir localmente la hemorragia y conocimiento de las capacidades de depuración renal o hepática diferentes para cada droga antitrombótica nueva. Sería útil no desperdiciar la experiencia ganada en las clínicas de anticoagulación para incorporarlas a la supervisión del paciente tratado con los nuevos fármacos antitrombóticos. Las mismas contra-indicaciones para anticoagulación que están aceptadas para los dicumarínicos rigen para las nuevas drogas y se agrega para las de eliminación renal predominante (dabigatrán), la insuficiencia renal grave. La Tabla 2 recuerda sus características farmacológicas más relevantes.

A continuación se analizarán las evidencias clínicas en cuanto a sangrado en los estudios comparativos con warfarina, de las nuevas drogas en FA y TEV.

La Tabla 3 resume las características principales de los estudios en FA. Los estudios no son comparables entre sí, sobre todo por las distintas poblaciones de pacientes con FA, (el estudio con rivaroxabán incluyó enfermos con mayor riesgo embólico y hemorrágico) y por el diseño doble ciego exclusivo para los inhibidores de FXa. No obstante, puede apreciarse que sólo el apixabán ha demostrado una reducción de hemorragia mayor respecto de la warfarina y que los tres estudios muestran una reducción de la hemorragia intracraneana con las nuevas drogas. Aunque la frecuencia de ella no llega al 1% en estos estudios con alta selección de pacientes menos proclives a sangrar, en estudios de cohorte recientes<sup>22</sup> es del 2.5% anual en añosos. ¿Por qué mecanismo las tres drogas producen menos efecto secundario de potenciales consecuencias catastróficas para los pacientes? Si bien es especulativo, esta observación se liga fisiopatológicamente a un posible efecto deletéreo de los dicumarínicos sobre la pared vascular arterial cerebral a través de la hipocarboxilación de proteínas K dependientes protectoras de las células musculares lisas (*Matrix Gla Protein* (MGP) y *Growth Arrest Specific Gene 6* (Gas-6)), lo que facilitaría el sangrado<sup>26</sup>. Volviendo a la hemorragia intracraneana

y las nuevas drogas, es necesario puntualizar que el dabigatrán solo la disminuye en forma estadísticamente significativa en los pacientes con *score* CHADS2 0 y 1 y como tendencia en los *scores* mayores. La edad  $> 0 < 75$  años no es un factor para la disminución del riesgo de hemorragia intracraneana con dabigatrán. No obstante, en  $> 75$  años se aprecia un incremento de la tendencia a sangrado mayor no intracraneano con esta droga<sup>23</sup>. Resaltando la importancia del CHADS2 como pronóstico de sangrado, la incidencia anual de hemorragia intracraneana en el estudio *Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy* (RE-LY) con *scores* de CHADS2 de 3 o mayores fue de 4.28% para warfarina, 3.62% para dabigatrán 110 mg c/12 h y 4.64% para dabigatrán 150 mg c/12 h. No todos los sangrados mayores se comportan de igual manera en estos estudios. En el ya mencionado RE-LY, la incidencia de hemorragia gastrointestinal con dabigatrán fue mayor con dabigatrán 150 mg c/12 h que con warfarina, ya sea en consumidores de anti-vitaminas K (1.8% vs. 1.3%, p: 0.02) o en vírgenes de tratamiento (1.9% vs. 1.2%, p: 0.004). Quizás este dato se vincula al contenido de ácido tartárico y mayor dispepsia observada en los pacientes con dabigatrán en el estudio RE-LY.

En el estudio rivaroxabán *versus* warfarina en fibrilación auricular no valvular (ROCKET-AF), por otra parte, los componentes del sangrado mayor se comportan en forma asimétrica: existe mayor porcentaje de pacientes bajo rivaroxabán con descenso de Hb  $> 2$  g/dl (2.77% vs. 2.26%, p: 0.02) y de necesidad transfusional  $> 2U$  (1.65% vs. 1.32%, p: 0.04) y por otra parte, menor sangrado en órgano crítico (0.82% vs. 1.18%, p: 0.007) y menor sangrado fatal (0.24% vs. 0.48%, p: 0.003). En el estudio apixabán *versus* warfarina en fibrilación auricular (ARISTOTLE), apixabán muestra menor sangrado intracraneano que warfarina como se señaló previamente, pero igual sangrado gastrointestinal (0.76% vs. 0.86% anual, p: ns). El sangrado mayor es menor que con warfarina (2.1 vs. 3.1% p:  $< 0.001$ ). La conclusión sobre estos estudios es que el porcentaje de hemorragias mayores es bajo pero inevitable con cualquier agente, tradicional o nuevo, y no debe, especialmente en los pacientes con riesgo embólico elevado, disuadir del empleo de anticoagulación. Si el empleo en la clínica diaria confirma la disminución de hemorragia intracraneana con los nuevos agentes, éstos deberán ir reemplazando progresivamente a los dicumarínicos en FA. Para ello serán útiles estudios de fármaco-economía que confirmen una aceptable ganancia en calidad de vida pese a un costo directo mayor. En los estudios de profilaxis secundaria de TEV se observa equivalencia entre warfarina y las nuevas drogas, y puede concluirse que desde el punto de vista de disminuir la hemorragia no existen ventajas entre la terapéutica tradicional y los nuevos fármacos anticoagulantes, como muestra la Tabla 4.

TABLA 2.– Características farmacológicas de los nuevos agentes anticoagulantes orales

	Apixabán	Rivaroxabán	Dabigatrán
Blanco	Factor Xa	Factor Xa	Trombina
Prodroga	No	No	Sí
Biodisponibilidad	50%	80%	6%
Dosis	Fija, 2xd	Fija, 1xd	Fija, 2xd
Vida media	12-15 h	7-11 h	12-17 h
Depuración renal	25%	33%	80%
Interacciones con medicamentos	Potentes inhibidores de CYP3A4/ GpP (azoles, ritonavir, macrólidos)	Potentes inhibidores de CYP3A4/ GpP (azoles, ritonavir, macrólidos)	Potentes inhibidores de GpP (quinidina, rifampicina, verapamilo, claritromicina)

CYP 3A4: Haplotipo de citocromo. GpP: Glicoproteína P

TABLA 3.– Estudios de fase III completados con nuevos antitrombóticos orales en fibrilación auricular (FA). Comparación de hemorragias con warfarina

	RE-LY <sup>19</sup> (n: 18 113)	ROCKET-AF <sup>20</sup> (n: 14 264)	ARISTOTLE <sup>21</sup> (n: 18 201)
Droga en estudio	Dabigatrán 150 mg 2xd	Rivaroxabán 20 mg/d	Apixabán 5 mg/d
Comparador	Warfarina RIN 2-3 (TERT 64%)	Warfarina RIN 2-3 (TERT 55%)	Warfarina RIN 2-3 (TERT 62%)
CHADS2 Score (media)	2.2	3.5	2.1
Sangrado mayor	3.1 vs. 3.4% anual (p: ns)	3.6 vs. 3.5% anual (p: ns)	2.1 vs. 3.1% anual (p < 0.001)
Hemorragia intracraneana	0.3 vs. 0.7% anual (p < 0.001)	0.5 vs. 0.7% anual (p = 0.02)	0.3 vs. 0.8% anual (p < 0.001)

TERT: Tiempo en rango terapéutico; CHADS2: Insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial, edad, diabetes, apoplejía

TABLA 4.– Estudios de fase III completados con nuevos antitrombóticos orales en TEV. Comparación de hemorragias con warfarina

	RE-COVER <sup>24</sup> (n: 1274)	EINSTEIN-DVT <sup>25</sup> (n: 1731)
Droga en estudio	Dabigatran 150 mg 2xd luego de período inicial con enoxaparina	Rivaroxaban 30 mg iniciales y luego de 3 semanas 20 mg/d desde el inicio
Comparador	Enoxa/warfarina RIN 2-3 (TERT 60%)	Enoxa/warfarina RIN 2-3 (TERT 58%)
TEV sintomático recurrente fatal o no fatal	2.4% vs. 2.1% (p: ns)	2.1% vs. 3.0% (p: ns)
Sangrado mayor	1.6 vs. 1.9% (p: ns)	0.8 vs. 1.2% (p: ns)

TERT: Tiempo en rango terapéutico

¿Cumplirán los nuevos antitrombóticos con la expectativa de una anticoagulación más “amigable” que la clásica? ¿Continuarán los cardiólogos la tendencia perceptible con los dicumarínicos hacia la doble o triple terapia con antiagregantes cada vez más potentes? Esta asociación aumenta marcadamente el riesgo de hemo-

rragia gastrointestinal grave<sup>27</sup>. Como comentario final y adaptando a este tema el comentario de Stuebe<sup>28</sup> sobre la interfase entre la anécdota y la medicina basada en evidencia, puede concluirse que es indispensable que los médicos utilicen apropiadamente los nuevos antitrombóticos para no disminuir la eficacia ni favorecer el

sangrado. La tarea del médico es interpretar lo que lee, conocer las conclusiones de los estudios y aplicarlos en la toma de decisiones. Este paradigma nos permite guiarnos por evidencias de nivel I como *gold standard*. En nuestra mente, sin embargo, la anécdota con resultados adversos (un sangrado cerebral en un paciente con uno de los nuevos agentes anticoagulantes a una dosis inapropiada por deterioro de la función renal, como ejemplo) es más convincente que el intervalo de confianza más estrecho, y crea recuerdos más poderosos que cualquier revisión de Cochrane. Los resultados de los estudios de mejor nivel pueden tardar décadas desde las páginas de las revistas de mayor impacto a la medicina diaria, pero la anécdota adversa puede transformar al instante nuestro patrón de práctica médica. Esto puede ser una debilidad intrínseca de la naturaleza humana pero es a la vez una de sus fuerzas atávicas (aprender de las malas experiencias personales).

**Conflictos de interés:** El autor no posee conflictos de interés.

## Bibliografía

- Lip, GYH, Andreotti F, Fauchier L, et al. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients: a position document from the European Heart Rhythm Association, endorsed by the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Europace* 2011; 13: 723-46.
- Garcia DA, Lopes RD, Hylek EM. New-onset atrial fibrillation and warfarin initiation; High risk periods and implications for new antithrombotic drugs. *Thromb Haemost* 2010; 104: 1099-105.
- Fanikos J, Corranti GN, Shah R, et al. Major bleeding complications in a specialized anticoagulation service. *Am J Cardiol* 2005; 96: 595-8.
- Palaretti G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy. Who is at risk and how best to identify such patients. *Thromb Haemost* 2009; 102: 268-78.
- Chen WT, White CM, Phung OJ, et al. Are the risk factors listed in warfarin prescribing information associated with anticoagulation-related bleeding? A systematic literature review. *Int J Clin Pract* 2011; 65: 719-21.
- Palaretti G, Leali N, Coccheri S, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective-collaborative study (ISCOAT) Italian study on complications of oral anticoagulant therapy. *Lancet* 1996; 348: 423-8.
- Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 1989; 87: 144-52.
- Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998; 105: 91-9.
- Kuijjer PMM, Hutten BA, Prins MH, et al. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 1999; 159: 457-60.
- Wells PS, Forgie MA, Simms M, et al. The outpatient bleeding risk index: validation of a tool for predicting predicting bleeding rates in patients treated for deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2003; 163: 917-20.
- Aspinal SL, DeSanzo BE, Trilli LE, et al. Bleeding Risk Index in an anticoagulation clinic. Assessment by indication and implications for care. *J Gen Intern Med* 2005; 20: 1008-13.
- Gage BF, Yan Y, Milligan PE, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006; 151: 713-9.
- Shireman TI, Mahnken JD, Howard PA, et al. Development of a contemporary bleeding risk model for elderly warfarin recipients. *Chest* 2006; 130: 1390-6.
- Ruiz-Gimenez N, Suarez C, Gonzalez R, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008; 100: 26-31.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138: 1093-100.
- Loewen P, Dahri K. Risk of bleeding with oral anticoagulants: an updated systematic review and performance analysis of clinical prediction rules. *Ann Hematol* 2011; 90: 1191-200.
- Olesen JB, Lip GYH, Hansen PR, et al. Bleeding risk in real world patients with atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1460-7.
- White HD, Gruber M, Feyzi J, et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from the SPOR-TIF III and V. *Arch Intern Med* 2007; 167: 239-45.
- Connelly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al [for the RE-LY Steering Committee and Investigators]. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al [for the ROCKET AF Steering Committee and Investigators]. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-91.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-92.
- Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, et al. Major Hemorrhage and Tolerability of Warfarin in the First Year of Therapy Among Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *Circulation* 2007; 115: 2689-96.
- Eikelboom JW, Wallentin L, Connelly SJ, et al. Risk of bleeding with two doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation. An analysis of the Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) Trial. *Circulation* 2011; 123: 2363-72.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361: 1-11.
- The EINSTEIN investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499-510.
- Danziger J. Vitamin K-dependent proteins, warfarin and vascular calcification. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1504-10.
- Coleman CI, Sobieraj DM, Winkler S, et al. Effect of pharmacological therapies for stroke prevention on major gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation. *Int J Clin Pract* 2012; 66: 53-63.
- Stuebe AM. Level IV-evidence. Adverse anecdote and clinical practice. *N Engl J Med* 2011; 365: 8-9.