

Expertos Invitados

TRATAMIENTO DE LA TROMBOSIS CON WARFARINA



Columnista Experto de SIIC
Dr. Graham F. Pineo

Columnista Experto de SIIC
Calgary, Canadá

Introducción

Los antagonistas de la vitamina K (AVK), únicos anticoagulantes orales disponibles, son los agentes utilizados más frecuentemente en la profilaxis a largo plazo y el tratamiento de los trastornos tromboticos arteriales y venosos. Su uso se acrecienta a medida que se establecen nuevas y más amplias indicaciones, como la prevención del infarto recurrente de miocardio o el tratamiento del tromboembolismo sistémico en la fibrilación auricular. En Norteamérica, los AVK también se indican frecuentemente para la prevención del tromboembolismo posterior a cirugía ortopédica. Se hará una revisión de la farmacología de los cumarínicos, los AVK utilizados con mayor frecuencia, y los aspectos prácticos vinculados al uso de estas drogas en el manejo de los trastornos tromboticos. Asimismo se verá cuál es el papel futuro del inhibidor directo de la trombina de uso oral, ximelagatran.

Farmacología de la warfarina

El efecto anticoagulante de la warfarina está mediado por la inhibición de la γ -carboxilación dependiente de la vitamina K de los factores de la coagulación II, VII, IX y X.¹⁻⁵ Esto resulta en la síntesis de las formas inmunológicamente detectables pero biológicamente inactivas de estas proteínas de la coagulación. La warfarina también inhibe la γ -carboxilación dependiente de la vitamina K de las proteínas C y S⁵ y la proteína Z.⁶ La proteína C circula como una proenzima que se activa en las células endoteliales por el complejo trombina/trombomodulina para formar la proteína C activada. La proteína C activada en presencia de la proteína S inhibe la actividad del factor VIII y del factor V.⁵ Por lo tanto, los antagonistas de la vitamina K como la warfarina generan una paradoja bioquímica al producir un efecto anticoagulante debido a la inhibición de los procoagulantes (factores II, VII, IX, y X) y un efecto potencialmente trombogénico al alterar la síntesis de los inhibidores naturales de la coagulación (proteínas C y S).⁵ Por esta razón el tratamiento con heparina o con heparina de bajo peso molecular y warfarina debe superponerse por 4 o 5 días cuando se inicia el tratamiento en pacientes con enfermedad trombotica.⁷⁻⁸

El efecto anticoagulante de la warfarina se retrasa hasta que los factores coagulantes normales son eliminados de la circulación y el efecto máximo no se presenta hasta 36 a 72 horas luego de la administración de la droga.⁹⁻¹¹ Durante los primeros días del tratamiento con warfarina, el tiempo de protrombina (TP) refleja principalmente la disminución del factor VII, que tiene una vida media de 5 a 7 horas. Actualmente hay clara evidencia a favor de que este descenso en los valores del factor VII no provee protección antitrombotica.¹² El equilibrio en los niveles de los factores II, IX y X no se alcanza hasta una semana después de la iniciación del tratamiento.^{10,12} La relación entre dosis y respuesta a la terapia con warfarina varía ampliamente entre individuos y, por lo tanto, la dosis debe ser monitoreada cuidadosamente para prevenir una sobredosis o una dosis baja. Varios factores pueden influir en la respuesta anticoagulante a la warfarina en ciertos pacientes; esto incluye pruebas de laboratorio alteradas, falta de cumplimiento de los pacientes, función hepática anormal, pero principalmente reflejan la influencia de los cambios dietéticos o de las drogas que interfieren con el metabolismo de la warfarina. La disponibilidad de la vitamina K puede estar influida por cambios drásticos en la ingesta dietética^{13,14} o por fármacos como los

antibióticos, que interfieren con la síntesis de la vitamina K en el tracto gastrointestinal.^{15,16} Una gran variedad de drogas pueden interactuar con la warfarina.¹⁷ Sin embargo, una apreciación crítica de las publicaciones que informan sobre estas interacciones indica que la evidencia disponible para enfrentar la mayoría de los reclamos es limitada.¹⁸ En una publicación reciente se evaluó en detalle la interacción de drogas y alimentos con la warfarina.⁷ Es importante advertir a los pacientes acerca de la importancia de evitar el consumo de nuevos medicamentos sin consultar previamente a su médico y es prudente monitorear la RIN con más frecuencia cuando se agrega o se retira cualquier droga (incluidos los compuestos naturales o los suplementos dietéticos) del régimen de un paciente tratado con un AVK.

Monitoreo de laboratorio y margen terapéutico

La prueba de laboratorio más utilizada para medir los efectos de la warfarina es la prueba del TP en un solo paso.^{7,19} El TP es sensible a la disminución de la actividad de los factores II, VII y X pero no es sensible a la disminución de la actividad del factor IX. Con el fin de promover la estandarización del TP para el monitoreo de la terapia anticoagulante, la Organización Mundial de la Salud (OMS) desarrolló una tromboplastina de referencia internacional de tejido cerebral humano y recomendó que los valores de TP fueran expresados como el Razón Internacional Normalizada (RIN).⁷

La warfarina se administra generalmente en una dosis inicial de 5 mg por día durante los 2 primeros días y la dosis diaria luego es ajustada de acuerdo con la RIN.^{20,21} La terapia con heparina o con HBPM se interrumpe al quinto día luego de iniciado el tratamiento con warfarina, siempre y cuando la RIN se mantenga dentro del intervalo terapéutico (2.0 a 3.0) por al menos 2 días consecutivos.⁷ Se requieren determinaciones frecuentes de RIN al inicio para establecer el margen terapéutico de anticoagulación.

Una vez que se encuentran estables el efecto anticoagulante y los requerimientos de dosis de warfarina para el paciente, la RIN deberá ser monitoreada cada 1 a 3 semanas durante el curso de la terapia con warfarina.¹⁷ Sin embargo, si hay factores que pueden producir una respuesta impredecible a la warfarina (por ej.: tratamiento medicamentoso concomitante),⁷ la RIN deberá monitorearse más frecuentemente para minimizar los riesgos de complicaciones debido a un escaso control anticoagulante.²²

El uso a largo plazo de los AVK demostró ser eficaz y seguro en la prevención del tromboembolismo venoso recurrente en pacientes que presentaron tanto trombosis venosa profunda (TVP) como embolias periféricas (EP), en la prevención del accidente cerebrovascular (ACV) en pacientes con fibrilación auricular, prevención de eventos trombóticos en pacientes con válvulas cardíacas protésicas, prevención de embolia sistémica en pacientes con infarto agudo de miocardio o enfermedad cardíaca valvular y prevención del tromboembolismo venoso luego del reemplazo total de cadera (dentro de los 30 días). Para todas estas condiciones el valor de referencia es de 2.5, con un intervalo de 2-3.⁷

Se hicieron algunos intentos para mejorar la seguridad de la terapia con warfarina al utilizar un valor de referencia RIN inferior. A pesar de que el tratamiento a largo plazo en pacientes con tromboembolismo venoso tratados con warfarina con una RIN entre 1.5 y 2.0 demostró ser más efectivo que el tratamiento con placebo,²³ en un estudio similar comparativo entre el valor de referencia RIN de 1.5 a 2.0 contra la RIN estándar de 2.0 y 3.0 se demostró una tasa de recurrencia inferior al compararlo con el tratamiento estándar, sin riesgos agregados de hemorragias.²⁴ Otros ensayos que utilizaron warfarina en dosis menores, como por ejemplo en la prevención de la trombosis por catéter venoso central, demostraron que el tratamiento era ineficaz.²⁵⁻²⁷ En algunos casos, el valor de referencia RIN es mayor que 3.0. Por ejemplo, sobre la base de publicaciones retrospectivas, pacientes con válvulas cardíacas mecánicas fueron tratados con un valor de referencia RIN entre 2.5 y 3.5.²⁸ En pacientes con válvulas cardíacas bioprotésicas o en pacientes de bajo riesgo con válvulas mecánicas bivalvas en posición aórtica, el valor de referencia RIN es aún de 2.0 a 3.0.²⁸ Aunque los estudios retrospectivos sugirieron que los pacientes con anticuerpos antifosfolípidicos y trombosis recurrente requerían RIN mayor a 3.0,²⁹⁻³¹ un estudio aleatorizado que comparó una RIN de 2.0 a 3.0 con uno de 3.1 a 4.0, demostró que la incidencia de trombosis recurrente y hemorragias graves fue comparable en los 2 grupos.³²

Efectos adversos de los AVK

Hemorragias y tratamiento con AVK

El principal efecto adverso del tratamiento con AVK es la hemorragia. El sangrado que se produce durante un tratamiento oral bien controlado con AVK usualmente se debe a cirugía, otras formas de trauma o lesiones locales como úlcera péptica o carcinoma.^{33,34} El sangrado espontáneo puede

producirse si la warfarina se indica en dosis excesiva, lo cual produce una marcada prolongación de la RIN. Esta hemorragia puede ser grave e incluso presentar riesgo para la vida.³⁵⁻³⁹ El riesgo de sangrado puede reducirse en forma notoria si se adecua cuidadosamente la dosis de warfarina para mantener un margen terapéutico RIN (usualmente 2.0-3.0).⁷ El manejo de estos pacientes en clínicas de anticoagulación y el uso de pruebas para determinar el punto de corte de RIN demostró mayor efectividad que el manejo de rutina para mantener los pacientes en el intervalo terapéutico deseado.¹⁷

Se hicieron numerosos intentos para estimar los factores de riesgo de hemorragia en pacientes tratados con anticoagulantes orales, uno de los cuales fue la edad mayor a 65 años.⁴⁰⁻⁴² En una gran base de datos administrativa, White y col. analizaron los factores de riesgo de rehospitalización por sangrados entre pacientes inicialmente internados por tromboembolismo venoso.⁴¹ La tasa de sangrado fue mayor durante el primer mes de tratamiento, luego disminuyó a valores estables durante los siguientes dos meses. Como en publicaciones previas, entre los factores de riesgo de sangrado grave que requirieron intervención se incluyen 65 años o más, sexo femenino, antecedente de hemorragias gastrointestinales, alcoholismo, insuficiencia renal crónica y cáncer.⁴¹

Manejo de la anticoagulación excesiva

El enfoque del paciente con RIN elevada depende del grado de aumento de la RIN y de las circunstancias clínicas.¹⁷ Las opciones disponibles para el médico incluyen la interrupción temprana del tratamiento con AVK, la administración de vitamina K o de productos derivados de la sangre como plasma congelado o concentrados de protrombina para reemplazar los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K. Si el aumento es leve y el paciente no sangra, no es necesario ningún tratamiento específico más que la reducción en la dosis de warfarina.³⁸ Se espera que la RIN disminuya dentro de las 24 horas siguientes con este plan. En aquellos pacientes que no estén sangrando y presenten aumento importante de la RIN puede considerarse el tratamiento con pequeñas dosis de vitamina K₁ (por ej.: 1 mg), administradas tanto por vía oral como subcutánea.⁴³⁻⁴⁵ En pacientes con un aumento muy importante de la RIN, principalmente en aquellos con sangrado activo o con riesgo de hemorragia, los trastornos en la coagulación deben ser corregidos. Si se planea continuar con el tratamiento con warfarina entonces deben administrarse dosis pequeñas repetidas de vitamina K para que no haya problema con la resistencia a la warfarina.^{43,45}

Cuando se presenta una hemorragia en un paciente con AVK es importante considerar el sitio de sangrado. Frecuentemente se observan las hemorragias del tracto gastrointestinal en pacientes con AVK y es una asociación habitual el uso concomitante de otras medicaciones.⁴⁶ Una vez que la hemorragia está controlada es importante llevar adelante las investigaciones necesarias para identificar las lesiones sangrantes en el tracto gastrointestinal o genitourinario, las cuales con frecuencia no se sospechan.^{17,46}

Efectos adversos no hemorrágicos

La necrosis inducida por cumarínicos es una complicación poco frecuente pero seria que requiere la inmediata suspensión del tratamiento.⁴⁷⁻⁴⁹ Usualmente aparece entre 3 y 10 días luego del inicio del tratamiento, es más frecuente en mujeres y generalmente involucra áreas de tejidos subcutáneos abundantes, como abdomen, nalgas, muslos y mamas. No está bien determinado el mecanismo de la necrosis de piel inducida por cumarínicos, la cual se asocia con trombosis de pequeños vasos pero parece asociarse, al menos en algunos pacientes, a la disminución de los valores de proteína C.⁴⁹ Los pacientes con deficiencias congénitas de proteína C o de proteínas en general, pueden estar particularmente predispuestos a desarrollar necrosis de piel inducida por cumarínicos. El uso combinado del tratamiento de AVK con heparina por 10 a 14 días fue exitoso en la anticoagulación de pacientes con deficiencias congénitas graves de la proteína C.⁵⁰

Manejo de pacientes en tratamiento anticoagulante oral a largo plazo que requieren intervención quirúrgica

Los médicos frecuentemente se enfrentan al problema del manejo de la terapia con AVK en pacientes que requieren la interrupción transitoria del tratamiento debido a cirugía u otros procedimientos invasivos. Al haber pocos datos provenientes de ensayos clínicos aleatorizados, sólo pueden hacerse recomendaciones basadas en estudios de cohortes, revisiones retrospectivas y opiniones con expertos. Las condiciones más frecuentes que requieren tratamiento anticoagulante prolongado son la fibrilación auricular, reemplazo mecánico o protésico de válvula cardíaca y tromboembolismo venoso.⁵¹ Para todos estos pacientes el riesgo de trombosis por suspensión de la terapia con warfarina y el riesgo de hemorragia con el tratamiento anticoagulante alternativo deben ser sopesados. Las opciones posibles incluyen:⁵²

- interrumpir la warfarina por 3 a 5 días antes de la cirugía y recomenzar luego de la operación,
- disminuir la dosis de warfarina para mantener la RIN en rango subterapéutico durante el procedimiento,
- interrumpir la warfarina y tratar al paciente con heparina o HBPM hasta que se alcance una RIN terapéutica posquirúrgica.

Alternativas al tratamiento a largo plazo con warfarina

Tratamiento prolongado del tromboembolismo venoso con HBPM

La HBPM se comparó con la terapia con warfarina en el tratamiento prolongado del tromboembolismo venoso sintomático.⁵³ Estos estudios no fueron comparables en términos de dosis y duración de la HBPM. Al investigar los datos publicados se determinó que no había evidencia concluyente sobre la efectividad del tratamiento con HBPM en comparación con el tratamiento con warfarina en la prevención del tromboembolismo venoso sintomático recurrente luego de un episodio inicial de trombosis venosa profunda.⁵³ Hubo menos hemorragias con la HBPM a pesar de que las dosis utilizadas eran relativamente bajas.⁵³ Más recientemente, el uso de HBPM en dosis terapéuticas por 3 a 6 meses demostró disminución del índice de tromboembolismo recurrente en pacientes con cáncer, y en un estudio se publicaron tasas de sangrado menores.⁵⁴⁻⁵⁶ De esta forma, el uso prolongado de HBPM de efecto prolongado es una alternativa al uso de la warfarina, particularmente en pacientes con cáncer y tromboembolismo venoso.

Ximelagatran, inhibidor oral directo de la trombina

El melagatran es un inhibidor directo de la trombina, sintético, específico de moléculas pequeñas.⁵⁷⁻⁶² Debe ser administrado en forma inyectable para lograr su efecto antitrombótico. El ximelagatran es un compuesto oral que se absorbe rápidamente y convierte a su forma activa, el melagatran, con una biodisponibilidad de aproximadamente 20%. Luego de la ingestión de ximelagatran, los niveles de melagatran logran su máximo plasmático aproximadamente a las 2 a 3 horas, con una vida media de 4 a 5 horas en la mayoría de los pacientes.⁵⁷⁻⁵⁸ El melagatran presenta una farmacocinética predecible y propiedades farmacodinámicas con poca afinidad de unión a las proteínas plasmáticas, interacción desconocida con los alimentos y su perfil farmacocinético no se ve afectado por el peso corporal, edad, sexo u origen étnico.⁵⁷⁻⁵⁹ El metabolismo a las drogas es independiente del sistema enzimático hepático de la P450 y no tiene interacción con drogas metabolizadas a través de esa vía.⁶¹ Como la excreción es principalmente renal, la disminución de la dosis o un mayor intervalo de dosis puede ser requerido en pacientes con insuficiencia renal grave.⁶² El ximelagatran tiene una ventana terapéutica relativamente amplia y el perfil farmacocinético predecible de esta droga permite la administración en dosis fijas sin monitoreo de la coagulación o ajustes de dosis.

En estudios preclínicos, el melagatran demostró ser un inhibidor de la formación del trombo, tanto en modelos venosos como arteriales, así como inhibió la unión de la trombina al coágulo.⁶³⁻⁶⁶ En ensayos clínicos de fases II y III, el ximelagatran con melagatran subcutáneo o sin él, demostró ser eficaz y seguro en la prevención del tromboembolismo venoso luego de reemplazo total de cadera o de cirugía de reemplazo de rodilla.⁶⁷⁻⁶⁹

El ximelagatran dos veces al día fue comparable con la HBPM y la warfarina, ambos administrados por 6 meses para el tromboembolismo venoso recurrente con hemorragias graves en pacientes con TVP con EP o sin EP.⁷⁰⁻⁷¹ Además, luego de un tratamiento adecuado de un episodio inicial de tromboembolismo venoso, el ximelagatran comparado con placebo durante 18 meses demostró un descenso significativo en la incidencia de tromboembolismo venoso recurrente, sin aumento significativo del sangrado.⁷² En pacientes con fibrilación auricular de causa no valvular, el tratamiento con ximelagatran se comparó con el tratamiento estándar con warfarina con una duración media de 17.4 meses. La incidencia de ACV o embolia sistémica, mortalidad y hemorragias graves se comparó en los 2 grupos.^{72,73} En los pacientes con síndromes coronarios agudos, con infarto miocárdico con elevación del segmento ST o sin ella, se comparó el ximelagatran más aspirina contra aspirina sola.⁷⁴ El objetivo de valoración compuesto de mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio no mortal e isquemia recurrente grave fue comparable, así como lo fue la incidencia de sangrados graves en los dos grupos.

En todos los estudios que utilizan ximelagatran en forma prolongada, un pequeño porcentaje de pacientes (6% a 13%) presentaron elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) mayor a 3 veces el límite superior normal.⁷¹⁻⁷³ Estas elevaciones se detectan generalmente luego de 2 a 6 meses de tratamiento y la mayoría retornan a la normalidad dentro de los 60 a 90 días, en muchos casos cuando la droga ya ha sido reinstaurada. El significado de la elevación de la ALT es incierto, pero parece ser benigno. El ximelagatran fue aprobado en Francia para la prevención del tromboembolismo venoso luego de la cirugía ortopédica. Se espera que esta droga sea aprobada

Conclusiones

La warfarina y los compuestos derivados demostraron ser eficaces y seguros en una amplia variedad de trastornos trombóticos clínicos como el tromboembolismo venoso, la prevención del ACV en la fibrilación auricular de causa no valvular, la prevención de embolias sistémicas en pacientes con infarto de miocardio o válvulas cardíacas protésicas. Al presentar estas drogas una ventana terapéutica estrecha con respecto a la RIN, la baja dosificación se asocia con aumento del riesgo trombótico, mientras que la anticoagulación excesiva se asocia con hemorragias. Por esta razón se hicieron intentos para elaborar tratamientos alternativos a la warfarina. La HBPM ofrece una alternativa para el tratamiento a largo plazo del tromboembolismo venoso, pero debe administrarse en forma inyectable. El ximelagatran, un inhibidor oral directo de la trombina, demostró tener igual eficacia y seguridad comparado con la warfarina a largo plazo para el tratamiento de diversos trastornos trombóticos. Cuando esta droga esté disponible simplificará el uso de la terapia antitrombótica prolongada.

Sinopsis de la terapia de la trombosis con warfarina

Se revisó el uso de la warfarina (el antagonista de la vitamina K de uso más frecuente en Norteamérica). A pesar de que la warfarina y otros antagonistas de la vitamina K se utilizan clínicamente desde hace más de 50 años y demostraron ser eficaces y seguros en una amplia variedad de condiciones clínicas, su uso todavía es problemático. Esto se debe principalmente al hecho de que presentan una ventana terapéutica estrecha con respecto a la RIN y requieren un cuidadoso monitoreo para cada paciente; un tratamiento escaso termina en aumento de las complicaciones trombóticas, mientras que un exceso de la anticoagulación se asocia con aumento en el riesgo de complicaciones hemorrágicas. El uso de nomogramas para warfarina, la instalación de clínicas de anticoagulación y el uso de las pruebas de punto de corte mejoraron la seguridad en el tratamiento, pero cierto número de cuestiones vinculadas al uso de la warfarina continúan siendo problemáticas. Algunos de estos puntos se detallan en la siguiente lista:

- Continúan notificándose ciertas situaciones como la sobredosificación de drogas y el uso de algunos compuestos naturales que interfieren con el tratamiento con warfarina.
 - La mutación en la codificación genética para una de las enzimas CYP2C9 interfiere de manera notable con el metabolismo de la warfarina y altera el control de las warfarinas.
 - La importancia de la ingesta dietética de vitamina K puede interferir en forma marcada con el tratamiento con warfarina.
 - Aún existen controversias en cuanto a la dosis inicial de warfarina (5 mg contra 10 mg) y la dosis de vitamina K requerida para revertir el efecto de la warfarina en pacientes que sangran.
 - El sangrado durante el tratamiento con warfarina es particularmente problemático en los pacientes añosos, con cáncer y con otras condiciones predisponentes.
 - El tratamiento con warfarina está contraindicado en Norteamérica en mujeres embarazadas.
 - El manejo perioperatorio de pacientes que reciben anticoagulantes orales no fue nunca sometido a un ensayo clínico aleatorizado apropiado, pero el uso de HBPM en lugar de heparina endovenosa simplificó el procedimiento.
 - El valor de referencia RIN de 2.5 (intervalo de 2.0 a 3.0) está indicado en la gran mayoría de las situaciones clínicas; una excepción es el tratamiento de pacientes con válvulas cardíacas mecánicas.
 - La HBPM a largo plazo es una alternativa al tratamiento con warfarina para la prevención del tromboembolismo venoso recurrente.
 - El ximelagatran cuando se toma en forma oral se convierte en melagatran, un inhibidor directo y específico de la trombina que demostró ser eficaz y seguro en la prevención del tromboembolismo venoso luego de la cirugía ortopédica, para la prevención del ACV en pacientes con fibrilación auricular, la prevención del tromboembolismo venoso recurrente en pacientes que presentan TVP y para la prevención de eventos trombóticos en pacientes con síndromes coronarios agudos.
- Los autores no manifiestan conflictos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wallin R, Martin LF. Vitamin K-dependent carboxylation and vitamin K metabolism in liver: effects of warfarin. *J Clin Invest* 1985; 76: 1879-1884.
2. Vermeer C. Gamma-carboxylglutamate-containing proteins and the vitamin K- dependent carboxylase. *Biochem J* 1990; 266: 625-636.
3. Furie B, Furie BC. Molecular basis of vitamin K-dependent gamma- carboxylation. *Blood* 1990; 75: 1753-1762.
4. Furie B, Boucharad BA, Furie BC. Vitamin K-dependent biosynthesis of gamma- carboxyglutamic acid. *Blood* 1999; 93: 1798-1808.
5. Choonara IA, Malia RG, Haynes BP, et al. The relationship between inhibition of vitamin K1 2,3-epoxide reductase and reduction of clotting factor activity with warfarin. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 25: 1-7
6. Malhotra OP. Dicoumarol-induced 9-gamma-carboxyglutamic acid pro- thrombin: isolation and comparison with the 6-, 7-, 8-, and 10-gamma- carboxyglutamic acid isomers. *Biochem Cell Biol* 1990; 68: 705-715.
7. Malhotra OP. Dicoumarol-induced prothrombins containing 6, 7, and 8 gamma- carboxyglutamic acid residues: isolation and characterization. *Biochem Cell Biol* 1989; 67: 411-421.
8. Pineo GF, Gallus AS, Hirsh J. Unexpected vitamin K deficiency in hospitalized patients. *Can Med Assoc J* 1973; 109: 880-883.
9. Lipsky JJ. Antibiotic-associated hypoprothrombinaemia. *J Antimicrobial Chemotherapy* 1998; 21: 281-300.
10. Chakraverty R, Davidson S, Peggs K, et al. The incidence and cause of coagulopathies in an intensive care population. *Br J Haematol* 1996; 93: 460-463.
11. Udall JA. Human sources and absorption of vitamin K in relation to anticoagulation stability. *JAMA* 1965; 194: 127-129.
12. Frick PG, Riedler G, Brogli H. Dose response and minimal daily requirement for vitamin K in man. *J Appl Physiol* 1967; 23: 387-389.
13. Exner DV, Brien WF, Murphy MJ. Superwarfarin ingestion. *Can Med Assoc J* 1992; 146: 34-35.
14. Lipton RA, Klass EM. Human ingestion of a 'superwarfarin' rodenticide resulting in a prolonged anticoagulant effect. *J Am Med Assoc* 1984; 252: 3004-3005.
15. O'Reilly RA, Pool JG, Aggeler PM. Hereditary resistance to coumarin anticoagulant drugs in man and rat. *Ann N Y Acad Sci* 1968; 151: 913-931.
16. Alving BM, Strickler MP, Knight RD, et al. Hereditary warfarin resistance: investigation of a rare phenomem. *Arch Intern Med* 1985; 145: 499-501.
17. Freedman MD. Oral anticoagulants: pharmacodynamics, clinical indication and adverse effects. *J Clin Pharmacol* 1992; 32: 196-209.
18. Hirsh J, Dalen JE, Anderson D, et al. Oral anticoagulants; mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 2000 119: 8S-2S.
19. Breckenridge A, Orme M, Wesseling H, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the enantiomers of warfarin in man. *Clin Pharmacol Ther* 1974; 15: 424-430.
20. Kelly JG, O'Malley K. Clinical pharmacokinetics of oral anticoagulants. *Clin Pharmacokinet* 1979; 4: 1-15.
21. Sutcliffe FA, MacNicol AD, Gibson GG. Aspects of anticoagulant action: a review of the pharmacology, metabolism and toxicology of warfarin and congeners. *Rev Drug Metab Drug Interact* 1987; 5: 225-272.
22. Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, et al. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 1999; 353: 717-
23. Miners JO, Birkett DJ. Cytochrome P4502C9: an enzyme of major importance in human drug metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 525-538.
24. Shikata E, Leiri I, Ishiguro S, et al. Association of pharmacokinetic (CYP2C9) and pharmacodynamic (factors II, VII, IX, and X; proteins S and C; and ?-glutamyl carboxylase) gene variants with warfarin sensitivity. *Blood* 2004; 103: 2630-2635.
25. Oldenburg J, Quenzel EM, Harbrecht U, et al. Missense mutations at ALA-10 in the factor IX propeptide: an insignificant variant in normal life but a decisive cause of bleeding during oral anticoagulant therapy. *Br J Haematol* 1997; 98: 240-244.
26. Broze GJ. Protein Z-dependent regulation of coagulation. *Thromb Haemost.* 2001 86: 8-13.
27. Clouse LH, Comp PC. The regulation of hemostasis: the protein C system. *N Engl J Med* 1986; 314: 1298-1304.
28. Brandjes DP, Heijboer H, Buller HR, et al. Acenocoumarol and heparin compared with acenoucoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992; 327: 1485-1489.
29. Vigano S, Mannucci PM, Solinas S, et al. Decrease in protein C antigen and formation of an abnormal protein soon after starting oral anticoagulant therapy. *Br J Haematol* 1984; 57: 213-220.
30. O'Reilly RA, Aggeler PM. Studies on coumarin anticoagulant drugs: initiation of warfarin therapy without a loading dose. *Circulation* 1968; 368: 169-177.
31. Wessler S, Gitel SN. Warfarin: from bedside to bench. *N Engl J Med* 1984; 311: 645-652.
32. Hellemans J, Vorlat M, Verstraete M. Survival time of prothrombin and factors VII, IX, X after complete synthesis blocking doses of coumarin derivatives. *Br J Haematol* 1963; 9: 506-512.
33. Patel P, Weitz J, Brooker LA, et al. Decreased thrombin activity of fibrin clots prepared in cord plasma compared with adult plasma. *Pediatr Res* 1996; 39: 826- 830.
34. Zivelin A, Rao LV, Rapaport SI. Mechanism of the anticoagulant effect of warfarin as evaluated in rabbits by selective depression of individual procoagulant vitamin K-dependent clotting factors. *J Clin Invest* 1993; 92: 2131-2140.
35. Khan T, Wynne H, Wood P, et al. Dietary vitamin K influences intra-individual variability in anticoagulant response to warfarin. *Brit J of Haematology* 2004; 124: 348-354.
36. O'Reilly RA, Rytand DA. "Resistance" to warfarin due to unrecognized vitamin K supplementation. *N Eng J Med* 1980; 303: 160-161.
37. Ansell J, Hirsh J, Dalen J, et al. Managing oral anticoagulant therapy. *Chest* 2001; 119: 22S-38S.
38. Wells PS, Holbrook AM, Crowther R, Hirsh J. Warfarin and its drug/food interactions: a critical appraisal of the literature. *Ann Intern Med* 1994; 121: 676- 683.
39. Hylek EM, Heiman H, Skates SJ, et al. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. *JAMA*

1998; 279: 657-662.

40. Turpie AG, Gent M, Laupacis A, et al. A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. *N Engl J Med* 1993; 329: 524-529.
41. Poller L, Taberner DA. Dosage and control of oral anticoagulants: an international collaborative survey. *Br J Haematol* 1982; 51: 479-485.
42. Hull R, Hirsh J, Jay R, et al. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1982; 307: 1676-1681.
43. Crowther MA, Ginsberg J, Kearon C, et al. A randomized trial comparing 5-mg and 10-mg warfarin loading doses. *Arch Intern Med* 1999; 159: 46-48.
44. Kovacs MJ, Rodger M, Anderson DR, Morrow B, et al. Comparison of 10-mg and 5-mg warfarin initiation nomograms together with low-molecular-weight heparin for outpatient treatment of acute venous thromboembolism. A randomized, double-blind, controlled trial. *Ann Intern Med* 2003; 138: 714-719.
45. O'Donnell M, Hirsh J. Establishing an Optimal Therapeutic Range for Coumarins. Filling in the Gaps. *Arch Intern Med* 2004; 164: 588-590.
46. Landefeld CS, Rosenblatt MW, Goldman L. Bleeding in outpatients treated with warfarin: relation to the prothrombin time and important remediable lesions. *Am J Med* 1989; 87: 153-159.
47. Hull R, Hirsh J, Jay R, et al. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1982; 307: 1676-1681.
48. Gitter MJ, Jaeger TM, Petterson TM, et al. Bleeding and thromboembolism during anticoagulant therapy: a population-based study in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 725-733.
49. Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Kearon C. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 2001; 119: 108S-121S.
50. van der Meer FJM, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, et al. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy: an analysis of risk factors. *Arch Intern Med* 1995; 153: 1557-1562.
51. Launbjerg J, Egeblad H, Heaf J, et al. Bleeding complications to oral anticoagulant therapy: multivariate analysis of 1010 treatment of overanticoagulated patients. *Chest* 1995; 108: 987-990.
52. Hylek EM, Regan S, Go AS. 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.
53. Henderson MC, White RH. Anticoagulation in the elderly. *Current opinion in Pulmonary Medicine* 2001; 7: 365-370.
54. White RH, Beyth RJ, Zhou H, Romano PS. Major bleeding after hospitalization for deep-vein thrombosis. *Am J Med* 1999; 107: 414-424.
55. Steward DJ, Haining RL, Henna KR, et al. Genetic association between sensitivity to warfarin and expression of CYP2C9*3. *Pharmacogenetics* 1997; 7: 361-367.
56. Siguret V, Gouin I, Golmard JL, et al. Cytochrome P450 2C9 polymorphisms (CYP2C9) and warfarin maintenance dose in elderly patients. *Rev Med Interne* 2004; 25: 271-274.
57. Beyth BJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998; 105: 91-99.
58. Kuijper PM, Hutten BA, Prins MH, et al. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 1999; 159: 457-460.
59. Fihn SD, McDonnell M, Martin D, et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation: a multicentre study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. *Ann Intern Med* 1993; 118: 511-520.
60. Shetty HG, Backhouse G, Bentley DP, et al. Effective reversal of warfarin-induced excessive anticoagulation with low dose vitamin K1. *Thromb Haemost* 1992; 67: 13-15.
61. Pengo V, Banzato A, Garelli E, et al. Reversal of excessive effect of regular anticoagulation: low oral dose of phytonadione (vitamin K1) compared with warfarin discontinuation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993; 4: 739-741.
62. Crowther MA, Julian J, Douketis JD, et al. Treatment of warfarin-associated coagulopathy with oral vitamin K: a randomized clinical trial. *Lancet* 2000; 355: 1551-1553.
63. Fiore LD, Scola MA, Cantillon CE, et al. Anaphylactoid reactions to vitamin K. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2001; 11: 175-183.
64. de la Rubia J, Grau E, Montserrat I, et al. Anaphylactic shock and vitamin K1. *Ann Intern Med* 1989; 110:943.
65. Lemlich G, Green M, Phelps R, et al. Cutaneous reactions to vitamin K1 injections. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 345-347.
66. Sanders MN, Winkelmann RK. Cutaneous reactions to vitamin K. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 699-704.
67. Johnsen SP, Sorensen HT, Mellekjoer L, et al. Hospitalisation for upper gastrointestinal bleeding associated with use of oral anticoagulants. *Thromb Haemost* 2001; 86: 563-8.
68. Grimaudo V, Gueissaz F, Hauert J, et al. Necrosis of skin induced by coumarin in a patient deficient in protein S. *Br Med J* 1989; 298: 233.
69. Becker CG. Oral anticoagulant therapy of skin necrosis: Speculation on pathogenesis. *Adv Exp Med Biol* 1987; 214: 217.
70. Verhagen HJ. Local hemorrhage and necrosis of the skin and underlying tissues, during anticoagulant therapy with dicumarol or dicumacyl. *Acta Med Scand* 1954; 148: 453.
71. Broekmans AW, Bertina RM, Loeliger EA, et al. Protein C and the development of skin necrosis during anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1983; 49: 251.
72. Samama M, Horellou MH, Soria J, et al. Successful progressive anticoagulation in a severe protein C deficiency and previous skin necrosis at the initiation of oral anticoagulant treatment. *Thromb Haemost* 1984; 51: 132-133.
73. Hall JG, Pauli RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med* 1980; 68: 122.
74. Ginsberg JS, Greer I, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 2001; 119: 122S-131S.
75. Iturbe-Alessio I, del Carmen Fonseca M, Mutchinik O, et al. Risks of anticoagulant therapy in pregnant women with artificial heart valves. *N Engl J Med* 1986; 315: 1390.
76. Sbarouni E, Oakley CM. Outcome of pregnancy in women with valve prostheses. *Br Heart J* 1994; 71: 196-201.
77. Bauersachs R, Lindhoff-Last E. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves using low-molecular-

- weight heparin. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2788-2789.
78. McLintock C, North RA, White HD. Prosthetic heart valves and pregnancy. *Circulation* 2003; 108: e159-160.
 79. Ageno W, Crotti S, Turpie AG. The safety of antithrombotic therapy during pregnancy. *Expert Opin Drug Saf* 2004; 3: 113-118.
 80. Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med* 1997; 336 (21): 1506-1511.
 81. Stein PD, Alpert JS, Bussey HI, Dalen JE Turpie G.G. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest* 2001; 119: 220S-227S.
 82. Johnson J, Turpie AGG. Temporary discontinuation of oral anticoagulants: role of low-molecular-weight heparin. *Thromb Haemost* 2001 Suppl (July): 2323 (Abst.).
 83. Tinmouth A, Kovacs MJ, Cruikshank M, et al. Out-patient peri-operative and peri-procedure treatment with dalteparin for chronically anticoagulated patients at high risk for thromboembolic complications. *Thromb Haemost* 1999; Suppl (Aug): 662.
 84. Spandorfer JM, Lynch S, Weitz HH, et al. Use of enoxaparin for the chronically anticoagulated patient before and after procedures. *Am J Cardiol* 1999; 84: 478- 480.
 85. Ansell JE, Hughes R. Evolving models of warfarin management: anticoagulation clinics, patient self-monitoring and patient self-management. *Am Heart J* 1996; 132: 1095-1100.
 86. Ansell JE, Buttaro ML, Voltis-Thomas O & KNowlton C. Consensus guidelines for coordinated outpatient oral anticoagulation therapy management. *Annals of Pharmacotherapy* 1997; 31: 604-615.
 87. Poller L, Shiach CR, MacCallum PK, et al. Multicentre randomized study of computerized anticoagulant dosage. European concerted action on Anticoagulation. *Lancet* 1998; 352 (9139): 1505-9.
 88. Leaning KE, Ansell JE. Advances in the monitoring of oral anticoagulation. *J Thrombosis and Thrombolysis* 1996; 3: 377-383.
 89. White RH, McCurdy SA, von Marensdorff H, et al. Home prothrombin time monitoring after initiation of warfarin therapy. *Ann Intern Med* 1989; 111: 730-37.
 90. Bernardo A. Experience with patient self-management of oral anticoagulation. *J Thrombosis and Thrombolysis* 1996; 2: 321-325.
 91. Gadiisseur APA, Kaptein AA, Breukink-Engbers WGM, et al. Patients self- management of oral anticoagulant care vs. management by specialized anticoagulation clinics: positive effects on quality of life. *J of Thrombosis and Haemostasis* 2003; 2: 584-591.
 92. Hylek EM Skates SJ, Sheehan MA, et al. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1995; 335: 540-546.
 93. Perret-Guillaume C, Wahl DG. Low-dose warfarin in atrial fibrillation leads to more thromboembolic events without reducing major bleeding when compared to adjusted-dose. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2004; 91: 394-402.
 94. Hart RG, Sherman DG, Easton JD, et al. Prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Neurology* 1998; 51: 674-681.
 95. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2003; 348: 1425-34.
 96. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, 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.
 97. Bern MM, Lokich JJ, Wallach SR, et al. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters. A randomized prospective trial. *Ann Intern Med* 1990; 112: 423-428.
 98. Couban S, Goodyear M, Burnell M, et al. A randomized double-blind placebo- controlled study of low dose warfarin for the prevention of symptomatic central venous catheter-associated thrombosis in patients with cancer. *Blood* 2002; 100: 703a (abst).
 99. Heaton DC, Han DY, Inder A. Minidose (1 mg) warfarin as prophylaxis for central vein catheter thrombosis. *Intern Med J* 2002; 32: 84-88.
 100. Masci G, Magagnoli M, Zucali PA, et al. Minidose warfarin prophylaxis for catheter-associated thrombosis in cancer patients: can it be safely associated with fluorouracil-based chemotherapy? *J Clin Oncol* 2003; 21: 736-739.
 101. Hyers T, Agnelli G, Hull R, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2001; 119: 176S-193S.
 102. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 993-997.
 103. Rosove MH, Brewer PM. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med* 1992; 117: 303-308.
 104. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Hunt BJ, et al. Bleeding and recurrent thrombosis in definite antiphospholipid syndrome: analysis of a series of 66 patients treated with oral anticoagulation to a target international normalized ratio of 3.5. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1164-1169.
 105. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 349: 12: 1133-1138.
 106. Kakkar VV, Gebeska M, Kadziola Z, et al. Low-molecular-weight heparin in the acute and long-term treatment of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2003; 89: 674.
 107. van der Heijden JF, Hutten BA, Buller HR, et al. Vitamin K antagonists or low- molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000; 1:1-28.
 108. Lee A, Levine M, Baker R, et al for the CLOT Investigators. Low-molecular- weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146-53.
 109. Hull RD, Pineo GF, Mah AF, et al. A randomized trial evaluating long-term low- molecular-weight heparin therapy for three months vs. intravenous heparin followed by warfarin sodium in patients with current cancer. *Thromb Haemost* 2003; 1 (supplement July), abstract P137a.
 110. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern*

111. Eriksson UG, Bredberg U, Gislen K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ximelagatran, a novel oral direct thrombin inhibitor, in young healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 35-43
112. Eriksson UG, Mandema J, Karlsson MO, et al. Pharmacokinetics of melagatran and the effect on ex vivo coagulation time in orthopaedic surgery patients receiving subcutaneous melagatran and oral ximelagatran: a population model analysis. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 687-701.
113. Wåhlander K, Lapidus L, Olsson CG, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical effects of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran in acute treatment of patients with pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Thromb Res* 2002; 107: 93-99.
114. Johansson LC, Frison L, Logren U, et al. Influence of age on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 381-392.
115. Bredberg E, Andersson TB, Frison L, et al. ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor, has a low potential for cytochrome P450-mediated drug-drug interactions. *Clin Pharmacokinet*. 2003; 42: 765-777.
116. Eriksson UG, Johansson S, Attman P-O, et al. Influence of severe renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral ximelagatran and subcutaneous melagatran. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 743-753.
117. Boström SL, Hansson G, Sarich TC, Wolzt M. The inhibitory effect of melagatran, the active form of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran, compared with enoxaparin and r-hirudin on ex vivo thrombin generation in human plasma. *Thromb Res* 2004; 113: 85-91.
118. Klement P, Carlsson S, Rak J, et al. The benefit-to-risk profile of melagatran is superior to that of hirudin in a rabbit arterial thrombosis prevention and bleeding model. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 587-594.
119. Sarich TC, Osende JI, Eriksson UG, et al. Acute antithrombotic effects of ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor, and r-hirudin in a human ex vivo model of arterial thrombosis. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 999-1004.
120. Sarich TC, Wolzt M, Eriksson UG, et al. Effects of ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor, r-hirudin and enoxaparin on thrombin generation and platelet activation in healthy male subjects. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 557-564.
121. Heit JA, Colwell CW, Francis CW, et al. AstraZeneca Arthroplasty Study Group: Comparison of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran with enoxaparin as prophylaxis against venous thromboembolism after total knee replacement: a phase 2 dose-finding study. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2215-2221.
122. Eriksson BI, Bergqvist D, Kalebo P, et al. Melagatran for Thrombin inhibition in Orthopaedic surgery. ximelagatran and melagatran compared with dalteparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement: the METHRO II randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 1441-1417.
123. Francis CW, Davidson BL, Berkowitz SD, et al. ximelagatran versus warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. A randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med* 2002; 137: 648-655.
124. Eriksson H, Wahlander K, Gustafsson D, et al. THRIVE Investigators: A randomized, controlled, dose-guiding study of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with standard therapy for the treatment of acute deep vein thrombosis: THRIVE I. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 41-47.
125. Huisman MV on behalf of the THRIVE Treatment Study Investigators. Efficacy and safety of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with current standard therapy for acute symptomatic deep vein thrombosis, with or without pulmonary embolism: a randomized, double-blind, multinational study. *J. Thromb. Haemost.* 1(Suppl): OC003, 2003.
126. Schulman S, Wahlander K, Lundstrom T, et al. Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *N Engl J Med* 349; 18: 1713-1721.
127. Petersen P, Grind M, Adler J; SPORTIF II Investigators: ximelagatran versus warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. SPORTIF II: a dose-guiding, tolerability, and safety study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1445-1451.
128. Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomized controlled trial. *The Lancet* 2003; 362: 1691-1698.
129. Wallentin L, Wilcox RG, Weaver WG, et al. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 789-97.

EL PAPEL DE LA PANCREATECTOMIA PROXIMAL PARA EL TRATAMIENTO DE LA PANCREATITIS CRÓNICA



Columnista Experto de SIIC
Dr. George H. Sakorafas

Surgeon, Consultant. GI Surgery, Endocrine Surgery, Atenas, Grecia

El manejo de la pancreatitis crónica (PC) es un problema difícil y que plantea desafíos. El tratamiento inicial es casi siempre de tipo conservador; sin embargo, se requerirá la realización de cirugía en un subgrupo selecto de pacientes. Las indicaciones para ésta en casos de PC incluyen el dolor incapacitante y médicamente intratable, la sospecha de neoplasia y las complicaciones de órganos adyacentes, como las obstrucciones gastrointestinales y biliares, la formación de pseudoquistes, hemorragia, etc.¹⁻⁴

Antes de 1985, el énfasis quirúrgico y la filosofía resectiva estaban basados en la creencia de que el grado o cantidad de dolor pancreático era proporcional al tamaño del parénquima comprometido. En general, las resecciones distales subtotaless se realizaban desde la cola y hacia la cabeza del páncreas: 60% al 80% al 95% de las resecciones.^{3,4} Estas resecciones distales evitaban la necesidad de duodenopancreatectomía, la cual requería duodenectomía y anastomosis bilioentérica, las cuales, en aquella época, acarrearaban morbilidad y mortalidad operatorias significativas. Los resultados a largo plazo eran malos, no sólo en cuanto al alivio del dolor sino también por las insuficiencias pancreáticas endocrinas y exocrinas resultantes ocasionadas por el 80% al 95% de las resecciones. Durante las tres últimas décadas, avances de importancia en nuestro entendimiento de la fisiopatología de la PC, la mejoría en las tasas de mortalidad y morbilidad luego de cirugías pancreáticas importantes y la adopción de métodos sofisticados de diagnóstico determinaron cambios en nuestra filosofía quirúrgica para el manejo de la PC.⁴⁻⁶ Con la utilización de métodos por imágenes modernos ahora es posible estudiar los cambios estructurales del páncreas y de los órganos adyacentes y, en consecuencia, el procedimiento quirúrgico puede ser adaptado o ajustado para cubrir las necesidades de cada paciente. Como resultado, en la actualidad se realizan, raramente, resecciones pancreáticas extensas con tejido remanente "a ciegas".²⁻⁶ Por el contrario, las pancreatectomías proximales (incluidas la duodenopancreatectomía y los nuevos procedimientos con resección de la cabeza del páncreas y con preservación del duodeno de acuerdo con Beger y Frey) se utilizan con frecuencia en pacientes seleccionados con PC.⁵ Este trabajo detalla la base fisiopatológica de la pancreatectomía proximal para el manejo de la PC, sus indicaciones y sus resultados.

Base fisiopatológica de la pancreatectomía proximal en la pancreatitis crónica

El dolor es la presentación clínica más frecuente y la indicación principal de cirugía en la PC.^{4,6} Su etiopatogenia parece ser multifactorial y compleja. Dos teorías complementarias ofrecen en estos casos la base fisiológica para la cirugía:

Teoría de la inflamación neural

Los nervios pancreáticos, abundantes en el parénquima pancreático y en los tejidos peripancreáticos, están involucrados en el proceso fibroinflamatorio que caracteriza la PC.^{7,8} Como consecuencia, se producen cambios anatómicos y funcionales en los nervios, principalmente en la vaina perineural.⁹ Neurotransmisores y diferentes noxas locales (por ejemplo, histamina, serotonina, sustancia P, prostaglandinas, bradicininas, citocinas, acidosis, enzimas pancreáticas digestivas, etc.) son liberados localmente y estimulan los receptores para el dolor debido al daño tisular y a la inflamación visceral,^{8,9} lo que apoya el papel de la inflamación crónica neural en la patogénesis del dolor. Esta teoría sustenta la resección pancreática como método de tratamiento quirúrgico para la PC; los procedimientos de resección logran el alivio del dolor a través de la eliminación del parénquima pancreático lesionado (o del más lesionado), lo que interrumpe la vía neural que transmite el estímulo doloroso.

Teoría del compartimento pancreático

Otra hipótesis alternativa es que el incremento en la presión intersticial y ductal causa un síndrome compartimental localizado "visceral", el cual puede ser la causa del dolor en la PC. Los nervios

pancreáticos sensibilizados por los estímulos químicos nocivos son también hipersensibles a los estímulos mecánicos, como el incremento de las presiones pancreáticas.¹⁰ Se documentó la hipertensión del conducto pancreático (presión normal: 7 a 15 mm Hg; en PC: 20 a 80 mm Hg) y del parénquima (presión normal: menor a 20 mm Hg; en PC: 150 a 250 mm Hg).^{11,12} Esto puede deberse a la fibrosis que envuelve el páncreas crónicamente inflamado y limita la capacidad de la glándula para expandirse durante períodos de secreción exocrina y para absorber la presión provocada por el incremento en el volumen y la presión ductales. La hipertensión del conducto pancreático puede ser secundaria a una secreción exocrina continua hacia una obstrucción más proximal.¹³ La isquemia pancreática resultante de este "síndrome compartimental" puede estar involucrada en la patogenia del dolor de la PC.^{14,15}

Una teoría interesante propuesta recientemente para la patogénesis del dolor en la PC es que el "marcapasos" de la enfermedad reside en la cabeza pancreática. Esto no sólo es resultado de una cantidad relativamente grande de parénquima en esta localización, también se basa en la observación de que en un número elevado de pacientes a quienes se va a intervenir quirúrgicamente el proceso inflamatorio se localiza en la cabeza del páncreas, lo que inicia al menos uno de los siguientes procesos: estenosis del conducto pancreático, compresión del conducto colédoco con episodios clínicos recurrentes o subclínicos de colangitis, compresión –o incluso obstrucción– del duodeno y revestimiento de los vasos retropancreáticos.¹⁶ En otras palabras, en la PC, patogénicamente, el "triángulo crucial" se localiza en la cabeza del páncreas, entre el conducto colédoco distal, el conducto pancreático principal y la vena porta/mesentérica superior. A partir de mediados de la década de 1980, este concepto generó un creciente interés sobre la pancreatectomía proximal para el manejo quirúrgico de esta patología. La mejoría en la mortalidad operatoria impulsó la resección pancreática proximal. Así, a comienzos de la década de 1980 y hasta la actualidad, las tasas de mortalidad descendieron a menos de 5% en muchas instituciones en el mundo y varios centros informaron recientemente series de duodenopancreatectomías con más de 100 casos sin mortalidad hospitalaria.^{17,18}

Indicaciones

La pancreatectomía proximal está indicada en un gran porcentaje de pacientes seleccionados cuya PC afecta principalmente la cabeza del páncreas. Tradicionalmente, la PC con conducto largo (es decir, con conducto pancreático principal mayor a 7 mm) era tratada mediante pancreatoyeyunostomía lateral, mientras que la enfermedad con conducto pequeño generalmente requiere algún tipo de resección pancreática (lo que depende, en gran medida, de la localización principal de la patología). El dolor médicamente intratable e incapacitante es la indicación más importante de cirugía. Con frecuencia existe una masa inflamatoria en la cabeza del páncreas, lo que hace sospechar la presencia de neoplasia. El proceso fibroinflamatorio puede también causar complicaciones a partir de los órganos adyacentes (como estenosis biliar o duodenal, formación de pseudoaneurismas con episodios de hemorragia o sin ellos, etc.).^{2,3}

Dado que la asociación entre PC y cáncer de páncreas es bien conocida,^{19,20} la sospecha de neoplasia debería mencionarse específicamente como indicación para cirugía. En un informe reciente de la Clínica Mayo, hallamos que se advirtió sospecha de neoplasia en 64% de 105 pacientes sometidos a duodenopancreatectomía debida a PC.²¹ Debería mantenerse un alto índice de sospecha y, en especial, cuando existe una masa inflamatoria en la cabeza pancreática asociada con estrechez dominante del conducto pancreático. De otra manera, existe riesgo de no poder tratar un cáncer de páncreas potencialmente curable (por ejemplo, cuando se efectúa puente bilioentérico o gastroyeyunostomía para liberar una obstrucción coledociana o el duodeno). A pesar de la adopción de herramientas diagnósticas sofisticadas, como los métodos radiológicos (colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, tomografía computada, resonancia magnética y ecografía endoscópica), la citología por aspiración con aguja fina y aun las técnicas de biología molecular, en un alto porcentaje de casos (hasta 30%) resulta imposible para el cirujano señalar antes de la cirugía si una masa localizada en la cabeza del páncreas es inflamatoria o neoplásica. Esto puede ser dificultoso aun para el cirujano experimentado en el quirófano, incluso con el examen histológico por congelación de las biopsias escisionales o mediante agujas, ecografía intraquirúrgica, ductoscopia pancreática, etc. En estos casos, la incertidumbre sólo puede resolverse con el estudio histológico de las muestras por resección radical (por ejemplo, duodenopancreatectomía).¹⁹⁻²² Cuando en verdad existe una neoplasia subyacente en la cabeza del páncreas, el corte a través del tejido neoplásico durante los procedimientos de Beger o de Frey puede provocar la diseminación de las células tumorales; esto es desaconsejable desde el punto de vista oncológico.

En consecuencia, el cirujano que se enfrenta con una masa sospechosa en la cabeza del páncreas debería removerla mediante duodenopancreatectomía aun ante la falta de pruebas que corroboren la presencia de neoplasia, siempre que la resección pueda realizarse con un riesgo razonable, pero también con el conocimiento de que la duodenopancreatectomía se realizará, en ocasiones, por la sospecha de neoplasia, sólo para encontrar otra etiología causante de la masa pancreática (por ejemplo, PC).^{20,22}

Resultados

Mortalidad y morbilidad

Hace aproximadamente 20 años, la duodenopancreatectomía se asociaba con una mortalidad operatoria prohibitiva (cerca del 20%, con valores entre 10% y 44%).²³ A comienzos de la década de 1980 y hasta la actualidad, las tasas de mortalidad descendieron a menos del 3% en muchas instituciones, probablemente como resultado de las mejoras en los servicios de apoyo y la experiencia dedicada a la duodenopancreatectomía en casos de neoplasia (tabla 1).^{21,24-29} Algunas complicaciones, como la interrupción de la pancreatoyeyunostomía –fatal en muchas ocasiones hace 30 años–, en la actualidad es poco frecuente que causen la muerte y, en consecuencia, aunque todavía existe mortalidad asociada con la duodenopancreatectomía, pocos pacientes fallecen como consecuencia de esta intervención.³⁰

Autor (Ref n°)	No. de pacientes	Mortalidad operatoria (%)	Morbilidad operatoria (%)	Insuficiencia endocrina (%)		Insuficiencia exocrina (%)		Alivio del dolor (%)	Seguimiento (años)
				Preop	Posop	Preop	Posop		
				Stapleton y cols, 1996 (24)	52	0	46		
Marlin y cols, 1996 (25)	54	1.8	30	15	42	10	80	92	5.2
Rumstadt y cols, 1997 (26)	134	0.7	18	33	55	26	48	88	8.3
Stone y cols, 1988 (27)	15	0	20	10	40	26	67	80	6.2
Traverso y Kozarek, 1997 (28)	47	0	-	-	+ 37	-	-	100	3.5
Rossi y cols, 1987 (29)	73	2.7	32	25	69	26	75	80	5
Ho y Frey, 1997 * (1)	447	1.1	-	21	53	43	72	82	4.2
Sakorafas y cols, 2000 (21)	105	3 %	32 %	8	48	17	47	89	6.6

(*) Series colectivas

Los procedimientos de Beger y Frey se asociaron con menores tasas de morbilidad y mortalidad (cercanas a 0), al ser comparadas con la duodenopancreatectomía (tabla 2).^{1,31-34}

Autor (Ref n°)	No de pacientes	Mortalidad operatoria (%)	Morbilidad operatoria (%)	Insuficiencia pancreática endocrina (%)		Insuficiencia pancreática exocrina (%)		Alivio del dolor (%)	Seguimiento (años)
				Preop	Posop	Preop	Posop		
				(*) Frey y Akiinura, 1994 (31)	50	0	22		
(**) Izbicki y cols, 1995 (32)	20	0	20	40	40	45	45	95	1.5
(*) Izbicki y cols, 1995 (32)	20	0	9	40	40	41	41	94	1.5
(**) Buchler y cols, 1997 (33)	296	1	26	46	50	-	-	88	6
(*) Izbicki y cols, 1997 (34)	36	0	22	Sin cambios		Sin cambios		93 %	2.5
(**) Izbicki y cols, 1997 (34)	38	0	32	Sin cambios		Sin cambios		95 %	2.5
(*) Ho y Frey, 1997 (#) (1)	75	0	-	20	29	24	41	88	3.2
(**) Ho y Frey, 1997 (#) (1)	284	0.7	-	19	35	55	70	88	2.7

(#) Series colectivas

Resultados a largo plazo

La duodenopancreatectomía logró el alivio del dolor y buena calidad de vida en más del 80% de los

pacientes seleccionados (tabla 1). Sin embargo, la selección cuidadosa de éstos, basada en los cambios estructurales del páncreas (definidos por la evaluación preoperatoria y los hallazgos intraoperatorios), es un deber para conseguir buenos resultados. Las insuficiencias pancreáticas exocrina y endocrina, en tanto reflejan la historia natural de la enfermedad en el tejido remanente, están probablemente aceleradas por la duodenopancreatectomía (tabla 1).

Los procedimientos de Frey y de Beger (los cuales combinan resección y drenaje) lograron el alivio del dolor en un gran porcentaje de pacientes (hasta 95%) (tabla 2). La función pancreática –en especial, la endocrina– quedó preservada, en general, luego de estos procedimientos (tabla 2). Estos dos métodos tuvieron resultados comparables en términos de alivio del dolor (93% contra 95%, Beger), control de las complicaciones de órganos adyacentes (91% contra 92%, Beger), calidad de vida (incremento del 67% en el índice global de calidad de vida en ambos grupos) y en las funciones exocrina y endocrina, las cuales no evidenciaron deterioro adicional luego de ambos tipos de cirugía. La única diferencia que se encontró fue la significativamente menor morbilidad posquirúrgica luego del procedimiento de Frey (22% contra 32% luego de la técnica de Beger).³⁴

Comentarios

En la actualidad, la pancreatectomía proximal representa el procedimiento resectivo realizado con mayor frecuencia para el tratamiento de la PC.⁵ La indicación más común es el dolor intratable proveniente de la enfermedad con conducto pequeño y que predomina en la cabeza del órgano. La selección cuidadosa de los pacientes, el empleo de herramientas diagnósticas modernas (como tomografía computada, imágenes por resonancia magnética, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, ecografía endoscópica, etc.) y la base de los cambios estructurales en la glándula y los órganos adyacentes son obligatorios para conseguir buenos resultados.^{2,3}

Desde el punto de vista técnico, y debido a los intensos cambios fibroinflamatorios y a la adhesión de la cabeza pancreática a los vasos peripancreáticos que la rodean, la parte resecional de la duodenopancreatectomía y el procedimiento de Beger pueden ser técnicamente dificultosos y desafiantes. La técnica quirúrgica meticulosa es un deber para evitar la hemorragia intraoperatoria grave.³⁵ El procedimiento de Frey es técnicamente más sencillo que el de Beger o el de la duodenopancreatectomía, ya que no hay transección del páncreas por encima de la vena porta. La pancreatectomía puede ser dificultosa no sólo durante la etapa resecional sino también durante el proceso de reconstrucción posterior a la duodenopancreatectomía. Esto es especialmente cierto en relación con la anastomosis bilioentérica, en donde el conducto colédoco es de paredes finas y de diámetro pequeño (es decir, cuando no existe estenosis asociada del conducto colédoco).³⁶ Esto representa otra ventaja de los nuevos procedimientos de Beger y de Frey “con preservación del duodeno”. Por el contrario, la pancreatoyeyunostomía es, en general, más fácil y segura. Esto se debe fundamentalmente a la textura fibrosa del parénquima pancreático en la PC, lo que sostiene bien las suturas, y a la asociación frecuente con insuficiencia pancreática exocrina, lo que provoca una reducción en la secreción enzimática y de líquidos pancreáticos.

La pancreatectomía proximal logra alivio del dolor y buena calidad de vida en un alto porcentaje de pacientes seleccionados cuidadosamente con enfermedad predominante de la cabeza del páncreas. La morbilidad y la mortalidad son aceptables en manos experimentadas. El inicio de diabetes y de esteatorrea, que refleja la historia natural de la enfermedad, probablemente esté acelerado por la duodenopancreatectomía. Los nuevos procedimientos “de pasaje gastroduodenal y conservación de la continuidad del conducto colédoco” (Beger y Frey) se asocian con tasas más bajas de morbilidad y mortalidad, a la vez que preservan la función pancreática. Sin embargo, la fuerte sospecha de patología tumoral subyacente (por ejemplo, masa en la cabeza pancreática asociada con estrechez dominante del conducto pancreático principal) debería considerarse como una indicación para la resección radical, por ejemplo, duodenopancreatectomía, ya que éste es un procedimiento adecuado tanto para la PC como para la enfermedad neoplásica.^{2,3,19,20}

Los autores no manifiestan conflictos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ho HS, Frey CF. Current approach to the surgical management of chronic pancreatitis. *The Gastroenterologist* 1997; 5:128-136.
2. Sakorafas GH, Anagnostopoulos GK. Surgical management of chronic pancreatitis; current concepts and future perspectives. *Int Surg* 2003; 88:211-218.
3. Sakorafas GH, Farnell MB, Nagorney DM, Sarr MG. Surgical management of chronic pancreatitis at the Mayo Clinic. *Surg*

4. Sarr MG, Sakorafas GH. Incapacitating pain of chronic pancreatitis: A surgical perspective of what is known and what needs to be known. *Gastrointestinal Endoscopy* 1999; 49:S85-S89.
5. Sakorafas GH, Sarr MG. Changing trends in surgery for chronic pancreatitis: A 22-Year experience. *Eur J Surg*. 2000;166:633-637.
6. Tsiotou AG, Sakorafas GH. Pathophysiology of pain in chronic pancreatitis: clinical implications from a surgical perspective. *Int Surg*. 2000; 85:291-296.
7. Bockman DE, Buchler M, Malferteiner P, Beger HG. Analysis of nerves in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1988; 94:1459-1469.
8. Keith RG, Keshavjee SH, Kerenyi NR. Neuropathology of chronic pancreatitis in humans. *Can J Surg* 1985; 28:207-211.
9. Buchler M, Weihe E. Distribution of neurotransmitters in afferent human pancreatic nerves. *Digestion* 1988; 38:8.
10. Gebhardt GF. Visceral pain mechanisms. In: Chapman CR, Foley KM (Eds). *Current and emerging issues in cancer pain*. New York, Raven Press, 1993, pp 99- 111.
11. Jalleh RP, Aslam M, Williamson RCN. Pancreatic tissue and ductal pressures in chronic pancreatitis. *Br J Surg* 1991; 78:1235-1237.
12. Ebbehøj N, Borly L, Bulow J. Evaluation of pancreatic tissue fluid pressure and pain in chronic pancreatitis: a longitudinal study. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25:462-466.
13. Alvarez C, Widdison AL, Reber HA. New perspectives in the surgical management of chronic pancreatitis. *Pancreas* 1991; 6 (Suppl 1):S76-S81.
14. Karanjia ND, Singh SM, Widdison AL, Lutrin FJ, Reber HA. Pancreatic ductal and interstitial pressure in cats with chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1992; 37:268-273.
15. Karanjia ND, Widdison AL, Leung F, Alvarez C, Lutrin FJ, Reber HA. Compartment syndrome in experimental chronic obstructive pancreatitis: effect of decompressing the main pancreatic duct. *Br J Surg* 1994; 81:259-264.
16. Izbicki J. Pancreatic resection in chronic pancreatitis. In: *The Society for Surgery of the Alimentary Tract Postgraduate Course 1998*, New Orleans, May 1998, pp 23-34.
17. Pellegrini CA, Heck CF, Raper S, Way LW. An analysis of the reduced morbidity and mortality rates after pancreaticoduodenectomy. *Arch Surg* 1989; 124:778-781.
18. Trede M, Schwall G, Saeger H-D. Survival after pancreatoduodenectomy: 118 consecutive resections without an operative mortality. *Ann Surg* 1990; 211:447- 458.
19. Sakorafas GH, Tsiotou AG. Pancreatic cancer in patients with chronic pancreatitis: a challenge from a surgical perspective. *Cancer Treatm Rev* 1999; 25:207-217.
20. Sakorafas GH, Sarr MG. Pancreatic Cancer after surgery for chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2003; 35:482-485.
21. Sakorafas GH, Farnell NB, Farley DR, Rowland CM, Sarr MG. Long-term results after surgery for chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol*. 2000; 27:131-142.
22. Mannell A, Adson MA, McIlrath DC, Ilstrup DM. Surgical management of chronic pancreatitis: long-term results in 141 patients. *Br J Surg* 1988; 75:467-472.
23. Shapiro TM. Adenocarcinoma of the pancreas: a statistical analysis of bypass vs Whipple resection in good risk patients. *Ann Surg* 1975; 182:715-721.
24. Stapleton GN, Williamson RCN. Proximal pancreatoduodenectomy for chronic pancreatitis. *Br J Surg* 1996; 83:1433-1440.
25. Martin RF, Rossi RL, Leslie KA. Long-term results of pylorus-preserving pancreatoduodenectomy for chronic pancreatitis. *Arch Surg* 1996; 131:247-252.
26. Rumstadt B, Forssmann K, Singer MV, Trede M. The Whipple partial duodenopancreatectomy for the treatment of chronic pancreatitis. *Hepato- Gastroenterology* 1997; 44:1554-1559.
27. Stone WM, Sarr MG, Nagorney DM, McIlrath DC. Chronic pancreatitis: results of Whipple's resection and total pancreatectomy. *Arch Surg* 1988; 123:815-819.
28. Traverso LW, Kozarek RA. Pancreatoduodenectomy for chronic pancreatitis: anatomic selection criteria and subsequent long-term outcome analysis. *Ann Surg* 1997; 226:429-438.
29. Rossi RL, Rortchild J, Braasche JW, Munson JL, ReMine SG. Pancreatoduodenectomy in the management of chronic pancreatitis. *Arch Surg* 1987; 122:416-420.
30. Yeo CL. Management of complications following pancreaticoduodenectomy. *Surg Clin North Am* 1995; 75:913-924.
31. Frey CF, Amikura K. Local resection of the head of the pancreas combined with longitudinal pancreaticojejunostomy in the management of patients with chronic pancreatitis. *Ann Surg* 1994; 220:492-507.
32. Izbicki JR, Bloechle C, Knoefel WT, Kuechler T, Binmoeller KF, Broelsch CE. Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in chronic pancreatitis. A prospective randomized trial. *Ann Surg* 1995; 221:350-358.
33. Buchler MW, Friess H, Bittner R. Duodenum-preserving pancreatic head resection. Long-term results. *J Gastrointest Surg* 1997; 1:13-19.
34. Izbicki JR, Bloechle C, Knoefel WT, et al. Drainage versus resection in surgical therapy of chronic pancreatitis of the head of the pancreas: a randomised study. *Chirurg* 1997; 68:369-377.
35. Sakorafas GH, Farnell MB, Nagorney DM, Farley DR, Que FG, Donohue JH, Thompson GG, Sarr MG. Management of peri-pancreatic vasculature during pancreatoduodenectomy: tips to avoid severe haemorrhage. *Eur J Surg Oncol*. 1999; 25:524-528.
36. Sakorafas GH, Friess H, Balsiger BM, Buchler MW, Sarr MG. Problems of reconstruction during pancreatoduodenectomy. *Dig Surg*. 2001;18:363-369.