

# Riesgo de sangrado en pacientes anticoagulados con antagonistas de la vitamina K que reciben antibióticos

Risk of bleeding in anticoagulated patients with vitamin K antagonists who receive antibiotics

Agostina Riso<sup>a</sup> 

## Resumen

Lograr un adecuado nivel de anticoagulación con antagonistas orales de la vitamina K suele ser un desafío frecuente en la práctica clínica, dado que su estrecho rango terapéutico suele verse afectado por diversas interacciones farmacológicas, alimentos y condiciones clínicas. A partir de un caso de un paciente anticoagulado que presenta una hemorragia gastrointestinal posterior a realizar un tratamiento antibiótico, la autora de este artículo revisó la evidencia sobre el riesgo de sangrado secundario a la interacción entre este tipo de anticoagulantes y antibióticos orales. Su conclusión tras realizar una búsqueda bibliográfica y seleccionar la mejor evidencia disponible, es que existe un aumento del riesgo relativo de sangrado en pacientes anticoagulados que reciben antibióticos, por lo que deberían evitarse aquellos antibióticos con conocido potencial de interacción. Si ello no fuera posible, se recomienda monitorizar el estado de anticoagulación con dosaje de la razón internacional normatizada (RIN) posterior a la introducción del antibiótico.

## Abstract

Achieving an adequate level of anticoagulation with oral vitamin K antagonists is often a frequent challenge in clinical practice, given that their narrow therapeutic range is often affected by various drug interactions, food, and clinical conditions. Based on a case of an anticoagulated patient who presented gastrointestinal bleeding after antibiotic treatment, the author of this article reviewed the evidence on the risk of secondary bleeding due to the interaction between this type of anticoagulants and oral antibiotics. Their conclusion, after performing a literature search and selecting the best available evidence, is that there is an increased relative risk of bleeding in anticoagulated patients receiving antibiotics, so antibiotics with known potential for interaction should be avoided. If it weren't possible, it is recommended to monitor the anticoagulation status with International Normalized Ratio (INR) dosing after the introduction of the antibiotic.

Palabras clave: Anticoagulantes, Cumarinas, Interacciones Farmacológicas, Antibacterianos, Hemorragia. Keywords: Anticoagulants, Coumarins, Drug Interactions, Anti-Bacterial Agents, Hemorrhage.

Riso A. Riesgo de sangrado en pacientes anticoagulados con antagonistas de la vitamina K que reciben antibióticos. Evid Actual Pract Ambul. 2022;25(3):e002144. Available from: <https://dx.doi.org/10.51987/EVIDENCIA.V25I4.7031>.

## Escenario clínico

Un paciente de 77 años, con antecedentes de hipertensión arterial y tabaquismo fue anticoagulado con acenocumarol por haber presentado fibrilación auricular crónica (puntaje CHADS<sub>2</sub>-VASc<sup>1</sup>=2, HAS-BLED<sup>2</sup>=0), consultó a su médico de cabecera por síntomas urinarios bajos (disuria, polaquiuria, urgencia miccional). Bajo la sospecha diagnóstica de infección urinaria, el profesional le indicó tratamiento con amoxicilina. Unos días después, el paciente evolucionó con deposiciones melénicas, motivo por el cual consultó a la central de emergencias. En el laboratorio realizado por guardia se constató una razón internacional normatizada (RIN) por encima del rango terapéutico y una caída de 15 puntos en el hematocrito, por lo que el paciente fue internado con el diagnóstico de sangrado mayor.

## Pregunta que generó el caso

¿Cuál es el riesgo de sangrado mayor en pacientes anticoagulados con antagonistas orales de la vitamina K al usar antibióticos?

## Estrategia de búsqueda

La búsqueda fue realizada en PubMed. Se utilizaron como palabras clave, los términos MESH 'acenocumarol' OR 'warfarin' OR 'agents, anticoagulant' AND 'antibiotics' AND 'bleeding'. Fueron aplicados los filtros de publicación en idioma inglés y/o español, en personas mayores de 19 años, lo que permitió recuperar 68 referencias. Fueron seleccionados aquellos estudios con la mayor cantidad de participantes y cuyos desenlaces primarios

fueran los de interés.

## Algunas consideraciones sobre la anticoagulación oral con agentes antagonistas de la vitamina K

Los antagonistas orales de la vitamina K (AVK), como el acenocumarol y la warfarina, son el tipo de anticoagulantes orales prescritos con mayor frecuencia<sup>3</sup> y utilizados para prevenir eventos tromboembólicos en una gran variedad de escenarios clínicos<sup>4</sup>.

Estos fármacos son absorbidos a nivel gastrointestinal, circulan unidos a la albúmina y se acumulan en el hígado, donde son metabolizadas por el citocromo P-450. Llevan a cabo su efecto anticoagulante al inhibir la activación de los factores de la coagulación K dependientes, lo que se ve reflejado en la RIN. Se postula que el tiempo que el paciente permanece con valor de RIN subóptimo aumenta el riesgo de eventos tromboembólicos, mientras que el tiempo con valores supratrapéuticos aumenta el riesgo de sangrado<sup>5</sup>. En estudios de cohorte se ha informado una tasa anual de sangrado mayor —definido como hemorragia intracraneal, hemorragia letal o que requiere de hospitalizaciones y/o transfusiones— de 1,2 a 7,0 episodios por cada 100 pacientes tratados con warfarina<sup>6</sup>.

Tanto la farmacocinética como la farmacodinamia de los AVK contribuyen a que su efecto pueda ser modificado por múltiples factores, como el estado nutricional —incluyendo la ingesta de vitamina K—, la adherencia a la medicación, las variaciones genéticas, las interacciones con otros medicamentos, el consumo de alcohol y tabaco, las alteraciones de la función renal, hepática y cardíaca y los estados hipermetabólicos<sup>5</sup>. Ciertas caracterís-

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Italiano de Buenos Aires. [agostina.riso@hospitalitaliano.org.ar](mailto:agostina.riso@hospitalitaliano.org.ar)

ticas de los pacientes predisponen a mayor riesgo de sangrado (como el sexo femenino, la edad avanzada, la inestabilidad de los valores de RIN o el antecedente de hemorragia previa), mientras que otros factores de riesgo pueden ser modificables (ver Tabla 1)<sup>5</sup>. Por este motivo y debido al estrecho rango terapéutico de estas drogas, lograr el efecto deseado suele ser un desafío.

En las últimas dos décadas ha habido un aumento exponencial del número de estudios dedicados a reportar e intentar esclarecer los diferentes tipos de interacciones existentes con los anticoagulantes<sup>4</sup>. Se ha reportado que resultan particularmente problemáticas las interacciones farmacológicas (ver Tabla 2 y Tabla 3) con los antibióticos. Esto no solo se debe a la gran cantidad de antibacterianos con el potencial de interactuar con los AVK, sino también a su uso frecuente<sup>7</sup>, y a su administración por períodos breves y en forma intermitente<sup>8</sup>. A pesar de que la Administración de Drogas y Medicamentos de los EE.UU. (en inglés, FDA) ha declarado a las interacciones farmacológicas con la warfarina como uno de los principales eventos adversos reportados tras su uso, se ha visto que a casi la mitad de los pacientes anticoagulados se les continúa indicando antibióticos de alto riesgo<sup>7</sup>. Además, se ha propuesto que el uso de analgésicos y la infección en sí misma son otros factores que pueden incrementar el riesgo de sangrado en las condiciones que requieren el uso de antibióticos<sup>5,9</sup>.

**Tabla 1.** Factores de riesgo de sangrado modificables en pacientes anticoagulados. Fuente: Hull R, et al. *Biology of warfarin and modulators of INR control*. In: UpToDate, Leung LK (Ed) UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on Sep 24, 2022)<sup>5</sup>

Factores de riesgo de sangrado modificables en pacientes anticoagulados
Comorbilidades (p. ej., insuficiencia cardíaca, hepatopatía crónica, desnutrición, enfermedad renal crónica, tirototoxicosis)
Enfermedades agudas (p. ej., diarrea, fiebre, enfermedades del tracto digestivo)
Interacciones medicamentosas
Variaciones importantes en la ingesta diaria de vitamina K
Consumo excesivo de alcohol
Errores de medicación (p. ej., ingesta de dosis inadecuada del anticoagulante por presentaciones de mayor o menor concentración del fármaco o toma de dosis extra de manera inadvertida)

La complejidad que supone el uso de los AVK, sumado al incremento de los reportes publicados acerca del riesgo de su interacción con antibióticos, ha llevado al desarrollo de recomendaciones<sup>8,10,11</sup>. Sin embargo, una de sus limitaciones es que la mayoría están basadas en argumentación teórica o en estudios primarios con alto riesgo de sesgo<sup>4,10</sup>. Por lo tanto, resulta de vital importancia realizar una revisión crítica de la literatura disponible hasta el momento para evaluar la asociación entre el riesgo de sangrado y la coadministración de AVK y antibióticos.

**Tabla 2.** Medicaciones que interfieren con el efecto de la warfarina, aumentando el valor de la razón internacional normalizada. Fuente: Hull R, et al. *Biology of warfarin and modulators of INR control*. In: UpToDate, Leung LK (Ed) UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on Sep 24, 2022)<sup>5</sup>

Fármacos que pueden aumentar el valor de la razón internacional normalizada
Acetaminofeno
Alopurinol
Amiodarona
Andrógenos: Metiltestosterona, Oxandrolona, Testosterona
Antibióticos: Cefalosporinas, Doxiciclina, Fluoroquinolonas (Ciprofloxacina, Levofloxacina, Moxifloxacina, Norfloxacina), Macrólidos (Azitromicina, Claritromicina, Eritromicina), Metronidazol, Penicilinas (Amoxicilina, Amoxicilina-clavulánico), Trimetoprima-sulfametoxazol
Antifúngicos: Fluconazol, Miconazol oral, Voriconazol
Terapias para el cáncer: Capecitabina, 5-fluoruracilo, Imatinib, Tamoxifeno
Hipolipemiantes: Fenofibrato, Fluvastatina, Gemfibrozil, Lovastatina, Rosuvastatina, Simvastatina
Cimetidina
Glucocorticoides: Metilprednisolona, Prednisolona
Omeprazol
Inhibidores de la recaptación de serotonina: Duloxetina, Fluoxetina, Fluvoxamina, Sertralina, Venlafaxina
Tramadol

**Tabla 3.** Medicaciones que interfieren con el efecto de la warfarina, disminuyendo el valor de la razón internacional normalizada. Fuente: Hull R, et al. *Biology of warfarin and modulators of INR control*. In: UpToDate, Leung LK (Ed) UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on Sep 24, 2022)<sup>5</sup>

Fármacos que pueden disminuir el valor de de la razón internacional normalizada
Antibióticos: Dicloxacilina, Griseofulvina, Nafcilina, Rifampicina
Azatioprina
Colestiramina
Antiepilépticos inductores de enzimas: Carbamazepina, Fenobarbital, Fenitoína
Ritonavir
Hierba de San Juan o hipérico
Sucralfato
Vitamina K

## Resumen de la evidencia

**Lane MA, et al. Serious bleeding events due to warfarin and antibiotic co-prescription in a cohort of veterans. *Am J Med.* 2014;127(7):657-663.e2**

Objetivo. Determinar el riesgo de hospitalización por hemorragia entre los usuarios de warfarina que reciben antibióticos<sup>12</sup>.

Diseño. Estudio de cohorte retrospectiva, que incluyó pacientes a quienes se les recetó warfarina durante 30 días o más en forma ininterrumpida, de manera concomitante con cualquier tipo de antibiótico, desde octubre de 2002 a septiembre de 2008. Los

antibióticos fueron clasificados en alto riesgo (aquellos con interacción conocida con la warfarina: trimetoprima/sulfametoxazol, ciprofloxacina, levofloxacina, metronidazol, fluconazol, azitromicina y claritromicina) y bajo riesgo (clindamicina y cefalexina).

El riesgo de hemorragia fue determinado en los 30 días posteriores a la exposición al antibiótico, realizando ajustes por características demográficas, comorbilidades y la indicación de otras medicaciones con interacción conocida con la warfarina. El desenlace primario fue la hospitalización por sangrados serios (de acuerdo a la Clasificación Internacional de Enfermedades en su novena versión, ICD-9-CM); y el desenlace secundario, las variaciones en el valor de RIN y la tasa de eventos hemorrágicos graves, de acuerdo a la misma clasificación.

Hubo 36 y 93 eventos de sangrado entre los pacientes que recibieron antibióticos de bajo y alto riesgo, respectivamente. La prescripción de un antibiótico de alto riesgo se asoció con mayor riesgo de sangrado (cociente de riesgo o hazard ratio [HR] 1,48, intervalo de confianza [IC] del 95% 1,00 a 2,19), siendo el sistema gastrointestinal el origen más frecuente de los sangrados serios. Aquellos pacientes a quienes se les realizó una medición de RIN entre los 3 y 14 días de la co-prescripción tuvieron menor riesgo de sangrado (HR 0,61, IC 95% 0,42 a 0,88).

Conclusión de los autores. Los pacientes que reciben warfarina y antibióticos de alto riesgo en simultáneo tienen mayor riesgo de presentar un evento de sangrado significativo. De ser posible, los médicos debieran elegir aquellos antibióticos con bajo potencial para interactuar con la warfarina y monitorear el valor de RIN al coprescribir este tipo de medicaciones.

**Baillargeon J, et al. Concurrent use of warfarin and antibiotics and the risk of bleeding in older adults. Am J Med. 2012;125(2):183-9**

Objetivo. Examinar el riesgo de sangrado asociado a la exposición a antibióticos en pacientes mayores anticoagulados con warfarina<sup>13</sup>.

Diseño. Estudio de casos y controles anidado en una cohorte de beneficiarios de Medicare (EE.UU.) de 65 años o más. Fueron definidos como casos aquellas personas que experimentaron algún evento de sangrado tras haber recibido algún antibiótico. Tres controles para cada caso fueron seleccionados en forma pareada por edad, género, etnia e indicación para el uso de warfarina. Los autores realizaron análisis de regresión logística ajustando por prescripción de fármacos con posible interacción con la warfarina, sus comorbilidades, y por residir en un geriátrico en los 90 días previos al evento.

Resultados. De una cohorte de 38.762 usuarios de warfarina, se incluyeron 798 casos y 2.394 controles. Ambos grupos estuvieron balanceados en cuanto a la edad, sexo e indicaciones de anticoagulación, aunque el grupo de casos presentó un mayor índice de comorbilidad.

La exposición a cualquier agente antibiótico dentro de los 15 días del evento se asoció con el doble de probabilidad de sangrado en los usuarios continuos de warfarina (razón de probabilidades u odds ratio [OR] 2,01; IC 95% 1,62 a 2,50).

Conclusión de los autores. La exposición a antibióticos (en especial, los azoles) se asoció a un aumento del riesgo de sangrado entre los adultos mayores que usan warfarina de forma continua. Los médicos debieran considerar elegir aquellos antibióticos con perfiles de bajo riesgo si la condición clínica del paciente lo permite. Si tal sustitución terapéutica no es posible, es imperativo realizar un monitoreo cercano de los valores de RIN para reducir el riesgo de sangrado.

**Schelleman H, et al. Warfarin with fluoroquinolones, sulfonamides, or azole antifungals: Interactions and the risk of hospitalization for gastrointestinal bleeding. Clin Pharmacol Ther. 2008;84(5):581-8**

Objetivo. Determinar si las potenciales interacciones farmacocinéticas entre la warfarina y los antibióticos orales (específicamente las fluoroquinolonas, las sulfonamidas y los azoles) aumentan el riesgo de hospitalización por sangrado gastrointestinal entre los usuarios de warfarina<sup>14</sup>.

Diseño. Estudio de casos y controles, con base en los registros de Medicaid de los EE.UU. Fueron definidos como casos todos aquellos individuos que estuvieron hospitalizados por un sangrado gastrointestinal de acuerdo a la ICD-9-CM. Para cada caso fueron seleccionados en forma aleatoria hasta 50 controles pareados por edad y estado de residencia. Los autores realizaron regresiones logísticas para determinar la asociación entre la hospitalización por sangrado gastrointestinal y el uso previo de ciprofloxacina, levofloxacina, gatifloxacina, cotrimoxazol o fluconazol, vs. ninguna exposición y vs. cefalexina, que no se esperaba que interactúe con warfarina, para diferenciar la influencia del antibiótico y de la infección en sí en el riesgo de sangrado. Se realizaron además, análisis de regresión ajustados por edad, género, estado de residencia, etnia y por la presencia de comorbilidades, sangrados gastrointestinales previos, uso concomitante de fármacos con potencial interacción e indicación para el uso de antibiótico.

Resultados principales. Los autores identificaron 11.444 casos de hospitalizaciones por sangrado gastrointestinal y 568.744 controles. Los casos eran de mayor edad que los controles, tenían más historia de sangrado gastrointestinal previo y más comorbilidades.

Luego de los análisis ajustados, todos los antibióticos examinados mostraron un riesgo elevado de sangrado en comparación con ninguna exposición, con un rango de OR variable entre 1,55 y 2,84. Usando cefalexina como referencia, los OR calculados para cotrimoxazol y fluconazol fueron los únicos elevados de manera significativa (OR 1,68 [IC 95%: 1,21 a 2,33] en los 6 a 10 días anteriores y OR 2,09 [IC 95%: 1,34 a 3,26] en los 11 a 15 días anteriores, respectivamente, luego de haber ajustado en función de la indicación del antibiótico).

Conclusión de los autores. Los pacientes que reciben warfarina tienen un riesgo aumentado de sangrado serio de origen gastrointestinal de manera inmediata luego de recibir el antibiótico, en especial evidente para el cotrimoxazol y el fluconazol, pero incluso observado en aquellos antibióticos que no se esperaba que aumenten este riesgo. La infección en sí misma podría aumentar el riesgo de sangrado, de forma independiente de la terapia antimicrobiana.

**Penning-van Beest FJ, et al. Risk of major bleeding during concomitant use of antibiotic drugs and coumarin anticoagulants. J Thromb Haemost. 2008;6(2):284-90**

Objetivo. Evaluar el riesgo de sangrado mayor asociado al tratamiento anticoagulante con cumarinas y el uso concomitante de antibióticos<sup>15</sup>.

Diseño. Estudio de cohorte retrospectiva que incluyó todos los usuarios de acenocumarol o fenprocumón del sistema de enlace de registro PHARMO (Países Bajos), entre 40 y 80 años de edad. Todos los participantes fueron seguidos hasta el final del último tratamiento con cumarina, hospitalización por sangrado, muerte o el final del período de estudio. Para cada paciente los investigadores determinaron el número de días con anticoagulantes cumarínicos solos o en combinación con antibióticos. A partir de estos datos, calcularon los riesgos relativos de hemorragia mayor ajustados por edad y género. Fueron excluidos aquellos pacientes que reportaron uso concomitante de antiinflamatorios no esteroideos.

Resultados. En total, 59.987 personas cumplieron con los criterios de inclusión; 72 % de los pacientes tenían entre 61 y 80 años. Durante el seguimiento, 1.850 pacientes fueron hospitalizados por sangrado de acuerdo a acorde a la clasificación ICD-9-CM, de los cuales 73 tomaban anticoagulantes cumarínicos en forma concomitante con antibióticos. De los 62 antibióticos diferentes tomados por los participantes, 19 se asociaron con un episodio de sangrado. De éstos, diez se asociaron con un aumento estadísticamente significativo del riesgo de hemorragia. El riesgo relativo de hemorragia ajustado por edad y género fue de tres a cinco para doxicilina, amoxicilina, amoxicilina/clavulánico, ciprofloxacina, cotrimoxazol, azitromicina y feneticilina, nueve para tetraciclina y 43 para cefradina y neomicina.

Conclusión de los autores. Según los riesgos relativos y la incidencia de uso, la amoxicilina (sola o en combinación con el ácido clavulánico) y la doxiciclina fueron los principales antibióticos asociados con hemorragias graves cuando se usaron en combinación con fármacos cumarínicos. A pesar de estos hallazgos, la incidencia absoluta de eventos de sangrado resultantes de la interacción entre cumarinas y antibióticos fue pequeño (8 a 14 sangrados al año).

### Conclusiones y recomendaciones

A pesar de que existe un vasto cuerpo de evidencia sobre las interacciones farmacológicas con los AVK, continúan persistiendo las inquietudes en cuanto al manejo clínico de los pacientes anticoagulados que requieren antibióticos por alguna interconurrencia. El Colegio Norteamericano de Médicos del Tórax recomienda evitar el uso concomitante de AVK y ciertos antibióticos (recomendación clase 2C)<sup>10</sup>, listados en la Tabla 2, mientras que la Sociedad Norteamericana de Hematología recomienda una pronta medición de los valores de RIN luego de iniciar antibióticos<sup>11</sup>.

El objetivo de esta revisión bibliográfica fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre el riesgo de hemorragia en personas anticoaguladas con AVK que utilizan en forma concomitante anti-

bióticos. La mayoría de los trabajos identificados concluyen que la co-prescripción de AVK y antibióticos aumentaría el riesgo de sangrado, por lo que deberían reemplazarse aquellos antibióticos postulados como de alto riesgo por otros de bajo riesgo, y en el caso de no ser posible su reemplazo, realizar un monitoreo de los valores de RIN más estricto una vez iniciado el antibiótico.

Es importante resaltar en primer lugar, que todos los estudios encontrados fueron observacionales, lo que limita la elaboración de conclusiones sobre asociaciones causales. Pese a ello, y si bien los estudios evaluados mostraron un incremento del riesgo relativo de sangrado, en la mitad de ellos este incremento fue no significativo desde el punto de vista estadístico. Por otro lado, se debe destacar que tanto el riesgo basal de sangrado asociado con el uso de AVK como el incremento absoluto asociado al uso concomitante de antibióticos fue pequeño en todos los estudios.

Por otro lado, además del riesgo inherente a las interacciones farmacológicas, en uno de los trabajos se menciona la posibilidad de que los cuadros infecciosos en sí mismos sean los responsables del sangrado. Esta hipótesis no fue evaluada por el resto de los estudios.

En conclusión, si bien podría existir un aumento en el riesgo de sangrado asociado al uso concomitante de antibióticos y AVK, el riesgo absoluto de presentar estos eventos parece ser bajo y existen otros factores que también podrían afectar esa probabilidad, como el uso de antiinflamatorios o la infección en sí misma. A pesar de esta incertidumbre, y dado que un episodio de sangrado en un paciente anticoagulado puede ser potencialmente grave, siendo el control de RIN una práctica relativamente sencilla, parecería razonable aumentar el nivel de alerta y hacer un monitoreo más estricto del estado de coagulación en caso que sea necesario iniciar un tratamiento antibiótico en estos pacientes.

Recibido el 16/11/2021 Aceptado el 16/09/2022  
y Publicado el 4/10/2022.

### Agradecimientos

A Verónica Privitera por sus valiosos aportes como revisora de pares de este manuscrito.

### Referencias

1. Lip GY, Nieuwlaar R, Pisters R, et al. Refining Clinical Risk Stratification for prediction stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The Euroheart Survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263–272. Available from: 10.1378/chest.09-1584.
2. Lip GYH, Frison L, Halperin JL, et al. Comparative validation of a Novel Risk Score for predicting Bleeding Risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation. The HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol concomitantly) Score. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(2):173–80. Available from: 10.1016/j.jacc.2010.09.024.
3. Abbas S, Ihle P, Harder S, et al. Risk of bleeding and antibiotic use in patients receiving continuous phenprocoumon therapy: A case-control study nested in a large insurance- and population-based German cohort. *Thromb Haemost*. 2014;111(5):912–934. Available from: 10.1160/TH13-09-0723.
4. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, et al. Systematic Overview of Warfarin and Its Drug and Food Interactions. *Arch Intern Med*. 2005;165(10):1095–106. Available from: 10.1001/archinte.165.10.1095.
5. Hull R, Garcia D, Vazques S. Biology of warfarin and modulators of INR control. Topic 1337 Version 47.0. In: Leung LK, editor. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2021.
6. Schulman S. Clinical practice. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. *N Eng J Med*. 2003;349(7):675–83. Available from: 10.1056/NEJMc025373.
7. Lane MA, Devine ST, McDonald JR, et al. High-risk Antimicrobial Prescriptions Among Ambulatory Patients on Warfarin. *J Clin Pharm Ther*. 2012;37(2):157–60. Available from: 10.1111/j.1365-2710.2011.01270.x.
8. Clark NP, Delate T, Riggs CS, et al. Warfarin interactions with antibiotics in the ambulatory care setting. *JAMA Intern Med*. 2014;174(3):409–425. Available from: 10.1001/jamainternmed.2013.13957.
9. Penning-Van-Beest F, Van-Meegeen E, Rosendaal FR, et al. Characteristics of anticoagulant therapy and comorbidity related to overanticoagulation. *Thromb Haemost*. 2001;86(2):569–74.
10. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e152S–e184S. Available from: 10.1378/chest.11-2295.
11. Witt DM, Nieuwlaar R, Clark NP, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv*. 2018;2(22):3257–3291. Available from: 10.1182/bloodadvances.2018024893.
12. Lane MA, Zeringue A, McDonald JR. Serious bleeding events due to warfarin and antibiotic co-prescription in a cohort of veterans. *Am J Med*. 2014;127(7):657–663.e2. Available from: 10.1016/j.amjmed.2014.01.044.
13. Baillargeon J, Holmes HM, Lin Y, et al. Concurrent use of warfarin and antibiotics and the risk of bleeding in older adults. *Am J Med*. 2012;125(2):183–9. Available from: 10.1016/j.amjmed.2011.08.014.
14. Schelleman H, Bilker WB, Brensinger CM, et al. Warfarin with fluoroquinolones, sulfonamides, or azole antifungals: Interactions and the risk of hospitalization for gastrointestinal bleeding. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;84(5):581–8. Available from: 10.1038/clpt.2008.150.

15. van Beest FP, Koerselman J, Herings RM. Risk of major bleeding during concomitant use of antibiotic drugs and coumarin anticoagulants. *J Thromb Haemost.* 2008;6(2):284–90. Available from: 10.1111/j.1538-7836.2007.02844.x.

