

Concentrados de complejo protrombínico en el servicio de urgencias

RESUMEN

Los concentrados de complejo protrombínico son compuestos derivados del plasma que contienen los factores de coagulación dependientes de la vitamina K. Se desarrollaron en 1950 como fuente del factor IX para el tratamiento de la hemofilia B y su principal indicación actualmente es la reversión de los efectos de los anticoagulantes orales tipo antagonistas de la vitamina K en situaciones de urgencia. Otras indicaciones de su administración son: terapia de reemplazo de los factores II y X en ciertas deficiencias congénitas y adquiridas, coagulopatía asociada con enfermedad hepática severa, tratamiento de complicaciones hemorrágicas masivas perioperatorias, traumatismo en pacientes anticoagulados y coagulopatías por sepsis.

Palabras clave: concentrado de complejo protrombínico, reversión de anticoagulación, hemorragia.

Prothrombin Complex Concentrates at the Emergency Service

ABSTRACT

The prothrombin complex concentrates (PCC) are compounds derived from plasma that incorporates clotting factors dependent on vitamin K. They were developed in 1950 as a source of factor IX for the treatment of hemophilia B and currently their main indication is the reversal of the effects from oral anticoagulants vitamin K antagonists type in emergency situations. Other indications outlined for the use of PCC are the following: replacement therapy for factors II and X in some congenital and acquired defects, coagulopathy associated with severe liver disease, management of perioperative bleeding complications, massive trauma in anticoagulated patients and coagulopathies by sepsis.

Key words: prothrombin complex concentrate, anticoagulation reversal, haemorrhage.

Atilio Moreno-Carrillo,¹ Jorge Pulido-Arenas,¹ Alejandro Bejarano-Zuleta²

¹ Médico especialista en Medicina Interna.

² Médico residente en Medicina de Urgencias. Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

Recibido: 17 de julio 2013

Aceptado: septiembre 2013

Correspondencia:

Dr. Atilio Moreno Carrillo
alejzuleta2004@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

Moreno-Carrillo A, Pulido-Arenas J, Bejarano-Zuleta A. Concentrados de complejo protrombínico en el servicio de urgencias. Med Int Méx 2014;30:56-63.

Los concentrados de complejo protrombínico son compuestos derivados del plasma que contienen los factores de coagulación dependientes de la vitamina K (II, VII, IX y X), altamente purificados y con actividad hemostática.^{1,2} Pueden tener una concentración de estos factores de la coagulación incluso 25 veces mayor que en el plasma.³ Fueron desarrollados en 1950 como fuente del factor IX para el tratamiento de la hemofilia B^{4,5} y su principal indicación actualmente es la reversión de los efectos de los anticoagulantes orales tipo antagonistas de la vitamina K en situaciones de urgencia.^{6,7} Otras indicaciones de su administración son: terapia de reemplazo de los factores II y X en ciertas deficiencias congénitas y adquiridas,⁸ coagulopatía asociada con enfermedad hepática severa,¹ tratamiento de complicaciones hemorrágicas masivas perioperatorias, traumatismo en pacientes anticoagulados y coagulopatías por sepsis.^{9,10}

A pesar del advenimiento de nuevas alternativas de tratamientos anticoagulantes, los antagonistas de la vitamina K (warfarina, acenocumarol) continúan siendo los medicamentos más prescritos en todo el mundo, no obstante su estrecho índice terapéutico, su alta variabilidad en la dosificación y sus múltiples interacciones con enfermedades, medicamentos, alcohol y factores dietarios.⁷ Su principal indicación es la prevención primaria y secundaria de tromboembolia arterial y venosa, especialmente en pacientes con prótesis valvulares cardíacas, fibrilación auricular, enfermedad arterial periférica, síndrome antifosfolipídico, infarto de miocardio y eventos cerebrovasculares recurrentes.^{11,12} La mayor parte de las formas comerciales disponibles actualmente contienen heparina, antitrombina y las proteínas C, S y Z, además de los factores descritos.¹³⁻¹⁷ Cuadro 1

El efecto adverso más frecuente del tratamiento con antagonistas de la vitamina K es la hemorragia, responsable de morbilidad y mortalidad

altas.¹⁸ El riesgo de sangrado mayor con warfarina es de 0.9 a 1.4% al año, de hemorragia intracraneana es de 0.46 a 0.7% al año y de hemorragia fatal es de 0.25 a 0.3% al año.¹⁹ Estos porcentajes son válidos para pacientes anticoagulados con warfarina por tromboembolia venosa, porque los pacientes anticoagulados por otras causas (como fibrilación auricular) generalmente tienen mayor edad y comorbilidades asociadas que les confieren mayor riesgo de sangrado, especialmente al inicio del tratamiento con antagonistas de la vitamina K.¹⁹

Los factores que aumentan el riesgo de sangrado son: la edad, la polifarmacia (administración de más de siete medicamentos), la administración concomitante de aspirina o de antibióticos como levofloxacina, azitromicina, trimetoprim-sulfametoxazol, cefalosporinas de segunda y tercera generación y fluconazol y tener un INR (cociente normalizado internacional) >4.5.^{7,18,20-24} La frecuencia global de hemorragia inducida por warfarina es de 15 a 20% anual, con tasas de 1 a 3% de hemorragias que amenazan la vida o que son fatales.^{25,26}

En 2012, Quintana y colaboradores realizaron un análisis del costo y efectividad del tratamiento con concentrados de complejo protrombínico de la sobrecoagulación por antagonistas de la vitamina K vs otros tratamientos con plasma fresco congelado o factor VII activado recombinante; el tratamiento con concentrados de complejo protrombínico no se asoció con mayor costo económico, pero sí con rápida y eficaz normalización del INR, control del sangrado y pocos efectos secundarios, disminución de la mortalidad y las intervenciones secundarias que la sobrecoagulación ocasionaría.¹⁷

Indicaciones

Los antagonistas de la vitamina K previenen la regeneración de la vitamina K que actúa como

Cuadro 1. Características de los concentrados de complejos protrombínicos

Laboratorio	Baxter	Octapharma	CSL Behring
Fecha de autorización	01-10-1980	12-11-2004	13-06-2008
Nombre	Prothromplex-T®	Octaplex®	Beriplex®
Presentación	Prothromplex-T® 600 UI/20 mL, polvo y disolvente para solución para inyección. 1 vial con 600 UI + 1 vial de 20 mL de agua	Octaplex®, polvo y disolvente para perfusión, 1 vial de polvo + 1 vial de disolvente de 20 mL	Beriplex®, 500 UI, polvo y disolvente para solución
Composición			
Factor II (UI/mL)	30	11-38	20-48
Factor VII (UI/mL)	25	9-24	10-25
Factor IX (UI/mL)	30	25	20-31
Factor X (UI/mL)	30	18-30	22-60
Proteína C (UI/mL)	Mínimo, 20	7-31	15-45
Proteína S (UI/mL)	-	7-32	13-26
Proteínas totales /mg/mL)	15-37	13-41	6-14
Actividad del FIX (UI/mg)	-	0.6	2.5
Excipientes	Heparina, antitrombina III, citrato	Heparina, citrato, sodio	Heparina, antitrombina III, albúmina

Cortesía del Dr. Manuel Quintana Díaz.¹⁷

cofactor en la δ -carboxilación de los factores II, VII, IX y X, y como inhibidor de las proteínas anticoagulantes C, S y Z sintetizadas en el hígado.^{11,12,27}

En pacientes que reciben antagonistas de la vitamina K en presencia de hemorragia activa, o ante la evidencia de sobreanticoagulación en presencia o ausencia de sangrado activo, los efectos anticoagulantes de este grupo de medicamentos pueden ser revertidos por diversos medios: omisión de la siguiente dosis de warfarina, administración de vitamina K, reemplazo de la deficiencia de factores con concentrados de complejo protrombínico, plasma fresco congelado o factor VII activado recombinante (FVIIa).²⁸

La principal indicación de los concentrados de complejo protrombínico es el tratamiento de la deficiencia de vitamina K en los pacientes que reciben antagonistas de la vitamina K. También se prescriben como terapia de reemplazo en las deficiencias congénitas o adquiridas de facto-

res II, VII y X, en coagulopatías asociadas con enfermedad hepática severa,¹ en el tratamiento de complicaciones hemorrágicas masivas perioperatorias, del sangrado masivo en pacientes anticoagulados con traumatismo y de coagulopatías por sepsis.^{1,9}

En pacientes con sangrado mayor, como es el caso de la hemorragia intracraneana, se requiere la rápida reversión de la anticoagulación, que puede lograrse con la administración intravenosa de vitamina K junto con plasma fresco congelado o concentrados de complejo protrombínico.¹⁹

Aunque el tratamiento con plasma fresco congelado continúa siendo el más prescrito para revertir los efectos de los antagonistas de la vitamina K, tiene varias desventajas en comparación con los concentrados de complejo protrombínico en relación con la necesidad de establecer compatibilidad ABO debido a las isohemaglutininas y la sobrecarga de volumen (porque la dosis necesaria para corregir la defi-

ciencia de factores de coagulación generalmente es mayor a un litro, dosis mínima: 15-20 mL/kg), lo que limita su administración en pacientes ancianos o con comorbilidad cardiovascular y renal.^{11,19,29} En 2011, Sorensen estableció en un metanálisis que la administración de concentrados de complejo protrombínico predispone a eventos tromboembólicos, pero éstos son difíciles de determinar porque hay un equilibrio entre los factores de coagulación; otros autores concluyen que en los pacientes tratados con concentrados de complejo protrombínico el riesgo tromboembólico es bajo; sin embargo, concluyen que en los pacientes con sangrado de urgencia, el riesgo de una complicación trombótica debido al tratamiento con concentrados de complejo protrombínico debe sopesarse contra la necesidad de corrección rápida y efectiva de la coagulopatía.^{14,28,30}

La eficacia en la corrección del INR también es una ventaja de los concentrados de complejo protrombínico sobre el plasma fresco congelado. Un estudio retrospectivo comparó ambos tratamientos en pacientes con hemorragia intracraneana asociada con anticoagulación y demostró que los sujetos tratados con concentrados de complejo protrombínico tuvieron un descenso promedio del INR de 2.83 a 1.22 en 4.8 horas vs la disminución de 2.97 a 1.74 en 7.3 horas en quienes recibieron plasma fresco congelado, es decir, 4 a 5 veces más prolongado y menos efectivo, con diferencia estadísticamente significativa ($p \leq 0.001$).³¹ Otro estudio similar de concentrados de complejo protrombínico comparados con plasma fresco congelado y vitamina K también demostró mayor efectividad de los primeros en la reversión completa de la anticoagulación oral.³²

Otro factor muy importante y con implicaciones en situaciones de urgencia es el ahorro de tiempo con la administración de concentrados de complejo protrombínico. La administración

de plasma fresco congelado puede tardar, en promedio, 6.25 horas de acuerdo con otro estudio, tiempo que se lleva descongelar, preparar y administrar la dosis calculada.³³

Actualmente han ingresado al mercado nuevos anticoagulantes, aunque no se dispone de antídoto, se propone la administración de concentrados de complejo protrombínico para el tratamiento de las complicaciones hemorrágicas; en estudios efectuados en animales el tratamiento con concentrados de complejo protrombínico mostró reversión completa de los efectos del dabigatran.^{34,35}

Dosificación

Existen diferentes opiniones en cuanto a la dosificación de los concentrados de complejo protrombínico. Algunos autores sugieren una dosis de 25-30 UI/kg,^{30,36} apoyada por los resultados de un estudio clínico abierto, sin distribución al azar, realizado en pacientes con INR elevado (entre 8.9-18 y mayor de 20) con manifestaciones hemorrágicas (melena, hematuria, hematemesis, hemoptisis, epistaxis, hemorragia retroperitoneal y pulmonar), quienes recibieron la dosis sugerida y tuvieron una respuesta clínica satisfactoria expresada como cese inmediato de la hemorragia, un INR promedio de 1.1 después del tratamiento y sin complicaciones tromboembólicas.^{37,38}

Se ha descrito la administración de dosis mayores de concentrados de complejo protrombínico en relación con el grado de prolongación del INR. Si está entre 2.0 y 3.9, la dosis es de 25 UI/kg, entre 4.0 y 5.9 la dosis es de 35 UI/kg y para INR mayores a 6.0 la dosis puede llegar hasta 50 UI/kg.³⁹ Estas dosis se han probado de manera segura y efectiva en estudios prospectivos.⁴⁰ Siempre se recomienda la administración de vitamina K, independientemente de la dosis de concentrados de complejo protrombínico.⁴¹ Cuadro 2

Cuadro 2. Guía de dosificación del concentrado de complejo protrombínico Octaplex® administrado en el Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

Inr inicial	Dosis mínima (UI/kg)	Dosis máxima (UI/kg)
2.0-2.5	22.5	32.5
2.5-3.0	32.5	40
3.0-3.5	40	47.5
> 3.5	47.5	

No sobrepasar 3,000 UI.

Efectos secundarios

Los principales efectos secundarios asociados con los antiguos componentes de los concentrados de complejo protrombínico son las complicaciones tromboembólicas,⁴ documentadas en varios informes de casos en el decenio de 1990.⁴² Una revisión de 14 estudios con 460 pacientes en total describió 7 (1.5%) eventos trombóticos (3 eventos cerebrovasculares trombóticos, 2 trombosis venosas profundas y 2 infartos de miocardio).⁴³ También se han descrito casos de coagulación intravascular diseminada en pacientes con alto riesgo tromboembólico (edad avanzada, insuficiencia renal, fibrilación auricular, tromboembolia reciente) y con suspensión abrupta de antagonistas de la vitamina K por alguna complicación hemorrágica.¹⁴ Es difícil atribuir estos desenlaces únicamente a los concentrados de complejo protrombínico porque los eventos cardiovasculares mayores son de las entidades clínicas más frecuentes y pueden explicarse por el retiro de la anticoagulación en un estado conocido de hipercoagulabilidad.^{11,44} Los eventos tromboembólicos son poco frecuentes e informes de casos recientes demostraron que incluso altas dosis de concentrados de complejo protrombínico (≥ 40 UI/kg) son seguras aun en pacientes con alto riesgo.⁴⁵

El riesgo de transmisión viral se ha reducido considerablemente con los concentrados de complejo protrombínico en comparación con

el plasma fresco congelado. La posibilidad de contaminación por virus no encapsulados (hepatitis A, parvovirus B19) no se elimina del todo, pero disminuye de manera notoria gracias a los controles adicionales con reacción en cadena de la polimerasa que se realizan antes del fraccionamiento del plasma para su preparación.¹ Típicamente son sometidos a dos pasos de inactivación viral, seguida de purificación y almacenamiento, lo que los hace más seguros que el plasma fresco congelado en términos de transmisión de virus encapsulados, como el de la hepatitis B y C y el virus de la inmunodeficiencia humana. Este proceso de purificación también hace innecesaria la compatibilidad ABO. Datos de farmacovigilancia actual no han demostrado casos de trombocitopenia inducida por heparina, transmisión viral o tromboembolia.⁴⁶ Como todos los componentes sanguíneos, los concentrados de complejo protrombínico conllevan riesgo de reacciones anafilácticas, aunque esta complicación es extremadamente rara. Los concentrados de complejo protrombínico no contienen leucocitos y, al ser sometidos a procesos de nanofiltración, hacen poco probable la posibilidad de daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión.¹⁴

Contraindicaciones

Los concentrados de complejo protrombínico están contraindicados en pacientes con hipersensibilidad a sus componentes, particularmente los sujetos con antecedente de trombocitopenia inducida por heparina, debido a que el producto contiene pequeñas cantidades de heparina no fraccionada.¹⁶ Este último mecanismo está descrito por lo menos teóricamente y hasta el momento no se han reportado casos de trombocitopenia inducida por heparina en relación con la administración de concentrados de complejo protrombínico.¹

Una contraindicación relativa de su administración es el antecedente de eventos

tromboembólicos en las últimas dos semanas o infarto de miocardio reciente. En estos casos deberán considerarse cuidadosamente los riesgos y beneficios potenciales de su administración.¹⁶

No se recomienda la administración de concentrados de complejo protrombínico para el tratamiento de coagulopatías asociadas con transfusiones masivas de hemoderivados o sepsis.⁴⁷ No se ha establecido la seguridad de este medicamento en el embarazo, el puerperio temprano ni en pacientes pediátricos.¹⁴

Conclusiones

Las ventajas de los concentrados de complejo protrombínico sobre el plasma fresco congelado son muchas: la efectividad para lograr hemostasia es mucho mayor, no requiere compatibilidad ABO, la preparación es rápida porque se almacena a temperatura ambiente y no requiere procesos físicos antes de su administración; la posibilidad de reacciones alérgicas, de daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión, de sobrecarga circulatoria asociada con la transfusión y de transmisión de agentes infecciosos es prácticamente nula por los procesos de inactivación viral y nanofiltración utilizados durante su producción; su alta concentración de factores de coagulación evita la administración de altos volúmenes, lo que disminuye el riesgo de sobrecarga y el tiempo de administración y proporciona una importante oportunidad en situaciones que ponen en peligro la vida.⁴⁸ Los concentrados de complejo protrombínico son muy bien tolerados, no se han demostrado variaciones significativas en la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la temperatura durante y luego de su aplicación.⁴⁹

Por todas estas razones y su perfil de seguridad, los concentrados de complejo protrombínico son la primera elección en la reversión de la anticoagulación en situaciones de urgencia, como lo sugieren diversas guías estadounidenses

y europeas, así como múltiples artículos de revisión.^{27,50}

REFERENCIAS

1. Samama CM. Prothrombin complex concentrates: A brief review. *Eur J Anaesthesiol* 2008;25:784-789.
2. Roberts HR, Eberst ME. Current management of hemophilia B. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993;7:1269-1280.
3. Schulman S, Bijsterveld NR. Anticoagulants and their reversal. *Transfus Med Rev* 2007;21:37-48.
4. Key NS, Negrier C. Coagulation factor concentrates: past, present, and future. *Lancet* 2007;370:439-448.
5. Berntorp E, Figueiredo S, Futema L, Pock K, et al. A retrospective study of Octaplex in the treatment of bleeding in patients with haemophilia A complicated by inhibitors. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2010;21:577-583.
6. Baglin TP, Cousins D, Keeling DM, Perry DJ, et al. Safety indicators for inpatient and outpatient oral anticoagulant care: [corrected] Recommendations from the British Committee for Standards in Haematology and National Patient Safety Agency. *Br J Haematol* 2007;136:26-29.
7. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed.). *Chest* 2008;133:160-198.
8. Hellstern P, Halbmayer WM, Kohler M, Seitz R, et al. Prothrombin complex concentrates: indications, contraindications, and risks: a task force summary. *Thromb Res* 1999;95:3-6.
9. Lorenz R, Kienast J, Otto U, Egger K, et al. Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate with two virus-inactivation steps in patients with severe liver damage. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:15-20.
10. Staudinger T, Frass M, Rintelen C, Quehenberger P, et al. Influence of prothrombin complex concentrates on plasma coagulation in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1999;25:1105-1110.
11. Lankiewicz MW, Hays J, Friedman KD, Tinkoff G, et al. Urgent reversal of warfarin with prothrombin complex concentrate. *J Thromb Haemost* 2006;4:967-970.
12. Zareh M, Davis A, Henderson S. Reversal of warfarin-induced hemorrhage in the emergency department. *West J Emerg Med* 2011;12:386-392.
13. Hanley JP. Warfarin reversal. *J Clin Pathol* 2004;57:1132-1139.
14. Sorensen B, Spahn DR, Innerhofer P, Spannagl M, et al. Clinical review: Prothrombin complex concentrates-evaluation of safety and thrombogenicity. *Crit Care* 2011;15:201.
15. Josic D, Hoffer L, Buchacher A, Schwinn H, et al. Manufacturing of a prothrombin complex concentrate aiming at low thrombogenicity. *Thromb Res* 2000;100:433-441.

16. Grobler C, Callum J, McCluskey SA. Reversal of vitamin K antagonists prior to urgent surgery. *Can J Anaesth* 2010;57:458-467.
17. Díaz Q. Estudio de coste-efectividad del empleo de concentrado de complejo protrombínico en urgencias para evitar las complicaciones de la sobredosificación de anticoagulantes. *Rev Esp Med Urg y Emer* 2012;24:113-120.
18. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 1996;348:423-428.
19. Makris M, van Veen JJ, Maclean R. Warfarin anticoagulation reversal: management of the asymptomatic and bleeding patient. *J Thromb Thrombolysis* 2010;29:171-181.
20. Hutten BA, Lensing AW, Kraaijenhagen RA, Prins MH. Safety of treatment with oral anticoagulants in the elderly. A systematic review. *Drugs Aging* 1999;14:303-312.
21. Kagansky N, Knobler H, Rimon E, Ozer Z, et al. Safety of anticoagulation therapy in well-informed older patients. *Arch Intern Med* 2004;164:2044-2050.
22. Hart RG, Benavente O, Pearce LA. Increased risk of intracranial hemorrhage when aspirin is combined with warfarin: A meta-analysis and hypothesis. *Cerebrovasc Dis* 1999;9:215-217.
23. Glasheen JJ, Fugit RV, Prochazka AV. The risk of overanticoagulation with antibiotic use in outpatients on stable warfarin regimens. *J Gen Intern Med* 2005;20:653-656.
24. Wittkowsky AK, Devine EB. Frequency and causes of overanticoagulation and underanticoagulation in patients treated with warfarin. *Pharmacotherapy* 2004;24:1311-1316.
25. Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, McDonnell MB, et al. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. The National Consortium of Anticoagulation Clinics. *Ann Intern Med* 1996;124:970-979.
26. Hylek EM, Regan S, Go AS, Hughes RA, et al. 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.
27. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:204-233.
28. Majeed A, Eelde A, Agren A, Schulman S, et al. Thromboembolic safety and efficacy of prothrombin complex concentrates in the emergency reversal of warfarin coagulopathy. *Thromb Res* 2012;129:146-151.
29. Boulis NM, Bobek MP, Schmaier A, Hoff JT. Use of factor IX complex in warfarin-related intracranial hemorrhage. *Neurosurgery* 1999;45:1113-1118.
30. Vigue B, Ract C, Tremey B, Engrand N, et al. Ultra-rapid management of oral anticoagulant therapy-related surgical intracranial hemorrhage. *Intensive Care Med* 2007;33:721-725.
31. Fredriksson K, Norrving B, Stromblad LG. Emergency reversal of anticoagulation after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1992;23:972-977.
32. Cartmill M, Dolan G, Byrne JL, Byrne PO. Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. *Br J Neurosurg* 2000;14:458-461.
33. Lee SB, Manno EM, Layton KF, Wijidicks EF. Progression of warfarin-associated intracerebral hemorrhage after INR normalization with FFP. *Neurology* 2006;67:1272-1274.
34. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011;124:1573-1579.
35. Pragst I, Zeitler SH, Doerr B, Kaspereit FJ, et al. Reversal of dabigatran anticoagulation by prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in a rabbit model. *J Thromb Haemost* 2012;10:1841-1848.
36. Aguilar MI, Hart RG, Kase CS, Freeman WD, et al. Treatment of warfarin-associated intracerebral hemorrhage: literature review and expert opinion. *Mayo Clin Proc* 2007;82:82-92.
37. Evans G, Luddington R, Baglin T. Beriplex P/N reverses severe warfarin-induced overanticoagulation immediately and completely in patients presenting with major bleeding. *Br J Haematol* 2001;115:998-1001.
38. Ageno W, García D, Aguilar MI, Douketis J, et al. Prevention and treatment of bleeding complications in patients receiving vitamin K antagonists, part 2: Treatment. *Am J Hematol* 2009;84:584-588.
39. Makris M, Watson HG. The management of coumarin-induced over-anticoagulation annotation. *Br J Haematol* 2001;114:271-280.
40. Pabinger I, Brenner B, Kalina U, Knaub S, et al. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) for emergency anticoagulation reversal: a prospective multinational clinical trial. *J Thromb Haemost* 2008;6:622-631.
41. Riegert-Johnson DL, Volcheck GW. The incidence of anaphylaxis following intravenous phytonadione (vitamin K1): a 5-year retrospective review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:400-406.
42. Kohler M, Hellstern P, Lechler E, Uberfuhr P, et al. Thromboembolic complications associated with the use of prothrombin complex and factor IX concentrates. *Thromb Haemost* 1998;80:399-402.
43. Leissinger CA, Blatt PM, Hoots WK, Ewenstein B. Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: a review of the literature. *Am J Hematol* 2008;83:137-143.
44. Bagot CN, Clegg R, Patel RK, Shariff A, et al. Perioperative myocardial infarction in a patient receiving low-dose prothrombin complex concentrates. *Thromb Haemost* 2007;98:1141-1142.

45. Riess HB, Meier-Hellmann A, Motsch J, Elias M, et al. Prothrombin complex concentrate (Octaplex) in patients requiring immediate reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res* 2007;121:9-16.
46. Song MM, Warne CP, Crowther MA. Prothrombin complex concentrate (PCC, Octaplex(R)) in patients requiring immediate reversal of vitamin K antagonist anticoagulation. *Thromb Res* 2012;129:526-529.
47. Bruce D, Nokes TJ. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in severe bleeding: experience in a large tertiary hospital. *Crit Care* 2008;12:105.
48. Sørensen B, Innerhofer P, Spannagl M, Rossaint R. Clinical review: Prothrombin complex concentrates - evaluation of safety and thrombogenicity. *Crit Care* 2011;15:201.
49. Lubetsky A, Hoffman R, Zimlichman R, Eldor A, et al. Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate (Octaplex) for rapid reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res* 2004;113:371-378.
50. Keeling D, Baglin T, Tait C, Watson H, et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin-fourth edition. *Br J Haematol* 2011;154:311-324.