



Concentrado complejo de protrombínico

Dr. Ángel Augusto Pérez-Calatayud*

* Medicina de Urgencias, Medicina Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur. Grupo Mexicano para el Estudio de la Medicina Intensiva.

Solicitud de sobretiros:
 Dr. Ángel Augusto Pérez-Calatayud
 Fundación Clínica Médica Sur.
 Puente de Piedra Núm. 150,
 Col. Toriello Guerra, 14050, Deleg. Tlalpan,
 México, D.F.
 Tel: 52 55 54 24 72 00
 E-mail: gmemiinv@gmail.com

Recibido para publicación: 02-09-14.
 Aceptado para publicación: 26-11-14.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/rma>

RESUMEN

La hemorragia masiva puede ser un padecimiento que pone en peligro la vida, ésta se observa con mayor frecuencia en escenarios de trauma o cirugía. Los enfermos que reciben terapia anticoagulante presentan un riesgo de sangrado mayor. El motivo de esta revisión es resaltar la evidencia actual del uso del concentrado de complejo protrombínico en diferentes escenarios.

Palabras clave: Hemorragia masiva, concentrado de complejo protrombínico, anticoagulación.

SUMMARY

Major blood loss can often be life-threatening and is most commonly encountered in the settings of surgery and trauma. Patients receiving anticoagulant therapy are also at increased risk of bleeding. We review the use of prothrombin complex concentrate to treat severe bleeding in a variety of settings.

Key words: Massive bleeding, prothrombin complex concentrate, anticoagulation.

El concentrado de complejo protrombínico (CCP) está indicado como antídoto en deficiencias adquiridas de la coagulación inducida por antagonistas de la vitamina K (warfarina), en enfermos que presentan hemorragia secundaria a su uso o en aquellos en los que se requiere una rápida reversión.

Las estrategias para revertir los efectos de los antagonistas de la vitamina K incluyen la interrupción de la terapia anticoagulante, administración de la vitamina K, administración de plasma fresco congelado o la administración de CCP.

Es una excelente alternativa al plasma fresco congelado (PFC), debido a que su empleo no lleva a las complicaciones del PFC, entre las que destacan la probabilidad de infecciones de transmisión asociados con la transfusión, o a la sobrecarga de volumen relacionada con la transfusión⁽¹⁾, además el PFC requiere de pruebas de compatibilidad y su administración toma tiempo. Los CCP de tres o cuatro factores están inactivados en el vial, no se asocian con sobrecarga de volumen y se puede infundir de manera rápida, por lo que se están posicionando como una estrategia alterna al plasma fresco congelado para revertir la terapia anticoagulante.

El CCP se clasifica en⁽²⁾:

1. CCP de tres factores, los cuales contienen factor II, IX y X.
2. CCP de cuatro factores, los cuales contienen factor II, VII, IX y X.
3. CCP activado, contiene cuatro factores de coagulación en forma activa e inactiva.

Además contienen las proteínas antitrombóticas C y S. El excipiente del producto incluye la antitrombina III, heparina, albumina humana, cloruro de sodio y citrato de sodio. La heparina y la antitrombina se agregan para minimizar el riesgo de trombosis. La cantidad aproximada de cada componente se enumera en el cuadro I.

En pacientes con deficiencia adquirida de factores de la coagulación secundaria a antagonistas de la vitamina K, la administración de CCP puede aumentar de manera rápida los niveles plasmáticos de los factores de la coagulación K dependientes II, VII, IX y X, así como las proteínas antitrombóticas C y S. En estudios controlados, el INR disminuyó

de 3 a 1.2 a los 30 minutos de haber iniciado la infusión con CCP, en comparación con la disminución de 2.4 a los 30 minutos de haber iniciado la infusión con PFC. La reducción fue mayor con el CCP que con PFC a las 12 horas⁽¹⁾. Estudios preliminares sugieren que el CCP puede revertir los efectos anticoagulantes del dabigatran y rivaroxabán; sin embargo, los resultados no han sido consistentes y se necesitan más estudios para demostrar la eficacia terapéutica en estas situaciones para dar una recomendación formal⁽³⁻⁸⁾.

FARMACOCINÉTICA

En sujetos sanos, la administración intravenosa (IV) de CCP a 50 unidades/kg resulta en aumento de la concentración de los factores I, VII, IX, X y proteínas C y S; a los cinco minutos después de la infusión de CCP la concentración de factor II aumenta una media del 122%, el factor VII un 62%, el factor IX un 73%, el factor X un 158%, la proteína C un 149% y la proteína S un 59%⁽⁹⁾. La vida media del factor VII presentó

una variación de 4.2 horas, el factor II presentó una vida media de 59.7 horas (Cuadro II).

EFICACIA Y SEGURIDAD

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad en el 3% de los pacientes, las reacciones más comunes son cefalea, náusea, vómito, artralgias e hipotensión⁽¹⁰⁾. El CCP-4 está contraindicado en pacientes que han desarrollado reacción adversa conocida al CCP o cualquiera de sus componentes, en pacientes con coagulación intravascular diseminada o pacientes con historia de trombocitopenia inducida por heparina (TIH). A pesar de que estos pacientes se encuentran en riesgo de recurrencia, no hay reportes de TIH en los estudios de vigilancia epidemiológica⁽¹¹⁾. Los estudios clínicos que han examinado el uso del CCP han demostrado que las complicaciones trombóticas son raras⁽¹¹⁻¹⁴⁾. Se han reportado efectos adversos graves que incluyen complicaciones tromboembólicas arteriales y venosas, entre las que desatacan EVC isquémico, IAM, CID, embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda. Estos pacientes estaban predispuestos a complicaciones tromboembólicas por comorbilidades o estados hipercoagulables preexistentes. Otros estudios han demostrado la ausencia de elevación de marcadores trombogénicos posterior a la administración de dosis altas de CCP⁽¹⁵⁻¹⁸⁾. El riesgo bajo de desarrollar complicaciones tromboembólicas con el CCP puede ser atribuido a la falta de factores activados y en la presencia de anticoagulantes naturales como son la proteína C y S, los cuales permiten el balance entre procoagulantes y anticoagulantes que pueden prevenir la generación excesiva de trombina.

El CCP se obtiene del plasma y presenta riesgo de transmitir agentes infecciosos. A los donadores de plasma se les realizan pruebas de ácido nucleico para virus de la hepatitis A, B, C, VIH-1 y parvovirus humano B19, así como serología para antígeno de superficie de hepatitis B y anticuerpos para VIH-1 y 2 y virus de la hepatitis C. Se han utilizado millones de unidades de CCP en las últimas dos décadas sin

Cuadro I. Composición por vial de complejo protrombínico.

Constituyente	Concentración
Proteína total	120 a 180 mg
Factor II	380 a 800 unidades
Factor VII	200 a 500 unidades
Factor IX	400 a 620 unidades
Factor X	500 a 1,020 unidades
Proteína C	420 a 820 unidades
Proteína S	240 a 680 unidades
Heparina	8 a 40 unidades
Antitrombina III	4 a 30 unidades
Albumina humana	40 a 80 mg
Cloruro de sodio	60 a 120 mg
Citrato de sodio	40 a 80 mg
Ácido hidroclórico	Pequeñas cantidades
Hidróxido de sodio	Pequeñas cantidades

Cuadro II. Farmacocinética del concentrado de complejo protrombínico de 4 factores.

Parámetro	% Incremento máximo*	Vida media (h)	Recuperación en vivo** (%/UI/kg)	Tiempo de residencia media (h)	Volumen de distribución (mL/kg)	Depuración (mL/kg/h)
Factor II	122	59.7	2.11	81.7	71.0	0.97
Factor VII	62	4.2	2.43	6.1	41.8	7.06
Factor IX	73	16.7	1.57	21.6	92.4	3.63
Factor X	158	30.7	2.08	44.3	56.1	1.25
Proteína C	149	47.2	2.76	57.0	62.9	1.10
Proteína S	59	49.1	2.02	69.2	76.6	1.11

* Cinco minutos después de la infusión.

** La recuperación en vivo es un parámetro que se utiliza para la dosificación de factores de coagulación.

que se reporten casos probados de infecciones transmitidas por éste⁽¹⁵⁻¹⁸⁾.

EVIDENCIA CIENTÍFICA

Para reversión de la anticoagulación secundaria a antagonistas de vitamina K

Los estudios comparativos entre el CCP y la administración de plasma fresco congelado han demostrado que éste no es inferior en el control de la hemorragia en enfermos anticoagulados y muestra superioridad en cuanto a la reducción de riesgos asociados con la hemotransfusión como lo es la lesión pulmonar aguda asociada a transfusión (TRALI)⁽¹⁹⁻²³⁾.

Diversos estudios se han realizado para corroborar la eficacia del CCP de cuatro factores (Cuadro III), en las guías basadas en la evidencia para el manejo de la terapia anticoagulante publicadas por el *American College of Chest Physicians* en el 2012, el uso de este fármaco se le otorga indicación grado 2C, recibiendo la misma clase de evidencia en las guías publicadas en el 2011 en el *British Journal of Haematology* en los casos de pacientes con hemorragia mayor y cirugía de urgencia en pacientes con terapia de anticoagulación^(20,21).

Evans⁽¹²⁾ y colaboradores en el 2001 realizaron un estudio no aleatorizado examinando la reversión de warfarina en pacientes con INR > 8 y hemorragia mayor. Se incluyeron 10 pacientes, los cuales recibieron 30 UI/kg de peso de CCP y 5 mg intravenosos de vitamina K, de los cuales en el 100%

Cuadro III. Estudios clínicos relacionados con el concentrado de complejo protrombínico.

Estudio y año	Descripción	No. de pacientes	INR	% Corrección del INR	Ref.
Evans et al. (2001)	Estudio no randomizado que evalúa la inversión de la warfarina en pacientes con INR > 8 y hemorragia mayor. Los pacientes recibieron 30 UI/kg de CCP-4F y 5 mg IV de vitamina K	n = 10	> 20 (15.8 a > 20)	100	12
Preston et al. (2002)	Estudio no randomizado que evalúa la inversión de los antagonistas de la vitamina K en pacientes con hemorragia o que requirieron cirugía de urgencia con CCP-4F y 2-5 mg de vitamina K	n = 42	3.98 (2-27.6)	79	22
Pabinger et al. (2008)	Estudio de fase III no controlado multicéntrico que examinó la inversión de los antagonistas de la vitamina K para control de hemorragia o que requirieron cirugía de urgencia con CCP-4F y la mayoría de los pacientes recibieron vitamina K IV	n = 43	1.3 (2- > 17)	93	25
Sarode et al. (2013)	Estudio de fase IIIb randomizado donde comparó CCP-4F con plasma (INR pre-tratamiento de 2-4: 10 mL/kg, INR 4-6 mL/kg, INR > 6: 15 mL/kg, máximo de 1,500 mL) para inversión de antagonistas de la vitamina K para control de hemorragia mayor. La mayoría de los pacientes recibieron vitamina K	n = 98	3.9 (1.8-20)	62	23
Refaai et al. (2013)	Estudio de fase IIIb randomizado que comparó CCP-4F con plasma (INR pretratamiento de 2-4: 10 mL/kg, INR 4-6 mL/kg, INR > 6: 15 mL/kg, máximo de 1,500 mL) para inversión de antagonistas de la vitamina K para control de hemorragia mayor o que necesitaron cirugía de urgencia o procedimiento invasivo	n = 87	2.9 (2.0-17.0)	55.2	24

se logró una disminución del INR a < 1.3, en un lapso de 30 minutos posterior a la infusión de CCP.

Preston⁽²²⁾ y colaboradores en el 2002, diseñaron un estudio no aleatorizado examinando la regresión de la terapia anticoagulante por inhibidores de la vitamina K en pacientes con hemorragia o que requerían cirugía de urgencia con CCP de cuatro factores, la mayoría de los pacientes recibieron vitamina K intravenosa, se valoraron un total de 42 pacientes con un rango de valores de INR entre 2-27.6, de los cuales se logró disminución del INR < 1.3 en el 79%, 20 minutos posterior al inicio de la infusión de CCP.

Sarode⁽²³⁾ y colaboradores en el 2013 publicaron un estudio controlado aleatorizado fase IIIb comparando el CCP-4F con plasma fresco congelado, en el cual la dosis se ajustó dependiendo el INR previo al tratamiento (INR 2-4: 10 mL/kg, INR 4-6: 12 mL/kg, INR > 6: 15 mL/kg, dosis máxima 1,500 mL) para realizar la reversión de antagonistas de la vitamina K para controlar la hemorragia mayor. La mayoría de los pacientes recibieron vitamina K. Se analizaron un total de 98 pacientes, con un rango de INR previo al tratamiento entre 1.8-20, obteniendo disminución del INR < 1.3 en el 62% de los casos 30 minutos posterior al inicio de la infusión de CCP.

Refaai⁽²⁴⁾ y colaboradores en el 2013 publicaron un estudio controlado aleatorizado fase IIb comparando CCP de cuatro factores contra plasma fresco congelado, en el cual la dosis se ajustó dependiendo el INR previo al tratamiento (INR 2-4: 10 mL/kg, INR 4-6: 12 mL/kg, INR > 6: 15 mL/kg, dosis máxima 1,500 mL) para realizar la reversión de antagonistas de la vitamina K para controlar hemorragia mayor. La mayoría de los pacientes recibieron vitamina K. Se analizaron un total de 87 pacientes, con un rango de INR previo al tratamiento entre 2-17, obteniendo disminución del INR < 1.3 en el 55.2% de los casos 30 minutos posterior al inicio de la infusión de CCP.

Pabinger⁽²⁵⁾ y colaboradores realizaron un estudio prospectivo multinacional en pacientes que recibían anticoagulantes orales y que excedieron su INR por arriba de dos y que requerían un estudio diagnóstico invasivo o cirugía de urgencia o inversión del INR por hemorragia mayor, ellos calcularon la dosis a 25, 35 o 50 UI/kg basándose en el INR inicial. De los 43 pacientes que se eligieron para el estudio, 26 requirieron procedimientos invasivos y 17 se presentaron con evento hemorrágico, recibieron infusión de CCP con una media de 7.5 mL/min (188 UI/min); 30 minutos posteriores a la infusión el INR disminuyó ≤ 1.3 en el 93% de los enfermos. Todas las determinaciones postinfusión durante las 48 horas posteriores el INR se mantuvo en una media de 1.2 a 1.3. La eficacia hemostática se clasificó como satisfactoria en el 98% de los pacientes. Se observó un aumento rápido y sostenido de los factores de coagulación y se observaron proteínas anticoagulantes. Un paciente con cáncer metastá-

sico presentó embolismo pulmonar fatal el cual se relacionó con el CCP.

En la hemorragia masiva la producción de trombina se encuentra disminuida si la actividad de los procoagulantes, especialmente la protrombina, es menor del 30%. Esto ocurre generalmente con pérdidas hemorrágicas mayores del 150 a 200% del volumen sanguíneo circulante. Sin embargo, la administración liberal de CCP puede aumentar el riesgo de complicaciones tromboembólicas como se ha demostrado en dos estudios en animales^(26,27).

En hemorragia masiva en pacientes no anticoagulados

El CCP se ha utilizado en cirugía vascular, cardíaca y otro tipo de cirugía mayor con hemorragia masiva^(28,29).

La administración de CCP en pacientes que no responden a la infusión de PFC, plaquetas y crioprecipitados han presentado una adecuada hemostasis en el 78% de los casos, con una reducción en el número de productos sanguíneos transfundidos⁽³⁰⁾.

La utilización de CCP en pacientes con hemorragia masiva y politrauma ha sido propuesta, en estas condiciones la falta de estudios randomizados disponibles no permite su recomendación para su uso rutinario por el momento^(31,32).

Manejo de sobredosis de inhibidores directos de la trombina y de inhibidores de factor X (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán)

Por el momento no existe antídoto específico para los antagonistas de factor Xa o IIa. El manejo de la hemorragia grave secundaria a la administración de estos anticoagulantes consiste en el reemplazo con productos sanguíneos. Algunos estudios en animales han demostrado que la administración de CCP revierte los efectos de los inhibidores directos de la trombina o de los agentes inhibidores de factor X específicos⁽³³⁾. La utilización de PFC o CCP o FVIIa puede estar justificada, sin embargo, no existen recomendaciones específicas al respecto⁽³⁴⁻³⁶⁾.

DOSIFICACIÓN

La dosis se basa en términos de la potencia del factor IX. La dosis de CCP debe individualizarse con cada paciente de acuerdo con el valor de INR y el índice de masa corporal (Cuadro IV). El CCP debe ser diluido en 20 mL de diluyente para tener una concentración final del factor IX de 20 a 31 unidades/mL, dependiendo de la potencia marcada en la etiqueta del producto. Se debe en conjunto una dosis de vitamina K. No se recomienda por ahora el repetir la dosis. Se debe administrar ya diluido a una dosis de 0.12 mL/kg/min (3 unidades/kg/min) a un máximo de 8.4 mL/min (210 unidades/min).

Cuadro IV. Dosis de complejo protrombínico concentrado de 4 factores para reversión de antagonista de vitamina K.

Dosis	INR previo al tratamiento		
	2 a < 4	4 a 6	> 6
Dosis en unidades de factor IX/kg de peso corporal	25	35	50
Máxima dosis en unidades de factor IX	2,500	3,500	5,000

INDICACIONES Y RECOMENDACIONES

La administración de CCP está indicado en:

1. Profilaxis y tratamiento en hemorragia en pacientes con deficiencias congénitas de factores II, VII, IX y X en ausencia de factores específicos (recomendación IB).
2. Profilaxis y tratamiento de sangrado en pacientes con deficiencias adquiridas de factores II, VII, IX y X (recomendación 1B).
3. Para revertir el efecto anticoagulante de antagonistas de vitamina K en caso de sobredosis sintomática, presencia de sangrado activo o la necesidad de cirugía de urgencia. Ésta es la indicación más importante en la actualidad para el uso de CCP (recomendación IB).

Indicaciones potenciales:

1. En situaciones en las que el PFC está indicado pero no se encuentra disponible.
2. En pacientes que rechacen la aplicación de PFC el CCP puede ser una alternativa.
3. En pacientes que requieran los factores del complejo protrombínico que están en riesgo de sobrecarga de volumen (recomendación 2B).
4. En pacientes con hemorragia masiva como complemento al PFC (recomendación 2C).

CONCLUSIONES

El CCP está indicado en la actualidad como un antídoto en deficiencias adquiridas de la coagulación inducida por antagonistas de la vitamina K (warfarina), y en pacientes con hemorragia mayor, que necesitan un procedimiento de urgencia o algún procedimiento invasivo. Estudios preliminares sugieren que el CCP puede revertir los efectos de los nuevos anticoagulantes orales; sin embargo, los resultados no han sido consistentes y se necesitan más estudios para demostrar la eficacia clínica en estas situaciones para dar una recomendación formal.

El CCP ha demostrado ser superior al PFC debido a que no se han descrito infecciones asociadas con su uso y no está asociado con los riesgos secundarios a terapia transfusional.

REFERENCIAS

1. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Growther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy, antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141:e44S-e88S.
2. Hellstern P. Production and composition of prothrombin complex concentrates: correlation between composition and therapeutic efficiency. *Thrombosis Res.* 1999;95:S7-S12.
3. Pragst I, Zeitler SH, Doerr B, Kaspereit FJ, Herzog E, Dickneite G, et al. Reversal of dabigatran anticoagulation by prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in a rabbit model. *J Thromb Haemost*. 2012;10:1841-1848.
4. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate. A randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation*. 2011;124:1573-1579.
5. Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA, Spyropoulos AC, Crowther M, Douketis JD, et al. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am J Hematol*. 2012;87:S141-S145.
6. Dinkelaar J, Molenaar PJ, Niniaggi M, de Laat B, Brinkman HJ, Leyte A. *In vitro* assessment, using thrombin generation, of the applicability of prothrombin complex concentrate as an antidote for rivaroxaban. *J Thromb Haemost*. 2013;11:1111-1118.
7. Lambourne MD, Eltringham-Smith LJ, Gataiance S, Arnold DM, Crowther MA, Sheffield WP. Prothrombin complex concentrates reduce blood loss in murine coagulopathy induced by warfarin, but not in that induced by dabigatran etexilate. *J Thromb Haemost*. 2012;10:1830-1840.
8. Marlu R, Hodaj E, Paris A, Albaladejo P, Cracowski JL, Pernod G. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban: a randomized crossover *ex vivo* study in healthy volunteers. *Thromb Haemost*. 2012;108:217-224.
9. Ostermann H, Haertel S, Knaub S, Kalina U, Jung K, Pabinger I. Pharmacokinetics of beriplex P/N prothrombin complex concentrate in healthy volunteers. *Thromb Haemost*. 2007;98:790-797.
10. Behring CSL. Kcentra™ prescribing information. 2013 [accessed 23 December 2013]. Available in: <http://www.kcentra.com/prescribing-information.aspx>
11. Hanke AA, Joch C, Gorlinger K. Long-term safety and efficacy of a pasteurized nanofiltrated prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N): a pharmacovigilance study. *Br J Anaesth*. 2013;110:764-772.
12. Evans G, Luddington R, Baglin T. Beriplex P/N reverses severe warfarin-induced over anticoagulation immediately and completely in patients presenting with major bleeding. *Br J Haematol*. 2001;115:998-100.
13. Yasaka M, Sakata T, Minematsu K, Maritomi H. Correction of INR by prothrombin complex concentrate and vitamin K in patients with warfarin related hemorrhagic complication. *Thromb Res*. 2003;108:25-30.
14. Staudinger T, Frass M, Rintelen C, Quehenberger P, Wagner O, Stoiser B, et al. Influence of prothrombin complex concentrates on plasma coagulation in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 1999;25:1105-1110.
15. Sorensen B, Spahn DR, Innerhofer P, Spannagl M, Rossaint R. Clinical review: prothrombin complex concentrates-evaluation of safety and thrombogenicity. *Crit Care*. 2011;15:201.

16. Köhler M. Thrombogenicity of prothrombin complex concentrates. *Thromb Res.* 1999;95:S13-S17.
17. Köhler M, Hellstern P, Lechner E, Überfuhr P, Müller-Berghaus G. Thromboembolic complications associated with the use of prothrombin complex and factor IX concentrates. *Thromb Haemost.* 1998;80:399-402.
18. Key NS, Negreir C. Coagulation factor concentrates: past, present, and future. *Lancet.* 2007;370:439-448.
19. Kinard TN, Sarode R. Four factor prothrombin complex concentrate (human): review of the pharmacology and clinical application for vitamin K antagonist reversal. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2014;12:417-427.
20. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, 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;141:152s-184s.
21. Keeling D, Baglin T, Tait C, Watson H, Perry D, Baglin C, et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin-fourth edition. *Br J Haematol.* 2011;154:311-324.
22. Preston FE, Laidlaw ST, Sampson B, Kitchen S. Rapid reversal of oral anticoagulation with warfarin by a prothrombin complex concentrate (Beriplex): efficacy and safety in 42 patients. *Br J Haematol.* 2002;116:619-624.
23. Sarode R, Milling TJ Jr., Refaai MA, Mangione A, Schneider A, Durn BL, et al. Efficacy and safety of four-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma controlled, phase IIIb study. *Circulation.* 2013;128:1234-1243.
24. Refaai MA, Goldstein JN, Milling TJ Jr., Lewis B, Goldberg-Alberts R, Hug BA, et al. Randomized phase IIIb study of rapid vitamin K antagonist reversal In patients requiring an urgent surgical procedure: four-factor prothrombin complex concentrate is superior to plasma. Proceedings of the 55th American Society of Hematology. New Orleans, LA, USA, 3588 (2013). Annual Meeting Abstracts Blood. 2013;122:423.
25. Pabinger I, Brenner B, Kalina U, Knaub S, Nagy A, Ostermann H. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) for emergency anti-coagulation reversal: a prospective multinational clinical trial. *J thromb Haemost.* 2008;6:622-631.
26. Mitterlechner T, Innerhofer P, Streif W, Lödl M, Danninger T, Klima G, et al. Prothrombin complex concentrate and recombinant prothrombin alone or in combination with recombinant F X and FVIIa in dilutional coagulopathy: a porcine model. *J Thromb Haemost.* 2011;9:729-737.
27. Grottke O, Braunschweig T, Spronk H, Esch S, Rieg A, van Oerle R, et al. Increasing concentrations of prothrombin complex concentrate induce disseminated intravascular coagulation in a pig model of coagulopathy with blunt liver injury. *Blood.* 2011;118:1943-1951.
28. Griffen MJ, DeLoughery TG, Thorborg PA. Coagulation management in massive bleeding. *Curr Opin Anesthesiol.* 2010;23:263-268.
29. Kozek-Langenecker S. Management of massive operative blood loss. *Minerva Anestesiol.* 2007;73:401-415.
30. Bruce D, Nokes TJC. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in severe bleeding: experience in a large tertiary hospital. *Crit Care.* 2008;12:R105.
31. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Critical Care.* 2010;14:R52.
32. Cushing M, Shaz BH. Blood transfusion in trauma patients: unresolved questions. *Minerva Anestesiol.* 2011;77:349-359.
33. Elg M, Carlsson S, Gustafsson D. Effect of activated prothrombin complex concentrate or recombinant factor VIIa on the bleeding time and thrombus formation during anticoagulation with a direct thrombin inhibitor. *Thromb Res.* 2001;101:145-157.
34. Heindl B, Spannagl M. New oral anticoagulants. Consequences for perioperative coagulation diagnostics and therapy. *Anesthetist.* 2009;58:1252-1255.
35. Levy JH, Azran M. Anesthetic concerns for patients with coagulopathy. *Curr Opin Anesthesiol.* 2010;23:400-405.
36. Ufer M. Comparative efficacy and safety of the novel oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban and apixaban in preclinical and clinical development. *Thromb Hemost.* 2010;103:572-585.