

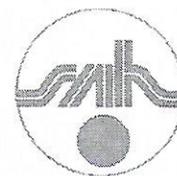
# Manejo racional de los concentrados de complejo protrombínico

José M. Ceresetto

*Servicio de Hematología - Hospital Británico de Buenos Aires*

*Dirección postal: José M Ceresetto, Servicio de Hematología del Hospital Británico de Buenos Aires. Perdriel 74, Buenos Aires, Argentina. E-mail: jceresetto@intramed.net.ar*

*Fecha de recepción: 15-01-03  
Fecha de aprobación: 25-01-03*



## ARTICULO DE REVISION

HEMATOLOGIA, Vol. 6 N° 3: 72-82  
Setiembre-Diciembre, 2002

### RESUMEN:

Los concentrados de complejo protrombínico son en la actualidad una de las principales opciones terapéuticas para prevenir o detener una hemorragia en un grupo específico de pacientes. Son productos derivados del plasma humano que contienen los factores de la coagulación II, VII, IX y X en forma inactiva, y se utilizan para controlar un sangrado o para prevenirlo en: pacientes con déficit adquirido o congénito de estos factores vitamina K dependientes, pacientes anticoagulados con dicumarínicos que requieran revertir en forma urgente la anticoagulación, en situaciones donde hay consumo o dilución de factores de coagulación del complejo protrombínico por sangrado masivo y en ciertas ocasiones en pacientes con hepatopatía severa o trasplante hepático. Estos concentrados poseen tres ventajas para reponer la hemostasia comparado con el plasma fresco congelado: 1- un menor riesgo de transmisión de enfermedades virales como hepatitis y HIV, 2- una mas rápida y completa corrección de los factores de coagulación vitamina K dependientes, y 3- un menor volumen de líquido infundido. Su principal efecto adverso es la trombosis venosa o arterial, especialmente en pacientes con hepatopatía, neonatos o que requieran dosis muy altas o repetidas de CCP. En una revisión del uso de concentrados en pacientes internados en nuestro hospital, solo 57% tenían una indicación y dosis adecuada, con lo que fue necesario poner en práctica normas uniformes para ajustar su uso.

**Palabras clave:** Concentrados protrombínicos – producción - indicaciones – complicaciones-

### INTRODUCCION

Los concentrados de complejo protrombínico (CCP) son en la actualidad una de las principales armas terapéuticas para prevenir o detener una hemorragia en un grupo específico de pacientes. Estos preparados aportan los factores II – VII- IX y X de la coagulación dependientes de la vitamina K o factores del complejo protrombínico y deberían ser preferidos al

plasma fresco congelado (PFC) cuando se requiere un rápido e importante aumento de los niveles plasmáticos de estos factores. También se los usa cuando hay riesgo de provocar una sobrecarga de volumen con el plasma ya que tiene 25 veces mayor concentración de complejo protrombínico por unidad de volumen que el plasma fresco, o en situaciones de urgencia, cuando no hay tiempo para esperar el efecto de la vitamina K sobre los factores de la coagulación.

Sin embargo los CCP no son inocuos y no pueden administrarse a todos los pacientes con una hemorragia y tiempo de protrombina prolongado. De hecho hay descriptos casos fatales asociados al uso de estos concentrados por activación de la coagulación al provocar trombosis masiva con infarto de miocardio o tromboembolismo pulmonar fatal, y también cuadros de coagulación intravascular diseminada (CID).

El primer CCP apto para uso clínico en gran escala se desarrolló en 1959 y desde entonces se han producido numerosas modificaciones orientadas a garantizar la seguridad de los mismos evitando la transmisión de enfermedades virales y tratando de eliminar el riesgo trombogénico provocado por la presencia de diferentes factores protrombóticos. A pesar de estos esfuerzos en 1994 dos marcas comerciales del producto fueron retiradas del mercado en Alemania con gran repercusión pública, una por transmitir hepatitis A y otra por desencadenar 5 eventos fatales como resultado de tromboembolismo o coagulación intravascular diseminada. Esto junto a un aparente uso incorrecto del producto en ciertas especialidades como en terapia intensiva o en cirugía llevó a un grupo de expertos hematólogos en Alemania a establecer unas guías para el uso de CCP en agosto de 1998.

Lamentablemente en nuestro país no existen guías para el uso de los concentrados protrombínicos y es

muy posible que en muchas instituciones se los indique sin una correcta evaluación hemostática previa. Una reciente revisión en el Hospital Británico de Buenos Aires en un lapso de 6 meses mostró que en muchos casos donde se utilizó CCP no se hizo en forma adecuada, ya sea por una dudosa indicación médica o porque se emplearon dosis insuficientes para la patología que se estaba tratando. Por otro lado en muchos hospitales prácticamente no se usan los concentrados protrombóticos aún en situaciones donde podrían tener una clara indicación. De hecho se los reemplaza por plasma, tal vez motivado por una mejor disponibilidad y por una incorrecta evaluación de costos al percibir que "el plasma es gratis".

El uso adecuado de los limitados recursos económicos con que contamos en nuestros hospitales y la controvertida seguridad transfusional de los hemocomponentes son probablemente los dos extremos de una realidad cotidiana con la que debemos convivir en la Argentina de hoy. El control de los recursos debe ser prioritario pero no determinante de la buena práctica médica.

Esta revisión intenta actualizar y ayudar a definir guías para el correcto uso de los CCP, sus indicaciones, contraindicaciones y riesgos.

### FACTORES DEL COMPLEJO PROTROMBINICO

Se entiende como factores del complejo protrombótico a los 4 factores de la coagulación (Factor II-VIII-IX y X), estables, sintetizados por el hígado y que tienen un papel central en la coagulación al participar de la vía extrínseca, vía intrínseca y vía final común. Estos 4 factores son los denominados "vitamina K dependientes" o que requieren de la vitamina K para su síntesis.

### DEFINICION

Los CCP son productos derivados del plasma humano que contienen principalmente los factores II, VII, IX y X de la coagulación en forma inactiva y además bajas dosis de heparina y algunos inhibidores de la coagulación como Antitrombina, Proteína C y S. Estos últimos se incluyeron en los concentrados para reducir o prevenir la activación de los factores de la coagulación durante el proceso de producción y purificación de los concentrados, y también para reducir el riesgo de activación intravascular de la coagulación una vez infundidos<sup>1</sup>. Es importante distinguirlos de los productos con factores activados como el FEIBA (Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity) que contienen altas concentraciones de factores del complejo protrombótico ya activados y que son utilizados para detener el sangrado en pacientes con inhibidores adquiridos de factores de la coagulación VIII y IX.

### PRODUCCION DE CCP

Son preparados del sobrenadante de crioprecipitados de grandes volúmenes de plasma humano congelado, luego de la remoción con técnicas de cromatografía de intercambio iónico y de precipitación de antitrombina y factor XI. Usando productos de intercambio iónico más débiles se obtienen los factores II-IX y X mediante absorción y el factor VII se obtiene por separado, finalmente ambos productos liofilizados son disueltos, se les ajusta la actividad y se unen en el producto final. Con la técnica de AE-SEPHADEX con potentes agentes de intercambio iónico, se pueden obtener los 4 factores en forma directa. Para evitar la activación de los factores de coagulación durante la producción de los CCP se puede agregar Antitrombina al buffer, mantener el pH menor a 7 en la elución o

TABLA 1  
Características de los factores protrombóticos<sup>13</sup>

	FACTOR II	FACTOR VII	FACTOR IX	FACTOR X
Nombre	Protrombina	Proconvertina	F. Christmas	F. Stuart-Power
Vida media	67 -106 hs	4-6 hs	18 - 40 hs	20 - 60 hs
Peso Molecular	72.000 D	50.000 D	56.000 D	58.000 D
Concent. plasmática	50 -100 mcg x ml	0.1 mcg x ml	5 - 7 mcg x ml	8 mcg x ml
Nivel hemostático	40%	10%	20% - 25 %	20 %
Herencia	Autosómico	Autosómico	Recesivo	Autosómico
Laboratorio	Recesivo	Recesivo	Ligado al sexo	Recesivo
Hemostasia	KPTT ↑	KPTT Normal	KPTT ↑	KPTT ↑
	TP ↑	TP ↑	TP ↑	TP ↑
		TT ↑	TT Normal	TT ↑ ↑ T Russel

adicionar Antitrombina más heparina al producto final.

Uno de los puntos fundamentales en la elaboración de estos productos en los últimos 15 años es la seguridad con respecto a la transmisión de enfermedades virales<sup>1-24</sup>.

Existen una serie de procedimientos adoptados por los laboratorios para tratar de eliminar el riesgo de transmisión de enfermedades por virus sin que en estos pasos aumente la trombogenicidad del concentrado mediante la activación *in vitro* de los factores de la coagulación. También debe evitarse crear neoantígenos en los factores, para que no se produzcan reacciones inmunes y formación de anticuerpos neutralizantes específicos contra factores (inhibidores)<sup>26-27</sup>.

Estos procedimientos en la elaboración del concentrado son:

#### 1. Control de donantes:

Centros específicos de plasmaféresis en Europa y Estados Unidos, inspeccionados habitualmente por las autoridades nacionales de salud y donde un grupo de donantes regulares es sometido a una rigurosa selección mediante programas de donantes calificados con un fuerte compromiso social. A estos donantes se le realizan las pruebas convencionales de serología para Hepatitis B (Antígeno de superficie y anti-core) hepatitis C, HTLV1, VDRL, Brucelosis, HIV y donde además se controlan los niveles de TGP como otro marcador de riesgo (valores de TGP x 2 son considerados patológicos).

#### 2. Plasma cuarentenado:

Para evitar la inclusión de plasma de donantes en el período de ventana, cada donación se mantiene en cuarentena por 2 a 3 meses hasta tanto cada donante vuelva a ser analizado y resulte negativo. De esta forma no se usa la donación inicial.

#### 3. Control por NAT (análisis de ácidos nucleicos por PRC):

Permite detectar el ADN viral en concentraciones indetectables por serología. Esto se logra a través de una enzima (ADN polimerasa) que es capaz de aumentar exponencialmente una secuencia específica de ADN (en este caso viral). Finalmente el ADN multiplicado se detecta por Southern blot<sup>25</sup>. Esta técnica se utiliza para los virus de la Hepatitis B y C y para el del HIV. En algunos laboratorios desde el 2000 también se incluye PCR para el Parvovirus B19 y para Hepatitis A.

#### 4. Inactivación viral:

Existen diversos métodos para la inactivación viral, uno de los más comunes es la pasteurización o inactivación por tratamiento térmico. Se basa en la generación de vapor caliente sobre un intermediario del

proceso de elaboración liofilizado y humedecido. Típicamente el producto es calentado con vapor durante 10 horas a 60 grados C° y 1200 milibares de presión y luego por una hora a 80 grados C° y 1375 milibares. Este método permite la eliminación en solo 3 horas de diferentes virus con y sin cubierta lipídica. Otro sistema consiste en la nanofiltración, que es el pasaje a través de filtros de 75/35 nanómetros. También se ha utilizado el método del solvente/detergente que es muy efectivo para el virus del HIV pero no lo es para el de la Hepatitis A.

Actualmente se recomienda el uso de una doble inactivación viral para minimizar el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas como por ejemplo el termotratado más la nanofiltración. Hay que tener cuidado con estos métodos de inactivación viral ya que pueden potencialmente activar a los factores de coagulación, aumentando el riesgo trombogénico del producto. También pueden desnudar la aparición de neoantígenos como ocurrió con la combinación dos métodos comunes como la pasteurización más solvente/detergente que provocó la aparición de inhibidores de la coagulación con un comportamiento complejo.

#### 5. Certificado de aptitud:

Antes de la comercialización cada partida de CCP debe ser liberado un certificado de aptitud de un organismo oficial, como por ejemplo en Alemania del Instituto PAUL EHRLICH.

Con estos métodos de selección algunos laboratorios a lo largo de más de 20 años de experiencia clínica y la infusión de más de 300 millones de unidades de CCP se han mantenido libres de casos de transmisión de HIV o Hepatitis B y C. Sin embargo estos procedimientos no logran controlar la transmisión de otros virus o de elementos aún más pequeños y potencialmente peligrosos como los priones, de los que muy poco conocemos todavía.

Es muy importante mantener en forma inactiva a los factores de la coagulación durante el procesamiento para la decontaminación viral por lo que se utilizan tres procedimientos: 1- Agregar antitrombina a los buffers de lavado. 2- Mantener un PH ácido (< a 7) en el proceso de elusión de los factores. 3- Agregar antitrombina + heparina previo a la inactivación viral. Además todos los CCP poseen heparina para disminuir la trombogenicidad y se realizan pruebas permanentes para detectar el nivel de activación de los factores, especialmente de los F VII y IX.

## NORMAS DE CALIDAD

Para asegurarse la calidad del producto y evitar complicaciones trombóticas asociadas a la infusión de

factores activados los CCP deben estandarizarse sobre la base de una concentración de factor IX de no menos de 0.6UI F IX por 1 mg de proteína, o al menos 20 UI FIX por ml del producto luego de la reconstitución. Esto determina la potencia del producto medido como unidades, por ejemplo 600 U por frasco de F IX<sup>1,2,11</sup>.

Sin embargo aún con niveles correctos de FIX puede haber variaciones en la concentración de los F II - X y especialmente del F VII. Esto le quita efectividad al concentrado para corregir el conjunto de factores protrombóticos. Por otro lado los niveles hemostáticos mínimos del F VII son menores a los requeridos por los otros factores por lo que no necesitaría niveles equivalentes a los usados para los factores II, IX y X. De hecho las altas concentraciones de F VII aumentan el riesgo de generar F VIIa, muy trombogénico y esto justifica que la potencia de los otros factores debe ser substancialmente mayor a la del F VII.

Así los niveles de F II y de F X no deben exceder en más de un 20% los niveles de F IX y los niveles de FVII no deben ser mayores que el 40% de la potencia de FIX.

Las proteínas C y S deben llegar al menos al 40% de la concentración de F IX. Los valores de heparina deben ser de 0.5 UI de heparina por cada una UI de FIX y la concentración de antitrombina de 1 UI por ml en el producto reconstituido.

### FORMA DE PRESENTACIÓN

En Argentina hay en este momento dos CCP disponibles para uso comercial. El CCP de Baxter-Immuno que consta de un frasco ampolla de 600 UI con el producto liofilizado más un solvente estéril en una ampolla de 20 ml y el de Aventis con 500 UI de factor IX tomado como referencia.

Desde un punto de vista práctico no existen mayores diferencias en las indicaciones y el uso de ambos productos a pesar de tener distintos métodos de preparación y concentración final de los factores.

- 1- PROTROMPLEX T 600 U x frasco
- 2- BERIPLEX P 500 U x frasco

**Forma de administración:** El CCP NO PUEDE ADMINISTRARSE "EN BOLO" ENDOVENOSO.

Esto es por el alto riesgo de activar la coagulación y producir un trombo. La dosis máxima recomendada es de 2 cc IV del producto por minuto. Dado que el volumen de cada frasco es de 20 ml al menos debe pasarse en 10 minutos IV. Eventualmente podría diluirse el concentrado reconstituido en 100 - 200 cc de dextrosa o solución fisiológica y pasarlo en forma IV lento en 15 a 30 minutos para minimizar el riesgo trombótico. En el caso de utilizar muy altas dosis del concentrado se deberá infundir aún más lentamente, en 30 - 45 minutos.

Una vez reconstituido el CCP solo puede guardarse hasta 8 horas a temperatura ambiente para su uso.

### CÁLCULO DE DOSIS:

La dosis de CCP depende de 2 variables:

1. El nivel hemostático buscado.
2. El déficit de los factores que tenga el paciente basal.

1. El mínimo nivel hemostático para una cirugía general menor o un cateterismo con riesgo estándar de sangrado se considera que es de un tiempo de protrombina de 30-50% (RIN de 1.6 a 2.4). y en realidad basta con tener entre un 20% y 40% de factor II. Inclusive para cirugías odontológicas o de cataratas

TABLA 2  
Tabla comparativa de los componentes de CCP (18,19):

PROTROMPLEX T (Total)		BERIPLEX 500
LAB:	Baxter Immuno	Aventis
Factor II:	600 UI	640 UI
Factor VII:	500 UI	340 UI
Factor IX:	600 UI	500 UI
Factor X:	600 UI	760 UI
Proteína C:	400 UI	600 UI
Proteína S:	—	400 UI
Antitrombina:	15-30 UI	4 - 30 UI
Heparina :	250 UI	8 - 40 UI
Albúmina humana :	20 - 40 mg	40-80 mg
Purifica FVII por separado:	mayor concentración	menor concentración del F VII
PCR hepatitis A y parvovirus B19 :	SI	SI
Inactivación viral:	solo termotratado al vapor	Pasteurización + nanofiltración

podría ser suficiente tomar medidas de hemostasia local sin necesidad de corregir la coagulación.

En el caso de una cirugía mayor o de un sangrado clínicamente significativo el nivel hemostático buscado debe ser de un tiempo de protrombina de entre 50 y 80% (RIN 1.15 a 1.4) con un F II de 50-60%. Ante una hemorragia o trauma cerebral el blanco deseable será de 100% de tiempo de protrombina. Debemos tener en cuenta que el nivel hemostático mínimo de cada factor es diferente y así bastará con un 10% de factor VII pero sólo tendremos niveles adecuados de factor II con el 40%.

2. En cuanto al déficit de los factores éste variará en cada caso dependiendo de la concentración de cada uno de los factores que tenga el paciente en situación basal y también de la vida media de cada factor. Así por cada unidad del CCP por kilo de peso aumentará un 0.8% del F IX, un 2% del F VII y un 1.5% de los F II y X. En el caso del CCP con menor concentración del F VII éste solo aumentará 0.5 a 1%. En cuanto al aumento del tiempo de protrombina se requiere 1.2 unidades por kilo de peso del CCP para aumentar en un 1% el tiempo de Quick.

Por lo tanto el cálculo de la dosis a administrar de CCP es el siguiente:

a) *CON ESTUDIO DE COAGULACIÓN BASAL:*

1. (T Quick deseado (50%) - T Quick real (Ej: 10%)) x peso corporal paciente (Ej 70 kg) x 1.2 = 3300 U
2. Otra forma más rápida para el cálculo de la dosis se puede hacer en base al RIN (40)
  - RIN 2 - 3.9 = Dosis 25 U / kg F IX
  - RIN 4 - 6 = Dosis 35 U / kg F IX
  - RIN > 6 = Dosis 50 U / Kg F IX
3. En el caso de aporte de concentrados en pacientes con insuficiencia hepática el cálculo de la dosis debe hacerse con otra fórmula:
  - (T Quick deseado (50%) - T Quick real (10%)) x Kg de peso del paciente (70 kg) x 0.75 = 2100 U

b) *SIN ESTUDIO DE COAGULACIÓN BASAL:*

En pacientes con sangrado en el SNC o con hemorragias con riesgo de vida donde se debe lograr muy rápidamente un Tiempo de Quick de 100% se puede hacer un cálculo teórico de la dosis necesaria para lograr un tiempo de protrombina adecuado **sin esperar el resultado del estudio basal de coagulación** y administrar al paciente 50 U por kg de peso del concentrado de factores (5 a 7 frascos de CCP).

## INDICACIONES

Debe utilizarse primariamente para tratar las deficiencias de factores del complejo protrombínico pero sólo en situaciones clínicas en las que no sean efectivas otras medidas terapéuticas como el uso de vitamina K.

Las ventajas de los CCP frente al PFC son:

- 1) Un menor riesgo de transmisión de enfermedades virales como hepatitis y HIV<sup>35</sup>.
- 2) Una más rápida y completa corrección de los factores vitamina K dependientes.
- 3) Un menor volumen de liquido infundido.

No todos los pacientes con un tiempo de Quick prolongado requieren de los CCP y probablemente éste sea el principal problema con el que nos enfrentamos en ciertas instituciones donde el abuso en el uso de los concentrados es frecuente entre terapeutas y cirujanos. Es muy importante que el perfil de coagulación se correlacione con una completa evaluación clínica. Tengamos en cuenta que las pruebas de coagulación por si mismas no deben tomarse como indicadores absolutos de la necesidad de un soporte hemostático. De hecho del 15 al 35% de la variabilidad en los valores del tiempo de protrombina y del KPTT no obedecen a variaciones en el nivel de los factores de coagulación<sup>13,16</sup>.

Por otro lado existen diversas patologías capaces de prolongar el tiempo de protrombina y que no solo NO deben tratarse con CCP, sino que eventualmente el uso de dichos concentrados puede llevar a complicaciones aún más graves como profundizar una CID, sin resolver la patología de base.

Situaciones en las que un paciente puede tener un tiempo de Quick prolongado sin un déficit de factores K dependiente y por lo tanto no requeriría de los CCP (1,12):

- Coagulación intravascular diseminada (CID)
- Hipofibrinogenemia o Disfibrinogenemia
- Fibrinólisis primaria
- Déficit de factor V - Hepatopatía
- Heparina en altas dosis
- Inhibidores de neutralización para F II y VII

Se debe tratar de comprobar la deficiencia de los factores protrombínicos antes de la administración de los concentrados excepto en situaciones de hemorragia con riesgo de vida en pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes orales. Un tiempo de protrombina o KPTT mayor a 1.8 veces el valor normal generalmente se correlaciona con niveles menores a un 20% de algún factor de coagulación, especialmente de los FV y VIII.

**Indicaciones de CCP:**

**1) Déficit de factores vitamina K dependientes** (Ejemplo: Colecistopatías, antibióticoterapia prolongada especialmente con cefalosporinas, desnutrición, mala absorción intestinal) evidenciado por un Tiempo de Quick prolongado y menor a 50% *que serán sometidos a un procedimiento quirúrgico invasivo de urgencia (incluyendo accesos venosos centrales) o que tengan un sangrado severo espontáneo.*

**2) Sangrado severo en pacientes anticoagulados con dicumarínicos (Anticoagulantes Orales) o que requieran corrección urgente de la hemostasia para realizar un procedimiento quirúrgico**<sup>7,10, 11, 15, 26, 28, 38-41</sup>. La reversión del efecto anticoagulante de los dicumarínicos se ha revisado en numerosos consensos internacionales, el último consenso Americano de la CCP publicado en la revista CHEST del 2001 menciona textualmente que "se puede afrontar al paciente con RIN prolongado de 3 maneras: 1) Suspender la Warfarina solamente. 2) Administrar vitamina K y 3) Administrar factores de la coagulación como plasma fresco congelado o concentrados protrombínicos". Sin embargo en el consenso no se aclara cuál de las alternativas es mejor<sup>10</sup>.

Los AO inhiben en el hígado la síntesis de los factores K dependientes actuando como antagonistas de la vitamina K. Generalmente si el sangrado es superficial y poco importante basta para normalizar la hemostasia aportar al paciente una dosis de vitamina K y suspender el aporte de AO.

Por otro lado siempre se debe intentar programar la suspensión de los anticoagulantes orales previo a una cirugía y eventualmente reemplazarlos por heparina.

Sin embargo en algunas ocasiones se puede necesitar el aporte de los factores de coagulación para normalizar en forma rápida la hemostasia y evitar un sangrado masivo potencialmente mortal para el paciente. Los CCP son más rápidos y efectivos que el plasma para revertir en forma completa al efecto de los anticoagulantes orales, y se deben preferir en pacientes con hemorragias graves con riesgo de vida como el sangrado cerebral. A partir de los trabajos de Macris<sup>23,27,29</sup> que compara el plasma fresco congelado con CCP en la reversión de la anticoagulación en pacientes con sangrado mayor queda claro que la potencia del plasma en pacientes con RIN > a 6 apenas alcanza a corregir el RIN a un valor de 2 (el FIX no llega a niveles hemostáticos) sin normalizar por completo la hemostasia. Los CCP por el contrario sí logran corregir por completo el efecto de los AO con un RIN inferior a 1.2. Por ejemplo en 10 pacientes con RIN > 14 (con un RIN promedio de 20) que tuvieron una

hemorragia grave, 30 U/ kg de CCP corrigió el RIN a 1.1 y los valores de los factores de la coagulación pasaron a ser normales (29):

	Pre tratamiento	post CCP
F II	4.7 U/dl	94 U/dl
F VII	1.6 U/dl	30 U/dl
F IX	8.5 U/dl	66 U/dl
F X	1.1 U/dl	91 U/dl

La hemorragia cerebral en pacientes anticoagulados ocurre en un 0.25% a 1.1% por año (41). Si consideramos que una hemorragia cerebral en un paciente anticoagulado tiene una mortalidad del 50% y que en el 58% de los casos se detecta progresión de los signos de deterioro neurológico en las primeras 72 horas por aumento del tamaño del hematoma, queda claro el porqué es fundamental lograr una corrección completa de la hemostasia lo mas rápidamente posible. Es en esta circunstancia donde si contamos con CCP debe ser la primera elección en el tratamiento. Se debe administrar vitamina K 5 a 10 mg IV lento junto con el CCP (30).

**3) Consumo o dilución de factores de coagulación del complejo protrombínico por sangrado masivo ( transfusiones masivas) excepto en la coagulación intravascular diseminada (CID) .** En el caso de un sangrado incontrolable puede ser necesario transfundir más de 1.5 vollemias en pocas horas. Esto trae aparejado un desbalance hemostático que puede aumentar el sangrado. Primero se debe intentar la corrección con Plasma (PFC) y plaquetas, si el sangrado es masivo y no alcanza a corregirse con PFC se puede utilizar CCP (8,16,17).

**4) Hepatopatía severa y falla hepática.** Los pacientes con hepatopatía crónica poseen un nuevo balance hemostático, debido a un déficit de los activadores y también de los inhibidores de la coagulación (ATIII, Proteínas S y C) formando así un nuevo y diferente equilibrio en la coagulación con niveles de los factores y de los inhibidores por debajo de los valores normales. El 85% de estos pacientes poseen algún trastorno en la hemostasia además de la coagulopatía por déficit de factores K dependientes por falla en la síntesis hepática. Entre ellos se han descrito la trombopatía asociada a la falla hepática, disfibrinogenemia o hipofibrinogenemia por trastornos en la producción, aumento de los niveles de PDF plasmático y una menor cantidad de F XIII que interfiere en el sistema fibrinolítico y la posibilidad de plaquetopenia secundaria a hipertensión portal con hiperesplenismo, o a megalo blastosis medular severa (16,17).

En líneas generales es preferible utilizar PFC eventualmente con el aporte de concentrados protrombínicos como complemento en la terapia de profilaxis de sangrado ya que el PFC aporta no sólo los factores deficitarios, incluido el F V sino que aporta los inhibidores de la coagulación por lo que no habría un aumento del riesgo trombotico (20). Se justifica el uso de CCP en el caso de que la corrección de la hemostasia no se pueda lograr con plasma por riesgo de sobrecarga de volumen como en el síndrome hepatorenal, o en una emergencia para lograr altos niveles de los factores en poco tiempo. En este sentido la combinación de PFC mas CCP provee un mejor control de la hemostasia, especialmente cuando luego de la infusión de 6 a 8 unidades de PFC no se ha alcanzado normalizar la hemostasia (1, 16).

**5) CCP en transplante de Hígado:** Esta indicación es controvertida y son pocas las instituciones que avalan su uso. Indudablemente que el sangrado masivo es una de las principales complicaciones del transplante. Ya en 1963 el doctor Thomas Starzl escribió "El primer transplante hepático sangró hasta morir en la mesa del quirófano 4 horas luego del transplante, la hemostasis nunca pudo ser obtenida". El segundo y tercer transplante fueron suplementados con plasma, fibrinógeno y antifibrinolíticos pero tuvieron un cuadro de Tromboembolismo Pulmonar fatal a los 2 y 22 días de la cirugía.

El promedio de plasma requerido para un transplante es de 3771 ml (18 unidades). El uso de CCP es una alternativa para el plasma pero siempre debe combinarse con concentrados de Antitrombina III y de fibrinógeno. El costo de este tratamiento es elevado y se corre el riesgo de tener una trombosis potenciado por el estado hipercoagulable en la fase neohéptica. En realidad no hay estudios comparando un tratamiento versus otro por lo que no se puede sugerir el uso rutinario de los CCP salvo en casos especiales donde el paciente no tolere la sobrecarga de volumen por el aporte del plasma (9).

**6) Hemofilia tipo B (déficit congénito de factor IX) – Déficit congénito de factor II – VII o X.** Sólo si no se pueden utilizar concentrados específicos de los factores de coagulación deficitarios.

Para la Hemofilia tipo B existe en nuestro país concentrados específicos por lo que difícilmente debemos usar los CCP. Sin embargo para las deficiencias homocigotas de los Factores II, VII y X la única chance de tratamiento es a través de plasma o los CCP (6, 37).

- El déficit de F VII menor al 25% produce hemorragias desde el nacimiento, en forma muy semejante

a la hemofilia, con hemartrosis grave y 16% de sangrado en el SNC en el primer mes de vida. Por su corta vida media se requieren infusiones frecuentes en caso de sangrados. Debemos tratar de llegar a niveles hemostáticos del factor (superiores al 20%).

- El déficit de factor II homocigota es muy raro y solo hay reportados 55 casos en la literatura. Es infrecuente que presente sangrados espontáneos. El tratamiento es con plasma o CCP hasta lograr niveles hemostáticos del factor (10 – 15% para sangrados menores y 20 – 40% para traumatismos o cirugía). Dado que su vida media es larga, de 60 horas basta con una sola dosis de carga de 20 UI / kg el primer día y luego un mantenimiento con un cuarto de la dosis (5 U / kg por día).

- El déficit severo de Factor X se complica muy frecuentemente con sangrado, especialmente en el SNC en los primeros meses de vida. El tratamiento es con plasma 10 ml / kg cada 8 horas o con CCP. Para un sangrado menor basta con administrar 7 ml / kg / día.

TABLA 3  
Tabla de indicaciones de CCP

	CCP	PFC
Anticoagulado con sangrado SNC	SI	NO
Reversión AO urgente y completa:		
cirugía –hemorragia grave	SI	NO
Déficit factores K dependientes	SI	SI?
Hepatopatía	SI + PFC	SI
Transplante hepático	SI?	SI
Sangrado masivo	SI	SI

Controles de hemostasia para infundir CCP y monitoreo del efecto terapéutico<sup>5</sup>:

Un estudio básico de coagulación con un tiempo de protrombina y un KPTT nos permite hacer un cálculo más aproximado de la dosis de CCP que el paciente requiere, debemos también contar con un recuento de plaquetas (si es por frotis periférico mejor para descartar microangiopatía) y un dosaje de fibrinógeno. El estudio de mezclas con plasma normal debería corregir los valores Tiempo de Quick y KPTT, en caso contrario debemos descartar la presencia de un inhibidor, o más frecuentemente la contaminación con heparina. Ante la sospecha de CID hay que hacer PDF, Dímero-D y determinar los niveles de Antitrombina.

Si es posible, tener los niveles basales de los factores II, V, VII, IX y X especialmente en un paciente con hepatopatía<sup>5</sup>.

Las determinaciones de coagulación que han mostrado una mejor correlación con la clínica de hemorragias han sido:

- Tiempo de Quick > 1.6-1.7 veces el normal (17.5 segundos)
- KPTT > a 1.5 veces el normal
- Fibrinógeno < 80 – 100 mg %
- RIN > a 1.7 en tratados con anticoagulantes orales
- RIN > a 1.8 – 2 en pacientes con hepatopatía

Para el monitoreo de la infusión de CCP hay que hacer un tiempo de protrombina entre 30 y 60 minutos luego de la administración del concentrado para verificar la corrección de la hemostasia<sup>5</sup>. En caso de requerir más de una dosis hay que considerar el efecto acumulativo en la sangre de los factores con una vida media prolongada como el F II y el F X, que puede llegar a valores de más del 200% de protrombina con el consiguiente riesgo trombogénico. Por otro lado también hay que hacer un recuento de plaquetas alejado de la infusión por la posibilidad de provocar con la heparina del concentrado una trombocitopenia asociada a heparina (HIT).

#### CONTRAINDICACIONES DE LOS CCP

1. Hipersensibilidad conocida a la droga o antecedente de reacción anafiláctica.
2. Antecedente de trombocitopenia asociada a la heparina confirmada (HIT)
3. Coagulación intravascular diseminada: No se recomienda el uso de CCP en casos de CID por la capacidad procoagulante del concentrado que aumentaría la microangiopatía isquémica. Sólo luego de resuelta la CID o teóricamente en caso de sangrados masivos en los que el PFC no alcanza a sustituir los factores de coagulación podrían utilizarse los CCP asociados a heparina mas concentrados de Antitrombina.
4. Hiperfibrinólisis primaria
5. Riesgo elevado de trombosis "actual" (como angina de pecho o infarto de miocardio reciente) excepto en el caso de una hemorragia con riesgo de vida.

No hay estudios clínicos sobre el uso de los concentrados en embarazo o lactancia, pero las pruebas de teratogenicidad en animales fueron negativas y no se han reportado efectos adversos en esta población especial.

#### EFFECTOS ADVERSOS

Se han descripto asociado a la infusión de CCP:

1. *Reacciones alérgicas*: Rara vez se han presentado reacciones de hipersensibilidad como urticaria, hormigueos, hipertermia, vómitos y aislados reportes de reacciones anafilácticas graves. Probablemente asociadas al hecho de que se trata de hemoderivados con remanentes antigénicos humanos.

2. *Trombocitopenia asociada a la heparina (HIT)*: Debido a la baja concentración de heparina en cada frasco de los concentrados (hasta 250 UI) el riesgo teórico de HIT existe, pero probablemente sea incluso menor al de la profilaxis antitrombótica con heparina.

3. *Transmisión de enfermedades virales*: Si bien en la actualidad con los procedimientos de selección e inactivación viral se considera a los CCP muy seguros para evitar la transmisión de hepatitis B, C y HIV todos recordamos con temor la epidemia mundial de SIDA en hemofílicos tratados con hemoderivados supuestamente "seguros" (32-35). El último caso documentado de transmisión de hepatitis A por CCP ocurrió en 1994 y de HIV en 1990. Indudablemente el mayor temor está relacionado con agentes patógenos hasta la fecha desconocidos que podrían transmitirse más fácilmente a través de estos productos, donde se concentra una enorme cantidad de material biológico (5000 donantes en promedio). Por ejemplo en 1994 se publica un estudio donde la presencia del DNA del parvovirus B19 llegaba a ser del 20% en concentrados de factor VIII tratados solo con el método solvente/detergente de inactivación viral (se trata de un virus termoestable y sin cubierta lipídica). Otro ejemplo más preocupante es la transmisión de priones como el responsable de la encefalitis espongiiforme bovina (en el hombre enfermedad de Creutzfeldt Jakob), para el que aún hoy no hay técnicas de detección en los donantes de sangre. Aunque nunca se ha comunicado la transmisión de la enfermedad de Creutzfeldt Jakob a través de una transfusión de sangre la sugerencia de la Asociación Americana de Bancos de Sangre (AABB) es no utilizar donantes que han recibido tejido o derivados tisulares que se sabe constituyen una fuente del agente como hormona de crecimiento hipofisaria de origen humano, o que vivieron más de 3 meses en el Reino Unido entre 1980 y 1996 y por más de 5 años en Francia desde 1980 (14).

4. *Episodios de trombosis venosa o arterial*: Estos eventos podrían ocurrir por la infusión de factores coagulación activados, especialmente el F IX, por la presencia de fosfolípidos procoagulantes, o por un desbalance entre los inhibidores como la Antitrombina o las proteínas C o S y los factores de procoagulantes II y X. También se han reportado asociados a estados trombofílicos o en relación al aporte de otras drogas como la aprotinina. La incidencia real es desconocida pero ha disminuido a partir de una mejor preparación de los CCP y a su uso más juicioso. Los reportes de la FDA en 1977 daban una incidencia del 11% de eventos trombofílicos (20 de 188 pacientes: 5 en un postope-

ratorio y 15 sin relación con una cirugía). En un registro mundial hecho por la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis entre los años 1987 y 1990 en pacientes con Hemofilia B que recibieron CCP se documentaron 72 eventos trombóticos o CID, 7 de ellos fatales<sup>36</sup>. En la mayoría de los casos la dosis y administración era correcta. Más recientemente en 74 centros de hemofilia tipo B entre los años 1991 y 1993 sólo 7 episodios trombóticos fueron reportados. En 1994 en Alemania 5 pacientes murieron de fenómenos tromboembólicos por el uso de un tipo de CCP que debió ser retirado del mercado. En un reporte del año 2001 en Argentina en el Hospital Británico de Buenos Aires, sobre 83 infusiones de CCP 3 casos (3.6%) presentaron un evento trombótico significativo (un TEP, un infarto de miocardio (IAM), y un accidente cerebrovascular isquémico (ACV) (15). En otro estudio 1 de 42 pacientes falleció por un ACV a 48 horas de la dosis de CCP<sup>38</sup>.

Los eventos trombóticos pueden ocurrir tanto en territorio venoso como arterial, y hay descriptos episodios de IAM, ACV, trombosis intestinal, trombosis de arteria iliaca y tromboflebitis superficial.

Estos son algunos de los factores que podrían predisponer para que ocurra una complicación trombótica luego de la infusión de los CCP:

- Antecedente reciente de evento trombótico.
- Dosis alta de CCP: > a 80 U por kg.
- Dosis repetidas de CCP: acumula niveles de F II > a 200% por su vida media prolongada (especialmente en pacientes con Hemofilia B).
- Trombofilia conocida, especialmente el déficit de Antitrombina.
- Neonatos.
- Postoperatorios con alto riesgo trombótico (politrauma, fracturas de m. inferior).
- Pacientes con hepatopatía: tienen un nuevo equilibrio hemostático basado en una menor concentración de factores e inhibidores de la coagulación como la Antitrombina. Si sólo se le aportaran factores en alta dosis este equilibrio se rompe a favor de la trombosis.
- Uso concomitante de ciertas drogas como protamina que bloquea la heparina del CCP o el uso de aprotinina.

En un estudio en el que se investigó la causa de los eventos trombóticos en pacientes con hemofilia B que recibieron CCP se documentó un significativo aumento de marcadores de activación de la coagulación como el complejo trombina-antitrombina x 2, el fibrinopéptido A, el fragmento peptídico de la protrombina F1+2 y el F Xa. Además se constató un aumento de la  $\beta$  trombo-

globulina que indicaría una activación plaquetaria. Sin embargo todos estos marcadores eran negativos cuando se infundió a los mismos pacientes concentrados de Factor IX de alta pureza<sup>3, 21, 24, 25</sup>.

5. *Coagulación intravascular diseminada (CID)*: Esta complicación surge también como consecuencia de la activación de la coagulación a partir de los CCP<sup>12, 22</sup>. Actualmente es muy rara ya que los modernos concentrados tienen heparina y Antitrombina que previene la CID<sup>35</sup>. En reportes de casos 2 pacientes con hemofilia B que recibieron CCP (uno previo a cirugía de cadera y otro un neonato operado de síndrome pilórico) desarrollaron una CID que revirtió al suspender los CCP. En un estudio sólo 1 de 39 pacientes presentó en el laboratorio Dímero-D positivo con caída en el recuento de plaquetas y en el valor de antitrombina pero sin manifestaciones clínicas de CID. En otro estudio más reciente<sup>38</sup> en 42 pacientes anticoagulados que recibieron CCP fueron monitoreados los marcadores de CID a los 20 - 60 y 120 minutos de la infusión. En ningún caso hubo manifestaciones clínicas de CID y sólo un paciente presentó parámetros de laboratorio alterados (descenso de los niveles de Antitrombina de 77% a 45% y del fibrinógeno de 316 mg % a 181 mg %, pero con 168.000 plaquetas / mm<sup>3</sup> y 375 ng % de Dímero-D). Estas alteraciones en el laboratorio podrían explicarse por hemodilución en este paciente en particular y no fueron concluyentes para CID. Es posible que la escasa activación de la coagulación esté relacionada con la rápida corrección de los niveles de Proteína C dada la alta concentración de esta en los CCP. Recientemente se han utilizado concentrados de Proteína C activada recombinante para controlar y revertir cuadros de sepsis severa con y sin CID por sus importantes efectos anticoagulantes y antiinflamatorios.
6. *Inhibidores específicos*: No existen hasta hoy casos documentados sobre el desarrollo de anticuerpos específicos para los factores de los concentrados<sup>35</sup>.

#### Experiencia del Hospital Británico de Buenos Aires<sup>15</sup>

Revisamos durante un período de 6 meses (noviembre 2000 hasta abril 2001) las indicaciones de CCP según el registro centralizado de farmacia del hospital, en pacientes internados. Se infundieron CCP en 83 oportunidades a 72 pacientes. En todos los casos el producto utilizado fue Protromplex 600 U (laboratorio Baxter-Immuno). El objetivo del trabajo fue evaluar en forma retrospectiva la administración, indicaciones y complicaciones del uso de los CCP en nuestro hospital. Se consideró como indicación inadecuada si el paciente tenía un tiempo de protrombina basal

mayor a 50 %, excepto para neurocirugía o sangrado clínicamente significativo. Se consideró como dosis insuficiente cuando la dosis administrada no llegó al cálculo de la dosis teórica buscada y ajustada con el peso del paciente.

La edad promedio fue de 62 años (rango 19-96). El promedio de dosis por paciente fue 2 frascos (1070 Unidades).

Las indicaciones para corregir la hemostasia fueron: cirugía de urgencia 35%, colocar un cateter o vía central de urgencia 30%, hemorragia clínicamente significativa 22% y punción y/ o biopsia (hepática, pleural, renal) en 13%. El origen de la coagulopatía fue en 37% anticoagulación con dicumarínicos, en 27% de los casos hepatopatía severa con falla hepática, en 25% déficit de factores K dependientes, probablemente por trastornos en el aporte, absorción o uso de antibióticos que interfieren en el metabolismo de la vitamina K y en el 11% un sangrado masivo sin anticoagulación.

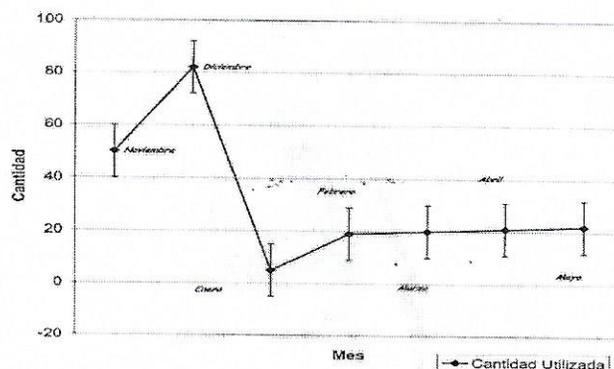
Se consideró que el 57% de los pacientes tenían una indicación y dosis adecuada de los CCP de acuerdo a su patología de base. El tiempo de protrombina promedio previo a la infusión fue de 38%. En el 25% de los casos se consideró que la indicación fue inadecuada. El tiempo de Quick basal era de 60% en estos casos. Los errores en la indicación ocurrieron más frecuentemente en los servicios de Cuidados Intensivos y de Cirugía (62%) y menos frecuentemente en Hematología (12%) y Clínica. En la mayoría de las indicaciones inadecuadas esta fue en quirófano, típicamente con un laboratorio preoperatorio de una cirugía programada donde se detectaba un valor de protrombina anormal pero hemostáticamente adecuado (Tiempo de protrombina de 60%). El 18% de los pacientes recibieron una dosis insuficiente de CCP. El tiempo de protrombina de estos pacientes era menor que el promedio general (23%).

Luego de implementar normas para el uso de los CCP en el Hospital se corrigieron muchos de los errores en la administración de los concentrados como se evidencia en la tabla 4.

Tres pacientes presentaron un evento trombótico posiblemente asociado al uso de CCP. Desde el punto de vista económico el costo de 8 unidades de plasma fresco congelado ya procesado y con serología completa (incluyendo el antígeno p24 y HTLV1) sería un 20% menor pero esto debe balancearse costo/ beneficio con otros aspectos como la seguridad y la disponibilidad.

En definitiva, en nuestra experiencia los concentrados protrombóticos han sido una herramienta muy útil para el control de la hemostasia en un grupo determinado de pacientes. Fue necesario poner en práctica criterios uniformes para su uso adecuado.

TABLA 4  
Consumo de protomplex desde noviembre del 2000 (2° quincena) hasta el 22 de mayo de 2001



## SUMMARY

Nowadays the prothrombin complex concentrates are one of the main therapeutic options to stop or prevent bleeding in spontaneous life-threatening haemorrhage or prior to emergency surgery in some special patients. These products are inactivated clotting factors II, VII, IX and X. They are indicated in patients with acquired or hereditary vitamin K dependent factors, for the rapid reversal of oral anticoagulation with coumarins, in patients with consumption coagulopathy or with severe liver failure. Thus, PCC had 3 advantages over fresh frozen plasma: 1- a much lower risk of transferring infectious diseases particularly hepatitis and HIV, 2- a immediately and more effective reversal of anticoagulation, and 3- a smaller infusion volume. A potential and important drawback of PCC is his association with thromboembolism, especially in patients with hepatic dysfunction, newborns or high and frequent PCC doses. In a recent study with PCC in our hospital only 57% of the patients had a right indication and dose. It was necessary to implement some guidelines for the use of these products.

## BIBLIOGRAFIA

- Hellstern P et al. Prothombin Complex Concentrates: indications, contraindications and risks. A task force summary. *Thrombosis Research* 1999; 95: S 3-6.
- Hellstern P. Production and composition of Prothrombin Complex Concentrates: Correlation between composition and therapeutic efficiency. *Thrombosis Research* 1999; 95: S 7-12.
- Kohen M. Thrombogenicity of Prothombin Complex Concentrates. *Thrombosis Research* 1999; 95: S 13-17.
- Seitz R, Dodt J. Virus safety of Prothombin Complex Concentrates and Factor IX concentrates. *Thrombosis Research* 1999; 95: S 19-23.
- Halbmayer M. Rational high quality laboratory monitoring before, during and after infusion of Prothombin Complex Concentrates. *Thrombosis Research* 1999; 95: S25-30.
- Lecher E. Use of Prothombin Complex Concentrates for prophylaxis and treatment of bleeding episodes in patients with hereditary deficiency of Protrombin, Factor VII, Factor X. *Thrombosis Research* 1999; 95: S 39-50.

7. Pindur G, Morsdorf S The use of Prothrombin Complex Concentrates in the treatment of hemorrhages induced by oral anticoagulation. **Thrombosis Research** 1999; 95: S 57-61.
8. Blauhut B, Indications for Prothrombin Complex Concentrates in massive transfusions. **Thrombosis Research** 1999; 95: S 63-69.
9. Bohrer H. Prothrombin Complex Concentrates substitution during liver transplantation. **Thrombosis Research** 1999; 95: S 71-74.
10. Ansell J, Hirsh J, et al. Managing oral anticoagulant therapy. Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy **Chest** 2001; 119: 22S-38S
11. Hirsh J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy: oral anticoagulants. **Circulation** 1994; 89: 1469-1480.
12. Marder V, Consumptive thrombohemorrhagic disorders. Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice. Colman R, Hirsh J, Marder V, Salzman E. 1994, p 1023-1063. J.B. Lippincott Philadelphia.
13. Kordich L, Perdomo B, Bases del diagnóstico biológico en hemostasis y trombosis, Curso educacional. XIV Congreso internacional de hemostasis y trombosis del grupo CLAHT. Punta del Este. Uruguay 1995
14. Complicaciones infecciosas de la transfusión de sangre. Manual técnico de la American Association of Blood Banks y de la Asociación Argentina de hemoterapia e Inmunología. 12ª edición 1997 p 541-571.
15. Ceresetto J, Duboscq C, Bullorsky E et al. Uso y abuso de los concentrados de complejo protrombínico. Congreso Hemasur 2001 Mar del Plata **Hematología Argentina** 2001; 5: 97 (abstract).
16. Mannucci P. Correction of abnormal coagulation in chronic liver disease by combined use of fresh frozen plasma and prothrombin complex concentrates. **The Lancet** 1976; sept 11: 542-545.
17. Staudinger T, Watzke H. Influence of prothrombin complex concentrates on plasma coagulation in critically ill patients. **Intensive Care Med**. 1999; 25 : 1105-1110.
18. Romisch J, Muller H. Comparative in vitro investigation of Prothrombin Complex Concentrates. **Sem in Throm and Hemost** 1998; 24 : 175-181.
19. Sowade O, Expert report on clinical documentation of prothrombin concentrate Beriplex P/N. Centeon Pharma GmbH. Department of clinical research and development. Germany. Ag 6 1998.
20. Gazzard B, Williams R. The use of fresh frozen plasma or a concentrate of factor IX as replacement therapy before liver biopsy. **Gut** 1975; 16: 621-625.
21. Philippou H, Ludlam A. High purity factor IX and Prothrombin Complex Concentrate (PCC): Pharmacokinetics and evidence that factor IXa is the Thrombogenic trigger in PCC. **Throm and Hemost**. 1996, 76: 23-28.
22. Roddie P. Thrombosis and Disseminated intravascular Coagulation following treatment with the Prothrombin Complex Concentrate, DEFIX. **Thromb and Hemost**. 1999; 81: 667
23. Makris M, Preston F. Emergency oral anticoagulant reversal: The necessity for Prothrombin Complex Concentrates. Abstract 40. ASH 2000.
24. Hampton K. The thrombogenicity of Prothrombin Complex concentrates and factor IX concentrates in vivo. **Haemophilia** 1995; 1 (suppl.3) : 26-27
25. Hampton K, Preston F. Potential thrombogenicity of heat-treated Prothrombin Complex Concentrates in Haemophilia B. **Blood Coagulation and Fibrinolysis** 1991; 2: 637-641.
26. Taberner D, Poller L. Comparison of prothrombin complex concentrate and vitamin K in oral anticoagulant reversal. **British med J**. 1976; 2 : 83-85.
27. Makris M, Watson G. The management of coumarin induced over anticoagulation. **British J Haematol** 2001; 114 : 271-280.
28. Gage B, White R. Management and dosing of warfarin therapy. **Am J Med** 2000; 109: 481-488.
29. Makris M, Preston F. Emergency oral anticoagulation reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. **Thromb and Haemost**. 1997; 77: 477-480.
30. Guna R, McKinney P et al. Time course of reversal of anticoagulant effect of warfarin by intravenous and subcutaneous Phytonadione. **Arch Intern Med** 1999; 159: 2721-2724.
31. Panneerselvan S, Baglin T. Reversal of over anticoagulation and bleeding in patients on warfarin with human plasma fraction enriched in blood coagulation factors II, VII, IX and X (Beriplex). **Br Med Journ** 1999; 12 Apr: pg46 (poster).
32. Weinberg P et al. Legal, financial, and public health consequences of HIV contamination of blood and blood products in the 1980s and 1990s. **Ann Intern Med** 2002; 136: 312-319.
33. Busch M, et al. Nucleic acid amplification testing of blood donors for transfusion transmitted infectious diseases: report of the International Task force on Nucleic Acid Amplification Testing of Blood donors. **Transfusion** 2000; 40: 143-159.
34. Manucci P, Colombo M. Revision of the protocol recommended for studies of safety from Hepatitis of clotting factor concentrates. **Thromb Hemost** 1989; 61: 532-534.
35. Preiss D et al. Safety of prothrombin complex concentrate. **Thromb Res** 1991; 63: 651-659.
36. Lusher J. Thrombogenicity associated with factor IX complex concentrates. **Sem Hematol** 1991; 28 (Suppl. 6) : 3-5.
37. Bolton-Maggs B, Hill H. The rarer inherited coagulation disorders: A review. **Blood Reviews** 1995; 9: 65-76.
38. Preston E, Laidlaw T et al. Rapid reversal of oral anticoagulation with warfarin by a prothrombin complex concentrate (Beriplex): efficacy and safety in 42 patients. **British J of Haematology** 2002; 116: 619-624.
39. Pengo A, Erba V 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.
40. Evans G, Baglin T. Beriplex P/N reverses severe warfarin induced over anticoagulation immediately and completely in patients presenting with major bleeding. **Br J Hematol** 2001; 115: 998-1001.
41. Butler A, Tait R. Management of oral anticoagulant induced intracranial haemorrhage. **Blood Reviews** 1998; 12: 35-44.