



<https://doi.org/10.15446/cr.v11.111939>

HEMORRAGIA INTRACEREBRAL FATAL ASOCIADA A ENVENENAMIENTO POR *BOTHROPS ASPER* EN COLOMBIA. REPORTE DE CASO

Palabras clave: Mordeduras de Serpientes; Bothrops; Hemorragia cerebral.

Keywords: Snake bites; Bothrops; Cerebral Hemorrhage.

Julián Camilo Vargas-Roa

Universidad de Antioquia - Facultad de Medicina - Departamento de Medicina Interna - Sección de Medicina de Urgencias - Medellín - Antioquia - Colombia

Luis Felipe Grisales-González

Federico Martínez-García

Paola López-Gaviria

Hospital San Vicente Fundación - Departamento de Medicina - Rionegro - Antioquia - Colombia

Daniel Gómez-Ortiz

Hospital San Vicente Fundación - Departamento de Medicina - Rionegro - Antioquia - Colombia.

Universidad Pontificia Bolivariana - Laboratorio de Simulación - Medellín - Antioquia - Colombia

Correspondencia

Julián Camilo Vargas-Roa. Sección de Medicina de Urgencias, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Antioquia. Colombia.

Correo electrónico: julianc.vargas@udea.edu.co

RESUMEN

Introducción. Los envenenamientos por mordedura de serpiente son una emergencia médica que si no se trata a tiempo puede traer complicaciones como insuficiencia renal aguda, choque hipovolémico, síndrome compartimental y trastornos hemorrágicos, siendo el sangrado intracerebral una complicación poco frecuente, pero de gran mortalidad. Por lo cual, conocer los síntomas clínicos y las opciones de tratamiento de estos eventos es fundamental para lograr un buen pronóstico en los pacientes.

Presentación de caso. Hombre de 80 años, quien ingresó al servicio de urgencias de un hospital de primer nivel de atención del municipio de San Carlos, Antioquia (Colombia), tras haber sido mordido por una serpiente *Bothrops asper* en su mano izquierda. Se le administraron 6 ampollas de suero antiofídico polivalente en la primera hora después de su ingreso, pero presentó deterioro general, por lo que fue trasladado a una institución de cuarto nivel de atención en Rionegro (Antioquia), donde ingresó con crisis hipertensiva, sangrado en encías y alteración del estado de conciencia. Se realizaron exámenes de laboratorio y tomografía de cráneo simple que mostró hemorragia cerebelosa hemisférica, hemorragia subaracnoidea difusa y cambios isquémicos encefálicos generalizados. Dados los hallazgos, 9 horas después de la primera dosis se administraron 4 ampollas adicionales de suero antiofídico polivalente y una dosis única de 1 500Ul de concentrado de complejo protrombínico (4F-PCC), con lo cual se logró mejoría en los tiempos de coagulación; sin embargo, debido al deterioro general del estado de salud y a la gravedad de la hemorragia intracerebral, el paciente falleció 19 horas después de su ingreso a la segunda institución.

Conclusión. La detección temprana de complicaciones y el inicio oportuno de un tratamiento adecuado reducen la mortalidad en pacientes con envenenamiento por mordedura de serpiente. Sin embargo, aún existen vacíos en el manejo y la reversión de hemorragias intracerebrales en estos casos, por lo que el presente reporte constituye un importante aporte a la literatura médica existente.

ABSTRACT

Introduction: Snakebite envenoming is a medical emergency that, if not treated promptly, can lead to complications such as acute kidney failure, hypovolemic shock, compartment syndrome, and bleeding disorders, with intracerebral hemorrhage being a rare but highly fatal complication. Therefore, knowing the clinical symptoms and treatment options for these events is essential for achieving a good prognosis in patients.

Case presentation: An 80-year-old man was admitted to the emergency department of a primary care hospital in the municipality of San Carlos, Antioquia (Colombia), after being bitten by a *Bothrops asper* snake on his left hand. He was administered six vials of polyvalent antivenom serum within the first hour after admission, but his

condition deteriorated, so he was transferred to a quaternary care center in Rionegro (Antioquia), where he was admitted with hypertensive crisis, bleeding gums, and altered state of consciousness. Laboratory tests and a plain CT scan of the skull were performed, showing hemispheric cerebellar hemorrhage, diffuse subarachnoid hemorrhage, and generalized cerebral ischemic changes. In view of the findings, nine hours after the first dose, four additional vials of polyvalent antivenom serum and a single dose of 1 500 Ul of prothrombin complex concentrate (4F-PCC) were administered, leading to an improvement in coagulation times. However, due to the general deterioration of his condition and the severity of the intracerebral hemorrhage, the patient died 19 hours after admission to the second institution.

Conclusion: Early detection of complications and timely initiation of appropriate treatment reduce mortality in patients treated for snakebite envenomation. However, there are still shortcomings in the management and reversal of intracerebral hemorrhages in these cases, making this report a significant contribution to the existing medical literature.

INTRODUCCIÓN

El envenenamiento por mordedura de serpiente, también conocido como ofidiotoxicosis (1,2), implica la inoculación de toxinas capaces de lesionar una gran variedad de tejidos y provocar alteraciones fisiológicas (3). Se estima que cada año se presentan cerca de 5.4 millones de casos de mordedura de serpiente en todo el mundo, que entre un tercio y la mitad de estos corresponden a envenenamiento, por lo que las muertes atribuibles a este fenómeno oscilan entre 80 000 y 140 000 (1).

La incidencia de las mordeduras de serpiente, independientemente de la especie, varía entre países y regiones de un mismo país dependiendo de factores como el clima, los parámetros ecológicos, la biodiversidad, la distribución de las serpientes venenosas, la densidad de la población humana, las actividades económicas, los tipos de viviendas, entre otros. En Latinoamérica, la incidencia global de envenenamientos por mordedura de serpiente oscila entre 5 y 62 casos por cada 100 000 habitantes al año (4).

En Colombia, según el Instituto Nacional de Salud, el promedio anual de accidentes ofídicos entre 2007 (año en que se inició la notificación de estos eventos) y 2021 fue de 4 349 casos (1), con una incidencia de 6.2 casos por cada 100 000 habitantes en regiones menos habitadas y 20 casos por cada 100 000 habitantes en lugares más poblados, y un índice de mortalidad general del 5–9% (2).

Las serpientes del género *Bothrops* están involucradas en la mayoría de los casos de envenenamiento registrados en Brasil, Ecuador, Guayana Francesa, Colombia, Argentina, Costa Rica y Panamá (5). En un estudio sobre la prevalencia de las complicaciones cerebrovasculares en el envenenamiento por *Bothrops*, Mosquera *et al.* (citados por Larréché *et al.* (5) y Del Brutto *et al.* (6)) encontraron que el 2.6% de las víctimas desarrollaron un evento cerebrovascular, de las cuales cerca de 60% murieron y 40% presentaron secuelas.

Bothrops asper, conocida comúnmente como cuatronarices, mapaná, equis, rabiseca, tapa, pudridora, terciopelo o barba amarilla, causa la mayoría de mordeduras de serpiente en Centroamérica y en las regiones del norte de Sudamérica, afectando principalmente a jóvenes trabajadores agrícolas en entornos rurales. Entre los efectos locales del envenenamiento por *B. asper* se incluyen dolor, edema local, hematomas, ampollas, dermonecrosis y mionecrosis, hemorragia sistémica, hipotensión, alteraciones renales, entre otros (4). Entre las complicaciones sistémicas se encuentran: choque hipovolémico, síndrome compartimental, insuficiencia renal aguda y trastornos hemorrágicos (4).

A continuación, se presenta el caso de un paciente con hemorragia intracerebral (HIC) secundaria a mordedura de *B. asper* con el fin de establecer la utilidad del uso de suero antiofídico y de la implementación temprana de otras estrategias de manejo para revertir la coagulopatía.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Hombre de 80 años, agricultor y residente de una zona rural del departamento de Antioquia (Colombia), quien ingresó al servicio de urgencias de un hospital de primer nivel de atención del municipio de San Carlos (Antioquia) tras haber sido mordido por una serpiente mapaná en su mano izquierda. Como único antecedente relevante informó una parálisis crónica en el miembro superior izquierdo de etiología desconocida previa a la mordedura; la familia refirió que no hacía uso habitual de medicamentos.

Teniendo en cuenta su testimonio y la evidencia de 2 heridas puntiformes en el dedo pulgar, el paciente fue diagnosticado con envenenamiento local moderado por mordedura de serpiente, por lo cual se le administraron 6 ampollas de suero antiofídico polivalente en la primera hora después de su ingreso; sin embargo, dado que presentó deterioro general y del estado de conciencia, 9 horas después de su ingreso fue remitido a una institución de mayor complejidad.

El paciente fue trasladado al servicio de urgencias de un hospital de cuarto nivel de atención del municipio de Rionegro (Antioquia). En el examen físico de ingreso a esta segunda institución se encontró al paciente con alteración del estado de conciencia, patrón de respiración anormal (jadeante), presión arterial elevada (189/128 mmHg), sangrado en encías y 2 heridas puntiformes en el dedo pulgar de la mano izquierda (Figura 1) acompañadas de edema, asociado a envenenamiento por mordedura de serpiente, que se extendía hasta el tercio medio del antebrazo.



Figura 1. Lesiones en la base del pulgar izquierdo.

Fuente: Imagen obtenida durante la realización del estudio.

Durante la evaluación neurológica se observó reducción del tamaño de las pupilas, sin reacción a la luz, y se obtuvo un puntaje de 6/15 en la escala de coma de Glasgow. Teniendo en cuenta estos hallazgos, se realizó intubación orotraqueal inmediata, se inició soporte ventilatorio y se solicitaron estudios complementarios para reevaluar la gravedad del envenenamiento.

Las pruebas de laboratorio evidenciaron leucocitosis ($21.400 \times 1000/\mu\text{L}$), neutrofilia ($18.510 \times 1000/\mu\text{L}$), hipopotasemia moderada (2.9 mmol/L), elevación del dímero D (115.219 ng/mL), hiperlactatemia (4.2 mmol/L) y reducción en los niveles de fibrinógeno (96 mg/dL). Además, en las pruebas de los factores de coagulación se observaron tiempos de coagulación prolongados: tiempo de protrombina (TP) de 19.1 segundos, índice internacional normalizado (INR) de 1.62 y tiempo de tromboplastina parcial (TTP) de 33.5 segundos.

La tomografía axial computarizada simple de cráneo, realizada durante la primera hora desde el ingreso, mostró una HIC que afectaba los lóbulos frontal y parietal derechos y se extendía a los ventrículos laterales, con signos de hidrocefalia aguda. También se observó sangrado en el cerebelo y hemorragia subaracnoidea difusa que mostraba cambios isquémicos corticales generalizados (Figura 2).

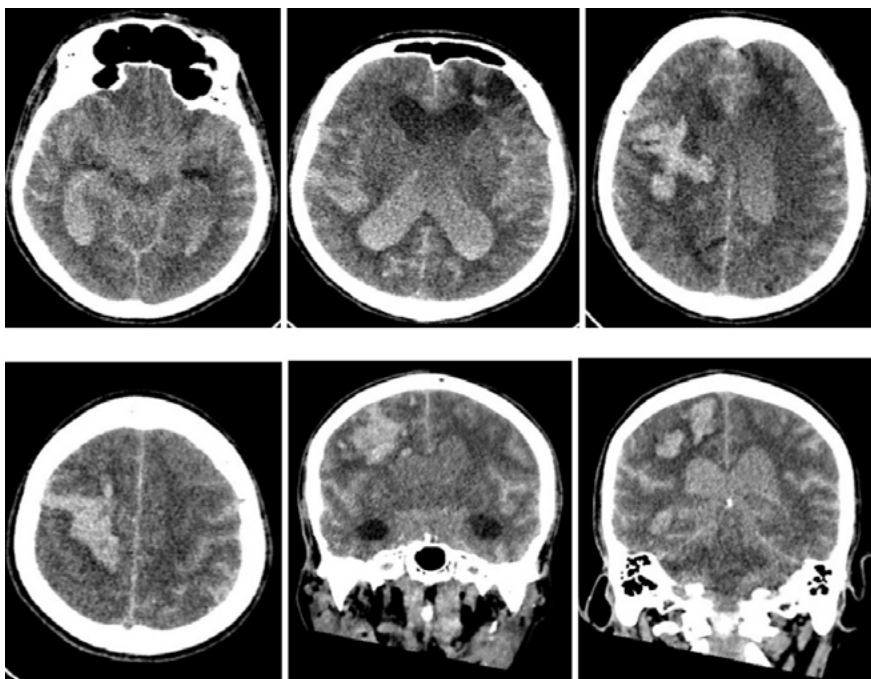


Figura 2. Tomografía computarizada simple de cráneo que muestra hemorragia intracerebral extensa.

Fuente: Imagen obtenida durante la realización del estudio.

Tras confirmar el diagnóstico de HIC, se administraron 4 ampollas adicionales de suero antiofídico polivalente (9 horas después de la primera dosis) y una única dosis de 1 500UI de concentrado del complejo de protombina de cuatro factores (4F-PCC). El paciente fue valorado por el servicio de neurocirugía, el cual consideró que, debido a la extensión de la HIC, el tratamiento quirúrgico no ofrecía beneficios y representaba un alto riesgo de mortalidad a corto plazo, por lo que se descartó dicho abordaje.

Inmediatamente después de la aplicación del tratamiento, el paciente fue trasladado a la unidad de cuidados intensivos para continuar con soporte ventilatorio y monitorización hemodinámica. Después de 7 horas de la aplicación del suero se evidenció normalización de las pruebas de coagulación (TP: 14.4 segundos, INR: 1.2, TPT: 31.4 segundos); sin embargo, debido a la condición clínica y la gravedad de la HIC, falleció 19 horas después de ingreso a la segunda institución.

DISCUSIÓN

En el continente americano, los países con más casos de envenenamiento por mordedura de serpiente son Brasil, México, Venezuela y Colombia (1). En este último se registran más de 300 especies de serpientes, aunque solo el 18% son venenosas y las pertenecientes a la familia *Viperidae*, constituida por las denominadas víboras

verdaderas (géneros *Bothrops*, *Crotalus*, *Lachesis*, *Porthidium* y *Bothriechis*), son las causantes de la mayoría de los envenenamientos por mordedura de serpiente, los cuales se caracterizan por trastornos hemorrágicos, edema y daño tisular (1).

El 92% de los casos de mordeduras de serpiente reportados en Colombia entre 2007 y 2021 se clasificaron como envenenamiento y 82% de estos se trataron con suero antiofídico (1). Las mordeduras de serpiente se presentan predominantemente en hombres (74%), en residentes de áreas rurales (71%) y en personas que se encontraban realizando actividades agrícolas al momento del evento (48%); el grupo etario más afectado es el de 60 años o más (1).

Los síntomas locales del envenenamiento por *B. asper* incluyen dolor intenso en el sitio de la mordedura, edema progresivo, formación de ampollas y, en algunos casos, dermonecrosis (4). Entre las principales complicaciones sistémicas del envenenamiento por esta especie se encuentran choque hipovolémico, síndrome compartimental, insuficiencia renal aguda y trastornos hemorrágicos; estos dos últimos constituyen las principales causas de mortalidad (4).

Los venenos de serpiente contienen una mezcla altamente potente de moléculas bioactivas llamadas toxinas. Las toxinas del veneno de las serpientes *Bothrops* pueden clasificarse como proteínas enzimáticas (metaloproteinasas de veneno de serpiente, serina proteasas de veneno de serpiente, fosfolipasas A2 y L-aminoácido oxidasas) y proteínas no enzimáticas (desintegrinas y proteínas lectinas de tipo C) (5). Debido a que las metaloproteinasas, las proteasas de serina y las lentinas de tipo C tienen actividad anticoagulante o procoagulante y pueden ser agonistas o antagonistas de la agregación plaquetaria, las mordeduras por estas especies pueden ocasionar accidentes cerebrovasculares isquémicos o hemorrágicos e infartos (6,7), tal como sucedió en el caso reportado.

La fisiopatología de la HIC secundaria al envenenamiento por mordedura por *Bothrops* no se ha establecido del todo; sin embargo, se ha evidenciado que los pacientes con envenenamiento por mordedura de serpiente presentan recuentos bajos de plaquetas, disminución de los niveles de fibrinógeno y prolongación de los TP y TTP (6,8-9), manifestaciones que en su mayoría presentó el paciente de este reporte. De igual forma, también se describen estados protrombóticos secundarios a la coagulopatía por consumo inducida por veneno (VICC, por su sigla en inglés) que pueden ocasionar hemorragia de las encías (como en el caso presentado), hemorragia del tracto gastrointestinal, hematuria e HIC, siendo esta última la más grave debido a que suele ser mortal (8).

Las hemorragias del sistema nervioso central secundarias al envenenamiento por mordedura de *Bothrops* son complicaciones graves; estas pueden ser intracerebrales, intraventriculares, cerebelosas, lobares, medulares, subaracnoideas, subdurales o extradurales (5). Generalmente, la HIC se produce por la ruptura de un vaso penetrante que provoca extravasación, lo que lleva a manifestaciones clínicas relacionadas con su ubicación y extensión como

confusión mental, hemiparesia, parálisis, afasia, disartria y deterioro del estado de la conciencia (5,10–11), manifestaciones que en su mayoría estuvieron presentes en el paciente del caso reportado.

El diagnóstico de una HIC causada por un envenenamiento por mordedura de *Bothrops* se basa inicialmente en una alta sospecha clínica sustentada en el antecedente epidemiológico (mordedura en una zona endémica) y las manifestaciones clínicas tempranas como los trastornos hemorrágicos (7,10). La confirmación diagnóstica requiere estudios imagenológicos, siendo la tomografía computarizada de cráneo el estudio de elección debido a su amplia disponibilidad y buen rendimiento diagnóstico (12). En el paciente reportado se documentó una HIC extensa, la cual sugería un mal pronóstico.

En el presente caso, el paciente tuvo afectación del sistema nervioso central con manifestaciones locales limitadas debido a un envenenamiento grave. Este fenómeno en particular ya ha sido documentado en la literatura médica, especialmente en casos de envenenamiento provocados por ejemplares jóvenes de la especie *Bothrops*, que se caracterizan por una mayor actividad proteolítica en comparación con los ejemplares adultos, lo cual contribuye a una mayor gravedad de los síntomas (4,9,10,13).

El tratamiento indicado para el manejo de mordeduras de serpiente es la administración de suero antiofídico para neutralizar el veneno circulante y el que se está liberando en el sitio de la inoculación (1). Esta intervención debe hacerse lo más pronto posible, ya que se ha reportado que la administración en un periodo mayor a 6 horas, así como en pacientes mayores de 65 años, son factores de riesgo independientes asociados a mortalidad (14). En Colombia se encuentran disponibles dos antivenenos polivalentes de inmunoglobulina G (IgG) entera y uno de IgG fragmentada (F(ab')₂) (4), y la guía oficial recomienda que en casos de envenenamiento grave se apliquen entre 10 y 12 viales del suero polivalente fabricado por el Instituto Nacional de Salud, el cual tiene la capacidad de neutralizar 70mg de veneno de *B. asper* por cada vial de 10mL (4,9).

En los casos de respuesta inadecuada al antiveneno, se ha propuesto la administración de plasma fresco congelado (PFC), el cual podría ayudar en la reversión de la coagulopatía con resultados controvertidos. Por ejemplo, Brown *et al.* (15) analizaron retrospectivamente el uso de factores de coagulación (PFC y/o crioprecipitado) para tratar la VICC en pacientes con mordeduras de serpientes en Australia y encontraron que el reemplazo del factor en las 4 horas siguientes al inicio del tratamiento con antiveneno se asoció con una mejoría más temprana de la función de la coagulación en individuos que fueron mordidos por serpientes elápidas australianas. Asimismo, Isbister *et al.* (16) demostraron que, aunque la administración de PFC luego de suministrar el antiveneno hace que la restauración de la coagulación sea más rápida en la mayoría de pacientes, no disminuye el tiempo de estancia hospitalaria. Además, estos autores concluyeron

que la administración temprana de PFC (<6-8 horas) después de la mordedura tiene menor probabilidad de ser efectiva (16).

En el caso reportado, como alternativa al uso de PFC se utilizó 4F-PCC, que contiene cantidades terapéuticas de al menos 4 factores de coagulación: FII, FVII, FIX y FX, siendo estos, precisamente, los más afectados en la fisiopatología del envenenamiento por mordedura de serpiente. Al respecto, Sarode *et al.* (17) encontraron que el 4F-PCC es una alternativa eficaz a la transfusión de PFC para la reversión urgente de la terapia con antagonistas de la vitamina K en eventos de hemorragia mayor. De igual forma, el 4F-PCC ha sido utilizado en cirugía cardíaca, trauma mayor y disfunción hepática para el tratamiento de hemorragias debido a su eficacia en la normalización de la hemostasia (18,19).

Llama la atención que a la fecha de la elaboración de este reporte no se encontraron estudios ni reportes del uso de 4F-PCC en pacientes con envenenamiento por mordedura de serpiente con trastornos hemorrágicos. De todas formas, es importante resaltar que aunque en el caso presentado se evidenció una normalización de los tiempos de coagulación posterior a la aplicación del 4F-PCC, el retraso en la aplicación del medicamento (más de 12 horas desde la mordedura), la edad del paciente, su condición clínica y el importante compromiso intracerebral determinaron la fatalidad del caso.

CONCLUSIÓN

El envenenamiento por mordedura de serpiente es una causa importante de morbimortalidad en la población colombiana. Una gran cantidad de estos eventos ocurren en áreas rurales que no cuentan con recursos suficientes para la atención de los pacientes o para su derivación a instituciones de mayor complejidad, por lo que un diagnóstico adecuado, el inicio temprano del tratamiento y la detección oportuna de complicaciones podrían ayudar a evitar desenlaces fatales. Aún con el conocimiento adquirido, quedan vacíos sobre el manejo y el uso de herramientas enfocadas a la reversión de HIC en casos de envenenamiento por mordedura de serpiente, así como de políticas y medidas de prevención.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El comité de bioética del Hospital San Vicente Fundación Hospital (Rionegro, Colombia) aprobó la publicación del presente reporte de caso.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno declarado por los autores.

FINANCIACIÓN

Ninguna financiación declarada por los autores.

AGRADECIMIENTOS

Al Hospital San Vicente fundación de Rionegro y a su comité de ética por permitir el acceso a los documentos necesarios para la realización de esta publicación.

REFERENCIAS

- Colombia. Instituto Nacional de Salud (INS). Boletín Epidemiológico Semanal. Semana epidemiológica 27: 3 al 9 de julio de 2022. Bogotá D.C.: INS; 2022 [cited 2025 May 15]. Available from: <https://bit.ly/4dhXpM2>.
- Sarmiento K, Torres I, Guerra M, Ríos C, Zapata C, Suárez F. Epidemiological characterization of ophidian accidents in a Colombian tertiary referral hospital. Retrospective study 2004–2014. *Rev Fac Med*. 2018;66(2):153–8. <https://doi.org/pm9x>.
- Colombia. Ministerio Salud y Protección Social (Minsalud). Accidente Ofídico. Bogotá D.C.: Minsalud; [cited 2023 Apr 13]. Available from: <https://bit.ly/4mjylZg>.
- Otero-Patiño R. Epidemiological, clinical and therapeutic aspects of Bothrops asper bites. *Toxicon*. 2009;54(7):998–1011. <https://doi.org/c38pdn>.
- Larréché S, Chippaux JP, Chevillard L, Mathé S, Résière D, Siguret V, et al. Bleeding and Thrombosis: Insights into Pathophysiology of Bothrops Venom-Related Hemostasis Disorders. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9643. <https://doi.org/pm95>.
- Del Brutto OH, Del Brutto VJ. Neurological complications of venomous snake bites: a review. *Acta Neurol Scand*. 2012;125(6):363–72. <https://doi.org/c25mhp>.
- Huang YK, Chen YC, Liu CC, Cheng HC, Tu AT, Chang KC. Cerebral Complications of Snakebite Envenoming: Case Studies. *Toxins (Basel)*. 2022;14(7):436. <https://doi.org/pm96>.
- Maduwage K, Isbister GK. Current treatment for venom-induced consumption coagulopathy resulting from snakebite. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(10):e3220. <https://doi.org/f6pfd5>.
- Lizarazo J, Patiño R, Lizarazo D, Osorio G. Hemorragia cerebral fatal después de una mordedura de serpiente Bothrops asper en la región del Catatumbo, Colombia. *Biomédica*. 2020;40(4):609–15. <https://doi.org/frwd>.
- Kang MK. Hemorrhagic Disease. In: Lee SH, editor. *Stroke Revisited: Pathophysiology of Stroke*. Stroke Revisited. Springer, Singapore. <https://doi.org/pm98>.
- Mejías K, Valera R, Gonzalez R, López A, Ortega M. Neurosurgical resolution of intraparenchymal cerebral hemorrhage secondary to an ophidian accident by Bothrops sp. *Rev. Chil. Neurocirugía*. 2022;48(3):136–3.
- Macellari F, Paciaroni M, Agnelli G, Caso V. Neuroimaging in intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2014;45(3):903–8. <https://doi.org/gr6t5f>.
- Kouyoumdjian JA, Polizelli C. Acidentes ofídicos causados por Bothrops moojeni: correlação do quadro clínico com o tamanho da serpente. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1989;31(2):84–90. <https://doi.org/dq9ck7>.
- Feitosa EL, Sampaio VS, Salinas JL, Queiroz AM, Da Silva IM, Gomes AA, et al. Older Age and Time to Medical Assistance Are Associated with Severity and Mortality of Snakebites in the Brazilian Amazon: A Case-Control Study. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132237. <https://doi.org/pnbd>.
- Brown SG, Caruso N, Borland ML, McCoubrie DL, Celenza A, Isbister GK. Clotting factor replacement and recovery from snake venom-induced consumptive coagulopathy. *Intensive Care Med*. 2009;35(9):1532–8. <https://doi.org/cm3tnz>.

16. Isbister GK, Buckley NA, Page CB, Scorgie FE, Lincz LF, Seldon M, et al. A randomized controlled trial of fresh frozen plasma for treating venom-induced consumption coagulopathy in cases of Australian snakebite (ASP-18). *J Thromb Haemost.* 2013;11(7):1310-8. <https://doi.org/pnbf>.
17. Sarode R, Milling TJ, Refaai MA, Mangione A, Schneider A, Durn BL, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists pre-senting with major bleeding: A randomized, plasma-controlled, phase IIb study. *Circulation.* 2013;128(11):1234-43. <https://doi.org/pnbg>.
18. Karkouti K, Bartoszek J, Grewal D, Bingley C, Armali C, Carroll J, et al. Comparison of 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate With Frozen Plasma for Management of Hemorrhage During and After Cardiac Surgery: A Randomized Pilot Trial. *JAMA Netw Open.* 2021;4(4):e213936. <https://doi.org/pnbh>.
19. Tanaka KA, Shettar S, Vandyck K, Shea SM, Abuelkasem E. Roles of Four-Factor Prothrombin Complex Concentrate in the Management of Critical Bleeding. *Transfus Med Rev.* 2021;35(4):96-103. <https://doi.org/pnbj>.