

Anticoagulación en Pacientes con Injuria Traumática Cerebral: Revisión Narrativa.

Anticoagulation In Patients With Traumatic Brain Injury: Narrative Review.

Mario Contreras-Arrieta,^{1,2} María Morales-Núñez,^{1,2} Héctor Bedoya-Orozco,^{1,2} Loraine Quintana-Pájaro,^{1,2}
María Fernanda Fontalvo-Mendoza,^{1,2} Luis Rafael Moscote-Salazar^{2,3,4}

Resumen

Los pacientes que reciben anticoagulación y que presentan lesiones traumáticas craneales están en riesgo aumentado de presentar fenómenos hemorrágicos a nivel intracraneal. La mortalidad en esta clase de pacientes es elevada lo que los convierte en una población que amerita un cuidadoso abordaje y seguimiento. Usualmente los pacientes que observamos en servicios de urgencia son traumas craneales leves pero la evolución del paciente anticoagulado en algunos casos es impredecible. Actualmente, han sido publicados diversos estudios con relación a anticoagulación y lesión traumática cerebral. Presentamos una concisa revisión de la literatura enfocada a médicos neurólogos y neurocirujanos.

Palabras clave: Anticoagulación, trauma craneal, neurotrauma.

Abstract

Patients receiving anticoagulation and those with traumatic cranial lesions are at increased risk of hemorrhagic phenomena at the intracranial level. Mortality in this class of patients is high, which makes them a population that deserves a careful approach and follow-up. Usually the patients we observe in emergency services are mild cranial traumas but the evolution of the anticoagulated patient in some cases is unpredictable. Currently, several studies have been published in relation to anticoagulation and traumatic brain injury. We present a concise review of the literature focused on neurologists and neurosurgeons.

Keywords: Anticoagulation, cranial trauma, neurotrauma.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 27, N° 2, 2018

Introducción

El trauma craneoencefálico (TCE) es definido como una alteración en la función cerebral, u otra evidencia de patología cerebral causada por una fuerza externa.¹ Este desorden neurológico genera un amplio y creciente impacto en los sistemas de salud; en Estados Unidos, se estima posee una incidencia de 1.7 millones de casos anuales causando 1.365.000 visitas a los departamentos de emergencia y causando 52.000 muertes anualmente;² en Europa la tasa de incidencia es de 262: 100.000 con una tasa de mortalidad promedio de 10.5: 100.000 habitantes.³ En países de bajo y mediano ingreso la incidencia de TCE ha aumentado en relación a el uso de vehículos motorizados y a los accidentes de tránsito;⁴ mientras que en países de alto ingreso la incidencia ha aumentado en los adultos mayores comportamiento esperado de poblaciones con demografía con tendencia al envejecimiento;⁵ incluso

alrededor de la mitad de los pacientes tienen al momento de la lesión tienen más de 50 años.⁶

Posterior a un TCE el riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV) y accidentes cerebrovasculares (ACV) aumenta de manera substancial debido a la prolongada inmovilización y al estado de hipercoagulabilidad;⁷⁻⁹ la incidencia de TEV puede encontrarse hasta en un 54% de los pacientes con TCE severo sin profilaxis mecánica o farmacológica.⁹ Sin embargo, la aplicación del tratamiento profiláctico con anticoagulantes es complicada debido a la posibilidad de exacerbar el sangrado en los pacientes traumáticos,¹⁰ además del riesgo de hemorragia intracraneal y de sangrado sistémico posterior a la implementación del tratamiento anticoagulante en los pacientes con TCE.¹¹ La situación de los pacientes ancianos tiende a complicarse debido a tiene mayor número de enfermedades concomitantes y por lo tanto mayor consumo de medicamentos que

¹Estudiante de Medicina. Universidad de Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia

²Centro de Investigaciones Biomédicas (CIB), Facultad de Medicina — Universidad de Cartagena, Cartagena Colombia.

³Cartagena Neurotrauma Research Group, Cartagena de Indias, Colombia

⁴Médico. Especialista en Neurocirugía. Facultad de Medicina – Universidad de Cartagena. Cartagena de Indias, Bolívar

Correspondencia:

Dr. Luis Rafael Moscote Salazar.
Universidad de Cartagena.

Cartagena de Indias, Bolívar.

E-mail: mineurocirujano@aol.com

podrían incrementar el riesgo de sangrado; terapias anti-coagulantes de larga duración son frecuentemente prescritas a pacientes ancianos por comorbilidades como fibrilación auricular o enfermedades valvulares cardíacas^{12,13} y han demostrado ser un factor de riesgo independiente para hemorragia cerebral inmediata y tardía en pacientes con TCE.^{14,15} El tratamiento anticoagulante puede entonces disminuir el riesgo de eventos tromboticos posterior a un TCE, pero se debe sopesar con el alto riesgo y potencial de sangrado en particular de hemorragia intracraneal.

Fisiopatología de la Coagulopatía

La coagulopatía es un fenómeno que se vuelve de común presentación en los pacientes con TCE, con cifras de hasta dos tercios de los pacientes con TCE severo presentando pruebas convencionales de coagulación a su entrada a la sala de emergencias.^{16,17} Al referirnos a una coagulopatía, esta puede denotar tanto la hipocoagulopatía que está asociado con un tiempo de sangrado prolongado y progreso hemorrágico¹⁸ y a la hipercoagulopatía en la que se encuentra una tendencia protrombótica aumentada.^{19,20} Ambos estados pueden ocurrir luego de un TCE e incluso pueden presentarse de manera simultánea.²¹

La fuerza del impacto asociada a la causa del TCE puede causar daños en vasos tanto de gran como de pequeño calibre, originando como posibles resultados hemorragias extradurales, subdurales, subaracnoideas, intracerebrales o una combinación de estas;²¹ Daños con características más sutiles en la integridad de los vasos cerebrales en especial en la microvasculatura o la barrera hematoencefálica son comunes y resultan en el progreso de las lesiones hemorrágicas frecuentemente secundarias al TCE.²²

La compleja red molecular que implica el proceso de coagulación es la responsable de balancear la perfusión tisular con la respuesta hemostática frente a una hemorragia, a través de una compleja interacción entre el factor tisular (FT), las células endoteliales, plaquetas y factores de coagulación.²³ La pérdida del equilibrio en los factores de coagulación que están estrictamente regulados puede llevar a un estado de hipercoagulabilidad con el desarrollo de microtrombosis e isquemia o un estado de hipocoagulabilidad con posible progresión de las lesiones hemorrágicas.¹⁸

El curso clínico de la coagulopatía y aumento del sangrado posterior a un TCE se ha considerado como una situación que refleja la rápida progresión de un estado de hipercoagulabilidad a un estado de hipocoagulabilidad;²¹ la coagulopatía se desarrolla luego de que el FT de actividad procoagulante se libera en el cerebro dañado, gastando consecuentemente los factores de coagulación y dando lugar a la expansión de la hemorragia intracerebral.²¹ Los mecanismos fisiopatológicos propuestos para que se desencadene el trastorno hemostático luego de un trauma con o sin compromiso del cerebro, incluyen disfunción pla-

quetaria, anticoagulación endógena, activación endotelial, modificaciones en el fibrinógeno, inflamación e hiperfibrinólisis, sin una causalidad clara establecida.^{18,24-26}

Efectos directos de la lesión

Falla microvascular, disrupción de la BHE, progresión hemorrágica

La coagulopatía por sí sola da lugar al proceso hemorrágico en el cerebro en la ausencia de una injuria microvascular o falla en la BHE.²¹ Frente a una típica contusión cerebral, la ruptura de microvasos resulta, de manera inmediata en una contusión hemorrágica; por otro lado, en el área de penumbra a la lesión donde el efecto de la injuria es menor se activan procesos moleculares mecano-sensitivos principalmente en los microvasos, que activan cascadas que luego podrían llevar a una falla estructural tardía de los microvasos denominada contusión hemorrágica progresiva.²⁷⁻²⁸ Numerosas vías de señalización que incluyen integrinas, canales de hierro y factores de transcripción contribuyen a la alta sensibilidad mecánica del musculo liso vascular y del endotelio de los vasos cerebrales.²⁸ El intervalo entre la lesión inicial y el desarrollo de la hemorragia cerebral tardía podría tener una explicación molecular en los eventos transcripcionales que demoran horas en manifestar su efecto.²¹

Interacción plaquetas-endotelio y disfunción plaquetaria

El daño que se genera en la microvasculatura y la disrupción de la BHE incrementa la interacción entre las plaquetas y el endotelio dañado o la matriz subendotelial expuesta, dando lugar a la adhesión plaquetaria directa o a través de ligandos como el factor de Von Willebrand, activación plaquetaria y formación del tapón plaquetario en el sitio de la lesión.²⁹ Los conteos bajos de plaquetas y la disfunción plaquetaria parecen ser grandes contribuyentes en el desarrollo de la coagulopatía, condiciones que aumentan el riesgo de complicaciones por sangrado luego de un TCE;^{30,31} se ha encontrado conteos plaquetarios bajos y agregación plaquetaria espontánea en ausencia de sangrado incluso días después de la lesión inicial, lo cual pueden tener explicación en la hiperactividad plaquetaria en TCE.³² La hiperactividad plaquetaria con consumo plaquetario subsecuente puede resultar en una depleción plaquetaria secundaria con aumento del riesgo de sangrado.³¹ La disfunción plaquetaria se denota con la reducción de la capacidad de agonista de adenosin disfosfato (ADP) o ácido araquidónico (AA) para activar las plaquetas debido a la inhibición de los receptores de ADP y AA.³¹ Esta inhibición de los receptores se ha descrito como una característica común al fallo hemostático en TCE aislado en ausencia de shock, hipoperfusión o trauma multisistémico;³¹ este hallazgo indica entonces que el TCE por sí solo puede ser suficiente para inducir disfunción plaquetaria por mecanismos distintos a los hallados en trauma multisistémico o shock.²¹

La activación de vías inflamatorias secundarias al daño de tejido cerebral y de los vasos cerebrales por perturbación del endotelio y disfunción plaquetaria, parece agravar la coagulopatías al interactuar ambas vías a través de las vías del sistema de complemento, dando lugar a que la activación de un sistema amplifique la activación del otro.³³

Activación del FT

El FT cerebral está normalmente asilado mediante la BHE y por lo tanto no se encuentra saturado por el factor de coagulación VIIa.³⁴ Si este es expuesto a sangre o a plaquetas como resultado de la lesión de un vaso por desfragmentación por falla microvascular, el FT se une extensivamente al factor VIIa, activando así la vía extrínseca de la coagulación generando de esta manera trombina durante la fase inicial de coagulación y generando la subsecuente disfunción y desgaste plaquetario,^{31,35} así como coagulación intravascular diseminada que puede ocurrir en las primeras 6 horas posteriores al TCE caracterizada por la activación de la cascada de la coagulación que resulta en el depósito de fibrina, microtrombosis intravascular, potencialmente infarto cerebral postraumático,^{19,20} así como el aumento del consumo de los factores de coagulación y plaquetas.¹⁸

Liberación del activador de plasminógeno endógeno

Mecanismos alternativos se han propuesto a la vía del FT; como lo es la liberación local de activador de plasminógeno endógeno tisular (tPA) y de activador de plasminógeno tipo urokinasa (uPA) del tejido cerebral posterior a una contusión³⁶ o disminución del inhibidor de alfa 2 plasmina con un incremento en la plasmina;¹⁸ siendo la plasmina el principal efector de la fibrinólisis. Recientemente también se ha sugerido a una falla fibrinolítica como otro mecanismo para la predisposición a un estado de hipercoagulabilidad en pacientes con TCE.³⁷

Efectos de la Hipoperfusión y el Shock

La activación endotelial y la inflamación son fenómenos que pueden ser desencadenados no solo por la lesión en el tejido y vasos cerebrales, sino también en presencia de hipoperfusión y shock.³⁸ Al estar presente TCE junto al shock puede resultar en una inmediata activación de las vías de coagulación con activación de la vía de proteína C dando lugar a la inhibición de los factores de coagulación Va y VIIa, hiperfibrinólisis e inflamación.¹⁸

Coagulopatía Iatrogenica

La resucitación hemostática con el uso libre de fluidos intravenosos promueve el desarrollo de coagulopatía iatrogenica por hemodilución e incrementa el riesgo de mortalidad al generar una triada consistente en coagulopatías, hipotermia y acidosis.³⁹ La hipotermia inhibe el inicio de la generación de trombina y la síntesis de fibrinógeno,⁴⁰ mientras que la acidosis altera la interacción de los factores de

coagulación con los fosfolípidos cargados negativamente en la superficie de las plaquetas activadas.⁴¹

Diagnóstico De Las Coagulopatías

Las coagulopatías son muy frecuentes en los pacientes luego de un trauma cerebral, esta entidad puede alterar el curso clínico y se asocia a un aumento en la morbi-mortalidad, puede presentarse de dos maneras: hipocoagulopatía asociada con un aumento de las lesiones hemorrágicas e hipercoagulopatía con incremento de protombosis.²¹ Anteriormente el trauma cerebral era más frecuente en la población joven, sin embargo en la actualidad se presentan muchos casos en pacientes >50 años asociándose a mayores comorbilidades, incluidas la farmacoterapia con anticoagulantes orales y antiagregantes plaquetarios.⁴²

Las coagulopatías pueden definirse como una alteración en los exámenes de coagulación rutinarios, tiempo de protrombina (TP) e INR, se presenta en un 60% de los pacientes con trauma cerebral moderado-severo y en <1% con trauma cerebral leve.⁴³ El diagnóstico de las coagulopatías se basa principalmente en los exámenes de coagulación rutinarios (TP >13 segundos, INR >1.2, TPT), los cuales son insuficientes para determinar los mecanismos hemostáticos que están fallando, como alteración en el número y función plaquetaria, además solo monitorean el inicio de la cascada de coagulación y un 4% de la hemostasia secundaria.²¹ Se considera que los análisis hemostáticos globales, como las pruebas viscoelásticas (tromboelastografía y tromboelastografía rotacional) son mejores para diagnosticar coagulopatías ya que brindan información sobre la hemostasia, cinética de la formación de coágulo, estabilidad del coágulo, fibrinólisis e inhibición plaquetaria.^{21,43} El fibrinógeno juega un rol importante en el diagnóstico de las coagulopatías, niveles por debajo de 2.0 g/L representa factor de riesgo para el desarrollo de hemorragia intracerebral.²¹ Por la importancia y el riesgo de morbimortalidad que presentan los pacientes con coagulopatías se hace necesario realizar un diagnóstico precoz para disminuir estas variables y mejorar la calidad de vida del paciente.

Anticoagulantes y Antiagregantes Plaquetarios Disponibles Para TCE

Los pacientes con trauma cerebral presentan alto riesgo de tromboembolismo venoso, Denson et al documentaron que aproximadamente el 25% de pacientes con TCE presentó TEV. En estos casos el uso de anticoagulantes profilácticos es un tema muy controvertido, debido a que al producir hipocoagulopatía aumentaría el riesgo de sangrado.¹⁰ Antes de enfocarnos en los tipos de antitrombóticos disponibles para TCE, debemos recalcar la importancia de diferenciar los anticoagulantes de los antiagregantes plaquetarios. Los anticoagulantes -como su nombre lo indica- son fármacos que impiden la formación de fac-

tores que intervienen en la cascada de coagulación. Entre estos encontramos como grupo principal a los antagonistas de la vitamina K; estos son fármacos que impiden su reducción disminuyendo su disponibilidad como cofactor en la síntesis de proteínas dependientes de vitamina K (factor II, VII, IX, X) y algunas proteínas anticoagulantes (proteína S y C).⁴⁴ Por otro lado, encontramos las heparinas; estas son anticoagulantes indirectos, es decir, su mecanismo de acción se basa en la unión con antitrombina III provocando un cambio estructural que aumenta la capacidad inhibitoria de los factores de coagulación IIa, Xa, IXa, XIa y XIIa; al producir inactivación de la trombina actúa previniendo la formación de fibrina y la agregación plaquetaria.⁴⁵

Algunos estudios se han enfocado en el uso de anticoagulantes como la warfarina, heparina de bajo peso molecular y heparina no fraccionada; una guía presentada en el año 2007 sobre la profilaxis de TEV en pacientes con trauma cerebral, indicaba que el uso de heparina de bajo peso molecular o bajas dosis de heparina no fraccionada combinada con profilaxis mecánica disminuía el riesgo de tromboembolismo venoso sin aumentar el riesgo de sangrado; sin embargo, esta guía no tenía en cuenta subgrupos de pacientes con trauma, por ejemplo los pacientes con consumo crónico de anticoagulantes lo cual es un factor desfavorable en la recuperación del paciente, debido a que se presenta un alto riesgo de hemorragias.⁴⁷

Un estudio realizado por Scudday et al, mostró que el uso profiláctico de antitrombóticos disminuyó los casos de tromboembolismo venoso, sin embargo aumentó la progresión de la hemorragia; otro estudio realizado por Dudley et al comparaba la eficacia del uso de antitrombóticos combinados con enoxaparina vs antitrombóticos con dalteparina para disminuir el riesgo de tromboembolismo venoso. No hubo diferencia significativa entre ambos para el desarrollo de TEV, sin embargo el uso de enoxaparina aumento la progresión de la hemorragia intracraneal.⁴

El uso de antiagregantes plaquetarios se da principalmente en la prevención primaria y secundaria de la trombosis arterial. Su mecanismo de acción se basa en: inhibir la activación plaquetaria por medio de las enzimas plaquetarias, inhibición de los receptores ADP e inhibición de las glicoproteínas que intervienen en la adhesión plaquetaria.⁴⁶ El uso de antiagregantes plaquetarios no tiene influencia en la progresión de la HIC, sin embargo el aumento inicial del volumen del hematoma es la causa principal de mal pronóstico; en algunos casos donde el paciente presenta terapia pre-hospitalaria con anticoagulantes es necesaria la reversión de estos.⁴⁷

De igual forma, existe evidencia controversial acerca del uso de antiagregantes plaquetarios (AP) en pacientes con TCE. Fabri et al encontró una asociación entre el uso de AP y mayor riesgo de aparición de lesiones hemorrágicas. Además, se encontró una mayor incidencia de lesiones que requirieron manejo quirúrgico, episodios de

resangrado y necesidad de transfusión de hemoderivados en pacientes que recibieron clopidogrel.¹⁰

Anticoagulación en TCE Leve

De acuerdo a la literatura, el TCE leve está definido como todo aquel trauma a la cabeza que se asocia a pérdida de la conciencia, desorientación y/o amnesia, con un puntaje en la escala de Glasgow de 14 – 15. En estos, las complicaciones hemorrágicas son raras, pero cuando ocurren, suelen ser potencialmente mortales.⁴⁸

El TCE se ha asociado a aumento en el riesgo de presentar tromboembolismo venoso (TEV), con una incidencia alrededor del 40%, siendo necesaria la administración de terapia anticoagulante como profilaxis; sin embargo, existe el dilema sobre la administración de ésta debido al riesgo de progresión de hemorragia intracraneal (HIC), poniendo en duda su potencial beneficio en la prevención de eventos tromboembólicos. No existe evidencia científica sólida acerca del uso de anticoagulantes (AC) en pacientes con TCE, basando las decisiones clínicas en consenso de expertos y el juicio del médico tratante.⁴⁹

Matsushima et al realizó un estudio de cohorte retrospectivo incluyendo pacientes mayores de 18 años con TEC leve a moderado y que recibieron AC en los 60 días posteriores al trauma. Dentro de los resultados no se encontró un porcentaje significativo de deterioro neurológico clínico o progresión de la hemorragia evidenciada por TAC en los sujetos de estudio. Hubo un subgrupo de pacientes que recibieron terapia antiagregante con aspirina, los cuales no presentaron asociación significativa con la progresión de la hemorragia. De igual forma, en otro subgrupo de pacientes mayores de 65 años sí hubo una asociación del uso de AC con mayor incidencia de progresión de la hemorragia (83.3% versus 21.1%, $P < 0.012$). Vale aclarar que varios de estos pacientes recibían terapia anticoagulante previa al trauma debido a comorbilidades de base, lo cual amerita la identificación del riesgo de complicaciones hemorrágicas con el uso de AC en este subgrupo de pacientes.⁴⁹

En el año 2015, Shen et al realizó una revisión sistemática de 23 estudios, de los cuales 3 fueron ensayos controlados aleatorizados, 4 de cohorte prospectiva y 16 de cohorte retrospectiva. Entre estos Scudday et al encontró que el riesgo relativo para el desarrollo de TEV fue de 0.19 (95% intervalo de confianza [IC], 0.05-0.76) comparando los pacientes que recibieron terapia anticoagulante vs los que no recibieron la terapia, evidenciando una diferencia no estadísticamente significativa en la incidencia de progresión de la hemorragia (RR 0.47; 95% IC, 0.22-1.02). Phelan et al encontró que no hubo diferencia significativa en la aparición de progresión de la hemorragia en los pacientes que recibieron enoxaparina vs los que no la recibieron (2.3%; 95% IC, -14.4 to 16.5).¹⁰

En contraste, Carlile et al encontró que no hubo diferencia significativa en la aparición de TEV entre los dos

grupos. En conclusión, se considera que el uso de anticoagulantes en pacientes con TCE aún no tiene respaldo con evidencia sólida, ya que los estudios analizados muestran resultados contradictorios. Sin embargo, podría considerarse su uso en pacientes con bajo riesgo para complicaciones hemorrágicas. Se hace énfasis en la necesidad de más estudios que evalúen la seguridad y la eficacia del uso de AC en pacientes con TCE.¹⁰

Anticoagulación Profiláctica en Pacientes Con TCE

El TEV es un fenómeno con alto riesgo de ocurrencia en pacientes; a pesar de un tratamiento mecánico y farmacológico profiláctico agresivo -con el objetivo de prevenirlo- la incidencia de desarrollo de TEV llega, para algunos estudios, hasta un 40% en pacientes traumáticos.⁵⁰ El TCE es por sí solo un fenómeno asociado con alta incidencia de desarrollo de TEV.⁵¹ El principal tratamiento para TEV es precisamente la anticoagulación; sin embargo, los eventos adversos de este generan miedo a la hora de su utilización en los pacientes con TCE, siendo la progresión hemorrágica del TCE el evento de mayor importancia. Se presenta un dilema entonces a la hora de tratar apropiadamente a este tipo de pacientes ya que se debe balancear el riesgo asociado al tratamiento anticoagulante y las complicaciones tromboembólicas que podrían darse a lugar en caso de no realizarlo; teniendo en cuenta la falta de evidencia de alto nivel al respecto, la decisión del momento de la iniciación del tratamiento anticoagulante está basada actualmente en la opinión de expertos y la experiencia médica.⁵²

A pesar de que los resultados obtenidos en diferentes estudios referentes al momento indicado para el inicio y el tipo de terapia anticoagulante para profilaxis de TEV es controversial,⁴⁹ la guía para el manejo de trauma craneoencefálico severo de la fundación de trauma cerebral recomienda con bajo nivel de evidencia el uso de heparina de bajo peso molecular (HPBM) o de heparina no fraccionada para la profilaxis de TEV debido a la insuficiencia de datos para soportar esta práctica.⁵³

Mastushima et analizó un grupo de pacientes con TCE que recibieron tratamiento anticoagulante dentro de los primeros 60 días posterior a la lesión divididos en una corte con progresión y otra en la que no se encontró progresión hemorrágica de TCE en tomografía. Reportó que no observaron ningún caso de TCE que haya desarrollado deterioro neurológico relacionado a la administración de terapia anticoagulante en los primeros 60 días luego del trauma. La progresión subclínica del TCE hemorrágico se identificó en tomografías cerebrales con 24% de incidencia entre los pacientes anticoagulados que se les realizaron repetidamente los estudios imagenológicos, de igual manera no encontraron diferencias significativas en la indicación, tipo y el tiempo del tratamiento anticoagulante entre pacientes con y sin progresión de la hemorragia;

sugiriendo así que el tratamiento anticoagulante podría no estar absolutamente contraindicado en paciente con TCE. Sin embargo, cada paciente debe ser cuidadosamente evaluado por riesgos asociados al tratamiento anticoagulante, con particular énfasis en pacientes ≥ 65 años ya que estos son más propensos a la progresión del TCE hemorrágico y frecuentemente requieren anticoagulantes para comorbilidades médicas como la fibrilación auricular.⁴⁹

Phelan et al. reportó los resultados de un estudio de cohorte randomizado que utilizaba un protocolo institucional en el que si un paciente no cumplía criterios específicos de severidad y no se encontraba deterioro en la TC a repetición luego de 24 horas posterior al trauma (criterio de Bernee Norwood modificados) se iniciaba ya sea heparina de bajo peso molecular (30 mg cada 12 horas) o placebo; este estudio no identificó ningún caso en el que ocurriera una progresión clínica de TCE luego de la profilaxis farmacológica (progresión radiológica en TC de 5.9% en pacientes que recibieron HBPM versus 3.6% en el grupo placebo).⁵⁴

¿Cuándo Solicitar y Repetir la Tomografía?

En la actualidad, aún no existe un consenso universalmente aceptado sobre la realización de la tomografía inicial y la de seguimiento en los pacientes con TCE y antecedentes de anticoagulación.⁵⁵ Aspectos como la exposición a radiación ionizante y costo-efectividad de la neuroimagen en pacientes con reporte inicial negativo o con ausencia de deterioro neurológico, constituyen los argumentos principales de los detractores de esta conducta.⁵⁶

Históricamente, las recomendaciones canadienses han sido ampliamente aceptadas y utilizadas para decidir cuando un paciente con neurotrauma requiere una tomografía inicial.⁵⁷ No obstante, estas reglas publicadas en el año 2001 no incluyen a los pacientes con terapia de anticoagulación previa a la lesión y sólo indican la tomografía cuando se cumple con alguno de los siguientes factores: Glasgow < 15 después de 2 horas del neurotrauma, sospecha de fractura del cráneo, signos de fractura de la base del cráneo, 2 o más episodios de vómitos y edad ≥ 65 años (Factores de alto riesgo con sensibilidad del 100%) y amnesia posterior al trauma de ≥ 30 min o mecanismo traumático peligroso (factores de moderado riesgo).⁵⁷ (ver Tabla 1)

Ahora bien, respecto al TCE y consumo de anticoagulantes, se han postulado algunas condiciones que al estar presentes pueden influir en el pronóstico de estos pacientes: Edad ≥ 65 años, INR fuera de metas y género masculino, siendo la primera variable un posible factor independiente para hemorragia.⁵⁵ Aunque recientemente un estudio realizado por Sauter et al., reportó que la edad no se asociaba con hemorragias intracraneales en pacientes anticoagulados y por ende concluyen que la tomografía es esencial en todos los individuos con TEC leve con estos antecedentes farmacológicos.⁵⁸

Desde el punto de vista de la costo-efectividad, en el año 2016 un estudio realizado en Inglaterra y Escocia que incluyó más de tres mil pacientes con ingesta de anticoagulantes, encontró que sólo el 0,5% de los individuos sin una tomografía, presentaron eventos adversos que se pudieron evitar con la detección por neuroimagen.⁵⁹ En consecuencia, los investigadores consideran que la recomendación efectuada por la guía NICE 2014 para los pacientes anticoagulados no son costo-efectivas en comparación con la realización selectiva de tomografía dada por la guía NICE 2007 (Ver tabla 1) que excluye la indicación rutinaria de tomografía en esta población.⁵⁹

En relación al riesgo de hemorragia intracraneal (ICH), Chauny et al., efectuó una revisión sistemática y metaanálisis publicado en el año 2016, donde se incluyeron todas las investigaciones que abarcaban el uso de tomografía al ingreso y otra dentro de las 24 horas siguientes al TCE leve en pacientes con ingesta de antagonistas de la vitamina K. Los resultados de este trabajo muestran que, de 1594 pacientes con hallazgos negativos para hemorragias en la primera tomografía, sólo el 0,6% presentó una neuroimagen positiva para HIC a las 24 horas.⁶⁰ En ese mismo año, se publicaron los resultados de la investigación de Uccella et al, quienes procedieron con la realización de tomografía inicial, observación y tomografía de control en pacientes con anticoagulación (n=74) y sólo una tomografía para el grupo sin esta terapia previa al TCE (n=834). La incidencia de HIC fue similar en los dos grupos (6,8% vs 4,6% respectivamente) y la regresión lineal no mostró diferencias significativas en el riesgo de HIC por consumo de anticoagulantes. Cabe destacar que ningún paciente anticoagulado con tomografía inicial negativa, presentó signos positivos de HIC a las 24 horas.⁵⁶

Un año después, Verschoof et al., publicó un estudio retrospectivo multicéntrico que recopiló información durante 5 años, incluyendo 905 pacientes con anticoagulación previa. Los resultados de esta investigación mostraron que la posibilidad de HIC dentro de las 24h en pacientes con tomografía inicialmente negativa es extremadamente rara.⁶¹

Estos hallazgos son compatibles con los resultados del estudio realizado en Minnesota por Huang et al (2018), con un reporte de incidencia de HIC del 1.5% en las primeras 24 horas en pacientes con TCE y consumo de warfarina.⁶²

Por otro lado, un estudio italiano que involucró 337 pacientes con TCE leve y tratamiento crónico con anticoagulantes, encontró que sólo el 1.4% de los individuos con tomografía negativa para hemorragia al momento del ingreso, presentó una tomografía positiva a las 48 horas. No obstante, en ningún paciente se requirió un procedimiento neuroquirúrgico.⁶³ Con estos resultados y los anteriormente mencionados se observa que el riesgo de HIC hasta las 48 horas posterior al TCE es baja en los individuos con terapia de anticoagulación previa al trauma. Asimismo, las investigaciones y recomendaciones a nivel mundial suelen tener mayor consenso respecto a la indicación de la tomografía al ingreso de estos pacientes.⁵⁵ Sin embargo, la decisión de observar y dar de alta resulta ser más compleja. Respecto a esto, consideramos que es esencial tener en cuenta los siguientes parámetros: Normalidad de la tomografía de ingreso, evolución clínica y neurológica del paciente (Puntaje de Glasgow, emesis, cefalea persistente), interrogar y evaluar el estado mental, ingesta de alcohol al momento del trauma, el INR del paciente y su edad.

¿Cuándo Revertir la Anticoagulación?

Y ¿Cuándo Reiniciarla?

A la pregunta, cuando revertir la anticoagulación en el contexto de un paciente con TCE, en la revisión de la literatura se proponen diferentes parámetros. La población previamente anticoagulada al evento traumático con un INR igual o mayor al límite superior (≥ 1.3) se asocia a un incremento en la mortalidad, mientras que una rápida normalización de la anticoagulación mediada por la reversión en menos de 10 horas con plasma fresco congelado, complejo de protrombina concentrado y vitamina k, se ha asociado a con una disminución en el Odds ratio para la evolución de la hemorragia intracraneal por lo cual una casi inmediata reversión es sugerida desde este punto de

Tabla 1. Recomendaciones actuales sobre el uso de TAC inicial y control en pacientes anticoagulados

Guía/Protocolo	Año	Recomendación
Sociedad italiana de Neurocirugía (64)	1996-2007	- TAC a las 2 horas después del ingreso. - Segundo TAC a las 24 horas antes de dar alta médica en los pacientes con TAC inicial negativo para hemorragias
European Federation of Neurological Societies (EFNS) (65)	2012	- Realizar TAC en pacientes con Glasgow de 15 y con ≥ 1 factores de riesgo mayores* o ≥ 2 factores de riesgo menores. La misma conducta se cumple para los pacientes con Glasgow < 15 , independiente de la presencia de factores de riesgo - Considerar la realización de segunda TAC en pacientes con TAC inicial normal pero con signos de deterioro neurológico, desordenes de coagulación o fractura de la base del craneo.
Guía escandinava (66)	2013	- Realizar TAC inicial en pacientes anticoagulados con TEC - No consenso para realizar segunda TAC en pacientes sin compromiso de la esfera neurológica.
National Institute of Clinical Excellence (NICE)(67)	2014	- Realizar TAC dentro de las 8 horas posterior al TEC en pacientes con antecedentes de terapia con warfarina y sin otras indicaciones para el TAC

*La anticoagulación fue considerada por la EFNS como un factor de riesgo mayor.

vista^{68,69} y por otra parte, se ha planteado la reversión o suspensión de todos los agentes antitrombóticos en el caso de presencia o sospecha de hemorragia intracraneal en cualquier contexto del TCE.^{21,70}

En cuanto al reinicio de la anticoagulación, se la considera luego de 24 a 72 horas del evento hemorrágico intracraneal que se haya estabilizado, y no antes por la existencia de riesgos innecesarios. Se ha sugerido por parte de The European Stroke Initiative and the American Heart Association la retoma del tratamiento entre 7 y 10 días después de una HIC cuando exista alto riesgo de evento tromboembólico. En general la literatura habla de periodos de 1 día a 3 meses para el reinicio de la terapia, lo cual nos habla de la necesidad de protocolización y de consenso en cuanto al tema, basado en investigación y evidencia.⁷¹⁻⁷⁸

Anticoagulación Temprana vs Tardía

Diversos estudios evaluados para esta revisión no han establecido diferencia entre la anticoagulación temprana (antes de las 72 horas) o la tardía y el desarrollo de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar.^{79,80}

Conclusiones

Los pacientes con anticoagulación deben ser individualizados en aras de evitar complicaciones catastróficas. Cualquier paciente que reciba medicación anticoagulante debe someterse a una tomografía cerebral en el contexto de un trauma craneal mientras se encuentre en el servicio de urgencias para descartar hemorragias o contusiones. En pacientes con traumas craneales leves con tomografía cerebral normal y recibiendo anticoagulación a quienes decidamos enviar a domicilio después de un periodo prudente de observación, debemos garantizarles la estricta vigilancia por parte del familiar o cuidador; en caso contrario debemos ingresarlos para vigilancia neurológica por lo menos durante 24 horas. Una acertada conducta neurológica y neuroquirúrgica permitirá prevenir o manejar a tiempo complicaciones graves.

Referencias

1. Menon DK, Schwab K, Wright DW, Maas AI. Position Statement: Definition of Traumatic Brain Injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010 Nov;91(11):1637-40.
2. Faul M, Xu L, Wald MM, Coronado V, Dellinger AM. Traumatic brain injury in the United States: national estimates of prevalence and incidence, 2002-2006. *Inj Prev.* 2010 Sep;16(Supplement 1):A268-A268.
3. Peeters W, van den Brande R, Polinder S, Brazinova A, Steyerberg EW, Lingsma HF, et al. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. *Acta Neurochir (Wien).* 2015 Oct;157(10):1683-96.
4. Maas AI, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol.* 2008 Aug;7(8):728-41.

5. Brazinova A, Rehorcikova V, Taylor MS, Buc-kova V, Majdan M, Psota M, et al. Epidemiology of Traumatic Brain Injury in Europe: A Living Systematic Review. *J Neurotrauma.* 2016 Aug;4126:neu.2015.4126.
6. Roozenbeek B, Maas AIR, Menon DK. Changing patterns in the epidemiology of traumatic brain injury. *Nat Rev Neurol.* 2013 Apr;9(4):231-6.
7. Knudson MM, Ikossi DG, Khaw L, Morabito D, Speetzen LS. Thromboembolism After Trauma. *Ann Surg.* 2004 Sep;240(3):490-8.
8. Chen Y-H, Kang J-H, Lin H-C. Patients With Traumatic Brain Injury: Population-Based Study Suggests Increased Risk of Stroke. *Stroke.* 2011 Oct;42(10):2733-9.
9. Denson K, Morgan D, Cunningham R, Nigliazzo A, Brackett D, Lane M, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with traumatic brain injury. *Am J Surg.* 2007 Mar;193(3):380-4.
10. Shen X, Dutcher SK, Palmer J, Liu X, Kiptanui Z, Khokhar B, et al. A Systematic Review of the Benefits and Risks of Anticoagulation Following Traumatic Brain Injury. *J Head Trauma Rehabil.* 2015;30(4):E29-37.
11. Levy AS, Salottolo K, Bar-Or R, Offner P, Mains C, Sullivan M, et al. Pharmacologic Thromboprophylaxis Is a Risk Factor for Hemorrhage Progression in a Subset of Patients With Traumatic Brain Injury. *J Trauma Inj Infect Crit Care.* 2010 Apr;68(4):886-94.
12. You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC, et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation. *Chest.* 2012 Feb;141(2):e531S-e575S.
13. Whitlock RP, Sun JC, Fremes SE, Rubens FD, Teoh KH. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy for Valvular Disease. *Chest.* 2012 Feb;141(2):e576S-e600S.
14. Pieracci FM, Eachempati SR, Shou J, Hydo LJ, Barie PS. Use of Long-Term Anticoagulation is Associated With Traumatic Intracranial Hemorrhage and Subsequent Mortality in Elderly Patients Hospitalized After Falls: Analysis of the New York State Administrative Database. *J Trauma Inj Infect Crit Care.* 2007 Sep;63(3):519-24.
15. Rusticali B, Villani R, Working Group. Treatment of minor and severe traumatic brain injury. National reference guidelines. *Minerva Anestesiol.* 2008 Oct;74(10):583-616.
16. Hoyt DB. A clinical review of bleeding dilemmas in trauma. *Semin Hematol.* 2004 Jan;41(1 Suppl 1):40-3.
17. Harhangi BS, Kompanje EJO, Leebeek FWG, Maas AIR. Coagulation disorders after traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien).* 2008 Feb;150(2):165-75.
18. Laroche M, Kutcher ME, Huang MC, Cohen MJ, Manley GT. Coagulopathy After Traumatic Brain Injury. *Neurosurgery.* 2012 Jun;70(6):1334-45.

19. Sun Y, Wang J, Wu X, XI C, Gai Y, Liu H, et al. Validating the incidence of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation in patients with traumatic brain injury – analysis of 242 cases. *Br J Neurosurg.* 2011 Jun;25(3):363–8.
20. Chen H, Xue L-X, Guo Y, Chen S-W, Wang G, Cao H-L, et al. The Influence of Hemocoagulation Disorders on the Development of Posttraumatic Cerebral Infarction and Outcome in Patients with Moderate or Severe Head Trauma. *Biomed Res Int.* 2013;2013:1–9.
21. Maegele M, Schöchl H, Menovsky T, Maréchal H, Marklund N, Buki A, et al. Coagulopathy and haemorrhagic progression in traumatic brain injury: advances in mechanisms, diagnosis, and management. *Lancet Neurol.* 2017 Aug;16(8):630–47.
22. Hay JR, Johnson VE, Young AMH, Smith DH, Stewart W. Blood-Brain Barrier Disruption Is an Early Event That May Persist for Many Years After Traumatic Brain Injury in Humans. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2015 Dec;74(12):1147–57.
23. Gerlach R, Krause M, Seifert V, Goerlinger K. Hemostatic and hemorrhagic problems in neurosurgical patients. *Acta Neurochir (Wien).* 2009 Aug;151(8):873–900.
24. Kumar MA. Coagulopathy Associated with Traumatic Brain Injury. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013 Nov;13(11):391.
25. McCully S, Schreiber M. Traumatic Brain Injury and Its Effect on Coagulopathy. *Semin Thromb Hemost.* 2013 Oct;39(8):896–901.
26. Chang R, Cardenas JC, Wade CE, Holcomb JB. Advances in the understanding of trauma-induced coagulopathy. *Blood.* 2016 Aug;128(8):1043–9.
27. Kurland D, Hong C, Aarabi B, Gerzanich V, Simard JM. Hemorrhagic Progression of a Contusion after Traumatic Brain Injury: A Review. *J Neurotrauma.* 2012 Jan;29(1):19–31.
28. Simard JM, Kilbourne M, Tsybalyuk O, Tosun C, Caridi J, Ivanova S, et al. Key Role of Sulfonylurea Receptor 1 in Progressive Secondary Hemorrhage after Brain Contusion. *J Neurotrauma.* 2009 Dec;26(12):2257–67.
29. De Oliveira CO, Reimer AG, Da Rocha AB, Grivicich I, Schneider RF, Roisenberg I, et al. Plasma von Willebrand Factor Levels Correlate with Clinical Outcome of Severe Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma.* 2007 Aug;24(8):1331–8.
30. Wohlauer M V., Moore EE, Thomas S, Sauaia A, Evans E, Harr J, et al. Early Platelet Dysfunction: An Unrecognized Role in the Acute Coagulopathy of Trauma. *J Am Coll Surg.* 2012 May;214(5):739–46.
31. Castellino FJ, Chapman MP, Donahue DL, Thomas S, Moore EE, Wohlauer M V, et al. Traumatic brain injury causes platelet adenosine diphosphate and arachidonic acid receptor inhibition independent of hemorrhagic shock in humans and rats. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014 May;76(5):1169–76.
32. Massaro AM, Doerfler S, Nawalinski K, Michel B, Driscoll N, Ju C, et al. Thromboelastography Defines Late Hypercoagulability After TBI: A Pilot Study. *Neurocrit Care.* 2015 Feb;22(1):45–51.
33. Atefi G, Aisiku O, Shapiro N, Hauser C, Dalle Lucca J, Flaumenhaft R, et al. Complement Activation in Trauma Patients Alters Platelet Function. *SHOCK.* 2016 Sep;46(3S):83–8.
34. Mackman N. The Role of Tissue Factor and Factor VIIa in Hemostasis. *Anesth Analg.* 2009 May;108(5):1447–52.
35. Hoffman M, Monroe DM. Tissue Factor in Brain Is Not Saturated With Factor VIIa: Implications for Factor VIIa Dosing in Intracerebral Hemorrhage. *Stroke.* 2009 Aug;40(8):2882–4.
36. Hijazi N, Abu Fanne R, Abramovitch R, Yarovoi S, Higazi M, Abdeen S, et al. Endogenous plasminogen activators mediate progressive intracerebral hemorrhage after traumatic brain injury in mice. *Blood.* 2015 Apr;125(16):2558–67.
37. Moore HB, Moore EE, Gonzalez E, Chapman MP, Chin TL, Silliman CC, et al. Hyperfibrinolysis, physiologic fibrinolysis, and fibrinolysis shutdown. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014 Dec;77(6):811–7.
38. Di Battista AP, Rizoli SB, Lejniaks B, Min A, Shiu MY, Peng HT, et al. Sympathoadrenal Activation is Associated with Acute Traumatic Coagulopathy and Endotheliopathy in Isolated Brain Injury. *SHOCK.* 2016 Sep;46(3S):96–103.
39. Meng ZH, Wolberg AS, Monroe DM, Hoffman M. The Effect of Temperature and pH on the Activity of Factor VIIa: Implications for the Efficacy of High-Dose Factor VIIa in Hypothermic and Acidotic Patients. *J Trauma Inj Infect Crit Care.* 2003 Nov;55(5):886–91.
40. Martini WZ. Coagulopathy by Hypothermia and Acidosis: Mechanisms of Thrombin Generation and Fibrinogen Availability. *J Trauma Inj Infect Crit Care.* 2009 Jul;67(1):202–9.
41. Hess JR, Lawson JH. The Coagulopathy of Trauma versus Disseminated Intravascular Coagulation. *J Trauma Inj Infect Crit Care.* 2006 Jun;60(Supplement):S12–9.
42. Campligio LBFBD. Mild Brain Injury and anticoagulants. Less is enough. *Am Acad Neurol.* 2017;280.
43. Herbert JP, Guillotte AR, Hammer RD, Scott Litofsky N. Coagulopathy in the setting of mild traumatic brain injury: Truths and consequences. *Brain Sci.* 2017;7(7):1–10.
44. Maung AA, Bhattacharya B, Schuster KM, Davis KA. Trauma patients on new oral anticoagulation agents have lower mortality than those on warfarin. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016;81(4):652–7.
45. Yanet D, Delgado P, Marilét D, Augier M, Yolanda D. Anticoagulantes y antiplaquetarios : consideraciones en el paciente quirúrgico Anticoagulant and antipla-

- telet agents : considerations in the patient operated on. *Rev Cuba Anestesiol Y Reanim.* 10(1):21–33.
46. Palomo I, Torres C, Moore-Carrasco R, Alarcón M, Maragaño P. Antiagregantes plaquetarios: mecanismos de acción y riesgos asociados al uso. *Vitae.* 2009;16:133–43.
 47. Vella MA, Crandall ML, Patel MB. Acute Management of Traumatic Brain Injury. *Surg Clin North Am.* 2017;97(5):1015–30.
 48. Uccella L, Zoia C, Bongetta D, Gaetani P, Martig F, Candrian C, et al. Are Antiplatelet and Anticoagulants Drugs A Risk Factor for Bleeding in Mild Traumatic Brain Injury? *World Neurosurg.* 2018;110:e339–45.
 49. Matsushima K, Inaba K, Cho J, Mohammed H, Herr K, Leichtle S, et al. Therapeutic anticoagulation in patients with traumatic brain injury. *J Surg Res [Internet].* 2016;205(1):186–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2016.06.042>
 50. Thorson CM, Ryan ML, Van Haren RM, Curia E, Barrera JM, Guarch GA, et al. Venous thromboembolism after trauma. *Crit Care Med.* 2012 Nov;40(11):2967–73.
 51. Reiff DA, Haricharan RN, Bullington NM, Griffin RL, McGwin G, Rue LW. Traumatic Brain Injury Is Associated With the Development of Deep Vein Thrombosis Independent of Pharmacological Prophylaxis. *J Trauma Inj Infect Crit Care.* 2009 May;66(5):1436–40.
 52. Byrnes MC, Irwin E, Roach R, James M, Horst PK, Reicks P. Therapeutic anticoagulation can be safely accomplished in selected patients with traumatic intracranial hemorrhage. *World J Emerg Surg.* 2012;7(1):25.
 53. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GWJ, Bell MJ, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery.* 2016;(September).
 54. Phelan HA, Wolf SE, Norwood SH, Aldy K, Brakenridge SC, Eastman AL, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot trial of anticoagulation in low-risk traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012 Dec;73(6):1434–41.
 55. Hidalgo Natera A, Salido Mota M. Abordaje en urgencias del traumatismo craneoencefálico en pacientes antiocagulados: revisión y protocolo de actuación. *Emergencias.* 2014;26:210–20.
 56. Uccella L, Zoia C, Perlasca F, Bongetta D, Codecà R, Gaetani P. Mild Traumatic Brain Injury in Patients on Long-Term Anticoagulation Therapy: Do They Really Need Repeated Head CT Scan? *World Neurosurg.* 2016;93:100–3.
 57. Stiell IG, Wells GA, Vandemheen K, Clement C, Lesiuk H, Laupacis A, et al. The Canadian CT Head Rule for patients with minor head injury. *Lancet (London, England).* 2001 May;357(9266):1391–6.
 58. Sauter TC, Ziegenhorn S, Ahmad SS, Hautz WE, Ricklin ME, Leichtle AB, et al. Age is not associated with intracranial haemorrhage in patients with mild traumatic brain injury and oral anticoagulation. *J Negat Results Biomed [Internet].* 2016;15(1):4–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12952-016-0055-y>
 59. Kuczawski M, Stevenson M, Goodacre S, Teare MD, Ramlakhan S, Morris F, et al. Should all anticoagulated patients with head injury receive a CT scan? Decision-analysis modelling of an observational cohort. *BMJ Open.* 2016;6(12):1–6.
 60. Chauny JM, Marquis M, Bernard F, Williamson D, Albert M, Laroche M, et al. Risk of Delayed Intracranial Hemorrhage in Anticoagulated Patients with Mild Traumatic Brain Injury: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Emerg Med [Internet].* 2016;51(5):519–28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2016.05.045>
 61. Verschoof MA, Zuurbier CCM, de Beer F, Coutinho JM, Eggink EA, van Geel BM. Evaluation of the yield of 24-h close observation in patients with mild traumatic brain injury on anticoagulation therapy: a retrospective multicenter study and meta-analysis. *J Neurol [Internet].* 2017;(123456789). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-017-8701-y>
 62. Huang JL, Woehrle TA, Conway P, McCarty CA, Eyer MM, Eyer SD. Evaluation of a protocol for early detection of delayed brain hemorrhage in head injured patients on warfarin. *Eur J Trauma Emerg Surg [Internet].* 2018;0(0):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00068-018-0924-9>
 63. Campiglio L, Bianchi F, Cattalini C, Belvedere D, Rosci C, Casellato C, et al. Mild Brain Injury and anticoagulants. *Neurol Clin Pract [Internet].* 2017;7:296–305. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=sph&AN=6207261&site=ehost-live>
 64. Neurocirugía G de estudio del traumatismo craneoencefálico de la sociedad italiana de. Guías de práctica clínica sobre el tratamiento del traumatismo craneoencefálico leve en adultos. *J Neurosurg Sci.* 2006;17:9–13.
 65. Vos PE, Alekseenko Y, Battistin L, Ehler E, Gerstenbrand F, Muresanu DF, et al. Mild traumatic brain injury. *Eur J Neurol.* 2012 Feb;19(2):191–8.
 66. Undén J, Ingebrigtsen T, Romner B. Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate head injuries in adults: an evidence and consensus-based update. *BMC Med [Internet].* 2013;11(1):50. Available from: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-50>
 67. NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Head injury: assessment and early management. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg176> [Internet]. 2014;(January). Available from: <http://www>

- nice.org.uk/guidance/cg176/resources/head-injury-assessment-and-early-management-35109755592901
68. Epstein DS, Mitra B, Cameron PA, Fitzgerald M, Rosenfeld J V. Normalization of coagulopathy is associated with improved outcome after isolated traumatic brain injury. *J Clin Neurosci*. 2016;29:64–9.
 69. Andrews H, Rittenhouse K, Gross B, Rogers FB. The Effect of Time to International Normalized Ratio Reversal on Intracranial Hemorrhage Evolution in Patients with Traumatic Brain Injury. *J Trauma Nurs*. 2017;24(6):381–4.
 70. Frontera JA, Lewin III JJ, Rabinstein AA, Aisiku IP, Alexandrov AW, Cook AM, et al. Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2016 Feb;24(1):6–46.
 71. Yeon JY, Kong D-S, Hong S-C. Safety of Early Warfarin Resumption following Burr Hole Drainage for Warfarin-Associated Subacute or Chronic Subdural Hemorrhage. *J Neurotrauma*. 2012 May;29(7):1334–41.
 72. Amin AG, Ng J, Hsu W, Pradilla G, Raza S, Quinones-Hinojosa A, et al. Postoperative Anticoagulation in Patients with Mechanical Heart Valves Following Surgical Treatment of Subdural Hematomas. *Neurocrit Care*. 2013 Aug;19(1):90–4.
 73. Majeed A, Kim Y-K, Roberts RS, Holmstrom M, Schulman S. Optimal Timing of Resumption of Warfarin After Intracranial Hemorrhage. *Stroke*. 2010 Dec;41(12):2860–6.
 74. W A U S T I N à J, B L E E – J. Management of anticoagulation following central nervous system hemorrhage in patients with high thromboembolic risk.
 75. De Vleeschouwer S, Van Calenbergh F, van Loon J, Nuttin B, Goffin J, Plets C. Risk analysis of thromboembolic and recurrent bleeding events in the management of intracranial haemorrhage due to oral anticoagulation. *Acta Chir Belg*. 105(3):268–74.
 76. European Stroke Initiative Writing Committee, Writing Committee for the EUSI Executive Committee, Steiner T, Kaste M, Katse M, Forsting M, et al. Recommendations for the Management of Intracranial Haemorrhage – Part I: Spontaneous Intracerebral Haemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2006;22(4):294–316.
 77. Broderick J, Connolly S, Feldmann E, Hanley D, Kase C, Krieger D, et al. REPRINT: Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage in Adults: 2007 Update: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care. *Circulation*. 2007 Oct;116(16):e391–413.
 78. Albrecht JS, Liu X, Baumgarten M, Langenberg P, Rattinger GB, Smith GS, et al. Benefits and risks of anticoagulation resumption following traumatic brain injury. *JAMA Intern Med*. 2014;174(8):1244–51.
 79. Salottolo K, Offner P, Levy AS, Mains CW, Slone DS, Bar-Or D. Interrupted Pharmacologic Thromboprophylaxis Increases Venous Thromboembolism in Traumatic Brain Injury. *J Trauma Inj Infect Crit Care*. 2011 Jan;70(1):19–26.
 80. Koehler DM, Shipman J, Davidson MA, Guillamondegui O. Is Early Venous Thromboembolism Prophylaxis Safe in Trauma Patients With Intracranial Hemorrhage. *J Trauma Inj Infect Crit Care*. 2011 Feb;70(2):324–9.