

Revisión

# Traumatismo craneoencefálico (TCE) y anticoagulación. Aspectos esenciales

## Traumatic brain injury (TBI) and anticoagulation. Key points

**Dr. Manuel Quintana Díaz**

Servicio de Medicina Intensiva.  
Servicio de Urgencias. Hospital  
Universitario La Paz. Madrid

**Dr. Roswell E. Rodiles Heredia**

Servicio de Urgencias. Hospital  
Universitario La Paz. Madrid

**Dr. José Antonio García Erce**

Servicio de Hematología. Hospital San  
Jorge. Huesca.

**Resumen: Arch Med Interna 37(3): 158-162**

Los traumatismos craneoencefálicos (TCE) constituyen un motivo de consulta frecuente en cualquier Servicio de Urgencias. Estados Unidos reporta hasta 1,7 millones de afectados en un año. En España la cifra, solo de TCE leve, se estima en 92.000 por año. Los varones, sobre todo después de 65 años, constituyen el grupo más afectado y la caída desde su altura el mecanismo más frecuente. La asociación con tratamiento anticoagulante oral (TAO), agrega mayor complejidad a su manejo y constituye un tema en revisión constante. La necesidad de revertir la anticoagulación, los métodos para lograrlo, la indicación de un segundo control tomográfico en los pacientes con TCE leve-moderado, los algoritmos que orienten y organicen mejor las posibles conductas a seguir, continúan siendo aspectos en revisión. Una adecuada valoración inicial, control TC solo ante deterioro neurológico, y reversión de anticoagulación con complejo protrombínico permiten un manejo eficaz.

**Palabras clave:** Traumatismo craneoencefálico, anticoagulantes orales, reversión anticoagulación. Plasma. Complejo protrombínico.

**Abstract: Arch Med Interna 37(3): 158-162**

Traumatic brain injury (TBI) is a frequent reason of consultation in any Emergency Room. The United States report up to 1.7 million affected individuals persons. In Spain, the figure corresponding only to mild TBI is estimated at 92,000 patients per year. Males, specially after age 65, are the most affected group and the most frequent injury mechanism is a fall from their height. The association with oral anticoagulant therapy (OAT) increases the complexity of its management and is an issue under permanent review. The need to reverse anticoagulation, the methods to achieve it, the prescription of a second CT control in patients with mild to moderate TBI, the algorithms to better guide and organize the possible courses of action are still issues under review. An adequate initial assessment, a CT control only in case of neurological damage and reversion of anticoagulation with prothrombin complex allow an effective management.

**Keywords:** Traumatic brain injury, oral anticoagulants, anticoagulation reversion. Plasma. Prothrombin complex.

### INTRODUCCIÓN

Los traumatismos craneoencefálicos (TCE) en pacientes que reciben tratamiento anticoagulante oral (TAO) constituyen un tema en constante revisión. En los últimos años numerosas publicaciones abordan diferentes aspectos de este

tema, como su evolución y tratamiento. Ha sido claramente establecido que ese grupo de pacientes tiene mayor riesgo de sufrir hemorragia intracraneal (HIC), y de mayor magnitud<sup>(1)</sup>.

Hay varios aspectos de especial interés en este grupo de pacientes, como la necesidad de revertir el efecto del TAO de

forma rápida, los métodos para lograrlo, la posible indicación de un segundo control tomográfico, el plazo de internación-observación clínica, y los algoritmos que orienten y organicen mejor las posibles conductas a seguir.

En gran parte debido al avance en la disponibilidad y mejoría en los controles, junto al aumento de la esperanza de vida, existe un número cada vez mayor de pacientes que se benefician del TAO. El ajuste del TAO se ha podido estandarizar de forma universal gracias a la determinación de un ratio de los tiempos de coagulación ajustado a la sensibilidad de la técnica utilizada, conocido por el acrónimo en inglés: INR (Index Normalized Ratio). Estos tratamientos anticoagulantes cada vez se perfeccionan más. Clásicamente, desde hace más de 50 años, el TAO hace referencia a la terapia, monitorización y ajuste de dosis de los fármacos antivitaminas K (AVK), principalmente warfarina en medios anglosajones o acenocumarol en los países mediterráneos. En cambio, con la progresiva incorporación de nuevos fármacos anticoagulantes orales como los antagonistas directos de la trombina (Dabigatran) y los inhibidores del factor Xa (Rivaroxaban, Apixaban), se pueden superar algunos de los inconvenientes de la TAO con AVK, como la necesidad de controles periódicos, variabilidad inter e intraindividual y los ajustes de dosis. Al mismo tiempo, se logra mejor control terapéutico por su efecto predecible, aunque estos nuevos fármacos carecen de antidotos o de terapia específica en caso de hemorragia o sangrado y desconocemos sus efectos a medio y largo plazo<sup>(2)</sup>.

Para la actual revisión y a modo de simplificación, referimos como TAO a los AVK.

Sobre el TCE en el paciente sometido a TAO, la conducta ante el TCE grave (Glasgow menor de 8-9) no parece encerrar mucha controversia. Se deben optimizar niveles seguros de coagulación para minimizar el riesgo de hemorragia acompañante y revertir rápidamente los efectos de la TAO que puedan permitir practicar los procedimientos quirúrgicos indicados en cada caso.

No sucede necesariamente lo mismo con los pacientes que han sufrido un TCE clasificado como leve (Glasgow 14-15) o moderado (Glasgow 9 -13). En estos pacientes la incidencia de lesiones potencialmente quirúrgicas es menor y se precisan, en muchos casos, algunas horas de observación luego de un control tomográfico inicial que permita definir la conducta definitiva en cada caso.

Es precisamente ante estos dos tipos de pacientes con TCE y TAO en donde se pueden encontrar distintas recomendaciones.

Un aspecto a tener en cuenta en el manejo de estos pacientes es la atención prehospitalaria. Diversos estudios han destacado la importancia de una correcta valoración inicial de la escala de coma de Glasgow (ECG) en vista de iniciar de inmediato medidas de soporte como el control de la vía aérea. Una atención prehospitalaria eficaz contribuye a una mejor recuperación neurológica, sobre todo en pacientes graves<sup>(3)</sup>.

## ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

De acuerdo con una publicación del Centro del Control de Enfermedades (CDC) en los Estados Unidos de América<sup>(4)</sup>, de 1,7 millones de personas que sufrirán un TCE en un período de un año, 52.000 de ellos morirán, 27.5000 serán hospitalizados y cerca de 1.365.000 (alrededor del 80%) serán atendidos y dados de alta desde el propio Servicio de Urgencias. Entre los adultos, el grupo de edad a partir de

los 65 años, tiene más posibilidades de sufrir un TCE. En los mayores de 75 años se encuentran las cifras más altas de mortalidad, morbilidad y hospitalización. Las caídas constituyen el mecanismo de lesión por el que más se consulta en un Servicio de Urgencias (523.043) y por el que más ingresos se realizan (62.334).

Se debe decir, además, que las consultas en urgencias por lesiones a consecuencia de TCE aumentaron un 14,4% mientras la hospitalización por esta causa lo hizo en un 19,5% entre 2002 y 2006.

Los varones continúan siendo el sexo más afectado. En un estudio prospectivo realizado en Argentina en 1.540 pacientes con TCE, se encontró una relación 4,5:1 a favor de los hombres<sup>(5)</sup>.

En España durante el 2002, fueron ingresados por TCE como diagnóstico primario, unas 35.000 personas; si se considera el TCE como diagnóstico secundario, la cifra real podría ser mayor. Algunos autores estiman que la incidencia es mayor y estaría en el orden de 92.000 pacientes por año con el mayor número de casos en las comunidades de Castilla-León, Madrid y Cataluña<sup>(6)</sup>.

Si analizamos por otro lado, el riesgo hemorrágico, vemos que un número cada vez mayor de pacientes se beneficia del TAO, alcanzando en España una tasa de crecimiento superior al 10% anual. Solo en 2003, 12-19 por cada 1.000 pacientes llevaban TAO con AVK para diferentes problemas médicos encabezados por la fibrilación auricular, 47,1%<sup>(7)</sup>. A todo lo anterior hay que agregar que, en la actualidad, los inconvenientes propios del TAO con los clásicos AVK, acenocumarol y warfarina, van siendo superados con la introducción de nuevas opciones terapéuticas como el dabigatran (inhibidor específico de la trombina de administración oral), que mejora el perfil de seguridad y eficacia del tratamiento, lo que permite establecer que el TAO continuará siendo una herramienta eficaz<sup>(8,9)</sup>.

Resulta importante que los Servicios de Urgencias que reciben a estos pacientes cuenten con criterios unificados, establecidos con un buen nivel de evidencia, que permita abordar de forma eficiente el alto número de consultas por TCE<sup>(10)</sup>.

## FACTORES DE RIESGO Y ASPECTOS DEL PRONÓSTICO

El riesgo mayor de HIC en pacientes con TAO y TCE ha sido bien establecido. Un estudio retrospectivo, realizado en el Reino Unido sobre pacientes ingresados por TCE y TAO o antiagregación previa, demuestra que se debe prestar especial atención a la hora de decidir el alta de estos pacientes ante el peligro potencial de hemorragias<sup>(11)</sup>. La presencia de TCE, asociado a otros traumatismos en pacientes con TAO o antiagregación, comporta mayor mortalidad para los traumatismos asociados. De esta forma, si no está presente el TCE, los pacientes anticoagulados o antiagregados, con lesiones en otras zonas, presentan una mortalidad similar a los no anticoagulados o antiagregados<sup>(12)</sup>.

Un estudio retrospectivo del departamento de cirugía del Hospital Universitario de Cincinnati (EE.UU.), que evaluó la mortalidad tras TCE en pacientes mayores de 50 años antiagregados con aspirina (AAS), clopidogrel o ambos, demostró que existe una elevada tasa de mortalidad asociada a la HIC que complica el TCE. El valor inicial del Glasgow y el resultado de la primer TC craneal fueron considerados como predictores de mortalidad en estos pacientes<sup>(13)</sup>. Otros autores sugieren que no existe relación directa entre mortalidad, TCE

cerrado y TAO y que el predictor independiente sería la edad mayor de 50 años<sup>(14)</sup>.

Estos factores predictivos de mortalidad han sido validados también para pacientes en tratamiento con warfarina e HIC tras TCE.

Un estudio del departamento de neurología de la Clínica Mayo, publicado en 2008, encontró que existe una asociación significativa entre el estado funcional del paciente al alta con: la puntuación de Glasgow inicial, volumen de HIC inicial, el porcentaje de expansión de la HIC y la glucemia a las 48 horas. La presencia de estupor o coma desde el inicio fue asociada a peor pronóstico. El grado de expansión de la HIC se relacionó con el pronóstico al alta. Los pacientes con una media de expansión de HIC del 14,9% presentaron mejores resultados al alta frente al 30,5% de expansión de los que presentaron peores resultados. De igual forma, un volumen de HIC que exceda los 73,4 ml, fue asociado a un 100% de especificidad para predecir peores resultados. El análisis estadístico mostró, que el estado de conciencia y el volumen de la HIC inicial, servían también como predictores de mortalidad precoz antes del séptimo día. Para estos autores, el tiempo transcurrido hasta la reversión del INR a la normalidad no estuvo implicado con un menor crecimiento del volumen de la HIC. Tampoco se encontró relación entre mortalidad y el valor del INR antes del TCE, como también refieren otros autores<sup>(15)</sup>.

Otros estudios sugieren que la edad mayor de 70 años y el INR por encima de 4 podrían estar relacionados con una mayor mortalidad, por lo que recomiendan la reversión precoz de la anticoagulación dentro de las dos primeras horas en pacientes con hematomas cerebrales, para evitar la progresión del mismo hematoma<sup>(16,17)</sup>.

### Aspectos relativos a la TC

Es evidente que la TC inicial está justificada en el manejo inicial de los pacientes con TCE y TAO<sup>(18)</sup>. En los pacientes con TCE leve, cuando la TC inicial es normal y no aparece deterioro neurológico durante la observación, se cuestiona cada vez más la indicación rutinaria de una TC de control previo al alta<sup>(19-22)</sup>. Incluso, se ha llegado a plantear que su indicación rutinaria inicial, ante pacientes con TCE leve sin déficit neurológico y TAO, no estaría justificada<sup>(23)</sup>.

En otra dirección apuntan quienes defienden el uso de la TC de control durante las primeras 24 horas del ingreso. Un estudio publicado en 2009 encontró que el 47% de los pacientes con deterioro neurológico fueron sometidos a intervención quirúrgica debido al resultado de la TC de control, realizada como promedio 10,10 horas (+/-7,25 horas) luego del primer estudio<sup>(24)</sup>.

### MANEJO DE LA COAGULACIÓN/ANTICOAGULACIÓN: ¿QUÉ ES LO IDEAL?

Una vez establecida la gravedad del TCE, por medio de los hallazgos clínicos, GCS y estudio tomográfico, se debe discutir el método de reversión de anticoagulación para cada caso, al tiempo que se debe establecer con qué rapidez deberá obtenerse esa reversión o normalización de los tiempos de coagulación<sup>(25)</sup>. La necesidad de establecer una conducta adecuada, y evitar retrasos en la reversión de la anticoagulación, es una tarea fundamental en un servicio de urgencias, en coordinación con el Servicio de Hematología y el Laboratorio de Urgencias, cuando atiende a este tipo de pacientes.

En los casos de pacientes con TCE con estudio tomo-

gráfico sin evidencia de HIC, con un valor de INR por encima de su rango terapéutico, se debe revertir la anticoagulación hasta su nivel terapéutico, mediante el uso de vitamina K, fundamentalmente endovenosa. En caso de tomografía sin HIC, y un INR en rango terapéutico, puede bastar con suspender la anticoagulación durante la observación.

Otros métodos disponibles, para revertir la TAO contemplan el uso de plasma fresco congelado (PFC) securizado (en España, como en varios países de Europa, desde 1999 es obligatoria la aplicación de seguridad extra), concentrado de factor VII recombinante activado, o concentrado complejo protrombínico (CCP)<sup>(26)</sup>. Cada uno de estos compuestos ha sido evaluado en diferentes estudios y han sido descritos sus ventajas e inconvenientes, siendo en muchos casos aceptado como adecuado el uso del complejo protrombínico<sup>(27)</sup>. Resulta importante recordar, en algunos de estos pacientes con diferente comorbilidad, que en el estudio inicial, no solo se deberá prestar atención al valor del INR, sino que es importante evaluar el resto de indicadores del estudio de coagulación, que podrían estar afectados y requerirían consideraciones independientes<sup>(28)</sup>.

La lentitud con que logran la reversión del INR, y la cuestionada eficacia del uso de la vitamina K y el PFC los han ido "retrasando" en los protocolos de reversión de TAO actuales. La Guía Británica, y la revisbase de datos Cochrane, recomiendan en primer lugar la administración de CPP antes que PFC. Entre las revisiones que han abordado este tema se encuentran las de Stanworth<sup>(29)</sup>, Makris<sup>(30)</sup> y las Guidelines BCSH<sup>(31)</sup>. Varios autores establecen, luego de una extensa revisión, que el PFC para el tratamiento de sobredosis de warfarina solo debería usarse cuando hay un sangrado severo o no hay disponibles concentrados de complejo de protrombina.

Estas recomendaciones se basan en varios aspectos: 1) la manipulación del PFC requiere compatibilidad de grupo sanguíneo, descongelación y transporte, lo que puede demorar su aplicación hasta en más de una hora, 2) el PFC aporta factores vitamina K dependientes que se comportan de forma estable, sin embargo, la dosis recomendada para lograr la reversión del efecto del TAO oscila entre 15-20 ml/kg de peso con lo que es preciso la infusión de grandes volúmenes, generalmente alrededor de 2 litros, con lo que su uso puede estar limitado en pacientes ancianos, con problemas renales, o cardiovasculares<sup>(28)</sup>, 3) la posibilidad de transmisión de diferentes agentes virales, 4) los posibles efectos adversos que pueden ir desde la fiebre hasta la anafilaxia y verdaderas reacciones transfusionales.

El factor VIIa ha sido objeto de varias revisiones. En un estudio de búsqueda de dosis la administración de rH-FVIIa se demostraba una reducción del volumen de la HIC, pero los efectos adversos (aumento de fenómenos aterotrombóticos) aumentaban la mortalidad<sup>(32)</sup>. Para algunos autores que evalúan su aplicación en el trauma, elementos como la acidosis, hipotermia, trombocitopenia y coagulopatía (hipofibrinogemia), harían fracasar el uso del factor VIIa, al mismo tiempo sugieren su utilización desde etapas iniciales de atención y tras corrección de los anteriores cinco factores<sup>(33)</sup>. Su utilidad para limitar, o incluso detener, la progresión de la HIC no debe ser desechada<sup>(34)</sup> y, aunque en estos estudios se sugiere la necesidad de revisiones de su uso de forma prospectiva, se ha encontrado seguridad y efectividad cuando ha sido utilizado en pacientes con TCE y coagulopatía, que han requerido craneotomía, incluso en los ancianos<sup>(35,36)</sup>. Otro estudio, que evalúa su aplicación desde un servicio de urgencias, ha encontrado un tiempo de reversión del INR menor en los pacientes a los que se administra factor VIIa (media 4,8

horas) frente al grupo en el que no fue usado (17,5 horas)<sup>(37)</sup>

Cuando se analiza el concentrado de complejo protrombínico resulta evidente que presenta algunas ventajas frente al resto de los fármacos utilizados para revertir la anticoagulación: 1) corrige de forma rápida y eficazmente la hemostasia plasmática (coagulación), con una casi inmediata normalización de los tiempos de coagulación (estudios analíticos), 2) carece de todos los efectos secundarios de los hemoderivados (sobrecarga de volumen asociado al PFC, los episodios de reacciones alérgicas y anafilácticas, las reacciones febriles no hemolíticas, las reacciones hemolíticas por incompatibilidad de grupo sanguíneo, los daños pulmonares asociados a transfusión (TRALI)). Debe destacarse que el TRALI fue la principal causa de muerte relacionada con la transfusión en los EE.UU. entre 2005-2009. 3) el CPT no se asocia con los riesgos de transmisión de enfermedades virales o de priones, 4) su uso evita o disminuye la progresión de la HIC<sup>(28)</sup>.

El uso de CPP tiene también algunas contras, como la posibilidad de trombosis y su costo, aunque los nuevos preparados de CPP han disminuido el riesgo de trombosis<sup>(38-43)</sup>.

En relación con el supuesto mayor coste, habitualmente se obvía mencionar el coste del PFC.

En Cataluña en el año 2009 el precio de una sola unidad de PFC inactivado con azul de metileno costaba 66,6 € (88,45€ si es depurado: unos 120 \$). Un paciente de 80 kg precisaría entre 1.600 y 3.000 mL de PFC (10-20 mL/kg), a razón de unos 250-280 mL por cada unidad, equivalente entre 5 y 12 unidades de PFC, o sea entre 333 y 1061 € (unos 1.400 \$). Este costo es superior al del uso de CPP.

## CONCLUSIONES

Diferentes trabajos han abordado posibles algoritmos para controlar la evolución de pacientes que reciben TAO y sufren un TCE, y guiar su observación con el objetivo de detectar complicaciones de forma precoz y optimizar los recursos hospitalarios.

Sin embargo estos algoritmos, en muchos casos, solo podrían aplicarse en centros con elevada disponibilidad de medios para revertir la anticoagulación, y técnicas de imagen tomográfica, lo que complica la posibilidad de extenderlos a un mayor número de centros hospitalarios.

Solo al tener en cuenta los posibles recursos disponibles para revertir la anticoagulación, nos resulta complicado adaptar un algoritmo, que pudiera ser de uso general en el contexto de coste-beneficio, y que permita evitar prácticas médicas defensivas en relación con estos pacientes<sup>(44)</sup>.

Con toda la información disponible en la actualidad, y con los recursos que se disponga en cada Servicio de Urgencia, hasta el momento que las Sociedades Científicas puedan emitir Recomendaciones con la máxima evidencia basadas en trabajos randomizados controlados multicéntricos, se deberían trazar nuevas guías, o adecuar las existentes, de forma individual, pero colaborativa multidisciplinar con los Servicios de Hematología, de Transfusión, Neurología y Neurocirugía, para garantizar que la atención de los pacientes con TCE asociado a TAO tenga lugar en un escenario de utilización eficaz de recursos, al tiempo que permita detectar de forma temprana los signos de alarma que justifiquen un cambio rápido de conducta en estos pacientes, a la vez con la mejor seguridad, calidad y menor coste.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Karni A, Holtzman R, Bass T, Zorman G, Carter L, Rodriguez L, et al. Traumatic head injury in the anticoagulated elderly patient: a lethal combination. *Am Surg.* 2001;67:1098-100.
- Schirmer SH, Baumhäkel M, Neuberger HR, Hohnloser SH, van Gelder IC, Lip GY, et al. Novel Anticoagulants for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Current Clinical Evidence and Future Developments.* *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:2067-2076.
- Rudehill A, Bellander BM, Weitzberg E, Bredbacka S, Backheden M, Gordon E. Outcome of traumatic brain injuries in 1,508 patients: impact of prehospital care. *J Neurotrauma.* 2002;19:855-68.
- Faul M, Xu L, Wald MM, Coronado VG. Traumatic Brain Injury in the United States: Emergency Department Visits, Hospitalizations and Deaths 2002–2006 [en línea]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control; 2010 [acceso: 3 de diciembre 2010]. Disponible en [http://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/pdf/blue\\_book.pdf](http://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/pdf/blue_book.pdf)
- Marchio PS, Previgliano IJ, Goldini CE, Murillo-Cabezas F. Traumatismo craneoencefálico en la ciudad de Buenos Aires: estudio epidemiológico prospectivo de base poblacional. *Neurocirugía.* 2006;17:14-22.
- Brell M, Ibañes J. Manejo del traumatismo craneoencefálico leve en España: Encuesta multicéntrica nacional. *Neurocirugía* 2001; 12: 105-124.
- Navarro JL, Fernández MA, Fontcuberta J, Reverter JC, Gol-Freixase J. Tratamiento anticoagulante oral. Estudio coste/beneficio. *Rev Adm Sanit.* 2008;6:525-42.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *NEJM* 2009; 17;361:1139-51.
- Heidbuchel H, Verhamme P. Dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation: from RE-LY to daily clinical practice. *Acta Cardiol.* 2010;65:491-7.
- Watts DD, Hanfling D, Waller MA, Gilmore C, Fakhry SM, Trask AL. An evaluation of the use of guidelines in prehospital management of brain injury. *Prehosp Emerg Care.* 2004 Jul-Sep;8:254-61.
- Major J, Reed MJ. A retrospective review of patients with head injury with coexistent anticoagulant and antiplatelet use admitted from a UK emergency department. *Emerg Med J.* 2009;26:871-6.
- Ott MM, Eriksson E, Vanderkolk W, Christianson D, Davis A, Scholten D. Antiplatelet and anticoagulation therapies do not increase mortality in the absence of traumatic brain injury. *J Trauma.* 2010;68:560-3.
- Ivascu FA, Howells GA, Junn FS, Bair HA, Bendick PJ, Janczyk RJ. Predictors of mortality in trauma patients with intracranial hemorrhage on preinjury aspirin or clopidogrel. *J Trauma.* 2008;65:785-8.
- Fortuna GR, Mueller EW, James LE, Shutter LA, Butler KL. The impact of preinjury antiplatelet and anticoagulant pharmacotherapy on outcomes in elderly patients with hemorrhagic brain injury. *Surgery.* 2008;144:598-60
- Zubkov AY, Mandrekar JN, Claassen DO, Manno EM, Wijdicks EF, Rabinstein AA. Predictors of outcome in warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Arch Neurol.* 2008;65:1320-5.
- Franko J, Kish KJ, O'Connell BG, Subramanian S, Yuschak JV. Advanced age and preinjury warfarin anticoagulation increase the risk of mortality after head trauma. *J Trauma.* 2006;61:107-10.
- Huttner HB, Schellinger PD, Hartmann M, Köhrmann M, Juettler E, Wikner J, et al. Hematoma growth and outcome in treated neurocritical care patients with intracerebral hemorrhage related to oral anticoagulant therapy: comparison of acute treatment strategies using vitamin K, fresh frozen plasma, and prothrombin complex concentrates. *Stroke.* 2006; 37(6):1465-1470. *Stroke.* 2006;37:1465-1470.
- Smits M, Dippel DW, Nederkoorn PJ, Dekker HM, Vos PE, Kool DR, et al. Minor Head Injury: CT-based Strategies for Management—A Cost-effectiveness Analysis. *Radiology.*

- 2010;254:532-540.
- 19 Brown CV, Weng J, Oh D, Salim A, Kasotakis G, Demetriades D et al. Does routine serial computed tomography of the head influence management of traumatic brain injury? A prospective evaluation. *J Trauma*. 2004;57:939-43.
  - 20 Kaups KL, Davis JW, Parks SN. Routinely repeated computed tomography after blunt head trauma: does it benefit patients? *J Trauma*. 2004;56:475-80.
  - 21 Sifri ZC, Homnick AT, Vaynman A, Lavery R, Liao W, Mohr A, et al. A prospective evaluation of the value of repeat cranial computed tomography in patients with minimal head injury and an intracranial bleed. *J Trauma*. 2006;61:862-7.
  - 22 Brown CV, Zada G, Salim A, Inaba K, Kasotakis G, Hadjizacharia P, et al. Indications for routine repeat head computed tomography (CT) stratified by severity of traumatic brain injury. *J Trauma*. 2007;62:1339-44.
  - 23 Gittleman AM, Ortiz AO, Keating DP, Katz DS. Indications for CT in patients receiving anticoagulation after head trauma. *AJNR* 2005;26:603-6.
  - 24 Park HK, Joo WI, Chough CK, Cho CB, Lee KJ, Rha HK. The clinical efficacy of repeat brain computed tomography in patients with traumatic intracranial haemorrhage within 24 hours after blunt head injury. *Br J Neurosurg*. 2009;23:617-21.
  - 25 Ivascu FA, Howells GA, Junn FS, Bair HA, Bendick PJ, Janczyk RJ. Rapid Warfarin Reversal in Anticoagulated Patients with Traumatic Intracranial Hemorrhage Reduces Hemorrhage Progression and Mortality. *J Trauma* 2005; 59: 1131-1139.
  - 26 Quintana Díaz M, Sánchez Casado M, Chico M, García De Lorenzo A. Coagulación y paciente crítico. En: Jiménez Yuste V, coordinador. *Evidencia Científica en Complejos de Protrombina. Manual de Actuación*. Madrid: IM&C, SA. 2010. pp. 59-72.
  - 27 Grobler C, Callum J, McCluskey SA. Reversal of vitamin K antagonists prior to urgent surgery. *Can J Anaesth*. 2010;57:458-67.
  - 28 Quintana Díaz M, Carvalho M. Hemorragia por anticoagulantes orales y tratamiento con complejos protrombóticos [en línea]. *INTENSIVOS*. 2008; 27 [acceso 22 /12/ 2010]. Disponible en: <http://intensivos.uninet.edu/27/2701.html>
  - 29 Stanworth SJ, Brunskill SJ, Hyde CJ, McClelland DB, Murphy MF. Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomised controlled trials. *Br J Haematol*. 2004; 126: 139-52
  - 30 Makris M, Watson HG. The management of coumarin-induced over-anticoagulation. *Br J Haematol*. 2001;114:271-80.
  - 31 O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, Murphy M, Thomas D, Yates S. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol*. 2004;126:11-28.
  - 32 Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2008;358:2127-37.
  - 33 Stein DM, Dutton RP, O'Connor J, Alexander M, Scalea TM. Determinants of futility of administration of recombinant factor VIIa in trauma. *J Trauma*. 2005;59:609-615.
  - 34 White CE, Schrank AE, Baskin TW, Holcomb JB. Effects of recombinant activated factor VII in traumatic nonsurgical intracranial hemorrhage. *Curr Surg*. 2006;63:310-7.
  - 35 McQuay N Jr, Cipolla J, Franges EZ, Thompson GE. The use of recombinant activated factor VIIa in coagulopathic traumatic brain injuries requiring emergent craniotomy: is it beneficial? *J Neurosurg*. 2009;111:666-71.
  - 36 Stein DM, Dutton RP, Kramer ME, Handley C, Scalea TM. Recombinant factor VIIa: decreasing time to intervention in coagulopathic patients with severe traumatic brain injury. *J Trauma*. 2008;64:620-7.
  - 37 Nishijima DK, Dager WE, Schrot RJ, Holmes JF. The efficacy of factor VIIa in emergency department patients with warfarin use and traumatic intracranial hemorrhage. *Acad Emerg Med*. 2010;17:244-51.
  - 38 Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G. Recommendations for the use of antithrombin concentrates and prothrombin complex concentrates. Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMTI) Working Party. *Blood Transfus*. 2009;7:325-34
  - 39 Lankiewicz MW, Hays J, Friedman KD, Tinkoff G, Blatt PM. Urgent reversal of warfarin with prothrombin complex concentrate. *J Thromb Haemost*. 2006;4:967-70.
  - 40 Kalina U, Bickhard H, Schulte S. Biochemical comparison of seven commercially available prothrombin complex concentrates. *Int J Clin Pract*. 2008;62:1614-22.
  - 41 Pabinger-Fasching I. Warfarin-reversal: results of a phase III study with pasteurised, nanofiltrated prothrombin complex concentrate. *Thromb Res*. 2008; 122: S19-22.
  - 42 Samama CM. Prothrombin complex concentrates: a brief review. *Eur J Anaesthesiol*. 2008;25:784-9.
  - 43 Riess HB, Meier-Hellmann A, Motsch J, Elias M, Kursten FW, Dempfle CE. Prothrombin complex concentrate (Octaplex) in patients requiring immediate reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res*. 2007;121: 9-16.
  - 44 Sahuquillo J. Protocolos de actuación clínica en el traumatismo craneoencefálico (TCE) leve. Comentario a la publicación de las guías de la Sociedad Italiana de Neurocirugía. *Neurocirugía, Murcia*. 2006; 17: 5-8.