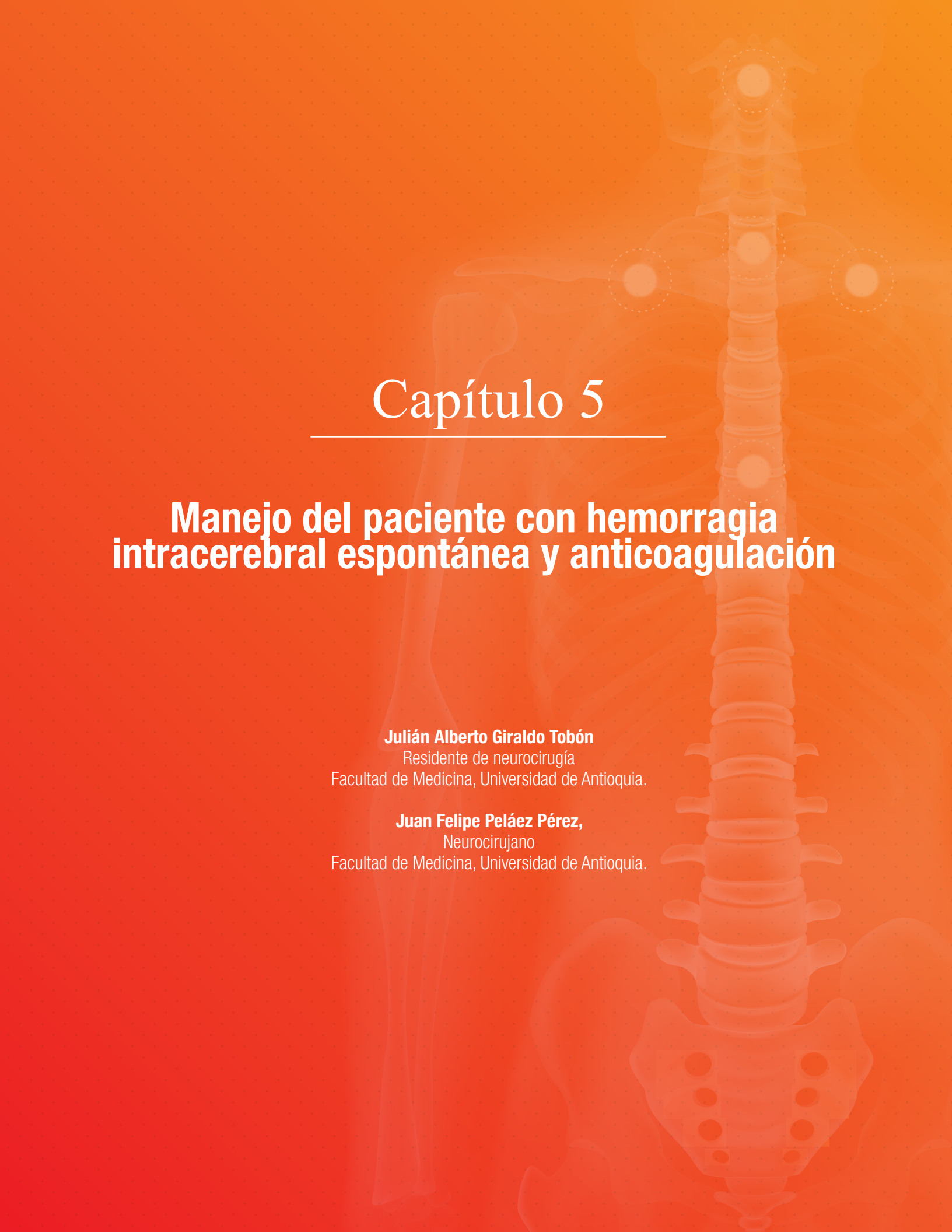




Capítulo 5

Manejo del paciente con hemorragia intracerebral espontánea y anticoagulación

Julián Alberto Giraldo Tobón

Residente de neurocirugía
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

Juan Felipe Peláez Pérez,

Neurocirujano
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

Introducción

La hemorragia intracerebral espontánea (HICE) es una enfermedad que comprende cerca del 15 % de los eventos cerebrovasculares en Estados Unidos (1) con una mortalidad de 40,4 % a 1 mes y una incidencia de 19,6 casos por cada 100.000 personas al año en población hispanica; globalmente varía entre 10 a 30 casos por cada 100.000 personas, incidencia que probablemente será doblada para el año 2050 (5); es de anotar que en ancianos mayores de 85 años la incidencia aumenta hasta 10 veces respecto a menores de 45 años (2).

Existe por supuesto el concepto de hemorragia cerebral secundaria, definida como de causa no traumática y asociada a una patología estructural subyacente (5). Las estrategias de reversión a continuación propuestas comprenderán el contexto global de hemorragia intracraneana.

Factores de riesgo para hemorragia intracerebral espontánea (1,3)

- Presión arterial mayor de 160/90 mmHg: aumenta el riesgo desde 3,5 a 9 veces.
- Angiopatia amiloide: relacionada al 50 % de las hemorragias lobares.

- Tabaquismo: aumenta el riesgo 1,5 veces.
- Diabetes mellitus: aumenta el riesgo 2,1 veces.
- Los anticoagulantes orales aumentan la mortalidad a 30 días. Respecto a la Warfarina los primeros tienen menos tasa de sangrado mayor y fatal (0,7 % - 0,8 % vs. 0,3 % - 0,4 % respectivamente).
- Edad mayor de 80 años: la incidencia aumenta hasta 25 veces (5).

Presentación clínica

En la presentación clínica inicial del paciente con hemorragia intracerebral es vital identificar signos y síntomas que guíen herramientas diagnósticas complementarias:

- Deterioro de la escala de coma de Glasgow (ECG): universal, objetiva, de fácil reproducibilidad y relacionada al estado de consciencia.
- Puntaje ICH (hemorragia intracerebral, por sus siglas en inglés) de Hemphill (4): requiere de valoración imagenológica para ser completado, pero es primordialmente clínica y es un predictor de mortalidad a 30 días.

Determinación de puntaje ICH	
Componente	Puntaje
Escala de coma de Glasgow	
3-4	2
5-12	1
13-15	0
Volumen (mL)	
>30	1

Continúa en la siguiente página.

<30	0
Hemorragia intraventricular	
Sí	1
No	0
Origen infratentorial	
Sí	1
No	0
Edad (años)	
>80	1
<80	0
Puntaje total	0-6

Tabla 1. Puntaje ICH (hemorragia intracerebral, por sus siglas en inglés) de Hemphill. Adaptado de *Hemphill JC 3rd, Bonovich DC, Besmertis L, et al. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. Stroke 2001;32(4):891-7.*

- Déficit neurológico focal agudo que comprende manifestaciones motoras, sensitivas y cognitivas. Usualmente hay una asociación topográfica con la localización del sangrado.
- Cefalea, bradicardia, hipertensión arterial y emesis; estos hallazgos juntos se relacionan con hipertensión endocraneana.
- No hay un hallazgo clínico específico de un accidente hemorrágico o uno isquémico. Dicha situación hace prioritaria la detección de arritmias debido a su asociación protrombótica.

compensado y permite decisiones clínicas ágiles. Tiene una alta disponibilidad, con una sensibilidad (89 %) y especificidad (100 %) para hematoma intracerebral espontáneo (6) lo que la convierte en una herramienta esencial para evaluación de crecimiento y tamaño del hematoma el cual puede ser estimado con la fórmula ABC/2 así:

A = el máximo diámetro en corte axial.

B = el máximo diámetro axial perpendicular a A.

C = el número de cortes coronales que comprenden al hematoma multiplicado por el grosor de estos mismos.

Si bien no hay evidencia que sustente beneficio de intervención quirúrgica temprana en el paciente con HIC (8), es importante determinar en la tomografía axial computarizada (TAC) hallazgos relacionados a pronóstico y complicaciones:

Herramientas diagnósticas

Tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo simple

Examen rápido, lo que confiere una ventaja en el paciente no

Tamaño del hematoma: hematomas con volumen >60 cc

Manejo del paciente con hemorragia intracerebral espontánea y anticoagulación

asociados o no a un ECG <8 tienen una mortalidad de 91 % a 30 días (5).

Sangrado intraventricular: hasta 21 % de pacientes con HIC pueden desarrollarlo en las primeras 72 horas tras el inicio de síntomas, por lo que es importante el seguimiento imagenológico.

Hidrocefalia: comúnmente asociada al sangrado intraventricular.

Edema cerebral: además se debe evaluar el desplazamiento de línea media y compromiso de cisternas basales.

Ubicación del sangrado: para correlación sindrómica adecuada.

Spot sign: hallazgo apreciado solo en TAC contrastada y definido como la extravasación de contraste. Tiene una asociación del 60 % con posibilidad de expansión del hematoma (4).

Hemorragia subaracnoidea y subdural: asociadas a mortalidad a corto y largo plazo (4).

Resonancia Magnética cerebral

Su fase T2 tiene una sensibilidad similar a la TAC en contexto de sangrado agudo, sin embargo, la disponibilidad reducida del examen y su tiempo prolongado de realización son limitantes para su elección en el paciente agudo y/o inestable.

Con excepción de la telangiectasia capilar, la resonancia es sensible para el diagnóstico de malformaciones arteriovenosas, cavernomas y malformaciones venosas (5). Además, puede diagnosticar otras causas secundarias de hemorragia intracerebral como la transformación hemorrágica de un accidente cerebro vascular (ACV) isquémico o neoplasias, con limitación la angioresonancia respecto a la arteriografía para la detección de aneurismas periféricos (9).

Tratamiento

Independientemente de si se define evacuación quirúrgica o manejo médico en el paciente con sangrado intracerebral, el tratamiento y diagnóstico intensivo en la primera hora son esenciales para lograr un mejor desenlace y su aplicación

no escapa a unas pautas universales de estabilización del paciente agudo:

- ABCDE primario, estabilización y ABCDE secundario.
- Evaluación neurológica inicial y seriada cada hora para establecer beneficio de imágenes de control, unidad de cuidados especiales, intensivos (UCE, UCI) o quirófano; comprende además la escala de Glasgow y escala de Hemphill (requiere esta última de tomografía de cráneo para completar los ítems).
- Identificación de consumo de anticoagulantes o situación de coagulopatía susceptibles de reversión, ya sea para continuar manejo médico o valorar el riesgo/beneficio de abordaje quirúrgico.
- La hipertensión tiene asociación con hematomas cerebrales espontáneos entre 60 % y 70 % (5), por lo que es crítica la búsqueda de metas sistólicas de 140 mmHg para reducir mortalidad, crecimiento del hematoma y dependencia funcional (10).

El paciente anticoagulado

Con el aumento de la incidencia de la fibrilación atrial, el uso de anticoagulantes aumenta cada vez más, y esto se relaciona necesariamente con la incidencia de la hemorragia intracerebral y peores desenlaces funcionales por no mencionar peores desenlaces en cuanto a mortalidad y funcionalidad en pacientes con hemorragias secundarias (1).

Si bien los antagonistas de vitamina K (aVK) (Warfarina) son ampliamente usados, los inhibidores de la trombina y del factor Xa han ganado terreno dadas sus vidas medias cortas y la ventaja de no depender de la monitorización frecuente del INR; estos últimos medicamentos tienen además una menor asociación con fenómenos hemorrágicos (0,4 % frente a 0,8 %) respecto a los inhibidores de vitamina K (1).

Sumado al uso de anticoagulantes orales, las heparinas no fraccionadas y de bajo peso molecular también implican el reto de la vigilancia y reversión del paciente con hemorragia intracerebral. Consideraciones como vidas medias, metabolismo renal, mecanismos y tiempos de acción implican estrategias diversas y prácticas para, en la primera hora de atención, disminuir el aumento de tamaño del hematoma.

El paciente que toma inhibidores de la vitamina K

Warfarina

Medicamento de alta disponibilidad, inhibe la reducción de la vitamina K que ha sido oxidada en la carboxilación previa de los factores procoagulantes II, VII, IX, X por lo que se inhibe el siguiente ciclo (11).

Debido a que los factores de coagulación dependientes de vitamina K tienen vidas medias que oscilan entre 4 y 72 horas, el inicio del efecto puede demorar entre 1,5 y 3 días mientras que el efecto anticoagulante tarda entre 4 y 5 días en desaparecer tras la suspensión del medicamento (12), es por lo que en el contexto de sangrado intracerebral es esencial el inicio de Vitamina K intravenosa (IV) y monitorización del INR.

Herramientas para la reversión (12, 13)

Vitamina K

Al proveer el sustrato para sintetizar los factores de coagulación previamente mencionados, se espera una reversión del efecto anticoagulante. Sin embargo, lograr una corrección de INR de al menos 1,4 podría demorar hasta 24 horas en un paciente con sangrados que pueden aumentar en las primeras 72 horas. Por su menor tiempo de inicio de acción es ideal preferir una dosis única de 10 mg IV frente a la opción oral.

PFC (Plasma fresco congelado)

Permite la reposición de todos los factores y proteínas de coagulación de la sangre. Tiene amplia disponibilidad y costo efectividad si bien hay que considerar un tiempo de descongelación de 1 hora además de las pruebas cruzadas de compatibilidad ABO. Al parecer tiene mayor asociación hemorrágica respecto al uso de complejo protrombínico en su lugar (52 % vs. 6 %) así como mayor mortalidad y discapacidad a 3 meses (84 % vs. 56 %).

Debido a las dosis terapéuticas establecidas, una desventaja a considerar es la administración de altos volúmenes intravenosos en pacientes que usualmente tienen cifras tensionales fuera de metas. Puede demorar hasta 30 horas lograr una corrección de INR. Dosis recomendada: 20 a 30

ml/Kg.

CCP (concentrado de complejo protrombínico)

Logra una corrección rápida (minutos) respecto al PFC y vitamina K, lo que lo convierte en un mejor tratamiento asociado a esta última para revertir los aVK, al garantizar de este modo la corrección rápida del INR (CCP) y sostenida en el tiempo (Vitamina K). Se prefiere la administración de CCP de 4 factores (II-VII-IX-X) al de 3 factores (II, IX, X).

Factor VIIa recombinante

Tiene una corrección de INR similar a la del CCP, sin embargo, su efecto es más sensible a nivel de factor VII, por lo que se podría apreciar una corrección de INR sin coagulación debido a los restantes factores II, IX y X que permanecen en niveles inadecuados. Se cuenta con menos evidencia que soporte su uso respecto a las otras estrategias; especialmente en pacientes con daño vascular o estados de hipercoagulabilidad se ha apreciado un mayor riesgo de complicaciones trombóticas.

Secuencia recomendada de reversión en el paciente que toma Warfarina y tiene hemorragia intracerebral:

- 1) Suspensión inmediata de Warfarina.
- 2) Administración de 10 mg IV de vitamina K intravenosa.
 - a) Si tras 24 h hay un INR >1,4, administrar nueva dosis de 10 mg.
- 3) Simultáneamente administrar CCP de 4 factores*:
 - INR 2-4: 25 U/Kg.
 - INR 4-6: 35 U/Kg.
 - INR >6: 50 U/Kg (máx 5.000 UI).
 - *De no contar con CCP, se recomienda adicionar PFC 10-15 ml/Kg.
- 4) Test de INR entre 15-60 min tras administración de CCP. Posteriormente cada 6 h por las próximas 48 h. Considerar repetición si INR elevado y sangrado activo.
- 5) si el INR persiste >1,4 en las próximas 24-28 horas considerar adicionar PFC.

Manejo del paciente con hemorragia intracerebral espontánea y anticoagulación

El paciente que toma anticoagulantes orales directos (1, 11, 12, 13, 14, 15)

Inhibidores directos del factor Xa

Rivaroxabán, apixabán, edoxabán y betrixabán

Cada vez tienen un uso más extendido en relación con su menor riesgo de hemorragia espontánea respecto a la Warfarina. Se unen de forma reversible al factor Xa al impedir su mediación en la conversión de protrombina a trombina. Cuentan con una vida media relativamente corta, lo que, en caso de hemorragias con poco compromiso vital o funcional, ofrece la alternativa de suspensión inmediata y vigilancia, por lo que es prudente por supuesto, la reversión específica de estos medicamentos para evitar el riesgo de crecimiento del hematoma. A diferencia de los inhibidores de vitamina K, los anticoagulantes orales directos no requieren seguimiento del INR.

El apixabán y el rivaroxabán en particular cuentan con un agente de reversión específico (Andexanet) el cual es un análogo inactivo del factor Xa que actúa por unión competitiva a estos dos fármacos. No se benefician de reversión por diálisis debido a su alta unión a proteínas transportadoras.

Apixabán y Edoxabán

Inician su pico plasmático entre 1 y 3 horas, y finalizan su efecto tras 24 horas en pacientes sin compromiso renal.

Rivaroxabán

Inicia su pico plasmático entre 2 y 4 horas, y finaliza su efecto tras 24 horas.

Estrategia de reversión recomendada

- 1) Suspensión inmediata, es importante establecer la última hora de la toma.
- 2) El paciente con sangrado intracraneal se beneficia de reversión farmacológica.
- 3) Valorar carbón activado (50 mg oral) según tiempo de administración:
 - a) Rivaroxabán <6-8 horas.
 - b) Apixabán <6 horas.
 - c) Edoxabán <2 horas.
- 4) Administrar andexanet alfa, **Tabla 2 y 3.**

Factor Xa Aplicado	Última dosis de Inhibidor del Factor Xa	Administrado hace <8 horas	Administrado hace ≥8 horas
Rivaroxabán	≤10 mg	Baja dosis	Baja dosis
	>10 mg o no conocido	Alta dosis	
Apixabán	≤5 mg	Baja dosis	
	>5 mg	Alta dosis	

Tabla 2. Elección de dosis de andexanet alfa. Adaptado de *Human T, et al. Pharmacotherapy Pearls for Emergency Neurological Life Support. Neurocrit Care 2020.*

Dosis	Bolo inicial	Infusión de mantenimiento
Baja dosis	400 mg IV en 15 min	4 mg/min para 100 min
Alta dosis	800 mg IV en 15 min	8 mg/min para 112 min

Tabla 3. Administración de andexanet alfa. Adaptado de *Human T, et al. Pharmacotherapy Pearls for Emergency Neurological Life Support. Neurocrit Care 2020.*

5) Sin disponibilidad de andexanet: administrar CCP de 4 factores (50 U/Kg) en 10 min.

6) Si el paciente se beneficia de reposición de volumen se debe administrar plasma fresco congelado 15-20 ml/Kg.

El paciente que toma inhibidores directos de la trombina (Dabigatrán)

El dabigatrán inhibe de forma reversible la trombina y alcanza su pico plasmático entre 1,25 y 3 horas. Tiene una vida media que oscila entre 12 y 14 horas, hasta 34 horas en pacientes con insuficiencia renal. Tiene un agente específico para su reversión, el idarucizumab, que como anticuerpo monoclonal se une al dabigatrán para evitar su adhesión a la trombina.

Estrategia de reversión

1) Considerar administración de carbón activado: 50 mg. Si última ingesta >2 h.

2) Administrar Idarucizumab: 5 mg en dos dosis de 2,5 mg separadas en un lapso de 15 min y cada una de ellas administrada en 5-10 min.

2.1) Si no hay disponibilidad del anticuerpo considerar:

a) Hemodiálisis.

b) Plasma fresco congelado 15-20 ml/Kg con única repetición.

El paciente bajo tratamiento con heparinas no fraccionadas y de bajo peso molecular

Heparina no fraccionada (HNF)

Anticoagulante parenteral que inhibe indirectamente los factores Xa y IIa, y tiene una vida media de eliminación de 60 - 90 min. El 0-0,1 % de los pacientes que reciben este agente por indicaciones no neurológicas desarrollan hemorragia intracraneal. La monitorización de su efecto se realiza evaluando TTP.

Estrategia de reversión

1) Suspensión inmediata.

2) No se recomienda la reversión de dosis profiláctica subcutánea a menos que el TTP esté excesivamente prolongado.

3) Administración de protamina según tiempo de administración:

- Inmediato:

- Sulfato de protamina 1 mg por cada 100 unidades de HNF administrada (dosis máxima 50 mg).

- 30 minutos:

- Sulfato de protamina 0,5 mg por cada 100 Unidades de HNF administrada (dosis máxima 25 mg).

- Mayor a 2 horas:

- Sulfato de protamina 0,25 mg por cada 100 Unidades de HNF administrada (dosis máxima 25 mg).

3.1) Vigilar signos de anafilaxia. Velocidad de infusión de la protamina: <20 mg/min.

4) Si el TTP permanece elevado: repetir la misma estrategia, pero a 0,5 mg por cada 100 U.

5) Si han pasado 4 horas no se considera necesaria la reversión.

Heparinas de bajo peso molecular (HBPM)

Tienen una farmacocinética más predecible y mayor biodisponibilidad que la HNF. Esto se traduce en menor riesgo de trombocitopenia y un mayor perfil de seguridad, si bien su uso es controversial en pacientes con enfermedad neurológica de base ya que no se cuenta con inhibidores específicos para una completa reversión.

Estrategia de reversión

1) Suspensión inmediata de HBPM.

2) La protamina tiene un efecto anti-IIa y anti-Xa disminuido en el caso de la enoxaparina (64 % y 35 % respectivamente); sin embargo, también disminuye el factor tisular por lo que hay beneficio en su administración según el tiempo de administración:

- Menor a 8 horas:

- Sulfato de protamina 1 mg por cada 1 mg de enoxaparina administrada (dosis máxima 50 mg).

- Sulfato de protamina 1 mg por cada 100 Unidades de dalteparina administrada (dosis máxima 50 mg).

- 8 a 12 horas:

- Sulfato de protamina 0,5 mg por cada 1 mg de enoxaparina administrada (dosis máxima 25 mg).

- Sulfato de protamina 0,5 mg por cada 100 Unidades de dalteparina administrada (dosis máxima 25 mg).

- Mayor a 12 horas:

- Poca utilidad.

Si persiste sangrado amenazante para la vida o el paciente sufre insuficiencia renal, se debe considerar repetir:

- Sulfato de protamina 0,5 mg por cada 1 mg de enoxaparina administrada (dosis máxima 25 mg).

- Sulfato de protamina 0,5 mg por cada 100 Unidades de dalteparina administrada (dosis máxima 25 mg).

La reversión es innecesaria si la última dosis de HBPM se recibió hace más de 8 horas antes del inicio de la HICE. No se recomienda la reversión de dosis profilácticas.

Bibliografía

1. Sweidan AJ, Singh NK, Conovaloff JL, Bower M, Groysman LI, Shafie M, Yu W. Coagulopathy reversal in intracerebral haemorrhage. *Stroke Vasc Neurol.* 2020 Feb 20;5(1):29-33. doi: 10.1136/svn-2019-000274. PMID: 32411405; PMCID: PMC7213499.

2. van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2010 Feb;9(2):167-76. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70340-0. Epub 2010 Jan 5. PMID: 20056489.

3. Lovelock CE, Molyneux AJ, Rothwell PM; Oxford Vascular Study. Change in incidence and aetiology of intracerebral haemorrhage in Oxfordshire, UK, between 1981 and 2006: a population-based study. *Lancet Neurol.* 2007 Jun;6(6):487-93. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70107-2. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2007 Sep;6(9):757. PMID: 17509483.

4. Chan S, Hemphill JC 3rd. Critical care management of intracerebral hemorrhage. *Crit Care Clin.* 2014 Oct;30(4):699-717. doi: 10.1016/j.ccc.2014.06.003. Epub 2014 Jul 30. PMID: 25257736.

5. Youmans, Julian R, and H R. Winn. Youmans Neurological Surgery. Philadelphia, PA: Saunders, 2011.

6. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, Hill MD, Patronas N, Latour L, Warach S. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet.* 2007 Jan 27;369(9558):293-8. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60151-2. PMID: 17258669; PMCID: PMC1859855.

7. Maas MB, Nemeth AJ, Rosenberg NF, Kosteva AR, Prabhakaran S, Naidech AM. Delayed intraventricular hemorrhage is common and worsens outcomes in intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2013 Apr 2;80(14):1295-9. doi: 10.1212/WNL.0b013e31828ab2a7. Epub 2013 Mar 20.

PMID: 23516315; PMCID: PMC3656461.

8. Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, Murray GD, Gholkar A, Mitchell PM; STICH II Investigators. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet*. 2013 Aug 3;382(9890):397-408. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60986-1. Epub 2013 May 29. Erratum in: *Lancet*. 2013 Aug 3;382(9890):396. Erratum in: *Lancet*. 2021 Sep 18;398(10305):1042. PMID: 23726393; PMCID: PMC3906609.

9. Wong GK, Siu DY, Ahuja AT, King AD, Yu SC, Zhu XL, Poon WS. Comparisons of DSA and MR angiography with digital subtraction angiography in 151 patients with subacute spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Clin Neurosci*. 2010 May;17(5):601-5. doi: 10.1016/j.jocn.2009.09.022. Epub 2010 Mar 12. PMID: 20227278.

10. Anderson CS, Huang Y, Wang JG, Arima H, Neal B, Peng B, Heeley E, Skulina C, Parsons MW, Kim JS, Tao QL, Li YC, Jiang JD, Tai LW, Zhang JL, Xu E, Cheng Y, Heritier S, Morgenstern LB, Chalmers J; INTERACT Investigators. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol*. 2008 May;7(5):391-9. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70069-3. Epub 2008 Apr 7. PMID: 18396107.

11. Guha D, Macdonald RL. Perioperative Management of Anticoagulation. *Neurosurg Clin N Am*. 2017 Apr;28(2):287-295. doi: 10.1016/j.nec.2016.11.011. Epub 2017 Feb 1. PMID: 28325463.

12. Vázquez-Alonso E, et al. Guía de práctica clínica sobre tromboprofilaxis y manejo de los fármacos anticoagulantes y antiagregantes en pacientes neuroquirúrgicos y neurocríticos. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2016.

13. Frontera JA, Lewin JJ 3rd, Rabinstein AA, Aisiku IP, Alexandrov AW, Cook AM, del Zoppo GJ, Kumar MA, Peerschke EI, Stiefel MF, Teitelbaum JS, Wartenberg KE, Zerfoss CL. Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage: A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. *Neurocrit Care*. 2016 Feb;24(1):6-46. doi: 10.1007/s12028-015-0222-x. PMID: 26714677.

14. Prior A, Fiaschi P, Iaccarino C, Stefani R, Battaglini D, Balestrino A, Anania P, Prior E, Zona G. How do you manage ANTICOagulant therapy in neurosurgery? The ANTICO survey of the Italian Society of Neurosurgery (SINCH). *BMC Neurol*. 2021 Mar 3;21(1):98. doi: 10.1186/s12883-021-02126-7. PMID: 33658003; PMCID: PMC7927258.

15. Brophy GM, Human T. Pharmacotherapy Pearls for Emergency Neurological Life Support. *Neurocrit Care*. 2017 Sep;27(Suppl 1):51-73. doi: 10.1007/s12028-017-0456-x. PMID: 28913813.