

Mortalidad asociada a la presión arterial de ingreso a urgencias en pacientes con trauma encéfalo-craneano: un estudio de cohorte retrospectiva

María Juliana Pizza-Restrepo¹, Iris Tatiana Buriticá-Montoya¹, Daniela Hinestroza-Córdoba¹, Santiago Guzmán-Martínez¹, Luis Felipe Hurtado-Guerra¹, Rafael Mario-Ruiz¹, Fabián Jaimes²

RESUMEN

Introducción: en pacientes con trauma encéfalo-craneano (TEC) la presión arterial en el momento de la admisión por urgencias tiene una relevancia especial por ser la base de la presión de perfusión cerebral. El propósito de esta investigación fue estimar la asociación entre los valores de presión arterial al ingreso a urgencias y la mortalidad hospitalaria en dichos pacientes.

Métodos: cohorte retrospectiva en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de TEC admitidos al Hospital Pablo Tobón Uribe entre enero de 2012 y enero de 2014. Se hizo una regresión logística multivariable para estimar el efecto independiente de los valores de presión arterial en la mortalidad.

Resultados: en 582 pacientes la mediana de edad fue 36 años (rango intercuartílico = 25-59) y el 77,1 % (n = 449) eran hombres. La mortalidad según los valores de presión arterial sistólica al ingreso en las categorías de <100, 100-150 y >150 mm Hg fue 34,6 % (18/52), 13,3 % (56/421) y 29,4 % (32/109), respectivamente. En el análisis univariable tanto la presión menor de 100 como la mayor de 150 mm Hg se asociaron con mortalidad, pero dicha asociación perdió magnitud y significado estadístico (OR = 1,81; IC95 % = 0,94-3,48 y OR = 1,91; IC95 % = 0,86-4,54, respectivamente) al ajustar por la escala de coma de Glasgow, la saturación de oxígeno y la presencia de edema cerebral.

Conclusiones: no se demostró asociación estadísticamente significativa entre los valores de presión arterial al ingreso a urgencias y la mortalidad en los pacientes con TEC.

¹ Médico general, Fundación Universitaria San Martín, Sede Sabaneta, Colombia.

² Profesor, Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia, Unidad de Investigaciones, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín Colombia.
Correspondencia: Fabián Jaimes; fabian.jaimes@udea.edu.co

Recibido: abril 26 de 2015

Aceptado: febrero 09 de 2016

Cómo citar: Pizza-Restrepo MJ, Buriticá-Montoya IT, Hinestroza-Córdoba D, Guzmán-Martínez S, Hurtado-Guerra LF, Mario-Ruiz R, et al. Mortalidad asociada a la presión arterial de ingreso a urgencias en pacientes con trauma encéfalo-craneano: un estudio de cohorte retrospectiva. *Iatreia*. 2016 Oct-Dic;29(4):407-414. DOI 10.17533/udea.iatreia.v29n4a02.

PALABRAS CLAVE

Comorbilidades; Mortalidad; Presión arterial; Presión intracraneana; Trauma encéfalo-craneano; Urgencias

SUMMARY

Mortality and blood pressure in emergency patients with traumatic brain injury: a retrospective cohort study

Introduction: Blood pressure is of special relevance in patients with traumatic brain injury (TBI) at admission to emergency services, since it is the basis of cerebral perfusion pressure. The purpose of this research was to estimate the association between blood pressure values measured on admission and hospital mortality in patients with TBI.

Methods: Retrospective cohort study in patients older than 18 years admitted with TBI to *Hospital Pablo Tobón Uribe*, in Medellín (Colombia) between January 2012 and January 2014. A multivariate logistic regression model was performed to estimate the independent effect of blood pressure values on mortality.

Results: 582 patients with a median age of 36 years (IQR = 25-59) 77.1 % of them males (n = 449) were evaluated. Mortality according to categories of systolic blood pressure at admission (<100, 100-150 and >150 mmHg) was as follows: 34.6 % (18/52), 13.3 % (56/421) and 29.4 % (32/109), respectively. Univariate analysis showed that blood pressure less than 100 or greater than 150 mm Hg were associated with hospital mortality, but that association lost magnitude and statistical significance (OR = 1.81; 95 % CI = 0.94-3.48 and OR = 1.91; 95 % CI = 0.86-4.54, respectively) after adjustment by Glasgow coma scale, oxygen saturation and cerebral edema.

Conclusions: We did not demonstrate a statistically significant association between blood pressure values at admission to the emergency service and mortality in patients with TBI.

KEY WORDS

Blood pressure; Comorbidities; Emergency; Intracranial pressure; Mortality; Traumatic brain injury

RESUMO

Mortalidade associada a pressão arterial de entrada a urgências em doentes com trauma encéfalo-craneano: um estudo de coorte retrospectiva

Introdução: em doentes com trauma encéfalo-craneano (TEC) a pressão arterial no momento da admissão por urgências tem uma relevância especial por ser a base da pressão de perfusão cerebral. O propósito desta investigação foi estimar a associação entre os valores de pressão arterial ao ingresso a urgências e a mortalidade hospitalar em ditos doentes.

Métodos: coorte retrospectiva em doentes maiores de 18 anos com diagnóstico de TEC admitidos no Hospital Pablo Tobón Uribe entre janeiro de 2012 e janeiro de 2014. Se fez uma regressão logística multi-variável para estimar o efeito independente dos valores de pressão arterial na mortalidade.

Resultados: em 582 doentes a média de idade foi 36 anos (RIC = 25-59) e 77,1 % (n = 449) eram homens. A mortalidade segundo os valores de pressão arterial sistólica ao ingresso nas categorias de <100, 100-150 y >150 mm Hg foi 34,6 % (18/52), 13,3 % (56/421) e 29,4 % (32/109), respectivamente. Na análise univariável tanto a pressão menor de 100 como a maior de 150 mm Hg se associaram com mortalidade, mas dita associação perdeu magnitude e significado estatístico (OR = 1,81; IC95 % = 0,94-3,48 e OR = 1,91; IC95 % = 0,86-4,54, respectivamente) ao ajustar pela escala de coma de Glasgow, a saturação de oxigênio e a presença de edema cerebral.

Conclusões: não se demonstrou associação estatisticamente significativa entre os valores de pressão arterial ao ingresso a urgências e a mortalidade nos doentes com TEC.

PALAVRAS CHAVE

Comorbilidades; Mortalidade; Pressão Arterial; Pressão Intracraniana; Trauma Encéfalo-Craneano; Urgências

INTRODUCCIÓN

El trauma encéfalo-craneano (TEC) es un problema de salud pública en todo el mundo. Cada año, solo en el Reino Unido, 1.500 de cada 100.000 habitantes son

atendidos por TEC en departamentos de urgencias; 225 a 300 son hospitalizados, 10 a 15 son admitidos a las unidades de neurocirugía y 6 a 10 mueren por esa causa (1). Aunque su incidencia está disminuyendo en la mayoría de los países occidentales, según algunas estimaciones el TEC grave será la tercera causa más común de muerte y discapacidad en el mundo en el año 2020.

En el TEC se produce un daño a la barrera hematoencefálica (BHE) y, secundario a esto, hay un aumento del flujo sanguíneo cerebral (FSC) y se produce un edema vasogénico. El FSC depende de la presión de perfusión cerebral (PPC), que está determinada por la presión arterial media (PAM) y la presión intracraneal (PIC); por tanto, cambios mínimos en cualquiera de estos parámetros pueden desencadenar alteraciones en la autorregulación del FSC y tener grandes repercusiones en el estado del paciente (1). Existen muchos factores que contribuyen a un desenlace adverso en esta población; entre ellos la hipoxia, la hipercapnia, la hipovolemia, la hipotensión arterial, la hipotermia, la coagulopatía y el aumento de la PIC (1-3).

Sin embargo, aunque existen estudios que han confirmado la hipotensión, el estado de oxigenación y la escala de coma de Glasgow como predictores independientes de mortalidad en pacientes con TEC (4), no se han determinado con exactitud las cifras o el valor de presión arterial que identifican a la población de más riesgo; y dada la hemodinámica del FSC, es posible que exista asociación entre la mortalidad y las cifras de presión elevadas en el momento de la atención hospitalaria inicial del TEC.

El propósito de la presente investigación fue estimar la asociación entre los valores de presión arterial, medidos al ingreso a la institución, y el pronóstico en términos de mortalidad hospitalaria en pacientes admitidos por TEC a un hospital representativo del cuarto nivel de atención de la ciudad de Medellín.

MÉTODOS

Diseño de la investigación y selección de pacientes

Estudio de cohorte retrospectiva con datos primarios tomados de las historias clínicas de pacientes

mayores de 18 años con diagnóstico de TEC (códigos de la clasificación internacional de enfermedades CIE-10 del S060 al S069), que ingresaron al Hospital Pablo Tobón Uribe entre enero de 2012 y diciembre de 2013. Se excluyeron las historias sin registro de la presión arterial de ingreso o del estado vital al egreso hospitalario, al igual que la segunda hospitalización en los casos de pacientes que repitieron el episodio de TEC. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación de la institución, y se consideró exento del consentimiento informado por emplear métodos documentales retrospectivos que no afectan la seguridad ni la confidencialidad de los participantes.

Recolección de datos y seguimiento

Los coinvestigadores recolectaron directamente de las historias clínicas electrónicas, en un formulario diseñado específicamente para la investigación, las siguientes variables: sexo, edad, fechas de ingreso a la institución y de egreso, estado vital al alta hospitalaria, antecedentes de hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) u otra comorbilidad; también los primeros valores registrados en urgencias de los siguientes hallazgos al examen físico: presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno y escala de coma de Glasgow; hallazgos en la tomografía cerebral clasificados como presencia de hemorragia (hematoma subdural, hematoma epidural, hemorragia intraparenquimatoosa o subaracnoidea), edema cerebral o daño axonal difuso; y la necesidad de craneotomía en la misma hospitalización.

Análisis de datos

Se aplicó estadística descriptiva básica para todas las variables, con medias y desviaciones estándar (DS), medianas (Me) y rangos intercuartílicos (RI) o proporciones, según el tipo de variables. Se exploró la asociación entre cada una de las variables independientes (edad, sexo, signos vitales, saturación de oxígeno, escala de coma de Glasgow, hallazgos en la tomografía y necesidad de craneotomía) y el estado vital al alta por medio de un análisis de regresión logística simple, considerando la magnitud de la

asociación (el riesgo relativo indirecto, OR por su denominación en inglés) y su significado estadístico, con un intervalo de confianza del 95 %. Posteriormente se exploró la asociación entre las variables independientes y la variable de exposición, presión arterial al ingreso a urgencias, por medio de diversas estadísticas paramétricas y no paramétricas según el tipo de comparaciones. Para cumplir con la definición de una variable de confusión, dicha variable debe estar causalmente relacionada con el desenlace de muerte hospitalaria y además asociada de manera significativa con los valores iniciales de presión arterial. Para la hipótesis principal de asociación entre presión arterial y mortalidad hospitalaria se exploraron diferentes medidas de la variable de exposición: presión arterial sistólica, presión arterial media (presión arterial sistólica + 2 x presión arterial diastólica/3), índice de choque (frecuencia cardíaca/presión arterial sistólica) y presión de pulso (presión arterial sistólica - presión arterial diastólica); y también se exploraron diversos modelos lineales y no lineales con respecto a la mortalidad. Todas las medidas continuas de presión arterial se analizaron por medio de una regresión local ajustada (*locally weighted regression*) en un diagrama de dispersión contra el desenlace del *log odds (logit)* de mortalidad, con el fin de explorar linealidad y/o potenciales puntos de corte para dichas variables continuas (5). Este análisis exploratorio previo permitió concluir que la mejor representación de la variable de exposición fue la medición de la presión arterial sistólica al ingreso a urgencias, clasificada con base en las siguientes categorías: < 100, entre 100 y 150 y > 150 mm Hg. Con base en lo anterior, se creó una variable indicadora (*dummy*) con estas tres categorías y se consideró como grupo de referencia el de pacientes con valores de 100 a 150 mm Hg. Esta variable indicadora, junto con las que cumplieron los criterios para factores de confusión, se incluyeron en un modelo de regresión logística múltiple para obtener el valor ajustado de la asociación entre presión arterial al ingreso a urgencias y muerte en pacientes con TEC. No se consideraron términos de interacción y se descartó la presencia de multicolinealidad por medio de un factor de inflación de la varianza (VIF) inferior a 1 para todas

las variables. Los resultados se presentan como OR con sus respectivos intervalos de confianza del 95 %.

RESULTADOS

Se obtuvieron 605 registros de historias clínicas del período de estudio, de los cuales se excluyeron 23 por duplicación (n = 13) o por información incompleta o inexistente acerca de los valores de presión arterial al ingreso a urgencias (n = 10). Todos los anteriores registros excluidos correspondieron a pacientes vivos al egreso del hospital. En total se evaluaron 582 pacientes con TEC mayores de 18 años hospitalizados en el Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU) entre enero de 2012 y diciembre de 2013. La mediana de edad fue de 36 años (RI = 25-59), el 77,1 % (n = 449) eran de sexo masculino, la mediana de la presión arterial sistólica (PAS) fue de 128 mm Hg (RI = 113-145), la mediana de la presión arterial diastólica (PAD) fue de 75 mm Hg (RI = 65-84) y la mediana de la presión arterial media (PAM) fue de 93 (RI = 83-102,6). Según la escala de coma de Glasgow, 31 % (n = 180) de los pacientes presentaron TEC grave, 12 % (n = 71) TEC moderado y 57 % (n = 331) TEC leve. El 18,2 % (n = 106) de los pacientes evaluados fallecieron en el hospital y al 96,9 % se les hizo una TAC de cráneo, cuyo hallazgo más frecuente fue la hemorragia subaracnoidea (44,5 %; n = 251). Las principales características de la cohorte, en general y por subgrupos de presión arterial, se presentan en la tabla 1. Las otras comorbilidades, presentes en 114 pacientes (19,6 %), se muestran en la figura 1.

Aunque en el análisis univariable tanto la presión sistólica menor de 100 (OR = 3,56; IC95 % = 1,81-6,5) como la presión sistólica mayor de 150 mm Hg (OR = 2,7; IC95 % = 1,64- 4,46) se asociaron con mayor mortalidad hospitalaria, comparadas con el grupo de pacientes con presión normal, dicha asociación pierde magnitud y significado estadístico (OR = 1,81; IC95 % = 0,94-3,48 y OR = 1,91; IC95 % = 0,86-4,54, respectivamente) al ajustar por las variables que cumplen el criterio para factores de confusión: la escala de coma de Glasgow, la saturación de oxígeno y la presencia de edema cerebral (tabla 2).

**Tabla 1. Características clínicas generales y por grupos de presión arterial.
Pacientes hospitalizados por TEC en el HPTU, enero de 2012 a diciembre de 2013**

Características clínicas	Total n = 582	PAS		
		< 100 mm Hg n = 52	100 - 150 mm Hg n = 421	> 150 mm Hg n = 109
Sexo masculino n (%)	449 (77,1)	42 (80,7)	320 (76,0)	87 (75,2)
Edad mediana (RI)	36 (25-59)	33,5 (23-52)	34 (25-56)	55 (30-74)
Antecedente de HTA	92	2	46	44
Antecedente de EPOC	7	0	7	5
PAD mediana (RI)	75 (65-84)	50 (43-60)	74 (68-80)	89 (78-100)
PAM mediana (RI)	93 (83-102,6)	63 (55-70)	91 (83-97)	116 (108-126)
FC mediana (RI)	85 (75-97)	80 (55-120)	85 (76-98)	84 (70-96)
FR mediana (RI)	18 (16-19)	16 (12-20)	18 (16-19)	18 (16-19)
SO ₂ mediana (RI)	96 (94-98)	92 (85-96)	96 (94-98)	96 (94-98)
GLASGOW mediana (RI)	14 (8-15)	8,5 (4-14)	14 (8-15)	11 (5,5-15)
Hallazgos de la tomografía cerebral (n = 564)				
Hematoma subdural n (%)	157 (27,8)	10 (19,2)	108 (25,6)	39 (35,7)
Hematoma epidural n (%)	104 (18,4)	6 (11,5)	83 (19,7)	15 (13,8)
Hemorragia intraparenquimatoso n (%)	178 (31,6)	16 (30,7)	123 (29,2)	39 (35,7)
Hemorragia subaracnoidea n (%)	251 (44,5)	22 (42,3)	170 (40,3)	59 (54,1)
Edema cerebral n (%)	155 (27,5)	11 (21,1)	93 (22)	51 (46,7)
Daño axonal difuso n (%)	14 (2,5)	1 (1,9)	8 (1,9)	5 (4,5)
Necesidad de craneotomía n (%)	69 (12,2)	0	54 (12,8)	15 (13,8)
Muerte n (%)	106 (18,2)	18 (34,6)	56 (13,3)	32 (29,3)

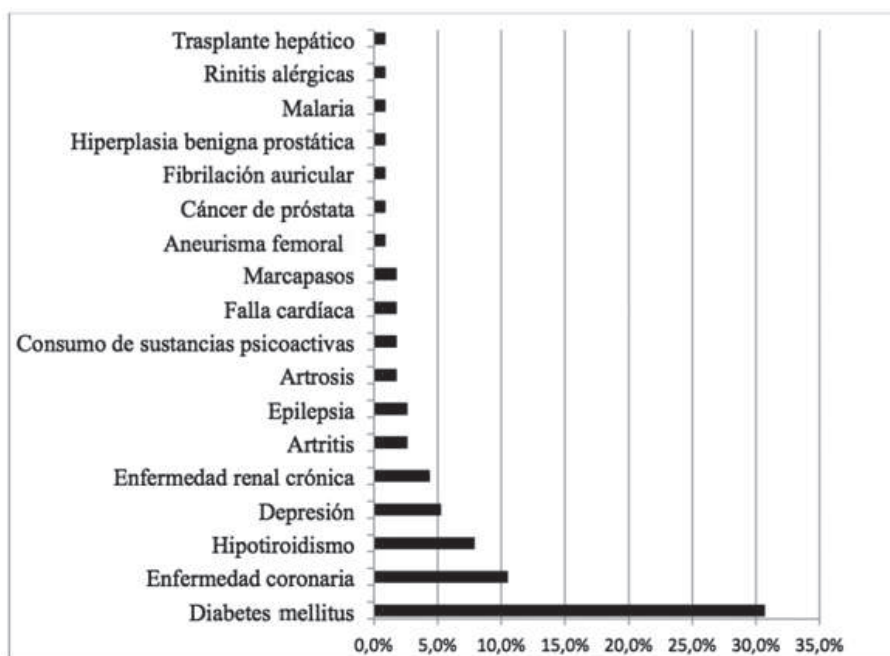


Figura 1. Otras comorbidades en pacientes hospitalizados por TEC en el HPTU, enero de 2012 a diciembre de 2013

Tabla 2. Análisis univariable y multivariable de la presión arterial sistólica como factor de riesgo para muerte hospitalaria en pacientes con TEC. HTPU, enero de 2012 a diciembre de 2013

Variable	Análisis univariable OR (IC95 %)	Análisis multivariable OR (IC95 %)
PAS > 100 ≤ 150 mm Hg	1 (referencia)	1 (referencia)
PAS > 150 mm Hg	2,7 (1,64-4,46)	1,81 (0,94-3,48)
PAS < 100 mm Hg	3,56 (1,81-6,5)	1,91 (0,86; 4,54)
Edad (por cada año)	1 (1-1,01)*	-
Saturación de oxígeno (en porcentaje)	0,94 (0,91-0,97)	0,95 (0,9-0,98)
Escala de Glasgow (cada punto)	0,68 (0,63-0,73)	0,7 (0,65-0,75)
Hematoma subdural	3,32 (2,08-5,01)*	-
Hematoma epidural	0,78 (0,44-1,40)*	-
Hemorragia intraparenquimatosa	2,42 (1,57-3,73)*	-
Hemorragia subaracnoidea	4,35 (2,75-6,90)*	-
Edema cerebral	4,96 (3,18-7,73)	2,2 (1,25-3,87)

*No asociada con la variable de exposición

Los datos se presentan como medianas (Me) con rango intercuartílico (RI), o como valores absolutos y proporciones (%). PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PAM: presión arterial media, FC: frecuencia cardíaca, Fr: frecuencia respiratoria, SO₂: saturación arterial de oxígeno.

DISCUSIÓN

Se propone que en 2020 el TEC grave será la tercera causa más común de muerte y discapacidad a nivel mundial (6). En Estados Unidos se hospitaliza al menos al 20 % de los pacientes con TEC, y la mortalidad es de aproximadamente 52.000 pacientes por año (7). En el mundo los accidentes de tránsito representan el 58 % del total de las muertes por TEC (6). En Colombia la frecuencia global del TEC en los servicios de urgencias llega al 70 % (8).

El pronóstico del TEC está determinado por factores modificables y no modificables; entre los últimos están el mecanismo del trauma, la edad y el sexo, y como modificables, la hipotensión y la hipotermia (9) en los que el personal de la salud tiene el potencial de intervenir para evitar los desenlaces negativos para el paciente.

Teniendo en cuenta que la lesión secundaria es la principal causa prevenible de desenlaces neurológicos negativos, cualquier daño adicional que produzca hipoperfusión e isquemia se traduce en extensión del tejido no viable. Según la evidencia actual, la recomendación general es mantener una presión sistólica mayor de 90 mm Hg (10), pero no se ha establecido un límite superior ni se ha determinado una asociación específica entre los valores iniciales de la presión arterial y el desenlace clínico, aspectos que serían de gran utilidad en la práctica médica. En nuestro estudio, a pesar de encontrar en el análisis univariado un mayor riesgo de muerte en los pacientes con valores extremos de presión sistólica (menor de 100 y mayor de 150 mm Hg), dicha asociación no se mantuvo ni en magnitud ni en significado estadístico al ajustar por otros factores determinantes de muerte en TEC como los valores de saturación de oxígeno, la escala de coma de Glasgow y la presencia de edema cerebral en la tomografía.

Un estudio multicéntrico de cohorte retrospectiva, llevado a cabo por Fuller y colaboradores (11) en diferentes hospitales de Europa con un total de 5057 pacientes, mostró asociación entre PAS menor de 120 mm Hg y aumento en la mortalidad, sin confirmar una relación similar entre valores elevados de PAS y la mortalidad. En el estudio de Saadat y colaboradores (12) en 8 ciudades de Irán con una muestra de 2274 pacientes durante un período de 5 años, encontraron que pacientes con PAS mayor de 135 y menor de 90 tuvieron un pronóstico peor y la PAD menor de 50 se

asoció con altas tasas de muerte. Brenner y colaboradores (13) plantearon que los signos vitales, específicamente la presión arterial, pueden ser manipulados para maximizar la perfusión y optimizar la recuperación de la lesión cerebral traumática. Efectuaron un estudio prospectivo en 60 pacientes con la posibilidad de monitorizar cada 6 segundos la PAS y la duración de los períodos en los que esta se encontraba por encima o por debajo de los umbrales definidos como menor de 90 mm Hg, menor de 100 mm Hg, menor de 110 mm Hg y menor de 120 mm Hg, y encontraron que el mayor porcentaje de tiempo con PAS menor de 110 y menor de 120 fue predictor de mortalidad a las 12 y 48 horas. Utomo y colaboradores (14) tuvieron hallazgos similares en un estudio llevado a cabo en Australia, en el cual se evidenció que tener una presión arterial sistólica al ingreso entre 101 y 175 mm Hg se asociaba con una disminución significativa del riesgo de muerte, de 7 pacientes que tenían presión arterial sistólica menor de 100 mm Hg solo uno sobrevivió. En un estudio realizado en los centros de traumatología de Los Ángeles en el 2011 con 14 382 pacientes, Ley y colaboradores (15) mostraron asociación entre la PAS mayor de 160 mm Hg, la mortalidad y el incremento en el riesgo de padecer neumonía, partiendo de la hipótesis de un mal control del estado hiperadrenérgico como desencadenante de esos desenlaces adversos.

Los estudios anteriormente descritos cumplen características metodológicas similares a los de la actual investigación: en su mayoría son de cohorte retrospectiva con datos primarios tomados de las historias clínicas, pero con una diferencia fundamental en cuanto al tamaño de la muestra. Es probable que por esta limitación de poder estadístico en nuestra investigación, los hallazgos de mayor mortalidad en los extremos de alta y baja PAS no se hayan mantenido luego del análisis multivariable. Así mismo, dado que se trata de una cohorte histórica, es necesario tener en cuenta las limitaciones inherentes a la medición de las variables incluidas en el instrumento, pero dependientes de su registro en la historia clínica. Además, es probable que ciertas comorbilidades como la hipertensión arterial y la EPOC influyan de manera diferencial sobre la calidad de las mediciones y la estimación real de las cifras de presión arterial y de saturación de oxígeno en el momento de la atención por urgencias.

CONCLUSIÓN

En esta cohorte de pacientes con TEC atendidos por urgencias en una institución de referencia en trauma, ni la presión sistólica menor de 100 mm Hg ni la mayor de 150 mm Hg se asociaron de manera estadísticamente significativa con mayor mortalidad hospitalaria. Fue constante, en cambio, la asociación de la escala de coma de Glasgow, la saturación de oxígeno y la presencia de edema cerebral con un peor pronóstico en estos pacientes. Es probable que la diferencia con el resultado de otros estudios se explique por la falta de poder para encontrar asociación estadística en la actual investigación, aunque no es posible descartar diferencias en el perfil de la población de estudio o en la calidad y oportunidad de la atención que se brindada a estos pacientes. Es necesario hacer un estudio prospectivo con mayor tamaño de muestra con el fin de corroborar estos hallazgos.

CONFLICTOS DE INTERESES

Ninguno que declarar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Koliás AG, Guilfoyle MR, Helmy A, Allanson J, Hutchinson PJ. Traumatic brain injury in adults. *Pract Neurol*. 2013;13(4):228-35.
2. Henzler D, Cooper DJ, Tremayne AB, Rossaint R, Higgins A. Early modifiable factors associated with fatal outcome in patients with severe traumatic brain injury: a case control study. *Crit Care Med*. 2007;35(4):1027-31.
3. Marmarou A, Maset AL, Ward JD, Choi S, Brooks D, Lutz HA, et al. Contribution of CSF and vascular factors to elevation of ICP in severely head-injured patients. *J Neurosurg*. 1987;66(6):883-90.
4. Chan KH, Miller JD, Dearden NM, Andrews PJ, Midgley S. The effect of changes in cerebral perfusion pressure upon middle cerebral artery blood flow velocity and jugular bulb venous oxygen saturation after severe brain injury. *J Neurosurg*. 1992;77(1):55-61.
5. Cleveland W. Robust locally weighted regression and smoothing scatterplots. *J Am Stat Assoc*. 1979 Dec; 74(368): 829-36.
6. Tolia C. Initial Evaluation and Management of CNS Injury. [Internet]. [consultado 2015 Jun 15]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/434261-overview>.
7. Cremer OL, van Dijk GW, Amelink GJ, de Smet AM, Moons KG, Kalkman CJ. Cerebral hemodynamic responses to blood pressure manipulation in severely head-injured patients in the presence or absence of intracranial hypertension. *Anesth Analg*. 2004;99(4):1211-7, table of contents.
8. Guzmán F. Fisiopatología del trauma craneoencefálico. *Colombia Médica*. 2008 Jul; 39 (3): 78-84.
9. Stenberg M, Koskinen LO, Levi R, Stalnacke BM. Severe traumatic brain injuries in Northern Sweden: a prospective 2-year study. *J Rehabil Med*. 2013;45(8):792-800.
10. Heegaard W, Biros M. Head Trauma. In: Marx, Hockberger, Walls, eds. *Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice* 8th edition. Elsevier, Philadelphia, PA 2013.
11. Fuller G, Hasler RM, Mealing N, Lawrence T, Woodford M, Juni P, et al. The association between admission systolic blood pressure and mortality in significant traumatic brain injury: a multi-centre cohort study. *Injury*. 2014;45(3):612-7.
12. Saadat S, Akbari H, Khorramirouz R, Mofid R, Rahimi-Movaghar V. Determinants of mortality in patients with traumatic brain injury. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2012;18(3):219-24.
13. Brenner M, Stein DM, Hu PF, Aarabi B, Sheth K, Scalea TM. Traditional systolic blood pressure targets underestimate hypotension-induced secondary brain injury. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;72(5): 1135-9.
14. Utomo WK, Gabbe BJ, Simpson PM, Cameron PA. Predictors of in-hospital mortality and 6-month functional outcomes in older adults after moderate to severe traumatic brain injury. *Injury*. 2009;40(9):973-7.
15. Ley EJ, Singer MB, Clond MA, Gangi A, Mirocha J, Bukur M, et al. Elevated admission systolic blood pressure after blunt trauma predicts delayed pneumonia and mortality. *J Trauma*. 2011;71(6): 1689-93.