



**“IMPACTO DE LA DEXMEDETOMIDINA SOBRE LA MORBIMORTALIDAD  
EN PACIENTES SOMETIDOS A CLIPAJE DE ANEURISMA”**

*Tesis de posgrado para obtener título de:*

**NEUROANESTESIOLOGÍA**

PRESENTA:

**BERENICE GARCIA ORDAZ**

ASESORES:

**DR. ALEJANDRO GUTIERREZ GUTIERREZ**  
*MEDICO ADSCRITO DEPTO. NEUROANESTESIOLOGIA*

**Q.F.B. MARIA DE LOS ANGELES FERNANDEZ A.**  
*JEFA DEL LABORATORIO DE HORMONAS INNN*

**Q.F.B. ROLANDO CARRISOZA GAITAN**  
*ASESOR METODOLOGICO*

**T.S.U.B. JAVIER ARTURO ALANIZ CARRALES**

MARZO 2011



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIROGIA  
NEUROANESTESIOLOGIA

---



---

**RICARDO COLIN PIANA**  
*DIRECTOR DE ENSEÑANZA*

---

**MIRNA GONZALEZ VILLAVELAZQUEZ**  
*PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROANESTESIOLOGIA*

---

**ALEJANDRO GUTIERREZ GUTIERREZ**  
*MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROANESTESIOLOGIA*

---

**Q.F.B. MARIA DE LOS ANGELES FERNANDEZ A.**  
*JEFA DEL LABORATORIO DE HORMONAS*



## DEDICATORIAS

Durante estos escasos dos años de lucha constante, de gratas vivencias, de momentos de éxitos y también de angustias y desesperanza para poder cumplir mis objetivos y así poder alcanzar uno de mis mas grandes anhelos, culminar mi subespecialidad, los deseos de superarme y de lograr mi meta eran tan grandes que logre vencer todos los obstáculos y es por ello que debo dedicar este triunfo a quienes en todo momento me llenaron de amor y apoyo, y por sobre todo me brindaron su amistad:

**A Dios** por iluminarme el camino a seguir y que siempre está conmigo en los buenos y sobre todo en los malos momentos.

**A mis padres:** Salvador y Ernesta por estar siempre a mi lado, por su apoyo incondicional, por su amor, por su ejemplo de trabajo y constancia, por ayudarme a alcanzar este sueño anhelado.. Se los dedico a ustedes.

**A mis hermanos:** Victor Hugo y Martha Nadxíee Lli, por su apoyo incondicional.. Este triunfo lo comparto con ustedes.

**A mis grandes amigos;** Carmen Chávez, Pedro Esquivel, Ivonne Flores, Martha Gómez, Alma Gress, Víctor Manuel Hdez. Barrón, Anallely López, Marcela Osuna e Iván Silva; a ti Alejandro López, Iván Rojas, Mónica Ríos y Luis Maldonado (donde quiera que estén) y que han sido más que una familia para mí, con los cuales he compartido tantos momentos, siempre estarán en mi corazón y se, que sin su apoyo y compañía estos dos años no hubiesen sido lo mismo.

**Al INNN:** por la enseñanza, por la oportunidad brindada, GRACIAS.

**A mis profesores:**

*Dr. Díaz, Dra. Carmen Glez., Dra. Mirna Glez., Dr. Alejandro Gtz., Dr. Eduardo Hdez., Dr. Luis Igartua, Dr. José Jaramillo, Dra. Luisa Manrique, Dr. Alejandro Obregón, Dra. Arely Osorio, Dr. Néstor Sosa.*

Por su ejemplo, por su enseñanza, por sus consejos, quienes me brindaron el apoyo necesario para alcanzar mis metas y sueños... Les doy gracias; hoy puedo decir que soy una persona diferente a la que llego al INNN hace dos años... **GRACIAS A TODOS USTEDES.**

**A todos los enfermeros (as), mantenimiento, limpieza:** Gracias por su apoyo.

**A mi guía:** y no espiritual...Arturo Rosales Olivares: que siempre me ha apoyado, por su amistad, por sus consejos, le doy las gracias, es una parte muy importante de este logro.



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGIA  
NEUROANESTESIOLOGIA

---

**A la QFB Ángeles Fernández:** por la confianza y amistad brindada, sin su apoyo este proyecto no hubiera sido posible.

**A Arturo Alaniz:** por su amistad y apoyo en este proyecto.

**A Rolando Carrisoza:** por tu amistad, y labor brindada a este trabajo, sin tí no hubiera sido posible.

**A ti Eduardo:** por tu compañía, por estar siempre a mi lado dándome ánimos; por nosotros...  
**Esto es para ti.**

Y definitivamente debo dedicar mi tesis:

**A TODOS AQUELLOS QUE ESTUVIERON, A LOS QUE ESTAN Y CONTINUAN A MI LADO.**

**A TODOS AQUELLOS QUE NO ESTUVIERON MIS BENDICIONES.**

**Y A LOS QUE YA NO ESTAN SIEMPRE TENDRAN UN ESPACIO EN MI CORAZON.**



## AGRADECIMIENTOS

---

Son tantas personas a las cuales debo dar un reconocimiento, a todos aquellos que contribuyeron de alguna forma en la culminación de este proyecto.

A Dios...

Sin duda a mi familia, por su apoyo, por darme la estabilidad emocional y económica, para poder llegar hasta este logro, que definitivamente no hubiese podido ser realidad sin ustedes... GRACIAS

A mis compañeros de trabajo y sin duda mis amigos, con quienes he compartido largas horas del día, por su compañía y amistad, a todos mis amigos pasados y presentes; pasados por ayudarme a crecer y madurar como persona y presentes por estar siempre conmigo apoyándome en todo las circunstancias posibles.

A Rolando por su tiempo, paciencia y dedicación, por su orientación ya que sin tu ayuda esto no hubiera finalizado. Fuiste mi apoyo durante este agradable y difícil periodo académico. Que ahora es una realidad

Al doctor Gutiérrez por su apoyo, por su paciencia y por creer en este proyecto... GRACIAS.

Sin hacer de ellos una simple lista, a todos mis profesores, maestros, y a todos aquellos a quienes les aprendí, les hago mención y doy un particular agradecimiento ya que sin su guía, apoyo y orientación no sería lo que soy.

A todos aquellos, que han quedado en los recintos más escondidos de mi memoria, pero que fueron partícipes en cincelarme, GRACIAS.



## INDICE

	PAGINAS
Dedicatorias	i
Agradecimientos	iii
Resumen	1
Antecedentes	
▪ Aneurismas intracraneales	2
▪ Dexmedetomidina	13
▪ Biomarcadores	30
▪ S-100 B	33
Justificación	50
Planteamiento del problema	52
Hipótesis	53
Objetivos	54
Materiales	55
Metodología	56
▪ Selección de pacientes	57
▪ Evaluación pre anestésica	58
▪ Variables	59
▪ Técnica anestésica empleada	64
Análisis estadístico	65
Resultados	67
Discusión	85
Limitantes del estudio	88
Conclusiones	89
Anexos	90
Referencias	93



## RESUMEN

A pesar de enormes esfuerzos científicos que se han realizado para mejorar los resultados de los pacientes que sufren una HSA, la tasa de resultados fatales o con discapacidades graves sigue siendo elevada; no difiriendo de las estadísticas internacionales en el INNN en el año 2009 se realizaron 95 clipajes de aneurisma y en una evaluación de 583 pacientes clipados en este instituto no cambiaron ya que la mortalidad a 30 días fue del 45% y el 10% de los pacientes cursan con un déficit neurológico severo posterior al evento vascular. Todo esto atribuido al daño cerebral causado por la hemorragia y por todas aquellas complicaciones secundarias dadas al evento (clipaje quirúrgico, pequeñas áreas de infarto debido a la espátula, el vasoespasmo debido a manipulación directa, vasoespasmo generalizado, hidrocefalia, etc.).

Pacientes con HSA presentan aumento de las catecolaminas circulantes y secreción masiva de simpaticolíticos los cuales se ha demostrado que contribuyen al vasoespasmo cerebral, por lo que el uso de medicamentos que bloqueen este efecto puede tener un efecto protector. Existen varios estudios donde reportan que la dexmedetomidina mejora la supervivencia neuronal y la isquemia cerebral focal en ratas, aunque el mecanismo exacto de la neuroprotección aun no es claro, aunque se cree que el efecto es gracias a la reducción de la necrosis dado posiblemente por la disminución de tono simpático y por la inhibición del incremento de Bax (proapoptótica), así como aumenta las concentraciones de Bcl-2 y Mdm-2 (antiapoptóticas), así como reducción en la concentración de caspasa-3, atenuación de la expresión del FAK fosforilado y de la PP2 tirosina quinasa Src lo que induce un incremento en la supervivencia celular.

Las propiedades neuroprotectores de la dexmedetomidina son a través de la activación de la cascada de señalización intracelular, mientras que su efecto indirecto es a través de una reducción en la liberación de glutamato y de las catecolaminas. Y dadas sus propiedades farmacológicas y que no existe en la literatura médica referente al uso de dexmedetomidina en pacientes con clipaje de aneurisma y perfusión de dexmedetomidina fue lo que motivo la realización de este estudio. Ya que la respuesta al estrés quirúrgico ante un estímulo nociceptivo intenso se caracteriza por un incremento en la secreción de hormonas hipofisarias y la activación del sistema simpático. Por lo que se optan por el desarrollo de diferentes técnicas anestésicas y farmacológicas, incluidos los anestésicos locales, narcóticos y antihipertensivos así como el grado de profundidad anestésica para paliar este efecto, existen marcadores neuroendocrinos ante este estrés quirúrgico que se presentan con una liberación rápida de la hormona corticotropina, los niveles de glucocorticoides (Cortisol), la liberación de NA, lo cual aumenta la producción de glucosa en el hígado, NA y de glucagón, hay también disminución de la insulina (mediado por la prolactina), por lo que no habiendo estudios que evalúen el efecto de la dexmedetomidina en las concentraciones de hormonas de estrés quirúrgico y S-100 B nos propusimos evaluar la morbimortalidad y el comportamiento de las hormonas en estos pacientes.

**CONCLUSIONES:** No hay diferencias estadísticamente significativas en la evaluación de las escalas de discapacidad y dependencia física y en la mortalidad entre los grupos, sin embargo si la hay con respecto a los días de estancia intrahospitalaria lo que indica indirectamente mejoría clínica en los pacientes del grupo A (dexmedetomidina). El análisis del comportamiento de las variables cardíacas (PAS, PAD, PAM y FC) en los dos grupos no mostraron diferencias estadísticamente significativas, sin embargo mostramos mayor variabilidad el grupo B, mientras que el grupo A se incrementó la FC. El infarto cerebral como complicación del vasoespasmo documentado se presenta en el 60% de los pacientes del grupo A. El análisis del comportamiento de los niveles hormonales (Cortisol, Prolactina e Insulina) y la proteína S-100B mostraron: Grupo A: disminución del Cortisol, prolactina y aumento significativo a las 24 h posteriores al clipaje de Insulina y S-100 B Grupo B: aumento del Cortisol, S-100 B y disminución de la prolactina e insulina





## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

---

Se desconoce el impacto de la dexmedetomidina en la morbimortalidad y su relación con las concentraciones de Cortisol, Prolactina, Insulina y la proteína S-100 B; en los pacientes sometidos a clipaje de aneurisma.



## ANTECEDENTES

### ANEURISMAS INTRACRANEALES

Los aneurismas cerebrales saculares, son abultamientos anormales focales de las arterias cerebrales, los cuales tienen una alta tasa de morbi – mortalidad. <sup>(16) (8)</sup>

#### EPIDEMIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

La hemorragia subaracnoidea (HSA) secundaria a ruptura de aneurismas intracraneales es una de las enfermedades más devastadoras, para el tratamiento en neurocirugía con una elevada morbilidad y mortalidad. El éxito en el manejo de los pacientes con HSA implica la realización de trabajo en equipo entre neurocirujanos, neurólogos, neuroradiólogos, neuroanestesiólogos, intensivistas y enfermeras. Los aneurismas intracraneales son lesiones comunes, los estudios de autopsias indican una prevalencia de 1 – 5 % en adultos. <sup>(16) (8) (32)</sup>

Afortunadamente la mayoría de los aneurismas son pequeños, se ha estimado que el 50 – 80% de todos los aneurismas no sufren ruptura durante la vida. <sup>(16)</sup>

La hemorragia subaracnoidea es una enfermedad cerebrovascular con una alta tasa de mortalidad que causa una discapacidad severa. <sup>(35) (8)</sup>

En general los aneurismas intracraneales son considerados lesiones esporádicas adquiridas, aunque se han descrito una forma familiar (autosómica dominante), se ha asociado en un 5 – 40% de los pacientes con enfermedad renal poliquística presentan un aneurisma intracraneal, mientras que del 10 – 30% presenta aneurismas múltiples, displasia fibromuscular, Síndrome de Marfan, Síndrome de Ehlers – Danlos tipo IV y malformaciones arteriovenosas cerebrales. <sup>(16) (38) (8) (32)</sup>

La detección de aneurismas intracraneales a través de resonancia magnética y la angiografía está indicada en personas que tienen dos familiares directos con historia de aneurisma intracraneal, y para todos los pacientes con enfermedad poliquística renal. <sup>(16) (8)</sup>

#### INCIDENCIA

La incidencia estimada de la HSA por ruptura aneurismática intracraneal en E.U. es de 1 caso por cada 10 000 personas, anualmente se presentan 27 000 casos nuevos de HSA. Es 2:1 veces más común en mujeres respecto a los hombres. Con una incidencia máxima a los 55 – 60 años de edad. <sup>(16) (77) (8) (32)</sup>

En las poblaciones occidentales, la incidencia de HSA es la 4 – 19 por 100 000/ año. Más de 11 400 personas al año son diagnosticados con HSA en Alemania. <sup>(33) (15) (8)</sup>

Debido a la baja incidencia de hemorragia subaracnoidea, es que ha sido difícil identificar factores de riesgo en estudios prospectivos. Hay cierta evidencia en que los estilos de vida pueden ser de importancia, pero la mayoría de los estudios han recogido la información sobre posibles factores de



riesgo después de la hemorragia subaracnoidea, y estos estudios son por lo tanto propensos al sesgo en la selección e información. Se ha demostrado que la hipertensión y el tabaquismo sean factores que aumenten el riesgo de hemorragia subaracnoidea.<sup>(83) (54) (79) (8) (91)</sup>

También se ha sugerido que el consumo elevado de alcohol puede aumentar el riesgo, mientras que la hipercolesterolemia se ha asociado con reducción del riesgo.<sup>(84) (8)</sup>

En un estudio en Noruega prospectivo donde se dio seguimiento de 22 años a una población se concluye que la presión arterial sistólica y diastólica se asocia con hemorragia subaracnoidea aneurismática y se produce un aumento sustancial en aquellos pacientes con tabaquismo. Así mismo sugirió que el consumo excesivo de café se asocio con mayor riesgo de hemorragia subaracnoidea, mientras que los pacientes con sobrepeso tenían un riesgo reducido de HSA secundario a ruptura aneurismática.<sup>(86)</sup>

Los riesgos para la HSA incluyen el uso excesivo del alcohol, tabaquismo, HAS y posiblemente el uso de anticonceptivos orales así como la hiperclorémia, aunque la hipertensión arterial no es un factor de riesgo independiente para la HSA, ya que el primer estudio sobre esta asociación ha sido confirmado de forma prospectiva, de acuerdo con el análisis multivariable; la hipertensión no es un factor de riesgo independiente para HSA.<sup>(39) (54) (20) (91)</sup>

Los factores que más contribuyeron a la variación en los resultados, en orden decreciente de importancia, es el infarto cerebral, déficit neurológico, edad, temperatura, hemorragia intraventricular, vasoespasmo, hematoma intracerebral y la historia de la hipertensión arterial. Aunque la mayoría de estos factores pronósticos para el resultado de los pacientes con HSA ya están presentes a su admisión y no son modificables. Por lo que la contribución sustancial al resultado clínico de los pacientes se realiza en base a los factores que se desarrollan después de la admisión y que pueden ser más fácilmente influenciados por el tratamiento.<sup>(80)</sup>

Se estima que el 5 – 15% de los casos de EVC se relaciona con ruptura de aneurisma intracraneal. Tiene una tasa de mortalidad a 30 días del 45%, se estima que el 30% de los sobrevivientes presentan una discapacidad de moderada a severa.<sup>(16) (39)</sup>

El resangrado es una causa importante de malos resultados, el cual se produce en el 4% de los pacientes en las primeras 24 h después de la hemorragia, y aproximadamente el 1.5% por día hasta 2 semanas después de la hemorragia inicial, con una tasa de resangrado total del 26.5% las primeras 2 semanas.<sup>(35) (32)</sup>

Poco se sabe a cerca de la causa de los aneurismas intracraneales o cual es el proceso por el cual se forman, crecen o sufren una ruptura, aunque la hipertensión arterial y el tabaquismo parecen tener un rol importante en la presentación.<sup>(16)</sup>

Los resultados histopatológicos más comúnmente presentan una disminución de la túnica media, capa muscular lo que origina defectos estructurales.<sup>(16)</sup>

### FISIOPATOLOGIA

Durante la ruptura del aneurisma, se genera un súbito incremento de la presión intracraneal a un nivel igual a la de la presión arterial sistémica, esta es la causa de la aparición repentina de la cefalea intensa y la pérdida de la conciencia. La difusión de la sangre a través del espacio subaracnoideo es la causa de la cefalea, meningismo, y el desarrollo posterior de hidrocefalia.<sup>(12)</sup>



La masiva expansión de la hemorragia, el desarrollo de edema cerebral y la hidrocefalia contribuyen al incremento de la presión intracraneal. Y solo en un tercio de los pacientes el aumento de la presión intracraneal es debido a hematoma intracerebral y/o intraventricular.<sup>(32)</sup>

La autorregulación del flujo sanguíneo cerebral en la HSA esta generalmente disminuida así como el consumo metabólico cerebral. La combinación de un cambio en la curva de autorregulación cerebral a la derecha y el vasoespasmismo cerebral puede causar isquemia cerebral retardada.<sup>(32)</sup>

### HISTORIA NATURAL Y DE RIESGO DE RUPTURA

Un aneurisma no roto puede ser asintomático o bien puede ser diagnosticado en base a los síntomas (efecto de masa) dando lugar a parálisis de nervios craneales o por compresión del tronco cerebral, los cuales tiene mayor riesgo de ruptura por lo que deben de ser tratados en breve (6% año).<sup>(16)</sup>

La razón de una ruptura aneurismática se conoce de forma incompleta. Aunque las fuerzas hemodinámicas locales pueden iniciar la formación de aneurismas, la tensión de tracción en la pared del aneurisma es el factor más importante para la ruptura.<sup>(39)</sup>

El tamaño del aneurisma y su relación domo cuello son factores independientes para la ruptura aneurismática. Sin embargo superficies irregulares o aneurismas multilobulados confieren un riesgo adicional para la ruptura.<sup>(39)</sup>

Cuando un aneurisma se rompe, la presión intracraneal se eleva vertiginosamente, la presión de perfusión cerebral transitoria puede cesar, lo que resulta en pérdida de conocimiento, o la muerte, si la presión intracraneal es lo suficientemente alta para causar un daño estructural irreversible o detener la perfusión cerebral.<sup>(39)</sup>

Por lo que la tasa de mortalidad en el primer día y durante el primer mes después de la hemorragia es aproximadamente del 12 - 40%, respectivamente.<sup>(39)</sup>

Los aneurismas intracraneales son comunes y se encuentran en las grandes arterias del polígono de Willis y sus ramas. Series de autopsias han descubierto aneurismas en el 0.4 – 3.6% de los individuos, mientras que la angiografía cerebral revela aneurismas incidentales en un 3.7-6.0% de los pacientes. Por lo tanto, aproximadamente el 2% de todos los individuos albergan aneurismas intracraneales. Aproximadamente 80-85% de estas lesiones se encuentran en la cerebral anterior, y el resto se encuentran en la circulación posterior, los aneurismas cerebrales múltiples se encuentran en el 25% de los casos.<sup>(38)</sup> (IMAGEN 1)

El aneurisma que se presenta con una HSA tiende a sangrar nuevamente, 2 – 4% se presenta en las primeras 24 h posteriores al primer sangrado, y un alto porcentaje se producen de inmediato (dentro de las 2 – 12 horas) después del ictus inicial, un 1 – 2% al día por cada día de riesgo en el primer mes, y un riesgo a largo plazo del 3% por año después de los 3 meses, aproximadamente del 15 – 20% sangran por segunda vez en las primeras dos semanas.<sup>(16)(38)(8)</sup>

En el pasado, los aneurismas intracraneales eran vistos como patologías de alto riesgo y que presentaban un riesgo estimado de ruptura del 1 – 2% anualmente.<sup>(16)</sup>

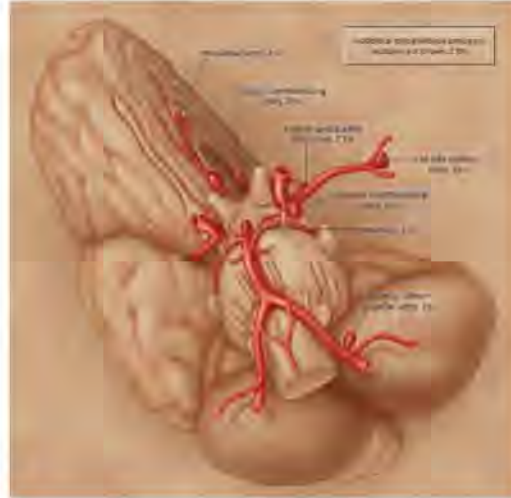


IMAGEN 1 <sup>(39)</sup>

### EVALUACION DE COSTOS

Al realizar un seguimiento a un año, los costos por pacientes con HSA se estimaron en € 38,300. Mientras que los costos directos representaron el 58.7% de los costos totales y de los cuales el 92% es pagado por servicios de salud, de este gasto, el 42.8% correspondía a gastos de hospitalización. Encontrando en este estudio que la elevación de los costos fue en pacientes de menor edad y peor resultado funcional a 12 meses de seguimiento en base al índice de Barthel. <sup>(33)</sup>

Por lo tanto la HSA aneurismática es una enfermedad cerebrovascular que representa una carga considerable para la salud y la economía, ya que se caracteriza por una alta tasa de mortalidad y discapacidad grave a largo plazo, significando una importante carga económica para los centros de atención, para los propios pacientes y sus familias. <sup>(33)</sup>

### DIAGNÓSTICO

Muchos pacientes con hemorragia subaracnoidea presentan un inicio agudo de dolor de cabeza severo, se describe a menudo por los pacientes como el "peor dolor de cabeza de mi vida". <sup>(52)</sup> Sin embargo, se estima que 10% de los pacientes mueren antes de llegar a recibir una atención médica, y muchos otros presentan daño neurológico grave o estado de coma. <sup>(16)</sup>

Existen varios sistemas de clasificación para los pacientes con HSA los cuales ofrecen suma precisión, los cuales son aplicados en el momento de la admisión hospitalaria. Estos sistemas de clasificación están diseñados para tener pronósticos y ayuda en la toma de decisiones. <sup>(98)</sup>



La escala de Hunt y Hess se utiliza para describir la condición neurológica de los pacientes al ingreso y es considerada como un predictor de buenos resultados.

Escala de Fisher ha demostrado que es equivalente al desarrollo de vasoespasmo.<sup>(16)</sup>

La historia clínica detallada, tipo de cefalea y características del accidente cerebro vascular son la herramienta principal para la sospecha diagnóstica.<sup>(52) (32)</sup>

Los estudios de imagen más utilizados para la HSA son la TAC, Angiografía e IRM se utilizan para determinar con precisión tamaño y localización del aneurisma con excelente precisión, demostrando que en los primeros días después del ictus una TAC negativa es suficiente para excluir la HSA. Se recomienda realizar punción lumbar entre el 1 y 3 día después del ictus si los resultados de la TAC son negativos y por clínica hubiese duda del diagnóstico.<sup>(16) (24)</sup>

La probabilidad detectar una HSA es proporcional al grado clínico y el tiempo del ictus. En las primeras 12 horas después de la HSA, la sensibilidad de la TAC es del 98 - 100%, disminuyendo a 93% a las 24 horas. Y del 57 - 85% a los 6 días después de la HSA.<sup>(16)</sup> (IMAGEN 2)



IMAGEN 2

La reconstrucción de las imágenes en tres dimensiones facilita la planeación quirúrgica. (IMAGEN 3)



IMAGEN 3

La evaluación de los aneurismas intracraneales mediante TAC presentan una sensibilidad del 77 - 97% y una especificidad del 87 - 100%, sin embargo, con aneurismas < de 3 mm la sensibilidad es del 40 - 91%. Mientras que la resonancia magnética presenta una sensibilidad del 69 - 99%.<sup>(16)</sup>



## TRATAMIENTO

### QUIRURGICO

Los aneurismas no rotos generalmente son tratados de forma electiva. El clipaje de aneurisma en dos meta análisis, la tasa de morbilidad y mortalidad asociados fue de 4 – 10.9% y 1 – 3% respectivamente, a pesar de la técnica el riesgo de clipaje incompleto fue de 5.2%, recurrencia 1.5% y hemorragia del 0.26%.<sup>(16) (52)</sup> (IMAGEN 4)



IMAGEN 4<sup>(33)</sup>

En un estudio retrospectivo en 1998, en 53 centros y 2621 sujetos con aneurismas no rotos seleccionados para tratamiento conservador, la tasa anual de ruptura para aneurismas pequeños (<10mm diámetro) se encontró que era tan bajo como 0.05 % anualmente. Mientras que los aneurismas más grandes (>10mm diámetro) y los aneurismas en el tope de la basilar o en la arteria comunicante posterior había un riesgo mayor de ruptura.<sup>(16)</sup>

La parte prospectiva de este estudio, en el que 1,692 pacientes fueron seleccionados y que se les dio tratamiento conservador, dieron resultados similares a los resultados del estudio retrospectivo.<sup>(16)</sup>

A un año, el tratamiento de aneurismas intracraneales por TEV se asocio con una mortalidad el 23.5% en comparación con pacientes bajo clipaje que fue del 30.9%.<sup>(70)</sup>

### TERAPIA MÉDICA

El tratamiento médico consiste en administrar por vía oral de Nimodipina (60 mg c/ cuatro horas durante 21 días), ha demostrado que mejora los resultados después de una HSA.

Los pacientes que presentan velocidades aumentadas a nivel de ACM o con nuevos déficit neurológicos se inicia Triple H (Hipertensión, Hipervolemia y Hemodilución).<sup>(16)</sup>

A pesar de una reciente revisión de Cochrane concluyó que no hay pruebas convincentes de que lo apoyen el uso de terapia triple H comúnmente utilizada en la práctica clínica, y aunque tiene muchas limitaciones inherentes como la asociación del aumento de la hemodinamia con las severas complicaciones tales como: insuficiencia cardiaca congestiva, edema agudo pulmonar, edema cerebral y la muerte, así como la incapacidad para revertir deterioros neurológicos y contraindicada en pacientes con compromiso cardiopulmonar.<sup>(70)</sup>

El uso de hidroxietilalmidón se ha asociado a alteraciones en la coagulación en Francia se apoya la infusión a 33 ml/kg/día con una duración máxima a 3 días para evitar los trastornos en la coagulación.<sup>(91)</sup>



## COMPLICACIONES

### HIDROCEFALIA

La hidrocefalia se produce hasta en el 33 – 50% de todos los pacientes con HSA, la probabilidad aumenta en relación a la cantidad del volumen de la hemorragia.<sup>(105)</sup> La hidrocefalia aguda se produce en el 20% de los pacientes por oclusión del agujero de Monroe o Luschka.<sup>(30) (52)</sup>

La hidrocefalia tardía se desarrolla aproximadamente en una cuarta parte de los pacientes que sobreviven a una HSA, y se asocia con edad avanzada, ventriculomegalia, hemorragia ocular, condiciones clínicas pobres, género femenino.<sup>(32)</sup>

### VASOESPASMO E ISQUEMIA CEREBRAL

Vasoespasmó sintomático se define como los síntomas clínicos entre los días 5 y 12 después de la HSA, como empeoramiento de dolor de cabeza, rigidez en el cuello, comienzo insidioso de confusión o disminución del nivel de conciencia o déficit focal, y que dinámicamente o radiológicamente no es atribuible a otras causas. Es una complicación grave, que ocurre en el 20 – 40% de los pacientes con HSA. Los factores de riesgo de vasoespasmó sintomático son: datos angiográficos iniciales de vasoespasmó, historia de HAS, grado de déficit neurológico, la presión arterial media a la admisión de los pacientes.<sup>(64) (67)</sup>

El vasoespasmó cerebral es el factor modificable más importante para mejorar la tasa de morbi - mortalidad en pacientes con HSA secundaria a ruptura de aneurisma.<sup>(67)</sup>

El riesgo de desarrollar vasoespasmó cerebral está relacionado con la cantidad de sangre en el espacio subaracnoideo y la densidad de la sangre en el momento del ictus.<sup>(67)</sup>

El vasoespasmó cerebral generalmente se desarrolla después de varios días de la hemorragia subaracnoidea, con un pico máximo a los 7 – 10 días después de la hemorragia y con una duración de hasta 2 semanas.<sup>(39)</sup>

Vasoespasmó puede ser asintomático y solo presentarse como un fenómeno angiográfico, o puede dar lugar a síntomas neurológicos hasta la isquemia cerebral, que es una causa importante de morbilidad después de la HSA.<sup>(39)</sup>

El uso profiláctico de Nimodipino mejora los resultados reduce el riesgo de mala evolución con un riesgo relativo de 0.82, con resultados más sólidos con Nimodipino vía oral, riesgo de muerte con calcio antagonistas fue del 0.94, déficit neurológico isquémico 0.67 y de infarto documentado en el 0.8; aunque el mecanismo aun no está claro. Algunos datos preliminares sugieren que el sulfato de magnesio IV, puede reducir el infarto cerebral y los pobres resultados, pero aun se necesitan investigaciones adicionales que confirmen estos hallazgos.<sup>(20) (64) (91) (32)</sup>

El último meta análisis realizado por la revista Stroke (2010) reporta que las estatinas no presentan un efecto beneficioso en los pacientes con HSA secundaria a ruptura de aneurisma ya que no hubo una reducción estadísticamente significativa en la aparición de vasoespasmó, en la isquemia cerebral retardada y en la funcionalidad de los pacientes al alta hospitalaria.<sup>(68)</sup>

Frontera y colaboradores en su estudio concluyen que la escala de Fisher modificada sigue siendo un predictor significativo de vasoespasmó (OR ajustado 1.28, 95% IC 1.06-1.54), mientras que la escala original de Fisher no lo era. Esta predice el vasoespasmó sintomático después de la HSA con mayor precisión que la escala original de Fisher.<sup>(46) (32)</sup>





Los pacientes con vasoespasmos y que no presentan buena respuesta al tratamiento médico son sometidos a angiografías químicas o mecánicas. (IMAGEN 5 y 6)

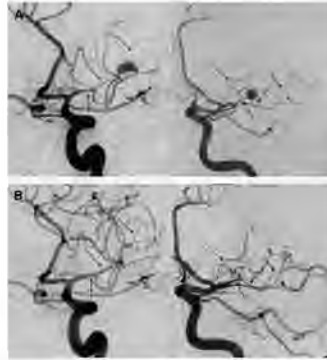


IMAGEN 5 Tratamiento de vasoespasmos con Nimodipino <sup>(53)</sup>

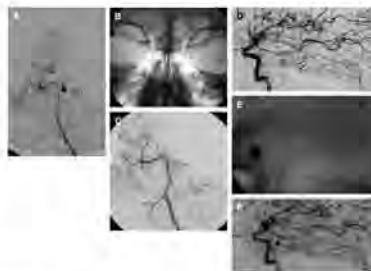


IMAGEN 6 Tratamiento de vasoespasmos TEV <sup>(53)</sup>

Una serie de ensayos, han demostrado una disociación entre el vasoespasmos angiográfico y los resultados clínicos de los pacientes. Por lo que, datos más recientes sugieren que otros mecanismos de la lesión están implicados en el desarrollo de déficit isquémico después de una HSA secundaria a ruptura aneurismática, como la disfunción micro vascular, complejas interacciones neuronales, gliales, pueden influir en el desarrollo de la isquemia. <sup>(61)</sup>

El deterioro neurológico subagudo por isquemia cerebral retardada, sigue siendo una de las complicaciones más temidas, asociadas a una alta morbilidad neurológica, tradicionalmente se cree que la isquemia cerebral retardada se debe principalmente al vasoespasmos, sin embargo este fenómeno puede estar solo en dos terceras partes de los pacientes, y de estos solo la mitad desarrollara infarto cerebral, y a menudo este o se relaciona con el territorio del vasoespasmos reportado. <sup>(61)</sup>

En estudios preclínicos y clínicos han sugerido que el vasoespasmos es debido a cambios morfológicos en la vasculatura, así como proliferación endotelial si alteraciones en la musculatura lisa vascular. <sup>(61)</sup> (IMAGEN 7)

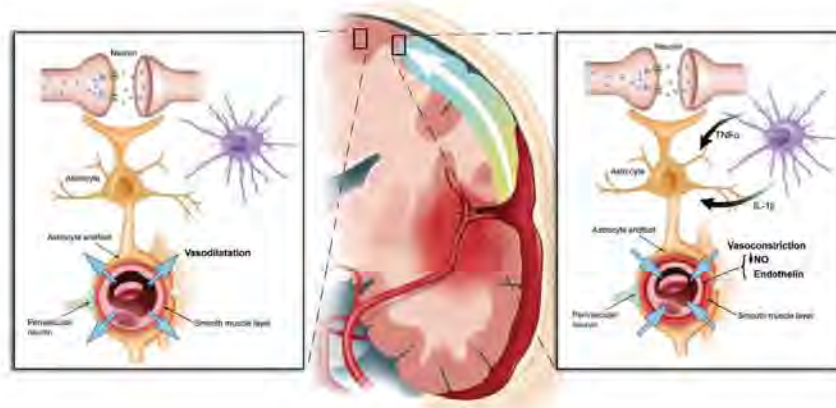


IMAGEN 7 <sup>(60)</sup>

En la actualidad, el único tratamiento farmacológico que se ha demostrado que mejora moderadamente el resultado de los pacientes después de una HSA aneurismática es la NIMODIPINA (bloqueador de los canales de calcio). Aunque el fundamento original para su uso era reducir el vasoespaso mediante el bloqueo de los canales de calcio en el músculo liso vascular, sin embargo no hay un efecto claro sobre el vasoespaso angiográfico a pesar de la mejoría funcional posterior. Por lo tanto, su mecanismo de acción sigue siendo controvertido. <sup>(61)</sup>

El sulfato de magnesio también tiene varios mecanismos potencialmente protectores después de HSA aneurismática, incluyendo el bloqueo de los receptores N-metil-D-aspartato, Glutamato y los canales de calcio voltaje dependientes; sin embargo, en los ensayos clínicos han permaneció inconclusas.

Más recientemente, los ensayos terapéuticos se han dirigido a la endotelina, un mediador endógeno de la vasoconstricción, se cree que juega un papel importante en vasoespaso. <sup>(61)</sup>

Sin embargo, en el contexto de las lesiones cerebrales, tales como HSA, una vasoconstricción paradójica puede ser observada. Hay varias observaciones que sugieren que la isquemia cerebral difusa puede ser clínicamente relevante después de HSA aneurismática. <sup>(61)(52)</sup>

Del mismo modo, la hiperglucemia ( $\geq 152$  mg/dl) se ha asociado con un mal resultado clínico después de la HSA, y los pacientes con glucosa  $\geq 129$  mg/dl está asociado con deterioro cognitivo. <sup>(61)(59)(91)</sup>

La IL-6 se incrementa en la fase aguda de la HSA, sin embargo este efecto se ve suprimido en ratas al administrar un  $\beta 2$  adrenérgico (metoprolol, propranolol). <sup>(57)</sup>

La HSA induce inmunodepresión, esta es observada poco después de esta; pero solo persiste después del 3 día en pacientes sintomáticos, la cual se ve asociada con una alta incidencia de neumonía (67%). El diagnóstico precoz de inmunodepresión podría permitir un tratamiento dirigido a prevenir las complicaciones infecciosas después de la HSA aneurismática. <sup>(85)</sup>



### ALTERACIONES ELECTROLITICAS

La hemorragia subaracnoidea puede estar asociada con alteraciones en los electrolitos y la homeostasis del volumen circulante. La hiponatremia puede afectar entre un 14 – 30% de los pacientes y por tanto empeorar el pronóstico de estos pacientes. A pesar de numerosos estudios, la fisiopatología de la hiponatremia relacionada con HSA sigue siendo poco clara. Sin embargo al menos dos mecanismos han sido sugeridos como responsables: Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética y el Síndrome de cerebro perdedor de sal.<sup>(6) (77)</sup>

Un factor que puede ayudar a distinguir entre estas dos situaciones es el volumen sanguíneo circulante, encontrando volemia normal o aumentada en el síndrome secreción inadecuada de hormona antidiurética e hipovolemia en el cerebro perdedor de sal. Esta distinción es crucial en el tratamiento de estas patologías en el primero restricción de líquido y sodio y en aumentar las cantidades de sodio en el segundo.<sup>(6) (32)</sup>

Varios estudios han favorecido la hipótesis del aumento en las concentraciones séricas del péptido natriurético auricular en los pacientes con HSA. Más recientemente, varios estudios han demostrado un aumento en el péptido natriurético cerebral, así como la inhibición del sistema renina-aldosterona después de una HSA sugieren la alteración del sodio en los pacientes con HSA.<sup>(6)</sup>

Varios estudios han demostrado que posiblemente el aumento de la natriuresis está relacionado con el uso de los bloqueadores de los canales de calcio. Con el fin de evitar que la natriuresis inducida por el HSA en pacientes con WFNS 4 y 5 se debe evaluar el uso de mineralocorticoides.<sup>(6) (32)</sup>

### ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS

La evidencia de anomalías cardíacas después de una hemorragia subaracnoidea es común (22 – 62%), llegando a durar hasta 6 meses después del la HSA, los cambios electrocardiográficos ocurren en el 25 – 100% de estos pacientes, presentando elevaciones de las enzimas cardíacas en un 17 – 28%, con presencia de disfunción ventricular en un 8 – 30%.<sup>(16) (103) (102)</sup>

Esta combinación de anomalías, es conocida como "aturdimiento cardíaco," parece ser el resultado de excesiva liberación de catecolaminas ante la hemorragia intracraneal. Las alteraciones electrocardiográficas asociadas a accidentes cerebrovasculares han sido descritas frecuentemente en la literatura. Desde patrones considerados hace años como característicos: amplias ondas T invertidas, QT prolongados y grandes ondas U, hasta las «ondas Q cerebrales» descritas en 1980 por Goldberger.<sup>(16)</sup>

Estas alteraciones han sido más habitualmente comunicadas en pacientes con hemorragias cerebrales o subaracnoideas y menos frecuentemente asociadas con infartos cerebrales.<sup>(16)</sup>

Probablemente el estudio más amplio realizado sea el de Ramani en 1990, donde en una serie de 100 pacientes, las alteraciones eléctricas más habituales por orden de mayor frecuencia fueron la prolongación del QT, las alteraciones inespecíficas del ST y los cambios observados sobre la onda T. Sin embargo, han tenido escasa repercusión en la literatura las alteraciones de la contractilidad segmentaria observadas por ecocardiografía en los pacientes con accidentes cerebrales. La elevación del ST se ha asociado a una hipocinesia severa del de carácter reversible y paralelo a la desaparición de las alteraciones del ECG.<sup>(79) (98) (103)</sup>



Se reporta alteraciones en el ECG asociada a semiología cerebral en el 0.8% según la serie de Komrad. En la fase aguda de lesión subepicárdica las alteraciones eléctricas fueron transitorias (60 min), mientras que la prolongación del QT y las profundas y amplias ondas T negativas se mantuvieron durante 10 días. Las alteraciones segmentarias observadas exclusivamente sobre el territorio anteroapical se normalizaron a las 36 h del accidente cerebral, con recuperación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo tanto desde el punto de vista ecocardiográfico como por la ventriculografía. Independientemente de la normalización de la función sistólica, la presión telediastólica del ventrículo izquierdo se mantenía en 16 mmHg en el segundo día del ingreso.<sup>(29)</sup> La presentación de bradicardia después de una HSA aumenta el riesgo de muerte.<sup>(100)(101)</sup>

Aunque la fisiopatología de las alteraciones electromiocardíacas que acompañan a los accidentes cerebrales no se conoce, la hipótesis más defendida es la denominada «tormenta catecolaminérgica» asociada a la liberación de noradrenalina en los receptores  $\beta - 1$  cardíacos. Secundario a ésta se describe el daño miocárdico debido a vasoconstricción de la microcirculación coronaria, la degeneración miofibrilar observada por microscopía electrónica o las hemorragias del subendocardio.<sup>(29)(99)(102)</sup>

#### ALTERACIONES COGNITIVAS

Los Sobrevivientes a una HSA aneurismática comúnmente experimentan déficits en la memoria, función ejecutiva, y el idioma. Estas alteraciones cognitivas interactúan para afectar el funcionamiento de los pacientes del día a día, incluidas las actividades de la vida diaria, las actividades laborales, y la calidad de vida. El déficit en el funcionamiento de la cognición se ven agravados por la depresión, ansiedad, fatiga y trastornos del sueño.<sup>(4)</sup>



## DEXMEDETOMIDINA

La dexmedetomidina en perfusión fue aprobada en los Estados Unidos en diciembre de 1999, para sedación a corto plazo (24 horas), en pacientes intubados y con asistencia respiratoria mecánica en Unidad de Cuidados Intensivos.<sup>(30) (65)</sup>

Dexmedetomidina es un compuesto imidazólico, de carácter lipofílico, con una alta afinidad por el receptor  $\alpha_2$  adrenérgico, siendo un potente agonista sobre él.<sup>(102)</sup>

Químicamente se trata de clorhidrato de dexmedetomidina, siendo su nombre químico: (+) - 4 - (S) - [1 - (2, 3 - dimetilfenil) etil] imidazol monoclóhidrato. Su fórmula molecular es  $C_{13}H_{16}N_2HCl$ , peso molecular de 136.7. Es un polvo cristalino de color blanco o casi blanco, con un punto de fusión de  $157^\circ C$ . Es una sustancia soluble en agua, cloroformo, etanol, metanol y ácido clorhídrico 0.1 molar, causando precipitación en presencia de hidróxido sódico 0.1 molar. Cuando el fármaco es envasado en ampollas de cristal y conservado a temperatura ambiente ( $25^\circ C$ ), no se ha observado que se produzca una disminución significativa de su actividad, ni incremento en su degradación durante un periodo prolongado de tiempo (5 años).<sup>(65) (IMAGEN 8)</sup>

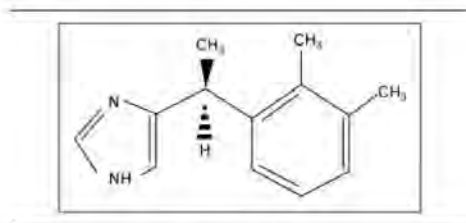


IMAGEN 8 <sup>(65)</sup>

Dexmedetomidina *posee* propiedades *sedantes, hipnóticas, analgésicas, simpaticolíticas, disminuye los requerimientos de otros anestésicos y disminuye la liberación de catecolaminas*.<sup>(172)</sup>

Dexmedetomidina es el D - enantiómero de la medetomidina, un compuesto que se emplea como un agente sedante/analgésico de uso veterinario. La medetomidina tiene una débil afinidad por el receptor adrenérgico  $\alpha_1$  presentando una relación de selectividad relativa con respecto a los receptores  $\alpha_2/\alpha_1$  de 1620, la cual es cinco veces mayor que la que presentan compuestos como clonidina, detomidina o xylazina. La clonidina es un agonista parcial sobre los receptores  $\alpha_2$ .<sup>(172)</sup>

En principio no parece tener afinidad por los receptores  $\beta$  adrenérgicos, muscarínicos, dopaminérgicos, serotoninérgicos, opioides tipo  $\mu$  y  $\delta$ , GABA y benzodiazepínicos.<sup>(172)</sup>

La dexmedetomidina inhibe la respuesta postsináptica excitatoria a la estimulación de muscarínicos exógenos, pero no a la estimulación nicotínica.<sup>(66)</sup>

La activación de los receptores  $\alpha_2$  deprimen la transmisión postsináptica ganglionar a través de la inhibición de la estimulación muscarínica, aunque la reducción de la liberación de neurotransmisores a través de un mecanismo autofeedback presináptica están también implicados.<sup>(66)</sup> Atipamezole se ha utilizado con éxito para revertir la sedación inducida por dexmedetomidina en seres humanos.<sup>(55) (86) (3)</sup>



## FARMACOCINETICA

Las dosis administradas por vía subcutánea o intramuscular son rápidamente absorbidas, cuando se administra por vía intravenosa, tiene un volumen de distribución de unos 300 litros, presenta amplia distribución tisular y ajustándose a un modelo tricompartmental.<sup>(37)</sup>

El metabolismo de la dexmedetomidina es principalmente hepático, mediante reacciones de hidroxilación y N – metilación y tras estos pasos el fármaco es eliminado por vía renal en un 95%, en forma de conjugados metil y glucuronidos; es capaz de unirse reversiblemente al grupo hemo del citocromo P 450. Los dos enantiómeros de la medetomidina, dexmedetomidina y el L – enantiómero MPV – 1441, se comportan como inhibidores *in vitro* del sistema microsomal P 450.<sup>(65)</sup>

Se metaboliza extensamente por N-glucuronidación y, en menor medida por el citocromo P-450 (CYP2A6) y N-metilación.<sup>(49)</sup>

Dexmedetomidina administrada en dosis únicas intramuscular de 0.5 – 1 y 1.5 µg/Kg, se obtuvieron unos tiempos para lograr la máxima concentración plasmática de 1.6 a 1.7 horas, con una vida media de eliminación de 1.6 a 2.4 horas, un aclaramiento plasmático total de 0.7 a 0.9 L/h/Kg y un volumen aparente de distribución de 2.1 a 2.6 L/Kg. En voluntarios sanos anestesiados con isoflurane se obtuvo un valor de aclaramiento sistémico de 0.495 – 0.520 L/h/Kg y un volumen de distribución en estado de equilibrio de 1.47 a 1.33 L/Kg, siendo la vida media de distribución ( $\alpha$ ) y de eliminación ( $\beta$ ) de unos 9 minutos y de 2.25 horas respectivamente. Una dosis de 2 µg/Kg de dexmedetomidina por vía IV o IM obtuvieron una vida media terminal de  $385 \pm 144$  minutos, un aclaramiento plasmático de  $0.511 \pm 0.125$  L/min y un volumen de distribución en estado de equilibrio de  $194 \pm 28.7$  litros. La tasa de unión a proteínas plasmáticas es del 94%, uniéndose principalmente a seroalbúmina y  $\alpha 1$  – glicoproteína ácida. La dexmedetomidina administrada en infusión continua en pacientes que requieren de cuidados intensivos postoperatorios se obtiene una vida media de distribución de 8.6 minutos, la vida media terminal fue de 3.14 horas, el volumen de distribución en estado de equilibrio alcanza 173 litros y el aclaramiento medio fue de 48.3 l/h.<sup>(65)</sup>

El volumen medio de distribución fue de 1.5 L/kg, el mismo que en adultos sanos, el aclaramiento en adultos oscila entre 39 a 49 L/h, en este estudio fue de 0.57 L/h por kg, lo que representa aproximadamente 40 L/h en un paciente de 70 kg. La media de semivida de distribución fue 10,2 minutos. Los valores reportados para adultos rango de 6 a 9 minutos. La vida media de eliminación de 2.7 h mientras que en los adultos, es de 2 horas.<sup>(30)</sup>

A las 2 horas de la administración de una dosis de dexmedetomidina en embarazadas, se encuentra en 12.5% en la circulación fetal, mientras que el 48.1 % se encuentra en la placenta. La inyección epidural de dexmedetomidina, la absorción hacia el líquido cefalorraquídeo es rápida, aunque el modelo farmacocinético que sugiere es el de un proceso de absorción bifásica, pudiéndose detectar un retraso de al menos 30 minutos entre el pico de concentración en líquido cefalorraquídeo y el momento de la máxima reducción de la presión arterial. Una infusión continua de dexmedetomidina pautada para alcanzar una concentración plasmática diana de 600 picog/ml durante 60 minutos, se observó al término de esta, que la concentración del fármaco en el líquido cefalorraquídeo fue un  $4 \pm 1\%$  de la concentración plasmática.<sup>(65)</sup>

Administrada por vía transdérmica presenta una biodisponibilidad del 51%, con una vida media terminal de 5.6 horas, apreciándose un efecto sedante obvio entre 1 y 2 horas después de su administración.<sup>(62)</sup>



La dexmedetomidina también tiene un CAM con escasas propiedades (Segal, 1988), pero esta se usa como adyuvante anestésico; siendo esto complicado por la hipotensión persistente que se mantiene con la administración en perfusión intravenosa<sup>(51)(92)</sup>.

La vida media de distribución de la dexmedetomidina fue de 8.6 minutos y la vida media de eliminación fue de 3.14 h.<sup>(101)</sup>

El volumen de distribución promedio fue de 173 L, el aclaramiento fue de 48.3 litros por h en promedio, mientras que el tiempo medio de permanencia promedio fue de 3.86 h.<sup>(101)</sup>

### MECANISMOS DE ACCION

Dexmedetomidina es un agonista  $\alpha_2$ , por tanto su mecanismo de acción general será mediante su unión al receptor  $\alpha_2$ . Este receptor media sus efectos mediante la activación de proteínas G (proteínas reguladoras fijadoras de nucleótidos de guanina) y la activación de acontecimientos biológicos comenzando con la inhibición de la enzima adenil ciclasa, reduciéndose la concentración de 3' - 5' adenosín monofosfato cíclico (AMPC). Aunque la inhibición de la adenil ciclasa sería un efecto casi universal de la estimulación del receptor  $\alpha_2$ , el descenso de la concentración de AMPC no puede explicar algunos de los efectos fisiológicos observados, por lo que se ha propuesto una serie de mecanismos alternativos para explicarlos, entre los que se encuentran la apertura de canales de calcio dependientes de voltaje, el aumento del intercambio de sodio - hidrogeniones en el interior de las plaquetas y al apertura de diferentes tipos de canales de potasio, hiperpolarizando la célula, lo que constituye un medio de suprimir o disminuir la actividad neuronal.<sup>(65)</sup> (IMAGEN 9)

Estos receptores constan de 3 isorreceptores  $\alpha_2 A$ ,  $\alpha_2 B$  y  $\alpha_2 C$ ; a los cuales se unen los agonistas  $\alpha_2$  y antagonistas con similar afinidad. Debido a que los receptores  $\alpha_2$  están presentes en los vasos sanguíneos median la contracción del musculo liso vascular, por lo que la rápida inyección de un potente  $\alpha_2$  agonista puede dar una hipertensión transitoria, vía activación de los  $\alpha_2 B$  adrenerreceptores. Este efecto hipertensivo puede estar asociado con una bradicardia marcada, pero puede ser limitado con la selección cuidadosa del paciente y la dosis de la droga.<sup>(7)</sup>

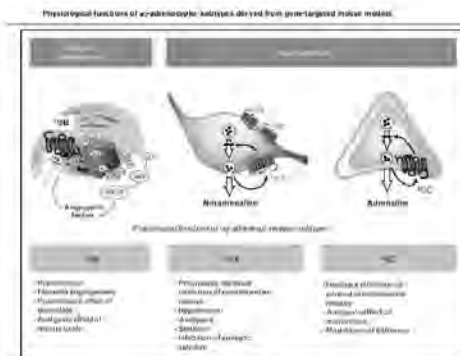


IMAGEN 9



## FARMACODINAMIA

### ACCION ANTINOCICEPTIVA

Ejerce su actividad predominantemente sobre el receptor  $\alpha_2$  A adrenérgico de la medula espinal. Se ha demostrado que la inyección de dexmedetomidina en el locus ceruleus produce antinocicepción, que podría ser revertida mediante la administración de antagonistas  $\alpha_2$  como atipamezole tanto a nivel del locus ceruleus, como a nivel intratecal.<sup>(65)</sup>

Los  $\alpha_2$  agonistas adrenérgicos producen analgesia y reducen el stress hemodinámico a través de mecanismos centrales y periféricos, pero el efecto agonistas adrenérgicos a nivel pre y postganglionar aún no ha sido aclarado.<sup>(66)</sup>

### ACCIONES HIPNOTICO – SEDANTES

Ejerce su acción a nivel del locus ceruleus mediante su unión a receptores  $\alpha_2$  A de este grupo celular, que provocaría una disminución dosis dependiente de la liberación de noradrenalina, siendo este efecto inhibido por el antagonista selectivo  $\alpha_2$ , atipamezole. Al inhibir la liberación de noradrenalina en el locus ceruleus, disminuye la actividad noradrenérgica en la vía ascendente hacia el cortex, habiéndose establecido que tanto la disminución de la neurotransmisión noradrenérgica como de la serotoninérgica están asociadas con la transición del estado vigilia al sueño. A dosis sedantes, disminuyen de forma dosis dependiente la concentración de GMPc cerebeloso, siendo este efecto inhibido por el antagonista yohimbina.<sup>(65)</sup>

### ACCION ANESTESICA

Una de las propiedades es disminuir los requerimientos de otros fármacos empleados en la inducción y el mantenimiento anestésico. Al parecer esto estaría en relación y podría ser explicado por el efecto inhibitorio sobre la transmisión central de tipo noradrenérgico, propia de los  $\alpha_2$  agonistas, aunque también se ha sugerido que existe un lugar adicional de acción de los  $\alpha_2$  agonistas, diferente del receptor presináptico autoinhibidor de las vías noradrenérgicas, mejorando la acción reductora de la concentración alveolar mínima de los anestésicos volátiles, provocada por los  $\alpha_2$  agonistas. En 1974, Paalzom fue el primero en demostrar el efecto analgésico de la clonidina. En animales de experimentación la administración de dexmedetomidina tanto por vía sistémica como intratecal produce respuestas que pueden ser identificadas como un efecto analgésico.<sup>(65)</sup>

### ACCION SOBRE LOS REQUERIMIENTOS ANESTESICOS

Se ha constatado que la dexmedetomidina produce una disminución de los requerimientos de fármacos hipnóticos, opioides y anestésicos halogenados.<sup>(65)</sup>

### ACCIONES CARDIOVASCULARES

Las acciones cardiovasculares se deben a la estimulación de receptores  $\alpha_2$  a nivel medular, cerebral y también periféricos. El ascenso inicial de presión arterial tras la administración de dexmedetomidina se debería al estímulo de receptores  $\alpha_2$  postsinápticos de localización vascular periférica, siendo el descenso de frecuencia cardíaca de origen reflejo por estimulación de los barorreceptores, mientras que la reducción subsiguiente de la frecuencia cardíaca sería debida a una depresión simpática de origen central, que dejaría al tono vagal sin oposición. Para otros autores también podría deberse a una reducción pre sináptica de la liberación de noradrenalina o a un efecto vagomimético directo. La hipotensión subsiguiente es atribuida por algunos autores a su acción vascular periférica, incluyendo la





estimulación de receptores  $\alpha 2$  pre sinápticos, mientras que también se explicaría por una supresión de la descarga de los nervios simpáticos. En el caso de la dexmedetomidina no se conoce ni la localización, ni el receptor responsable de la acción hipotensora a nivel central.<sup>(65)</sup>

La hipertensión presentada en los primeros 15 minutos después de una dosis de carga de dexmedetomidina es debida a la activación transitoria de los receptores  $\alpha 2 B$  que causan vasocostricción que supera el efecto vasodilatador de los  $\alpha 2 A$ , ya que la hipotensión es secundaria al efecto de los  $\alpha 2 A$  (predominio central).

También, al ser usada en dosis prolongadas, se complica con hipertensión mediada por los receptores  $\alpha 2$  (vasocostricción).<sup>(61)</sup> La dexmedetomidina a dosis altas en bolos, en perros con corazón denervado, produjo un incremento significativo de la presión arterial media, disminución del índice cardíaco del 59%, aumento de las resistencias vasculares sistémicas de hasta un 376%, junto con un aumento de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo.<sup>(65)</sup>

En voluntarios a los que se le administró dexmedetomidina a dosis diferentes (2.5 – 75  $\mu\text{g IV}$ ) causó un descenso dosis dependiente de las presiones sistólicas y diastólicas, observándose una pequeña respuesta inicial hipertensiva tras la inyección de la dosis más alta, con un descenso de la frecuencia cardíaca. La administración IM de dexmedetomidina evita los cambios hemodinámicos iniciales, si bien a las 4 horas la alteración hemodinámica es similar a la observada con la infusión continua IV.<sup>(65)</sup>

Se ha publicado incrementos significativos de la incidencia de hipotensión y bradicardia en pacientes ASA I y II a los que se le premédico con dexmedetomidina intramuscular, con la administración de líquidos o atropina corrige este problema sin complicaciones. La dexmedetomidina disminuye el tono simpático y atenúa la respuesta hiperdinámica a la anestesia y cirugía, pero incrementa la propensión a la hipotensión.<sup>(65)</sup>

Las respuestas cardiovasculares al estrés quirúrgico disminuyen ante estos fármacos, y su uso en pacientes con riesgo de isquemia miocárdica conduce a una disminución de la morbilidad y mortalidad cardíaca.<sup>(62)</sup>

Los  $\alpha 2$  agonistas tienen un efecto bifásico sobre la presión arterial, la primera es disminución de la presión arterial en pequeñas dosis, y posteriormente un aumento de la presión arterial en grandes dosis.<sup>(59)</sup>

Los efectos hipotensores de la dexmedetomidina se han atribuido predominantemente a los receptores  $\alpha 2$  centrales. La evidencia de esta hipótesis ha llegado desde la ingeniería genética en ratones ya que la deficiencia específica de del receptor  $\alpha 2$  subtipo a causa a largo plazo hipotensión, mientras que los subtipos  $\alpha 2 b$  y  $\alpha 2 c$  están implicados en la respuesta periférica transitoria de vasocostricción.<sup>(66)</sup> Una reducción en la dosis de carga inicial de infusión de dexmedetomidina proporciona una adecuada sedación, sin eventos adversos cardiovasculares.<sup>(101)</sup>

La dexmedetomidina disminuye el gasto cardíaco, y la frecuencia cardíaca después de los 30 minutos de su administración, a dosis de 1  $\mu\text{g/kg/h IV}$  en de carga de dexmedetomidina, seguido de una infusión de 0.2  $\mu\text{g/kg/h}$  (LOW DEX) y 0.6  $\mu\text{g/kg/h}$  (HIGH DEX), en este estudio se observó reducción del 12 – 16% de la presión arterial, mientras que el flujo sanguíneo cerebral global se redujo significativamente respecto al valor basal.<sup>(78)</sup>

## ACCIONES VENTILATORIAS

Un estudio sugiere que los receptores  $\alpha 2$  tendrían una escasa implicación en el control central de la respiración. Puesto que el sueño REM causa un descenso en la pendiente y un desplazamiento a la



derecha de 3 – 5 mmHg de la curva de respuesta ventilatoria hipercapnica, los efectos sobre la respiración que fueron objetivados en ese estudio son explicados por sus autores por el estado de sueño inducido por la dexmedetomidina al actuar sobre el locus ceruleus.<sup>(65)</sup> Nuestros resultados son consistentes con los de los seres humanos, en la que la sedación profunda con dexmedetomidina, aumentaron aproximadamente 5 mmHg de la PaCO<sub>2</sub>. Este aumento se explica en parte por el aumento del espacio muerto y la reducción de la conducción hacia el centro respiratorio.<sup>(93)</sup>

Dexmedetomidina en general tiene un perfil favorable en cuanto a sus efectos sobre ventilación. En siete voluntarios sanos que recibieron una infusión de dexmedetomidina de 0.2 a 0.6 µg/kg/h por espacio de 50 min, no se detectaron cambios significativos en los parámetros respiratorios medidos.<sup>(65)</sup>

#### ACCIONES RENALES

Los α<sub>2</sub> agonistas inducen diuresis posiblemente mediante la atenuación de la secreción de hormona antiúterica o por el bloqueo de su efecto en los túbulos renales.<sup>(65)</sup>

#### ACCIONES INTESTINALES

La disminución del flujo salival se produce por efecto directo de los α<sub>2</sub> agonistas sobre los receptores α<sub>2</sub> de las glándulas salivales y por inhibición de la liberación de acetilcolina. Los α<sub>2</sub> agonistas disminuyen la secreción gástrica por activación de los α<sub>2</sub> pre sinápticos de las células parietales gástricas y por inhibición vagal. Inhibe el vaciado gástrico y tránsito gastrointestinal, además de causar sequedad de boca.<sup>(65)</sup>

#### ACCIONES OCULARES

Los α<sub>2</sub> agonistas descienden la presión intraocular reduciendo la formación de humor acuoso mediante mecanismos centrales o periféricos. Provoca un descenso de la presión intraocular. Los movimientos sacádicos oculares (movimientos oculares rápidos que tienen la finalidad de poder cambiar rápidamente la fijación ocular de un objeto a otro, y que se ven alterados en los estados de sedación). Este efecto fue dosis dependiente.<sup>(65)</sup>

#### ENDOCRINOMETABOLICA

La dexmedetomidina presenta un efecto bifásico sobre el consumo de oxígeno, con un incremento inicial de hasta el 16%, seguido de un pronunciado descenso que se continua incluso 1 hora después de acabada la infusión. Los α<sub>2</sub> agonistas presentan una serie de acciones endocrino – metabólicas, relacionadas con la inhibición del flujo simpático y el descenso de los niveles plasmáticos de catecolaminas circulantes. En voluntarios sanos se ha determinado un descenso dosis dependiente de hasta un 92% en las concentraciones de noradrenalina plasmática tras la administración de dexmedetomidina. Por otra parte, atenúa la respuesta al estrés de forma dosis dependiente, de estímulos fuertes como la intubación orotraqueal o la cirugía, causando un menor ascenso de noradrenalina, adrenalina, sus metabolitos, Cortisol y β endorfina. Estarían relacionadas con la disminución del flujo simpático con la consiguiente disminución de catecolaminas circulantes. La estimulación de receptores α<sub>2</sub> localizados en las células β del páncreas explicaría la tendencia a la hiperglucemia, que se provoca al disminuir la secreción de insulina.<sup>(65)</sup>

En pequeñas dosis la dexmedetomidina mejora relativamente la estabilidad hemodinámica y atenúa el aumento de catecolaminas circulantes en respuesta al estrés quirúrgico.<sup>(42)</sup>



## USOS DE LA DEXMEDETOMIDINA EN NEUROCIROLOGÍA

### FSC Y METABOLISMO CEREBRAL.

El control de los parámetros hemodinámicos durante los procedimientos neuroquirúrgicos es de gran preocupación para el neuroanestesiólogo cuyos objetivos son garantizar la óptima presión de perfusión cerebral.<sup>(87)</sup>

Los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos están ampliamente distribuidos en el vasculatura cerebral. Por lo que gran parte de la regulación de la circulación cerebral se centra en inervación extrínseca simpática de las arterias y los vasos piales. La estimulación de los  $\alpha_2$  agonistas provoca en vasos cerebrales aislados vasoconstricción en modelos animales. La dexmedetomidina disminuye la tasa de disparo de las neuronas del locus ceruleus y por tanto aumenta la vasodilatación y por ende del FSC. En estudios humanos la dexmedetomidina reduce FSC en un 30% a concentraciones clínicamente relevantes. Karlsson et al. y Zornow et al documentaron que 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de dexmedetomidina causó una reducción del FSC (40-45%) en el halotano y el isoflurano perros anestesiados, respectivamente. Este marcado descenso en el FSC no se acompañó de una disminución proporcional de la tasa metabólica cerebral (CMRO<sub>2</sub>).<sup>(8)</sup>

Mediciones recientes del FSC tanto global como regional por tomografía por emisión de positrones mostro disminución en un 30% a concentraciones relevantes de dexmedetomidina.<sup>(34)</sup>

La vasodilatación cerebral inducida por los anestésicos halogenados es menor al administrar dexmedetomidina; por tanto los  $\alpha_2$  agonistas pueden ser un valioso complemento durante la neurocirugía en situaciones en que el aumento del FSC se quiere evitar.<sup>(9)</sup>

Existen estudios que demuestran que los efectos neuroprotectores de la dexmedetomidina en modelos animales con lesión isquémica cerebral, refieren disminución del FSC sin disminuir el consumo metabólico de O<sub>2</sub> cerebral (CMRO<sub>2</sub>); a pesar de estos acontecimientos no hay evidencia de isquemia global en perros. El efecto de la dexmedetomidina y el CMRO<sub>2</sub> no se ha investigado en seres humanos.<sup>(9)</sup>

Aunque las investigaciones en perros han demostrado importantes reducciones en el flujo sanguíneo cerebral inducida por la dexmedetomidina estos cambios no son acompañados de reducciones en el metabolismo cerebral. Las últimas observaciones han dado la preocupación de que la dexmedetomidina podría dar como resultado una "hiperventilación farmacológica" ya que al provocar disminución en el flujo sanguíneo cerebral y conservación del metabolismo cerebral, esto llegaría a ser perjudicial para el cerebro lesionado, dado este hecho se han realizado varios estudios, se han analizado pacientes sanos a los cuales se ha administrado dexmedetomidina a dosis de 0.8  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ , revelando reducciones paralelas del flujo sanguíneo cerebral y del metabolismo cerebral visto con la mayoría de los agentes anestésicos utilizados por vía intravenosa.<sup>(35)</sup>

No hay ninguna explicación cierta a cerca de las diferencias entre los caninos y los humanos sin embargo la variabilidad de las especies es siempre una posibilidad en las investigaciones clínicas.<sup>(35)</sup>

Drummond y colaboradores realiza el análisis del uso de dexmedetomidina en 5 pacientes para cirugía neovascular (2 con MAV y 3 para clipaje de aneurisma), administrando dexmedetomidina a las siguientes dosis: por bolo 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  durante 10 min y una perfusión 0.5 a 0.7  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ .<sup>(35)</sup>

Se colocó directamente un electrodo en el territorio en situación de riesgo hasta obtener un valor estable de la pO<sub>2</sub> del parénquima cerebral, más la observación de la PAM y de la FC de forma continua



durante al menos 25 minutos. En los primeros 15 minutos después del inicio de la dexmedetomidina la  $pO_2$  del parénquima cerebral tubo un modesto aumento (máximo del 11.1%,  $p= 0.0147$ ) la cual ocurrió en paralelo con un modesto aumento de la PAM (máximo de 3.5 mmHg (4.5%),  $p= 0.041$ ), mientras que la FC no tubo cambios. <sup>(35)</sup>

Así mismo no hubo una reducción significativa de la  $pO_2$  del parénquima cerebral antes de la intervención quirúrgica, por lo que estas observaciones no proporcionan un soporte directo del efecto vasoconstrictor cerebral que pudiese ocurrir al administrar dexmedetomidina; los efectos encontrados no fueron suficientes para tener un efecto adverso en el suministro de  $O_2$  al parénquima cerebral.

En una investigación en voluntarios, la perfusión de dexmedetomidina disminuye la mortalidad infantil hasta del 41% con una infusión de 0.8  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  y estaba en proporción directa a la reducción del FSC (32%). <sup>(55)</sup>

En resumen, Dexmedetomidina administración por bolo y en infusión para pacientes con lesiones neurológicas relacionadas con lesiones neurovasculares no dio lugar a reducciones en la  $PO_2$  cerebral en la vecindad de las lesiones. <sup>(35)</sup>

### PRESIÓN INTRACRANEANA

Los  $\alpha_2$ -agonistas son más potentes vasoconstrictores en la circulación cerebral venosa que en el lado arterial. Debido a que el compartimento venoso comprende la mayor parte del volumen sanguíneo cerebral. <sup>(9)</sup>

La clonidina presento un efecto mínimo sobre la PIC en pacientes con tumores cerebrales. En conejos normocapnícicos sin patología intracraneal dosis bajas de dexmedetomidina disminuye la PIC en forma transitoria un 30%. Mientras que Talke en pacientes con lesión hipofisaria a los cuales se les realizó abordaje transesfenoidal a los que se les administro dexmedetomidina no presentaron efectos sobre la presión del LCR a nivel lumbar. <sup>(9)</sup>

### EFFECTO EN EL EEG

Los efectos de la dexmedetomidina en el EEG son: atenuación de las ondas  $\alpha$ ,  $\beta$  y un incremento de las ondas delta, este patrón visto al aumentar la profundidad anestésica. Sin embargo estos efectos también son presentados por otros agentes. <sup>(9)</sup>

En seres humanos, la perfusión de dexmedetomidina a 0.6  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  produce cambios en el EEG correspondiendo a un índice Biespectral de 60, presentando despertares fáciles. La dexmedetomidina reduce el umbral convulsivo en varios modelos animales. <sup>(9)</sup>

### EFFECTO SOBRE LOS POTENCIALES EVOCADOS

En general los agentes anestésicos en neurocirugía no deben de interferir con el control neurofisiológico transoperatorio. <sup>(5)</sup>

La dexmedetomidina a diferencia de otros agentes anestésicos no disminuyen las respuestas corticales, manteniendo condiciones adecuadas para el seguimiento de los potenciales evocados somatosensoriales, al igual que en pacientes sometidos a craniectomía por tumoraciones o clipajes de aneurismas. <sup>(9) (60) (7) (81)</sup>



### NEUROPROTECCIÓN

Pacientes con HSA presentan aumento de las catecolaminas circulantes y secreción masiva de simpaticolíticos los cuales se ha demostrado que contribuyen al vasoespasmo cerebral, por lo que el uso de medicamentos que bloqueen este efecto puede tener un efecto protector.<sup>(9)</sup>

Con hemorragia subaracnoidea, el aumento de las catecolaminas circulantes y la salida masiva de simpaticizantes se ha demostrado que contribuyen a vasoespasmo cerebral, y el bloqueo de estos efectos adrenérgicos puede tener un efecto protector.<sup>(9)</sup>

La evidencia obtenida en caninos indica que la vasoconstricción causada por Dexmedetomidina no está relacionada con el óxido nítrico en estas especies. Dadas estas observaciones en animales se ha sumado la preocupación de que la dexmedetomidina pudiera agravar la lesión isquémica.<sup>(9)</sup>

Nakano y Okamoto examinaron el efecto de grandes dosis de dexmedetomidina durante la oclusión de la arteria cerebral media en ratas midiendo el tamaño del infarto. Administraron una infusión de 1µg/kg/min de dexmedetomidina, obteniendo como resultado infartos sin diferencias de las ratas controles, sin embargo al administrar dosis de 10 µg/kg/min (600 µg/kg/h) resulto en un aumento significativo del infarto.<sup>(35)</sup>

En varios estudios la dexmedetomidina se ha visto que mejora la supervivencia neuronal y la isquemia cerebral focal en ratas. El mecanismo exacto de la neuroprotección aun no es claro.<sup>(9)</sup>

Engelhard investigo el efecto neuroprotector visto con dexmedetomidina en el cerebro de la rata después de isquemia cerebral incompleta y su posterior reperfusión donde este efecto según estudios anteriores esta modulado por el equilibrio entre proteínas proapoptóticas (Bax y p53) y antiapoptóticas (Bcl – 2 y Mdm 2).<sup>(41)</sup>

Dexmedetomidina reducen la necrosis y mejorar el pronóstico neurológico este efecto se cree que es dado por la disminución del tono simpático.<sup>(41)</sup>

La dexmedetomidina inhibe el incremento de Bax así como aumentó las concentraciones de Bcl – 2 y Mdm – 2 dando como resultado la reducción de la necrosis y mejora el pronóstico neurológico este efecto puede estar relacionado con mecanismos antinecróticos y antiapoptóticos.<sup>(41)</sup>

La severidad de la isquemia cerebral determina si las neuronas mueren de necrosis o mantienen energía suficiente para inducir la apoptosis. Varias proteínas se han identificado que regulan la apoptosis, una de ellas es la proteína Bax (proapoptóticas).<sup>(41)</sup>

Las proteínas Bax y Bcl-2 están localizadas en el exterior de la membrana mitocondrial, donde regulan la permeabilidad mitocondrial, lo que conduce a una liberación de activadores pro-apoptóticos como proteasas, citocromo C, factor inductor de apoptosis mitocondrial y del citosol.<sup>(41),(27)</sup>

La sobreexpresión de Bax mitocondrial induce aumento de la permeabilidad mitocondrial mientras que la expresión de Bcl – 2 inhibe la permeabilidad mitocondrial.<sup>(41),(27)</sup>

La dexmedetomidina es capaz de suprimir el incremento de Bax después de la isquemia cerebral con posterior reperfusión en cerebros de rata, además aumentarlas concentraciones de la proteína Bcl – 2.<sup>(41)</sup>

La isquemia cerebral incompleta /reperfusión induce procesos apoptóticos a las cuatro horas después del inicio de la reperfusión. Este efecto se puede prevenir con el uso de dexmedetomidina ya que aumenta las concentraciones de proteínas antiapoptóticas Bcl – 2 y Mdm – 2.<sup>(41)</sup>



La isquemia cerebral se asocia con un aumento de la circulación y las concentraciones extracelulares de catecolaminas cerebrales. Intervenciones para reducir el tono simpático mejora los resultados neurológicos.<sup>(9)</sup>

Así, el tratamiento con agentes que reducen la liberación de norepinefrina en el cerebro (por ejemplo,  $\alpha$ 2-agonistas) pueden ofrecer protección contra el efecto perjudicial de cerebral isquemia.<sup>(9)</sup>

Varios estudios han demostrado que la dexmedetomidina mejora la supervivencia neuronal tras la isquemia cerebral transitoria global o focal en la rata sin embargo el mecanismo exacto del efecto neuroprotector de la  $\alpha$  2-agonistas no está claro. Engelhard y cols. Sugirieron que la neuroprotección ofrecida por la dexmedetomidina es el resultado de la modulación del equilibrio entre proteínas pro-apoptóticos y antiapoptóticos.

Varios estudios demuestran que los agonistas  $\alpha$ 2-adrenérgicos reducir la liberación del glutamato, por lo tanto fármacos que disminuyen su liberación se consideran neuroprotectores.<sup>(9)</sup>

Las dosis de 0.1 – 0.3  $\mu$ g/Kg/h intra operatoriamente de dexmedetomidina puede ser útil en aquellos pacientes en los cuales son sometidos a procedimientos quirúrgicos funcionales que requieren sedación y analgesia leve.<sup>(9)</sup>

La mayoría de los datos sobre la dexmedetomidina provienen de pacientes post operados de cirugía cardiaca, sin embargo estudios recientes han incluido a otro tipo de pacientes quirúrgicos, como aquellos sometidos a cirugía neurológica en quienes además de la sedación refuerza el efecto analgésico permitiendo una fácil interacción y excitación del paciente para su evaluación neurológica (Parkinson, la implantación de electrodos, tratamiento quirúrgico de la epilepsia, y la cirugía cerca del área de Broca y de Wernicke)<sup>(72)</sup>

La dexmedetomidina en esta situación proporciona sedación y la participación del paciente ante una craneotomía despierta. En este sentido se compara dexmedetomidina Vs fentanilo, los pacientes con dexmedetomidina fueron extubados más rápidamente y sin depresión respiratoria a comparación con el grupo de fentanilo.<sup>(72)</sup>

La infusión de dexmedetomidina puede tener tanto directa (vasoconstricción) como indirectamente (cambios en el centro de actividad simpática y disminución de la tasa metabólica cerebral) efectos en el flujo sanguíneo cerebral. Hemos encontrado que pequeñas dosis (0.2  $\mu$ g/kg/h) y grandes dosis (0.6 $\mu$ g/kg/h) de dexmedetomidina disminuyó el flujo sanguíneo cerebral global en un tercio y genero aumento de PaCO<sub>2</sub> a no más de 5 mmHg.<sup>(72)</sup>

A dosis de 0.2 y 0.6  $\mu$ g/kg/h disminuyen en un 31 y 37 % la respuesta verbal y en un 31 y 36 % el índice Biespectral respectivamente.<sup>(46)</sup>

La dexmedetomidina reduce la tasa de disparo de las neuronas de locus ceruleus.<sup>(9)</sup>

El transporte de O<sub>2</sub> cerebral se reduce 30% con la administración de dexmedetomidina, sin acompañarse de una reducción de la tasa metabólica cerebral de O<sub>2</sub>. la reducción del flujo sanguíneo cerebral es independiente de la síntesis de oxido nítrico.<sup>(9)</sup>

Se reporta reducción del 30% del flujo sanguíneo cerebral en la arteria cerebral media, con preservación del la autorregulación cerebral. La dexmedetomidina a dosis bajas disminuye transitoriamente la presión intracraneana en un 30 %.<sup>(9)</sup>



La infusión de dexmedetomidina a 0.6  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{h}$  produce cambios en el EEG correspondientes a 60 de BIS (sedación moderada a profunda), presentando fácil despertares.

Aunque la dexmedetomidina ofrece la ventaja potencial de la evaluación temprana en los procedimientos neuroquirúrgicos, esta puede ser realizada en pacientes intubados a dosis de 0.2  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{h}$  en infusión después de un procedimiento cervical de múltiples niveles.<sup>(49)</sup>

Senol y colaboradores probaron que los pacientes a los que se les administro dexmedetomidina presentaron una disminución de la frecuencia cardíaca, presión arterial, y la respuesta neuroendocrina a la colocación de la fijación esquelética y durante la craneotomía.<sup>(87)</sup>

El grupo de dexmedetomidina recibió 1  $\mu\text{g}/\text{Kg}$  IV durante 10 min antes de la inducción anestésica, se analizaron concentraciones plasmáticas de Cortisol, prolactina y glucosa en sangre reportándose un aumento significativo de estas con respecto al basal después de la fijación esquelética, con resultados significativamente mayores en el grupo placebo de hasta 1.5 a 2 veces menor la concentración el grupo de dexmedetomidina con respecto al grupo control. Al igual que las concentraciones plasmáticas de prolactina incrementaron en el grupo placebo 30 min después de la fijación esquelética.<sup>(87)</sup>

La fijación esquelética durante procedimientos neuroquirúrgicos produce un intenso estímulo nociceptivo provocando un aumento abrupto de la presión arterial y del flujo sanguíneo cerebral las cuales pueden llevar a un aumento de la PIC, edema cerebral, o provocar una hemorragia intracraneal.<sup>(87)</sup>

La respuesta al estrés quirúrgico ante un estímulo nociceptivo intenso se caracteriza por un incremento en la secreción de hormonas hipofisarias y la activación del sistema simpático. Por lo que se optan por el desarrollo de diferentes técnicas anestésicas y farmacológicas, incluidos los anestésicos locales, narcóticos y antihipertensivos así como el grado de profundidad anestésica para paliar este efecto. Además de ejercer efectos inhibitorios en la síntesis de Cortisol y catecolaminas con la administración de dexmedetomidina atenuando la respuesta simpática ante la fijación esquelética en neurocirugía ya que este estímulo es similar a la respuesta ante la laringoscopia y la intubación.<sup>(87)</sup>

Los marcadores neuroendocrinos ante un estrés quirúrgico son el rápido aumento de la liberación de la hormona corticotropina, los niveles de glucocorticoides (Cortisol), la liberación de NA, lo cual aumenta la producción de glucosa en el hígado, NA y de glucagón, hay también disminución de la insulina (mediado por la prolactina).<sup>(87)</sup>

Los  $\alpha 2$  agonistas pueden producir hiperglucemia en humanos, se cree que es por la inhibición de la secreción de insulina (células  $\beta$  pancreáticas).<sup>(87)</sup>

Curiosamente se ha encontrado que la dexmedetomidina impide la respuesta hiperglucémica ante la fijación esquelética como resultado de la atenuación de la respuesta simpática.<sup>(87)</sup>

Durante la isquemia, la dexmedetomidina disminuye las concentraciones de norepinefrina en un 65% en comparación con el grupo control.<sup>(40)</sup>

Sin embargo, las concentraciones cerebrales de noradrenalina y glutamato se incrementaron independientemente de la administración de dexmedetomidina antes de la isquemia, lo que sugiere que los efectos neuroprotectores de esta no están relacionados con la inhibición presináptica de noradrenalina o glutamato en el cerebro, estas concentraciones incrementan del mismo lado de la isquemia cerebral, no así en el hemisferio cerebral contralateral en los animales del grupo control.<sup>(40)</sup>



La neuroprotección observada con reducción de la respuesta simpática está relacionada con varios mecanismos:

1. *Las catecolaminas aumentan la tasa metabólica cerebral de oxígeno*
2. *Las altas concentraciones de catecolaminas también aumentan la sensibilidad de las neuronas piramidales ante los neurotransmisores excitadores (glutamato), que da lugar a elevadas concentraciones de Ca<sup>2+</sup>*
3. *Las catecolaminas pueden ejercer un efecto directo neurotóxicos*
4. *Es posible que el aumento de actividad simpática disminuye la perfusión en la zona de penumbra isquémica*

Los aminoácidos excitadores (glutamato) desencadena la muerte neuronal cuando se libera en concentraciones excesivas durante la isquemia cerebral (hipocampo).<sup>(40)</sup>

Un estudio en ratas prematuras a las cuales se les administro dexmedetomidina y clonidina concluye que los  $\alpha_2$  agonistas protegen contra las lesiones de excitotoxicidad en desarrollo cerebral. Este efecto se observó no sólo en la corteza, sino también en la sustancia blanca, donde se impidió la formación de lesiones quísticas.<sup>(62)</sup>

La dexmedetomidina en cerebros de ratas suprimió la excesiva liberación de glutamato durante la isquemia y estrés. Sin embargo, durante la isquemia cerebral, la elevación de las concentraciones extracelulares de glutamato del cerebro fue similar entre las ratas tratadas con dexmedetomidina en comparación con los animales control. Por ello, la dexmedetomidina no disminuyó el glutamato del hipocampo. Por lo que se sugiere que la neuroprotección de la dexmedetomidina no está relacionada con cambios en las concentraciones de glutamato extracelular.<sup>(40)</sup>

La dexmedetomidina en dosis bajas ofrece buenas condiciones anestésicas sin interferir en la electrocorticografía intraoperatoria y ante pruebas neurocognitivas. Así mismo la dexmedetomidina ha demostrado tener efectos anticonvulsivantes estos dados a través de los receptores  $\alpha_2$  agonistas.<sup>(90)</sup>

La dosis inicial de dexmedetomidina disminuye las catecolaminas en un 45-76%.<sup>(38)</sup>

Las perfusiones de dexmedetomidina que alcanzan niveles plasmáticos de 0.7 – 1.2 ng/ml, disminuye la concentración plasmática de NA en más del 50%. Esto da lugar que la administración de dexmedetomidina en bolo de 1  $\mu$ g/Kg presenten niveles plasmáticos de 0.9 ng/ml, mientras que con niveles de 1.9 ng/ml, provoca un incremento progresivo de la PA, RVS, y RVP así como reducciones en la emisión de CO<sub>2</sub>.<sup>(38)</sup>

Se ha observado que concentraciones plasmáticas de 0.7 – 1.9 ng/ml produce sedación con preservación de la memoria, así como concentraciones por arriba de 1.9 mg/ml no muestran disminuciones significativamente mayores de NA plasmática.<sup>(38)</sup>

La dexmedetomidina no protege contra la excitotoxicidad ante una lesión cortical ni de la sustancia blanca aun era más pronunciada (Incremento del 82% del tamaño de la lesión media).<sup>(71)</sup>

Dexmedetomidina proporciona un potente efecto neuroprotector modelo de daño cerebral perinatal excitotóxica.<sup>(71)</sup>

La fisiopatología del daño cerebral generalmente difiere en los recién nacidos prematuros y los bebés a término.<sup>(71)</sup>





El subtipo  $\alpha 2A$ -adrenérgicos predominantemente se encuentra en el cerebro, cuyas funciones está relacionada con la antinocicepción, los efectos sedantes, hipotensores, hipotermia, mientras que la estimulación de los  $\alpha 2B$ adrenoceptores en el músculo liso vascular conduce a vasoconstricción, lo que provoca la hipertensión inicial tras la administración de  $\alpha 2$ -adrenérgicos agonista además, este subtipo está implicado en la mediación de la antinocicepción, la acción del óxido nítrico y en la termorregulación central.<sup>(71)</sup>

El subtipo  $\alpha 2 C$ -adrenérgicos se ha demostrado que modula la neurotransmisión dopaminérgica, así como varias respuestas de comportamiento, y el control de la temperatura, además, este subtipo contribuye a la antinocicepción espinal en ratones.<sup>(71)</sup>

Gracias a este estudio se sugiere que el efecto neuroprotector está mediado a través del subtipo  $\alpha 2A$ -adrenérgico.<sup>(71)</sup>

Ante la privación de oxígeno y la sensibilidad a la glucosa en ratas y con un preacondicionamiento con aplicación de dexmedetomidina (0.2  $\mu\text{g}/\text{Kg}$  en 20-min, 3 h antes de anoxia) redujo significativamente la muerte neuronal y las concentraciones de caspasa-3 así como atenuación de la expresión del FAK fosforilado y de la PP2 tirosina quinasa Src lo que induce un incremento en la supervivencia celular.<sup>(26)</sup>

Por lo que la dexmedetomidina aumenta la expresión de proteínas reguladoras antiapoptosis y disminuye las proteínas pro-apoptóticas en los cerebros de ratas.<sup>(26)</sup>

Así mismo la reducción en la liberación de glutamato este hecho también provoca reducción en la transmisión de la fosforilación del FAK.<sup>(26)</sup>

Las propiedades neuroprotectores de la dexmedetomidina son a través de la activación de la cascada de señalización intracelular, mientras que su efecto indirecto es a través de una reducción en la liberación de glutamato y de las catecolaminas.<sup>(25) (63)</sup>

Dexmedetomidina ejerce efectos neuroprotectores sinérgicos con el xenón 30 días después de la lesión isquémica.<sup>(25)</sup>

Las quinasas extracelulares reguladas por señales 1 y 2 (ERK1 y 2) son dos miembros de las proteínas activada por mitógenos que juegan un papel fundamental en la señalización celular y en el control de muchas formas de actividades celulares: la plasticidad sináptica, potenciación a largo plazo, y la supervivencia celular.<sup>(25) (63)</sup>

La activación de ERK1 y 2 resulta de la fosforilación en treonina y de la tirosina a través de diferentes estímulos, incluida la activación de los receptores N-metil-D-aspartato, factores neurotróficos, y proteínas G.<sup>(25) (63)</sup>

La dexmedetomidina a concentraciones plasmáticas de 1.2 ng / ml conserva la tasa metabólica cerebral así como el FSC.<sup>(34)</sup>

La administración preoperatoria de una dosis única de dexmedetomidina produjo un aumento progresivo de la sedación, disminución de las respuestas hemodinámicas durante la laringoscopia así como reducción de anestésicos halogenados y opioides.<sup>(45)</sup>

Por lo que la activación de los receptores  $\alpha 2$  produce una reducción en la respuesta simpática y un aumento en la actividad vagal.<sup>(45)</sup>

El uso de dexmedetomidina más desflurano produce una apertura ocular y verbal más lenta en el postoperatorio.<sup>(45)</sup>



El objetivo de los anestésicos en neurocirugía tiene como objetivo mantener un acoplamiento entre el flujo sanguíneo cerebral y la PIC, brindar neuroprotección y poseer propiedades anticonvulsivas.<sup>(45)</sup>

Concentraciones plasmáticas de dexmedetomidina entre 0.2 – 0.4 ng/ml en cirugía con lesiones supratentoriales atenúan la respuesta hemodinámica a la intubación y a la extubación.<sup>(45)</sup>

La perfusión de dexmedetomidina de por lo menos 1 hora disminuye las concentraciones plasmáticas de NA (en un 30%), disminuye la presión arterial, frecuencia cardíaca.<sup>(47)</sup>

El uso de dexmedetomidina en las cirugías neurológicas funcionales y en la técnica de DDD proporciona una buena sedación durante la craniectomía despierta ya que los pacientes son fácilmente despertables.<sup>(19)</sup>

El método anestésico ante un procedimiento neuroquirúrgico debe proporcionar una estabilidad hemodinámica y permitir la evaluación neurológica temprana.<sup>(95)</sup>

La dexmedetomidina a 0.5 µg/Kg 5 minutos antes del final de la cirugía proporciona estabilidad hemodinámica, permite la extubación fácil, y un examen neurológico precoz.<sup>(95)</sup>

Los receptores  $\alpha_2$  A se expresan a nivel cerebral incluyendo el hipotálamo, el cual está implicado en el control del SNA.<sup>(88) (63)</sup>

Ante una administración de 2 µg/Kg de dexmedetomidina provoca una disminución importante de la concentración de NA lo cual sugiere una inhibición del sistema simpático-adrenal. La perfusión de dexmedetomidina con concentraciones plasmáticas de 600 pg/ml disminuye un 92% las concentraciones de NA en voluntarios sanos. La concentración de dexmedetomidina en el LCR fue del 4% - 1% de la encontrada en plasma al final de la perfusión.<sup>(94)</sup>

### NEUROCIROLOGÍA FUNCIONAL

La dexmedetomidina es una alternativa atractiva o bien en combinación de técnicas anestésicas actuales.<sup>(34)</sup>

La perfusión de dexmedetomidina a dosis entre 0.1 – 0.3 µg/kg/h puede ser útil para las pruebas intraoperatorias en las que la sedación leve y la analgesia son los únicos requisitos anestésicos.<sup>(34)</sup>

La dexmedetomidina a dosis bajas es útil para sedación en pacientes que son sometidos a pruebas neurocognitivas durante la craniectomía despierta, con suspensión de la perfusión por lo menos 20 minutos antes de las pruebas.<sup>(43)</sup>

La colocación de estimuladores cerebrales profundos para trastornos del movimiento representan un desafío ya que algunos anestésicos pueden suprimir el temblor (propofol), sin embargo la dexmedetomidina provee de una sedación adecuada sin suprimir el temblor y así no comprometer la localización, así mismo proporciona un buen control hemodinámico uso mínimo de antihipertensivos, sin compromiso respiratorio al mismo tiempo que ofrece un examen neurológico satisfactorio (dosis menores a 0.6 µg/kg/h).<sup>(54) (92) (81)</sup>

La dexmedetomidina también se ha utilizado con éxito en la sedación en pacientes que se les realiza endarterectomía carotídea despiertos, permitiendo un examen neurológico intraoperatorio.<sup>(9)</sup>



#### PROCEDIMIENTOS INTRACRANEAL

Los estímulos intensos quirúrgicos asociados con craneotomía con frecuencia generan activación simpática y marcados cambios en la presión arterial sistémica, el FSC y la PIC. La respuesta cerebrovascular pueden dar lugar a elevación de la PIC y la reducción de la PPC, especialmente en pacientes con compromiso de la dinámica cerebral; la hipertensión arterial en el paciente neuroquirúrgico se asocia a hemorragias intracraneales y prolongación de la estancia hospitalaria.<sup>(34)</sup>

La perfusión de dexmedetomidina disminuye los requerimientos de los anestésicos halogenados, proporciona una adecuada relajación cerebral en pacientes sometidos a craneotomía para exéresis de lesiones supratentoriales. El uso de dexmedetomidina – desflurano ofrece una apertura ocular y una respuesta verbal más lenta en el postoperatorio. Por lo que la administración preoperatoria de una dosis única de la dexmedetomidina resultó en un aumento progresivo en la sedación, mejora la respuesta hemodinámica durante la laringoscopia, disminuye los requerimientos de opiáceos, de anestésicos halogenados y la respuesta hipertensiva a la extubación.<sup>(43)</sup>

El uso de clonidina como premedicación disminuye la respuesta simpática a la fijación esquelética pero aumento la incidencia de hipotensión después de la inducción anestésica en pacientes de mayor edad.<sup>(34)</sup>

#### UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DE NEUROCIROGÍA

El uso de dexmedetomidina en UCI como agente sedante – analgésico está registrado, la dexmedetomidina genera disminución de las necesidades de otros fármacos en la UCI proporcionando estabilidad hemodinámica y un efecto mínimo en la mecánica ventilatoria, proporcionando una sedación (similar al sueño fisiológico). La dexmedetomidina en pacientes con TCE fue segura (reporte 3 pacientes), con adecuado nivel de sedación y analgesia.<sup>(9)</sup>



### OTROS USOS DE LA DEXMEDETOMIDINA

El uso actual de la dexmedetomidina incluye: Sedación en la UCI (adultos y pediátricos), neurocirugía, procedimientos de sedación en pediatría, intubación con el paciente despierto con fibra óptica, cirugía cardíaca, y cirugía bariátrica.<sup>(72)(74)(72)</sup>

Los principales efectos que produce la dexmedetomidina son sedación, analgesia y simpaticolisis, permitiendo así que el paciente este tranquilo pero fácilmente excitable e interactivo cuando se le estimula, sin efecto de rebote al retiro después de tiempos cortos de uso.<sup>(7)</sup>

La infusión de dexmedetomidina en pacientes sanos con dosis de 0.2 – 0.6 µg/kg/h en 50 min intravenosa en solución salina, resulta en una sedación reversible, ligera analgesia y sin afectación de la memoria, y sin compromiso cardiorespiratorio.<sup>(46)</sup>

La dexmedetomidina a 0.33 – 0.67 µg/kg preoperatoria intravenosa parece ser eficaz con un mínimo de efectos secundarios cardiovasculares.<sup>(89)</sup>

Cuando dexmedetomidina se administra como una infusión continua, se ha asociado con una previsible y estable respuesta hemodinámica.<sup>(1)(76)</sup>

La dexmedetomidina es un sedante eficaz y seguro para la mayoría de los pacientes postquirúrgicos en la UCI.<sup>(71)(65)</sup>

Sin embargo, la sedación se alcanza después de 60 min de infusión no habiendo diferencia entre las dosis de dexmedetomidina.<sup>(46)</sup>

En este estudio se demostró que ambas dosis de dexmedetomidina (0.2 y 0.6 µg/kg/h) en infusión (pequeñas y moderadas dosis) producen sedación significativa, resolviéndose dos horas después de terminada la infusión.<sup>(46)</sup>

Belveille y cols, reportaron que la dexmedetomidina puede asociarse con episodios de apnea obstructiva, y puede incrementarse con dosis que van de 1 - 2 µg/kg a los 2 – 5 min, probablemente asociada con el incremento rápido de la sedación.<sup>(46)</sup>

### DEXMEDETOMIDINA E INTERACCION FARMACOLOGICA

Interacciones entre dexmedetomidina y otros medicamentos pueden afectar la farmacocinética y los efectos cardiorespiratorios de estos. Por ejemplo, los datos publicados en los seres humanos demuestran que la dexmedetomidina disminuye el volumen de distribución y el aclaramiento del tiopental sódico.<sup>(17)</sup>

Se debe tener precaución cuando la dexmedetomidina es combinada con medicamentos que pueden disminuir la frecuencia cardíaca y la presión arterial, especialmente en los recién nacidos y en los lactantes.<sup>(74)</sup>

El uso de dexmedetomidina encontramos en los estudios analizados, produce una dependencia similar a los opioides, en estudios experimentales con primates y ratas. Los síntomas de supresión se observaron en aquellos en que se uso por 7 días. Los signos fueron en relación a la conducta y del sistema nervioso autónomo como pérdida de peso, hiperirritabilidad y diarrea.<sup>(2)</sup>

La dexmedetomidina disminuye la necesidad de incrementar la sedación y los analgésicos en pacientes adultos y pediátricos en la UCI.<sup>(30)</sup>



#### DEXMEDETOMIDINA Y VENTILACION MECANICA

Este agente no requiere la suspensión antes de destete de la ventilación mecánica. <sup>(56) (63)</sup>

En resumen, los parámetros farmacocinéticos de la dexmedetomidina observados en pacientes que requieren sedación en el postoperatorio así como ventilación mecánica en la UCI son similares a las que se encuentran previamente en voluntarios. <sup>(101)</sup>

La dexmedetomidina la administración inicial de carga en los pacientes ventilados es de 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  en 10 minutos, seguida por una infusión de mantenimiento de 0.2 a 0.7  $\mu\text{g}/\text{kg}$  por hora. La dosis de mantenimiento debe ser aumentada frecuentemente cuando se usa la dexmedetomidina en forma prolongada. El bolo de carga puede ocasionar bradicardia acompañada de hipotensión, en ocasiones sostenida, lo que suele ser más frecuente en pacientes hipovolémicos y ancianos. <sup>(21)</sup>



## BIOMARCADORES

Aunque se han estudiado múltiples biomarcadores que denotan el daño neuronal, ninguno de estos ha demostrado ser clínicamente útil como prueba diagnóstica independiente.<sup>(61)</sup>

### EXPECTATIVAS Y BENEFICIOS

Si bien en algunos campos de la medicina existe una amplia gama de marcadores séricos disponibles para el análisis, sin embargo aquellos que se especializan en la morbilidad del sistema nervioso central no tienen una gama tan amplia ni una alta especificidad o sensibilidad. Esto es especialmente desfavorable en el tratamiento de lesiones cerebrales.

Schmidt señaló que la Enolasa neuronal específica (NSE) en suero se deriva generalmente de los glóbulos rojos en pacientes normales y que la hemólisis que se presenta en lesiones sistémicas pueden dar lugar a significativas elevaciones NSE en pacientes sin lesión cerebral.<sup>(12)</sup>

La proteína ácida glial fibrilar (GFAP) no tener importantes fuentes extracraneales por lo que puede ser un marcador más específico para la lesión cerebral, este es un marcador específico de astrocitos, por lo que pacientes con EVC o hidrocefalia presentan niveles elevados de GFAP.<sup>(12)</sup>

Al obtener información de biomarcadores séricos para lesiones cerebrales daría información que ayudaría al médico a decidir si el paciente debe ser solo observado, o si es necesario la realización de una TAC o una IRM y, si es así, cuántos de estos examen deben de llevarse a cabo.<sup>(58)</sup>

El análisis de los biomarcadores podría dar lugar a rápidos diagnóstico en el caso de encontrarse los pacientes bajo sedación, inconsciencia o politraumatizados, incluso antes de la realización de estudios de neuroimagen.

Por lo que el examen clínico junto con resultados de niveles de biomarcadores ayudaran a dilucidar el mecanismo de lesión, determinación en la terapéutica empleada llegando a servir como punto final de ahorro en costos. Ya que tales resultados tendrían un valor pronostico significativo en lo que respecta a la rehabilitación, atención del enfermo y subsidio de la enfermedad y a la actividad física posterior a la lesión.<sup>(59)</sup> (TABLA 1)

TABLA 1 BIOMARCADORES

Biomarcador	Origen (en suero)	Tipos de lesión	Niveles (UI/L)
S-100B	Suero	Alzheimer, demencia por amiloide, epilepsia, (Lumbago) (40)	20
GFAP	Suero	-	15
NSE	Suero	Periparturición, traumatismo craneoencefalico, cirrosis hepática	14
Ácido úrico	Suero, orina	-	200
LDH	Suero, orina	-	100, 1.15, 1.37
Cholinesterasa	Suero, orina	-	30-40
Amiloide	Suero, orina	-	40
Pr-Aβ	Suero, orina	-	14
Aβ42	Suero, orina	-	14

UI/LF: unidades internacionales por litro; UI/L: unidades internacionales por litro; UI/LF: unidades internacionales por litro; UI/LF: unidades internacionales por litro.



Más recientemente, las expectativas sobre biomarcadores han cambiado. Por ejemplo, la presencia de Enolasa neuronal específica indica lesión neuronal, mientras que la proteína glial fibrilar ácida (GFAP) denota la participación de la glía, mientras que la detección de los productos de la degradación de la Tau y la espectrina a nivel sérico y en LCR indican daño axonal.<sup>(158)</sup>

En conclusión, la medición de la concentración plasmática S-100 B es un buen indicador de la gravedad e independiente como predictor del resultado de los pacientes con HSA a 6 meses.<sup>(104)</sup>

Recientemente los marcadores bioquímicos han tomado gran importancia en el diagnóstico y tratamiento de varias patologías, sin embargo los marcadores bioquímicos de daño cerebral se han visto limitados debido a la complejidad de la función cerebral. Sin embargo actualmente los marcadores bioquímicos de daño cerebral han adquirido mayor atención de los investigadores, tanto en el valor pronóstico, resultados clínicos y en la cuantificación de la lesión cerebral.<sup>(150)</sup>

### UTILIDAD DE LOS MARCADORES BIOQUÍMICOS

La proteína S-100 B ha sido defendida por muchos investigadores como el biomarcador más confiable. La proteína S-100 B parece ser más que un indicador de la activación glial y es menos probable que indique destrucción celular. Por lo tanto, GFAP y S-100 B pueden ser complementarios, proporcionando información diferente respecto a la gravedad de la lesión cerebral y en curso de la lesión celular secundaria.<sup>(12)</sup>

La excelente sensibilidad de la proteína S-100 B ha permitido confirmar la existencia de sutiles lesiones cerebrales en pacientes con traumatismo craneoencefálico leve, accidentes cerebrovasculares y después de la reanimación con éxito de un paro cardiopulmonar. Las elevaciones de la proteína S-100 B encima de ciertos niveles podría ser capaz de prever de manera fiable la muerte cerebral o la mortalidad.<sup>(12)</sup>

Niveles normales de S-100 B predice la ausencia significativa de lesión en el SNC, aunque se pueden tener elevaciones cuando el SNC se ve comprometido por lesiones extracraneales; este problema potencial se puede evitar mediante la medición de otros biomarcadores y anotando cuidadosamente las lesiones periféricas.<sup>(12)</sup>

### IMPORTANCIA EPIDEMIOLÓGICA Y SOCIOECONÓMICA

Los métodos actuales de predicción de resultados en el TCE severos en las últimas décadas, junto con la predicción de gravedad y el potencial resultado de los pacientes apenas han cambiado.<sup>(58)</sup>

Especialmente en el caso de lesiones cerebrales difusas, la información proporcionada por instrumentos diagnósticos de rutina no es suficiente para medir la extensión y severidad de las lesiones.<sup>(58)</sup>

Las imágenes de tomografía computarizada craneal (TAC) muestra varios elementos con respecto al alcance y posibles resultados de la lesión (volumen de lesión focal, compresión del ventrículo, desviación de la línea media, compresión de la cisterna basal).

Sin embargo, la TAC como instrumento diagnóstico en casos de lesiones cerebrales difusas es limitado debido a su baja sensibilidad y poca especificidad.<sup>(59)</sup>



La mayoría de los ensayos utilizan como medida funcional en los pacientes con lesión cerebral la escala de coma de Glasgow, la cual con frecuencia es dicotómica "buena evolución y "mala evolución", por lo que el resultado de estos dos puntos reduce la sensibilidad y no es capaz de detectar mejoras sutiles en el estado neuropsicológico de los pacientes.

Debido a la "heterogeneidad" del cerebro y la su compleja naturaleza, la lesión cerebral traumática, puede tener efectos desproporcionales con respecto al grado de conciencia y la liberación de biomarcadores. <sup>(58)</sup>

Cabe también señalar que las correlaciones de la escala de coma de Glasgow y los niveles de los biomarcadores son diferentes en los pacientes jóvenes (menores de 4 años de edad frente a los mayores de 4 años). Esta diferencia puede ser debida a la propensión al trauma repetitivo o lesiones cerebrales difusas como mecanismo de lesión. <sup>(58)</sup>

Los pacientes con lesiones leves en tejidos periféricos, como pequeñas fracturas y esguinces tienden presentar elevaciones de la S-100 B con rápida normalización en las primeras 24 h.

Mientras que los pacientes con lesiones graves tales como grandes fracturas, lesiones abdominales etc., presentan niveles elevados de S-100 B en un plazo de 24 – 48 h posteriores a la lesión. <sup>(12)</sup>

En lesiones cerebral leve se ha asociado con normalización de los niveles de S-100 B en las primeras 24h, mientras con lesiones cerebrales moderadas a severas duran más de 48 h los niveles elevados.

El uso de niveles de S-100 B promete mejorar significativamente los resultados neurológicos de los pacientes con lesiones cerebrales. <sup>(17)</sup>





## PROTEINA S-100 B

### BIOQUÍMICA DE LA PROTEÍNA S 100

La proteína S-100 es una familia de proteínas diméricas calcio citosólica, formada por la unión de una isómera  $\alpha$  y una  $\beta$ .

Los isómeros  $\alpha$  y  $\beta$  también son llamados S-100 A1 y S-100 B respectivamente.

La proteína S-100 se encuentra abundantemente en las células gliales y en las células de schwann, así como en algunos tumores tales como los schwannomas, gliomas, melanomas y neuroblastomas. <sup>(12)</sup>

También hay otras proteínas S-100 raras; más de 6. La mayoría de las proteínas S-100 se encuentran como reguladores, que son combinaciones de isómeros de una molécula. <sup>(12)</sup>

Tres tipos de dímeros se encuentran generalmente:

Un homodímero que consta de dos isómeros S-100 A1 ha sido etiquetado S-100 A1 A1. Del mismo modo, un homodímero de dos isómeros S-100 B ha sido etiquetado S-100 B B. Una combinación de heterodímero isómeros  $\alpha$  y  $\beta$  se ha encontrado y se llama S-100 A1 B. Los tres heterodímeros se han encontrado en células gliales, astrocitos, células ependimarias, oligodendrocitos, y en las células de Schwann en el SNC y SNP. <sup>(12)</sup>

El regulador S-100 B B tiene un tamaño de 21 kDa y encontrándose predominantemente en las células gliales y en las células de schwann. <sup>(12)</sup>

Miembros de la familia S-100 fuera del SN se encuentra en: melanocitos, adipocitos, condrocitos y células de Langerhans epidérmicas.

El isómero de la S-100 B también se ha encontrado en músculo esquelético, piel y en la grasa. Se ha encontrado que tras lesiones cerebrales primarias se activan de inmediato los astrocitos. <sup>(12)</sup>

La proteína S-100 B está implicada en la reacción de los astrocitos ante una lesión mediante la afluencia de calcio y la estimulación de la proliferación de estos a través de interacciones con los factores de transcripción.

La serotonina puede incrementar la liberación de S-100 B a través de la estimulación astrogliar de los receptores 5-HT 1A. <sup>(12)</sup>

Así la proteína S-100 B puede estar involucrada en la respuesta celular isquémica. A nivel experimental el daño cerebral a través de un TCE o un EVC se produce gliosis reactiva con un pico alrededor de 3 a 4 días después de la lesión. <sup>(12)</sup>

La proteína S-100 B parece ser excretada en el espacio extracelular cercano a la zona inflamada y puede entrar en el suero desde el cerebro a través de la irrupción de la barrera hematoencefálica o en el LCR luego a la sangre a través de las vellosidades aracnoideas, posteriormente un aclaramiento renal, con una vida media sérica de 20 a 25 min. <sup>(12)</sup>



### FUENTES DE S-100 B FUERA DEL SNC

La fiabilidad de la proteína S-100 B como una medida de la lesión cerebral depende de su especificidad en el tejido cerebral. Por lo que las fuentes extracraneales de S-100 B se reportan en músculo y tejido adiposo. <sup>(12)</sup> (TABLA 2)

Las concentraciones en los adipocitos y condrocitos son bajas (100 - 200 ng/mg de proteína) en comparación con las concentraciones en las células gliales y Schwann (3500 ng/mg de proteína).

El encontrarla en otros órganos es poco probable que sea la fuente de la mayor concentración sérica existente de la S-100 B. <sup>(60)</sup>

TABLA 2 CONCENTRACIONES DE BIOMARCADORES EN OTROS ORGANOS

	CK-BB	NSE	S-100
Brain cortex	100	100	100
Rectum	49.1	1.9	2.5
Stomach	35.3	2.6	0.7
Urinary bladder	35.3	2.6	0.7
Prostate gland	31.9	2.0	0.4
Small intestine	19.2	1.9	2.1
Uterus	22.1	1.1	0.2
Vene	12.1	1.4	0.2
Thyroid gland	11.3	2.6	0.2
Gallbladder	5.4	0.9	1.7
Kidney	5.7	0.1	0.3
Lung	3.5	1.5	0.2
Mammary gland	0.5	0.1	1.8
Spleen	0.7	2.5	1.8
Aorta	0.3	0.5	0.1
Liver	0.3	0.2	0.1
Skeletal muscle	0.3	0.2	0.7
Heart	0	0	0.2

Brain concentration = 100; all other values in relation to brain concentration.  
CK-BB, creatine kinase BB; NSE, neuron-specific enolase; n, no result.  
(Johnson P. Markers of cerebral ischemia after cardiac surgery. *J Cerebral Blood Flow Metab* 1986;10:120-6.)

Por lo que no es raro encontrar en jugadores de baloncesto, boxeadores, jugadores de hockey sobre hielo y corredores niveles elevados de S-100 B, también se ha señalado en estudios que corredores no presentan elevaciones en suero de GFAP. Llegando a la conclusión de que la proteína S 100B puede encontrarse elevada ante una lesión de músculo esquelético sin lesión cerebral. <sup>(12)</sup>

Es difícil interpretar el significado de niveles elevados S-100 B en pacientes con lesión cerebral variable cuando el daño de músculo esquelético existe, el cual puede influir en estas elevaciones. Este problema de la falta de especificidad de la S-100 B en la lesión cerebral es considerado crucial en la evaluación de los pacientes con lesión cerebral traumática que presentan lesiones en múltiples órganos. <sup>(12)</sup>

La liberación de S-100 B cuando existe lesión del músculo esquelético se ha encontrado elevaciones de corta duración regresando a la normalidad en menos de 20 horas tras la lesión.

Por lo que las elevaciones de S-100 B después de 24 horas puede reflejar con mayor fiabilidad de baño cerebral, siempre y cuando no exista lesión muscular continúa. <sup>(12)</sup>



### TÉCNICAS DE MEDICIÓN

Varios métodos han sido desarrollados para medir los niveles séricos de la proteína S-100 B tales como: Radioinmunoensayo (RIA), Ensayo Inmunoradiométrico (IRMA), Fluoroimmunoensayo (FIA), Ensayo Inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), y la Inmunización óptica.<sup>(12)</sup>

Nygaard y colaboradores, analizaron los niveles séricos de la S-100 B en pacientes sanos neurológicamente sometidos a varias operaciones bajo anestesia regional encontrando que las concentraciones de esta proteína no fue posible detectarla séricamente en las muestras analizadas.<sup>(50)</sup>

### PRUEBA ELISA

Esta técnica ha sido defendida por algunos autores como simple, barata, cómoda, muy sensible, y puede evitar la contaminación de isótopos.

Algunas técnicas de análisis como el Ensayo Inmunoradiométrico (IRMA) aplicado en ensayos médicos de Sangtec menciona que son menos sensibles que otras técnicas con detección de 0.2 µg / L como límite más bajo.<sup>(12)</sup>

La mayoría de las investigaciones han demostrado que los pacientes con lesiones cerebrales documentadas tienden a tener elevaciones de la S-100 por arriba de 0.2 µg / L.

Por lo tanto, que puede ser clínicamente útil. Su utilidad clínica es además favorecida por su tiempo de vuelta de menos de 2 h.

Chen y colaboradores, realiza el análisis de un lote de ELISA prueba disponible de Sangtec kit. Los cuales llegan a la conclusión de que la prueba fue precisa y reproducible, encontrándose un coeficiente de variación menor del 8%.<sup>(12)</sup>

Después de múltiples ensayos se señala que los métodos manuales de medición no son tan sensibles como los métodos automatizados, teniendo estos últimos coeficientes de mayor precisión.<sup>(12)</sup>

DiaSorin afirma que el límite inferior de la proteína S-100 son inferiores a 0.02 ug / L.<sup>(12)</sup>

Una investigación utilizando el ensayo de LIAISON evaluó a individuos saludables encontrando que el 95% de ellos presentaba niveles séricos por debajo de 0.15 µg/L. Algunos investigadores han abogado por la toma de muestras vía yugular en un intento de evitar mezclas en fracciones de la proteína S-100 B que surgen de fuentes extracraneales.<sup>(12)</sup>

La medición de marcadores bioquímicos en el líquido cefalorraquídeo ha demostrado que reflejan la presencia y extensión de la lesión cerebral.<sup>(12)</sup>

### TIEMPOS DE MEDICION

Ingebrigtsen informó que las elevaciones de la S-100 B en pacientes con lesión cerebral leve fueron encontradas en las primeras 6 h después de la lesión.<sup>(12)</sup>



Por lo tanto, es importante entender el momento de la toma de muestras de sangre en relación con el momento de la lesión en cada estudio a fin de evaluar correctamente los resultados.<sup>(12)</sup>

Muchos de los estudios evaluados miden los niveles de S-100 B en el momento de la admisión y diariamente por una semana, ya que elevaciones sostenidas reflejan un daño significativo en el curso de la lesión cerebral.<sup>(12)</sup>

#### NIVELES NORMALES DE S – 100 B

Nygaard encontró que el 95% de los pacientes sin historia previa de lesión neurológica tenían niveles de S-100 B por debajo de 0.12  $\mu\text{g}/\text{L}$ .<sup>(12)</sup>

El género y la edad en pacientes controles normales parecen no tener ninguna influencia significativa en los niveles séricos de la S-100 B.<sup>(12)</sup>

Anderson informó en una serie de 495 pacientes sanos que tenían niveles séricos de S-100 B de 0.01 $\mu\text{g}/\text{L}$ , mientras que el 97.5% presentaba niveles por debajo de 0.13  $\mu\text{g}/\text{L}$ .

Algunos investigadores han sugerido que los niveles de normalidad de la S-100 B debe de considerarse entre 0.12 a 0.50  $\mu\text{g}/\text{L}$ .<sup>(12)</sup>

Vox informó de los rangos más altos de los niveles normales de S-100 B, en sujetos sin lesión cerebral evidente (95%) presentaban valores menores de 1.13  $\mu\text{g}/\text{L}$ .<sup>(12)</sup>

Savola señala que el valor más adecuado de corte es 0.20  $\mu\text{g}/\text{L}$ , siempre y cuando no existan lesiones extracraneales importantes.<sup>(12)</sup>

Romner informó que el 99% de los pacientes con lesiones craneales leves y TAC normales, presentaban niveles séricos de S-100 B por debajo de 0.20  $\mu\text{g}/\text{L}$ .<sup>(12)</sup>

Townend informó que sólo el 1% de los pacientes con lesión craneal presentaba valores de S-100 B menores de 0.32  $\mu\text{g}/\text{L}$  que desarrollaron severa discapacidad.<sup>(12)</sup>

Esta proteína tiene un papel importante en la regulación de la fosforilación de la proteína quinasa C (proteína asociada al crecimiento axonal, al igual se encuentra involucrada en la sinaptogénesis durante el desarrollo, remodelación sináptica y la potenciación a largo plazo. La proteína S-100 B interactúa con las proteínas Tau, y estabiliza los microtúbulos asociados 2 (MAP-2). Ya que altas concentraciones a nivel extracelular actúan sobre las células gliales y neuronales como factores de diferenciación, pero concentraciones más elevadas inducen apoptosis. Los experimentos realizados en ratas después de un fuerte impacto cortical controlado, se observa un aumento importante en los niveles séricos de la S-100 B hasta 24 h después de la lesión.

Hardemark y colaboradores han observado un pico en el nivel de la S-100 B en el LCR a las 7.5 h después de la lesión, también observo que o hay diferencias estadísticamente significativas después de una lesión leve, moderada o severa.<sup>(18)</sup>



## ADULTOS

La concentración plasmática promedio de la proteína S-100 B a nivel sérico de 200 donadores sanos entre los 18 y 65 años de edad fue de 0.05  $\mu\text{g}/\text{L}$ ; sin diferencias en cuanto al género, pero las concentraciones plasmáticas en cuanto a la edad están disminuidas ligeramente, pero sin ser estadísticamente significativo.

Concentraciones de S-100 B mayores de 0.5  $\mu\text{g}/\text{L}$  se consideran patológicas en lesiones cerebrales leves.<sup>(58)</sup>

Sin embargo, De Kruijk y colaboradores informaron que niveles de 0.25  $\mu\text{g}/\text{L}$  son significativamente superiores a los encontrados en el grupo control. Con una vida media de 97 minutos después de la lesión cerebral leve y de 2.2 h después del bypass cardiopulmonar.

El análisis de los niveles séricos de S-100 B poco después del traumatismo muestra una correlación significativa con la discapacidad obtenida al año en un modelo de regresión logística y con resultados desfavorables a corto plazo con valores límites de 0.15  $\mu\text{g}/\text{L}$ .<sup>(58)</sup>

Savola y colaboradores encontraron que la proteína S-100 B tiene una sensibilidad del 92%, pero con una especificidad del 41% como predictor de síntomas post conmoción.

Estudios multicéntricos uno de  $n=1309$  y otro de  $n=226$  se encontraron valores de corte de 0.10  $\mu\text{g}/\text{L}$  con niveles de sensibilidad del 99% y 95% respectivamente y de especificidad del 30% en ambos estudios.<sup>(58)</sup>

Estudios con pacientes con traumatismos craneales severos refieren promedios de S-100 B entre 0.3 y 1.6  $\mu\text{g}/\text{L}$  en pacientes que presentan buenos resultados y entre 1.1 y 4.9  $\mu\text{g}/\text{L}$  en aquellos pacientes con malos resultados clínicos, y con resultados desfavorables con niveles entre 2 y 2.5  $\mu\text{g}/\text{L}$ .<sup>(58)</sup>

Las mayores concentraciones séricas de S-100 B se detecta generalmente en la primera muestra de sangre extraída a pacientes con TCE severos, aquellos pacientes que no sobrevivieron los niveles séricos de S-100 B se mantuvo elevada durante días, mientras los pacientes que sobrevivieron presentaron disminución en los niveles de S-100 B a las 36 h después de la lesión cerebral moderada.<sup>(58)</sup>

Existiendo una correlación entre el valor máximo de S-100 B, y la baja PPC, con elevación de la PIC y la edad de los pacientes. Si la TAC demuestra patología intracraneal, entonces el nivel sérico creció en más del 90% de los pacientes. Los primeros niveles séricos de S-100 B se correlacionan significativamente con el nivel de contusión cerebral y puede indicar la extensión difusa del daño cerebral.

La proteína S-100 B alcanza su máximo en el LCR después de 6 horas de la lesión la cual refleja un daño cerebral primario. Esta medición es más confiable que la obtenida a nivel sérico. En el suero, es detectable hasta 10 días consecutivos mientras que se eleva a nivel del LCR por solo 5 días.<sup>(58)</sup>

Durante traumas múltiples, los pacientes sin lesión cerebral tienen un aumento sérico de la proteína S-100 B, pero seis horas después de la lesión disminuyen estos niveles, es por esto que ante un paciente politraumatizado debe evitarse la toma de la muestra en las primeras 6 h después de la lesión, ya que los niveles de S-100 B observados serán por fuentes extracraneales y no reflejaran la evolución de la lesión cerebral.<sup>(58)</sup> Los pacientes que fallecieron en diferentes estudios donde se midió la S-100 B y que presentaban un traumatismo craneoencefálico los niveles de S-100 B permanecieron elevados o con una disminución solo temporal, y posteriormente se volvieron a incrementar.<sup>(73)</sup>



## NIÑOS

El nivel de S-100 B en niños sanos (media 8.5 años) tienen una media de 0.3  $\mu\text{g}/\text{L}$  correlacionándose inversamente con la edad. Mientras que en los recién nacidos el promedio de la S-100 B es de 1.1  $\mu\text{g}/\text{L}$ .

Lesión cerebral traumática infligida (ITBI) y no infligida (NTBI) <sup>(58)</sup>

En un estudio de 100 pacientes pediátricos después de una lesión cerebral traumática infligida y no infligida, la sensibilidad y especificidad de los niveles séricos de S-100 B fue del 77% y 72% respectivamente.

En un análisis clínico de la S-100 B en los pacientes entre los 2 meses y 9 años de edad ( $n=35$ ) después de lesiones cerebrales traumáticas infligidas y no infligidas graves, la concentración máxima de S-100 B en el LCR se incrementó notablemente 1.67  $\mu\text{g}/\text{L}$  en comparación con aquellos del grupo control que presentaban lesión cerebral traumática, con un solo pico a las 27 h. <sup>(58)</sup>

En un estudio de 45 pacientes entre los 0 y 13 años de edad con diferentes grados de severidad y tipo de lesión craneal se encontró una correlación entre la TAC y los niveles séricos de la S-100 B (media de 0.39  $\mu\text{g}/\text{L}$ ) pero con una  $p=0.052$  entre la escala de coma de Glasgow y los niveles de la S-100 B. <sup>(58)</sup>

En un estudio realizado por Spinella y colaboradores evaluaron 27 niños con lesión craneal traumática, midieron las concentraciones séricas de la S-100 B al ingreso encontrando una diferencia significativa entre los pacientes con buen o mal resultado clínico a los 6 meses de la lesión con niveles séricos de mayores de 0.2  $\mu\text{g}/\text{L}$ , sensibilidad del 86% y una especificidad de 95%. <sup>(58)</sup>

La prueba de biomarcador presenta un buen desempeño en los pacientes que presentan un accidente cerebrovascular agudo, definiendo este como déficit neurológico persistente y duradero mayor de 24 horas que se consideran de etiología vascular y asociadas a los estudios de neuroimagen compatible, mostrando una sensibilidad de aproximadamente 90% y una especificidad del 45%, mientras que para la hemorragia intracraneal (Sensibilidad 88%, especificidad 38%), y accidente cerebrovascular isquémico (sensibilidad 91%, especificidad 45%) a menos de 3 horas de inicio de los síntomas. <sup>(60)</sup>

El análisis del ACV isquémico con TAC suele ser poco sensible por lo que el incorporar el análisis de un biomarcador aumenta significativamente la sensibilidad.

## DRENAJES VENTRICULARES EXTERNOS (EVD)

Las dificultades de utilizar biomarcadores en LCR ha llevado a buscar biomarcadores a nivel sérico que pudieran ser altamente específicos para lesión cerebral, que aparezcan rápidamente en suero y que sean fácilmente medibles con pruebas de laboratorio y cuyos resultados estén disponibles en muy poco tiempo. <sup>(12)</sup>

Varias proteínas gliales y neuronales como S-100 B, GFAP y Enolasa neuronal específica (NSE), se han encontrado elevadas en sangre de pacientes después de un EVC, TCE y encefalopatía hipóxica. <sup>(12)</sup>



### IMPPLICACIONES PRONÓSTICAS

Dado que varios estudios han identificado que la elevación de la S-100 B tiene alta fiabilidad correlacionada con los resultados clínicos de los pacientes, por lo que el conocimiento de esta herramienta puede ser útil a los médicos en la elección del tratamiento, así como en la orientación a los familiares.<sup>(12)</sup>

También confirmó que los niveles normales de S-100 B fueron un predictor muy fiable de la buena evolución neurológica.<sup>(12)</sup>

Connolly, informó que la elevación en suero de la S-100 B después de la endarterectomía carotídea puede ser una medida sensible que refleja un déficit neurológico subclínico.

### IMPPLICACIONES TERAPÉUTICAS

En investigaciones futuras se podría utilizar los niveles séricos de S-100 B y las diversas escalas clínicas para medir los efectos neuroprotectores; como resultado de las nuevas intervenciones médicas en curso. Dando una pauta en el ajuste o cambios en las intervenciones médicas para mejores resultados en los pacientes.<sup>(12)</sup>

Las mediciones de S-100 B podría predecir de forma fiable lesiones cerebrales secundarias y permitir a los médicos iniciar intervenciones terapéuticas de manera oportuna.

Los niveles de la S-100 B aumentan en horas y hasta días antes de los cambios de la PIC, exámenes neurológicos y de neuroimagen antes de que resulten alterados, así pues también se puede utilizar para monitorear la eficacia de los tratamientos.<sup>(12)</sup>

Algunas investigaciones han reportado que las elevaciones de la proteína S-100 B podría ser capaz de predecir la eficacia de la reperfusión tras la administración intravenosa o intraarterial de algún trombolítico, por lo que la reperfusión precoz incrementa los niveles séricos de S-100 B las cuales son encontradas en el foco isquémico. Sin embargo, una investigación señaló que dos pacientes con oclusión de la ACM tratados con éxito con la reperfusión en 6 horas, mostrando niveles de S-100 B significativamente más bajos.<sup>(12)</sup>

### PREDICTOR DE MORTALIDAD

El descubrimiento de marcadores que podrían predecir de forma fiable mortalidad de los pacientes sería muy útil para las familias y los médicos que examinaría la terapia más agresiva como pcco realista en la cara de una muerte segura.<sup>(12)</sup>

Los investigadores han evaluado la fiabilidad de diferentes biomarcadores, incluyendo S-100 B, en la predicción de la muerte cerebral.

La sensibilidad de la PIC alta para predecir la mortalidad es de solo un 69 – 80%.

El valor medio diario de los niveles séricos de S-100 B que predice pobres resultados a los 6 meses fue de 0.4 µg/ L (sensibilidad: 0.5 [95% intervalo de confianza, 0.29 – 0.71], especificidad: 0.67 [95% intervalo de confianza 0.76 – 0.95]). Cuando se analizan los resultados con puntuaciones altas de la WFNS se obtiene odds ratio: 9.5 [95% intervalo de confianza, 3.1 – 29.4], valor medio diario de S-100 B por arriba de 0.4 µg/ L obtiene odds ratio: 7.3 [95% intervalo de confianza, 2.3 – 3.6], y la edad odds



ratio: 1.08 por año [95% intervalo de confianza, 1.01 – 1.15], fueron predictores independientes de un pobre resultado neurológico a 6 meses con resultados de la escala de coma de Glasgow entre 1 – 3. <sup>(104)</sup>

Regner y colaboradores, midieron los niveles de S-100 B en pacientes con lesiones cerebrales severas y encontraron que los pacientes que cumplían los criterios de muerte cerebral fueron los niveles de S-100 B fueron significativamente mayores en comparación con aquellos pacientes que sobrevivieron. <sup>(12)</sup>

Pelinka, y colaboradores, encontraron que pacientes que mantenían niveles elevados de S-100 B después de 48 h podían presentar muerte cerebral, mientras que los que sobrevivieron presentaron niveles de S-100 B menores o manteniéndose bajos en las 48 h posteriores al trauma.

Los 8 fallecidos en su estudio murieron por falla orgánica múltiples presentando un curso trifásico en las elevaciones de la S-100 B (elevación inicial, seguida de una disminución y luego una elevación poco antes de la muerte); mientras que los sobrevivientes presentan un curso bifásico de la S-100 B (elevación y posteriormente descenso). <sup>(12)</sup>

También encontraron que los niveles de S-100 B no se correlacionan bien con los hallazgos en la TAC, localización y extensión de la lesión en traumatismos craneales así como en la escala de coma de Glasgow.

Pelinka concluyó que los niveles de S100B son fiables predictores de la mortalidad y de los resultados clínicos en pacientes que sobrevivieron después de un traumatismo múltiple con o sin TCE. Sin embargo, señaló que la serie de mediciones S-100 B eran necesarias y que los niveles de S-100 B después de las 24 h fueron mucho más fiables que los niveles de solo el primer día después de la lesión. <sup>(12)</sup>

Sin embargo el nivel absoluto de la elevación S-100 B durante las primeras 24 horas después de la lesión podría ser un predictor fiable de la mortalidad y de la evolución clínica a pesar de las advertencias de Pelinka.

Vos informa en una serie de 85 pacientes con TCE severo el uso de mediciones de S-100 B es un buen predictor de mortalidad, ya que los pacientes que presentaron niveles mayores de S-100 B a 1.13 µg/L murieron en su toma inicial, con un valor de  $p < 0.001$ . Valores de corte para otros biomarcadores también fiable capaz de predecir la muerte o pobres resultados: NSE (21.7 µg/L), GFAP (1.5 µg/L), estos valores de corte predijo la muerte con una sensibilidad de 0.85 para GFAP, 0.85 para NSE y 1.0 para S-100 B, mientras que el valor predictivo negativo de GFAP, NSE y S-100 B fue de 0.88, 0.86 y 1.0 respectivamente. <sup>(12)</sup>

Por lo tanto, cuando en un paciente se determinaban valores por debajo de estos tenían un 86 – 100% de posibilidades de sobrevivir. Y el valor predictivo positivo de GFAP, NSE y S-100 B fue de 0.46, 0.45 y 0.46 respectivamente.

Este nivel de sensibilidad y especificidad no es adecuado para la toma decisiones clínicas.

Las mediciones de Vos son en pacientes politraumatizados (89%) con mediciones en las primeras 24 h de los biomarcadores. <sup>(12)</sup>

Dimopoulou informó una investigación de 47 pacientes con lesión cerebral severa, donde 17 de los pacientes desarrollaron criterios de muerte cerebral. Todos los pacientes se sometieron a mediciones seriadas S-100 B, en el momento de la admisión y cada 24 horas durante 6 días. La mediana S-100 B con progresión a la muerte cerebral fue de 2.32 µg/L, los sobrevivientes tuvieron una mediana de 1.04 µg/L ( $p = 0.0028$ ) <sup>(12)</sup>





Petzold evaluó una serie de 21 pacientes con lesiones cerebrales severas correlaciono los niveles séricos de S-100 B y la PIC. La media sérica de S-100 B en pacientes que fallecieron fue de 110 pg/ml, mientras que para los que sobrevivieron fue de 37 pg/ml. Mientras que niveles por arriba de 60 pg/ml predijo la mortalidad con una sensibilidad del 100% en las primeras 24 h con una especificidad del 83% al ingreso y un 75% al día 1. <sup>(12)</sup>

### LESIONES CEREBRALES

La mayoría de los escritos en la literatura hasta la fecha refieren que la elevación de la proteína S-100 B y otros biomarcadores en suero se presenta en pacientes que han sufrido lesiones cerebrales traumáticas, estas elevaciones reflejan la gravedad y las posibles consecuencias de la lesión cerebral grave, secundarias a lesiones originadas por contusiones, inflamación y daño axonal difuso. <sup>(12)</sup>

La evaluación de pacientes con lesiones cerebrales agudas con niveles elevados de S-100 B a las 24 horas puede ser indicadores fiables del resultado clínico de estos pacientes.

La proteína S-100 B es un biomarcador que refleja lesión del SNC la cual se puede medir en LCR o en suero con facilidad. <sup>(12)</sup>

Las formas no traumáticas de lesión cerebral (hidrocefalia, neuroinfección y la HSA secundaria a ruptura de aneurisma) se ha demostrado que también están asociadas con niveles elevados de S-100 B a nivel sérico y en LCR. <sup>(12)</sup>

En suero los marcadores GFAP y NSE son más específicos para lesiones del SNC y tienen poca o ninguna fuente extracraneal.

Elevaciones de la proteína S-100 B de más de 24 h con elevaciones de la GFAP y NSE puede predecir con mayor fiabilidad el grado de lesión cerebral. <sup>(12)</sup>

Al evaluar niveles de S-100 B en pacientes con hematoma subdural comparados con aquellos con hematoma epidural se encontró valores más bajos en el último.

Los resultados actuales sugieren que los cambios en los niveles de la proteína S – 100 B en el LCR son estadísticamente más significativas y claramente más concluyentes y fiables que los niveles séricos de S – 100B para predecir el resultado de lesiones craneales graves. <sup>(96)</sup>

### ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL

Las elevaciones de la proteína S-100 B tanto en el LCR y a nivel sérico se han reportado tras un infarto cerebral; Buttner y colaboradores han informado que se presentan elevaciones de la S-100 B mayores de 0.2 µg/L en pacientes con infarto de la ACM, alcanzando su máximo al 2 o 3 día después del EVC. <sup>(50)</sup>

Fassbender y colaboradores informan que pacientes con lesiones cerebrales con un volumen de más de 5 cm<sup>3</sup> incrementaron los niveles séricos de S-100 B en las primeras 10 h después del EVC, en comparación con aquellos que presentaban lesiones cerebrales con volúmenes de menores de 5 cm<sup>3</sup>. <sup>(50)</sup>

Laskowitz y colaboradores incluídos en su estudio el diagnóstico de AVC isquémico o hemorrágico presento un valor predictivo negativo del 88%, con una especificidad del 95% y una sensibilidad del 25%. <sup>(60)</sup>

Sus resultados también demuestran que este enfoque basado en biomarcador son extremadamente sensibles a la identificación de isquemia temprana en todos los pacientes con AVC y aunque la mayoría de los marcadores utilizados en este estudio no son específicos de la isquemia cerebral, y que



representan diferentes componentes de la cascada isquémica; cuando se usa conjuntamente, proporcionan información complementaria en el diagnóstico del AVC.<sup>(60)</sup>

Numerosas investigaciones han señalado que S-100 B se encontró elevada en pacientes con infartos cerebrales, y que estos niveles eran proporcionales al volumen de infarto visto en las imágenes y la correlación de los resultados clínicos de los pacientes, por lo que las mediciones de la proteína S-100 B puede ser lo suficientemente sensible para identificar a los pacientes con déficit isquémico sutiles o subclínicos.

La elevación de la proteína S-100 B en pacientes con infarto cerebral se ha encontrado un pico máximo al 3 día después del inicio de los síntomas, debida a la lesión astrocitaria en la zona perilesional.<sup>(12)</sup>

Los resultados de un estudio multicéntricos de Biberthaler, muestra un nivel alto de confiabilidad los niveles altos de la proteína S – 100 B proporcionando una información sustancial para el manejo de los pacientes con traumatismo craneoencefálico leve, y además de reducir hasta en un 30% la cantidad de TAC, sin embargo, este estudio también muestra que ningún estudio de laboratorio por si solo puede tomarse como base para cualquier de decisión clínica.<sup>(11)</sup>

El meta – análisis realizado por Undén con el objetivo de determinar si los bajos niveles de la S-100 B sérica puede predecir una TC normal posterior a una lesión cerebral leve en pacientes adultos. Se identificaron 12 artículos, con un total de 2466 pacientes, resultando el estudio con un valor predictivo negativo del 90% - 100%, para predecir el nivel de la S-100 B con una TC craneal normal, 6 pacientes presentaban bajos niveles de S-100 B con TC positiva (0.26%), y solo un paciente con una TC con resultados clínicamente relevantes (0.04%) los estudios evaluados están clasificados como nivel 2 y 3 en los grados de evidencia, lo que sugiere un grado de recomendación B. Donde los niveles bajos de la S-100B predicen con precisión una TC normal, después de una lesión cerebral leve en adultos, el muestreo de la S-100 B debe ser considerado en pacientes con lesión cerebral leve sin déficit neurológico focal, con ausencia de lesiones extracraneales significativas, debe de tomarse la muestra dentro de las 3 h posteriores a la lesión, así pues la TC debe de ser omitida cuando se obtiene menos de 0.10 µg/L.<sup>(97)</sup>

#### HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA

A pesar de enormes esfuerzos científicos para mejorar los resultados de los pacientes que sufren una HSA, la tasa de resultados fatales o con discapacidades graves sigue siendo elevada. Aproximadamente el 10% - 15% de los pacientes mueren inmediatamente después de la hemorragia inicial e incluso en aquellos pacientes que sobreviven al evento inicial, la probabilidad de recuperación completa es baja.<sup>(69)</sup>

Todos esto atribuido al daño cerebral causado por la hemorragia, y por otra todas las complicaciones secundarias dadas por dicho evento (clipaje quirúrgico, pequeñas áreas de infarto debido a la espátula, el vasoespasmo debido a manipulación directa, vasoespasmo generalizado, hidrocefalia, etc.). Mientras que el resultado clínico de los pacientes se ha demostrado que es equivalente con la cantidad de sangre inicialmente demostrada por TAC y posteriormente a la aparición de complicaciones. Sin embargo, a pesar de las mejoras en las escalas de clasificación y la fiabilidad inter-observador sigue siendo una cuestión discutida.<sup>(69)</sup>

En pacientes con HSA el aumento en las concentraciones de la S-100 B ha demostrado tener correlación con el déficit neurológico resultante. El infarto cerebral se limito a un territorio vascular en 14 pacientes, en 2 territorios 9 pacientes y en 3 o más territorios 7 pacientes.



Vasoespasmos fueron diagnosticados en 36 (66%) pacientes. En general, en análisis inter-grupo mostró que S-100 B sérica y en LCR así como la Enolasa neuronal específica no difirió entre los pacientes con y sin vasoespasmos con una  $p=0.14, 0.297$  y  $0.363$  respectivamente. <sup>(62)</sup>

Mientras que el análisis para HIC los resultados no fueron estadísticamente significativos.

Existen varias investigaciones clínicas que demuestran que las concentraciones de S-100 B y Enolasa neuronal específica son elevadas en el LCR en pacientes con HSA. Sin embargo no en todos los pacientes está indicado el drenaje de LCR, por lo que los marcadores séricos se prefieren en la práctica clínica. En este estudio la Enolasa neuronal específica sérica tiene un valor pronóstico bajo con respecto a los niveles del LCR. <sup>(69)</sup>

Incluso los niveles elevados de la S-100 B sérica al ingreso se correlacionan con la severidad del impacto de la HSA y los resultados clínicos de los pacientes.

A partir de sus resultados los autores concluyen que la proteína S-100 B se puede utilizar como un marcador indirecto de isquemia cerebral y el resultado clínico de los pacientes con HSA, así pues las concentraciones de S-100 B séricas o en LCR podría discriminar entre los buenos o malos resultados, pero los niveles en LCR no muestran tener una precisión más elevada que las obtenidas a nivel sérico. Por esta razón es favorecido el análisis de los niveles de S-100 B para detección del pronóstico y detección de complicaciones secundarias. <sup>(69)</sup>

La neuroinfección relacionada con el drenaje del LCR se presentó en el 18% de los pacientes. El resultado de la extensión del infarto se relaciona con la máxima concentración de los biomarcadores medidos, se sugiere que las concentraciones de S-100 B en LCR incrementan antes que la sérica. La S-100 B sérica proporciona una sensibilidad del 79% y una especificidad del 91%. <sup>(69)</sup>

La elevación de la S-100 B en los primeros 15 días después de la HSA secundaria a ruptura aneurismática se asocia con mal pronóstico, aunque recientemente se ha reportado niveles elevados en los primeros 8 días igual de eficaces para la predicción del resultado de la HSA. Concluyéndose que es un excelente predictor a doce meses de los resultados de los pacientes con HSA secundaria a ruptura de aneurisma durante los primeros 15 días. <sup>(83)</sup>

Wiesmann y colaboradores demostraron que las concentraciones plasmáticas de S-100 B a las 24 h y al 3 día después de la aparición de los signos y síntomas después de la HSA secundaria a ruptura aneurismática se relaciona directamente con la severidad neurológica. <sup>(50)</sup>

Persson, Takayasu y Hardemark informaron que las concentraciones de S-100 B en LCR durante la fase aguda tras la HSA no solo se relaciona con los resultados del daño cerebral sino con los resultados de estudios de imagen (TAC y IRM) y finalmente con el peor pronóstico de los pacientes evaluado por la escala pronóstica de Glasgow cuando se presentan concentraciones elevadas de esta proteína. <sup>(50)</sup>

Se ha demostrado que la Enolasa neuronal específica y la S-100 B son biomarcadores que se incrementan en el LCR en pacientes con HSA. <sup>(69)</sup>

De los 55 pacientes estudiados por Mortiz y colaboradores, 33 tuvieron mal pronóstico, presentando infarto cerebral el 56%, vasoespasmos 62%, e HIC el 65% de los pacientes. <sup>(69)</sup>

Los resultados de la Enolasa neuronal específica en LCR, S-100 B en LCR y S-100 B sérica presentaron  $p=0.001$ , mientras que la Enolasa neuronal específica sérica no proporciona capacidad para distinguir entre los pacientes que presentarían bueno o mal resultado. Por lo tanto la Enolasa neuronal específica



en LCR y la S-100 B en LCR y a nivel sérico proporcionan valores similares a cerca del pronóstico de los pacientes con HIC o infarto cerebral. <sup>(68)</sup>

En grandes series de pacientes con HSA que se les ha medido niveles de S-100 B se correlaciona con el déficit neurológico al ingreso y con el resultado clínico de los pacientes. Algunos estudios abogan por el aumento de la S-100 B cuando ocurre vasoespasma. <sup>(104)</sup>

Este estudio se observó que niveles mayores de 0.4 µg/ L mantenidos mayor número de días se relaciona a mayor riesgo de mortalidad, comparado con aquellos que mantuvieron niveles por debajo de 0.4 µg/L. <sup>(104)</sup>

Al igual se mantuvieron niveles más altos de S-100 B en pacientes sometidos a clipaje de aneurisma comparados con aquellos a los que se les realizó embolización.

Pacientes que mantuvieron niveles de S-100 B mayores de 0.4 µg/ L fue en pacientes con WFNS y escala de Fisher altos, con presencia de aneurisma en la ACM. <sup>(104)</sup>

En el análisis multivariado, sólo cirugía (odds ratio: 6.1; 95% IC, 1.7 - 21.9) mantuvo un valor medio diario de S-100 B por encima de 0.4 µg/ L.

Algunos autores han sugerido que la cirugía por sí misma puede aumentar los niveles de S-100 B a través de la secreción no específica de astrocitos. <sup>(104)</sup>

#### HIPÓXICA LESIÓN CEREBRAL Y PARO CARDIACO

Se han reportado elevaciones de la S-100 B después de paro cardíaco, arresto circulatorio secundario a hipotermia y durante la cirugía de bypass cardíaco.

El daño cerebral después de la cirugía cardíaca es un problema importante, por lo que también se ha empleado el uso de S-100 B como marcador de daño neurológico. <sup>(50)</sup>

El 20% de los pacientes que sufren un paro cardíaco y que logran sobrevivir quedaran en un estado vegetativo permanente. <sup>(12)</sup>

Martens evaluó a 63 pacientes después de un paro cardíaco, se midieron los niveles séricos y en LCR de S-100 B y de NSE a las 24 h y a las 48 h; resultando que el 55% de los pacientes murieron o presentaron estado vegetativo persistente; el 45% restante recuperó la conciencia, este estudio encontró como predictor más específico de mal pronóstico. <sup>(12)</sup>

El estudio encontró que el predictor más específico de mal resultado la proteína S-100 B sérico con valores mayores de 0.7 µg/ L con una especificidad del 96% y un valor predictivo positivo del 95%. Un estudio posterior donde se evaluaron 58 pacientes que sufrieron paro cardíaco se presentaron resultados menos sorprendentes encontrando valores de S-100 B a su ingreso de 0.7 µg/ L; este estudio fue capaz de predecir la recuperación de la conciencia con una especificidad del 85% y con un valor predictivo positivo del 84%. <sup>(12)</sup>

Uso de marcadores bioquímicos como S-100 B para predecir los resultados clínicos después de un paro cardíaco pueden ser confundidos por la liberación extracranial de S-100 B de tejidos blandos y óseos lesiones después de la compresión del pecho y la desfibrilación, así como la disfunción renal debido a la



hipoperfusión. Dado esto Rosen encontró que el componente extracraneal de la S-100 B fue de corta duración, mientras que el encontrar niveles elevados de esta más tardíamente puede reflejar con mayor precisión lesiones en el SNC.<sup>(12)</sup>

Un nivel sérico elevado S-100 B ( $> 0.2 \mu\text{g} / \text{L}$ ) en el día 1 de un paro cardíaco predijo la muerte dentro de 2 semanas en el 71% de los pacientes. Sin embargo, si se encuentran cifras elevadas de S-100 B ( $> 0.2 \mu\text{g}/\text{L}$ ) en el segundo día; tenemos un valor predictivo positivo de mortalidad en un 100%.

Esto indica que las elevaciones sostenidas de la S-100 B puede ser más predictivo de daño del SNC y con resultados posteriores más pobres.<sup>(12)</sup>

Hachimi-Idrissi informó que inducir hipotermia ( $33^{\circ}\text{C}$ ) reduce significativamente los niveles séricos de S-100 B durante las primeras 24 h después de un paro cardíaco, con una mejor supervivencia y mejores resultados clínicos posteriores. Por lo tanto, los niveles séricos de S-100 B pueden ser capaces de reflejar los beneficios de las intervenciones médicas en pacientes con paro cardiorrespiratorio.<sup>(12)</sup>

Los pacientes con criterios de muerte cerebral; sus niveles de S – 100 B son superiores en comparación con los pacientes con lesiones cerebrales y que no presentaron muerte cerebral.<sup>(31)</sup>

#### DAÑO CEREBRAL SECUNDARIO

Lesión cerebral secundaria se desarrolla como consecuencia del trauma cerebral inicial que conduce a una cascada de cambios fisiológicos mecanismos tales como la isquemia, la inflamación del cerebro, el aumento de PIC, inflamación, degeneración axonal, y muerte celular programada.

Cambios en el PIC, alteraciones en los exámenes neurológicos y en los estudios de imagen nos han permitido iniciar intervenciones médicas y quirúrgicas para el tratamiento de los pacientes que han desarrollado una lesión cerebral secundaria.<sup>(12)</sup>

Los niveles elevados de la S – 100 B es un biomarcador sensible para predecir el desarrollo de la hipertensión intracraneal y el desenlace fatal en los pacientes con lesión cerebral aguda.<sup>(7b)</sup>

Lo ideal sería que pudiéramos iniciar las intervenciones durante las primeras fases de la lesión cerebral secundaria antes de que se desarrollen daños permanentes.<sup>(12)</sup>

Los pacientes con lesiones neurológicas están en riesgo de presentar lesiones neurológicas secundarias a mecanismos tales como el aumento de la PIC, vasoespasma, EVC, convulsiones. Por lo que la aplicación oportuna de medidas terapéuticas agresivas e intervenciones quirúrgicas tempranas con frecuencia pueden mitigar el impacto clínico de la lesión cerebral secundaria.<sup>(12)</sup>

Los métodos estándar para pronosticar la gravedad inicial de la lesión cerebral y anticiparse a la aparición de lesiones secundarias incluyen la exploración neurológica, estudios de neuroimagen, monitorización de la PIC, pruebas electrodiagnósticas y el doppler transcraneal.

Sin embargo muchos de los pacientes críticamente enfermos no están lo suficientemente estables para realizarse estudios de neuroimagen frecuentes por lo que en los últimos 50 años se han buscado marcadores biológicos que puedan reflejar de manera fiable la gravedad de la lesión y predecir los resultados neurológicos o que sean lo suficientemente sensibles para detectar la aparición de manera temprana una lesión secundaria.<sup>(12)</sup>

Algunas investigaciones han identificado que las mediciones séricas de S-100 B nos pudieran identificar en las primeras etapas la existencia de lesión secundaria y así realizar intervenciones más tempranas para mejorar los resultados clínicos de los pacientes.



Los mecanismos fisiopatológicos de las principales lesiones cerebrales secundarias comienzan a ocurrir a nivel celular mucho antes de presentar alteraciones en la PIC, en la exploración neurológica o bien encontrarlos ya en los estudios de imagen.<sup>(12)</sup>

Existe una fase inicial de daño citotóxico seguido mas tarde de una fase vasogénica que finalmente lleva a aumento de la presión intracraneal, la cual condiciona una disminución de la PPC, y posterior isquemia cerebral.

Un marcador confiable que refleje el grado de lesión citotóxico podría permitirnos iniciar con el tratamiento antes de que se desarrolle toda la cascada fisiopatológica hasta la isquemia cerebral.<sup>(12)</sup> Muchos investigadores han postulado que las mediciones de S-100 B a nivel sérico y en LCR y de otras proteínas podrían ser candidatos confiables para la predicción de lesiones secundarias cerebrales.<sup>(12)</sup>

Jackson encontró que la vida media del suero S-100 B es sólo unas pocas horas y que las elevaciones iniciales después lesiones cerebrales leves bajan a niveles normales en pocas horas, sin embargo cualquier elevación de los niveles séricos de S-100 B sostenidos indican probablemente una lesión secundaria en curso. Algunos investigadores han observado que los aumentos de S-100 B predice un aumento de la PIC, hallazgos patológicos en los estudios de neuroimagen en pacientes que desarrollaron alguna lesión secundaria que culminó finalmente en muerte cerebral.<sup>(12)</sup>

Petzold informó que los primeros niveles séricos de S-100 B son capaces de predecir significativamente la mortalidad de 3 - 4 días antes de la elevación de la PIC que condujeran al sujeto a la muerte. Algunos otros investigadores han identificado pacientes con lesión cerebral secundaria presentan elevaciones de los niveles séricos de S-100 B de más de 24 h antes del deterioro clínico.<sup>(12)</sup>

Estos resultados abren la puerta al uso de mediciones seriadas de suero S-100 B con el fin de identificar a los pacientes que están desarrollando la primera fase de lesión cerebral secundaria e iniciar las intervenciones clínicas de manera oportuna.<sup>(12)</sup>



## TRAUMATISMOS CRANEOENCEFÁLICOS

### LESIÓN CEREBRAL LEVE

Pacientes con lesión cerebral leve y con puntuaciones de la escala de coma de Glasgow entre 13 y 15 puntos se ha observado que se asocia con elevaciones séricas significativamente altas de S-100 B hasta en un 20 – 38% de los pacientes, los cuales tuvieron malos resultados neuropsicológicos después de la lesión cerebral.

Waterloo informó de que la presencia de niveles séricos elevados de S-100 B, 12 h después de la lesión cerebral leve presentan déficit en el tiempo, atención y procesamiento de la información 12 meses después de haber sufrido la lesión.

Ingebrigtsen informó una serie de 50 pacientes con lesiones cerebral leve, donde se midieron niveles séricos de S-100 B así como la correlación de los resultados conductuales y por imagen en resonancia magnética y por TAC; se midieron niveles de S-100 B en la sala de urgencias y cada hora durante las primeras 12 h, se realizó IRM y una evaluación neuropsicológica a las 48 h y 3 meses después de la lesión.<sup>(12)</sup>

Llegando a la conclusión de que las elevaciones S-100 B fueron una medida válida de la presencia y gravedad de lesiones cerebrales leves debido a que 4 de 5 pacientes con lesiones cerebrales se encontraron lesión por IRM con elevaciones en los niveles de S-100 B y la presencia de alteraciones en la atención, memoria.

Señalando que un 36% de los pacientes con elevaciones de S-100 B volvieron a niveles normales de esta en las primeras 6 h.<sup>(12)</sup>

Todas las pruebas neuropsicológicas demostraron mayor déficit en aquellos pacientes con elevación séricas de la S-100 B.

Algunas otras investigaciones han identificado a pacientes con niveles séricos normales S-100 B a pesar de signos objetivos de lesión cerebral significativa en la TAC y en los exámenes neurológicos. Estos ejemplos de falsos negativos plantean el cuestionamiento en cuanto a cuales exactamente son los mecanismos fisiopatológicos para generar elevaciones de la proteína S-100 B.<sup>(12)</sup>

Romner informó una serie de 278 pacientes con lesión cerebral leve y niveles de S-100 B no detectables a nivel sérico por debajo de 0.2 µg/L predecía una TAC normal con un valor predictivo negativo del 99%. Este dato es corroborado por otros investigadores que consideran que los niveles de S-100 B por debajo de 0.2 µg/L, predice de forma fiable buenos resultados clínicos.

### LESIÓN CEREBRAL GRAVE

Los médicos han buscado métodos confiables para predecir los resultados clínicos de los pacientes que sufren una lesión cerebral grave.

Petzold encontró que la evaluación inicial de la escala de coma de Glasgow con puntuaciones entre 3 y 8 predice un desenlace fatal, con una sensibilidad del 62%.<sup>(12)</sup>

Varias investigaciones han informado de que niveles elevados a nivel sérico de S-100 B reflejan fielmente el resultado funcional e incluso predecir la mortalidad de los pacientes con lesiones cerebrales severas.

Estos investigadores evaluaron pacientes con TCE severo con puntuaciones de la escala de Glasgow menores de 8 puntos, todos los pacientes fueron tratados con descompresión quirúrgica, manejo medico para mantener PIC y PPC dentro de parámetros normales, mientras que los niveles séricos de



S-100 B fueron medidos al momento del ingreso y diariamente durante su estancia en UCI. Obteniendo como resultado que los resultados de S-100 B elevados al momento del ingreso se correlacionaron con los resultados clínicos de los pacientes hasta un año después de la lesión.<sup>(12)</sup>

Estos investigadores encontraron que el suero los niveles de S-100 B eran directamente proporcionales a la gravedad de la lesión e inversamente proporcionales a la puntuación a la escala de coma de Glasgow.

Vos encontró que los niveles séricos de S-100 B, NSE, y GFAP se correlacionan significativamente con los resultados de la TAC y la lesión cerebral, sin embargo no se correlacionan con la edad, el sexo y la escala de coma de Glasgow.<sup>(12)</sup>

Encontrando que los pacientes con escala de coma de Glasgow entre 1 – 3 los niveles séricos de S-100 B son significativamente mayores que los pacientes con puntuaciones de Glasgow entre 4 – 5 con una  $p < 0.01$ . Presentando pobres resultados clínicos los pacientes con niveles séricos de S-100 B entre 1.1 – 4.9  $\mu\text{g/L}$ , mientras que los pacientes con mejores resultados clínicos presentan niveles de 0.3 – 1.6  $\mu\text{g/L}$  algunos de estos estudios calculan el valor de corte de forma fiable de malos resultados con valores entre 2 – 2.5  $\mu\text{g/L}$ .<sup>(12)(10)</sup>

Los niveles séricos de S-100 B resultaron ser más elevados en pacientes que desarrollaron hipotensión, hipoxia, o falta de reflejo pupilar a su ingreso.

Raabe y Herrera informaron de que los niveles séricos de S-100 B en pacientes con lesión cerebral severa se correlaciona muy bien con los hallazgos encontrados por TAC.<sup>(12)</sup>

La GFAP tiene un valor incalculable valor para el diagnóstico de lesión cerebral traumática, corroborados por TAC de cráneo, siendo esta mas específica que la proteína S-100 B y que la Enolasa neuronal específica, con una sensibilidad del 88.9% y una especificidad del 100% al 1 día después de la lesión; mientras que la S-100 B y la Enolasa neuronal específica mostraron una especificidad del 100% con una sensibilidad del 22 y 44% respectivamente.<sup>(48)</sup>

Por lo tanto, la GFAP puede ser un marcador específico en la predicción del daño cerebral causado por un TCE, encontrándose elevaciones del mismo hasta 1 h después de la lesión.<sup>(48)</sup>

Los estudios que han abordado el uso potencial de los biomarcadores séricos para ayudar en la predicción de resultados después de un TCE grave han demostrado de forma consistente que las concentraciones obtenidas S – 100 B poco después de Traumatismo craneoencefálico se correlacionan con la gravedad de la lesión así como la evaluación de la escala de coma de Glasgow, la extensión de la lesión según la TAC.<sup>(10)</sup>

Los niveles de S – 100 B posterior a un traumatismo múltiple es menos confiable como marcador de daño cerebral después de 24 h de la lesión.<sup>(23)</sup>

#### PACIENTES PEDIÁTRICOS

Literatura relacionada con el uso de biomarcadores en suero en el paciente pediátrico después de un Traumatismo craneoencefálico es limitada.<sup>(10)</sup>

Cuando existen niveles de S – 100 B mayores de 2,0 ng/ml, predice una mala evolución con una sensibilidad del 86% y una especificidad del 95%.<sup>(10)</sup>





### LESIONES CEREBRALES PENETRANTES

La mayoría de los estudios informan sobre pacientes con lesiones craneales cerradas. Pelinka, y asociados, señalan que los pacientes con lesiones cerebrales penetrantes probablemente presentan niveles más altos de S-100 B, pero que requieren un estudio por separado, siendo esto difícil ya que la mayoría de los pacientes presentan lesiones multiorgánicas asociadas. <sup>(12)</sup>

### POLITRAUMATIZADOS

Savola, y asociados, evaluaron los niveles séricos de S-100 B en pacientes traumatizados incluyendo 379 casos consecutivos (54 pacientes con lesión craneal y extracraneal y 155 pacientes con solo lesión extracraneal), midieron niveles a las 6 horas de la lesión, correlacionando estos niveles con exámenes neurológicos y TAC. Ellos encontraron que la lesión cerebral se asoció con niveles significativamente elevados de S-100 B, encontrando en pacientes con lesión cerebral niveles de S-100 B de  $0.17 \mu\text{g} / \text{L}$ , mientras que los pacientes con solo lesión extracraneal se encontraron niveles de  $0.07 \mu\text{g} / \text{L}$  ( $p < 0.001$ ). <sup>(12)</sup>

Mientras que lesiones cerebrales de moderadas a graves presentan elevaciones de S-100 B mayores de  $1.27 \mu\text{g} / \text{L}$ , con lesiones puramente extracraneales graves presentan elevaciones de S-100 B de  $0.35 \mu\text{g} / \text{L}$  y con lesiones leves solo de  $0.07 \mu\text{g} / \text{L}$ . <sup>(12)</sup>

### CIRUGIA CARDIACA

Se ha reportado niveles de S-100 B durante cirugías cardíacas significativamente elevadas hasta de  $40 \mu\text{g} / \text{L}$ , dadas por lesión muscular y de grasa. Al igual los pacientes con fracturas óseas presentan niveles elevados de S-100 B que van desde  $2 - 10 \mu\text{g} / \text{L}$ . Pacientes con contusión torácica sin fracturas se han encontrado elevaciones de S-100 B entre  $0.5 - 4 \mu\text{g} / \text{L}$ . <sup>(12)</sup>



## JUSTIFICACIÓN

La hemorragia subaracnoidea aneurismática constituye per se entre el 3 y 10% del total de los eventos vasculares cerebrales, cursando con elevadas morbimortalidades ya que en un 30 a 50% de los pacientes muere o requieren ingresar a la UCI.

Los pacientes con lesiones cerebrales graves secundarias a HSA se han visto mejorías en su supervivencia y el pronóstico neurológico a largo plazo en la última década cuando el tratamiento quirúrgico es agresivo y con el uso de neuroprotectores.

Pacientes que son sometidos a clipaje de aneurisma muchos de ellos cursan con algún grado de vasoespasmo o bien cursan durante su procedimiento quirúrgico con clipajes transitorios lo que les condiciona isquemia cerebral. Dada esta premisa el servicio de Neuroanestesiología encargado del manejo transoperatorio y postoperatorio inmediato de los pacientes sometidos a algún procedimiento neuroquirúrgico llevando a cabo medidas para mantener o intentar mantener la integridad de las interacciones neuronales en el cerebro, intentando con esto reducir la pérdida neuronal isquémica que se produce ante una lesión cerebral.

La necrosis celular clásica producida por isquemia, se produce de forma precoz, por una cascada de reacciones que comienzan con la depleción del ATP y la puesta en marcha del metabolismo anaerobio. Se produce una liberación y acumulo extracelular de mediadores excitatorios (glutamato fundamentalmente), que a su vez despolarizan las neuronas; permitiendo la entrada de sodio y calcio a su interior. Como consecuencia, se produce edema celular (el sodio arrastra agua al interior celular) y activación de enzimas líticas que necesitan el calcio como coenzima (proteasas) y que van a ser las responsables últimas de la muerte celular y la liberación de radicales libres.

Aquellas medidas que interrumpen o frenen esta cascada de acontecimientos, teóricamente presentan potencial neuroprotector. Así a llevando a descubrir una segunda vía de muerte neuronal isquémica, más tardía y que predomina en las regiones de penumbra (que no sufren necrosis inicialmente pero si un mayor o menor grado de hipoperfusión). En esas zonas, y en respuesta a estímulos como la propia depleción de ATP y el acumulo de calcio, glutamato, o radicales libres, se activa una forma de muerte celular "programada genéticamente" denominada apoptosis, en cuyo desarrollo juega un papel clave la mitocondria celular y unas enzimas denominadas caspasas que son las responsables últimas de esta muerte isquémica tardía. Efectivamente muchas medidas con potencial y resultados neuroprotectores en ensayos in vitro y de experimentación animal, han fracasado al probarlos en la práctica clínica.

La isquemia cerebral se asocia con un aumento de la circulación y las concentraciones extracelulares de catecolaminas cerebrales. Intervenciones para reducir el tono simpático mejora los resultados neurológicos.

Así, el tratamiento con agentes que reducen la liberación de norepinefrina en el cerebro (por ejemplo,  $\alpha 2$ -agonistas) pueden ofrecer protección contra el efecto perjudicial de cerebral isquemia.

Varios estudios han demostrado que la dexmedetomidina mejora la supervivencia neuronal tras la isquemia cerebral transitoria global o focal en la rata sin embargo el mecanismo exacto del efecto neuroprotector de la  $\alpha 2$ -agonistas no está claro. Engelhard y cols. Sugirieron que la neuroprotección ofrecida por la dexmedetomidina es el resultado de la modulación del equilibrio entre proteínas proapoptóticas y antiapoptóticas.

Varios estudios demuestran que los agonistas  $\alpha 2$ -adrenérgicos reducen la liberación del glutamato, por lo tanto fármacos que disminuyen su liberación se consideran neuroprotectores.



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIROGIA  
NEUROANESTESIOLOGIA

---

La cirugía de clipaje de aneurisma es un evento frecuente en la población del INNN con diferentes secuelas neurológicas dadas por complicaciones propias de la HSA (vasoespasmos, infartos, etc.) por lo que el uso de neuroprotectores es rutinario en nuestro servicio, tanto transoperatoriamente como en el periodo postoperatorio. Dadas estas premisas el uso de dexmedetomidina un  $\alpha_2$  agonista con las propiedades conocidas farmacológicas y actualmente su efecto en las proteínas proapoptóticas y antiapoptóticas hacen un fármaco con propiedades neuroprotectoras su uso en estos pacientes podría ser de gran utilidad ya que los pacientes cursan con clipajes transitorios del aneurisma previo al clipaje definitivo así como con vasoespasmos que condiciona isquemia cerebral.

Una vez que el paciente está programado para cirugía el papel de los neuroanestesiólogos es cada vez más importante y depende de la atención y experiencia perioperatoria de estos, para el buen resultado de los pacientes, aparte de un buen clipaje de aneurisma.

Con el uso de neuroprotección se asocia a menos días de estancia hospitalaria, mejor pronóstico neurológico y por ende disminución en los recursos económicos hospitalarios.



## **HIPOTESIS**

---

La perfusión transoperatoria de la dexmedetomidina, en pacientes sometidos a clipaje de aneurisma, disminuye la morbimortalidad y las concentraciones de Cortisol, Prolactina, Insulina y la proteína S-100 B.



### **OBJETIVO GENERAL:**

---

- 1) Evaluar el impacto de la perfusión transoperatoria de dexmedetomidina en la morbimortalidad de los pacientes sometidos a clipaje de aneurisma.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

---

- i. Evaluar el comportamiento de las variables cardíacas (presión arterial media, frecuencia cardíaca) que se presentan durante la cirugía de clipaje de aneurisma en los grupos A y B del estudio.
- ii. Describir complicaciones (vasoespasmio documentado, infarto cerebral) después del clipaje de aneurisma en el grupo A y B.
- iii. Evaluar el comportamiento de los niveles hormonas (Cortisol, prolactina e insulina) y la proteína S – 100 B en los deferentes grupos con respecto a la toma basal.
- iv. Comparar escalas discapacidad (Escala de Rankin, Escala pronóstica de Glasgow, Escala de Barthel, Escala de impacto del ictus) en los grupos A y B.
- v. Evaluar los días de estancia hospitalaria.



## MATERIALES

---

### RECURSOS HUMANOS

Anestesiólogos

Neurocirujanos

Enfermeras

Técnicos de laboratorio de hormonas del INNN

Químicos del laboratorio de hormonas del INNN

### RECURSOS MATERIALES

Quirófanos del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

Dexmedetomidina

Anestesia general:

- Tiopental
- Fentanilo
- Sevoflurane
- Rocuronio
- Oxígeno
- Soluciones intravenosas

Máquina y equipo de anestesia

- Bombas de infusión (fentanilo y dexmedetomidina)
- Electrocardiograma continuo de 5 derivaciones
- Presión arterial invasiva
- Índice Biespectral (BIS)
- Esfigmomanómetro
- Pulso-oxímetro

Laboratorio de hormonas

- Medición de Cortisol, prolactina, insulina
- Kit de la proteína S – 100 B

### RECURSOS ECONOMICOS

Con los que cuenta el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía



## METODOLOGÍA

### ESTRATEGIA METODOLÓGICA

#### TIPO DE ESTUDIO

El presente estudio fue un ensayo clínico, no probabilístico, no cegado, prospectivo, comparativo y longitudinal.

##### Prospectivo

El estudio se realizó en pacientes con aneurisma intracraneal roto o no roto que fueron sometidos a clipaje de aneurisma bajo Anestesia general del 1 de julio al 6 de diciembre del 2010.

##### Comparativo

Se realizó una comparación entre dos grupos de pacientes, Grupo A (perfusión continua transoperatoria de dexmedetomidina a dosis de 0.3 - 0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ) y el Grupo B (Sin dexmedetomidina).

##### Longitudinal

Porque la medición de las variables fueron en más de una ocasión.

#### ÁREA DE ESTUDIO

El estudio se llevo a cabo en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Dr. Manuel Velasco Suarez", que se encuentra ubicado en el distrito federal de la ciudad de México, en donde se realiza de manera rutinaria clipaje de aneurisma bajo anestesia general.

##### Unidad de muestreo

La unidad de muestreo estuvo constituida por el área de neurocirugía del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Dr. Manuel Velasco Suarez"

##### Población de Estudio

La población en estudio estuvo conformada por 30 personas de entre 24 y 74 años de edad, divididos en dos grupos:

Grupo A: Perfusión dexmedetomidina a dosis entre 0.3 – 0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  (15 pacientes)

Grupo B: sin dexmedetomidina (15 pacientes)

#### MUESTRA DEL ESTUDIO

Se realizó un sorteo simple balanceado, la muestra estuvo conformada por 24 pacientes sometidos a clipaje de aneurisma bajo anestesia general.

Se eliminaron 6 pacientes por no contar con las 3 muestras de laboratorio requeridas para el estudio, correspondientes a 3 pacientes por grupo.



## SELECCIÓN DE PACIENTES

---

Para la selección de pacientes se utilizaron sorteo simple no balanceado. Cada paciente fue seleccionado de acuerdo a los siguientes criterios:

### CRITERIOS INCLUSION:

- HSA
- Aneurismas incidentales
- 18 y 90 años
- ASA I – IV
- Acepten participar en la investigación

### CRITERIOS NO INCLUSION:

- Pacientes con algún síndrome coronario inestable
- ASA V
- Tratamiento  $\beta$  bloqueadores

### CRITERIOS ELIMINACION:

- Pacientes ingresados al estudio y que por cualquier motivo lo abandonaron
- Alergia al fármaco utilizado
- Muestras incompletas de laboratorio para análisis de Cortisol, prolactina, insulina y S – 100 B





## EVALUACIÓN PREANESTÉSICA

La evaluación de cada paciente incluye una historia clínica completa, valoración neurológica que contenga escala de coma de Glasgow al ingreso, déficit neurológico al ingreso, día del ictus vascular, peso, talla, IMC, escala de Hunt y Hess al ingreso, Fisher al ingreso, escala de la WFNS al ingreso, diagnóstico angiográfico de aneurisma intracraneal o reconstrucción de angioTAC con diagnóstico de aneurisma intracraneal, en caso de una HSA contar con tomografía craneal al ingreso hospitalario, (localización, tamaño del aneurisma y presencia de vasoespasmos) ECG con así como biometría hemática completa, tiempos de coagulación, grupo sanguíneo, glucosa, creatinina, sodio, cloro, potasio; todos los aceptados cumplieron con la NOM-170-SSA1-1998 que rige los procedimientos anestésicos. Otorgándose el riesgo anestésico según la ASA (Asociación Americana de Anestesiología). (TABLA 3)

**TABLA 3 RIESGO ANESTÉSICO SEGÚN LA ASA**

<b>ASA I:</b>	Paciente sano, sin alteración física ni metabólica.
<b>ASA II:</b>	Paciente con alteración leve a moderada de su estado físico que no interfiere con la actividad diaria.
<b>ASA III:</b>	Pacientes con trastornos físicos o metabólicos severos que interfieren en la actividad diaria.
<b>ASA IV:</b>	Pacientes con trastornos severos, con peligro constante para la vida
<b>ASA V:</b>	Paciente moribundo, con pocas expectativas de vida en las próximas 24 horas sea intervenido o no.
<b>ASA VI:</b>	Paciente donador de órganos



## VARIABLES

### INDEPENDIENTES

Dexametomidina a dosis de 0.3 – 0.5 µg/kg/h

Genero

Edad

### DEPENDIENTES

Escala preoperatoria:

- Escala de coma de Glasgow
- Escala de Hunt y Hess
- Escala de Fisher
- Escala de O'Glyvi y Carter
- Escala de Classen

Escala de discapacidad

- Escala de Rankin
- Escala pronóstica de Glasgow
- Índice de Barthel
- Escala del impacto del ictus

Variables cardiacas

- Presión arterial media
- Frecuencia cardiaca

Índice de masa corporal

Complicaciones postquirúrgicas

- Vasoespasmo cerebral
- Infarto cerebral

Concentraciones plasmáticas (basal, a las 4 h del clipaje de aneurisma y 24 h posteriores al clipaje del aneurisma)

- Cortisol
- Prolactina
- Insulina
- S – 100 B

Días de estancia intrahospitalaria



TABLA 4 VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	MEDICIÓN	OPERACIONALIZACIÓN	TIPO DE VARIABLE																		
Dexmedetomidina	Agonista $\alpha_2$ -adrenérgico	$\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{h}$	<b>Grupo A:</b> 0.3 – 0.5 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{h}$ <b>Grupo B:</b> Sin dexmedetomidina	Nominal																		
Género	Fenotipo	Femenino o masculino	Femenino o masculino	Cualitativa																		
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del procedimiento quirúrgico	Años de vida	25,26,27, etc.	Cuantitativa																		
Frecuencia cardíaca	Número de latidos cardíacos en un minuto	Latidos por minuto	Monitor de la máquina de anestesia	Cuantitativa																		
Presión arterial sistólica	Resultado de la presión sistólica	mmHg	Monitor de la máquina de anestesia	Cuantitativa																		
Presión arterial media invasiva	Resultado de la presión diastólica más 1/3 de la diferencia de la presión sistólica menos la diastólica	mmHg	Monitor de la máquina de anestesia	Cuantitativa																		
Presión arterial diastólica	Resultado de la presión diastólica	mmHg	Monitor de la máquina de anestesia	Cuantitativa																		
Índice de masa corporal (IMC)	Índice que evalúa el peso en relación a la talla.	$\text{Kg}/\text{m}^2$ SC.	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">IMC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Peso insuficiente</td> <td>&lt; 18.5</td> </tr> <tr> <td>Normo peso</td> <td>18.5 a 24.9</td> </tr> <tr> <td>Sobrepeso grado</td> <td>25 a 26.9</td> </tr> <tr> <td>Sobrepeso grado II</td> <td>27 – 29.9</td> </tr> <tr> <td>Obesidad grado</td> <td>30 a 34.9</td> </tr> <tr> <td>Obesidad grado II</td> <td>35 a 39.9</td> </tr> <tr> <td>Obesidad grado III o mórbida</td> <td>40 a 49.9</td> </tr> <tr> <td>Obesidad grado IV</td> <td>&gt; 50</td> </tr> </tbody> </table>	IMC		Peso insuficiente	< 18.5	Normo peso	18.5 a 24.9	Sobrepeso grado	25 a 26.9	Sobrepeso grado II	27 – 29.9	Obesidad grado	30 a 34.9	Obesidad grado II	35 a 39.9	Obesidad grado III o mórbida	40 a 49.9	Obesidad grado IV	> 50	Cuantitativa
IMC																						
Peso insuficiente	< 18.5																					
Normo peso	18.5 a 24.9																					
Sobrepeso grado	25 a 26.9																					
Sobrepeso grado II	27 – 29.9																					
Obesidad grado	30 a 34.9																					
Obesidad grado II	35 a 39.9																					
Obesidad grado III o mórbida	40 a 49.9																					
Obesidad grado IV	> 50																					
Efecto adverso	Evaluación de algún efecto ocasionado por la técnica anestésica	Valorada por anestesiología	PAM < de 60 mmHg FC menor de 60 latidos por minuto	Cualitativa																		
Escala de coma de Glasgow	Método simple y fiable de registro y monitorización del nivel de conciencia en patología traumática y no traumática	> 13=Lesión cerebral leve 9 – 12=Lesión cerebral moderada < 8=Lesión cerebral severa	<b>APERTURA OCULAR</b> Espontánea 4 Estimulo verbal 3 Estimulo doloroso 2 No abre los ojos 1 <b>RESPUESTA ESTIMULO VERBAL</b> Orientado 5 Confuso 4 Palabras inapropiadas 3 Sonidos incomprensibles 2 Sin respuesta verbal 1 <b>RESPUESTA MOTORA</b> Obedece ordenes 6 Respuesta localizando al dolor 5 Retira al estimulo doloroso 4 Respuesta flexora al dolor 3 Respuesta extensora al dolor 2 Sin respuesta motora 1	Nominal																		



**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA**  
**NEUROANESTESIOLOGÍA**

<b>Escala de Hunt y Hess</b>	Clasifica el estado clínico de los pacientes con HSA al ingreso hospitalario.  Escala pronóstica.	Grados 1 – 5	<b>1</b> Asintomático o con leve cefalea y ligera rigidez de nuca <b>2</b> Cefalea severa, rigidez de nuca, sin déficit neurológico excepto parálisis de un nervio craneal <b>3</b> Somnoliento o confuso, leve déficit neurológico focal <b>4</b> Estupor, hemiparesia moderada o severa <b>5</b> Coma, postura de descerebración	Nominal
<b>Escala de la WFNS (79)</b>	Evalúa el estado de conciencia mediante la ECG con la presencia o no de déficit motor	Grados 1 – 5	<b>G. ECG DÉFICIT MOTOR</b> <b>1</b> 15 Ausente <b>2</b> 13–14 Ausente <b>3</b> 13–14 Presente <b>4</b> 7–12 Ausente o presente <b>5</b> 3–6 Ausente o presente	Nominal
<b>Escala de Fisher</b>	Valoración por medio de TAC simple la cantidad de sangre en el espacio subaracnoideo.  Riesgo de vasoespasmo	Grados 1 – 4	<b>1</b> No se detecta sangrado <b>2</b> HSA difusa o una capa fina con todas las capas menores de 1 mm de espesor <b>3</b> HSA capas localizadas mayores de 1 mm o más de espesor <b>4</b> Hemorragia intracerebral o intraventricular	Nominal
<b>Escala de Oglivly y Carter</b>	Evalúa HSA y factores de mal pronóstico	Total de 0 – 5 puntos que corresponden a 0-5 grados	Menor de 50 años <b>0</b> Mayor de 50 años <b>1</b> Hunt y Hess grado 0 – 3 <b>0</b> Hunt u Hess grado 4 – 5 <b>1</b> Fisher 0 – 2 <b>0</b> Fisher 3 – 4 <b>1</b> Aneurisma < 10 mm <b>0</b> Aneurisma > 10 mm <b>1</b> Aneurisma gigante circulación post. > 25mm <b>1</b>	Nominal
<b>Escala de Claassen (23)</b>	Valoración por medio de TAC simple la cantidad de sangre en las cisternas y a nivel intraventricular	Grado 1 – 5	<b>1</b> Sin HSA o HIV <b>2</b> Mínima HSA y sin HIV <b>3</b> Mínima HSA con HIV bilateral <b>4</b> HSA gruesa sin HIV bilateral <b>5</b> HSA gruesa con HIV bilateral	Nominal
<b>Escala de Rankin (15)</b>	Evalúa la evolución global, funcionalidad y la minusvalía	Grados 0 – 6	<b>0</b> Sin ningún síntoma <b>1</b> Sin discapacidad significativa a pesar de síntomas, puede llevar a cabo todas las tareas y actividades normales <b>2</b> Discapacidad leve; puede llevar a cabo todas las actividades anteriores, capaz de cuidar de los propios sin ayuda <b>3</b> Discapacidad moderada; requiere algo de ayuda, pero puede caminar sin asistencia <b>4</b> Discapacidad moderadamente a severa; no puede caminar sin asistencia es incapaz de atender sus necesidades sin asistencia. <b>5</b> Discapacidad severa; Incontinencia, postrado en la cama, requiere de cuidados de enfermería y atención constante. <b>6</b> Muerte	Nominal



**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIROGIA  
NEUROANESTESIOLOGIA**

<b>Escala pronóstica de Glasgow</b>	Evalúa la evolución global y la minusvalía	Grado 1 - 5	<b>1</b> Muerte <b>2</b> Estado vegetativo persistente <b>3</b> Incapacidad severa (capaz de seguir órdenes; incapaz de vivir independiente) <b>4</b> Incapacidad moderada (capaz de vivir independiente; incapaz de volver a trabajar o estudiar) <b>5</b> Buena recuperación (capaz de volver a trabajar o estudiar)	Nominal																				
<b>Índice de Barthel</b> (22) (14) (18)	Mide el grado de capacidad de la persona para la realización de 10 actividades básicas de la vida diaria. Obteniéndose una estimación del grado de dependencia del sujeto.  Información obtenida del cuidador principal.	<b>GRADO DEPENDENCIA</b>  < 20= Total  20-35= Grave  40-55= Moderado  ≥ 60= Leve  100= Independiente	<table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;">Comer</td> <td>*Totalmente independiente 10 *Necesita ayuda para cortar la carne, pan, etc. 5 *Dependiente 0</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">Lavarse</td> <td>*Independiente entra y sale solo del baño 5 *Dependiente 0</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">Vestirse</td> <td>*Independiente 10 *Necesita ayuda 5 *Dependiente 0</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">Asearse</td> <td>*Independiente 5 *Dependiente 0</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">Deposiciones</td> <td>*Continencia normal 10 *Ocasionalmente algún episodio de incontinencia, o necesita ayuda para administrarse supositorios o lavativas 5 *Incontinencia 0</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">Micción</td> <td>*Continencia normal, o es capaz de cuidarse de la sonda si tiene una puesta 10 *Un episodio diario como máximo de incontinencia, o necesita ayuda para cuidar de la sonda 5 *Incontinencia 0</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">Usar el retrete</td> <td>*Independiente 10 *Necesita ayuda 5 *Dependiente 0</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">Trasladarse</td> <td>*Independiente para ir del sillón a la cama 15 *Mínima ayuda física o supervisión para hacerlo 10 *Necesita gran ayuda, pero es capaz de mantenerse sentado solo 5 *Dependiente 0</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">Deambular</td> <td>*Independiente, camina solo 50 metros 15 *Necesita ayuda física o supervisión para caminar 50 metros 10 *Independiente en silla de ruedas sin ayuda 5 *Dependiente 0</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">Escalones</td> <td>*Independiente para subir y bajar las 10 *Necesita ayuda o supervisión para hacerlo 5 *Dependiente 0</td> </tr> </table>	Comer	*Totalmente independiente 10 *Necesita ayuda para cortar la carne, pan, etc. 5 *Dependiente 0	Lavarse	*Independiente entra y sale solo del baño 5 *Dependiente 0	Vestirse	*Independiente 10 *Necesita ayuda 5 *Dependiente 0	Asearse	*Independiente 5 *Dependiente 0	Deposiciones	*Continencia normal 10 *Ocasionalmente algún episodio de incontinencia, o necesita ayuda para administrarse supositorios o lavativas 5 *Incontinencia 0	Micción	*Continencia normal, o es capaz de cuidarse de la sonda si tiene una puesta 10 *Un episodio diario como máximo de incontinencia, o necesita ayuda para cuidar de la sonda 5 *Incontinencia 0	Usar el retrete	*Independiente 10 *Necesita ayuda 5 *Dependiente 0	Trasladarse	*Independiente para ir del sillón a la cama 15 *Mínima ayuda física o supervisión para hacerlo 10 *Necesita gran ayuda, pero es capaz de mantenerse sentado solo 5 *Dependiente 0	Deambular	*Independiente, camina solo 50 metros 15 *Necesita ayuda física o supervisión para caminar 50 metros 10 *Independiente en silla de ruedas sin ayuda 5 *Dependiente 0	Escalones	*Independiente para subir y bajar las 10 *Necesita ayuda o supervisión para hacerlo 5 *Dependiente 0	Nominal
Comer	*Totalmente independiente 10 *Necesita ayuda para cortar la carne, pan, etc. 5 *Dependiente 0																							
Lavarse	*Independiente entra y sale solo del baño 5 *Dependiente 0																							
Vestirse	*Independiente 10 *Necesita ayuda 5 *Dependiente 0																							
Asearse	*Independiente 5 *Dependiente 0																							
Deposiciones	*Continencia normal 10 *Ocasionalmente algún episodio de incontinencia, o necesita ayuda para administrarse supositorios o lavativas 5 *Incontinencia 0																							
Micción	*Continencia normal, o es capaz de cuidarse de la sonda si tiene una puesta 10 *Un episodio diario como máximo de incontinencia, o necesita ayuda para cuidar de la sonda 5 *Incontinencia 0																							
Usar el retrete	*Independiente 10 *Necesita ayuda 5 *Dependiente 0																							
Trasladarse	*Independiente para ir del sillón a la cama 15 *Mínima ayuda física o supervisión para hacerlo 10 *Necesita gran ayuda, pero es capaz de mantenerse sentado solo 5 *Dependiente 0																							
Deambular	*Independiente, camina solo 50 metros 15 *Necesita ayuda física o supervisión para caminar 50 metros 10 *Independiente en silla de ruedas sin ayuda 5 *Dependiente 0																							
Escalones	*Independiente para subir y bajar las 10 *Necesita ayuda o supervisión para hacerlo 5 *Dependiente 0																							



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIROGIA  
NEUROANESTESIOLOGIA

<b>Escala Impacto del ictus</b> (36)	<b>Escala sensible para discriminar entre pacientes con discapacidades leves. Está diseñada para pacientes que han sufrido ictus. Información se obtiene del paciente o del cuidador principal.</b>	<b>PUNTOS</b> <b>1</b> No la pudo realizar en absoluto <b>2</b> La realizo con mucha dificultad <b>3</b> La realizo con bastante dificultad <b>4</b> La realizo con ligera dificultad <b>5</b> La realizo sin dificultad alguna	Vestirse de la parte superior del cuerpo? Bañarse usted solo? Llegar al baño a tiempo? Controlar su vejiga? Mantenerse de pie sin perder el equilibrio? Ir de compras? Llevar a cabo tareas domésticas duras? Mantenerse sentado sin perder el equilibrio? trasladarse solo de la cama a una silla? Caminar de prisa? Subir por las escaleras una planta? Caminar rodeando una cuadra? Entrar y salir de un automóvil? Transportar objetos pesados con su mano afectada?	Nominal														
<b>Vasoespasmo</b>	Condición reversible. Cursa con reducción del calibre de la luz de una arteria en el espacio subaracnoideo cerebral, con la consiguiente disminución del flujo sanguíneo en las áreas profundas por el vaso comprometido.	Valoración angiográfica o por ultrasonido doppler	<table border="1"> <tr> <td><b>ANGIOGRAFIA</b></td> <td><b>ESTRECHES VASO</b></td> </tr> <tr> <td>Leve</td> <td>25 - 50%</td> </tr> <tr> <td>Moderado</td> <td>50 -75%</td> </tr> <tr> <td>Severo</td> <td>&gt; 75%</td> </tr> <tr> <td><b>DOPPLER</b></td> <td><b>cm /seg. ACM</b></td> </tr> <tr> <td>Leve - moderado</td> <td>&gt; 120 - 199</td> </tr> <tr> <td>Severo</td> <td>&gt; 200</td> </tr> </table>	<b>ANGIOGRAFIA</b>	<b>ESTRECHES VASO</b>	Leve	25 - 50%	Moderado	50 -75%	Severo	> 75%	<b>DOPPLER</b>	<b>cm /seg. ACM</b>	Leve - moderado	> 120 - 199	Severo	> 200	Cuantitativa
<b>ANGIOGRAFIA</b>	<b>ESTRECHES VASO</b>																	
Leve	25 - 50%																	
Moderado	50 -75%																	
Severo	> 75%																	
<b>DOPPLER</b>	<b>cm /seg. ACM</b>																	
Leve - moderado	> 120 - 199																	
Severo	> 200																	
<b>Infarto Cerebral</b>	Necrosis neuronal y glial debido a la falta de irrigación cerebral provocada por la obstrucción de una arteria.	Valorada por IRM o TAC postquirúrgicas	Localización	Cuantitativa														
<b>Días de estancia hospitalaria</b>	Número de días desde su ingreso a su egreso hospitalario	Días	7, 8,9, etc.	Cuantitativa														



## TECNICA ANESTESICA EMPLEADA

Para la realización de este estudio se tomaron en cuenta los lineamientos de la declaración de Helsinki, así como la aprobación del Comité de Ética del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Dr. Manuel Velasco Suarez" y con obtención del consentimiento informado y de acuerdo a los criterios de inclusión, no inclusión y eliminación se seleccionaron 30 pacientes que fueron sometidos a clipaje de aneurisma bajo anestesia general; se formaron dos grupos (Gpo. A y B) de manera simple balanceada cada uno con 15 pacientes, fueron eliminados 6 pacientes por no contar con las muestras de laboratorio completas para el análisis de Cortisol, Prolactina, Insulina y Proteína S – 100 B; los pacientes del Grupo A recibieron perfusión continua de dexmedetomidina a dosis de 0.3 - 0.5 µg/Kg/h, mientras el grupo B no recibió dexmedetomidina.<sup>(29)</sup>

Previo a la entrada a sala de quirófano se tomo la muestra basal y llevadas al laboratorio de hormonas del INNN para su posterior análisis (Cortisol, Prolactina, Insulina y Proteína S – 100 B).

Al entrar a quirófano se realizo monitoreo no invasivo [Frecuencia cardiaca (Electrocardiograma de 5 derivaciones), Presión arterial (Esfigmomanómetro automático), Saturación de oxígeno (Oximetría de pulso) las cuales fueron registradas en el anestesiograma cada 5 minutos.

Los pacientes del Grupo A recibieron dexmedetomidina a perfusión continua durante todo el transoperatorio y por lo menos 20 minutos antes de la inducción anestésica a dosis entre 0.3 – 0.5 µg/Kg/h, mientras que los pacientes del Grupo B no recibieron dexmedetomidina.

La inducción anestésica en los dos grupos fue a base de Fentanilo (perfusión continua), Tiopental, Rocuronio y como mantenimiento Sevofluorane.

Posterior a la inducción se coloco línea arterial (Radial o pedía), Catéter venoso central, Sonda de Foley, obteniéndose la presión arterial media invasiva a través de transductor electrónico (cada 5 minutos), PVC (cada 15 minutos) y diuresis horaria.

Se realiza la fijación esquelética sin bloqueo de escalpe en los dos grupos.

Obtención de muestras: Basal, 4 horas posteriores al clipaje definitivo, 24 horas posteriores al clipaje definitivo; se registra tiempo y localización de clipajes transitorios.

Los datos fueron vaciados en una hoja de Excel:

Fecha de clipaje, No de registro, Genero, Nombre, Fecha de alta, Teléfono, Edad, Peso, Talla, IMC, Hunt y Hess, WFNS, Fisher, Día del ictus, Localización del aneurisma, Dimensiones del aneurisma, AngioTAC o angiografía cerebral preoperatoria, Déficit neurológico al ingreso hospitalario, Escala Claassen, Escala Ogilvy y Carter, Antecedentes de importancia, Presentación de infarto cerebral al alta hospitalaria, Déficit postoperatorio, Déficit al alta hospitalaria, Escala de Rankin, Escala pronostica de Glasgow, Escala de Barthel, Impacto del ictus, Control por angiografía o angioTAC, Vasoespasmo (Localización y tratamiento), Requirió otra cirugía, Días intubado, Estudios de laboratorio preoperatorios y a las 24 h (Biometría hemática, Química sanguínea, Electrolitos séricos), Dosis total y tasa de fentanilo, Dosis total de efedrina, Medicación transoperatoria, Dosis total y tasa de dexmedetomidina, Sangrado, Balance total de líquidos, Se registro basal, final y por hora: Presión arterial sistólica, Presión arterial diastólica, Presión arterial media, Frecuencia cardiaca, Saturación de oxígeno, Índice Biespectral, Escala de coma de Glasgow basal, Clipajes transitorios (localización y tiempo, si hubo ruptura del aneurisma durante la manipulación) así como Cirujano.

Se procesaron las 3 muestras de laboratorio (Basal, a las 4 y 24 horas posteriores al clipaje definitivo) en el laboratorio de hormonas del INNN entre el 1 y el 8 de diciembre (Cortisol, Prolactina, Insulina y Proteína S – 100 B)

Nos comunicamos via telefónica un mes después del alta hospitalaria, para evaluar Escala pronostica de Glasgow, Escala de Rankin, Escala de Barthel, Impacto del ictus.



## ANALISIS ESTADISTICO

Los datos colectados de las hojas de recolección de datos fueron vaciados dentro de una matriz electrónica en el programa SigmaStat versión 3.5 para Windows.

En el presente estudio el análisis se efectuó de la siguiente manera:

### ESTADISTICA DESCRIPTIVA

El tratamiento que se le dio a cada una de las variables fue de acuerdo al tipo y distribución de la misma, es decir, para variables nominales, dicotómicas y ordinales se utilizó frecuencias absolutas y frecuencias relativas (porcentajes) ejemplos de ello es el género. Para las variables numéricas discretas y continuas se utilizó como medida de tendencia central el promedio y como medida de dispersión la desviación estándar cuando adoptó una distribución Gausiana, por otra parte cuando la distribución fue no paramétrica se utilizó como medida de tendencia central a la mediana y como medida de dispersión a los valores mínimos y máximo, ejemplificando lo anterior tenemos a las siguientes variables presión arterial sistólica, diastólica y media y frecuencia cardíaca.

Para el análisis de las variables dependientes (mediciones repetitivas) se utilizó en principio, los denominados índices de contrastes con el objetivo de poder evaluar la variabilidad de las mediciones de las variables de interés en relación con el dato basal antes del inicio de la anestesia, de tal forma que fue necesario aplicar la siguiente fórmula:

**% de variabilidad =  $\frac{\text{dato de la variable de interés tomada posterior al valor basal} - \text{dato basal de la variable de interés}}{\text{dato basal de la variable de interés}} \times 100$**

$$\% \text{ variabilidad} = \frac{A - B}{B} \times 100$$

A = dato de la variable de interés tomada posterior al valor basal.

B = dato basal de la variable de interés.

### Ejemplo

A = (frecuencia cardíaca antes de iniciar la anestesia o dato basal) = 70

B = (frecuencia cardíaca a los 5 minutos después de haber iniciado la anestesia) = 60

$$\% \text{ variabilidad} = \frac{60 - 70}{70} \times 100 = (-0.1428)(100) = -14.28 \%$$





El dato anterior se interpreta de la siguiente manera: a los 5 minutos después de haber iniciado la anestesia la frecuencia cardíaca se redujo un 14.28% con respecto del basal.

La evaluación de la distribución de la variable fue tomada explorada de acuerdo a la forma que adoptó en el comportamiento en diagrama de tallo – hojas, histograma de frecuencia, así como en la prueba de Bartlett, Curtosis y sesgado.

#### ESTADISTICA INFERENCIAL

Para el análisis de los grupos se utilizó la prueba de T student para evaluar diferencias o similitudes entre los dos grupos y su equivalente la prueba de Mann Whitney.

Para el caso de las variables dependientes, como fueron FC, PAS, PAD, PAM y FR dado que las mediciones fueron realizadas en más de dos ocasiones y son dependientes, se utilizó ANOVA de mediciones repetidas o repetitivas. En caso de cumplirse los postulados de las pruebas de homocedasticidad de varianzas evaluadas a través de la prueba de Levene. O el análisis que es la contraparte del ANOVA que es Friedman.

La decisión de utilizar prueba de ANOVA y no "t" para variables dependientes fue para reducir el error tipo I o el Alpha y dejar una prueba robusta en el análisis.

En el caso de no cumplirse el postulado de la ANOVA entonces, se utilizó la contraparte de mediciones repetitivas para distribución no paramétrica que es Análisis de Friedman.

Factor se denominó a la variable dependiente, los niveles o repeticiones incluyeron el valor basal y los valores dependientes tomados a intervalos de 1 hora posteriores al basal y hasta 4 horas y el valor al finalizar la cirugía, por lo que tenemos en total 6 mediciones.

El modelo fue equilibrado al considerar el mismo número de mediciones en ambos grupos (mediciones dentro de las primeras 4 horas de cirugía) y el mismo número de casos.

Para ajustar confusores se utilizó el análisis de regresión logística dicotómica tomando como variable dependiente vasoespasmo y poder construir un modelo en donde se obtuvieran los momios OR con sus intervalos de confianza al 95%.

Se realizó una regresión logística múltiple para evaluar la relación entre cirujano, escala de Fisher y la ocurrencia de vasoespasmo:

La relación entre la escala de Fisher y vasoespasmo en la muestra fue analizada con la prueba de Spearman Rank order correlation se utilizó esta prueba y no Chi cuadrada ya que no todos los vasoespasmos fueron documentados por tanto no podemos decir que los pacientes sin vasoespasmo documentado no cursaron con este, y mientras que para dexmedetomidina – vasoespasmo mediante la prueba de Fisher exacta.

Se evaluó la relación cirujano – dexmedetomidina sobre la ocurrencia de vasoespasmo mediante una regresión logística múltiple.

Se realizó análisis de varianza de una cola para rangos Kurskal – Wallis para las escalas de Barthel, impacto del ictus, EP Glasgow, Rankin.

Se realizó análisis de normalidad Kolmogorov – Smirnov y prueba de Mann Whitney para las escalas de Hunt y Hess, Fisher, WFNS, Impacto del ictus y Ogilvy y Carter.



## RESULTADOS

El presente estudio se llevo a cabo en 30 pacientes divididos en dos grupos; el grupo A con perfusión de dexmedetomidina a dosis entre 0.3 – 0.5  $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{h}$  y el grupo B sin dexmedetomidina, se eliminaron 6 pacientes por no contar con muestras de laboratorio completas para el análisis.

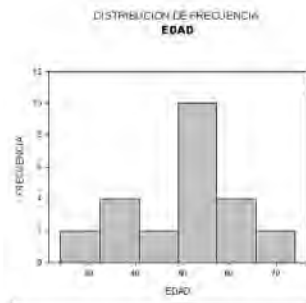
La muestra estaba constituida por el 79.2% de mujeres (n=19) y el 20.8% por hombres (n=5), edad promedio de  $49.41 \pm 12.68$  años, con un peso promedio de  $67.58 \pm 12.47$  Kg, un IMC promedio de  $26.64 \pm 4.4$ , mientras que los grados para las diferentes escalas los resultados fueron los siguientes:

Hunt y Hess  $2.29 \pm 0.8$ , WFNS  $2.25 \pm 1.03$ , Fisher  $2.83 \pm 1.27$ , Ogilvy y Carter  $1.54 \pm 1.1$  y Claaseen  $2.79 \pm 1.31$  sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. (TABLAS 5 y 6) (GRAFICAS 1 – 4)

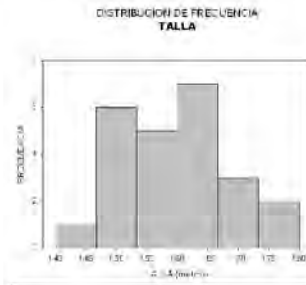
TABLA 5 DATOS DEMOGRAFICOS GENERALES DE LA MUESTRA

VARIABLE	MEDIA	DE	MEDIANA	MIN – MAX	NORMALIDAD * (p)
EDAD	49.41	12.68	50.50	24 – 74	= 0.148
PESO	67.58	12.47	67.00	45 – 90	> 0.200
TALLA	1.59	0.09	1.59	1.4 – 1.8	> 0.200
IMC	26.64	4.40	26.21	19.58 – 40	> 0.200

GRAFICA 1 EDAD

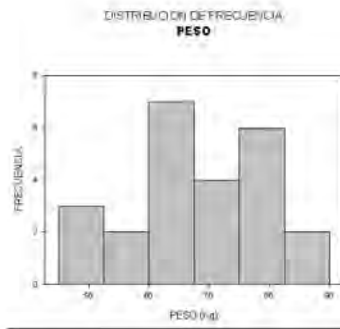


GRAFICA 2 TALLA

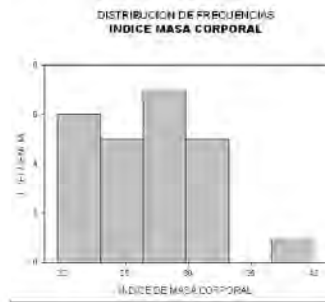




**GRAFICA 3 PESO**



**GRAFICA 4 INDICE DE MASA CORPORAL**



**TABLA 6 DATOS DEMOGRAFICOS GENERALES**

ESCALAS	MEDIA	DE	MEDIANA	MIN - MAX	NORMALIDAD * (p)
HUNT y HESS	2.29	0.80	2.5	1 - 3	< 0.001
WFNS	2.25	1.03	3	1 - 4	< 0.001
FISHER	2.83	1.27	3	1 - 4	< 0.001
CLAASSEN	2.79	1.31	3	1 - 5	= 0.018
OGILVY y CARTER	1.54	1.10	1	0 - 4	= 0.002

\* Test de normalidad (Kolmogorov - Smirnov)

Mientras que al realizar el análisis por grupo:

**GRUPO A:**

El grupo A conformado por 12 pacientes, con una edad promedio de  $45.41 \pm 12.27$  años, un peso promedio de  $67.91 \pm 12.9$  Kg, un IMC de  $26.92 \pm 5.19$ , los grados para las diferentes escalas fueron los siguientes:

Hunt y Hess  $2.33 \pm 0.88$ , WFNS  $2.25 \pm 0.96$ , Fisher  $3 \pm 1.27$ , Ogilvy y Carter  $1.41 \pm 1.08$  y Claaseen  $2.91 \pm 1.37$ . (TABLAS 7 y 8)



**TABLA 7 DATOS DEMOGRAFICOS GRUPO A**

VARIABLE	MEDIA	DE	MEDIANA	MIN – MAX	NORMALIDAD * (p)
EDAD	45.41	12.27	46	24 – 70	> 0.200
PESO	67.91	12.90	65	50 – 90	= 0.079
TALLA	1.59	0.106	1.61	1.4 – 1.8	> 0.200
IMC	26.92	5.19	25.32	22.22 – 40	> 0.200

\* Test de normalidad (Kolmogorov – Smirnov)

**TABLA 8 DATOS DEMOGRAFICOS GRUPO A**

VARIABLE	MEDIA	DE	MEDIANA	MIN – MAX	NORMALIDAD * (p)
HUNT y HESS	2.33	0.88	3	1 – 3	< 0.001
WFNS	2.25	0.96	3	1 – 3	< 0.001
FISHER	3	1.27	3.5	1 – 4	= 0.009
CLAASSEN	2.91	1.37	3	1 – 5	= 0.198
OGILVY y CARTER	1.41	1.08	1	0 – 3	= 0.002

\* Test de normalidad (Kolmogorov – Smirnov)

**GRUPO B:**

Para el Grupo B, el promedio de edad fue de  $53.41 \pm 12.27$  años, un peso de  $67.25 \pm 12.59$  Kg, y un IMC de  $26.35 \pm 3.67$ , los grados para las diferentes escalas fueron los siguientes:

Hunt y Hess  $2.25 \pm 0.75$ , WFNS  $2.25 \pm 1.13$ , Fisher  $2.66 \pm 1.30$ , Ogilvy y Carter  $1.66 \pm 1.15$  y Claaseen  $2.66 \pm 1.30$ . (TABLAS 9 y 10)

**TABLA 9 DATOS DEMOGRAFICOS GRUPO B**

VARIABLE	MEDIA	DE	MEDIANA	MIN – MAX	NORMALIDAD * (p)
EDAD	53.41	12.27	46	28 – 74	> 0.200
PESO	67.25	12.59	65	45 – 87	> 0.200
TALLA	1.59	0.08	1.61	1.5 – 1.75	> 0.200
IMC	26.35	3.67	25.32	32 – 19.58	= 0.090

\* Test de normalidad (Kolmogorov – Smirnov)

**TABLA 10 DATOS DEMOGRAFICOS GRUPO B**

VARIABLE	MEDIA	DE	MEDIANA	MIN – MAX	NORMALIDAD * (p)
HUNT y HESS	2.25	0.75	2	1 – 3	= 0.028
WFNS	2.25	1.13	3	1 – 4	< 0.001
FISHER	2.66	1.30	2.5	1 – 4	= 0.021
CLAASSEN	2.66	1.30	2	1 – 5	= 0.011
OGILVY y CARTER	1.66	1.15	2	0 – 4	= 0.111

\* Test de normalidad (Kolmogorov – Smirnov)

Al realizar el análisis de las distintas escalas, se observa que el 50% de la muestra presentaba un Hunt y Hess grado 3, un grado 4 en la escala de Fisher en el 45.8%, mientras que de la WFNS presentaba un



grado 3 el 54.3%, en la escala de Ogilvy y Carter grado 1 en un 37.5% y un grado 4 de la escala de Claassen un 29.1% de los pacientes. (TABLAS 11 - 15) (GRAFICAS 5 - 9)

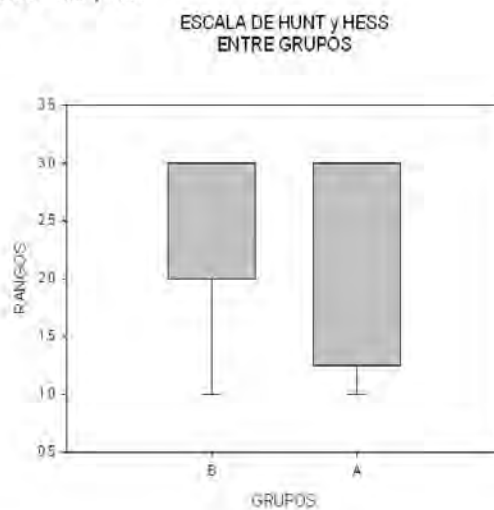
Y al realizar la prueba de Mann Whitney no se encuentran diferencias estadísticas significativas entre los grupos y las escalas preoperatorias (Hunt y Hess, Fisher, WFNS, Ogilvy y Carter y Claassen).(TABLA 16)

**ESCALAS PREOPERATORIAS:**

**TABLA 11 ESCALA DE HUNT y HESS**

HUNT y HESS	1	2	3
n = 24	5 (20.8%)	7 (29.1%)	12 (50%)
A= 12	3 (25%)	2 (16.6%)	7 (58.33%)
B= 12	2 (16.6%)	5 (41.6%)	5 (41.6%)

**GRAFICA 5 ESCALA DE HUNT y HESS**



**TABLA 12 ESCALA DE FISHER**

FISHER	1	2	3	4
n = 24	6 (25%)	3 (12.5%)	4 (16.6%)	11 (45.83%)
A= 12	3 (25%)	0	3 (25%)	6 (50%)
B = 12	3 (25%)	3 (25%)	1 (8.3%)	5 (41.6%)



GRAFICA 6 ESCALA DE FISHER

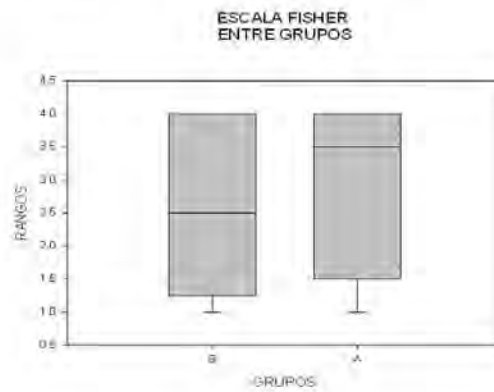


TABLA 13 ESCALA DE WFNS

WFNS	1	2	3	4
n = 24	9 (37.5%)	1 (4.1%)	13 (54.1%)	1 (4.1%)
A= 12	4 (33.3%)	1 (8.3%)	7 (58.3%)	0
B = 12	5 (41.6%)	0	6 (50%)	1 (8.3%)

GRAFICA 7 ESCALA DE WFNS

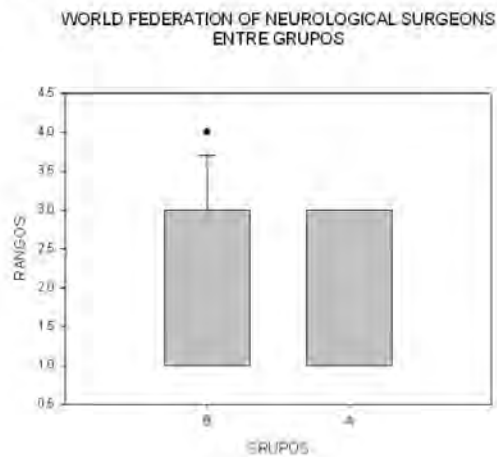




TABLA 14 ESCALA DE CLAASSEN

CLAASSEN	1	2	3	4	5
n = 24	5 (20.8%)	6 (25%)	4 (16.6%)	7 (29.1%)	2 (8.3%)
A= 12	3 (25%)	1 (8.3%)	3 (25%)	4 (33.3%)	1 (8.3%)
B = 12	2 (16.6%)	5 (41.6%)	1 (8.3%)	3 (25%)	1 (8.3%)

GRAFICA 8 ESCALA DE CLAASSEN

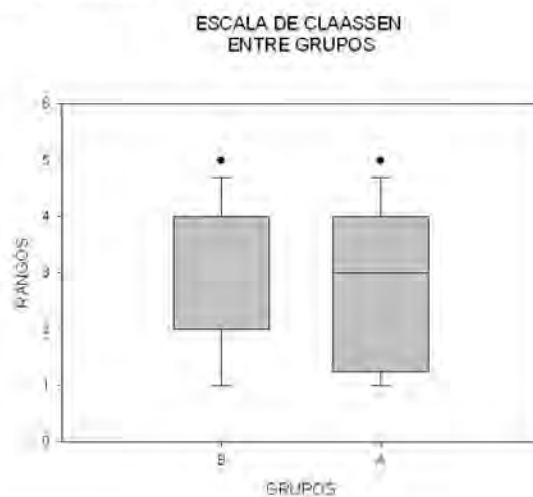


TABLA 15 ESCALA DE OGILVY y CARTER

OGILVY y CARTER	0	1	2	3	4
n = 24	4 (16.6%)	9 (37.5%)	6 (25%)	4 (16.6%)	1 (4.1%)
A= 12	2 (16.6%)	6 (50%)	1 (8.3%)	3 (25%)	0
B = 12	2 (16.6%)	3 (25%)	5 (41.6%)	1 (8.3%)	1 (8.3%)



GRAFICA 9 ESCALA DE OGILVY y CARTER

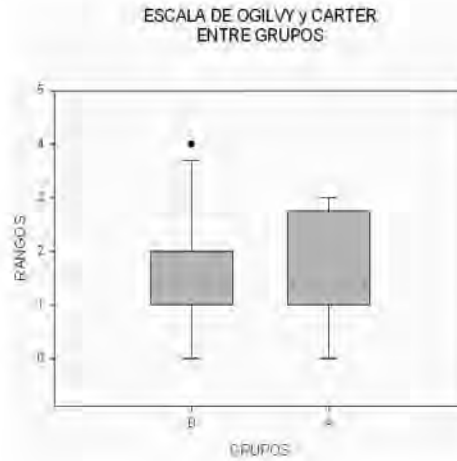


TABLA 16 PRUEBA DE MANN WHITNEY

VARIABLE	U	p
HUNT y HESS	78.5	= 0.706
WFNS	71	= 0.974
FISHER	81	= 0.602
CLAASSEN	79.5	= 0.678
OGILVY y CARTER	62	= 0.568

\* Prueba de MANN WHITNEY





Para las variables cardíacas (Presión arterial y Frecuencia cardíaca) se realizó ANOVA de mediciones repetitivas ajustada a IMC, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Con respecto al porcentaje de variabilidad, se observa que el comportamiento de la presión arterial sistólica en el Grupo A presenta una disminución menor del 20%, mientras que el Grupo B disminuye hasta un 32.5% en relación con la presión sistólica basal. (TABLAS 17 - 18) (GRAFICAS 10 - 11)

**TABLA 17 PRESION ARTERIAL SISTOLICA DEL GRUPO A, DURANTE EL CLIPAJE DE ANEURISMA.**

PAS (GRUPO A)	PROMEDIO	DE	MIN - MAX	% *
BASAL	<b>139</b>	13.95	116 - 158	
1	<b>115.2</b>	9.69	95 - 130	- 17.12
2	<b>111</b>	11.25	95 - 131	- 20.14
3	<b>110</b>	14.13	90 - 142	- 20.86
4	<b>112</b>	13.43	93 - 135	- 19.42
FINAL	<b>118</b>	14.77	100 - 150	- 15.10

\* Variabilidad en relación con el basal

**TABLA 18 PRESION ARTERIAL SISTOLICA DEL GRUPO B, DURANTE EL CLIPAJE DE ANEURISMA.**

PAS (GRUPO B)	PROMEDIO	DE	MIN - MAX	% *
BASAL	<b>160</b>	31.33	103 - 230	
1	<b>110.2</b>	13.29	89 - 135	- 31.12
2	<b>114</b>	19.9	95 - 160	- 28.75
3	<b>113</b>	16.04	90 - 150	- 29.37
4	<b>108</b>	14.75	90 - 130	- 32.5
FINAL	<b>126.4</b>	25.68	90 - 178	- 21

\* Variabilidad con respecto a la basal

**GRAFICA 10 COMPORTAMIENTO DE LA PRESION ARTERIAL SISTOLICA**





**GRAFICA 11 PORCENTAJE DE VARIABILIDAD DE LA PRESION ARTERIAL SISTOLICA**



Con respecto al porcentaje de variabilidad, se observa que el comportamiento de la presión arterial diastólica en el Grupo A presenta una disminución menor del 15%, mientras que el Grupo B disminuye hasta un 26.25% en relación con la presión diastólica basal. (TABLAS 19 - 20) (GRAFICAS 12 - 13)

**TABLA 19 PRESION ARTERIAL DIASTOLICA GRUPO A, DURANTE EL CLIPAJE DE ANEURISMA.**

PAD (GRUPO A)	PROMEDIO	DE	MIN - MAX	% *
BASAL	76.5	13.70	60 - 101	
1	71	10.60	50 - 85	- 7.18
2	65.3	9.01	50 - 80	- 14.64
3	68	12.54	50 - 88	- 11.11
4	68.3	13.78	50 - 94	- 10.71
FINAL	68	12.16	53 - 90	- 11.11

\* Variabilidad con respecto a la basal

**TABLA 20 PRESION ARTERIAL DIASTOLICA GRUPO B, DURANTE EL CLIPAJE DE ANEURISMA.**

PAD (GRUPO B)	PROMEDIO	DE	MIN - MAX	% *
BASAL	89.5	11.71	66 - 112	
1	69.4	11.78	50 - 85	- 22.45
2	69	9.57	52 - 85	- 22.90
3	69	7.83	60 - 82	- 22.90
4	66	13.16	50 - 90	- 26.25
FINAL	67.08	14.91	44 - 90	- 25.13

\* Variabilidad con respecto a la basal



**GRAFICA 12 COMPORTAMIENTO DE LA PRESION ARTERIAL DIASTOLICA**



**GRAFICA 13 PORCENTAJE DE VARIABILIDAD DE LA PRESION ARTERIAL DIASTOLICA**



Con respecto al porcentaje de variabilidad, se observa que el comportamiento de la presión arterial media en el Grupo A presenta una disminución menor del 23%, mientras que el Grupo B disminuye hasta un 32,69% en relación con la presión arterial media basal. (TABLAS 21 - 22) (GRAFICAS 14 - 15)

**TABLA 21 PRESION ARTERIAL MEDIA DEL GRUPO A, DURANTE EL CLIPAJE DE ANEURISMA.**

PAM (GRUPO A)	PROMEDIO	DE	MIN - MAX	% *
BASAL	103	12.90	81 - 128	
1	86	7.9	74 - 95	- 16.50
2	79.5	9.11	65 - 93	- 22.81
3	79	12.19	65 - 101	- 23.30
4	84	11.52	68 - 106	- 18.44
FINAL	87	11.93	69 - 110	- 15.53

\* Variabilidad con respecto a la basal

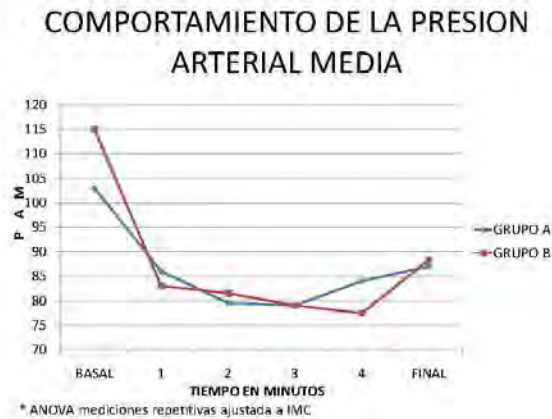


TABLA 22 PRESION ARTERIAL MEDIA DEL GRUPO B, DURANTE EL CLIPAJE DE ANEURISMA.

PAM (GRUPO B)	PROMEDIO	DE	MIN - MAX	% *
BASAL	115	17.83	78 - 149	
1	83	12.55	55 - 95	- 27.82
2	81.5	7.40	65 - 93	- 29.13
3	79	7.6	65 - 90	- 31.30
4	77.4	10.44	62 - 100	- 32.69
FINAL	88.33	17.41	68 - 124	- 23.19

\* Variabilidad con respecto a la basal

GRAFICA 14 COMPORTAMIENTO DE LA PRESION ARTERIAL MEDIA



GRAFICA 15 PORCENTAJE DE VARIABILIDAD DE LA PRESION ARTERIAL MEDIA





Con respecto al porcentaje de variabilidad, se observa que el comportamiento de la frecuencia cardiaca en el Grupo A aumento el hasta 11.88%, mientras que el Grupo B disminuye hasta un 7.72% en relación con la frecuencia cardiaca basal. .(TABLAS 23 - 24) (GRAFICAS 16 - 17)

TABLA 23 FRECUENCIA CARDIACA DEL GRUPO A, DURANTE EL CLIPAJE DE ANEURISMA.

FC (GRUPO A)	PROMEDIO	DE	MIN - MAX	% *
BASAL	71.5	12.19	57 - 96	
1	78.1	10.46	65 - 94	9.23
2	74	8.79	60 - 90	3.49
3	70	15.99	40 - 103	- 2.09
4	80	15.94	62 - 115	11.88
FINAL	72	10.89	54 - 90	0.69

\* Variabilidad con respecto a la basal

TABLA 24 FRECUENCIA CARDIACA DEL GRUPO B, DURANTE EL CLIPAJE DE ANEURISMA.

FC (GRUPO B)	PROMEDIO	DE	MIN - MAX	% *
BASAL	80.3	18.91	49 - 115	
1	78.3	13.63	55 - 95	- 2.49
2	76	13.63	47 - 92	- 5.35
3	74.1	13.95	44 - 100	- 7.72
4	76.5	14.65	58 - 100	- 4.73
FINAL	79.4	9.96	67 - 96	- 1.12

\* Variabilidad con respecto a la basal

GRAFICA 16 COMPORTAMIENTO DE LA FRECUENCIA CARDIACA





GRAFICA 17 PORCENTAJE DE VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA



La muestra estaba integrada por HSA secundarias a ruptura aneurismática en un 87.5% (n=21), mientras que los aneurismas incidentales correspondían al 12.5% (n=3). (TABLA 25)

TABLA 25 VASOESPASMO DOCUMENTADO

	No CASOS	PROPORCION	VASOESPASMO	PROPORCION
HSA	21	87.5%	7	33.33%
A. INCIDENTALES	3	12.5%	1	33.33%
TOTAL	24	100%	8	33.33%

La ocurrencia de vasoespasmo documentado en nuestra muestra fue del 33.33% (n=8), esto independiente del Cirujano – Fisher y Cirujano – Dexmedetomidina, con una OR de 0.00889 y OR 0.359 respectivamente.

La relación entre la Escala de Fisher y vasoespasmo en la muestra fue analizada con la prueba de Spearman Rank order correlation obteniéndose un coeficiente de correlación de 0.503 y una  $p=0.0125$  lo cual indica que ambas variables, tienden a incrementarse juntas.

Se evaluó la relación cirujano – dexmedetomidina sobre la ocurrencia de vasoespasmo mediante una regresión logística múltiple encontrando que la probabilidad de vasoespasmo en los pacientes de la muestra fue del 29.78% con un OR del 0.359 IC 95% (0.0492 – 2.617) lo cual demuestra que no existe una relación directa entre las variables cirujano- dexmedetomidina en la aparición de vasoespasmo. (TABLA 26)



La relación dexmedetomidina – vasoespasmo fue analizada con la prueba de Fisher exacta demostrando una  $p=0.667$  lo cual rechaza la relación. ( $p<0.05$ )

**TABLA 26 REGRESION LOGISTICA MULTIPLE**

VASOESPASMO		
CIRUJANO – FISHER	<b>OR 0.00889</b>	IC 95% (0.0000523 – 1.512)
CIRUJANO - DEXMEDETOMIDINA	<b>OR 0.359</b>	IC 95% (0.0492 – 2.617)

**Dexmedetomidina – Vasoespasmo: Prueba de Fisher exacta  $p=0.667$  ( $p<0.05$ )**

Al realizar la prueba de Spearman y correlacionar Infarto cerebral – Dexmedetomidina; no se encuentra relación directa con un índice de correlación  $CC=0.169$   $p=0.426$  ( $p<0.05$ ).

Al evaluar la incidencia de infartos cerebrales en pacientes con vasoespasmo documentado, se observa una tendencia a la NO evolución de infarto cerebral en el grupo A, ya que solo presentan infarto cerebral el 60% y el grupo B lo presenta el 100%. (TABLA 27)

**TABLA 27 VASOESPASMO DOCUMENTADO – INFARTO CEREBRAL**

Gpo.	VASOESPASMO DOCUMENTADO	INFARTO
A	5	3 (60%)
B	3	3 (100%)

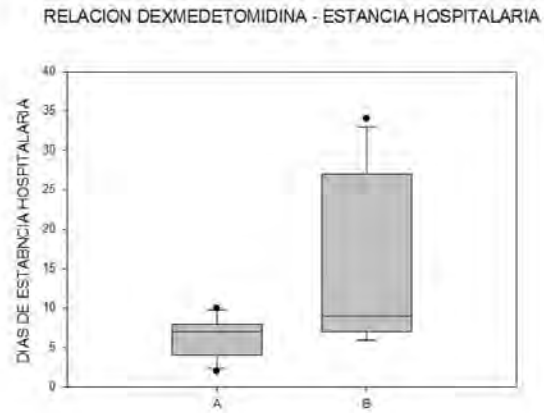
Con respecto a los días de estancia hospitalaria el Grupo A tiene un promedio de  $6.54 \pm 2.46$  días de estancia hospitalaria mientras que los del grupo B de  $14.36 \pm 10.36$  días, y una  $p=0,025$ . (TABLA 28) (GRAFICA 18)

**TABLA 28 DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA**

Gpo.	DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA	MIN – MAX	PROMEDIO	MEDIANA	25%	75%
A	8	2 - 10	$6.54 \pm 2.46$	7	4.25	8
B	24	6 - 34	$14.36 \pm 10.36$	9	7.25	23.25



GRAFICA 18 RELACION DEXMEDETOMIDINA – DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA



ANOVA en rangos de una cola (Kruskal – Wallis):  $H= 0.041$  1 GL ( $p= 0.025$ )





Al realizar el análisis de las hormonas y S – 100 B en el grupo A: se observa una disminución del Cortisol y de la prolactina en un 7.79% y 35.3% respectivamente con respecto a la medición basal a las 24 h, mientras que la insulina y la S- 100 B incrementan 68.7% y 100% respectivamente a las 24 h con respecto a la basal.

Al realizar el análisis de las hormonas y S – 100 B en el grupo B: se observa una disminución de la prolactina y de la insulina en un 19.16% y 27.97% respectivamente con respecto a la medición basal a las 24 h, mientras que el Cortisol y la S- 100 B incrementan 15.84% y 36.36% respectivamente a las 24 h con respecto a la basal.

Se observa un incremento de la insulina de hasta un 68.7% en el grupo A mientras que el grupo B presenta una disminución del 27.97%, sin embargo se observa una glucosa central a las 24 h del grupo A de  $109.54 \pm 17.79$  mg/dl y en el Grupo B de  $145.01 \pm 43.73$  mg/dl. (TABLAS 29 - 38)

TABLA 29 MEDICION DE HORMONAS y S – 100B

VARIABLE	GRUPO	TIEMPO	PROMEDIO	% VARIABILIDAD
CORTISOL	A	BASAL	18.73	-
		4 h	34.67	85.10
		24 h	17.27	-7.79
	B	BASAL	17.92	-
		4 h	22.35	24.72
		24 h	20.76	15.84
PROLACTINA	A	BASAL	27.04	-
		4 h	26.85	-0.70
		24 h	17.47	-35.39
	B	BASAL	18	-
		4 h	20.53	14.05
		24 h	14.55	-19.16
INSULINA	A	BASAL	6.87	-
		4 h	10.26	49.34
		24 h	11.59	68.70
	B	BASAL	8.33	-
		4 h	7.60	-8.76
		24 h	6.00	-27.97
S – 100 B	A	BASAL	0.16	-
		4 h	0.3	87.5
		24 h	0.32	100
	B	BASAL	0.22	-
		4 h	0.29	31.81
		24 h	0.30	36.36



TABLA 30 GLUCOSA A LAS 24 h.

GLUCOSA postQX	PROMEDIO (DE)
A	109.54 ( $\pm$ 17.79)
B	145.01 ( $\pm$ 43.73)

TABLA 31 CORTISOL DEL GRUPO A

CORTISOL (A)	MEDIA	DE	MEDIANA	MIN – MAX	% *
BASAL	18.73	11.65	15.48	4.74 – 43.51	
4 h CLIPAJE	34.67	40.50	18.25	5.07 – 130.56	85.10
24 h CLIPAJE	17.27	12.17	17.09	1.65 – 46.39	- 7.79

TABLA 32 INSULINA DEL GRUPO A

INSULINA (A)	MEDIA	DE	MEDIANA	MIN – MAX	% *
BASAL	6.87	3.75	5.66	1.77 – 12.63	
4 h CLIPAJE	10.26	7.68	8.76	2.89 – 29.99	49.34
24 h CLIPAJE	11.59	11.84	8.03	2.65 – 44.96	68.70

TABLA 33 PROLACTINA DEL GRUPO A

PROLACTINA (A)	MEDIA	DE	MEDIANA	MIN – MAX	% *
BASAL	27.04	33.87	14.13	3.98 – 125.27	
4 h CLIPAJE	26.85	15.63	26.75	5.07 – 53.45	- 0.70
24 h CLIPAJE	17.47	11.22	14.33	3.88 – 14.33	- 35.39

TABLA 34 S – 100B DEL GRUPO A

S – 100 B (A)	MEDIA	DE	MEDIANA	MIN – MAX	% *
BASAL	0.16	0.18	0.08	0.53 – 0.03	
4 h CLIPAJE	0.3	0.27	0.18	0.12 – 1.06	87.5
24 h CLIPAJE	0.32	0.24	0.24	0.07 – 0.78	100

TABLA 35 CORTISOL DEL GRUPO B

CORTISOL (B)	MEDIA	DE	MEDIANA	MIN – MAX	% *
BASAL	17.92	7.72	19.01	6.49 – 30.07	
4 h CLIPAJE	22.35	16.68	17.91	2.41 – 55.7	24.72
24 h CLIPAJE	20.76	12.23	10.78	3.22 – 43.81	15.84



**TABLA 36 INSULINA DEL GRUPO B**

INSULINA (B)	MEDIA	DE	MEDIANA	MIN – MAX	% *
BASAL	8.33	6.10	6.25	1.04 – 22.98	
4 h CLIPAJE	7.60	5.46	7.12	1 – 22.31	- 8.76
24 h CLIPAJE	6.00	3.68	5.6	0.3 – 14.14	- 27.97

**TABLA 37 PROLACTINA DEL GRUPO B**

PROLACTINA (B)	MEDIA	DE	MEDIANA	MIN – MAX	% *
BASAL	18	21.93	7.13	3.93 – 81.31	
4 h CLIPAJE	20.53	11.08	22.05	4.14 – 37.1	14.05
24 h CLIPAJE	14.55	18.49	8.65	2.55 – 71.4	- 19.16

**TABLA 38 S – 100B DEL GRUPO B**

S – 100 B (B)	MEDIA	DE	MEDIANA	MIN – MAX	% *
BASAL	0.22	0.34	0.1	0.03 – 1.2	
4 h CLIPAJE	0.29	0.18	0.25	0.11 – 0.7	31.81
24 h CLIPAJE	0.30	0.20	0.27	0.09 – 0.79	36.36

Se realizó análisis de varianza de una cola para rangos Kurskal – Wallis para la Escalas de Barthel, Impacto del Ictus, Escala Pronostica de Glasgow, Escala de Rankin no encontrándose diferencias estadísticas significativas entre grupos.

Escala RANKIN: ANOVA en rangos de una cola (Kurskal – Wallis): H= 0.00117 1 GL (p=0.973)

Escala Pronostica de GLASGOW: Prueba Mann – Whitney: U= 66.5 (p= 1.0)

Escala BARTHEL: ANOVA en rangos de una cola (Kurskal – Wallis): H= 0.0154 1 GL (p=0.901)

E. IMPACTO ICTUS: ANOVA en rangos de una cola (Kurskal – Wallis): H= 0.000 1 GL (p= 1.0)



## DISCUSION

A pesar de enormes esfuerzos científicos que se han realizado para mejorar los resultados de los pacientes que sufren una HSA, la tasa de resultados fatales o con discapacidades graves sigue siendo elevada; no difiriendo de las estadísticas internacionales en el INNN en el año 2009 se realizaron 95 clipajes de aneurisma y en una evaluación de 583 pacientes clipados en este instituto no cambiaron ya que la mortalidad a 30 días fue del 45% y el 10% de los pacientes cursan con un déficit neurológico severo posterior al evento vascular. Todo esto atribuido al daño cerebral causado por la hemorragia y por todas aquellas complicaciones secundarias dadas al evento (clipaje quirúrgico, pequeñas áreas de infarto debido a la espátula, el vasoespasmó debido a manipulación directa, vasoespasmó generalizado, hidrocefalia, etc.).

Mientras que el resultado clínico de los pacientes se ha demostrado que es equivalente con la cantidad de sangre inicialmente demostrada por TAC y posteriormente a la aparición de complicaciones.

Por lo que el predecir de forma fiable lesiones cerebrales secundarias, nos permitiría iniciar intervenciones terapéuticas de manera oportuna, por lo que el contar con estudios de gabinete que permitan un rápido diagnóstico de estas posibles lesiones podría influir en el desenlace de los pacientes.

Pacientes con HSA presentan aumento de las catecolaminas circulantes y secreción masiva de simpaticolíticos los cuales se ha demostrado que contribuyen al vasoespasmó cerebral, por lo que el uso de medicamentos que bloqueen este efecto puede tener un efecto protector. Existen varios estudios donde reportan que la dexmedetomidina mejora la supervivencia neuronal y la isquemia cerebral focal en ratas, aunque el mecanismo exacto de la neuroprotección aun no es claro, aunque se cree que el efecto es gracias a la reducción de la necrosis dado posiblemente por la disminución de tono simpático y por la inhibición del incremento de Bax (proapoptótica), así como aumenta las concentraciones de Bcl-2 y Mdm-2 (antiapoptóticas), así como reducción en la concentración de caspasa-3, atenuación de la expresión del FAK fosforilado y de la PP2 tirosina quinasa Src lo que induce un incremento en la supervivencia celular.

Las propiedades neuroprotectores de la dexmedetomidina son a través de la activación de la cascada de señalización intracelular, mientras que su efecto indirecto es a través de una reducción en la liberación de glutamato y de las catecolaminas. Y dadas sus propiedades farmacológicas y que no existe en la literatura médica referente al uso de dexmedetomidina en pacientes con clipaje de aneurisma y perfusión de dexmedetomidina fue lo que motivo la realización de este estudio. Ya que la respuesta al estrés quirúrgico ante un estímulo nociceptivo intenso se caracteriza por un incremento en la secreción de hormonas hipofisiarias y la activación del sistema simpático. Por lo que se optan por el desarrollo de diferentes técnicas anestésicas y farmacológicas, incluidos los anestésicos locales, narcóticos y antihipertensivos así como el grado de profundidad anestésica para paliar este efecto, existen marcadores neuroendocrinos ante este estrés quirúrgico que se presentan con una liberación rápida de la hormona corticotropina, los niveles de glucocorticoides (Cortisol), la liberación de NA, lo cual aumenta la producción de glucosa en el hígado, NA y de glucágon, hay también disminución de la insulina (mediado por la prolactina), por lo que no habiendo estudios que evalúen el efecto de la dexmedetomidina en las concentraciones de hormonas de estrés quirúrgico y S-100 B nos propusimos evaluar la morbimortalidad y el comportamiento de las hormonas en estos pacientes.

Existen estudios donde se ha observado que pacientes con HSA se presentan concentraciones de S-100 B por arriba de 0,4 µg/L y que se relacionan a mayor riesgo de mortalidad y en general son pacientes con escalas de Fisher y WFNS altas; también ha demostrado tener correlación con el déficit neurológico resultante. Incluso los niveles elevados de la S-100 B sérica al ingreso hospitalario y al 3 día



después de la aparición de los síntomas, se correlaciona con la severidad y los resultados clínicos de los pacientes, ya que la proteína S-100 B puede utilizarse como un marcador indirecto de isquemia cerebral (sensibilidad 79% y una especificidad 91%), aunque otros estudios abogan por el aumento de la S-100 B cuando ocurre vasoespasmo. Sin embargo, en otros estudios los niveles elevados de la proteína S-100 B se observó en pacientes sometidos a clipaje de aneurisma en comparación con aquellos que fueron tratados por TEV, sugiriendo los autores que tras la cirugía se pueden presentar niveles de S – 100 B elevados por la secreción inespecífica de los astrocitos.

En nuestro estudio las concentraciones de S – 100 B se vieron incrementadas a las 24 h del clipaje al 100% sin embargo solo exploramos 3 tomas (basal, a las 4 y 24 h posteriores al clipaje), lo que no nos permite evaluar con certeza el comportamiento de esta proteína en los grupos de estudio ya que llama la atención que solo el 60% de los pacientes que recibe dexmedetomidina y que presentaban vasoespasmo documentado (moderado – severo) presentan infarto cerebral. El haber evaluado más tomas de S – 100 B pudiese arrojado más información. Ya que los niveles de la S-100 B aumentan en horas y hasta días antes de los cambios de la PIC, exámenes neurológicos y de neuroimagen antes de que resulten alterados, así pues también se puede utilizar para monitorear la eficacia de los tratamientos. Cuando se obtienen valores medios diarios de S-100 B mayores de 0.4 µg/L, predice pobres resultados a 6 meses. Se ha observado que el mantenimiento de niveles elevados de S – 100 B después de 48 h presentan más riesgo de mortalidad, mientras aquellos que sobrevivieron presentaron niveles menores de S – 100 B a las 48 h posteriores a la lesión cerebral o con un curso bifásico (elevación y posteriormente descenso). Muchos investigadores han postulado que las mediciones de S-100 B a nivel sérico y en LCR y de otras proteínas podrían ser candidatos confiables para la predicción de lesiones secundarias cerebrales. Así mismo es capaz de predecir significativamente la mortalidad 3 – 4 días antes de la elevación de la PIC que condujeran al sujeto a la muerte.

Por lo que los valores de S – 100 B reflejan fielmente el resultado funcional e incluso pueden predecir la mortalidad de los pacientes con lesiones cerebrales severas. Efectivamente los pacientes de nuestro estudio que presentaron concentraciones por arriba de 0.28 µg/L de S – 100 B a las 24 h fueron los que fallecieron, sin embargo existen pacientes que presentan concentraciones de hasta 0.78 µg/L y que recibieron dexmedetomidina y no fallecieron y que finalmente fueron dados de alta a los 8 días de haberse realizado el clipaje en promedio en el grupo A.

Pelinka concluyó que los niveles de S100B son fiables predictores de la mortalidad y de los resultados clínicos en pacientes que sobrevivieron después de un traumatismo múltiple con o sin TCE. Sin embargo, señaló que la serie de mediciones S-100 B eran necesarias y que los niveles de S-100 B después de las 24 h fueron mucho más fiables que los niveles de solo el primer día después de la lesión. Sin embargo el nivel absoluto de la elevación S-100 B durante las primeras 24 horas después de la lesión podría ser un predictor fiable de la mortalidad y de la evolución clínica.

La mayoría de los escritos en la literatura hasta la fecha refieren que la elevación de la proteína S-100 B se presentan en pacientes con lesiones cerebrales agudas con niveles elevados a las 24 h.

Las elevaciones de la proteína S-100 B tanto en el LCR y a nivel sérico se han reportado tras un infarto cerebral; mayores de 0.2 µg/L en pacientes con infarto de la ACM, alcanzando su máximo al 2 o 3 día después del EVC. Mientras que existen estudios que reportan pacientes con lesiones cerebrales con un volumen de más de 5 cm<sup>3</sup> incrementaron los niveles séricos de S-100 B en las primeras 10 h después del EVC, en comparación con aquellos que presentaban lesiones cerebrales con volúmenes de menores de 5 cm<sup>3</sup>.

Numerosas investigaciones han señalado que S-100 B se encontró elevada en pacientes con infartos cerebrales, y que estos niveles eran proporcionales al volumen de infarto visto en las imágenes y la correlación de los resultados clínicos de los pacientes, por lo que las mediciones de la proteína S-100 B



puede ser lo suficientemente sensible para identificar a los pacientes con déficit isquémico sutiles o subclínicos.

La elevación de la proteína S-100 B en pacientes con infarto cerebral se ha encontrado un pico máximo al 3 día después del inicio de los síntomas, debida a la lesión astrocitaria en la zona perilesional.

Todas las pruebas neuropsicológicas demostraron mayor déficit en aquellos pacientes con elevación séricas de la S-100 B. observándose buenos resultados en pacientes con lesiones cerebrales leves con niveles de S – 100 B menores de 0.2 µg/ L predecía una TAC normal con un valor predictivo negativo del 99%, considerando de forma fiable los buenos resultados clínicos posteriores.

Posiblemente el uso de dexmedetomidina pudiese ser benéfico en estos pacientes sin embargo se necesita realizar un seguimiento más largo y con tomas de hormonas y proteínas por lo menos de 7 días para poder evaluar con calidad el comportamiento y el efecto que presenta en la morbimortalidad tendríamos que incrementar la muestra ya que en este estudio no resulto estadísticamente significativo.



## LIMITANTES DEL ESTUDIO

El análisis de las tres muestras de laboratorio de las diferentes hormonas (Cortisol, Prolactina e Insulina) así como la proteína S – 100 B no fue el adecuado ya que al tener solo tres muestras (basal, a las 4 y 24 h posteriores al clipaje) fueron insuficientes para considerar el posible beneficio o perjuicio del uso de dexmedetomidina en los pacientes con hemorragia subaracnoidea que fueron sometidos a clipaje de aneurisma, ya que se observa aumento del 100% a las 24 h de la proteína S – 100B, sin embargo los pacientes del grupo A no presenta infarto cerebral el 40% de los pacientes aun hayan cursado con vasoespasmo, así mismo los días de estancia hospitalaria tuvo un promedio de 8 días, ya que el alta hospitalaria es otorgada a todos los pacientes con mejoría clínica, dadas estas premisas consideramos que la toma de muestras tanto de hormonas como de la proteína S – 100 B debió de haber sido cada 24 h hasta el 7 día por lo menos, para poder observar el comportamiento de estas ante la perfusión de dexmedetomidina.

El sesgo de la falta de cegamiento existe ya la preparación de la perfusión fue realizada por el investigador, en los procedimientos anestésicos es difícil mantener el cegamiento ya que pueden llegarse a presentar eventos adversos graves en diferentes momentos sobre todo cuando se utilizan diferentes dosis, hubiera sido interesante haber tenido todo un equipo de investigación en cada procedimiento anestésico (uno que preparara la infusión y se encargara de administrarla, otro para registro cada uno de los datos cada minuto o cada 5 minutos, otro se encargara de dar la anestesia y otro evaluar las diferentes variables a estudiar), pero esto en nuestro medio no tiene factibilidad.

El sesgo de los diferentes cirujanos y de las diferentes escalas de valoración preoperatorias fueron factores que se contemplaron, lo ideal hubiera sido que solo se hubiera practicado la cirugía en las mismas condiciones clínicas y el mismo cirujano hubiera operado a todos los pacientes, esto no fue posible.

El evaluar si existía asociación como confusor a través de análisis univariado y multivariado y ajustando, al final pudimos observar que los cirujanos no influyeron.

Para poder reducir lo heterogéneo de los grupos y la gran cantidad de mediciones que no se especificaron en la planeación del estudio se seleccionó cada hora de mediciones y la medición final hasta la cuarta hora y de esta manera se pudieron incluir todos los pacientes al análisis.



## CONCLUSIONES

Después de haber realizado este estudio del impacto de la dexmedetomidina sobre la morbi – mortalidad en pacientes sometidos a clipaje de aneurisma llegamos a las siguientes conclusiones:

- 1) No hay diferencias estadísticamente significativas en la evaluación de las escalas de discapacidad y en la mortalidad entre los grupos, sin embargo si lo hay con respecto a los días de estancia intrahospitalaria lo que indica indirectamente mejoría clínica en los pacientes del grupo A (dexmedetomidina)
  - i. El análisis del comportamiento de las variables cardiacas (PAS, PAD, PAM y FC) en los dos grupos no mostraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ), sin embargo mostro mayor variabilidad el grupo B en la PAS llegando a disminuir hasta un 32%, PAD llegando a disminuir un 26%, PAM disminución de hasta un 33%, mientras que el grupo A se incremento la FC hasta un 11%.
  - ii. El vasoespasma documentado observado en la muestra fue del 33.3%, el cual se correlaciona con el grado de Fisher al ingreso hospitalario, y sin correlación entre Vasoespasma documentado - cirujano y dexmedetomidina. Mientras que el infarto cerebral como complicación del vasoespasma documentado se presenta en el 60% de los pacientes del grupo A siendo destacable que no todos los pacientes con vasoespasma documentado evolucionan hacia infarto cerebral, en comparación con el grupo B que el 100% de los pacientes que presentan vasoespasma documentado presentaron infarto cerebral.
  - iii. El análisis del comportamiento de los niveles hormonales (Cortisol, Prolactina e Insulina) y la proteína S – 100 B mostraron:
    - o Grupo A: disminución del Cortisol, prolactina y aumento significativo a las 24 h posteriores al clipaje de Insulina y S- 100 B
    - o Grupo B: aumento del Cortisol, S – 100 B y disminución de la prolactina e insulina
  - iv. Los grupos de estudio (A y B) no mostraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) en las diferentes escalas de discapacidad y dependencia física (Escala de Rankin, Escala pronostica de Glasgow, Escala de Barthel, Escala de impacto del ictus).
  - v. En el análisis de los grupos A y B con respecto a los días de estancia hospitalaria mostro una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) en el grupo A con un promedio de estancia de  $6.54 \pm 2.46$  días.





## ANEXO 1

### ABREVIATURAS

SIGNIFICADO	
µg	Microgramo
Kg	Kilogramos
mg	Miligramos
seg	Segundos
L	Litro
mmHg	Milímetro de Mercurio
%	Por ciento
O <sub>2</sub>	Oxígeno
mm	Milímetro
FC	Frecuencia cardiaca
PAM	Presión Arterial Media
IMC	Índice de masa corporal
GABA	Ácido gamma amonibutírico
α2	Alpha dos
ASA	Sociedad Americana de Anestesiología
BIS	Índice Biespectral
WFNS	Escala de la federación mundial de neurocirugía
NSE	Enolasa neuronal específica
GFAP	Proteína acida glial fibrilar
HSA	Hemorragia subaracnoidea
TAC	Tomografía axial computada
IRM	Imagen de resonancia magnética
ACM	Arteria cerebral media
h	Hora
CAM	Concentración alveolar mínima
NA	Noradrenalina
EVD	Drenajes ventriculares externos
LCR	Líquido cefalorraquídeo
SN	Sistema Nervioso
SNC	Sistema Nervioso Central
AVC	Accidente vascular cerebral
PIC	Presión intracraneal
HIC	Hipertensión intracraneal
TEV	Terapia endovascular
INNN	Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía



## ANEXO 2

---

### CALENDARIO DE ACTIVIDADES

---

CALENDARIO DE ACTIVIDADES	FECHA	
INVESTIGACION BIBLIOGRAFICA	1 Oct. 2009	30 Nov. 2009
LECTURA BIBLIOGRAFICA Y ESCRITURA DEL PROYECTO	1 Dic. 2009	31 Mayo 2010
RECOLECCION DE DATOS	1 Jul. 2010	30 Nov. 2010
ANALISIS DE RESULTADOS	1 Dic. 2010	8 Dic. 2010
ESCRITURA DE TESIS Y PRESENTACION DE TESIS	10 Dic. 2010	16 Feb. 2010



ANEXO 3

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA

"MANUEL VELASCO SUÁREZ"

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Fecha de la Aplicación: |\_\_|\_| |\_\_|\_| |\_\_|\_| No. de Expediente: |\_\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_  
con domicilio en \_\_\_\_\_

Por medio de la presente autorizo participar en el proyecto de investigación: **" IMPACTO DE LA DEXMEDETOMIDINA SOBRE LA MORBI-MORTALIDAD EN PACIENTES SOMETIDOS A CLIPAJE DE ANEURISMA."** Registrado ante el Comité Local de investigación con el número 91/10. El objetivo de este estudio es: *Evaluar el impacto de la perfusión transoperatoria de dexmedetomidina en la morbimortalidad de los pacientes sometidos a clipaje de aneurisma*

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio. Que se llevará a cabo en este instituto y que consiste en observar los efectos de un medicamento administrado conjuntamente con la anestesia. Se me ha informado en un lenguaje claro y sencillo que este estudio se realiza con un medicamento ampliamente utilizado en Neuroanestesiología y que todo procedimiento anestésico conlleva un riesgo de complicaciones, en cuyo caso los médicos están capacitados y la institución cuenta con los recursos necesarios para afrontar cualquier evento inesperado. He sido informado que la decisión de entrar ó abandonar este protocolo es voluntaria, y en caso de retirarme una vez iniciado el protocolo, la atención que recibo como paciente en esta institución no se verá afectada. Manifiesto que me han sido informados los riesgos, beneficios y posibles complicaciones esperadas, por lo cual enterado del contenido y alcance legal de este documento, bajo protesta de decir verdad, autorizo que se me integre al grupo de investigación propuesto, así como la aplicación de las medidas que se requieran por alguna situación no sospechada de contingencia y urgencia derivada del acto autorizado. Por lo anterior es mi decisión libre, consciente e informada aceptar que se me incluya en el protocolo antes mencionado y que los resultados obtenidos puedan ser publicados. El investigador principal se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o mi tratamiento, se me han dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de éste estudio y de que los datos relacionados con su privacidad serán manejados en forma confidencial.

Nombre y firma paciente o familiar responsable                      Nombre, matrícula y firma investigador principal

\_\_\_\_\_  
Testigo

\_\_\_\_\_  
Testigo



## REFERENCIAS

1. Abbott Laboratories. *PRECEDEX, DEXMEDETOMIDINE HYDROCHLORIDE INJECTION PRESCRIBING INFORMATION*. Abbott Laboratories USA; 2004
2. Aguirre J. Martínez J. *SEGURIDAD DE LA DEXMEDETOMIDINA EN INFUSION DE MAS DE 24 HORAS*. Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int 2005; 19 (1): 10 - 14
3. Aho M; et al. *INTRAMUSCULAR ADMINISTERED DEXMEDETOMIDINE ATTENUATES HEMODYNAMIC AND STRESS HORMONE RESPONSES TO GYNECOLOGY LAPAROSCOPY*. Anesth Analg 1992; 75: 932 - 939
4. Al - Khindi T. et al.; *COGNITIVE AND FUNCTIONAL OUTCOME AFTER ANEURYSMAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE*. Stroke 2010; 41: e519 - e 536.
5. Alibai E - A. et al. *INCIDENCE OF ANEURYSMAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE AND ANALYSIS OF FACTORS INVOLVED IN EARLY ANEURYSM REBLEEDING*. Neurosurg Q 2010; 20: 82 - 89.
6. Audibert G.; et al. *ENDOCRINE RESPONSE AFTER SEVERE SUBARACHNOID HEMORRHAGE RELATED TO SODIUM AND BLOOD VOLUME REGULATION*. Anesth Analg 2009; 108: 1922 - 1928.
7. Bai - Han Li.; et al. *PRESERVATION OF THE CORTICAL SOMATOSENSORY - EVCKED POTENTIAL DURING DEXMEDETOMIDINE INFUSION IN RATS*. Anesth Analg 2003; 96: 115 - 1160.
8. Bederson J. et al. *GUIDELINES FOR THE MANEGEMENT OF ANEURYSMAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE*. Stroke 2009; 40: 994 - 1025.
9. Bekker A. Sturaitis M. *DEXMEDETOMIDINE FOR NEUROLOGICAL SURGERY: TOPIC REVIEW*. Neurosurgery 2005, 57 (1) ONS1 - ONS 10
10. Berger R. *THE USE OF SERUM BIOMARKERS TO PREDICT OUTCOME AFTER TRAUMATIC BRAIN INJURY IN ADULTS AND CHILDREN*. J Head trauma rehabil 2006; 21 (4): 315 - 333.
11. Biberthaler P.; et al. *SERUM S 100B CONCENTRATION PROVIDES ADDITIONAL INFORMATION FOR THE INDICATION OF COMPUTED TOMOGRAPHY IN PATIENTS AFTER MINOR HEAD INJURY a prospective multicenter study*. Shock 2006; 25 No 5: 446 - 453.
12. Bloomfield S.; et al. *RELIABILITY OF S 100B IN PREDICTING SEVERITY OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM INJURY*. Neurocrit care 2007; 6: 121 - 138.
13. Bloor B, et al. *EFFECTS OF INTRAVENOUS DEXMEDETOMIDINE IN HUMANS, II: HEMODYNAMIC CHANGES*. Anesthesiology. 1992; 77 : 1134 - 1142
14. Bohannon R.; et al. *RELIABILITY, VALIDITY, AND RESPONSIVENESS OF A 3- ITEM BARTHEL FOR CHARACTERIZING THE PHYSICAL FUNCTION OF PATIENTS HOSPITALIZED FOR ACUTE STROKE*. Journal of Neurological Physical Therapy 2004; 28 (3): 110 - 113.
15. Bonita R.; et al. *MODIFICATION OF RANKIN SCALE: RECOVERY OF MOTOR FUNCTION AFTER STROKE*. Stroke 1988; 19 (12): 1497 - 1500.
16. Brisman J, et al. *CEREBRAL ANEURYSMS. Review article*. N Engl J Med 2006; 355: 928 - 939.
17. Buhner M; et al. *DEXMEDETOMIDINE DECREASES THIOPENTAL DOSE REQUIREMENT AND ALTERS DISTRIBUTION PHARMACOKINETICS*. Anesthesiology 1994; 80: 1216 - 1227
18. Buzzini M.; et al. *VALIDACION DEL INDICE DE BARTHEL*. Boletín del depto. de docencia e investigación IREP 2002; 6 (1): 9 - 12.
19. Carollo D. et al. *DEXMEDETOMIDINE: A REVIEW OF CLINICAL APPLICATIONS*. Current Opinion in Anesthesiology 2008; 21: 457 - 461
20. Castro R. H. et al. *FACTORES DE MAL PRONOSTICO EN LA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA ANEURISMATICA EN LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA*. Arch Neurocién 2005; 10 (4): 229-229.
21. Celis - Rodríguez E. Besso C. *GUIA DE PRACTICA CLINICA BASADA EN LA EVIDENCIA PARA EL MANEJO DE LA SEDO - ANALGESIA EN EL PACIENTE ADULTO CRITICAMENTE ENFERMO*. Med Intensiva 2007; 31: 428 - 471.



22. Cid – Ruzafa J.; et al. *VALORACION DE LA DISCAPACIDAD FISICA: EL INDICE DE BARTHEL*. Rev Española de salud Pública 1997; 71: 127 – 137.
23. Claassen J.; et al. *EFFECT OF CISTERNAL AND VENTRICULAR BLOOD ON RISK OF DELAYED CEREBRAL ISCHEMIA AFTER SUBARACHNOID HEMORRHAGE*. Stroke 2001; 32: 2012 – 2020.
24. Courtnum S. et al. *DETERMINING SENSITIVITY OF COMPUTED TOMOGRAPHY SCANNING IN EARLY DETECTION OF SUBARACHNOID HEMORRHAGE*. Neurosurgery 2010; 66(5): 900 – 903.
25. Dahmani S. et al. *DEXMEDETOMIDINE INCREASES HIPPOCAMPAL PHOSPHORYLATED EXTRACELLULAR SIGNAL – REGULATED PROTEIN KINASE 1 AND 2 CONTENT BY AN  $\alpha 2$  ADRENORECEPTOR – INDEPENDENT MECHANISM*. Anesthesiology 2008; 108: 457 – 66
26. Dahmani S. et al. *EFFECTS OF DEXMEDETOMIDINE ON HIPPOCAMPAL FOCAL ADHESION KINASE TYROSINE PHOSPHORYLATION IN PHYSIOLOGIC AND ISCHEMIC CONDITIONS*. Anesthesiology 2005; 103: 969 – 77
27. De Toro G. *MUERTE CELULAR PROGRAMADA. REVISION DEL PARADIGMA APOPTOSIS – NECROSIS Y FORMAS ALTERNATIVAS DE MUERTE CELULAR*. VIII Congreso virtual Hispanoamericano de anatomía patológica 2006.
28. *DECLARACION DE HELSINKI*. Washington 2002.
29. Delgado C.; et al. *ATURDIMIENTO MIOCARDICO EN EL CONTEXTO DE HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA*. Rev Esp Cardiol 1998; 51: 840 – 843.
30. Diaz S, Rodarte A, et al. *PHARMACOKINETICS OF DEXMEDETOMIDINE IN POSTSURGICAL PEDIATRIC INTENSIVE CARE UNIT PATIENTS: PRELIMINARY STUDY*. Pediatr Crit Care Med 2007; 8 (5):419 – 424
31. Dimopoulou I.; et al. *PROTEIN S 100b SERUM LEVELS IN TRAUMA – INDUCED BRAIN DEATH*. Neurology 2003; 60: 947 – 951.
32. Düringer M.; *MANAGEMENT OF ANEURYSMAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE*. Critical Care Med 2009; 37: 432 – 440.
33. Dodel R.; et al. *COST OF ILLNESS IN SUBARACHNOID HEMORRHAGE. A GERMAN LONGITUDINAL STUDY*. Stroke December 2010; 41: 1 – 6.
34. Drummond J. et al. *EFFECTS OF DEXMEDETOMIDINE ON CEREBRAL BLOOD FLOW VELOCITY, CEREBRAL METABOLIC RATE, AND CARBON DIOXIDE RESPONSE IN NORMAL HUMANS*. Anesthesiology 2008;108: 225 – 232
35. Drummond J; Sturaitis M.; *BRAIN TISSUE OXYGENATION DURING DEXMEDETOMIDINE ADMINISTRATION IN SURGICAL PATIENTS WITH NEOVASCULAR INJURIES*. J Neurosurg Anesthesiol 2010; 22: 336 – 341.
36. Duncan; et al. *STROKE IMPACT SCALE – 16*. Neurology 2003; 60: 291 – 296.
37. Dyck JB, Shafer SL. et al. *DEXMEDETOMIDINE PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS*. Anaesth Pharmacol Rev 1993; 1: 238 – 245
38. Ebert T. et al. *THE EFFECTS OF INCREASING PLASMA CONCENTRATIONS OF DEXMEDETOMIDINE IN HUMANS*. Anesthesiology 2000; 93 (2):382v - 394
39. Edlow J.; et al. *ANEURYSMAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE: UPDATE FOR EMERGENCY PHYSICIANS*. The Journal of Emergency Medicine 2007; 20 (3): 1 – 15.
40. Engelhard K. et al. *EFFECTS OF THE  $\alpha 2$  AGONIST DEXMEDETOMIDINE ON CEREBRAL NEUROTRANSMITTER CONCENTRATIONS DURING CEREBRAL ISCHEMIA IN RATS*. Anesthesiology 2002; 96: 450 – 7
41. Engelhard K. et al. *THE EFFECT OF THE  $\alpha 2$  AGONIST DEXMEDETOMIDINE AND THE N-METIL D-ASPARTATE ANTAGONIST S (+) KETAMINE ON THE EXPRESSION OF APOPTOSIS REGULATING PROTEINS AFTER INCOMPLETE CEREBRAL ISCHEMIA AND REPERFUSION IN RATS*. Anesth Analg 2003; 96: 524 – 31



42. Flacke JW; et al. *REDUCED NARCOTIC REQUIREMENT BY CLONIDINE WITH IMPROVED HEMODYNAMIC AND ADRENERGIC STABILITY IN PATIENTS UNDERGOING CORONARY BYPASS SURGERY.* Anesthesiology 1987; 67: 11 – 19
43. Fogarty Mack P.; et al. *DEXMEDETOMIDINE AND NEUROCOGNITIVE TESTING IN AWAKE CRANIOTOMY.* J Neurosurg Anesthesiol 2004; 16: 20 – 25.
44. Frontera J.; et al. *PREDICTION OF SYMPTOMATIC VASOSPASM AFTER SUBARACHNOID HEMORRHAGE: THE MODIFIED FISHER SCALE.* Neurosurgery 2006; 58 (7): 21 -27.
45. Gunes Y. et al. *ANESTHESIA FOR CRANIOTOMY: COMPARISON OF SEVOFLUORANE, DESFLUORANE, OR ISOFLUORANE ANESTHESIA SUPPLEMENTED WITH AN INFUSIÓN OF DEXMEDETOMIDINE DURING SUPRATENTORIAL CRANIOTOMY.* Neurosurgery Q; 2009; 19: 110 – 115
46. Hall J, Toni D; et al. *SEDATIVE, AMNESTIC, AND ANALGESIC PROPERTIES OF SMALL – DOSE DEXMEDETOMIDE INFUSIONS.* Anesth Analg. 2000; 90: 699 – 705
47. Hogue C. et al. *AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM RESPONSES DURING SEDATIVE INFUSIONS OF DEXMEDETOMIDINE.* Anesthesiology 2002; 97: 592 – 8
48. Honda M.; et al. *SERUM GLIAL FIBRILLARY ACIDIC PROTEIN IS A HIGHLY SPECIFIC BIOMARKER FOR TRAUMATIC BRAIN INJURY IN HUMANS COMPARED WITH S 100 B AND NEURON – SPECIFIC ENOLASE.* J Trauma 2010; 69: 104 – 109.
49. Hospira Inc.: *PRECEDEX, DEXMEDETOMIDINE HYDROCHLORIDE INJECTION.* REFERENCE EN-0049-R2; April 2004, 1 – 11
50. Ikeda Y.; et al. *BIOCHEMICAL MARKERS FOR BRAIN DAMAGE.* Neurosurgery Quarterly 2001; 11 (3): 173-180.
51. Jalonen J; et al. *DEXMEDETOMIDINE AS AN ANESTHETIC ADJUNCT IN CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING.* Anesthesiology. 1997; 86 : 331 – 345
52. Jan Van G.; et al. *SUBARACHNOID HAEMORRHAGE.* Lancet 2007; 369: 306 – 318.
53. Janardhan V.; et al. *VASOSPASM IN ANEURYSMAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE: DIAGNOSIS, PREVENTION, AND MANAGEMENT.* Neuroimag Clin N An 2006; 15 483 – 496.
54. Jiménez – Yepes C. M.; et al. *RISK OF ANEURYSMAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE. THE ROLE OF CONFIRMED HYPERTENSION.* Stroke 2008; 39: 1344 – 1346.
55. Karhucaara S; et al. *RAPID REVERSAL OF  $\alpha_2$  – ADRENOCEPTOR AGONIST EFFECTS BY ATIPAMEZOLE IN HUMAN VOLUNTEERS.* Br J Clin Pharmacol 1991; 31: 160 – 165
56. Karol MD. Maze M. *PHARMACOKINETICS AND INTERACTION PHARMACODYNAMICS OF DEXMEDETOMIDINE IN HUMANS.* Anesthesiology 2000; 14 (2): 261 – 269
57. Kato H.; et al. *THE EFFECTS OF  $\beta$  –ADRENOCEPTOR ANTAGONISTS ON PROINFLAMMATORY CYTOKINE CONCENTRATIONS AFTER SUBARACHNOID HEMORRHAGE IN RATS.* Anesth Analg 2009; 108: 288 – 95.
58. Kövesdi E; et al.; *UPDATE ON PROTEIN BIOMARKERS IN TRAUMATIC BRAIN INJURY WITH EMPHASIS ON CLINICAL USE IN ADULTS AND PEDIATRICS.* Review article. Acta Neurochir 2010, 152:1 – 17
59. Kruyt N.; et al. *HYPERGLYCEMIA AND CLINICAL OUTCOME IN ANEURYSMAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE.* Stroke 2009; 40: e424 – e430.
60. Laskowitz D.; *CLINICAL USEFULNESS OF A BIOMARKER – BASED DIAGNOSTIC TEST FOR ACUTE STROKE.* Stroke 2009; 40: 77 – 85.
61. Laskowitz D.; et al. *NEUROPROTECTION IN SUBARACHNOID HEMORRHAGE.* Stroke 2010; 41; Suppl 1: 579 – 584.
62. Laundenbach V. et al.; *EFFECTS OF  $\alpha_2$  ADRENOCEPTOR AGONISTS ON PERINATAL EXCITOTOXIC BRAIN INJURY.* Anesthesiology 2002; 96: 134 – 141.
63. Mantz J.; et al. *DEXMEDETOMIDINE: NEW INSIGHTS.* Review. Eur J Anaesthesiol 2010; 27: 1 – 4.



64. Marc Bloom; et al. *DEXMEDETOMIDINE INFUSION AND SOMATOSENSORY EVOKED POTENTIALS*. Journal of Neurosurgical Anesthesiology 2001; 13 (4): 320 – 322.
65. Mato M., Pérez. *DEXMEDETOMIDINA, UN FARMACO PROMETEDOR*. Res Esp Anestesiol Reanim 2002; 49: 407 – 420
66. McCallum J B, Boban N; et al. *THE MECHANISM OF  $\alpha_2$  ADRENERGIC INHIBITION OF SYMPATHETIC GANGLIONIC TRANSMISSION*. Anesth Analg 1998; 87: 503 – 510
67. Mejía J. et al.; *VASOESPASMO CEREBRAL SECUNDARIO A HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA POR RUPTURA DE ANEURISMA INTRACEREBRAL*. Rev. Col Anest 2007; 35: 143 – 165.
68. Mervyn D. I.; et al. *EFFECT OF STATIN TREATMENT ON VASOSPASM, DELAYED CEREBRAL ISCHEMIA, AND FUNCTIONAL OUTCOME IN PATIENTS WITH ANEURYSMAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE*. Stroke 2010; 41: e47 – e52.
69. Mortiz S.; *THE PROGNOSTIC VALUE OF NSE AND S 100B FROM SERUM AND CEREBROSPINAL FLUID IN PATIENTS WITH SPONTANEOUS SUBARACHNOID HEMORRHAGE*. J Neurosurg Anesthesiol 2010; 22: 21 – 31.
70. Naval N.; et al. *CONTROVERSIES IN THE MANAGEMENT OF ANEURYSMAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE*. Critic Care Med 2006; 34: 511 – 524.
71. Paris A. et al. *THE EFFECTS OF DEXMEDETOMIDINE ON PERINATAL EXCITOTOXIC BRAIN INJURY ARE MEDIATED BY THE  $\alpha_2$  A ADRENOCEPTOR SUBTYPE*. Anesth Analg 2006; 102: 456 – 61
72. Paris A, Tonner P. *DEXMEDETOMIDINE IN ANAESTHESIA*. Current Opinion in Anaesthesiology 2005; 18: 412 – 418
73. Pelinka L; et al. *SERIUM S 100B: A MARKER OF BRAIN DAMAGE IN TRAUMATIC BRAIN INJURY WITH AND WITHOUT MULTIPLE TRAUMA*. Shock 2003; 19 (3) 195 – 200.
74. Petroz G. C, Sikich N, et al. *A PHASE I, TWO – CENTER STUDY OF THE PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF DEXMEDETOMIDINE IN CHILDREN*. Anesthesiology 2006; 105: 1098 – 1110
75. Petzold A.; *ROLE OF SERUM S 100B AS AN EARLY PREDICTOR OF HIGH INTRACRANIAL PRESSURE AND MORTALITY IN BRAIN INIURY: A PILOT STUDY*. Critical Care Med 2002; 30: 2705 – 2710.
76. Philipp M.; et al. *ADRENERGIC RECEPTOR KNOCKOUT MICE: DISTINCT FUNCTIONS OF 9 RECEPTOR SUBTYPES*. Pharmacol Ther 2004; 101: 65 – 74.
77. Priebe H. J. *ANEURYSMAL SUBARACHNOID HAEMORRHAGE AND THE ANAESTHETIST*. Br J Anaesth 2007; 99: 102 – 118.
78. Prielipp R, Wall M, et al. *DEXMEDETOMIDINE – INDUCED SEDATION IN VOLUNTEERS DECREASES REGIONAL AND GLOBAL CEREBRAL BLOOD FLOW*. Anesth Analg 2002; 95: 1052 – 1059
79. Rosen D.; et al. *GRADING OF SUBARACHNOID HEMORRHAGE: MODIFICATION OF THE WORLD FEDERATION OF NEUROSURGICAL SOCIETIES SCALE ON THE BASIS OF DATA FOR A LARGE SERIES OF PATIENTS*. Neurosurgery 2004; 54: 566 – 576.
80. Rosengart A.; et al. *PROGNOSTIC FACTORS FOR OUTCOME IN PATIENTS WITH ANEURYSMAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE*. Stroke 2007; 38: 2315 – 2321.
81. Rozet I. *ANESTHESIA FOR FUNCTIONAL NEUROSURGERY: THE ROLE OF DEXMEDETOMIDINE*. Current Opinion in Anaesthesiology 2008; 21: 537 – 543.
82. Rozet I; et al. *CLINICAL EXPERIENCE WITH DEXMEDETOMIDINE FOR IMPLANTATION OF DEEP BRAIN STIMULATORS IN PARKINSON 'S DISEASE*. Anesth Analg 2006; 103: 1224 – 1228.
83. Sánchez-Peña P.; et al. *S 100B AS AN ADDITIONAL PROGNOSTIC MARKER IN SUBARACHNOID ANEURYSMAL HEMORRHAGE*. Critical Care Med 2008; 36: 2267 – 2273.
84. Sandvei M.; et al. *RISK FACTORS FOR ANEURYSMAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE IN A PROSPECTIVE POPULATION STUDY*. Stroke 2009; 40: 1958 – 1962.
85. Sarrafzadeh A.; et al. *INMUNODEPRESSION AFTER ANEURYSMAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE*. Stroke 2010; 42: 1 – 6



86. Scheinin H; et al. *REVERSAL OF THE SEDATIVE AND SYMPATHOLYTIC EFFECTS OF DEXMEDETOMIDINE WITH A SPECIFIC  $\alpha_2$  ADRENOCEPTOR ANTAGONIST ATIPAMEZOLE A PHARMACODYNAMIC AND KINETIC STUDY IN HEALTHY VOLUNTEERS.* Anesthesiology. 1998; 89: 574 – 584
87. Senol A. et al. *DEXMEDETOMIDINE ATTENUATES THE HEMODYNAMIC AND NEUROENDOCRINAL RESPONSES TO SKULL – PIN HEAD – HOLDER APPLICATION DURING CRANIOTOMY.* J Neurosurgery Anesthesiol 2008; 20 (3): 174 – 179
88. Shirasaka T. et al. *THE EFFECTS OF CENTRALLY ADMINISTERED DEXMEDETOMIDINE ON CARDIOVASCULAR AND SYMPATHETIC FUNCTION IN CONSCIOUS RATS.* Neurosurgery Anesthesiology 2007; 105: 1722 – 8
89. Shireen A. *SEDATION TECHNIQUES IN OPHTHALMIC ANESTHESIA.* Ophthalmol Clin N Am 2006; 19; 193 – 202
90. Souter M. et al. *DEXMEDETOMIDINE SEDATION DURING AWAKE CRANIOTOMY FOR SEIZURE RESECTION: EFFECTS ON ELECTROCORTICOGRAPHY.* J Neurosurg Anesthesiol 2007; 19: 38 - 44
91. *SUBARACHNOID HEMORRHAGE Update 2009; 1 – 18.*
92. Talke P, et al. *EFFECTS OF PERIOPERATIVE DEXMEDETOMIDINE INFUSION IN PATIENTS UNDERGOING VASCULAR SURGERY.* Anesthesiology. 1995; 82 : 620 – 633
93. Talke P, Traber D; et al. *THE EFFECT OF  $\alpha_2$  AGONIST – INDUCED SEDATION AND ITS REVERSAL WITH AN  $\alpha_2$  ANTAGONIST ON ORGAN BLOOD FLOW IN SHEEP.* Anesth Analg 2000; 90: 1060 – 1066
94. Talke P. et al. *POSTOPERATIVE PHARMACOKINETICS AND SYMPATHOLYTIC EFFECTS OF DEXMEDETOMIDINE.* Anaesth Analg 1997; 85:1136 – 42
95. Turan G. et al. *ADVANTAGEOUS EFFECTS OF DEXMEDETOMIDINE ON HAEMODINAMIC AND RECOVERY RESPONSES DURING EXTUBATION FOR INTRACRANIAL SURGERY.* European Journal of Anaesthesiology 2008; 25: 816 – 820
96. Ucar T.; et al. *COMPARISON OF SERUM AND CEREBROSPINAL FLUID PROTEIN S – 100 B LEVELS AFTER SEVERE HEAD INJURY AND THEIR PROGNOSTIC IMPORTANCE.* J Trauma 2004; 57: 95 – 98.
97. Undén J; Romner B; *CAN LOW SERUM LEVELS OF S 100B PREDICT NORMAL CT FINDINGS AFTER MINOR HEAD INJURY IN ADULTS? AN EVIDENCE – BASED REVIEW AND META – ANALYSIS.* J Head trauma Rehabil 2010; Vol 25 No 4: 228 - 240
98. Upadhyaya N.; et al. *PERIOPERATIVE MANAGEMENT OF ANEURYSMAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE.* J Neuroscience 2004; 1: 21 – 25.
99. Urbaniak K; et al. *CARDIAC COMPLICATIONS AFTER ANEURYSMAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE.* Surgical Neurology 2007; 67: 21 – 29.
100. Van Der Bilt; et al. *IMPACT OF CARDIAC COMPLICATIONS ON OUTCOME AFTER ANEURYSMAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE. A META – ANALYSIS.* Neurology 2009; 72: 635 – 642.
101. Venn R.M, Karol M. D, et al. *PHARMACOKINETICS OF DEXMEDETOMIDINE INFUSIONS FOR SEDATION OF POSTOPERATIVE PATIENTS REQUIRING INTENSIVE CARE.* British Journal of Anaesthesia 2002; 88 (5): 669 – 675
102. Virtanen R. et al. *CHARACTERIZATION OF THE SELECTIVITY, SPECIFICITY AND POTENCY OF MEDETOMIDINE AS AN  $\alpha_2$  – ADRENOCEPTOR AGONIST.* Eur J Pharmacol 1988; 150: 9 – 14
103. Waldman S. V.; et al. *COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE LA HEMORRAGIA SUBARACHNOIDEA.* Servicio de clínica médica FLENI; 11 (1): 51 – 54.
104. Weiss N.; et al. *PROGNOSIS VALUE OF PLASMA S 100B PROTEIN LEVELS AFTER SUBARACHNOID ANEURYSMAL HEMORRHAGE.* Anesthesiology 2006; 104: 658 – 66.
105. Zeena D.; et al. *FACTORS RELATED TO HYDROCEPHALUS AFTER ANEURYSMAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE.* Neurosurgery 2003; 52: 763 – 771.