



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.**

**EFFECTO DE LA PERFUSIÓN DE DEXMEDETOMIDINA SOBRE
LA PRESIÓN ARTERIAL SISTÉMICA Y LA FRECUENCIA CARDIACA EN
PACIENTES SOMETIDOS A CRANEOTOMÍA**

TESIS QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA:
STEPHANI DALILA HERES BECERRIL

TUTOR:
DR. RAMON TOMAS MARTINEZ SEGURA,
ANESTESIOLOGO, HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

CO-TUTORES
DR. GUILLERMO BECERRA ESCOBEDO,
NEUROANESTESIOLOGO, HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

DRA. LUCERO RODRIGUEZ CONTRERAS,
ANESTESIOLOGA, HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

DR. GUSTAVO AGUADO CARRILLO,
NEUROCIRUJANO, HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

MÉXICO D.F. A 14 DE AGOSTO DE 2013



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.

INDICE

Marco de Referencia	4
<i>Principios básicos de neuroanestesia</i>	4
<i>Fármacos en neuroanestesia</i>	4
<i>Esteroides</i>	5
<i>Posición</i>	5
<i>Monitorización</i>	6
<i>Recuperación</i>	6
<i>Hipertensión arterial sistémica en el paciente neuroquirúrgico</i>	6
<i>Hipertensión arterial y anestesia</i>	6
<i>Definición y clasificación de la hipertensión arterial sistémica</i>	7
<i>Efectos sistémicos de la HTA e implicaciones anestésicas.</i>	8
<i>Riesgo anestésico-quirúrgico en el paciente hipertenso</i>	9
<i>Compromiso cerebral derivado de la hipertensión arterial</i>	10
<i>Relación entre hipertensión perioperatoria y hemorragia intracraneal en pacientes neuroquirúrgicos</i>	10
<i>Manejo anestésico de la hipertensión perioperatoria</i>	11
<i>Tratamiento farmacológico de la hipertensión intra y postoperatoria.</i>	12
<i>Dexmedetomidina en neurocirugía</i>	14
<i>Farmacología clínica de la dexmedetomidina</i>	14
<i>Ansiolisis y sedación</i>	14
<i>Analgesia</i>	15
<i>Efectos cardiovasculares</i>	15
<i>Efectos en la ventilación</i>	16
<i>Efectos endocrinos y renales</i>	16

<i>Efectos neurofisiológicos de la dexmedetomidina</i>	16
<i>Metabolismo y flujo sanguíneo cerebral</i>	16
<i>Presión intracraneal</i>	18
<i>Efectos sobre el EEG</i>	18
<i>Efecto sobre potenciales evocados</i>	19
<i>Neuroprotección</i>	20
Planteamiento del problema	21
Justificación	21
Pregunta de investigación	22
Hipótesis	22
Objetivos	22
Metodología	23
Tamaño de la muestra	24
Criterios de selección	25
Análisis estadístico	27
Resultados	28
Discusión	34
Conclusión	36
Referencias	37

Marco de Referencia

Principios básicos de neuroanestesia

La neuroanestesia continúa creciendo y desarrollándose. Es una especialidad donde el conocimiento y la experiencia del anestesiólogo pueden influir directamente en el resultado del paciente. La evolución de la práctica neuroquirúrgica se acompaña de nuevos retos para el anestesiólogo, con mayor interés en los procedimientos funcionales y mínimamente invasivos. El énfasis se mantiene en la prestación de buenas condiciones quirúrgicas, la evaluación y preservación de la función neurológica, y una recuperación rápida y de alta calidad.¹

Los principios básicos de neuroanestesia permanecen sin cambios, la provisión de óptimas condiciones quirúrgicas, el mantenimiento de la presión de perfusión cerebral (PPC), y la oxigenación cerebral. Sin embargo, a pesar de los avances en fármacos y nuevas modalidades de monitorización, la neuroanestesia tiene una gran tradición y mantiene muchas controversias en relación con las buenas prácticas clínicas.

Fármacos en neuroanestesia

A pesar de los beneficios teóricos de los agentes intravenosos, los agentes volátiles siguen siendo populares. Numerosos estudios han descrito sus diferentes efectos sobre la hemodinamia cerebral y la presión intracraneal (PIC). En un estudio comparativo de desflurano, isoflurano y sevoflurano en un modelo porcino de hipertensión intracraneal, en dosis equipotentes y condiciones de normocapnia, el flujo sanguíneo cerebral (FSC) y la PIC fueron mayores con el uso de desflurano y menos con sevoflurano.² Los autores continuaron con estudios clínicos para confirmar estos hallazgos, demostraron que el sevoflurano causó la menor vasodilatación.³ En dos estudios diferentes de pacientes sanos, se encontró que el isoflurano puede perjudicar la autorregulación, aunque esto es reversible con hiperventilación, mientras que la autorregulación permanecía prácticamente intacta con sevoflurano 1-1,2% en normocapnia. Aunque se necesitan más estudios a gran escala, el sevoflurano parece ser el agente volátil más adecuado para neuroanestesia.

El propofol tiene muchas ventajas teóricas ya que reduce el volumen sanguíneo cerebral (VSC) y la PIC y preserva tanto la autorregulación como la reactividad vascular. En sujetos sanos, el propofol redujo el FSC, más que el sevoflurano en concentraciones equipotentes, medido por tomografía de emisión de positrones (PET).⁴ Los efectos del desflurano, isoflurano a 1 CAM y propofol sobre la velocidad del FSC, se investigaron en niños programados para cirugía general. Cuando el propofol fue cambiado a desflurano la velocidad de flujo de la arteria cerebral media aumentó, pero cuando el desflurano se cambió a isoflurano no hubo ningún cambio adicional. En pacientes neuroquirúrgicos anestesiados con propofol se encontró que tenían una menor PIC y una mayor PPC que los anestesiados con isoflurano o sevoflurano.⁵

Sin embargo, una vez más, no siempre ha sido posible demostrar estos beneficios consistentemente o clínicamente. En sujetos sanos, la PPC estimada disminuye con anestesia a base de propofol, pero no con sevoflurano en hipotensión moderada⁶ y, con hipocapnia, disminuyó con el grupo sevoflurano pero no con propofol. Sin embargo, estos resultados sólo se aplican a los pacientes con PIC normal. La reducción en el FSC observada con propofol se ha asociado con una disminución de la saturación yugular venosa de oxígeno, en particular durante la hipocapnia, algo que no se ve con sevoflurano.⁷ Sin embargo, los datos más recientes sugieren que el aumento de las concentraciones de propofol no afectan la saturación de oxígeno del bulbo de la yugular dentro del rango de dosis utilizadas clínicamente.⁸

Los efectos perjudiciales del óxido nitroso están bien documentados.⁹ En sujetos sanos, la inhalación de óxido nitroso 50% provoca un aumento significativo en la PPC.¹⁰ En pacientes con disminución de la distensibilidad intracraneal cualquier aumento en el VSC y la PIC sería perjudicial. Una vez más en sujetos sanos, la adición de óxido nitroso a la anestesia con propofol o sevoflurano no altera el FSC regional según lo medido por el PET, pero atenúa las reducciones en el FSC y la tasa metabólica cerebral de oxígeno producido por los agentes por sí solos. El sevoflurano también reduce la fracción de extracción de oxígeno a una profundidad anestésica moderada.¹¹ Sin embargo, nada de esto se puede extrapolar directamente a la práctica clínica, donde otros agentes influyen en los efectos del óxido nitroso. El óxido nitroso se ha usado para un sinnúmero de anestésicos y, en términos prácticos, es difícil demostrar el resultado clínico adverso.

Curiosamente, en un estudio de casi 700 pacientes, los fármacos utilizados para la inducción o el mantenimiento de la anestesia no fueron factores de riesgo independientes para el edema cerebral intraoperatorio. Los factores de riesgo incluyen: la PIC en el inicio de la cirugía, el grado de desplazamiento de la línea media en la tomografía computarizada (TC), y el diagnóstico histológico del glioblastoma o metástasis.¹²

Esteroides

La dexametasona se prescribe habitualmente para reducir el edema cerebral, pero incluso una dosis única de 10 mg puede aumentar significativamente las concentraciones de glucosa en sangre en pacientes no diabéticos.¹³ Existen pruebas para apoyar el control estricto de la glucemia en los pacientes críticos, con daño neurológico,¹⁴ pero aún no se ha establecido si mejora los resultados en pacientes neuroquirúrgicos electivos. Sin embargo, los efectos adversos metabólicos y cerebrales isquémicos de las concentraciones alta de glucosa en sangre están bien documentados.¹⁵

Posición

El posicionamiento óptimo del paciente puede reducir la PIC y el edema cerebra. En los pacientes sometidos a craneotomía para aneurisma cerebral, una inclinación 10° de Trendelenburg invertido, disminuyó la PIC, aunque la PPC se mantuvo sin cambios.¹⁶ En los niños con lesiones ocupativas, el edema cerebral fue más pronunciado y la PIC mayor en la posición prona en comparación con la posición supina.¹⁷

A pesar de las complicaciones bien reconocidas de la posición sentada, varias series de casos han establecido su seguridad relativa en pacientes cuidadosamente seleccionados.^{18 19} Un estudio de resonancia magnética (MRI) en voluntarios sanos apoya los hallazgos clínicos de una mejora en la distensibilidad cerebrovascular e intracraneal de la posición supina a la posición de sentado debido a la reducción de sangre intracraneal y el volumen de líquido cefalorraquídeo.²⁰

Monitorización

La monitorización neurológica tiene por objeto detectar cambios en la hemodinámica cerebral, la oxigenación, y la función neuronal. Muchas de las nuevas herramientas de monitoreo no están completamente aceptados como atención estándar. El monitoreo electrofisiológico intraoperatoria puede ayudar a prevenir los déficit postoperatorios. En un estudio de 658 procedimientos intracraneal y espinal, se encontró que tenía una sensibilidad del 79% y un valor predictivo negativo del 96% para la detección de la lesión neurológica.²¹ Tanto los agentes intravenosos como los agentes volátiles afectan a las características de los potenciales evocados, pero el propofol causa supresión significativamente menor a una profundidad anestésica comparable.²² La monitorización electrofisiológica también se utiliza para evaluar la profundidad de la anestesia. El índice biespectral y la entropía espectral se han utilizado con éxito variable en neuroanestesia.^{23 24 25}

Recuperación

Una rápida recuperación permite una evaluación neurológica y una detección precoz de las complicaciones que requieren intervención inmediata. Los nuevos agentes de acción más corta han hecho más fácil de lograr la rápida recuperación, aunque los estudios no han demostrado diferencias consistentes entre agentes volátiles y anestesia total intravenosa (TIVA). Un estudio que comparó sevoflurano y fentanilo con propofol y remifentanilo no encontró diferencias en el tiempo de emersión, función cognitiva postoperatoria temprana, dolor, náuseas o vómitos, pero sí identificó más episodios de hipotensión e hipertensión intraoperatoria en el grupo TIVA.²⁶ En contraste, cuando el sevoflurano y remifentanilo se compararon con propofol y remifentanilo, aunque no hubo diferencias en las condiciones quirúrgicas, presencia de dolor, náuseas o vómitos, se observó había más hipotensión en el grupo de sevoflurano.²⁷

Cuando se comparan los efectos en las variables hemodinámicas y respiratorias de alfentanilo, fentanilo, remifentanilo en pacientes sometidos a craneotomía para tumor, no hubo diferencias significativas excepto un tiempo reducido para el despertar en el grupo de remifentanilo.²⁸ En un estudio separado, el propofol con remifentanilo en lugar de sufentanilo se asoció con un retorno más rápido de la función cognitiva.²⁹

La hipertensión arterial sistémica es común durante la emersión y puede contribuir al desarrollo de hematomas postoperatorios.³⁰ Varias estrategias se han utilizado en un intento por atenuar esta respuesta.³¹ El aumento del uso de remifentanilo puede estar asociada con mayor hipertensión postoperatoria,³² pero esto podría ser evitado con una analgesia de transición efectiva.³³ La dexmedetomidina un agonista alfa-2 ha demostrado proporcionar una buena estabilidad hemodinámica durante la cirugía intracraneal, atenuación de la respuesta a la intubación y la emersión.³⁴

Hipertensión arterial sistémica en el paciente neuroquirúrgico

Hipertensión arterial y anestesia

El manejo perioperatorio del paciente hipertenso con frecuencia genera confusión, tanto por su carácter inestable, como por los distintos profesionales que se ven implicados, las eventuales diferencias de criterio entre especialidades y la ausencia de un consenso internacional. Además, la evidencia científica al respecto es

escasa, muchos trabajos que estudian el comportamiento hemodinámico del paciente hipertenso durante la cirugía son antiguos y, con frecuencia, no aleatorizados.^{35 36} El mejor conocimiento de la fisiopatología de la hipertensión, el amplio abanico de fármacos antihipertensivos, el mejor control de los pacientes y el avance de la anestesiología, han cambiado el contexto del manejo perioperatorio del paciente hipertenso. Así, la mayoría de recomendaciones sobre el manejo perioperatorio de estos pacientes se fundamentan en la opinión de expertos y en estudios relevantes relacionados.^{37 38}

El aumento de la edad media de la población y la cada vez más frecuente indicación quirúrgica para el tratamiento de los pacientes añosos, en los cuales la hipertensión arterial es más la norma que la excepción, hace que el anestesiólogo se encuentre con frecuencia con este problema. Según datos del estudio ARISCAT (2006), la prevalencia de hipertensión arterial diagnosticada es del 33,6% en la población que se somete a una intervención quirúrgica, siendo superior al 60% en los pacientes mayores de 70 años.³⁹ La importancia de este tema se evidencia claramente al constatar que la hipertensión arterial es una de las causas médicas más frecuentes de aplazamiento de una cirugía.⁴⁰

Definición y clasificación de la hipertensión arterial sistémica

La relación continua entre el valor de la presión arterial y el riesgo cardiovascular hace que cualquier definición numérica y clasificación de la hipertensión sea arbitraria. Sin embargo, de acuerdo con la Sociedad Europea de Hipertensión Arterial, se acepta la clasificación de la hipertensión expuesta en la tabla 1.^{41 42 43}

Tabla 1. Clasificación de la hipertensión

Categoría	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Óptima	< 120	< 80
Normal	120-129	80-84
Normal-alta	130-139	85-89
HTA grado 1 (ligera)	140-159	90-99
HTA grado 2 (moderada)	160-179	100-109
HTA grado 3 (grave)	> 180	> 110
HTA sistólica aislada	> 140	< 90

Cuando las presiones sistólica (PAS) y diastólica (PAD) corresponden a categorías diferentes, se aplica la categoría más elevada. PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; HTA: Hipertensión arterial.

Durante el período perioperatorio, el objetivo del anestesiólogo ha de ser mantener la presión arterial (PA) lo más próxima posible a la PA habitual del paciente. Esta PA no es necesariamente la registrada inmediatamente

antes de la inducción anestésica. De hecho, la ansiedad o el ayuno, entre otros factores, pueden aumentar la PA en el prequirúrgico. Así, la PA de referencia debe ser la PA mínima registrada el día anterior a la intervención o la registrada en la visita preoperatoria.⁴⁴

La *Hipertensión perioperatoria* se define como la elevación sostenida de la PAM (presión arterial media) superior al 20% de la presión habitual, y la *Hipotensión perioperatoria* como un descenso de la PAM superior al 20% de la presión arterial habitual con una duración suficiente como para comprometer la perfusión de órganos.⁴⁵

Efectos sistémicos de la HTA e implicaciones anestésicas.

El paciente hipertenso presenta durante el perioperatorio ciertas particularidades que aumentan el grado de dificultad en el manejo anestésico, especialmente en las fases de inducción y recuperación.⁴⁵⁻⁴⁷ Los pacientes con hipertensión no controlada (cifras > 180/110 mmHg) o con afectación sistémica, las presentan con mayor frecuencia:

a. Labilidad hemodinámica

Se pueden producir crisis hipertensivas en respuesta a estímulos como la laringoscopia y la intubación, la incisión o manipulación quirúrgica, el dolor o hipotermia en el postoperatorio. El pico hipertensivo es debido a una vasoconstricción arterial exagerada en respuesta a la activación del sistema simpático y a alteraciones en los sistemas de regulación de la presión arterial.⁴⁸

Tan importante como controlar la hipertensión es evitar y tratar los episodios de hipotensión. La hipotensión en el período intraoperatorio se debe fundamentalmente al bloqueo simpático inducido por la anestesia, tanto la general como la locorregional. Se produce por un descenso de las resistencias vasculares, por la caída del gasto cardíaco (secundario a la disfunción del ventrículo izquierdo) y por la pérdida del reflejo baroreceptor. La remodelación vascular hace que estos pacientes tengan una menor capacidad de compensación y respuesta al efecto cardio-depresor y vasodilatador de los agentes anestésicos. También tienen menor tolerancia a la hipotensión por las alteraciones en la autorregulación de la circulación cerebral y renal.

En los pacientes con hipertensión crónica, tanto la bradicardia como la taquicardia provocan una caída del gasto cardíaco. La bradicardia, por estar limitado el volumen sistólico en un ventrículo izquierdo hipertrófico. La taquicardia, al reducir el tiempo de llenado diastólico y la precarga. Con frecuencia, los episodios de hipotensión se acompañan de bradicardia como mecanismo compensador por disminución del volumen ventricular. Este descenso de la frecuencia cardíaca puede ser, por tanto, un signo de alarma que precede a una bajada notable de la PA. El paciente hipertenso es especialmente dependiente de la precarga, por ello se debe evitar en todo momento la hipovolemia con una reposición volémica adecuada.

b. Alteraciones hidroelectrolíticas

Son secundarias al tratamiento, hiperpotasemia en el caso de IECA/ARA II; hiponatremia, hipopotasemia o hipomagnesemia por diuréticos.

c. Complicaciones órgano-específicas

Derivadas la hipertensión no controlada o no tratada, similares a las encontradas en cualquier emergencia hipertensiva: morbilidad cerebral, hemorragia ocular, morbilidad cardíaca (isquemia miocárdica, disfunción ventricular), complicaciones vasculares por ruptura de vasos o disección aórtica.⁴³

d. Complicaciones quirúrgicas

Riesgo de hemorragia, desarrollo de hematomas en heridas quirúrgicas y posibilidad de rotura de anastomosis vasculares.

Riesgo anestésico-quirúrgico en el paciente hipertenso

Los pacientes con hipertensión crónica presentan con más frecuencia inestabilidad hemodinámica, arritmias, cardiopatía isquémica, complicaciones neurológicas y fracaso renal durante el postoperatorio.⁴⁵ Sin embargo, la imposibilidad de aislar la hipertensión de otros factores de riesgo cardiovascular dificulta especificar cuál es el papel de la hipertensión en el desarrollo de complicaciones cardiovasculares perioperatorias.

Por un lado, hay estudios epidemiológicos que indican que la hipertensión arterial se asocia aun aumento de morbi-mortalidad durante el período perioperatorio.⁴⁶ Por otro lado, no se ha demostrado que la hipertensión sea un factor de riesgo independiente de complicaciones cardíacas postoperatorias, excepto para la hipertensión grave (>180/11 mmHg).

El riesgo de complicaciones perioperatorias parece estar más relacionado con las repercusiones sistémicas de la hipertensión que con el diagnóstico de hipertensión *per se*, siendo este riesgo superior en pacientes que presentan lesión de órgano diana: insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica, insuficiencia renal e ictus.³⁹ Además, la hipertensión con frecuencia se acompaña de otros factores de riesgo cardiovascular como la dislipemia, obesidad, diabetes, etc. y sólo se presenta aislada en un 20% de los casos.

Los trabajos de Charlson y cols. y Goldman y cols. sugieren que el riesgo perioperatorio “real” está relacionado con oscilaciones tensionales importantes durante la intervención. Cambios superiores al 20% (o 20 mmHg) de presión arterial media ($2 \times \text{PAD} + \text{PAS} / 3$) respecto al nivel preoperatorio y de duración superior a 15 minutos en el caso de hipotensión o 60 minutos en el caso de hipertensión, representan un riesgo significativo de complicaciones cardiovasculares. Estos cambios hemodinámicos, que se ven con frecuencia en pacientes con hipertensión grave, no se manifiestan tanto en pacientes con formas más moderadas de hipertensión.⁴⁷

Compromiso cerebral derivado de la hipertensión arterial

La autorregulación cerebral se ve afectada por la hipertensión arterial de larga duración. La curva autorregulatoria es desviada a la derecha de la normal, lo que significa que para que ocurra un flujo cerebral normal se requieren cifras más altas de presión arterial. En este caso como ocurre en el riñón cortos períodos de hipotensión pueden resultar en disminuciones graves en el flujo sanguíneo cerebral. Si el paciente con hipertensión tiene enfermedad vascular subyacente entonces la estenosis de las carótidas y el compromiso de la microvasculatura por el proceso arteriosclerótico puede estar establecido.

Las alteraciones de la presión durante la anestesia y la cirugía en el paciente hipertenso son a veces de tal severidad que puede resultar en grandes disminuciones o elevaciones en la presión. Si esto ocurriese en un paciente con estenosis significativa de la arteria carótida, áreas de isquemia en el cerebro pueden presentarse. No solamente la autorregulación está comprometida en la hipertensión arterial sino que la hipertensión también predispone al paciente a sufrir un accidente cerebro vascular (ACV) de tipo isquémico o hemorrágico.

Es aceptado que la elevación crónica de la presión produce daño al endotelio vascular. Este daño genera agregación plaquetaria, formación de trombos y de placas ateromatosas. A medida que estas placas crecen en tamaño el flujo disminuye y empieza a ser turbulento causando más daño vascular y eventualmente los pacientes desarrollan ACV.

Relación entre hipertensión perioperatoria y hemorragia intracraneal en pacientes neuroquirúrgicos

El curso perioperatorio de los pacientes sometidos a procedimientos intracraneales con frecuencia se ve complicado por la presencia de hipertensión arterial sistémica (HTA). Durante la intervención, se pueden producir crisis hipertensivas agudas durante la manipulación del cerebro, pero más a menudo son producidos por eventos tales como la absorción de adrenalina contenida en los anestésicos locales,⁴⁸ la colocación del cabezal, la disección del periostio, y la emersión anestésica. La HTA puede estar asociada con un número de consecuencias fisiopatológicas adversas. Cuando la autorregulación cerebral se altera o sus límites son excedidos, el flujo sanguíneo aumenta pasivamente con la presión arterial (PA).⁴⁹ Esto a su vez puede aumentar la presión intracraneal o causar ruptura de la barrera hematoencefálica (BHE) con el resultado de transudación del fluido intravascular. El sangrado y los signos de encefalopatía pueden sobrevenir. Después de la cirugía intracraneal, la HTA aguda también puede aumentar la morbilidad y la mortalidad al exacerbar el edema cerebral, aumentar la presión intracraneal, o perturbar el delicado estado hemostático postoperatorio. La hemorragia intracraneal puede ser una complicación grave y a veces mortal cuando se produce durante o después de la cirugía intracraneal.

Estudios previos sugieren que la HTA perioperatoria y la coagulopatía son factores que predisponen al sangrado intracraneal, sin embargo la relación entre HTA perioperatoria y hemorragia intracraneal después de la craneotomía no se ha investigado en un grupo grande de pacientes.

Los pacientes que desarrollan HTA intraoperatoria y en el postoperatorio inmediato están en riesgo de sufrir hemorragia intracraneal posterior a la craneotomía, una complicación que se asocia con un marcado aumento en la mortalidad y utilización de recursos hospitalarios.

El sangrado intracraneal postoperatorio puede desarrollarse en el sitio quirúrgico o en sitios remotos y puede ser un marcador de mal pronóstico para la evolución hospitalaria del paciente. La hemorragia intracraneal aumenta en gran medida los costos hospitalarios, como se demuestra por una estancia hospitalaria del doble. La incidencia de hemorragia intracraneal postcraneotomía es de 0,77%.

La prevalencia de HTA postoperatoria se ha reportado del 6% después de una cirugía general y de 30 a 50% después de una cirugía cardíaca. En cuanto a la hipertensión arterial postcraneotomía, actualmente, la incidencia se reporta en 57%.³⁰ Esta incidencia es relativamente baja en comparación con estudios previos donde se documentan incidencias del 54 a 91% durante el curso perioperatorio de la cirugía intracraneal.

La HTA puede ser a la vez el precursor del sangrado intracraneal y su consecuencia. Aunque la hipertensión arterial sistémica es una causa plausible que contribuye a la hemorragia intracraneal, la hipertensión sistémica también puede ser precipitada por una lesión cerebral tal como isquemia, sangrado, hipertensión intracraneal, y la intervención quirúrgica. Informes anteriores que implican a la HTA en el desarrollo de hemorragia intracraneal han arrojado algo de luz sobre esta cuestión. Waga et al.⁵⁰ han observado que una HTA lábil y cambios intraoperatorios en la PA pueden contribuir al desarrollo de la hemorragia intracraneal a distancia desde el sitio operatorio después de los procedimientos neuroquirúrgicos. En un estudio de 4,992 procedimientos intracraneales, Kalfas y Little informaron que el 16% de los pacientes que desarrollaron hemorragia intracraneal tenían hipertensión arterial mayor de 160 mmHg previo a la hemorragia.

Manejo anestésico de la hipertensión perioperatoria

Uno de los objetivos de la anestesia debe ser minimizar las fluctuaciones de la PA, adaptando la profundidad anestésica a cada momento del procedimiento quirúrgico. No existe evidencia de que una técnica anestésica sea más segura que otra.⁵¹ Algunos autores recomiendan el uso de los anestésicos halogenados porque permiten un rápido control de la hipertensión y, por otro lado, en caso de hipotensión son fármacos de eliminación rápida. En cualquier caso, la elección del tipo de anestesia general, regional o una combinación de ambas, dependerá de la experiencia y habilidad del anestesiólogo, del procedimiento quirúrgico y la evaluación del estado preoperatorio del paciente.

Aunque no existe una recomendación concreta al respecto, numerosos estudios han demostrado la eficacia de la administración previa de fármacos como la lidocaína, el urapidilo o los betabloqueantes, para atenuar la respuesta hipertensiva a la intubación.⁵²

Durante la intervención se debe monitorizar al paciente y procurar mantener el ritmo sinusal, la frecuencia cardíaca, una volemia y precarga adecuadas y, muy importante, evitar y tratar tanto los episodios de hipertensión como los de hipotensión. El nivel de PA óptimo se debe individualizar para cada paciente, procurando mantener las cifras de PA próximas a su presión habitual, con variaciones no superiores a $\pm 20\%$.

Con frecuencia el pico hipertensivo en el intraoperatorio se produce por una hipnosis o analgesia insuficiente para el estímulo quirúrgico, así, la primera acción será profundizar la anestesia aumentando la dosis de los anestésicos o la analgesia. En el postoperatorio puede ser difícil mantener las cifras de presión estables debido a la fase del despertar con la desaparición del efecto de los anestésicos, por los escalofríos y temblores por la

hipotermia, el dolor, las náuseas o vómitos. Sólo cuando se hayan tratado las causas más frecuentes de hipertensión perioperatoria (Tabla 2), si persisten cifras altas de presión arterial, estará indicado el tratamiento con fármacos antihipertensivos.

Tabla 2. Causas frecuentes de hipertensión en el intra y postoperatorio

Causas de hipertensión
Ansiedad
Anestesia, analgesia o relajación inadecuadas
Laringoscopia - intubación orotraqueal
Hipoxemia, hipercapnia
Hipotermia
Sobrecarga de volumen
Agitación y dolor postoperatorio
Retención urinaria
Fármacos (efedrina, ketamina)
Tipo de cirugía: cardíaca, aorta y carótida, procedimientos laparoscópicos

Tratamiento farmacológico de la hipertensión intra y postoperatoria.

El uso de la medicación por vía oral en el perioperatorio está limitado por las circunstancias de la cirugía, pero también por el lento inicio de acción de los fármacos y la dificultad de controlar el grado de descenso de la presión. Algunos fármacos, no todos, pueden ser administrados por vía endovenosa. En la tabla 3 se describen los fármacos antihipertensivos de uso más frecuente disponibles en nuestro ámbito.

Hay fármacos, como el nifedipino o el captopril, que se pueden administrar por vía sublingual, siendo efectivos en 10-30 minutos. Sin embargo, no se recomienda esta vía de administración por el riesgo de una respuesta hipotensiva no controlada, que puede provocar isquemia miocárdica o cerebral.

Ante la ausencia de estudios controlados que indiquen cuál es la mejor estrategia terapéutica, la elección del fármaco dependerá de las circunstancias del paciente, la medicación previa y la experiencia del anestesiólogo. En general, si el paciente estaba bien controlado previo a la cirugía con un fármaco, la forma parenteral del mismo agente podría ser efectiva. No obstante, no hay consenso en esta cuestión y algunos expertos recomiendan administrar un fármaco de otro grupo, siempre que esté indicado, con la excepción de pacientes tratados con betabloqueantes o clonidina.⁵³

Otros problemas concurrentes pueden sugerir el uso particular de un fármaco: si hay una sobrecarga de volumen, la furosemida tratará los dos problemas; si se asocia taquicardia, un betabloqueante puede ser una

buena elección; hipertensión e insuficiencia cardíaca pueden mejorar con IECA/ARA II (controlando la función renal y el nivel de potasio sérico); en pacientes con antecedentes de coronariopatía o isquemia miocárdica activa estará indicado el tratamiento con nitroglicerina o un betabloqueante; ante una hipertensión grave que precisa un control rápido el nitroprusiato sódico es el fármaco de elección.

Tabla 3. Fármacos antihipertensivos endovenosos

	Dosis	Acción		Indicaciones específicas	Contraindicaciones
		Inicio	Duración		
Nitroprusiato sódico	0,25-10 µg/Kg/min PC	Inmediato	<2 min.	Urgencias hipertensivas Aneurisma disecante de aorta	Coartación de aorta Precaución en hipertensión intracraneal y uremia
Nitroglicerina	5-100µg/min PC	2-5 min	5-15 min.	Isquemia coronaria	
Hidralacina	Bolus 5-20 mg cada 20 min	10-20 min	4-6 horas	Eclampsia	Cardiopatía isquémica Disección aórtica
Labetalol	Bolus 5-10 mg cada 5-10 min hasta 80 mg o PC 1-3 mg /min	5-10 min	3-6 horas	La mayoría de urgencias hipertensivas Ictus Encefalopatía hipertensiva	Insuficiencia cardíaca EPOC y crisis broncoespásticas Bloqueo cardíaco de segundo o tercer grado
Esmolol	250-500 µg/kg/min en 1 bolus, se puede repetir en 5 min y seguir PC 150 µg/kg/min	1 o 2 min	10-20 min.	Descargas adrenérgicas perioperatorias Disección aórtica	Insuficiencia cardíaca EPOC y crisis broncoespásticas Bloqueo cardíaco de segundo o tercer grado
Enalapril	Bolus 1,25-5 mg en 5 min cada 6 hrs hasta 20 mg/día	15-60 min	4-6 horas	Ictus	Hipertensión renovascular bilateral
Fentolamina	PC 0,5 mg/min o en bolus 0,5-15 mg cada 5 -10 min	1-2 min	10-30 min	Exceso de catecolaminas Feocromocitoma	
Nicardipino	Bolus 5-15 mg/h	5-10 min	2-4 horas	La mayoría de urgencias hipertensivas	Insuficiencia cardíaca Precaución en isquemia coronaria
Fenoldopam	0,1-0,3 mg/min PC	<5 min	30 min	La mayoría de urgencias hipertensivas Encefalopatía hipertensiva	Precaución en glaucoma

PC: Perfusión continua; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; min. = minutos

Dexmedetomidina en neurocirugía

La dexmedetomidina es un agonista α_2 -adrenérgico altamente selectivo, recientemente introducido en la práctica anestésica. Produce sedación dependiente de la dosis, ansiolisis, y analgesia (involucrando sitios espinales y supraespinales) sin depresión respiratoria.⁵⁴ Los α_2 -agonistas son conocidos por reducir los requerimientos de anestésicos y, debido a las propiedades simpaticolíticas, para proporcionar estabilidad hemodinámica durante el período intraoperatorio.⁵⁵ Estas características clínicas hacen de este agente endovenoso un complemento potencialmente atractivo para la neuroanestesia y en la unidad de cuidados intensivos neurológicos (UCI). Sin embargo, cuando un nuevo medicamento se introduce en la práctica neuroanestésica, varios problemas se deben abordar; las principales consideraciones incluyen la capacidad de un fármaco para preservar la homeostasis intracraneal, para permitir un curso perioperatorio hemodinámicamente estable, para que sea compatible con la monitorización neurofisiológica, y para garantizar la rápida aparición de un nivel de conciencia que permita la evaluación neurológica en la sala de operaciones. Otros efectos deseables incluirían la reducción de volumen sanguíneo cerebral (que ayuda a minimizar la retracción quirúrgica del cerebro), una optimización de la relación entre el suministro de oxígeno cerebral y la demanda, y la neuroprotección.

Farmacología clínica de la dexmedetomidina

Los adrenoreceptores α_2 son un subgrupo de receptores noradrenérgicos distribuidos ampliamente dentro y fuera del SNC. Los receptores α_2 en el cerebro se concentran principalmente en la protuberancia y el bulbo raquídeo, áreas involucradas en la transmisión de la activación del sistema nervioso simpático desde los centros superiores del cerebro a la periferia. La estimulación de los receptores α_2 presinápticos reduce la liberación de noradrenalina, y la activación de los receptores α_2 postsinápticos hiperpolariza las membranas neuronales. La interacción entre estos receptores y la noradrenalina actúa así como un circuito de retroalimentación inhibitoria en el que la excesiva liberación de noradrenalina en realidad reduce aún más la liberación del mismo neurotransmisor. En la médula espinal, los receptores α_2 -adrenérgicos se encuentran postsinápticos en el asta dorsal, y su estimulación inhibe la transmisión de la señal nociceptiva.⁵⁶ En la periferia, los receptores α_2 se encuentran en el músculo liso vascular, en el que su activación resulta en vasoconstricción.

Los fármacos que estimulan los receptores α_2 -adrenérgicos producen una variedad de efectos fisiológicos. En comparación con la clonidina, la dexmedetomidina es un agonista más específico y selectivo del receptor α_2 -adrenérgico con una vida media de eliminación más corta.

Ansiolisis y sedación

La dexmedetomidina parece ejercer sus efectos sedantes y ansiolíticos través de la activación de adrenoreceptores α_2 en el locus ceruleus (LC), un importante sitio de inervación noradrenérgica en el SNC. El LC ha sido implicado como un modulador clave para una variedad de funciones críticas del cerebro, incluyendo la excitación, el sueño, la ansiedad, y síndromes de abstinencia de fármacos depresores del SNC, tales como los opioides.⁵⁷ La sedación producida por los agonistas α_2 -adrenérgicos, a diferencia de la producida por los sedantes tradicionales, tales como las benzodiacepinas y el propofol, no depende principalmente de la activación del sistema de ácido γ -aminobutírico (GABA). Además, el sitio primario de acción sedante de los α_2 -agonistas no parece ser la corteza cerebral, como sería el caso con fármacos GABA-miméticos.⁵⁸

Quizás debido a un sitio de acción no cortical, los agonistas α_2 parecen generar un tipo diferente de sedación en comparación con los fármacos GABA-miméticos. La dexmedetomidina produce una forma de sedación inusualmente cooperativa, en la que los pacientes pasan fácilmente del sueño a la vigilia y el desempeño de tareas en estado de excitación, y luego volver a dormir cuando no es estimulado. Además, la desinhibición, descrita como un problema común con el propofol y las benzodiazepinas, no se ha descrito con la dexmedetomidina. Dado que la dexmedetomidina parece ejercer su acción sedante en el LC, el centro cerebral de la vigilia y la ansiedad, es posible que el compromiso cognitivo y la desinhibición acompañantes son menos predominantes. Esta teoría es consistente con los datos de voluntarios sanos que indican que la integridad cognitiva está bien conservada en los pacientes que recibieron dexmedetomidina.⁵⁹

Analgesia

Los agonistas α_2 han sido reconocidos por tener efectos analgésicos significativos. Se ha demostrado que la dexmedetomidina reduce consistentemente las necesidades de opioides en 30 a 50%.⁶⁰ El potencial analgésico de los α_2 -agonistas, sin embargo, no se aproxima a la potencia de los opioides. Sin embargo, en ciertos tipos de dolor en el que el alivio opioide es subóptimo, tales como en el dolor neuropático, los α_2 -agonistas pueden ofrecer ventajas específicas.

Los mecanismos y vías precisos por los cuales los fármacos de esta clase inducen analgesia no han sido completamente aclarados. El más importante de estos sitios puede ser la médula espinal, donde la activación de un subtipo de receptor α_2c parece acentuar los efectos analgésicos de los opioides en la atenuación de la transmisión de señales nociceptivas a los centros cerebrales.⁶¹

Efectos cardiovasculares

Los efectos hemodinámicos de la dexmedetomidina son resultado de mecanismos periféricos y centrales. Los receptores α_{2b} situados en el músculo liso vascular median la vasoconstricción. La respuesta inicial a la infusión rápida de dexmedetomidina puede ser una hipertensión transitoria.⁶² En el SNC, la activación de los receptores α_2 conduce a una reducción en el flujo de salida simpático y un aumento en la actividad vagal. Además, la dexmedetomidina puede tener alguna acción como un bloqueador ganglionar periférico, mejorando aún más el efecto simpaticolítico. El efecto neto de la acción del adrenergico receptor α_2 es una reducción significativa en las catecolaminas circulantes, una modesta reducción de la presión arterial, y una discreta reducción en la frecuencia cardíaca.⁶³ Aunque se ha descrito hipotensión en pacientes que reciben dexmedetomidina, este efecto fisiológico exagerado parece tener una relación temporal frecuente con el uso de una dosis de carga y/o hipovolemia preexistente. La bradicardia también ha sido descrita, principalmente en pacientes más jóvenes con niveles elevados del tono vagal. La dexmedetomidina no se recomienda en los pacientes con diagnóstico de bloqueo cardíaco. El uso de β -bloqueadores no parece aumentar el riesgo de bradicardia.

Los efectos simpaticolíticos bien conocidos de esta clase de medicamentos, tal vez junto con su capacidad para controlar temblores, aliviar el dolor y reducir la ansiedad, llevaron a considerar que los agonistas α_2 -adrenérgicos pueden ser útiles como protectores miocárdicos. Los estudios en animales, así como un reciente meta-análisis, sugieren que este tipo de medicamentos puede reducir significativamente el riesgo de mortalidad cardíaca.

Efectos en la ventilación

Los adrenorreceptores α_2 -agonistas tienen mínimos efectos sobre la ventilación. En voluntarios sanos, así como durante la cirugía, incluso dosis muy altas de dexmedetomidina no comprometieron la función respiratoria. La frecuencia respiratoria en realidad tendieron al alza durante la escalada de dosis que con el tiempo llegó a 14 veces el nivel plasmático terapéutico. No hubo diferencia significativa entre el placebo y dexmedetomidina en las medidas de la función respiratoria después de la extubación en el grupo de pacientes de la UCI.⁶⁴ La falta de depresión respiratoria, según lo medido por oximetría de pulso y la PaCO₂, también se demostró en pacientes sedados con dexmedetomidina, que fue administrada en forma de infusión de 10 a 15 veces mayor que el máximo recomendado. El efecto benigno de este tipo de medicamentos en la mecánica ventilatoria puede ser subrayado por la aprobación de la dexmedetomidina por la Food and Drug Administration (FDA), como el único sedante recomendado para uso continuo después de la extubación.

Efectos endocrinos y renales

Los α_2 -agonistas disminuyen la respuesta al estrés, incluyendo respuestas neurohumorales. El uso de dexmedetomidina por menos de 24 hrs no parece reducir significativamente los niveles de cortisol en plasma. Debido a la semejanza química del fármaco al etomidato, surgió la preocupación de que las respuestas de reducidas de cortisol sean resultado de una disminución de la síntesis de corticosteroides. Aunque los estudios a largo plazo aún no están disponibles, la administración de dexmedetomidina por más de 7 días en perros no ha demostrado que exista choque suprarrenal o alteración grave del eje hipotálamo-hipófisis.

La dexmedetomidina parece inducir la diuresis en los modelos animales estudiados, posiblemente a través de una capacidad de reducir el reflejo simpático eferente del nervio renal. Además, se ha demostrado que la dexmedetomidina puede suprimir la hormona antidiurética, con un efecto diurético resultante, pero no queda claro si este efecto es atribuible en parte a la mejora de la perfusión renal. Por último, la dexmedetomidina aumenta la secreción del péptido natriurético auricular, lo que resulta en natriuresis.

Efectos neurofisiológicos de la dexmedetomidina

Metabolismo y flujo sanguíneo cerebral

Los receptores adrenérgicos α_2 se encuentran ampliamente distribuidas dentro de la vasculatura cerebral. Gran parte del trabajo sobre la regulación adrenérgica de la circulación cerebral se ha centrado en la inervación simpática extrínseca de las arterias y los vasos piales. La estimulación de los receptores α_2 -agonista ha demostrado producir vasoconstricción en vasos cerebrales aisladas y en diversos modelos animales. Por otra parte, la incapacidad de la aplicación local de atipamezol (un α_2 -antagonista) para inhibir significativamente la respuesta vasoconstrictora producida por la administración sistémica de dexmedetomidina sugiere que los α_2 -agonistas también pueden causar vasoconstricción indirectamente a través de acciones en otros sitios en el sistema nervioso central. Es de destacar que las neuronas noradrenérgicas del LC se proyectan ampliamente en todo el cerebro, incluso hacia los capilares intracerebrales y microarterioles (es decir, la inervación adrenérgica intrínseca). Por lo tanto, la administración sistémica de α_2 -agonistas puede disminuir el flujo sanguíneo cerebral (FSC) directamente a través de constricción α_2 mediada del músculo liso vascular e indirectamente a través de los efectos sobre las vías neuronales intrínsecas que modulan efectos vasculares.

Las investigaciones sobre el efecto de la activación de LC (es decir, el aumento de actividad neural noradrenérgica) o ablación del FSC local parecen discrepantes, pero en condiciones fisiológicas in vivo o de estimulación química, la vasoconstricción mediada por el LC prevalece. La dexmedetomidina disminuye la tasa de disparo de las neuronas del LC, y por lo tanto, se podría esperar aumentos vasodilatadores en el FSC.

Sin embargo, Karlsson et al.⁶⁵ y Zornow et al.⁵⁷ documentaron que 10 µg/kg de dexmedetomidina causaron una reducción en el FSC (40-45%) en los perros anestesiados con halotano e isoflurano, respectivamente. Esta marcada disminución en CBF no fue acompañado por una disminución proporcional en la tasa metabólica cerebral (CMRO₂).

Fale et al.⁶⁶ demostraron que la administración sistémica de dexmedetomidina disminuyó el FSC en perros, normocápnicos e hipercápnicos, anestesiados con isoflurano pero no tuvo efecto sobre el FSC en la anestesia con pentobarbital. No obstante la reactividad del FSC a la hipercapnia se mantiene. McPherson et al.⁶⁷ evaluaron el efecto de la dexmedetomidina sobre la respuesta del FSC a la hipoxia en perros anestesiados con isoflurano y se encontró que la respuesta vasodilatadora a la hipoxia se mantuvo proporcional al descenso en los niveles de normoxia pero era aún más bajo que en los controles. Por lo tanto, aunque el transporte de O₂ cerebral se redujo un 30% por la dexmedetomidina, esta reducción se mantuvo constante durante la hipoxia debido al aumento en el FSC, y sin una reducción en CMRO₂. Además, la reducción en el FSC por la dexmedetomidina es independiente de la síntesis de óxido nítrico.

Los estudios en humanos son consistentes con los resultados de los experimentos con animales. Lee et al. midió el flujo sanguíneo en la arteria cerebral media velocidad mediante el uso de sonografía Doppler transcraneal en voluntarios sanos después de la administración de clonidina y demostró que existe una disminución significativa en la velocidad del flujo sanguíneo la arteria cerebral media. Usando una técnica similar, Zornow et al. reportaron una disminución en el FSC dependiente de la dosis en cuatro concentraciones de estado estable de dexmedetomidina.⁶⁵ Mediciones recientes del FSC regional y global mediante el uso de la tomografía por emisión de positrones confirmaron una reducción del FSC en un 30% a concentraciones clínicamente relevantes. Lam et al. demostraron una reducción similar en la velocidad de flujo sanguíneo de la arteria cerebral media con administración de dexmedetomidina en voluntarios sanos, con la preservación de la reactividad al CO₂ y la autorregulación cerebral.⁶⁴ En contraposición a la disminución observada en el FSC con el uso dexmedetomidina o clonidina sistémicas, la infusión intratecal de clonidina produjo un aumento en las velocidades del FSC. Estos hallazgos parecen ser más compatibles con el papel vasoconstrictor del LC descrito anteriormente. Por lo tanto, es importante reconocer que los sistemas intrínsecos y extrínsecos no son aislados. La estimulación de los barorreceptores aferentes y los cambios en la presión arterial puede afectar descarga neuronal en el LC y, por tanto modular la salida simpática.

La dilatación cerebrovascular inducida ya sea por isoflurano o sevoflurano es menor con la premedicación con dexmedetomidina. Por lo tanto, los α₂-agonistas pueden ser complementos útiles a los anestésicos inhalatorios (vasodilatadores cerebrales) durante la neurocirugía en situaciones en las que se debe evitar un aumento de FSC (por ejemplo, en la lesión cerebral traumática, tumores cerebrales de gran tamaño). Con la hemorragia subaracnoidea, se ha demostrado que el aumento de catecolaminas circulantes y de flujo de salida simpática masiva contribuyen al vasoespasma cerebral, y el bloqueo de este efecto adrenérgico puede ser protectora.⁶⁶

A pesar de que los estudios demuestran efectos neuroprotectores de la dexmedetomidina en modelos de lesión cerebral isquémica, los estudios en animales antes mencionados, sin embargo han expresado su preocupación de que la dexmedetomidina puede reducir el FSC sin disminuir $CMRO_2$, lo que podría limitar la oxigenación cerebral adecuada del tejido cerebral en riesgo de lesión isquémica. A pesar de la gran reducción en el FSC en la ámbito de un $CMRO_2$ inalterado, no hubo evidencia de isquemia cerebral global en los perros. El efecto de la administración dexmedetomidina sobre el $CMRO_2$ no se ha investigado en los seres humanos. Sin embargo, Sturaitis et al.⁶⁸ en un estudio preliminar evalúa el efecto de la dexmedetomidina en la oxigenación del tejido cerebral en pacientes sometidos a cirugía vascular cerebral, y se ha encontrado que, incluso en circunstancias basales de compromiso vascular cerebral e hiperventilación, la dexmedetomidina parece no tener ningún efecto perjudicial sobre de la oxigenación local del tejido cerebral. En resumen, bajo condiciones normotensas, el efecto de de la dexmedetomidina en el ajuste de la circulación cerebral comprometida hasta el momento se ha evidenciado sin efectos adversos aparentes.

Presión intracraneal

Los aumentos en la presión intracraneal (ICP) pueden ser perjudiciales durante los procedimientos neuroquirúrgicos. Una reducción en la presión de perfusión cerebral puede conducir a isquemia global o regional. Pueden generarse gradientes de presión internos, produciendo herniación cerebral intracraneal o herniación externa del tejido cerebral. La cirugía en estas condiciones es particularmente difícil, requiriendo a menudo un grado importante de retracción para la exposición adecuada del campo quirúrgico. Los α_2 -agonistas son vasoconstrictores potentes más en la vasculatura venosa que en el lado arteriolar de la vasculatura cerebral.⁶⁹ Debido a que el compartimento venoso comprende la mayor parte del volumen sanguíneo cerebral, los α_2 -agonistas podrían, presumiblemente disminuir la PIC sin aumentar en gran medida la resistencia cerebrovascular arteriolar. McCormick et al. encontraron una disminución significativa, dependiente de la dosis, de la PIC después del tratamiento con el α_2 -agonista xilazina en un modelo de hipertensión intracraneal en perros. Los ensayos clínicos sobre el efecto de los α_2 -agonistas sobre la PIC en pacientes con trauma craneoencefálico, sin embargo, no han reflejado estas observaciones. También se informó de un efecto mínimo de la clonidina sobre la PIC en pacientes con tumores cerebrales.

En conejos normocápnicos sin patologías intracraneales, la dexmedetomidina a dosis bajas disminuye transitoriamente la PIC en un 30%. En el grupo de dosis altas de dexmedetomidina, la PIC se mantuvo sin cambios a pesar de un aumento significativo de la presión arterial, y es probable que la hipertensión sistémica contrarrestara la disminución de la PIC observada con dosis bajas. La dexmedetomidina no alteró la PIC en conejos con lesiones ocupantes de espacio inducidas criogénicamente. En el único estudio en humanos, Talke et al. encontraron que la administración de dexmedetomidina a los pacientes después hipofisectomía transesfenoidal no tuvo ningún efecto sobre las presiones del líquido cefalorraquídeo lumbar.

Efectos sobre el EEG

Los agentes anestésicos adecuados para la monitorización de la isquemia perioperatoria y convulsiones deben tener efectos mínimos sobre el electroencefalograma (EEG). Los α_2 -agonistas atenúan las fracciones α y β de energía del EEG, así como aumentan la actividad de ondas lentas. Este modelo típicamente se considera que aumenta la profundidad de la anestesia. A pesar de los cambios en el EEG producidos por α_2 -agonistas son cualitativamente similares a los producidos por otros agentes, hay una diferencia importante en sus mecanismos de acción. La preponderancia de las frecuencias más bajas θ y bandas δ , por lo general se ven cuando aumenta la profundidad de la anestesia inhalatoria, esto se observa con la mayoría de los agentes

inhalatorios y es el resultado principalmente de una supresión directa de la actividad cortical. Los α 2-agonistas, sin embargo, actúan mediante la interrupción de la neurotransmisión noradrenérgica y, posteriormente, por desinhibición de las interneuronas inhibitoras en el LC. Como se discutió anteriormente, el LC es el núcleo noradrenérgico predominante en el cerebro, tiene un número de conexiones eferentes, en particular a los lóbulos frontales, y es un importante modulador de la vigilia. La dexmedetomidina (20 μ g/kg) y el halotano (1-2%) produjeron cambios en el EEG cuantitativamente similares en los gatos crónicamente intervenidos.⁷⁰ Sin embargo, el halotano resultó en pérdida del conocimiento y falta de respuesta a la sujeción de la cola, mientras que la dexmedetomidina produjo una sedación profunda con la preservación de la respuesta a la sujeción de la cola. En los seres humanos, la infusión de dexmedetomidina a 0,6 μ g/kg/h produjo cambios en el EEG que corresponden a un índice biespectral de 60 (sedación moderada a profunda). Los voluntarios, sin embargo, fueron despertados fácilmente con sólo hablar con ellos. Los resultados de estos estudios sugieren que los parámetros de EEG procesados pueden ser inadecuados para evaluar la profundidad de la anestesia en presencia de α 2-agonistas.

La electrocorticografía intraoperatoria requiere de un anestésico que no interfiera con la monitorización EEG de los picos de las convulsiones, y los agentes que reducen el umbral convulsivo pueden dar lugar a falsos positivos en la localización del foco epiléptico. La dexmedetomidina reduce el umbral convulsivo en varios modelos animales, lo que sugiere la facilitación de la expresión de convulsión por la inhibición de la transmisión noradrenérgica central. La importancia clínica de estos hallazgos no está clara, ya que no existen informes de crisis inesperadas en los seres humanos. De hecho, la dexmedetomidina ha sido utilizada con éxito en pacientes para craneotomía despierto con epilepsia conocida.

El único estudio humano en el que se investigaron las respuestas electrocorticográficas durante craneotomía dormido para resección del foco convulsivo se demostró que en las condiciones neuroquirúrgicas estudiadas, se observaron alteraciones notables en la actividad electrocorticográfica de fondo en comparación con los registros de EEG subdurales preoperatorios, y la actividad epileptiforme fue suprimida. Pequeñas dosis repetidas en bolo, de etomidato suscitó actividad epileptiforme sobre la corteza epileptogénica en la mayoría de los pacientes.⁷¹ Por el contrario, en pacientes sometidos a monitoreo EEG despierto, la actividad epileptiforme no parecía ser suprimida y más aún parece haber mejorado en algunos pacientes. Por lo tanto, los agentes anestésicos adyuvantes, la dosis de administración, y posiblemente el estado despierto pueden modificar el EEG y el umbral convulsivo con dexmedetomidina.⁷²

Efecto sobre potenciales evocados

El agente anestésico útil en neurocirugía no debe interferir con la monitorización neurofisiológica perioperatoria. Un estudio llevado a cabo cuidadosamente en ratas confirmó la preservación del potencial evocado somatosensorial cortical en concentraciones clínicas y supraclínicas de dexmedetomidina.⁷³ Un estudio en humanos voluntarios demostró que, en contraste con la mayoría de los anestésicos, la dexmedetomidina no disminuye las respuestas corticales.⁷⁴ Los autores plantearon la hipótesis de que la falta de efecto sobre las respuestas evocadas corticales es resultado de la depresión cortical indirecta causada por la reducción de la actividad de las áreas subcorticales. En dos pacientes sometidos a fusión cervico-occipital, la dexmedetomidina mantuvo las condiciones adecuadas para el seguimiento de los potenciales evocados somatosensoriales. En un estudio realizado por Sturaitis et al., la administración intraoperatoria adyuvante de dexmedetomidina en los pacientes sometidos a craneotomía por tumor o un aneurisma tenía un efecto mínimo sobre la amplitud o latencia de los potenciales evocados corticales somatosensoriales.

Los mismos investigadores observaron el efecto de la dexmedetomidina sobre el monitoreo del electroretinograma y los potenciales evocados visuales durante el clipaje de una aneurisma de la arteria oftálmica aneurisma y encontraron que los resultados eran fiables, con efectos mínimos sobre las respuestas en el electroretinograma y tal vez con una tendencia a que las respuestas de los potenciales evocados visuales sean ser menos retardadas y una menor disminución en la amplitud. Por lo tanto, la dexmedetomidina permite la monitorización neurofisiológica consistente y fiable en circunstancias en las que el tejido neural está en riesgo de lesión.

Neuroprotección

La isquemia cerebral se asocia con un aumento de la circulación y las concentraciones cerebrales extracelulares de catecolaminas. Las medidas para reducir el tono simpático mejoran el resultado neurológico.⁷⁵ Por lo tanto, el tratamiento con agentes que reducen la liberación de norepinefrina en el cerebro (por ejemplo, α_2 -agonistas) puede proporcionar protección contra el efecto perjudicial de la isquemia cerebral. Varios estudios han demostrado que la dexmedetomidina mejora la supervivencia neuronal después de la isquemia cerebral global o focal transitoria en la rata.⁷⁶ El mecanismo exacto del efecto neuroprotector de los agonistas α_2 , sin embargo, no está claro. Engelhard et al. mostraron que la dexmedetomidina no suprime el aumento de las catecolaminas extracelulares cerebrales. Ellos pusieron en duda la hipótesis de que los efectos neuroprotectores de la dexmedetomidina están relacionados con la inhibición de las catecolaminas cerebrales. Sugirieron que la neuroprotección ofrecida por la dexmedetomidina es resultado de la modulación del equilibrio entre las proteínas pro-apoptóticas y antiapoptóticas.⁷⁷

Varios estudios demuestran que los agonistas α_2 -adrenérgicos reducen la liberación del neurotransmisor excitatorio (por ejemplo, glutamato). Los altos niveles de glutamato despolarizan la membrana neuronal y permiten que el calcio entre en la célula, lo que desencadena una serie de eventos que conducen al daño celular. Los agentes que reducen la liberación de glutamato son considerados de este modo neuroprotector.

Huang et al. mostró que la dexmedetomidina mejora la eliminación glutamina por el metabolismo oxidativo en los astrocitos. Este efecto se produce a concentraciones farmacológicamente relevantes y es lo suficientemente grande como para reducir la disponibilidad de glutamina como un precursor de glutamato neurotóxico. Laudenbach et al. encontraron que tanto la clonidina y como la dexmedetomidina protegen contra la lesión excitotóxica para el cerebro en desarrollo.

Planteamiento del problema

La técnica anestésica ideal es aquella que permite mantener una adecuada estabilidad hemodinámica intraoperatoria, sin embargo los procedimientos extracraneales e intracraneales, están asociados a importantes variaciones en la intensidad de los estímulos nociceptivos, debido a lo cual se requieren frecuentes ajustes de la profundidad anestésica. El requerimiento de una hemodinamia estable, unido a obtener una emergencia anestésica rápida y predecible que permita una precoz evaluación neurológica del paciente en el período post-operatorio, son consistentes con el uso de un régimen anestésico que permita la rápida titulación de los fármacos anestésicos durante la cirugía, así como un rápido término de su acción.

Durante la cirugía del paciente neurológico, los objetivos del anestesiólogo consisten en mantener una presión intracraneal (PIC) en límites normales, lograr una inducción y mantenimiento de la anestesia conservando la estabilidad hemodinámica, mantener en el mínimo la tumefacción encefálica para optimizar la exposición quirúrgica, y tener una rápida recuperación de un nivel de conciencia que permita una precoz valoración neurológica y el reconocimiento de cualquier efecto quirúrgico adverso.

Sin embargo, el curso perioperatorio de los pacientes sometidos a cirugía intracraneal se ve frecuentemente complicado por episodios de hipertensión. La hipertensión perioperatoria en los pacientes neuroquirúrgicos se asocia con hemorragia intracraneal y una estancia hospitalaria prolongada. Incluso brindando un manejo neuroanestésico actualizado, la estabilidad hemodinámica puede ser un reto, especialmente en los pacientes hipertensos. Es por esto, que es necesario desarrollar una técnica anestésica que mejore la hemodinámica perioperatoria sin aumentar la incidencia de acontecimientos adversos, tales como aumento de la presión intracraneal, recuperación prolongada, etc.

Justificación

La estabilidad circulatoria es uno de los objetivos principales en el perioperatorio de los pacientes de alto riesgo. La mayoría de estos pacientes son tratados crónicamente por patologías cardiovasculares que interfieren con el funcionamiento de varios sistemas fisiológicos, orientados a mantener el estado circulatorio cuando las condiciones cardíacas ven limitados los mecanismos compensatorios usados cuando es necesario compensar el aumento de necesidades metabólicas. Teniendo en cuenta la farmacología de los fármacos antihipertensivos, sus repercusiones hemodinámicas y sus potenciales efectos beneficiosos, la evaluación de su relación riesgo beneficio en el perioperatorio tiene fundamental importancia.

Los anestesiólogos familiarizados con los procedimientos neuroquirúrgicos, a menudo tratan de anticipar y atenuar las respuestas hipertensivas observadas en mayor o menor medida en los momentos críticos de la estimulación quirúrgica (por ejemplo, colocación de pinchos, en el momento de la incisión). Además, puede tomar mucho tiempo tratar la hipertensión intraoperatoria aguda utilizando fármacos anestésicos, y puede haber un periodo subsecuente de hipotensión debido a un exceso de compensación. La mayoría de los anestesiólogos dependen de los fármacos antihipertensivos para el rápido control de la elevación de la presión arterial, especialmente durante la emersión, cuando los anestésicos volátiles y narcóticos son suspendidos para un rápido despertar. Dosis relativamente altas de fármacos antihipertensivos, tales como labetalol, nicardipino, o esmolol, se utilizan comúnmente en neurocirugía, independientemente de la técnica anestésica.

La dexmedetomidina es un agonista alfa 2 adrenérgico de actividad simpaticolítica y antinociceptiva que ofrece sedoanalgesia, ansiólisis sin depresión respiratoria, lo cual genera estabilidad hemodinámica en todos aquellos momentos críticos de la neuroanestesia; así mismo ha demostrado presentar menos fluctuaciones en los niveles de sedación, menor requerimiento de antihipertensivos, menor disfunción cognitiva, disminución del flujo sanguíneo cerebral, disminución de presión arterial y de la frecuencia cardíaca, sin cambios en las demás variables hemodinámicas. Incluso otros estudios reportan prevención del daño neuronal tardío ocasionado por oclusión de las arterias cerebrales. Todo lo anterior pudiera garantizar el uso de la dexmedetomidina en los pacientes neuroquirúrgicos sometidos a craneotomía.

Pregunta de investigación

¿Existen diferencias en la respuesta hemodinámica de aquellos pacientes sometidos a craneotomía que reciben dexmedetomidina en perfusión continua durante el transoperatorio al compararse con pacientes que reciben placebo (grupo control), determinado por medio de valores de presión arterial sistólica y frecuencia cardíaca?

Hipótesis

Si los pacientes que son sometidos a una craneotomía son manejados con dexmedetomidina en perfusión continua durante el transoperatorio, entonces la media de los valores hemodinámicos de presión arterial sistólica se mantendrán en el rango de 90 a 130 mmHg y los de frecuencia cardíaca en el rango de 50 a 90 latidos por minuto.

Hipótesis nula. No habrá diferencias en los valores de presión arterial sistólica y frecuencia cardíaca entre el grupo al que se administra dexmedetomidina y el grupo al que se administra placebo.

Objetivos

Objetivo principal

Estudiar la eficacia de la adición de Dexmedetomidina transoperatoria para el control de la respuesta hipertensiva en los pacientes a los que se efectuará una craneotomía.

Comparar el área bajo la curva para los valores de presión arterial sistólica y frecuencia cardíaca de los pacientes sometidos a craneotomía del grupo de Dexmedetomidina con el grupo control.

Objetivo secundario

Estudiar si existe una disminución significativa en el consumo de medicamento analgésicos (opiode) con la adición de Dexmedetomidina.

Estudiar si existe una disminución significativa en el consumo de anestésico inhalado con la adición de Dexmedetomidina.

Metodología

Diseño del estudio

- Ensayo clínico
- Aleatorizado
- Doble ciego

Población: Pacientes quirúrgicos de Pabellón de Neurología y Neurocirugía del Hospital General de México sometidos a craneotomía.

Muestra: Consecutiva para pacientes sometidos a craneotomía en el Servicio de Neurología y Neurocirugía en el periodo de tiempo comprendido de abril a junio del 2013.

Variables

Variable independiente

Dexmedetomidina

- Tipo: Nominal Dicotómica
- Unidad: Con / Sin
- Definición operativa: Manejo transoperatorio de los pacientes sometidos a craneotomía con o sin dexmedetomidina.

Variables dependientes

Presión arterial sistólica

- Tipo: Numérica discreta
- Unidad: milímetros de Mercurio (mmHg)
- Definición operativa: Medición de la fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de las arterias, medida a través de una línea arterial.

Frecuencia cardiaca

- Tipo: Numérica discreta
- Unidad: latidos por minuto
- Definición operativa: Número de latidos cardiacos en un minuto, medido a través del electrocardiograma y pletismografía registrado en el monitor.

Fentanil

- Tipo: Numérica discreta
- Unidad: microgramos
- Definición operativa: Cantidad de microgramos utilizados durante el transoperatorio de los pacientes sometidos a craneotomía.

Isoflurano

- Tipo: Numérica discreta
- Unidad: volúmenes por ciento
- Definición operativa: Cantidad de volúmenes por ciento empleados durante el transoperatorio de los pacientes sometidos a craneotomía

Tamaño de la muestra

Cálculo del tamaño de muestra

Se realiza el cálculo del tamaño de muestra de acuerdo a la fórmula de comparación de medias, ya que se compararan medias en este estudio teniendo como variable de salida la presión arterial sistólica y la frecuencia cardiaca.

donde:

$Z_{\alpha} = 1.96$

$Z_{\beta} = 1.28$

potencia = 0.90

$d = 0.05$

$S = 10$

$M_1 = 102.2$

$M_2 = 106.5$

Por lo tanto obtenemos una n de 70 para obtener una potencia del 90%. Se incluirán 35 sujetos en el grupo control y 35 en el grupo con Dexmedetomidina, teniendo un total de 80 sujetos para el estudio.

Al momento de finalizar el periodo de tiempo en estudio, comprendido de abril a junio del 2013, se incluyeron 64 pacientes que fueron sometidos a craneotomía, de los cuales 33 se incluyeron en el grupo con Dexmedetomidina y 31 en el grupo placebo.

Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- Pacientes sometidos a cirugía de craneotomía por cualquier causa (patología vascular, neoplásica, traumática, infecciosa o funcional)
- Se seleccionaran personas de ambos géneros.
- De un rango de edad de 18 a 65 años.

Criterios de exclusión

- Pacientes que refieran antecedente de reacción alérgica a cualquiera de los medicamentos utilizados en el estudio.
- Pacientes menores de 18 años o mayores de 65 años.
- Pacientes con bloqueo cardiaco avanzado.
- Pacientes que no acepten participar en el estudio.

Criterios de eliminación

- Sangrado mayor al máximo permisible que se acompañe de una disminución del más del 20% de la presión arterial basal
- Necesidad de uso de vasopresores

Procedimientos

1. Selección de pacientes que por la patología que presenten, ya sea neoplásica, vascular, funcional, traumática o infecciosa requieran ser sometidos a craneotomía.

2. Aleatorización de los pacientes.

- Los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión fueron aleatorizados, por parte de un miembro del equipo de investigación diferente al investigador, en dos grupos, el grupo control o placebo y el grupo con dexmedetomidina.

3. Se utilizó monitoreo intraoperatorio estándar que consistió en:

- Electrocardiograma
- Pulsioximetría
- Pletismografía
- Presión arterial no invasiva e invasiva
- Capnografía
- Capnometría
- Presión venosa central
- Índice Biespectral (BIS)
- Gasto urinario

4. Ejecución de la técnica anestésica

- Los pacientes recibieron 5 ml/kg de solución salina IV como carga hídrica, previo a la inducción.
- Se preoxigenaron por más de 3 min, con oxígeno al 100% mediante mascarilla facial.
- Para la inducción se administró Fentanil 4 µg/kg IV, Lidocaína 1 mg/kg IV, Tiopental 4 mg/kg, Vecuronio 0.1 mg/kg.
- Se colocó el monitoreo invasivo después de la inducción, que consistió en catéter venoso central, línea arterial, sonda vesical.
- La mecánica ventilatoria se reguló para manejar valores de PaCO₂ entre 28-32 mmHg.
- La infusión del fármaco de estudio o placebo se inició posterior a la intubación.
- Los pacientes del grupo de dexmedetomidina recibieron una dosis de carga de 1 µg/kg durante 10 min, seguido por una perfusión continua de 0.5 µg/kg/h.
- Los pacientes del grupo placebo recibieron un volumen equivalente de solución salina.
- Para el mantenimiento anestésico se empleó isoflurano y fentanil (0.026-0.091 µg/kg/min).
- Se permitió la administración de dosis adicionales de fentanil a juicio del anestesiólogo.
- Los volúmenes por ciento de isoflurano fueron titulados para mantener un BIS de 50 hasta el cierre de la duramadre, y entre 60 y 70 posteriormente hasta el cierre de la piel.
- La infusión de Dexmedetomidina o placebo se detendrá aproximadamente 20 min antes de finalizar el procedimiento.

4. Manejo Hemodinámico

- Los eventos hemodinámicos que requieren tratamiento se definieron como:
 - (1) Hipotensión: PAS <90 mmHg
 - (2) Hipertensión: PAS >130 mmHg

(3) Bradicardia: <50 lpm

(4) Taquicardia: >90 lpm

- El se permitió al anesthesiólogo tratar los eventos hemodinámicos en cualquier momento, ajustando la concentración de isoflurano, modificando la tasa de infusión de fentanil y/o administrando bolos de efedrina 5 mg IV o esmolol 10 mg IV a su juicio.
- Adicionalmente el anesthesiólogo pudo administrar medicación coadyuvante (esteroides, diuréticos, sulfato de magnesio, fenitoína) consistente con su práctica usual.

5. Obtención de los valores de cada variable que se encuentra registrado en el monitor durante el transoperatorio y almacenamiento en base de datos.

Análisis estadístico

Se utiliza el programa computacional estadístico SPSS 20.

Se evaluó la estabilidad hemodinámica utilizando el coeficiente de variación (CV) para comparar la variabilidad (inestabilidad) de la presión sistólica y la frecuencia cardiaca. El CV es la relación de la desviación estándar de la media de la media, una estadística para comparar el grado de variación de un conjunto de datos a otro, incluso si los medios son diferentes el uno del otro. Una reducción del 20% en el CV se considera clínicamente relevante y factible.

Variabes con una distribución normal, tales como la demografía de los pacientes, se analizaron utilizando la prueba t de Student. χ^2 y la prueba exacta de Fisher se utilizaron para la comparación entre grupos de las variables ordinales. La prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney no paramétrica se utilizó para las variables que no se distribuyen normalmente. Los datos se expresan como media \pm DE para variables continuas con distribución normal, como mediana y rango intercuartil para los datos continuos no distribuidos normalmente.

Resultados

Se obtuvo una muestra de 64 pacientes, de los cuales se eliminaron 4 (3 del grupo con dexmedetomidina y 1 del grupo placebo) por presentar hipotensión refractaria al manejo hídrico y, por lo tanto, necesidad de utilizar fármacos vasopresores. Los pacientes restantes fueron incluidos en el análisis estadístico. Los dos grupos eran comparables en cuanto a edad, sexo, peso, estado físico ASA, historia de hipertensión arterial, y el tipo de cirugía (Tabla 4).

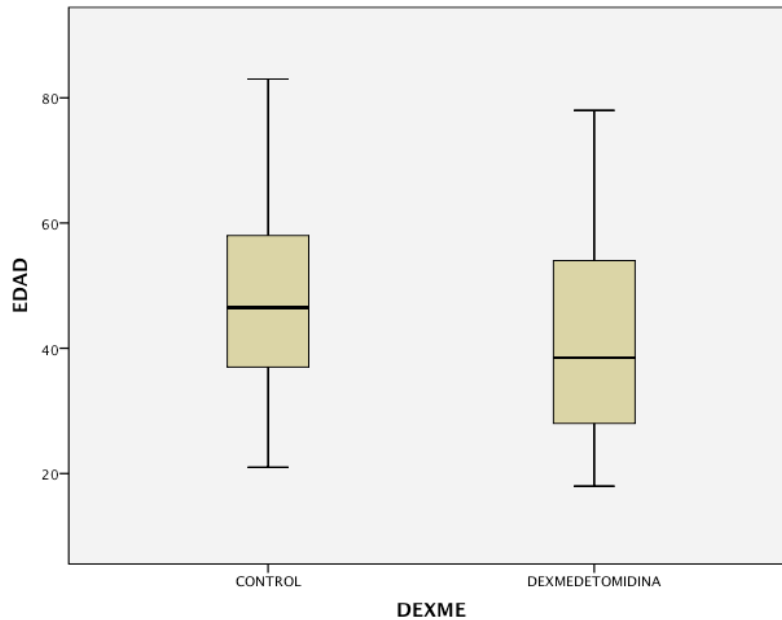
Tabla 4. Información demográfica

	Placebo (n = 30)		Dexmedetomidina (n = 30)		P
	Media	DE	Media	DE	
Edad	47.7	14.8	41.5	17.4	0.14
Peso (kg)	72.7	10.9	65.5	12.2	0.01
Sexo					0.30
Femenino	12	40%	16	53.3%	
Masculino	18	60%	14	46.7%	
	No.	Porcentaje	No.	Porcentaje	
Clasificación ASA					0.39
ASA 2	8	26.7%	11	36.7%	
ASA 3	14	46.7%	15	50%	
ASA 4	8	26.7%	4	13.3%	
Craneotomía por:					0.84
Tumor	14	46.7%	17	56.7%	
Trauma	8	26.7%	6	20%	
Funcional	3	10%	4	13.3%	
Infección	4	13.3%	2	6.7%	
Lesión vascular	1	3.3%	1	3.3%	
Antecedente de HTA	9	52.9%	8	47.1%	0.77
Medicación preoperatoria					0.48
Ninguno	21	70%	22	73.3%	
IECA	5	16.7%	2	6.7%	
Bloqueador canales Ca	1	3.3%	4	13.3%	
ARA II	2	6.7%	1	3.3%	
Beta bloqueador	1	3.3%	1	3.3%	
	Media	DE	Media	DE	
Preinducción					
Presión arterial sistólica	139.0	15.1	125.2	16.1	0.001
Presión arterial diastólica	80.1	7.7	76.3	7.8	0.063
Frecuencia cardíaca	77.8	14.5	77.9	14.2	0.97

ED = Desviación estándar; n = tamaño de la muestra; IECA = Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARA II = Antagonista del receptor de la angiotensina II

En el análisis demográfico se encontró que de los 60 pacientes incluidos en el estudio la media de edad fue de 44.6 años, una desviación estándar (DE) de 16.3, de éstos la media de edad para el grupo placebo fue de 47.7 (DE 14.8) y para el grupo dexmedetomidina de 41.5 (DE 17.4) (Tabla 4 y Gráfica 1). En lo referente al sexo, del total de pacientes, 28 fueron mujeres (46.6%), 12 (48%) incluidas en grupo placebo y 16 (53.3%) en el grupo dexmedetomidina; y 32 hombres (53.3%), de los cuales 18 (60%) pertenecieron al grupo placebo y 14 (46.7%) al grupo dexmedetomidina ($P = 0.30$) (Tabla 4 y Gráficas 2 y 3)

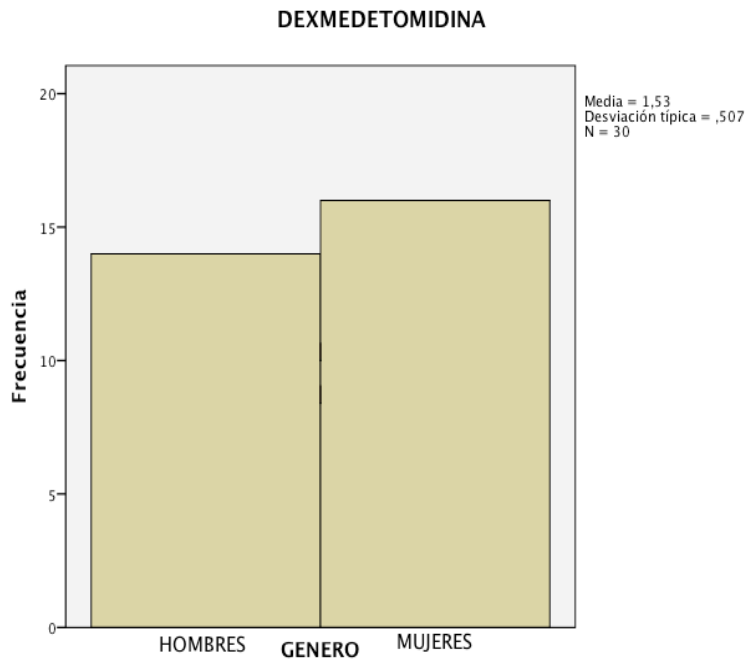
Gráfica 1. Gráfico de caja de la distribución de la muestra por edad



Gráfica 2. Gráfico de barra de la distribución por género en el grupo control



Gráfica 3. Gráfico de barra de la distribución por género en el grupo control

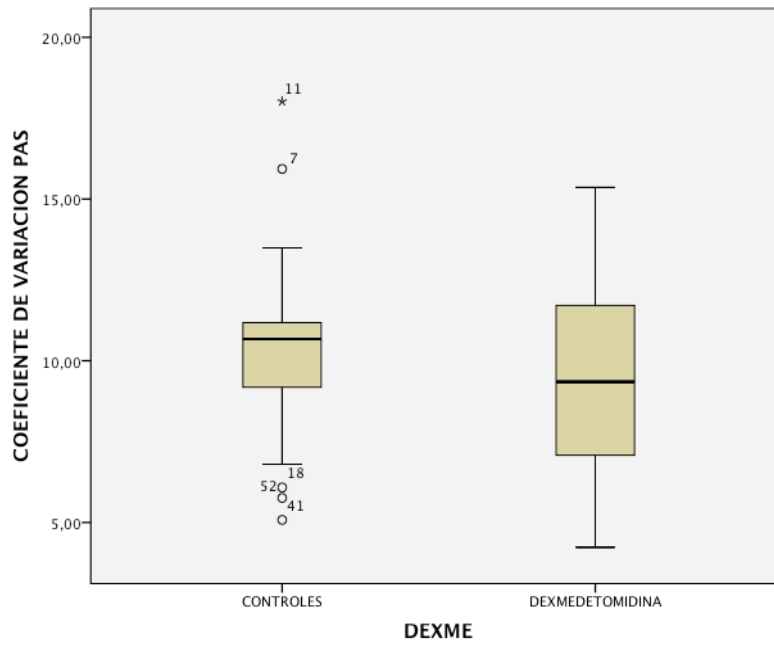


Para evaluar la estabilidad hemodinámica se utilizó el CV tanto de la presión arterial sistólica como de la frecuencia cardiaca, sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos ($P = 0.26$ para la PAS y $P = 0.4$ para la FC) (Tabla 5 y Gráfica 4). Sin embargo, se observó que la media transoperatoria de la presión arterial sistólica en grupo placebo fue mayor que en el grupo dexmedetomidina (112.9 y 95.5 respectivamente) y analizando estos resultados se encuentra que esta diferencia es estadísticamente significativa ($P = 0.000$) (Gráficas 5 y 6)

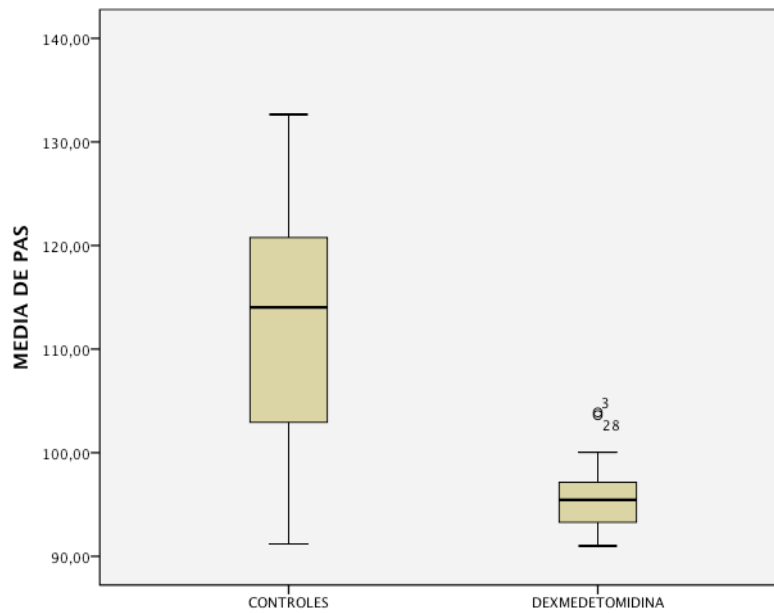
Tabla 5. Coeficiente de variación para la presión arterial sistólica y la frecuencia cardiaca.

	Placebo (n = 30)		Dexmedetomidina (n = 30)		P
	Media	DE	Media	DE	
CV PAS (%)					
Total	10.3%	2.7	9.5%	2.9	0.26
Positivo	11.9%	2.0	12.3%	1.9	0.30
Negativo	7.9%	1.7	7.6%	1.6	0.68
CV FC					
Total	9.8%	3.5	10.5%	3.3	0.4
Positivo	12.5%	2.7	13.0%	2.7	0.67
Negativo	7.3%	1.8	8.0%	1.2	0.22
Media transoperatoria					
Presión arterial sistólica	112.9	11.5	95.5	3.2	0.000
Frecuencia cardiaca	76.3	11.3	68.4	7.3	0.002

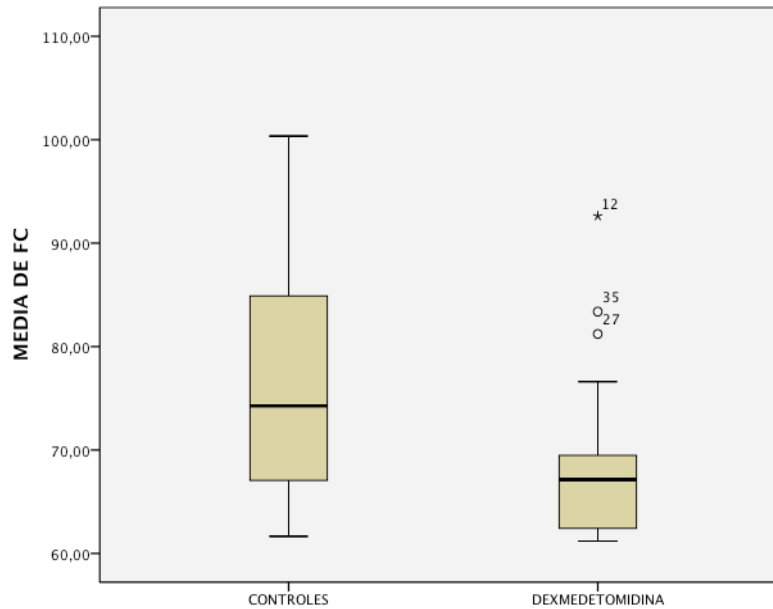
Gráfica 4. Gráfico de caja de la distribución del coeficiente de variación de la PAS



Gráfica 5. Gráfico de caja de la distribución de la media transoperatoria de la PAS



Gráfica 6. Gráfico de caja de la distribución de la media transoperatoria de la FC

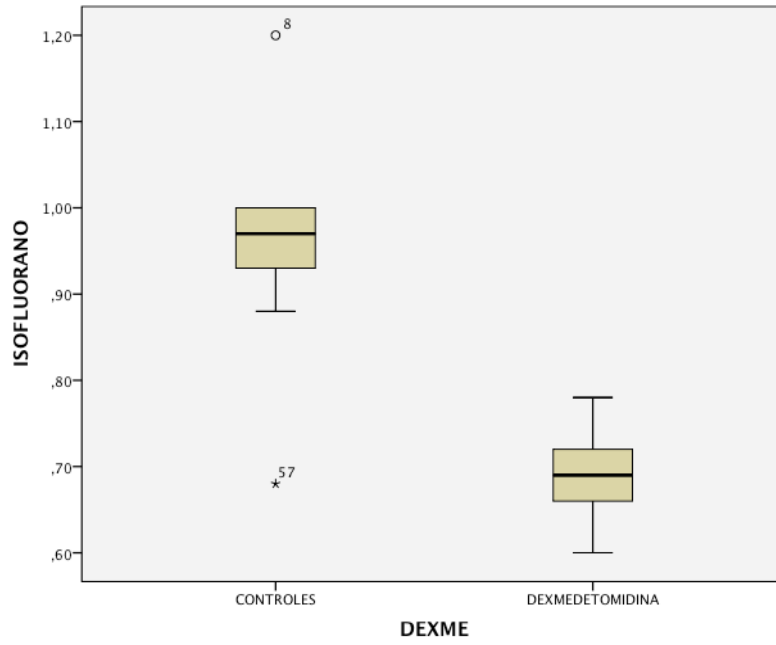


Otro dato que resaltar es la media de CAM de isoflurano empleado durante la cirugía, se observó que ésta fue mayor en el grupo control en comparación con el grupo dexmedetomidina (CAM 0.95 y 0.69 respectivamente) con una diferencia estadísticamente significativa ($P = 0.000$) (Tabla 6 y Gráfica 7). Así mismo, se observa que el consumo de fentanil fue significativamente menor en el grupo dexmedetomidina en comparación con el grupo placebo ($P = 0.000$) (Tabla 6 y Gráfica 8). Dentro del manejo intraoperatorio no se observaron diferencias significativas en cuanto a la duración, manejo de líquidos, ni uso de efedrina. (Tabla 6)

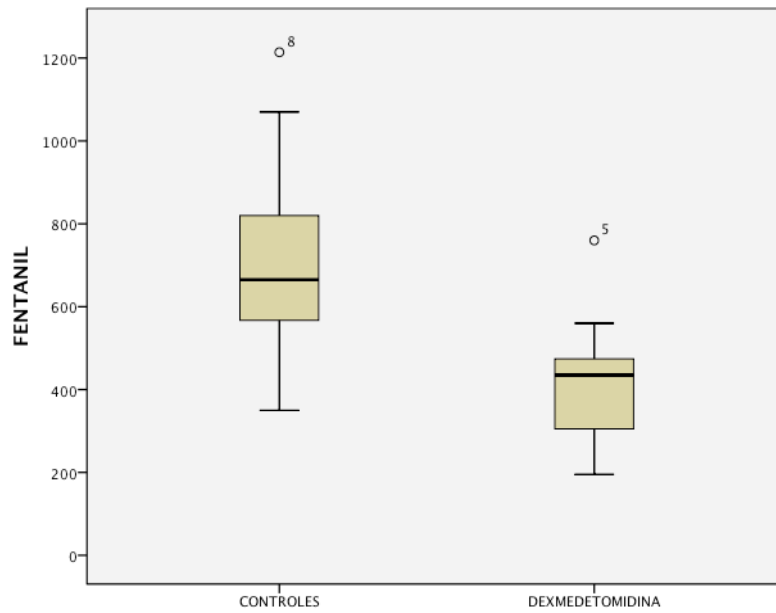
Tabla 6. Manejo intraoperatorio

	Placebo (n = 30)		Dexmedetomidina (n = 30)		P
	Media	DE	Media	DE	
Isoflurano (Vol.%)	0.95	0.07	0.69	0.03	0.000
Fentanil (mcg)	699.07	205.6	404.9	123.01	0.000
Efedrina (mg)	7.5	2.7	10.3	4.7	0.18
Líquidos					
Ingresos	4135	1614	4822.6	2477.5	0.20
Egresos	698	356.1	871	557.8	0.15
Sangrado	632.3	332.08	747.6	802.2	0.47
Tiempo quirúrgico (min)	279	61.5	326	94.1	0.25

Gráfica 7. Gráfico de caja de la media de la CAM de Isoflurano



Gráfica 7. Gráfico de caja de la media de fentanil



Discusión

Se realizó un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para examinar si la adición de dexmedetomidina a un régimen anestésico balanceado administrado comúnmente mejora la estabilidad hemodinámica global en los pacientes sometidos a craneotomía. La eficacia del anestésico en el control de la presión sanguínea arterial y frecuencia cardíaca durante la cirugía se evaluó mediante los CV de estos parámetros por encima y por debajo de un estrecho rango hemodinámico específico ($90 < \text{PAS mmHg} < 130$, $50 < \text{FC lpm} < 90$). El estudio demostró que la infusión continua dexmedetomidina mejora control de la presión arterial perioperatoria sin afectar significativamente la frecuencia cardíaca. También se encontró que el uso intraoperatorio de dexmedetomidina disminuye en forma significativa el consumo de opioides así como el uso de agentes halogenados.

Un gran número de fármacos antihipertensivos están disponibles para el tratamiento de la hipertensión perioperatoria. El labetalol se utiliza comúnmente para tratar episodios de hipertensión en pacientes sometidos a craneotomía, pero puede no ser deseable en ciertas poblaciones de pacientes debido a su baja potencia, inicio lento de efecto de pico y la imprevisibilidad en los requerimientos de dosis.⁷⁸ El esmolol es sólo ligeramente efectivo en el tratamiento de la hipertensión postoperatoria. Su uso perioperatorio se complica aún más por la bradicardia y retrasos en la conducción.⁷⁹ El nicardipino es más eficaz que el esmolol en el control de la hipertensión postoperatoria. Sin embargo, provoca una vasodilatación cerebral dependiente de la dosis, inhibición de autorregulación, y un frecuente incidencia de hipotensión (cuando se compara con labetalol).⁸⁰ La hidralazina puede aumentar la presión intracraneal en hasta un 100% y rara vez se utiliza como único fármaco en el tratamiento de la hipertensión en pacientes neuroquirúrgicos.⁸¹

La vía final común que conduce a la hipertensión perioperatoria parece ser la activación del sistema nervioso simpático, como se evidencia por el aumento de las concentraciones plasmáticas de catecolaminas en los pacientes después de una craneotomía.⁸² La dexmedetomidina disminuyó los niveles plasmáticos de adrenalina y noradrenalina en el perioperatorio.^{83,84} Es razonable suponer que la dexmedetomidina podría atenuar las respuestas hipertensivas asociadas con la estimulación quirúrgica y este estudio piloto corroboró esta afirmación.

Dos estudios evaluaron la función de la dexmedetomidina en pacientes sometidos a cirugía intracraneal. Gunes et al. compararon la hemodinámica perioperatoria en pacientes anestesiados con dexmedetomidina-óxido nitroso-remifentanilo versus anestesia con propofol-remifentanilo-óxido nitroso. Las elevaciones agudas de la presión arterial fueron tratadas con dosis crecientes de propofol y dexmedetomidina. Ninguno de los pacientes (en ninguno de los grupos) requirió medicación antihipertensiva. En contraste, los resultados de otros investigadores, indican que del 50 al 90% de los pacientes neuroquirúrgicos requieren fármacos antihipertensivos o vasoactivos.⁸⁵ Tanskanen et al. reportaron, como resultado secundario, el efecto de la infusión de dexmedetomidina (concentraciones plasmáticas de 0,2 y 0,4 ng/ml) sobre la hemodinámica perioperatoria en los pacientes mantenidos con óxido nitroso, isoflurano, y el fentanilo. Señalaron que la PAS estaba fuera del rango objetivo del 56%, 47% y 29% en el grupo placebo, baja dexmedetomidina, y alta dexmedetomidina, respectivamente.

Aunque el cumplimiento estricto de un protocolo de estudio es fundamental para la evaluación inicial del efecto del fármaco, es poco probable que los algoritmos complejos para controlar la presión arterial se utilicen habitualmente en la práctica clínica. En ambos estudios se consideran únicamente las variables hemodinámicas

para momentos específicos durante los eventos que estimulan normalmente y ningún estudio informa un intervalo de tiempo que se requiere para reducir la presión arterial en el rango meta.

Uno de los objetivos de este estudio era evaluar las ventajas (o desventajas) de la infusión de dexmedetomidina en el control de la hemodinámica perioperatoria bajo condiciones clínicamente relevantes. Los anestesiólogos no estuvieron obligados a adherirse a un protocolo de estudio rígido. Ellos fueron los responsables escoger el tratamiento y las decisiones en la dosificación de los fármacos dentro de los lineamientos definidos de profundidad anestésica similar, control hemodinámico específicos, y el rápido despertar. El análisis del registro permite una evaluación rigurosa de la técnica anestésica sobre la base de una evaluación global de la estabilidad hemodinámica, en lugar de la comparación de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca en momentos únicos. La eficacia de la técnica anestésica se evaluó mediante el cálculo del coeficiente de variación de la presión arterial sistólica y la frecuencia cardiaca cuando estas variables hemodinámicas estuvieron fuera de la ventana específica. El CV es un índice de la variabilidad de la presión arterial, que refleja los cambios hemodinámicos agudos, una importante medida clínica en pacientes sometidos a cirugía intracraneal.

Los CV negativos para la PAS y la FC no fueron diferentes entre los grupos. Esto indica que la adición de dexmedetomidina no conduce a más hipotensión o bradicardia intraoperatoria, que son complicaciones descritas de este medicamento. Otro indicador de que la dexmedetomidina mejora la estabilidad hemodinámica es el bajo requerimiento de opioides intraoperatorios.

Existen varias limitaciones a nuestro estudio. Es nuestra práctica habitual, para la cirugía intracraneal electiva, colocar la línea arterial invasiva después de la inducción anestésica. El análisis del CV, por lo tanto, no incluyó el período de tiempo de intubación traqueal. Además, se seleccionó una velocidad de infusión constante de dexmedetomidina de 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ después de la dosis de carga inicial de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Aunque no usamos las concentraciones plasmáticas específicas, se seleccionó una dosis media con los métodos comunes de administración. Como en la práctica clínica normal, es posible que los pacientes que diferían en su capacidad para metabolizar este fármaco recibieron dosis eficaces inferiores o superiores. Factores predictores posibles de esto, como la epilepsia o los medicamentos antihipertensivos crónicos, no difirieron entre los grupos. Es plausible que, con un diseño de estudio en el que se le permitió el anestesiólogo titular la dosis de dexmedetomidina, mejoras adicionales en la estabilidad hemodinámica con tiempos de despertar más cortos podrían haber sido demostrado.

Conclusión

En conclusión, una infusión continua de dexmedetomidina mejoró la estabilidad hemodinámica en pacientes sometidos a cirugía intracraneal sin aumentar la incidencia de episodios de hipotensión o bradicardia. Además, los pacientes tratados con dexmedetomidina requirieron menores volúmenes por ciento de isoflurano así como menor cantidad de opioide. Se evaluó la eficacia de la técnica anestésica en el control hemodinámico con los coeficientes de variación de la presión arterial sistólica y la frecuencia cardiaca por encima y por debajo del rango específico.

La dexmedetomidina no aumenta la PIC, reduce FSC secundaria a la vasoconstricción cerebral, mantiene la estabilidad hemodinámica, y reduce la necesidad de otros anestésicos, especialmente los opioides. Además, la dexmedetomidina puede proporcionar sedación sin depresión respiratoria, y permite la emersión rápida y la evaluación neurológica. Por todas estas razones, la dexmedetomidina es un fármaco interesante y prometedora para ser utilizado en anestesiología, especialmente en neurocirugía.

Referencias

1. Dinsmore J. Anaesthesia for elective neurosurgery. *Br J Anaesth* 2007; 99: 68–74
2. Holmstrom A, Akesson J. Desflurane increases the intracranial pressure more and sevoflurane less than isoflurane in pigs subjected to intracranial hypertension. *J Neurosurg Anesthesiol* 2004; 16: 136 – 43
3. Holmstrom A, Akesson J. Sevoflurane induces less cerebral vasodilation than isoflurane at the same A-line autoregressive index level. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 16 – 22
4. Maksimow A, Kaisti K, Aalto S. Correlation of EEG spectral entropy with regional cerebral blood flow during sevoflurane and propofol anaesthesia. *Anaesthesia* 2005; 60: 862 – 9
5. Petersen KD, Landsfeldt U, Cold GE, et al. Intracranial pressure and cerebral haemodynamics in patients with cerebral tumours: a randomised prospective study of patients subjected to craniotomy in propofol–fentanyl, isoflurane–fentanyl, or sevoflurane–fentanyl anaesthesia. *Anesthesiology* 2003; 98: 329 – 36
6. Marval PD, Perrin ME, Hancock SM, Mahajan RP. The effects of propofol or sevoflurane on the estimated cerebral perfusion pressure and zero flow pressure. *Anesth Analg* 2005; 100: 835–40
7. Kawano Y, Kawaguchi M, Inoue S, et al. Jugular bulb oxygen saturation under propofol or sevoflurane/nitrous oxide anaesthesia during deliberate mild hypothermia in neurosurgical patients. *J Neurosurg Anesthesiol* 2004; 16: 6–10
8. Iwata M, Kawaguchi M, Inoue S, et al. The effects of increasing concentrations of propofol on jugular venous bulb oxygen saturation in neurosurgical patients under normothermic and mildly hypothermic conditions. *Anesthesiology* 2006; 104: 33–8
9. Hancock SM, Nathanson MH. Nitrous oxide or remifentanyl for the at risk brain. *Anaesthesia* 2004; 59: 313-5
10. Hancock SM, Eastwood JR, Mahajan RP. The effects of inhaled nitrous oxide 50% on estimated cerebral perfusion pressure and zero flow pressure in healthy volunteers. *Anaesthesia* 2005; 60: 129–32
11. Kaisti KK, Langsjo JW, Aalto S, et al. Effects of sevoflurane, propofol, and adjunct nitrous oxide on regional cerebral blood flow, oxygen consumption, and blood volume in humans. *Anesthesiology* 2003; 99: 603 – 13
12. Rasmussen M, Bundgaard H, Cold GE. Craniotomy for supratentorial brain tumors: risk factors for brain swelling after opening the dura mater. *J Neurosurg* 2004; 101: 621–6
13. Pasternak J, McGregor D, Lanier W. Effect of single dose dexamethasone on blood glucose concentration in patients undergoing craniotomy. *J Neurosurg Anesthesiol* 2005; 16: 122–5
14. Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 992 – 1000
15. Giesselson L, Smith ML, Siesjo BK. Hyperglycaemia and focal brain ischaemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999; 19: 288
16. Tankisi A, Rasmussen M, Juul N, Cold GE. The effects of 10 degrees reverse Trendelenburg on subdural intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in patients subjected to craniotomy for cerebral aneurysm. *J Neurosurg Anesthesiol* 2006; 18: 11 – 7

17. Stilling M, Karatasi E, Rasmussen M, Tankisi A, Juul N, Cold GE. Subdural intracranial pressure, cerebral perfusion pressure and degree of cerebral swelling in supra and infratentorial space-occupying lesions in children. *Acta Neurochir Suppl* 2005; 95: 133–6
18. Harrison EA, Mackersie A, McEwan A, Facer E. The sitting position for neurosurgery in children: a review of 16 years experience. *Br J Anaesth* 2002; 88: 12–7
19. Leslie K, Hui R, Kaye AH. Venous air embolism and the sitting position: a case series. *J Clin Neurosci* 2006; 13: 419–22
20. Alperin N, Hushek SG, Lee SH, et al. MRI study of cerebral blood flow and CSF flow dynamics in an upright posture: the effect of posture on the intracranial compliance and pressure. *Acta Neurochir Suppl* 2005; 95: 177-81
21. Wiedemayer H, Sandalcioglu IE, Armbruster W, et al. False negative findings in intraoperative SEP monitoring: analysis of 658 consecutive neurosurgical cases and review of published reports. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 280-6
22. Liu EH, Wong HK, Chia CP, et al. Effects of isoflurane and propofol on cortical somatosensory evoked potentials during comparable depth of anaesthesia as guided by bispectral index. *Br J Anaesth* 2005; 94: 193-7
23. Dahaba AA. Different conditions that could result in the bispectral index indicating an incorrect hypnotic state. *Anesth Analg* 2005; 101: 765–73
24. Hans P, Bonhomme V, Born JD, Maertens de Noordhoudt JF, Brichant JF, Dewandre PY. Target-controlled infusion of propofol and remifentanyl combined with bispectral index monitoring for awake craniotomy. *Anaesthesia* 2000; 55: 255-9
25. Paolo Martorano P, Falzetti G, Pelaia P. Bispectral index and spectral entropy in neuroanaesthesia. *J Neurosurg Anesthesiol* 2006; 18: 205–10
26. Magni G, Baisi F, La Rosa I, et al. No difference in emergence time and early cognitive function between sevoflurane-fentanyl and propofol-remifentanyl in patients undergoing craniotomy for supratentorial intracranial surgery. *J Neurosurg Anesthesiol* 2005; 17: 134-8
27. Sneyd JR, Andrews CJH, Tsubokawa T. Comparison of propofol/remifentanyl and sevoflurane/remifentanyl for maintenance of anaesthesia for elective neurosurgery. *Br J Anaesth* 2005; 94: 778–83
28. Coles JP, Leary TS, Monteiro JN, et al. Propofol anaesthesia for craniotomy: a double blind comparison of remifentanyl, alfentanil and fentanyl. *J Neurosurg Anesthesiol* 2000; 12: 15–20
29. Bilotta F, Caramia R, Paoloni FP, et al. Early postoperative cognitive recovery after remifentanyl-propofol or sufentanil-propofol anaesthesia for supratentorial craniotomy: a randomised trial. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 29: 1 – 6
30. Basali A, Mascha EJ, Kalfas I, Schubert A. Relation between perioperative hypertension and intracranial haemorrhage after craniotomy. *Anesthesiology* 2000; 93: 48-54
31. Bruder NJ. Awakening management after neurosurgery for intracranial tumours. *Curr Opin Anaesthesiol* 2002; 15: 477–82

32. Guy J, Hindman BJ, Baker KZ, et al. Comparison of remifentanyl and fentanyl in patients undergoing craniotomy for supratentorial space-occupying lesions. *Anesthesiology* 1997; 86: 514-24
33. Balakrishnan G, Raudzens P, Samra SK, et al. A comparison of remifentanyl and fentanyl in patients undergoing surgery for intracranial mass lesions. *Anesth Analg* 2000; 91: 163-9
34. Tanskanen PE, Kytta JV, Randell TT, Aantaa RE. Dexmedetomidine as an anaesthetic adjuvant in patients undergoing intracranial tumour surgery: a double blind, randomized and placebo controlled study. *Br J Anaesth* 2006; 97: 658-65
35. Prys-Roberts C, Greene LT, Meloche R, Foex P. Studies of anaesthesia in relation to hypertension. II: haemodynamic consequences of induction and endotracheal intubation. *Br J Anaesth* 1971; 43: 531-46
36. Goldman L, Caldera DL. Risks of general anesthesia and elective operation in the hypertensive patient. *Anesthesiology* 1979; 50:285-92
37. Howell SJ, Sear JW, Foex P. Hypertension, hipertensive heart disease and perioperative cardiac risk. *Br J Anaesth* 2004; 92: 570-83
38. Bavry T, Coriat P. Hypertension and anaesthesia. *EMC- Anesthésie Réanimation* 2004; 1: 25-53
39. Sabaté S, Briones Z, Sierra P, Mazo V, Paluzie G, Campos JM. La hipertensión arterial como factor de riesgo de complicaciones perioperatorias. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2007; 54
40. Dix P, Howell S. Survey of cancellation rate of hypertensive patients undergoing anaesthesia and elective surgery. *Br J Anaesth* 2001; 86:789-93
41. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87
42. Marín R, De la Sierra A, Armario P, Campo C, Banegas JR, Gorostidi M. Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la lucha contra la Hipertensión Arterial (SAH-LELHA). Guía sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en España 2005. *Med Clin (Barc)* 2005; 125:24- 34.
43. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr, et al. The Seven Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72
44. Charlson ME, McKenzie, Gold JP, Ales KL, Topkins M, ShiresGT. Preoperative Characteristics predicting Intraoperative Hypotension and Hypertension Among Hypertensives and Diabetics Undergoin Noncardiac Surgery. *Ann Surg* 1990; 212: 66-81
45. Charlson ME, MacKenzie CR, Gold JP, et al. Intraoperative blood pressure. What patterns identify patients at risk for postoperative complications. *Ann Surg* 1990; 212: 567-80
46. Forrest JB, Rehder K, Cahalan MK, Goldsmith CH. Multicenter study of general anesthesia. III- Predictors of severe postoperative adverse outcomes. *Anesthesiology* 1992; 76:3-15
47. Kannel WB. Blood presure as a cardicovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275(20): 1571-6

48. Christensen KN, Jensen JK, Sogaard I. Blood pressure response to administration of local anesthetic with noradrenaline in craniotomies. *Acta Neurochir* 1980; 51(3-4):157-60
49. Fieschi C, Agnoli A, Battistini N, Bozzao L, Prencipe M. Derangement of regional cerebral blood flow and of its regulatory mechanisms in acute cerebrovascular lesions. *Neurology* 1968; 18(12):1166-79
50. Waga S, Shimosaka S, Sakakura M. Intracerebral hemorrhage remote from the site of the initial neurosurgical procedure. *Neurosurgery* 1983; 13(6):662-5
51. Trillo L. Técnica anestésica ideal en el paciente hipertenso. En: Juan Castaño, Jorge Castillo, Fernando Escolano y Xavier Santiveri, editores. *Hipertensión Arterial perioperatoria*. Barcelona: Ergon S.A., 2002; p. 61-70
52. Hernández-Palazón J, Tortosa Serrano JA, García-Palenciano C, Molero Molero E, Burguillos López S, Pérez-Flores D. Respuesta cardiovascular a la intubación traqueal en pacientes con tumor intracraneal. Estudio comparativo entre el urapidilo y la lidocaína. *Rev Esp Anestesiología Reanimación* 2000; 47: 140-50
53. Samson RH. Periprocedural hypertension: Current concepts in management for the vascular surgeon. *Vascular Endovascular Surg* 2004; 38: 361-6
54. Maze M, Scarfini C, Cavaliere F. New agents for sedation in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2001; 17:881-897
55. Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of α_2 -adrenergic agonists. *Anesthesiology* 2000; 93:1345-1349
56. Hodgson PS, Liu SS. New developments in spinal anesthesia. *Anesthesiology Clin North America* 2000; 18:235-249
57. Berridge CW, Waterhouse BD. The locus coeruleus-noradrenergic system: Modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Res Rev* 2003; 42:33-84
58. Nelson L, Maze M. Neural substrates for behavior: Consciousness, in Evers A, Maze M (eds): *Anesthetic Pharmacology*. Burlington, Elsevier, 2004, pp 227-243.
59. Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, Arain SR, Ebert TJ. Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg* 2000; 90:699-705
60. Arain SR, Ruehlw RM, Uhrich TD, Ebert TJ. The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. *Anesth Analg* 2004; 98:153-158
61. Eisenach JC. α_2 agonists and analgesia. *Exp Opin Invest Drugs* 1994; 3:1005-1010
62. Bloor BC, Ward DS, Belleville JP, Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans: Part II— Hemodynamic changes. *Anesthesiology* 1991; 77:1134-1142
63. Talke P, Chen R, Thomas B, Aggarwall A, Gottlieb A, Thorborg P, Heard S, Cheung A, Son SL, Kallio A. The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery. *Anesth Analg* 2000; 90:834-839
64. Venn RM, Hell J, Grounds RM. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Crit Care* 2000; 4:302-308

65. Karlsson BR, Forsman M, Roald OK, et al. Effect of dexmedetomidine, a selective and potent α_2 -agonist, on cerebral blood flow and oxygen consumption during halothane anesthesia in dogs. *Anesth Analg* 1991; 71:125–129
66. Fale A, Kirsch JR, McPherson RW. α_2 -Adrenergic agonist effects on normocapnic and hypercapnic cerebral blood flow in the dog are anesthetic dependent. *Anesth Analg* 1994; 79:892–898
67. McPherson RW, Koehler RC, Traystman RJ. Hypoxia, α_2 adrenergic, and nitric oxide-dependent interactions on canine cerebral blood flow. *Am J Physiol* 1994; 226[Suppl 2]:H476–H482
68. Sturaitis MK, Lopez D, Munoz L, Toleikis SC, Tuman KJ. Effect of dexmedetomidine on brain tissue oxygenation (PtiO₂) in patients undergoing cerebrovascular surgery. *Anesth Analg* 2004; 98:S139
69. Ulrich K, Kuschinsky W. In vivo effects of α -adrenoreceptor agonists and antagonists on pial veins of cats. *Stroke* 2005; 16:880–884
70. Farber N, Poterack K, Schmelling W. Dexmedetomidine and halothane produce similar alterations in electroencephalographic and electromyographic activity in cats. *Brain Res* 1997; 774:131–141
71. Sturaitis MK, Ford EW, Palac SM, Smith MC, Tuman KJ. Effect of dexmedetomidine on operative conditions and electrocorticographic responses during asleep craniotomy for seizure focus resection. *Epilepsia* 2003; 44(S9):331
72. Gateia P, Staplefeldt C, Talke P: Effect of dexmedetomidine on eleptiform discharges in adults with medically refractory epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45(S7):60
73. Bai-Han Li, Lohmann JS, Schuler H, et al. Preservation of the cortical somatosensory-evoked potential during dexmedetomidine infusion in rats. *Anesth Analg* 2003; 96:1155–1160
74. Thornton C, Lucas MA, Newton DE, Dore CJ, Jones RM. Effects of dexmedetomidine on isoflurane requirements in healthy volunteers: Part 2—Auditory and somatosensory evoked potentials. *Br J Anaesth* 1999; 83:381–386
75. Kuhmonen J, Pokorny J, Miettinen R, Haapalinna A, Jolkkonen J, Riekkinen P, Sivenius J. Neuroprotective effects of dexmedetomidine in the gerbil hippocampus after transient global ischemia. *Anesthesiology* 1997; 87:371–377
76. Hoffman WE, Kochs E, Werner C, Thomas C, Albrecht RF. Dexmedetomidine improves neurologic outcome from incomplete ischemia in the rat: Reversal by the α_2 -adrenergic antagonist atipamezole. *Anesthesiology* 1991; 75:328–332
77. Engelhard K, Werner C, Kaspar S, et al.: The effect of the α_2 agonist dexmedetomidine and the N-methyl-d-aspartate antagonist S⁺-ketamine on the expression of apoptosis-regulating proteins after incomplete cerebral ischemia and reperfusion in rats. *Anesth Analg* 2003; 96:524–531
78. Kross R, Ferri E, Leung D, Pratila M, Broad C, Veronesi M, Melendez J. A comparative study between a calcium channel blocker (nicardipine) and combined α - β -blocker (labetalol) for the control of emergence hypertension during craniotomy for tumor surgery. *Anesth Analg* 2000;91:904–9
79. Haas C, LeBlac J. Acute postoperative hypertension: a review of therapeutic options. *Am J Health-Syst Pharm* 2004;61: 1661–73

80. Akopov S, Simonian N, Kazarian A. Effects of nifedipine and nicardipine on regional cerebral blood flow distribution in patients with arterial hypertension. *Methods Find Exp Clin Pharmac* 1996;18:685–92
81. Puchstein C. Treatment of hypertensive crises in neurosurgery. *Ann Fr Anesth Reanim* 1989;8:598–602
82. Olsen K, Pedersen C, Madsen J, Ravn L, Schifter S. Vasoactive modulators during and after craniotomy: relation to postoperative hypertension. *J Neurosurg Anesth* 2002;14:171–9
83. Talke P, Chen R, Thomas B, Aggarwal A, Gottlieb A, Thorborg P, Heard S, Cheung A, Son, SL, Kallio A. The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery. *Anesth Analg* 2000;90:834–9
84. Bekker A, Basile J, Gold M, Riles T, Adelman M, Cuff G, Mathew J, Goldberg J. Dexmedetomidine for awake carotid endarterectomy: efficacy, hemodynamic profile, and side effects. *J Neurosurg Anesth* 2004;16:126–35
85. Sturaitis M, Kroin J, Swamidoss C, Moric M. Effects of intraoperative dexmedetomidine infusion on hemodynamic stability during brain tumor resection. *Anesthesiology* 2002;98:A–310
86. Bekker A, Sturaitis M. Dexmedetomidine for neurosurgical surgery. *Operative Neurosurg* 2005;57:1–10