



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA  
"MANUEL VELASCO SUÁREZ"**

**ESTABILIDAD HEMODINAMICA CON DEXMEDETOMIDINA EN PACIENTES  
SOMETIDOS A RESECCIÓN DE TUMOR HIPOFISARIO MEDIANTE ABORDAJE  
TRANSNASAL ENDOSCÓPICO**

TESIS QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE NEUROANESTESIOLOGÍA

**PRESENTA:**

**DRA. STEPHANI DALILA HERES BECERRIL**

ASESOR: DRA. MARÍA ARELI OSORIO SANTIAGO  
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE NEUROANESTESIOLOGÍA  
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA  
"MANUEL VELASCO SUÁREZ"

MÉXICO D.F., AGOSTO DE 2015



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.

## ÍNDICE

<b>Marco Teórico</b>	<b>4</b>
<i>Hipertensión arterial transoperatoria</i>	
<i>Relación entre hipertensión perioperatoria y hemorragia intracraneal en pacientes neuroquirúrgicos</i>	
<i>Dexmedetomidina en neurocirugía</i>	
<i>Farmacología clínica de la dexmedetomidina</i>	
<i>Ansiolisis y sedación</i>	
<i>Analgesia</i>	
<i>Efectos cardiovasculares</i>	
<i>Efectos en la ventilación</i>	
<i>Efectos endocrinos y renales</i>	
<i>Metabolismo y flujo sanguíneo cerebral</i>	
<i>Presión intracraneal</i>	
<i>Efectos sobre el EEG</i>	
<i>Efecto sobre potenciales evocados</i>	
<i>Neuroprotección</i>	
<b>Planteamiento del problema</b>	<b>18</b>
<b>Justificación</b>	<b>18</b>
<b>Pregunta de investigación</b>	<b>18</b>
<b>Hipótesis</b>	<b>19</b>
<b>Objetivo</b>	<b>19</b>

<b>Metodología</b>	<b>20</b>
<i>Variables</i>	
<i>Tamaño de la muestra</i>	
<i>Criterios de selección</i>	
<i>Procedimiento</i>	
<i>Recolección de datos</i>	
<b>Análisis estadístico</b>	<b>25</b>
<b>Resultados</b>	<b>26</b>
<b>Discusión</b>	<b>31</b>
<b>Conclusión</b>	<b>35</b>
<b>Referencias</b>	<b>36</b>

## MARCO TEÓRICO

La técnica anestésica ideal es aquella que permite mantener una adecuada estabilidad hemodinámica intraoperatoria, sin embargo los procedimientos extra e intracraneales, están asociados a variaciones importantes 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 emersión anestésica rápida y predecible que permita una evaluación neurológica temprana del paciente en el período postoperatorio, debe ser equilibrado con el uso de una técnica anestésica que permita la rápida titulación de los fármacos anestésicos durante la cirugía, así como un rápido término de su acción.

La resección transnasal endoscópica de los adenomas hipofisarios provoca grandes variaciones de los parámetros hemodinámicos, que causan hipertensión y taquicardia como resultado de los estímulos nociceptivos intensos durante la luxación-fractura de los cornetes medios, el drilado del esfenoides y la disección selar. Ninguno de los agentes anestésicos utilizados rutinariamente suprime efectivamente esta respuesta hemodinámica indeseable.<sup>1</sup>

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 incrementando las dosis de anestésicos o analgésicos. Asimismo, 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 resección de adenomas hipofisarios mediante abordaje transnasal endoscópico se ha convertido en un procedimiento relativamente corto, y la rápida recuperación de la conciencia en estos pacientes es esencial. En el periodo postoperatorio, el uso de taponamiento nasal obliga a los pacientes a respirar por la boca, poniéndolos en riesgo de obstrucción ventilatoria. Debe evitarse el uso de mascarilla para ventilación con presión positiva considerando el riesgo de neumoencéfalo a tensión, embolismo venoso aéreo y migración bacteriana dentro del espacio subaracnoideo.<sup>2,3</sup> Por lo tanto, es imperativo que los pacientes se encuentren completamente despiertos antes de la extubación.

Dentro de los objetivos principales de la anestesia para cirugía transnasal endoscópica se encuentran el mantenimiento de una hemodinamia estable, la optimización de la oxigenación cerebral, proveer las condiciones que mejoren la exposición quirúrgica y obtener una suave y rápida emersión que facilite la evaluación neurológica temprana.

### **Hipertensión arterial transoperatoria**

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.<sup>4</sup>

Se pueden producir crisis hipertensivas en respuesta a estímulos como laringoscopia, intubación, incisión o manipulación quirúrgica, 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.<sup>5</sup>

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 general como 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 barorreceptor.

Existen estudios epidemiológicos que indican que la hipertensión arterial se asocia a un aumento de morbi-mortalidad durante el período perioperatorio.<sup>6</sup> 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.<sup>7</sup> Además, la hipertensión con frecuencia se acompaña de otros factores de riesgo cardiovascular como la dislipidemia, obesidad, diabetes, etc. y sólo se presenta aislada en un 20% de los casos.

Los trabajos de Charlson y cols.<sup>8</sup> y Goldman y cols.<sup>9</sup> 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.

Las alteraciones de la presión durante la anestesia y la cirugía 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, pueden presentarse áreas de isquemia cerebral. 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.

### ***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,<sup>10</sup> 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).<sup>11</sup> Esto a su vez puede aumentar la presión intracraneal o causar ruptura de la barrera hematoencefálica (BHE) y como resultado edema cerebral. Pueden presentarse sangrado y signos de encefalopatía. 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.

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 postoperatoria secundaria a hipertensión 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 hipertensión arterial posterior a cirugía neurológica, actualmente se reporta una incidencia de 57%.<sup>12</sup> 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.

Waga et al.<sup>13</sup> han observado que una HTA lábil y cambios intraoperatorios en la PA pueden contribuir al desarrollo de hemorragia intracraneal a distancia del el sitio quirúrgico. En un estudio de 4,992 procedimientos intracraneales, informaron que el 16% de los pacientes que desarrollaron hemorragia intracraneal tenían hipertensión arterial mayor de 160 mmHg previo a la hemorragia.

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.

### **Dexmedetomidina en neurocirugía**

La dexmedetomidina es un agonista  $\alpha_2$ -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.<sup>14</sup> Los agonistas  $\alpha_2$  son conocidos por reducir los requerimientos de anestésicos y, debido a las propiedades simpaticolíticas, proporcionar estabilidad hemodinámica durante el período intraoperatorio.<sup>15</sup> Estas características clínicas hacen de



este agente endovenoso un complemento potencialmente atractivo para la neuroanestesia. Sin embargo, cuando un nuevo medicamento se introduce en la práctica neuroanestésica, varios problemas se deben abordar; las principales consideraciones incluyen: la capacidad del 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 adrenorreceptores  $\alpha_2$  son un subgrupo de receptores noradrenérgicos distribuidos ampliamente dentro y fuera del SNC. Los receptores  $\alpha_2$  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  $\alpha_2$  presinápticos reduce la liberación de noradrenalina, y la activación de los receptores  $\alpha_2$  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  $\alpha_2$ -adrenérgicos se encuentran postsinápticos en el asta dorsal, y su estimulación inhibe la transmisión de la señal nociceptiva.<sup>16</sup> En la periferia, los receptores  $\alpha_2$  se encuentran en el músculo liso vascular, en el que su activación resulta en vasoconstricción.

Los fármacos que estimulan los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos producen una variedad de efectos fisiológicos. En comparación con la clonidina, la dexmedetomidina es un agonista más específico y selectivo del receptor  $\alpha_2$ -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 adrenorreceptores  $\alpha_2$  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.<sup>17</sup> La sedación producida por los agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos, a diferencia de la producida por los sedantes tradicionales, tales como las benzodiazepinas y el propofol, no depende de la activación del sistema de ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA). Además, el sitio primario de acción sedante de los  $\alpha_2$ -agonistas no parece ser la corteza cerebral, como sería el caso con fármacos GABA-miméticos.<sup>18</sup>

Quizás debido a un sitio de acción no cortical, los agonistas  $\alpha_2$  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 estimulación, y luego volver a dormir cuando no es estimulado.

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 estudios en voluntarios sanos, que indican que la integridad cognitiva está bien conservada en los pacientes que recibieron dexmedetomidina.<sup>19</sup>

### ***Analgesia***

Los agonistas  $\alpha_2$  han sido reconocidos por tener efectos analgésicos significativos. Se ha demostrado que la dexmedetomidina reduce consistentemente las necesidades de opioides en 30 a 50%.<sup>20</sup> El potencial analgésico de los  $\alpha_2$ -agonistas, sin embargo, no se aproxima a la potencia de los opioides. Empero, en ciertos tipos de dolor en el que el alivio opioide es subóptimo, tales como en el dolor neuropático, los  $\alpha_2$ -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  $\alpha_2$  parece acentuar los efectos analgésicos de los opioides en la atenuación de la transmisión de señales nociceptivas a los centros cerebrales.<sup>21</sup>

### ***Efectos cardiovasculares***

Los efectos hemodinámicos de la dexmedetomidina son resultado de mecanismos periféricos y centrales. Los receptores  $\alpha_{2B}$  situados en el músculo liso vascular median la vasoconstricción. La respuesta inicial a la infusión rápida de dexmedetomidina puede ser una hipertensión transitoria.<sup>22</sup> En el SNC, la activación de los receptores  $\alpha_2$  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 adrenerreceptor  $\alpha_2$  es una reducción significativa en las catecolaminas circulantes, una modesta reducción de la presión arterial, y una discreta reducción en la frecuencia cardíaca.<sup>23</sup> 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  $\beta$ -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  $\alpha_2$ -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  $\alpha$ 2-agonistas tienen mínimos efectos sobre la ventilación. 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.<sup>24</sup> También se demostró en pacientes sedados con dexmedetomidina una falta de depresión respiratoria, según lo medido por oximetría de pulso y la PaCO<sub>2</sub>, la cual 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  $\alpha$ 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. La administración de dexmedetomidina por más de 7 días 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 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.

### ***Metabolismo y flujo sanguíneo cerebral***

Los receptores adrenérgicos  $\alpha$ 2 se encuentran ampliamente distribuidos dentro de la vasculatura cerebral. La estimulación de los receptores  $\alpha$ 2 ha demostrado producir vasoconstricción en vasos cerebrales. Por otra parte, se sugiere que los  $\alpha$ 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  $\alpha 2$ -agonistas puede disminuir el flujo sanguíneo cerebral (FSC) directamente a través de constricción  $\alpha 2$  mediada del músculo liso vascular e indirectamente a través de los efectos sobre las vías neuronales intrínsecas que modulan efectos vasculares.

Sin embargo, Karlsson et al.<sup>25</sup> documentaron que 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de dexmedetomidina causaron una reducción en el FSC (40-45%) en los perros anestesiados con halotano e isoflurano, respectivamente. Esta marcada disminución en el FSC no fue acompañado por una disminución proporcional en la tasa de consumo metabólico cerebral de oxígeno ( $\text{CMRO}_2$ ).

Fale et al.<sup>26</sup> 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.<sup>27</sup> 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  $\text{O}_2$  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  $\text{CMRO}_2$ . Además, la reducción en el FSC por la dexmedetomidina es independiente de la síntesis de óxido nítrico.

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. 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 a base de dexmedetomidina. Por lo tanto, los  $\alpha$ 2-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 vasoespasmo cerebral, y el bloqueo de este efecto adrenérgico puede ser protectora.<sup>28</sup>

A pesar de que los estudios demuestran efectos neuroprotectores de la dexmedetomidina en modelos de lesión cerebral isquémica, los estudios en animales, sin embargo, han expresado su preocupación de que la dexmedetomidina puede reducir el FSC sin disminuir CMRO<sub>2</sub>, lo que podría limitar la oxigenación cerebral adecuada del tejido cerebral en riesgo de lesión isquémica. El efecto de la administración dexmedetomidina sobre el CMRO<sub>2</sub> no se ha investigado en los seres humanos. Sin embargo, Sturaitis et al.<sup>28</sup> 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 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  $\alpha$ 2-agonistas son vasoconstrictores potentes más en la vasculatura venosa que en el lado arteriolar de la vasculatura cerebral.<sup>29</sup> Debido a que el compartimento venoso comprende la mayor parte del volumen sanguíneo cerebral, los  $\alpha$ 2-agonistas podrían,

presumiblemente disminuir la PIC sin aumentar en gran medida la resistencia cerebrovascular arteriolar. Los ensayos clínicos sobre el efecto de los  $\alpha$ 2-agonistas sobre la PIC en pacientes con trauma craneoencefálico, sin embargo, no han reflejado estas observaciones.

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. En el único estudio en humanos, Talke et al.<sup>30</sup> 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 convulsiones e isquemia perioperatoria deben tener efectos mínimos sobre el electroencefalograma (EEG). Los  $\alpha$ 2-agonistas atenúan las fracciones  $\alpha$  y  $\beta$  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  $\alpha$ 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  $\theta$  y bandas  $\delta$ , 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  $\alpha$ 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  $\mu$ g/kg) y el halotano (1-2%) produjeron cambios en el EEG cuantitativamente similares en los gatos crónicamente intervenidos.<sup>31</sup> 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 µg/kg/h produjo cambios en el EEG que corresponden a un índice bispectral 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 del EEG procesado pueden ser inadecuados para evaluar la profundidad de la anestesia en presencia de α2-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 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.<sup>32</sup> Por el contrario, en pacientes sometidos a monitoreo EEG despierto, la actividad epileptiforme no parece 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.<sup>33</sup>

### ***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 de los potenciales evocados somatosensoriales a concentraciones clínicas y supraclínicas de dexmedetomidina.<sup>34</sup> Un estudio en humanos



voluntarios demostró que, en contraste con la mayoría de los anestésicos, la dexmedetomidina no disminuye las respuestas corticales.<sup>35</sup> 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.,<sup>28</sup> la administración intraoperatoria 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 menos retardadas y una menor disminución en la amplitud. Por lo tanto, la dexmedetomidina permite la monitorización neurofisiológica consistente y confiable 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.<sup>36</sup> Por lo tanto, el tratamiento con agentes que reducen la liberación de norepinefrina en el cerebro (por ejemplo,  $\alpha$ 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.<sup>37</sup> El mecanismo exacto del efecto neuroprotector de los agonistas  $\alpha$ 2, sin embargo, no está claro. Engelhard et al.<sup>38</sup> 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.

Varios estudios demuestran que los agonistas  $\alpha$ 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. 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. Tanto la clonidina y como la dexmedetomidina protegen contra la lesión excitotóxica para el cerebro en desarrollo.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

A pesar de brindar un manejo neuroanestésico actualizado, la estabilidad hemodinámica puede ser un reto, especialmente en los pacientes sometidos a resección TNE de tumores hipofisarios, esto debido a los estímulos nociceptivos generados durante diferentes etapas de la disección y a la respuesta simpática secundaria generada por dicha estimulación.

## **JUSTIFICACIÓN**

La dexmedetomidina es un agonista alfa 2 adrenérgico de actividad simpaticolítica y antinociceptiva que ofrece sedoanalgesia, ansiolisis 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. Inclusive 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 resección de tumor hipofisario mediante abordaje transnasal endoscópico.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existen diferencias en la respuesta hemodinámica de aquellos pacientes sometidos a resección de tumor hipofisario mediante abordaje transnasal endoscópico que reciben dexmedetomidina en perfusión continua durante el transoperatorio al compararse con pacientes que reciben placebo (grupo control)?

## **HIPÓTESIS**

Los pacientes sometidos a resección transnasal endoscópica de tumor hipofisario manejados con dexmedetomidina tienen mejor estabilidad hemodinámica.

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

## **OBJETIVO**

### **Objetivo principal**

Analizar el comportamiento hemodinámico transoperatorio con dexmedetomidina de los pacientes a los que se efectuará resección de tumor hipofisario mediante abordaje transnasal endoscópico .

### **Objetivos secundarios**

- a. Evaluar si existe una disminución en el consumo de medicamento analgésicos (opioide) con la adición de dexmedetomidina.
- b. Comparar si existe una disminución en el consumo de anestésico hipnótico con la adición de dexmedetomidina.
- c. Observar las condiciones del campo quirúrgico de los pacientes a los cuales se les administra dexmedetomidina.

## **METODOLOGÍA**

**Diseño del estudio:** Ensayo clínico controlado

**Población:** Pacientes quirúrgicos del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez sometidos a resección de tumor hipofisiario mediante abordaje transnasal endoscópico.

**Muestra:** Consecutiva para pacientes sometidos a abordaje transnasal endoscópico para resección de tumor hipofisiario en el Servicio de Neurocirugía en el periodo de tiempo comprendido de julio a diciembre del 2015.

### **Variables**

#### ***Variable independiente***

##### **Dexmedetomidina**

Tipo: Nominal Dicotómica

Unidad: Con / Sin

Definición operativa: Manejo transoperatorio de los pacientes sometidos a resección de tumor hipofisiario mediante abordaje TNE 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 cardíaca**

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.

## **Propofol**

Tipo: Numérica discreta

Unidad: Miligramos

Definición operativa: Cantidad de miligramos empleados durante el transoperatorio de los pacientes sometidos a craneotomía

## **Tamaño de la muestra**

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

Donde:

$$\alpha = 0.05$$

$$\text{potencia} = 0.90$$

$$M1 = 112.9$$

$$M2 = 95.7$$

$$S1 = 11.5$$

$$S2 = 3.2$$

$$n1 = 9$$

$$n2 = 9$$

$$N = 18$$

$$n_c = n_e = \frac{2 * S^2}{D^2} * \left( Z_{\alpha/2} * Z_{\beta} \right)^2$$

Por lo tanto obtenemos una N de 18 para obtener una potencia del 90%. Se incluirán 10 sujetos en el grupo control y 10 en el grupo con dexmedetomidina, teniendo un total de 20 sujetos para el estudio ajustando el tamaño de la muestra de acuerdo a las pérdidas.

## **Criterios de selección**

### **Criterios de inclusión:**

- Diagnóstico de tumor hipofisario
- Cirugía electiva de resección mediante abordaje transnasal endoscópico
- Ambos géneros.
- Edad de 18 a 75 años.

### **Criterios de exclusión**

- Reacción alérgica a cualquiera de los medicamentos utilizados en el estudio.
- Frecuencia cardíaca basal <50 lpm.
- Bloqueo cardíaco avanzado o cardiopatía de cualquier tipo.
- Uso de beta bloqueadores.
- Pacientes que no acepten participar en el estudio.

### **Criterios de eliminación**

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

## **Procedimiento**

Se incluyeron en el estudio 40 pacientes programados para cirugía electiva de resección de tumor hipofisario mediante abordaje TNE. Los pacientes fueron asignados al azar a uno de los dos grupos basado en números generados aleatoriamente por computadora. Los pacientes asignados al grupo con dexmedetomidina (grupo D) recibieron dexmedetomidina (n = 20); mientras que los pacientes asignados al grupo control (grupo P) recibieron un volumen equivalente de solución salina 0.9% como placebo (n = 20).

A su ingreso a quirófano, los pacientes fueron monitorizados rutinariamente con electrocardiograma, oximetría de pulso, pletismografía y presión arterial no invasiva, para

realizar un registro basal de saturación de oxígeno (SpO<sub>2</sub>), presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD) y presión arterial media (PAM). Los pacientes recibieron 3 ml/kg de solución salina IV como carga hídrica, previo a la inducción.

El fármaco de estudio, dexmedetomidina, (100 mcg diluidos en solución salina 0.9% en un volumen de 20 ml) y el placebo (solución salina 0.9% en un volumen de 20 ml) fue preparado por un anestesiólogo que no estuvo involucrado en ninguna etapa del estudio, así mismo el anestesiólogo encargado de llevar el registro de los parámetros no estaba al tanto del tipo de infusión que recibió cada paciente.

La infusión placebo (solución salina 0.9%) fue titulada como si fuera dexmedetomidina en una concentración de 5 mcg/ml.

La perfusión se inició al momento de la inducción anestésica a una velocidad de perfusión de 0.5 mcg/kg/hr, y se continuó hasta 10 minutos antes del término de la cirugía.

Los pacientes de ambos grupos fueron sometidos a una anestesia estandarizada que comprendió: inducción con propofol (1.2 mg/kg); analgesia con fentanil (4 mcg/kg); relajación muscular con rocuronio (0.6 mg/kg). Los parámetros ventilatorios se ajustaron para mantener una concentración de CO<sub>2</sub> espirado (EtCO<sub>2</sub>) entre 30 y 33 mmHg.

Manejo Hemodinámico. Los eventos hemodinámicos que requirieron tratamiento se definen como:

- (1) Hipotensión: PAS <90 mmHg
- (2) Hipertensión: PAS >130 mmHg
- (3) Bradicardia: <50 lpm
- (4) Taquicardia: >90 lpm

Durante la cirugía, ante un aumento en la FC o en la PAM >20% sobre el valor basal se permitió al anestesiólogo ajustar la concentración de propofol o modificar la velocidad de perfusión de fentanil a fin de mantener los parámetros hemodinámicos establecidos. Si a pesar de estas medidas la hipertensión persistió, se utilizó nimodipino como antihipertensivo en dosis de 200 mcg IV en bolo.

En caso de presentarse hipotensión, de igual forma se permitió ajustar las concentraciones plasmáticas tanto de propofol como de fentanil y si a pesar de estas medidas la hipotensión persistió, se empleó efedrina en dosis de 10 mg IV en bolo.



El número total de intervenciones requeridas cuando las variables hemodinámicas estuvieron fuera de los límites predeterminados fueron registradas para cada paciente.

Todos los pacientes recibieron ondansetrón 8 mg IV. Los pacientes fueron extubados en la sala de operaciones y egresados a la unidad de cuidados postanestésicos (UCPA).

### **Recolección de datos**

Se llevó a cabo un registro de las variables hemodinámicas (PAS, PAD, PAM, FC), desde el ingreso del paciente al quirófano y hasta su egreso, cada 5 min. Haciendo hincapié en los siguientes eventos anestésico-quirúrgicos: (1) Parámetros basales, (2) antes y (3) después de la intubación, (4) durante la disección esfenoidal, (5) durante la disección selar, (6) al cese de la perfusión e (7) inmediatamente posterior a la extubación.

La dosis total intraoperatoria de fentanil y propofol, así como el uso de nimodipino y efedrina (frecuencia y dosis), el balance hídrico, total de ingresos, sangrado y el gasto urinario se registraron para cada paciente.

La calidad del campo quirúrgico en términos de sangrado y exposición fue evaluada por el neurocirujano en los mismos eventos predeterminados, utilizando una escala de 4 puntos, donde: 0 indica condición quirúrgica excelente, 1 sangrado moderado, 2 sangrado abundante que afecta la adecuada visión del campo quirúrgico y 3 imposibilidad de realizar cualquier maniobra quirúrgica.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Para el análisis estadístico un asesor metodológico utilizó el programa computacional estadístico SPSS 20.

Se analizaron medidas descriptivas y de tendencia central, que incluyen la media, intervalo de confianza 95% para la media y mediana, así como de dispersión como la varianza, desviación estándar, asimetría y curtosis, para datos demográficos como edad, género, etc. Así como también para cada una de las variables.

Se aplicó la prueba t de Student para muestras independientes para comparar entre los dos grupos, los valores de la presión arterial sistólica, presión arterial media, frecuencia cardiaca y sus coeficientes de variación.

Se evaluó la estabilidad hemodinámica utilizando el coeficiente de variación (CV) para comparar la variabilidad (inestabilidad) de la presión arterial sistólica y la frecuencia cardiaca. El CV es la relación de la desviación estándar de la media, de la media, una medición 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.

## RESULTADOS

Se obtuvo una muestra de 40 pacientes, los cuales fueron asignados aleatoriamente en cualquiera de los dos grupos: grupo D (n=20) y grupo P (n=20). Dos pacientes fueron eliminados del análisis: un paciente del grupo D por presentar hipotensión refractaria al manejo hídrico que requirió uso de vasopresores, y un paciente del grupo P por presentar en el transoperatorio hemorragia subaracnoidea secundaria a ruptura aneurismática que ameritó cambio de la técnica quirúrgica para tratamiento del aneurisma mediante craneotomía. Por lo tanto, los resultados finales incluyen los registros de 38 pacientes con 19 pacientes en cada uno de los grupos D y P.

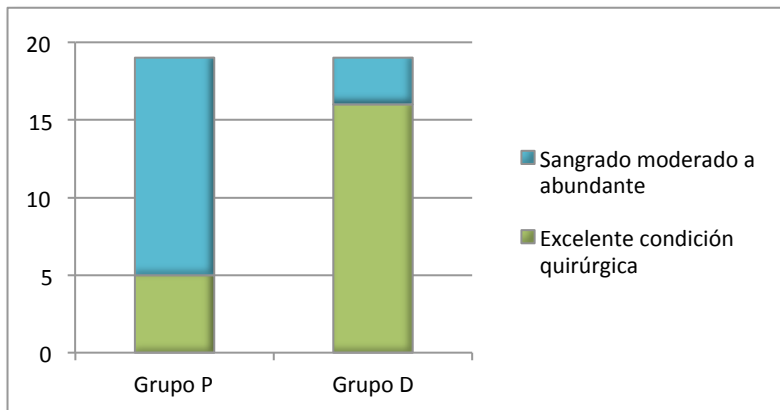
**Tabla 1. Información demográfica**

	Grupo P (n = 19)		Grupo D (n = 19)		P
	Media	DE	Media	DE	
Edad (años)	47.7	14.8	41.5	17.4	0.14
Peso (kg)	72.7	12.2	74.5	10.9	0.78
Género					0.30
Femenino	10	52.6%	7	36.8%	
Masculino	9	47.4%	12	63.2%	
	No.	Porcentaje	No.	Porcentaje	P
Clasificación ASA					0.39
ASA I	6	31.5%	3	15.8	
ASA II	9	47.3%	10	52.7	
ASA III	4	21.2%	6	31.5	
Antecedente de HTA	4	21.2%	5	26.4%	0.77
Patología hipofisaria (n)					0.84
ADH no funcionante	14	73.6%	15	79.0%	
ADH secretor de GH	4	21.2%	2	10.6%	
ADH secretor de ACTH	1	5.2%	1	5.2%	
ADH secretor de prolactina	0	0%	1	5.2%	
Condiciones quirúrgicas					0.06
Excelente condicion quirúrgica (n)	5	26.4%	16	84.2%	
Sangrado moderado a abundante (n)	14	73.6%	3	15.8%	
	Media	DE	Media	DE	P
Duración de la cirugía (min)	188	34.2	205	38.2	0.19
Balance hídrico					
Sangrado (ml)	381	109	319	94.5	0.09
Ingresos totales (ml)	1291	323	1475	445	0.13
Gasto urinario (ml)	561	287	668	363	0.47

ACTH, hormona adrenocorticotropa; ADH, adenoma hipofisario; GH, hormona de crecimiento; HTA hipertensión arterial

Los registros demográficos de los pacientes fueron comparables (Tabla 1). La gran mayoría de los pacientes sometidos a cirugía transnasal endoscópica para resección de tumores hipofisarios presentan adenoma hipofisario no funcional y la incidencia fue similar entre los grupos. La duración de la cirugía fue comparable entre ambos grupos. En cuanto al balance hídrico, es decir sangrado transoperatorio, ingresos totales y gasto urinario, no existió diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (Tabla 1).

Se observó una tendencia a mantener excelentes condiciones quirúrgicas en los pacientes del grupo D comparado con los del grupo P (84.2% y 26.4% respectivamente) (Tabla 1) a pesar de no tener una diferencia estadísticamente significativa (Gráfica 1).



**Gráfica 1. Condiciones quirúrgicas**

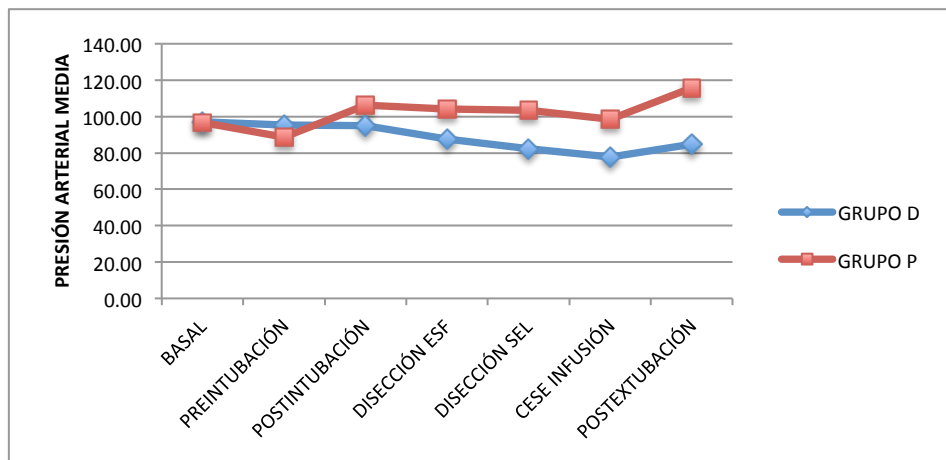
En lo referente al uso de medicamentos, el consumo total de propofol fue menor en el grupo D (2.9 mg/kg) comparado con el grupo P (3.7 mg/kg), obteniendo una diferencia estadísticamente significativa. Asimismo, el consumo total de fentanil durante el transanestésico fue significativamente menor en el grupo D comparado con el grupo P (4.2 y 6.8 mcg/kg respectivamente; Tabla 2).

Hubo un mayor requerimiento de efedrina en los pacientes del grupo D, sin que éste alcanzara un nivel estadísticamente significativo. El requerimiento de antihipertensivo (nimodipino) fue de 15.7% (3 de 19 pacientes) en el grupo P comparado con 0% (ninguno de los pacientes) en el grupo D (Tabla 2).

**Tabla 2. Uso de medicamentos**

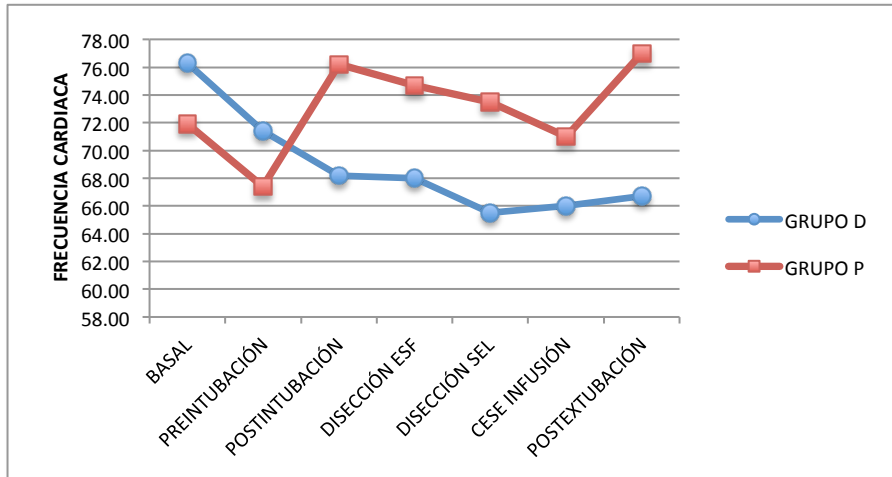
	Grupo P (n = 19)		Grupo D (n = 19)		P
	Media	DE	Media	DE	
Propofol (mg/kg)	3.7	1.2	2.9	0.7	0.000
Fentanil (mcg/kg)	6.8	1.5	4.2	0.9	0.000
	No.	Porcentaje	No.	Porcentaje	P
Uso de efedrina (n)	6	31.5%	9	47.3%	0.18
Uso de nimodipino (n)	3	15.7%	0	0%	0.000

La PAM basal fue comparable entre ambos grupos. Sin embargo, se encontró que la PAM fue significativamente mayor en el grupo P comparado con el grupo D posterior a la intubación, durante la disección esfenoidal y selar, al cese de la perfusión y en la extubación ( $P < 0.01$ ; Gráfica 2).



**Gráfica 2. Comparación de la presión arterial media**

Además, la FC basal fue comparable entre los dos grupos. Similar a los cambios en la PAM, también se encontró un aumento significativo en la FC en los pacientes del grupo P; comparado con aquellos del grupo D en todos los eventos desde la intubación hasta la extubación ( $P < 0.01$ ), excepto al cese de la perfusión (Gráfica 3).



**Gráfica 3. Comparación de la frecuencia cardíaca**

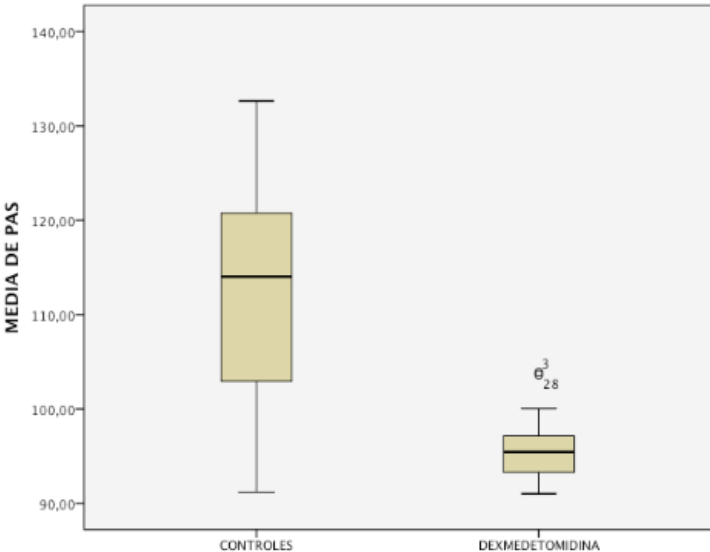
Para evaluar la estabilidad hemodinámica se utilizó el CV tanto de la presión arterial sistólica como de la frecuencia cardíaca, sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos ( $P = 0.26$  para la PAS y  $P = 0.4$  para la FC; Tabla 3). Sin embargo, se observó que la media transoperatoria de la presión arterial sistólica en grupo P fue mayor que en el grupo D (112.9 y 95.5 mmHg respectivamente) y analizando estos resultados se encuentra que esta diferencia es estadísticamente significativa ( $P = 0.000$ ; Gráfica 4).

**Tabla 3. Coeficiente de variación para la PAS y la FC**

	Grupo P (n = 19)		Grupo D (n = 19)		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	0.40
Positivo	12.5%	2.7	13.0%	2.7	0.67
Negativo	7.3%	1.8	8.0%	1.2	0.22
Media transoperatoria					
PAS (mmHg)	112.9	11.5	95.5	3.2	0.000
FC (lpm)	76.3	11.3	68.4	7.3	0.002

CV, Coeficiente de variación; FC, frecuencia cardíaca; PAS, presión arterial sistólica

**Gráfica 4. Gráfico de caja de la distribución de la media transoperatoria de la PAS**



## DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio prospectivo, aleatorizado, controlado con placebo mostraron que la perfusión de dexmedetomidina durante la resección transnasal endoscópica de tumores hipofisarios ayuda a mantener los parámetros hemodinámicos (PAM, FC) durante el transoperatorio. Asimismo, los resultados de este estudio demostraron que el uso de dexmedetomidina como un anestésico adyuvante reduce los requerimientos anestésicos tanto hipnóticos como opioides.

De acuerdo con estudios previos<sup>39-41</sup> es recomendable un bolo inicial de 1 mcg/kg IV durante 10 minutos sin que se observen efectos adversos a estas dosis, sin embargo en este estudio se decidió omitir dicha dosis para evitar la hipertensión concomitante asociada ésta. Se recomienda mantener una infusión de mantenimiento de 0.2 a 0.7 mcg/kg/hr. La dexmedetomidina muestra una cinética lineal en este rango de dosis cuando se administra vía intravenosa por más de 24 hrs.<sup>42</sup>

Sturaitis et al<sup>43</sup> reportaron que la administración intraoperatoria de dexmedetomidina (0.3 a 0.8 mcg/kg/hr) ofrece gran estabilidad hemodinámica durante la resección de tumores cerebrales. En un meta-análisis, Tan y Ho<sup>44</sup> observaron que la incidencia de bradicardia que requiere tratamiento aumentó en los estudios en los cuales se utilizan ambas dosis, tanto de bolo como de mantenimiento por arriba de 0.7 mcg/kg/hr. Sobre la base de esta literatura publicada, se prefirió para este estudio una dosis de mantenimiento de 0.5 mcg/kg/hr.

El manejo anestésico de la resección de tumores hipofisarios mediante abordaje TNE es exigente debido a las alteraciones hemodinámicas asociadas al procedimiento *per se*; particularmente durante las diferentes etapas del abordaje quirúrgico hacia el tumor, como la disección esfenooidal y selar. Mantener los parámetros hemodinámicos que proporcionen un flujo sanguíneo cerebral (FSC) óptimo; manipulando la PAM y la PIC es un reto para el neuroanestesiólogo. Por consiguiente, durante la resección de tumores hipofisarios mediante abordaje TNE, el anestesiólogo debe mantener el delicado balance entre proporcionar las condiciones quirúrgicas óptimas (p. ej. disminuir el sangrado, y el edema en el campo), mediante la abolición de las respuestas hemodinámicas y al mismo tiempo mantener un FSC adecuado. El aumento en la profundidad anestésica y/o la adición de analgesia suplementaria para mantener los parámetros hemodinámicos (PAM,



FC) dentro de un rango aceptable invariablemente conducirá a un descenso en la PAM (y por consiguiente en el FSC); y además compromete el perfil deseable de la recuperación (p. ej. retraso en la emersión y recuperación posterior a la anestesia e incremento en NVPO). En este contexto, la dexmedetomidina ofrece una opción ideal: es capaz de mantener la hemodinamia dentro de parámetros aceptables y al mismo tiempo mejora la recuperación.

La dexmedetomidina es un agonista  $\alpha_2$  altamente selectivo que ha demostrado efectos sedantes, analgésicos y escaso efecto anestésico.<sup>45-47</sup> Los efectos hemodinámicos de la dexmedetomidina son resultado de mecanismos centrales y periféricos. La hipertensión inicial transitoria en respuesta a una rápida infusión de dexmedetomidina es mediada por los receptores  $\alpha_2B$  localizados en el músculo liso vascular.<sup>22,48</sup> En el sistema nervioso central, la activación de los receptores  $\alpha_2$  produce una reducción en la respuesta simpática e incrementa la actividad vagal. Además, la dexmedetomidina puede tener algún mecanismo de acción como bloqueador ganglionar periférico, mejorando aún más el efecto simpaticolítico.<sup>49</sup> El efecto neto de los adrenorreceptores  $\alpha_2$  es: una reducción significativa de las catecolaminas circulantes, una modesta reducción en la presión arterial, y una modesta reducción en la frecuencia cardíaca.<sup>30</sup> Estas acciones pueden explicar los hallazgos en el perfil hemodinámico de los pacientes de este estudio que recibieron dexmedetomidina. Similar a los resultados de Yasemin et al,<sup>50</sup> en el presente estudio, se observó bradicardia en 15.8% de los pacientes, sin embargo no requirió tratamiento.

Uno de los objetivos de este estudio era evaluar las ventajas (o desventajas) de la perfusión de dexmedetomidina en el control de la hemodinamia perioperatoria. 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 específico, 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, así como la comparación de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca 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 cardíaca cuando estas variables hemodinámicas estuvieron fuera del rango específico.

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 la disminución de los requerimientos de opioides intraoperatorios.

Sturaitis, et al<sup>43</sup> reportó que la administración intraoperatoria de dexmedetomidina (0.3 a 0.8 mcg/kg/hr) disminuye el requerimiento de opioide, con menor necesidad de medicación antihipertensiva y puede ofrecer gran estabilidad hemodinámica a la incisión y emersión durante la resección de tumores cerebrales. Yildiz et al<sup>25</sup> concluyen que la administración de una dosis única de dexmedetomidina atenúa la respuesta hemodinámica durante la laringoscopia y reduce los requerimientos de anestésicos y opioides. Además, Tanskanen, et al<sup>51</sup> mostraron que la dexmedetomidina (a una concentración plasmática de 0.4 ng/ml) atenúa la taquicardia en respuesta a la intubación y la hipertensión en respuesta a la extubación en cirugía electiva de tumores supratentoriales. Los resultados de este estudio se corroboran con estos resultados de estudios previos.

En este estudio, se utilizó fentanil para analgesia intraoperatoria debido a los mínimos efectos sobre el FSC, aunque altas dosis de fentanil pueden causar retraso en el despertar y depresión respiratoria. El remifentanil, en contraste, es rápidamente metabolizado y compatible con un rápido despertar.<sup>52</sup> Sin embargo, un cese abrupto de remifentanil puede causar hipertensión durante la emersión y en el periodo posquirúrgico inmediato.<sup>53</sup> La dexmedetomidina ha mostrado disminuir al mínimo la concentración plasmática de los anestésicos intravenosos y el requerimiento de opioides intraoperatorios en un 30 a 50%.<sup>19,20,54</sup> En el presente estudio, se encontró una disminución en los requerimientos de propofol en el grupo D en un 33.3% en comparación con el grupo P. La dexmedetomidina también ha mostrado tener mínimos efectos en la respiración.<sup>24</sup> Por lo tanto, una perfusión de dexmedetomidina permite una menor dosis de fentanil intraoperatorio y una recuperación mucho más rápida. En este estudio, los requerimientos de fentanil se redujeron en un 37% en el grupo D, similar a los resultados de estudios anteriores.

En contraste con los resultados de otras investigaciones similares que muestran que del 50 al 90% de los pacientes neuroquirúrgicos requieren medicamentos antihipertensivos o vasoactivos,<sup>55,56</sup> en el presente estudio ninguno de los pacientes del grupo D requirió medicación antihipertensiva, mientras que en el grupo P 15.7% necesitó nimodipino intraoperatorio.

En este estudio, el grupo D tuvo excelentes condiciones quirúrgicas en comparación con el grupo P, pero no alcanzó un nivel estadísticamente significativo ( $P = 0.062$ ). Yasemin et al<sup>24</sup> reportaron que una perfusión de dexmedetomidina en cirugía supratentorial provee una buena exposición del campo quirúrgico sin ningún efecto adverso.

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.<sup>57</sup> La dexmedetomidina disminuyó los niveles plasmáticos de adrenalina y noradrenalina en el perioperatorio.<sup>30,39</sup> Es razonable suponer que la dexmedetomidina podría atenuar las respuestas hipertensivas asociadas con la estimulación quirúrgica y este estudio piloto corroboró esta afirmación.

Cabe señalar que este estudio presenta algunas limitaciones, por ejemplo, no se optó por una concentración plasmática de dexmedetomidina como objetivo, más bien se seleccionó una velocidad de perfusión constante que podría haber dado lugar a variaciones individuales en los pacientes debido a la diferente capacidad de los individuos para metabolizar la dexmedetomidina.

## **CONCLUSIÓN**

En conclusión, una perfusión continua de dexmedetomidina mejora la estabilidad hemodinámica en pacientes sometidos a resección de tumor hipofisario mediante abordaje transnasal endoscópico, y disminuye los requerimientos anestésico, sin aumentar la incidencia de episodios de hipotensión o bradicardia.

La dexmedetomidina brinda mejores condiciones en la exposición del campo quirúrgico, a pesar de que en este estudio piloto no se encontró diferencia estadística, la diferencia clínica si es importante por lo que se continuará analizando el impacto del uso de dexmedetomidina en estos pacientes. Por esta razón, la dexmedetomidina es un fármaco interesante y prometedor para ser utilizado en neurocirugía, especialmente en abordajes TNE como un anestésico adyuvante.

## REFERENCIAS

1. Ali Z, Prabhakar H, Bithal PK, et al. Bispectral index-guided administration of anesthesia for transsphenoidal resection of pituitary tumors: a comparison of 3 anesthetic techniques. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2009;21:10-15
2. Gadhinglajkar SV, Sreedhar R, Bhattacharya RN. Carotid artery injury during transsphenoidal resection of pituitary tumor. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2003;15:323-326
3. Gómez Amador JL, Martínez Anda JJ, Morales Martínez AH, et al. Management of Complications in Endoscopic Endonasal Surgery for Pituitary Adenomas. *J Neurol Disord.* 2015;3:29
4. 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
5. Charlson ME, McKenzie, Gold JP, Ales KL, Topkins M, ShiresGT. Preoperative Characteristics predicting Intraoperative Hypotension and Hypertension Among Hypertensives and Diabetics Undergo Noncardiac Surgery. *Ann Surg* 1990; 212: 66-81
6. 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
7. Sabaté S, Briones Z, Sierra P, Mazo V, Paluzie G, Campos JM. La hipertensión arterial como factor de riesgo de complicaciones perioperatorias. *Rev Esp Anestesiología Reanimación* 2007; 54
8. 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
9. Goldman L, Caldera DL. Risks of general anesthesia and elective operation in the hypertensive patient. *Anesthesiology* 1979; 50:285-92
10. 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
11. 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

12. Basali A, Mascha EJ, Kalfas I, Schubert A. Relation between perioperative hypertension and intracranial haemorrhage after craniotomy. *Anesthesiology* 2000; 93: 48-54
13. Waga S, Shimosaka S, Sakakura M. Intracerebral hemorrhage remote from the site of the initial neurosurgical procedure. *Neurosurgery* 1983; 13(6):662-5
14. Maze M, Scarfini C, Cavaliere F. New agents for sedation in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2001; 17:881–897
15. Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of  $\alpha$ 2-adrenergic agonists. *Anesthesiology* 2000; 93:1345–1349
16. Hodgson PS, Liu SS. New developments in spinal anesthesia. *Anesthesiol Clin North America* 2000; 18:235–249
17. 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
18. Nelson L, Maze M. Neural substrates for behavior: Consciousness, in Evers A, Maze M (eds): *Anesthetic Pharmacology*. Burlington, Elsevier, 2004, pp 227–243.
19. 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
20. Arain SR, Ruehlow RM, Uhrich TD, Ebert TJ. The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. *Anesth Analg* 2004; 98:153–158
21. Eisenach JC.  $\alpha$ 2 agonists and analgesia. *Exp Opin Invest Drugs* 1994; 3:1005–1010
22. Bloor BC, Ward DS, Belleville JP, Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans: Part II—Hemodynamic changes. *Anesthesiology* 1991; 77:1134–1142
23. Keniya VM, Ladi S, Naphade R. Dexmedetomidine attenuates sympathoadrenal response to tracheal intubation and reduces perioperative anaesthetic requirement. *Indian J Anaesth*. 2011;55: 352–357.
24. Venn RM, Hell J, Grounds RM. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Crit Care* 2000; 4:302–308

25. Karlsson BR, Forsman M, Roald OK, et al. Effect of dexmedetomidine, a selective and potent  $\alpha_2$ -agonist, on cerebral blood flow and oxygen consumption during halothane anesthesia in dogs. *Anesth Analg* 1991c; 71:125–129
26. Fale A, Kirsch JR, McPherson RW.  $\alpha_2$ -Adrenergic agonist effects on normocapnic and hypercapnic cerebral blood flow in the dog are anesthetic dependent. *Anesth Analg* 1994; 79:892–898
27. McPherson RW, Koehler RC, Traystman RJ. Hypoxia,  $\alpha_2$  adrenergic, and nitric oxide-dependent interactions on canine cerebral blood flow. *Am J Physiol* 1994; 226[Suppl 2]:H476–H482
28. Sturaitis MK, Lopez D, Munoz L, Toleikis SC, Tuman KJ. Effect of dexmedetomidine on brain tissue oxygenation (PtiO<sub>2</sub>) in patients undergoing cerebrovascular surgery. *Anesth Analg* 2004; 98:S139
29. Ulrich K, Kuschinsky W. In vivo effects of  $\alpha$ -adrenoreceptor agonists and antagonists on pial veins of cats. *Stroke* 2005; 16:880–884
30. 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
31. 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
32. 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
33. Gateia P, Staplefeldt C, Talke P: Effect of dexmedetomidine on eleptiform discharges in adults with medically refractory epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45(S7):60
34. 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
35. 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
36. 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

37. Hoffman WE, Kochs E, Werner C, Thomas C, Albrecht RF. Dexmedetomidine improves neurologic outcome from incomplete ischemia in the rat: Reversal by the  $\alpha$  2-adrenergic antagonist atipamezole. *Anesthesiology* 1991; 75:328–332
38. Engelhard K, Werner C, Kaspar S, et al.: The effect of the  $\alpha$ 2 agonist dexmedetomidine and the N-methyl-d-aspartate antagonist S<sup>+</sup>-ketamine on the expression of apoptosis-regulating proteins after incomplete cerebral ischemia and reperfusion in rats. *Anesth Analg* 2003; 96:524–531
39. Bekker A, Sturaitis M, Bloom M, et al. The effect of dexmedetomidine on perioperative hemodynamics in patients undergoing craniotomy. *Anesth Analg*. 2008;107:1340–1347.
40. Ozkose Z, Demir FS, Pampal K, et al. Hemodynamic and anesthetic advantages of dexmedetomidine, an alpha 2-agonist, for surgery in prone position. *Tohoku J Exp Med*. 2006;210:153–160.
41. Gurbet A, Basagan-Mogol E, Turker G, et al. Intraoperative infusion of dexmedetomidine reduces perioperative analgesic requirements. *Can J Anaesth*. 2006;53:646–652.
42. Afonso J, Reis F. Dexmedetomidine: current role in anesthesia and intensive care. *Rev Bras Anesthesiol*. 2012;62:118–133.
43. Sturaitis M, Kroin J, Swamidoss C, et al. Effects of intraoperative dexmedetomidine infusion on hemodynamic stability during brain tumor resection. *Anesthesiology*. 2002;98:A-310.
44. Tan JA, Ho KM. Use of dexmedetomidine as a sedative and analgesic agent in critically ill adult patients: a meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2010;36:926–939.
45. Scheinin B, Lindgren L, Randell T, et al. Dexmedetomidine attenuates sympathoadrenal responses to tracheal intubation and reduces the need for thiopentone and peroperative fentanyl. *Br J Anaesth*. 1992;68:126–131.
46. Aantaa R, Jaakola ML, Kallio A, et al. Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane by dexmedetomidine. *Anesthesiology*. 1997;86:1055–1060.
47. Khan ZP, Munday IT, Jones RM, et al. Effects of dexmedetomidine on isoflurane requirements in healthy volunteers 1: pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. *Br J Anaesth*. 1999;83: 372–380.
48. Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia*. 1999;54:146–165.



49. McCallum JB, Boban N, Hogan Q, et al. The mechanism of alpha<sub>2</sub>-adrenergic inhibition of sympathetic ganglionic transmission. *Anesth Analg*. 1998;87:503–510.
50. Yasemin G, Mediha T, Tahsin E, et al. Anesthesia for craniotomy: comparison of sevoflurane, desflurane, or isoflurane anesthesia supplemented with an infusion of dexmedetomidine during supra-tentorial craniotomy. *Neurosurg Q*. 2009;19:110–115.
51. Tanskanen PE, Kytta JV, Randell TT, et al. Dexmedetomidine as an anaesthetic adjuvant in patients undergoing intracranial tumour surgery: a double-blind, randomized and placebo-controlled study. *Br J Anaesth*. 2006;97:658–665.
52. 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;91:163–169.
53. Guy J, Hindman BJ, Baker KZ, et al. Comparison of remifentanyl and fentanyl in patients undergoing craniotomy for supratentorial space-occupying lesions. *Anesthesiology*. 1997;86:514–524.
54. Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R, et al. Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia*. 1999;54:1136–1142.
55. Muzzi DA, Black S, Losasso TJ, et al. Labetalol and esmolol in the control of hypertension after intracranial surgery. *Anesth Analg*. 1990;70:68–71.
56. Kross RA, Ferri E, Leung D, et al. A comparative study between a calcium channel blocker (Nicardipine) and a combined alpha-beta-blocker (Labetalol) for the control of emergence hypertension during craniotomy for tumor surgery. *Anesth Analg*. 2000;91:904–909.
57. 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