

**Universitat Autònoma de Barcelona**

**Facultat de Medicina**

**Departament de Cirurgia**

**Barcelona**

**1998**

Universitat Autònoma de Barcelona

Facultat de Medicina

Departament de Cirurgia

**Efecto de la morfina y del fentanilo sobre la presión intracraneal y la hemodinámica cerebral en pacientes con traumatismo craneoencefálico grave**

Tesis realizada por Miriam de Nadal Clanchet para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía

Bajo la dirección del Dr. Juan Sahuquillo Barris y del Dr. Vicente A. Gancedo Rodríguez y con la supervisión del Profesor Dr. Enrique Rubio García

Barcelona, 1998

**JOAN SAHUQUILLO**, profesor asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad Autònoma de Barcelona,

CERTIFICA: Que el trabajo titulado *Efecto de la morfina y del fentanilo sobre la presión intracraneal y la hemodinámica cerebral en pacientes con traumatismo craneoencefálico grave*, ha sido realizado bajo su dirección por D. Miriam DE NADAL CLANCHET, para optar al grado de Doctor, y que reúne todos los requisitos científicos y formales para proceder a su lectura.

Y para que así conste, firma el presente certificado en Barcelona, a cinco de febrero de mil novecientos noventa y ocho.

A handwritten signature in black ink, consisting of a vertical line followed by a small, stylized flourish.

**VICENTE A. GANCEDO**, profesor asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad Autònoma de Barcelona,

CERTIFICA: Que el trabajo titulado *Efecto de la morfina y del fentanilo sobre la presión intracraneal y la hemodinámica cerebral en pacientes con traumatismo craneoencefálico grave*, ha sido realizado bajo su dirección por D. Miriam DE NADAL CLANCHET, para optar al grado de Doctor, y que reúne todos los requisitos científicos y formales para proceder a su lectura.

Y para que así conste, firma el presente certificado en Barcelona, a cinco de febrero de mil novecientos noventa y ocho.



**ENRIQUE RUBIO GARCIA**, profesor titular de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona,

CERTIFICA: Que he supervisado el trabajo titulado *Efecto de la morfina y del fentanilo sobre la presión intracraneal y la hemodinámica cerebral en pacientes con traumatismo craneoencefálico grave*, realizado por D. Miriam DE NADAL CLANCHET, para optar al grado de Doctor, bajo la dirección de los Dres. V.A. Gancedo y J. Sahuquillo, y reúne todos los requisitos científicos y formales para proceder a su lectura.

Y para que así conste, firma el presente certificado en Barcelona, a cinco de febrero de mil novecientos noventa y ocho.



*Al meu espòs Francesc, per la seva paciència i pel  
seu recolzament constant.*

*En record al meu avi, Joaquim de Nadal i Baixeras,  
per tot el que em va ensenyar.*

# ÍNDICE

---

Agradecimientos

Abreviaciones

## **I. INTRODUCCIÓN** 1

## **II. CONCEPTOS BÁSICOS Y REVISIÓN DEL TEMA** 6

### **Traumatismo craneoencefálico grave** 9

1. Definición y epidemiología
2. Clasificación de los traumatismos craneoencefálicos
3. Sistemas reguladores del flujo sanguíneo cerebral
4. Autorregulación en el traumatismo craneoencefálico grave
5. Monitorización de la hemodinámica cerebral

### **Sedación en el traumatismo craneoencefálico grave** 29

1. Objetivos de la sedación
2. Criterios del agente sedante ideal
3. Fármacos sedantes
4. Relajantes neuromusculares

### **Fármacos opioides** 38

1. Historia y clasificación de los fármacos opioides
2. Opioides endógenos y receptores opioides
3. Farmacocinética y farmacodinámica de los opioides
4. Efectos farmacológicos de los opioides
5. Principales características de la morfina y el fentanilo

### **Opioides y hemodinámica cerebral** 53

1. Efectos cardiovasculares de los opioides
2. Efectos de los opioides sobre la presión intracraneal y el flujo sanguíneo cerebral: estudios clínicos

3. Efectos de los opioides sobre la presión intracraneal y el flujo sanguíneo cerebral: estudios experimentales
  4. Efectos de los opioides sobre el metabolismo cerebral.
- Neuroprotección

### **III. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS** 63

### **IV. MATERIAL Y MÉTODOS** 66

#### **Pacientes** 69

1. Criterios de inclusión
2. Criterios de exclusión

#### **Protocolo terapéutico en los traumatismos craneoencefálicos graves** 70

1. Medidas generales
2. Sedoanalgesia y relajación neuromuscular
3. Hiperventilación optimizada
4. Manitol y soluciones hipertónicas

#### **Monitorización de los pacientes** 74

1. Electrocardiograma
2. Saturación arterial de oxígeno
3. Presión espirada de dióxido de carbono
4. Presión venosa central y presiones pulmonares
5. Presión arterial. Colocación del catéter radial
6. Presión intracraneal
7. Saturación yugular de oxígeno. Colocación del catéter retrógrado en la vena yugular interna

#### **Estimación del flujo sanguíneo cerebral** 78

1. Diferencias arterioyugulares de oxígeno

2. Doppler transcraneal

**Cálculo de la reactividad al dióxido de carbono  
y de la autorregulación cerebral** 82

1. Test de la reactividad al dióxido de carbono

2. Test de la autorregulación

**Administración del fármaco y recogida de datos** 86

1. Diseño del estudio y métodos de distribución de los pacientes

2. Dosis y administración del fármaco

3. Protocolo de recogida de datos

**Metodología en la evaluación de los resultados  
neurológicos: escala de resultados de Glasgow** 87

**Programas informáticos y cálculos estadísticos** 90

1. Programas informáticos

2. Cálculo del tamaño de la muestra

3. Métodos estadísticos

**V. RESULTADOS** 92

**Características de los pacientes** 94

1. Características demográficas

2. Características de la monitorización

**Estado de la reactividad al dióxido de carbono  
y de la autorregulación cerebral** 97

**Cambios hemodinámicos tras la administración del opioide** 101

1. Morfina: cambios en la PIC, la FC, la PAM y la PPC

2. Fentanilo: cambios en la PIC, la FC, la PAM y la PPC

3. Otras variables: pH, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, temperatura y PVC

<b>Cambios estimados en el flujo sanguíneo cerebral (FSC) tras la administración del opioide</b>	106
1. FSC estimado a partir de las AVDO <sub>2</sub>	
2. FSC estimado a partir del Doppler transcraneal	
<b>Cambios en la PIC y el FSC según el estado de la autorregulación cerebral</b>	111
<b>Resultados neurológicos</b>	115
<b>VI. DISCUSIÓN</b>	117
1. Aspectos metodológicos: homogeneidad de los grupos y consideraciones generales	
2. Morfina y fentanilo: equipotencia y metabolitos activos	
3. Diferencias arterioyugulares de oxígeno y Doppler transcraneal como métodos de estudio del FSC	
4. Patrones radiológicos y resultados neurológicos	
5. Estado de la autorregulación cerebral	
6. Efectos hemodinámicos sistémicos de los opioides	
7. Efectos de los opioides sobre la PIC y el FSC	
8. Otros mecanismos de alteración del FSC	
8.1 Vasodilatación cerebral	
8.2 Alteración del metabolismo cerebral	
9. Implicaciones terapéuticas.	
<b>VII. CONCLUSIONES</b>	137
<b>Referencias bibliográficas</b>	140

# Agradecimientos

---

Quiero expresar mi gratitud a:

- Al Dr. Juan Sahuquillo Barris, Jefe de Sección del Servicio de Neurocirugía y Coordinador de la Unidad de Neurotraumatología del Hospital Vall d'Hebron (HVH) de Barcelona, por su inestimable ayuda, continuos consejos e insuperable labor crítica, que han permitido la realización de esta Tesis Doctoral.
- Al Dr. Vicente A. Gancedo Rodríguez, Jefe del Servicio de Anestesiología y Reanimación (Hospital General, HVH), por su trabajo permanente y extraordinaria colaboración en todo momento.
- Al Profesor Dr. Enrique Rubio García, Jefe del Servicio de Neurocirugía (HVH), por su valiosa ayuda y constante orientación.
- Al Dr. Ángel Garnacho de Vega, Jefe del Servicio de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de Neurotraumatología y Coordinador de la Unidad de Neurotraumatología (HVH), por su ánimo constante y su gran amplitud de pensamiento.
- A la Profesora Margarita Puig Riera de Conias, Jefe del Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital del Mar de Barcelona, por su gran apoyo y extraordinaria colaboración en la revisión de los aspectos farmacológicos del estudio.
- A los Dres. Marcelino Báguena, Ángel Robles y Lluís Sánchez-Massa de la UCI de Neurotraumatología (HVH), por su valiosa colaboración durante el desarrollo del trabajo.

- A todo el personal de Enfermería de la UCI de Neurotraumatología (HVH) por su constante colaboración en el desarrollo del estudio.
- A mis compañeras de residencia Alicia Ausina, Ana Ferrer, Susana Manrique, Xesca Munar y Montserrat Ribas, por su participación en la práctica de tests y en la recogida de datos de los pacientes.
- A todos los miembros del Servicio de Anestesiología y Reanimación de la Clínica Quirúrgica Adrià y del Hospital General Vall d'Hebron (HVH), estímulo constante para el desarrollo de mi formación médica, tanto asistencial como científica.
- Al Dr. Salvador Pedraza del Institut de Diagnòstic per la Imatge (IDI, HVH), por su colaboración en la recogida y clasificación de datos radiológicos de los pacientes.
- Al Dr. José Rosselló del Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología (HVH), por su inestimable ayuda en la confección de la base de datos y su procesamiento estadístico.
- A la Dra. Carmen Godet del Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital de Traumatología Vall d'Hebron (HVH), por su revisión crítica del proyecto de estudio.
- A mis compañeros de la Unitat de Recerca de Neurotraumatologia (HVH) M<sup>a</sup> Antònia Poca, Montserrat Olivé, Rosmari Gràcia, Imma Vives y Esther Ciércoles, por todo lo que me han enseñado y por su ilusión en el estudio de estos enfermos.
- A Joana Segura, Secretaria de la Unitat de Recerca de Neurotraumatología (HVH), por su constante ayuda.

*Este trabajo ha sido parcialmente subvencionado por las becas 96/1783 y 97/0923 del Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social (FISS) y por el proyecto PR(HG) 143/95 de la Fundació de Recerca Biomédica dels Hospitals Vall d'Hebron.*

## Abreviaciones

---

<b>Acl</b>	Aclaramiento plasmático
<b>ACM</b>	Arteria cerebral media
<b>ARC</b>	Autorregulación cerebral
<b>AVDO<sub>2</sub></b>	Diferencias arteriovenosas de oxígeno
<b>AVDL</b>	Diferencias arteriovenosas de lactatos
<b>BHE</b>	Barrera hematoencefálica
<b>BZD</b>	Benzodiazepina
<b>CEO<sub>2</sub></b>	Coefficiente de extracción de oxígeno
<b>CMRO<sub>2</sub></b>	Consumo metabólico cerebral de oxígeno
<b>CO<sub>2</sub>R<sub>abs</sub></b>	Reactividad absoluta al CO <sub>2</sub>
<b>CO<sub>2</sub>R%</b>	Reactividad porcentual al CO <sub>2</sub>
<b>DE</b>	Desviación estándar
<b>DTC</b>	Doppler transcraneal
<b>ECG</b>	Electrocardiograma
<b>EEG</b>	Electroencefalograma
<b>EEM</b>	Error estándar de la media
<b>ETCO<sub>2</sub></b>	Concentración teleespirada de CO <sub>2</sub>
<b>FiO<sub>2</sub></b>	Concentración de oxígeno inspirado
<b>FPI</b>	<i>Fluid percussion brain injury</i>
<b>FSC</b>	Flujo sanguíneo cerebral
<b>GABA</b>	Ácido gama amino butírico
<b>GCS</b>	Escala de coma de Glasgow
<b>GOS</b>	Escala de resultados de Glasgow
<b>Hb</b>	Hemoglobina
<b>HPLC</b>	Cromatografía líquida de alta resolución
<b>HSA</b>	Hemorragia subaracnoidea
<b>HIC</b>	Hipertensión intracraneal
<b>IP</b>	Índice de pulsatibilidad
<b>LCR</b>	Líquido cefalorraquídeo

<b>LD</b>	Lesión difusa
<b>LOI</b>	Índice lactato / oxígeno
<b>M3G</b>	Morfina 3 glucurónido
<b>M6G</b>	Morfina 6 glucurónido
<b>NMDA</b>	N-metil D-aspartato
<b>NT</b>	Neurotransmisor
<b>N<sub>2</sub>O</b>	Óxido nitroso
<b>P<sub>br</sub>O<sub>2</sub></b>	Presión parcial de oxígeno en el tejido cerebral
<b>PAM</b>	Presión arterial media
<b>PAD</b>	Presión arterial diastólica
<b>PAS</b>	Presión arterial sistólica
<b>pCO<sub>2</sub></b>	Presión parcial de CO <sub>2</sub> (arterial)
<b>pO<sub>2</sub></b>	Presión parcial de oxígeno (arterial)
<b>PCP</b>	Presión capilar pulmonar
<b>PET</b>	Tomografía por emisión de positrones
<b>PIC</b>	Presión intracraneal
<b>PPC</b>	Presión de perfusión cerebral
<b>PVC</b>	Presión venosa central
<b>RNM</b>	Relajantes neuromusculares
<b>RVS</b>	Resistencias vasculares sistémicas
<b>SNC</b>	Sistema nervioso central
<b>TC</b>	Tomografía computada
<b>TCE</b>	Traumatismo craneoencefálico
<b>TCEG</b>	Traumatismo craneoencefálico grave
<b>T<sub>1/2α</sub></b>	Vida media de distribución rápida
<b>T<sub>1/2β</sub></b>	Vida media de distribución lenta
<b>T<sub>1/2γ</sub></b>	Vida media de eliminación
<b>VD</b>	Volumen de distribución
<b>VSC</b>	Volumen sanguíneo cerebral

## I. INTRODUCCIÓN

---

## **I. INTRODUCCIÓN**

El traumatismo craneoencefálico constituye la primera causa de muerte entre los individuos de menos de 45 años. La cifra de malos resultados asociados al TCE grave (TCEG) (es decir, pacientes que fallecen, que quedan en estado vegetativo o gravemente incapacitados) sigue acercándose al 60% de los casos (1). A pesar de ello, en la última década la mortalidad asociada a los TCEG ha disminuido en un 15-20%, sin que ello haya significado un incremento en las cifras de pacientes vegetativos o gravemente incapacitados.

La mejoría de los malos resultados se ha conseguido, entre otras razones, gracias a los avances en el conocimiento de la fisiopatología del TCEG. Ello ha permitido una monitorización más selectiva de los pacientes neurocríticos y el ajuste del tratamiento a cada proceso fisiopatológico en particular. Asimismo, el diseño de protocolos terapéuticos individualizados según el tipo de lesión y el valor de los parámetros de la hemodinámica cerebral, ha contribuido al aumento del índice de buenos resultados en el manejo del TCEG. Actualmente, y formando parte de estos protocolos, la sedación y la ventilación mecánica representan uno de los primeros pasos en el tratamiento de los pacientes con TCEG.

La sedación en los pacientes con TCEG puede parecer una paradoja -dichos pacientes se hallan en coma neurológico (escala de coma de Glasgow  $\leq 8$ )- pero constituye un elemento clave ya sea en su reanimación inicial como a lo largo de su hospitalización (2,3). La sedación forma parte de la estrategia global del control de la presión intracraneal (PIC) en estos pacientes. El 72% presenta hipertensión intracraneal (HIC) en algún momento durante su curso evolutivo (4), siendo la HIC refractaria al tratamiento la principal causa de muerte en los pacientes con TCEG (5). Una correcta sedación minimiza los aumentos de la PIC asociados a estímulos nociceptivos, a las maniobras de estimulación del árbol traqueobronquial o de movilización del paciente. Al mismo tiempo, la sedación permite disminuir el consumo metabólico de oxígeno, facilitando así la reparación del tejido cerebral lesionado después del traumatismo.

En la actualidad, la combinación más utilizada para la sedación del paciente con TCEG es la perfusión continua combinada de un hipnótico y de un opioide. En el contexto de las unidades de reanimación y vigilancia intensiva, la morfina y el fentanilo son los opioides más usados para la sedoanalgesia de estos pacientes. La morfina es el analgésico endovenoso más utilizado por su bajo coste, elevada potencia y gran eficacia analgésica, mientras que el fentanilo se reserva habitualmente para pacientes críticos que presentan inestabilidad hemodinámica y para aquéllos que manifiestan síntomas de liberación de histamina tras la infusión de morfina (6).

A pesar de su uso generalizado ya sea en el ámbito de la sedación de los enfermos neurocríticos como en el de la neuroanestesia, la influencia de los opioides sobre la hemodinámica cerebral en pacientes con una lesión cerebral aguda sigue siendo motivo de controversia. Aunque los fármacos opioides se han utilizado rutinariamente en pacientes neuroquirúrgicos, su inocuidad fue cuestionada a principios de esta década por algunos estudios clínicos que describían aumentos de la PIC tras su administración en pacientes con patología cerebral aguda (7,8). Posteriormente se ha comprobado que el fentanilo y otros opioides sintéticos pueden aumentar o disminuir tanto el flujo sanguíneo cerebral (FSC) como la PIC (9-19). Los resultados varían en función del tipo de opioide y su dosis, el uso concomitante de otros agentes anestésicos y el estado de la *compliance* intracraneal.

La mayoría de estos estudios halla una disminución de la presión arterial media (PAM) de manera concomitante al aumento de la PIC. Ello es debido a que los opioides, a dosis terapéuticas, pueden producir un efecto depresor en el sistema cardiovascular por dilatación arteriolar y venosa, disminución de las resistencias vasculares sistémicas (RVS) e inhibición de los reflejos baroreceptores (20). La vasodilatación periférica posiblemente esté mediada por una actividad simpatorlítica central, por lo que el efecto sobre las RVS y el riesgo de hipotensión arterial serán mayores en situaciones de alto tono simpático (21). Este hecho tiene repercusiones clínicas importantes, ya que en los pacientes con TCEG – que habitualmente se hallan en una situación de tono simpático elevado- la morfina y los opioides sintéticos pueden causar hipotensión a dosis que en otros contextos clínicos producen estabilidad hemodinámica.

Para explicar los aumentos de la PIC observados tras la administración de opioides se han propuesto, entre otras, dos hipótesis fundamentales. La primera postula que estos fármacos podrían tener un efecto vasodilatador cerebral directo, fundamentándose en la observación que algunos opioides producen vasodilatación de arterias piales tanto *in vitro* (22) como en modelos animales (23,24). La segunda sugiere que los aumentos de la PIC asociados a los opioides podrían estar relacionados con una vasodilatación autorreguladora secundaria a la hipotensión sistémica (25,26); en otras palabras, que el ascenso de la PIC en pacientes con una *compliance* intracraneal reducida y una autorregulación intacta podría deberse, no al efecto vasodilatador directo de estos opioides, sino al aumento del volumen cerebrovascular que sigue a la hipotensión sistémica (27).

Esta última hipótesis asume que en el TCEG la autorregulación cerebral se mantiene intacta. Sin embargo, hasta la fecha ningún trabajo ha estudiado simultáneamente el efecto de los opioides sobre la hemodinámica cerebral y el estado de la autorregulación cerebral en estos pacientes, lo que podría ser clave para explicar los aumentos de la PIC descritos tras la administración de estos fármacos.

La reactividad al dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) y la autorregulación cerebral constituyen propiedades del encéfalo cuya integridad o alteración en el TCEG es importante en el manejo terapéutico de estos pacientes. El concepto de reactividad al CO<sub>2</sub> apunta de una forma selectiva a la capacidad de respuesta del árbol cerebrovascular a los cambios de presión parcial del CO<sub>2</sub> plasmático. La reactividad al CO<sub>2</sub> y la autorregulación cerebral pueden alterarse de forma independiente y de hecho esto ocurre en distintos procesos cerebrales que cursan con hipertensión intracraneal.

La autorregulación cerebral permite al encéfalo el mantenimiento un flujo sanguíneo cerebral relativamente constante a pesar de los cambios en la presión de perfusión cerebral (28). Los trastornos de la autorregulación son frecuentes en el TCEG. La prevalencia de estas alteraciones en la fase aguda es, según algunos autores, superior al 50%, sobretudo en el caso de lesiones difusas (29) y en el llamado *swelling* cerebral postraumático (30,31). En esta última situación, el aumento del volumen sanguíneo cerebral se ha explicado por la existencia de una vasoparálisis completa del árbol vascular

cerebral lo que condicionaría que el FSC fuera pasivamente dependiente de la presión arterial media (PAM). Por el contrario, en pacientes con la autorregulación intacta pero con *compliance* intracraneal también reducida por el traumatismo, una disminución de la PAM daría lugar a vasodilatación, a aumento del volumen sanguíneo cerebral y, por lo tanto, a un incremento de la PIC.

El estudio de la autorregulación y la vasoreactividad al CO<sub>2</sub> se ha extendido como metodología asistencial básica puesto que ayuda a la interpretación del proceso fisiopatológico y repercute en las indicaciones terapéuticas. Por ejemplo, de nada serviría la hiperventilación como método de disminución de la PIC en un paciente con la reactividad al CO<sub>2</sub> abolida; o aumentar excesivamente la presión arterial con el fin de aumentar la PPC en un *swelling* donde la autorregulación estuviera alterada y el FSC fuera pasivamente dependiente de la PAM.

Asimismo, el estudio del estado de la autorregulación cerebral resulta imprescindible para aclarar los mecanismos a través de los cuales los opioides alteran la PIC y el FSC. Esta tesis doctoral pretende investigar el efecto de dos de los opioides habitualmente usados en la sedación de pacientes con TCEG, la morfina y el fentanilo, sobre la hemodinámica cerebral, estudiando al mismo tiempo el grado de preservación o alteración de la autorregulación cerebral en la fase aguda del traumatismo. Con ello se intenta clarificar la controversia existente sobre estos fármacos, que por su elevada potencia analgésica siguen constituyendo una excelente opción para la sedoanalgesia dentro del protocolo de tratamiento del paciente con TCEG.

## **II. CONCEPTOS BÁSICOS Y REVISIÓN DEL TEMA**

---

## **II. CONCEPTOS BÁSICOS Y REVISIÓN DEL TEMA**

### **Traumatismo craneoencefálico (TCE) grave**

1. Definición y epidemiología
2. Clasificación de los TCE
  - 2.1 Lesiones primarias y secundarias
  - 2.2 Lesiones focales y difusas: clasificación del Traumatic Coma Data Bank
  - 2.3 Traumatismos leves, moderados y graves: escala de coma de Glasgow
3. Sistemas reguladores del flujo sanguíneo cerebral
  - 3.1 Regulación metabólica
  - 3.2 Autorregulación
  - 3.3 Reactividad al CO<sub>2</sub>
  - 3.4 Variaciones en la pO<sub>2</sub>
  - 3.5 Regulación neurogénica
  - 3.6 Viscosidad sanguínea
4. Autorregulación en el TCE grave
  - 4.1 Estado de la autorregulación en el TCE grave
  - 4.2 Implicaciones terapéuticas. Cascada vasodilatadora de Rosner y concepto de Lund
5. Monitorización de la hemodinámica cerebral
  - 5.1 Diferencias arterioyugulares de oxígeno (AVDO<sub>2</sub>), coeficiente de extracción cerebral de oxígeno (CEO<sub>2</sub>) y saturación yugular de oxígeno (SjO<sub>2</sub>)
  - 5.2 Doppler transcraneal (DTC)

### **Sedoanalgesia en el TCE grave**

1. Objetivos de la sedación
2. Criterios del agente sedante ideal
3. Fármacos sedantes
  - 3.1 Benzodiacepinas
  - 3.2 Propofol

#### 4. Relajantes neuromusculares

4.1 Pancuronio

4.2 Vecuronio

4.3 Atracurio

#### **Opioides:**

1. Historia y clasificación de los fármacos opioides
2. Opioides endógenos y receptores opioides. Mecanismo de acción
  - 2.1 Tipos de opioides endógenos
  - 2.2 Distribución y función de los opioides endógenos
  - 2.3 Receptores opioides
  - 2.4 Mecanismos efectores del receptor
3. Farmacocinética y farmacodinámica de los opioides
4. Efectos farmacológicos de los opioides
5. Principales características de la morfina y el fentanilo
  - 4.1 Farmacocinética de la morfina y sus metabolitos
  - 4.2 Farmacocinética del fentanilo

#### **Opioides y hemodinámica cerebral**

1. Efectos cardiovasculares de los opioides
2. Efectos de los opioides sobre la PIC y el FSC: estudios clínicos
3. Efectos de los opioides sobre la PIC y el FSC: estudios experimentales
4. Efectos de los opioides sobre el metabolismo cerebral. Neuroprotección

## **TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO GRAVE**

### **1. Definición y epidemiología**

El traumatismo craneoencefálico (TCE) representa la primera causa de mortalidad entre personas jóvenes de países desarrollados y sus frecuentes secuelas son importantes por la trascendencia sociofamiliar, laboral y económica que conlleva. El TCE se define como aquella lesión física o deterioro funcional del contenido craneal debido a un intercambio brusco de energía mecánica, resultando en conmoción, contusión, hemorragia o laceración del cerebro o del tronco del encéfalo hasta el nivel de la primera vértebra cervical (32).

La incidencia de TCE varía entre 150-315 por 100.000 habitantes. En Estados Unidos es aproximadamente de 200 por 100.000 habitantes, con una edad comprendida entre 15 y 24 años y con una proporción hombre/mujer de 2-3:1 (33). En España la incidencia estimada se encuentra en 200 casos por 100.000 habitantes (34). La mortalidad atribuible al TCE en Estados Unidos en 1984 era de un 44% de las muertes por traumatismo (1 de cada 12 fallecimientos o lo que es lo mismo, 160.000 por año) (35). Aunque esta mortalidad ha disminuido en los países occidentales en los últimos años, la tasa mundial media de mortalidad por TCE se estima en 22 por 100.000. La letalidad depende de la severidad del traumatismo, clasificado de forma objetiva por la Escala de coma de Glasgow (GCS) descrita más adelante en este mismo apartado. Así, la mortalidad del TCE grave ( $GCS \leq 8$ ) oscila entre 40-60% (34). El Traumatic Coma Data Bank describe una supervivencia del 67% en los TCE severos, excluyendo las agresiones por arma de fuego (36), aunque casi todos los supervivientes presentaron disfunciones neurológicas y solo el 7% se clasificaron como "buena recuperación" (reincorporación a la vida normal a pesar de que puedan persistir déficits neurológicos o psicológicos menores).

La causa principal de TCE en España es el accidente de tráfico, seguido de las caídas casuales y de las agresiones. El consumo de alcohol se relaciona como factor causante del TCE y también como complicación en el momento del diagnóstico, la recuperación y la supervivencia (35).

## 2. Clasificación de los traumatismos craneoencefálicos

Los traumatismos craneoencefálicos (TCE) pueden clasificarse etiológicamente en cerrados y abiertos. Los TCE cerrados son los más frecuentes y se definen como aquéllos en los que no se produce una penetración del agente lesivo en el interior del cráneo. En los TCE abiertos el agente lesivo se introduce en el interior del cráneo, produciéndose la mayoría por heridas de bala.

Además de la clasificación etiológica, las lesiones asociadas al TCE pueden clasificarse desde un punto de vista patogénico en primarias o secundarias, y desde un punto de vista morfológico en focales y difusas. Finalmente, y según el grado de disfunción neurológica que comporte el traumatismo, los TCE se clasifican clínicamente mediante la escala de coma de Glasgow.

### 2.1 Lesiones primarias y secundarias

El resultado vital y funcional después de un TCE depende tanto de la severidad del impacto biomecánico inicial (lesión primaria) como de la presencia y gravedad de una serie de agresiones sistémicas o cerebrales que aparecen tras el traumatismo (lesión secundaria). Dado que el daño primario carece de tratamiento específico, una de las principales causas de la mejoría de los resultados en estos pacientes ha sido la prevención y tratamiento de la lesión secundaria (37).

La **lesión primaria** por excelencia es la lesión axonal difusa debida, fundamentalmente, a fenómenos de aceleración rotacional (38). Las contusiones cerebrales son también lesiones primarias de tipo hemorrágico que afectan principalmente a las crestas de las circunvalaciones. Todas las **lesiones secundarias**, sean de origen intra o extracraneal, pueden derivar en la aparición y desarrollo de una isquemia cerebral, y todas ellas son complicaciones potencialmente prevenibles y tratables. La mayoría de las agresiones sistémicas (o extracraneales) como la hipotensión, la hipoxemia o la anemia inducen una reducción del transporte cerebral de oxígeno y son mecanismos potenciadores de la morbimortalidad asociada al TCE grave (1,39). En cuanto a las causas secundarias

intracraneales, destacan los hematomas, el *swelling*, el edema cerebral, las infecciones, la hemorragia subaracnoidea (HSA) con vasoespasma y la hidrocefalia.

## **2.2 Lesiones focales y difusas: clasificación del Traumatic Coma Data Bank**

Desde el punto de vista morfológico, las lesiones encefálicas en el contexto de los TCE se pueden clasificar de acuerdo a criterios de tomografía computada (TC) cerebral en lesiones focales y difusas. Las **lesiones focales** incluyen las contusiones cerebrales y los hematomas (epidurales, subdurales e intracerebrales) con un volumen igual o superior a 25 cc (40). Las **lesiones difusas** son macroscópicamente menos visibles pero se asocian a lesiones axonales difusas y presentan un peor pronóstico que las lesiones focales.

Basándose en los hallazgos de la TC cerebral, el Traumatic Coma Data Bank (TCDB) propuso en 1991 una nueva clasificación del TCE con valor pronóstico (40). El estudio se realizó sobre 746 pacientes con una GCS inicial igual o inferior a 8 (TCE graves), y se diferenciaron 6 categorías:

- **Lesión difusa tipo 1:** TC cerebral normal o solamente con una hemorragia subaracnoidea en pacientes que se hallan en coma después de sufrir un TCE. El substrato anatomopatológico es una lesión axonal difusa.
- **Lesión difusa tipo 2:** una o varias lesiones focales de menos de 25 cc de volumen, sin desviación de la línea media y con cisternas peritronculares de tamaño normal.
- **Lesión difusa tipo 3 (*swelling*):** congestión cerebral o *swelling* que se traduce en una disminución o desaparición de las cisternas peritronculares y/o una disminución del tamaño del tercer ventrículo o de los ventrículos laterales, sin desviación de la línea media.
- **Lesión difusa tipo 4:** desplazamiento de la línea media igual o superior a 5 mm, sin haber lesiones focales de más de 25 cc de volumen.

- **Lesión focal evacuada:** lesión de tamaño superior a los 25 cc que ha sido evacuada quirúrgicamente.
- **Lesión focal no evacuada:** lesión hiperdensa o mixta mayor de 25 cc de volumen.

Esta clasificación permite identificar pacientes que clínicamente pueden parecer de bajo riesgo pero que pueden desarrollar hipertensión intracraneal. Encuentra además una relación directa entre el grado de lesión inicial en la TC y la evolución final de los pacientes. Los pacientes con una LD tipo 1 presentan la mortalidad más baja (10%) frente a la de los pacientes con LD tipo 4 (50%).

### **2.3 Traumatismos craneales leves, moderados y graves: escala de coma de Glasgow**

La severidad del TCE puede también valorarse según el grado de disfunción neurológica. La escala de coma de Glasgow (GCS) (41) cuantifica la severidad y duración de la disminución del nivel de conciencia en pacientes que han sufrido un TCE, y es la medida objetiva aceptada en la actualidad para clasificar desde el punto de vista clínico a estos pacientes.

La GCS valora tres parámetros independientes: la respuesta verbal, la apertura de ojos y la respuesta motora (**Tabla 1**). Esta última debe cuantificarse como la mejor respuesta en las cuatro extremidades, es la menos artefactable y la que presenta el máximo valor pronóstico (42).

Tabla 1: Escala de Coma de Glasgow

<u>APERTURA DE OJOS</u>	
Espontánea	4
A la orden	3
Al dolor	2
No los abre	1
<u>RESPUESTA VERBAL</u>	
Orientada	5
Confusa	4
Palabras inapropiadas	3
Sonidos incomprensibles	2
No responde	1
<u>RESPUESTA MOTORA</u>	
Obedece órdenes	6
Localiza el dolor	5
Retirada al dolor	4
Flexión anormal	3
Extensión	2
No respuesta	1

El valor mínimo posible de la GCS son 3 puntos y el valor máximo 15. De acuerdo con esta escala, el coma se define cuando la puntuación es igual o inferior a 8, es decir, cuando el paciente no es capaz de obedecer órdenes, no puede emitir un lenguaje inteligible y no abre los ojos (43). Un TCE grave se define cuando el paciente presente una puntuación igual o inferior a 8 durante más de 6 horas desde el traumatismo o desde el deterioro neurológico. El TCE moderado será aquel en que la puntuación esté comprendida entre 8 y 12, mientras que el TCE leve se define cuando la puntuación sea igual o superior a 13 (43).

### **3. Sistemas reguladores del flujo sanguíneo cerebral: reactividad al dióxido de carbono y autorregulación**

El encéfalo humano tiene un metabolismo elevado y muy estable. A pesar de que en el adulto sólo representa el 2% del peso corporal, su consumo de oxígeno ( $CMRO_2$ ) es equivalente al 20% del consumo total de  $O_2$  del organismo (44). La fuente casi exclusiva de energía del encéfalo es la fosforilación oxidativa de la glucosa. El ATP producido por esta fosforilación se consume tanto en el metabolismo de activación (generación y mantenimiento de la función sináptica) como en el metabolismo basa (actividades básicas de supervivencia titular).

Una de las características diferenciales del encéfalo es su limitada capacidad para almacenar substratos. Debido a esta limitación este órgano precisa de un flujo sanguíneo (FSC) estable y capaz de aumentar con rapidez ante el incremento de las necesidades metabólicas del tejido cerebral. Para mantener esta estabilidad requiere un aporte continuo y mantenido de FSC que se mantiene cercano a los 50 ml/100 gr/min, aunque existen importantes diferencias entre la irrigación de la sustancia gris (80-100 ml/100gr/min) y la de la sustancia blanca (20-25 ml/100 gr/min) (44). Esta estabilidad se consigue mediante una serie de mecanismos complejos de regulación del FSC, algunos todavía poco conocidos.

Los tres mecanismos de regulación mas importantes del encéfalo son la regulación metabólica, la autorregulación y reactividad al dióxido de carbono ( $CO_2$ ). Otros procesos menos importantes o que ejercen una menor influencia sobre el FSC son los cambios en la presión parcial de oxígeno arterial ( $pO_2$ ), la regulación neurogénica y las alteraciones de la viscosidad sanguínea.

#### **3.1 Regulación metabólica**

El FSC se encuentra íntimamente acoplado a la actividad de las células nerviosas, de manera que un incremento de la actividad de una determinada región cerebral provoca un aumento casi instantáneo del FSC local (45). Las sustancias implicadas en este proceso

de regulación metabólica han sido entre otras los cambios en la concentración de potasio o calcio, las modificaciones del pH extracelular, productos del metabolismo de los fosfolípidos de membrana como el tromboxano o ciertas prostaglandinas, el aumento de la presión parcial de CO<sub>2</sub> arterial (pCO<sub>2</sub>) o la adenosina (46). Sin embargo, ninguno de estos mediadores metabólicos se ha demostrado superior y definitivo en cuanto a la regulación del FSC local. En los últimos años, algunos productos del endotelio vascular tales como el óxido nítrico (NO) están siendo investigados como sustancias potencialmente responsables de los procesos de regulación local (45).

### **3.2 Autorregulación cerebral**

Por autorregulación cerebral (ARC) entendemos aquella propiedad por la que el encéfalo es capaz de mantener un flujo sanguíneo cerebral relativamente constante a pesar de cambios en la presión de perfusión cerebral (PPC) (28). Una de las funciones más importantes de la ARC es proteger a la microcirculación cerebral de los cambios de presión arterial, es decir proteger de la isquemia a bajas presiones y del edema con presiones altas (47). La ARC es en esencia, una respuesta física de las arteriolas cerebrales a los cambios en la presión transmural. Se acepta en general que es un fenómeno intrínseco de las arteriolas cerebrales, que resulta de la interacción de fenómenos miogénicos y metabólicos, modulados por las fibras nerviosas que inervan el árbol vascular cerebral. La teoría miogénica mantiene que la presión transmural (diferencia entre presión intravascular y tisular) es el principal estímulo activador de la ARC, al suscitar una respuesta del músculo liso de la pared arteriolar (48). Esta respuesta se modula a través de unas sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras producidas por las células endoteliales del árbol cerebrovascular, entre ellas las endotelinas y el NO (49). Las endotelinas producen sus efectos vasoactivos a través de la estimulación de receptores específicos, y son los péptidos con mayor potencia vasoconstrictora conocida sobre el árbol cerebrovascular. Aunque la mayor parte del NO se halla en el árbol vascular periférico donde actúa como vasodilatador, podría desempeñar un papel importante dentro del SNC (50).

De forma tradicional se ha considerado que los cambios en las resistencias vasculares cerebrales se producen de forma casi exclusiva a nivel de las arteriolas (diámetro inferior a las 100  $\mu$ ) y que las grandes arterias no tienen papel relevante. Las pequeñas arteriolas forman pues el sistema de resistencia del encéfalo y es donde se regulan la mayor parte de las variaciones regionales o globales del FSC. Los fundamentos biofísicos de esta regulación se pueden obtener de la **ecuación de Poiseuille**:

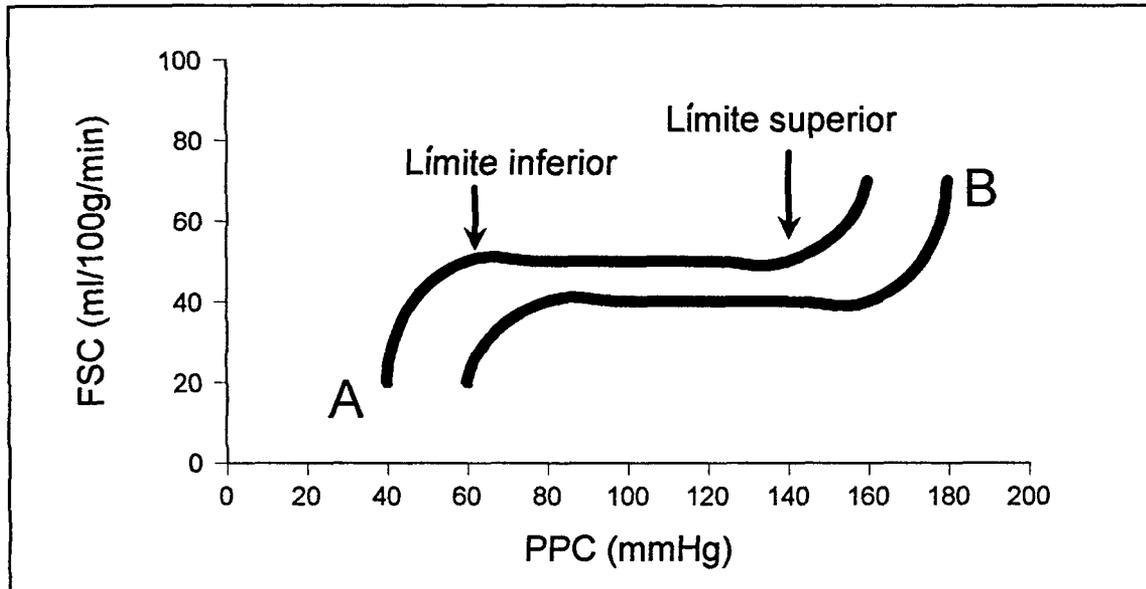
$$\text{FSC} = \frac{(P_1 - P_2) * \pi R^4}{8\eta L}$$

De acuerdo con esta ecuación, el FSC varía de forma directa a la presión de perfusión cerebral ( $P_1 - P_2$ ) y a la cuarta potencia del radio y es inversamente proporcional a la longitud del circuito (L) y a la viscosidad sanguínea ( $\eta$ ).

La presión de perfusión de cualquier órgano se define como la presión efectiva que mantiene el flujo sanguíneo, y equivale a la diferencia entre la presión de entrada (arterial) y la de salida (venosa). En el encéfalo, la presión de entrada es igual a la presión arterial media medida a nivel de la arteria carótida interna, mientras que la presión de salida es equivalente a la presión en las venas corticales, que reflejan a su vez la presión intracraneal. Por ello, una correcta estimación de la presión de perfusión cerebral (PPC) se obtiene calculando la diferencia entre la presión arterial media (PAM) y la presión intracraneal (PIC).

En el individuo normal, el rango de PPC en el que la autorregulación es efectiva oscila entre los 60-140 mmHg (51) (**Figura 1**). Cuando la PPC es inferior a los 60 mmHg, la dilatación vascular es máxima y los vasos arteriulares se comportan como tubos rígidos, reduciéndose el FSC de modo proporcional a la PPC. En el extremo contrario, los incrementos bruscos de la PPC por encima de los 140-160 mmHg provocan una vasodilatación de las arteriolas que se acompaña de un aumento pasivo del FSC, pudiendo sobrecargar el circuito capilar y provocar un edema cerebral vasogénico o hidrostático. En pacientes con hipertensión arterial crónica, los límites normales de la autorregulación se desplazan hacia la derecha (**figura 1**). Como consecuencia, el paciente

hipertenso es especialmente sensible a la hipotensión arterial, que puede provocar lesiones isquémicas. Los límites superior e inferior de la autorregulación pueden modificarse por factores intrínsecos y extrínsecos como la hipercapnia o la estimulación simpática.



**Figura 1. Curva de autorregulación normal (A) y en un paciente con hipertensión arterial crónica (B).** El flujo sanguíneo cerebral (FSC) se mantiene constante alrededor de los 50 ml/100g/minuto cuando no se rebasan los límites inferior y superior. Por encima y por debajo de estos umbrales, el FSC es pasivamente dependiente de la PPC.

### 3.3 Reactividad al dióxido de carbono

El concepto de reactividad al dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) apunta de una forma selectiva a la capacidad de respuesta del árbol cerebrovascular a los cambios de presión parcial de  $\text{CO}_2$  plasmático. Esta propiedad es completamente independiente de la autorregulación y de los mecanismos de regulación metabólica. La reactividad al  $\text{CO}_2$  y la autorregulación cerebral pueden alterarse de forma independiente y de hecho esto ocurre en distintos procesos cerebrales que cursan con hipertensión intracraneal (52,53).

El descenso agudo de la presión arterial del dióxido de carbono ( $\text{pCO}_2$ ) produce vasoconstricción del árbol cerebrovascular y disminución del FSC. En consecuencia el

VSC disminuye y por tanto también la PIC (54). La hipercapnia provoca el efecto contrario, es decir una vasodilatación del árbol vascular cerebral con aumento del VSC y la PIC. En condiciones de normotensión, las relaciones entre FSC y  $p\text{CO}_2$  son lineales dentro del rango de los 20-90 mmHg. El FSC prácticamente se duplica cuando la  $p\text{CO}_2$  aumenta de los 40 a los 80 mmHg, y se reduce a la mitad cuando su valor desciende hasta los 20 mmHg (55). La respuesta vascular normal al  $\text{CO}_2$  condiciona cambios estimados en el FSC de entre el 2-4 % por cada mmHg de variación en los niveles plasmáticos de  $p\text{CO}_2$  (56,57).

### **3.4 Variaciones en la presión parcial de oxígeno**

Los cambios en la presión parcial de oxígeno ( $p\text{O}_2$ ) no influyen de manera destacada en el FSC. El efecto vasodilatador del oxígeno es solo importante cuando la  $p\text{O}_2$  desciende por debajo de los 50 mmHg, duplicándose el FSC cuando ésta alcanza los 30 mmHg (58). Los mecanismos mediadores de esta vasodilatación durante la hipoxia no son bien conocidos, pero podrían incluir influencias neurogénicas iniciadas por quimiorreceptores periféricos y efectos vasculares directos mediados por la acidosis láctica (46).

### **3.5 Regulación neurogénica**

El árbol cerebrovascular recibe inervación adrenérgica y colinérgica, la densidad de la cual va disminuyendo a medida que disminuye el tamaño del vaso (46). Actualmente se cree que el control neurogénico sería más importante en la regulación del FSC en grandes áreas cerebrales más que en una modulación local. Algunos autores creen que no intervendría en el control del FSC pero sí en su modulación. Estudios realizados en el shock hemorrágico experimental, situación con un tono simpático elevado, han demostrado una disminución del FSC debido probablemente a una vasoconstricción cerebral, mientras que la denervación simpática aumentaba el FSC (46). Además, la activación de la inervación simpática cerebral desplaza la curva de autorregulación a la derecha.

### **3.6 Viscosidad sanguínea**

El mayor determinante de la viscosidad sanguínea es el hematocrito. Sus variaciones dentro del rango de la normalidad (33-45%) no afectan el FSC, aunque en estados patológicos el flujo puede disminuir (policitemia vera) o aumentar (anemia) de forma significativa. Sin embargo, no está claro que la viscosidad sea un mecanismo autónomo de regulación del FSC, puesto que los aumentos de FSC observados en estados anémicos pueden deberse a la variación del contenido arterial de oxígeno. Algunos autores han sugerido que son estos mayores o menores aportes de oxígeno y no los cambios en la viscosidad sanguínea lo que motiva las variaciones del FSC (59).

## **4. Autorregulación y reactividad al CO<sub>2</sub> en los TCEG**

Las alteraciones del FSC detectadas en los pacientes con TCEG son complejas y extremadamente variables, contribuyendo a ellas los cambios en el VSC, la isquemia cerebral y las alteraciones de los mecanismos normales de regulación del FSC, sobretodo la reactividad al CO<sub>2</sub> y la autorregulación cerebral.

Para valorar el estado de la autorregulación en el enfermo con TCEG resulta imprescindible la estimación del FSC. Esta puede realizarse a la cabecera del paciente a través de la monitorización de la saturación yugular de oxígeno (SjO<sub>2</sub>) y el cálculo de las diferencias arterioyugulares de oxígeno (AVDO<sub>2</sub>), permitiendo la extracción inmediata de información fisiopatológica que puede integrarse en el manejo terapéutico de estos pacientes. Ambos parámetros, así como la metodología seguida para evaluar el estado de la autorregulación y la reactividad al CO<sub>2</sub>, se describen con detalle en el capítulo de material y métodos.

#### 4.1 Estado de la autorregulación en el TCEG

El estado de los mecanismos autorreguladores después de un TCEG ha sido motivo de debate considerable. Mientras que para unos autores la mayoría de estos pacientes presentan una autorregulación cerebral (ARC) alterada o abolida (29,30), para otros se trata simplemente de una desviación de la curva de autorregulación a la derecha o a la izquierda (60-62). La ARC y la reactividad al CO<sub>2</sub> pueden alterarse de forma independiente. A esta situación, que en general se caracteriza por la preservación de la reactividad al CO<sub>2</sub> y la alteración de la autorregulación, se la ha denominado “vasoparálisis disociada” (63).

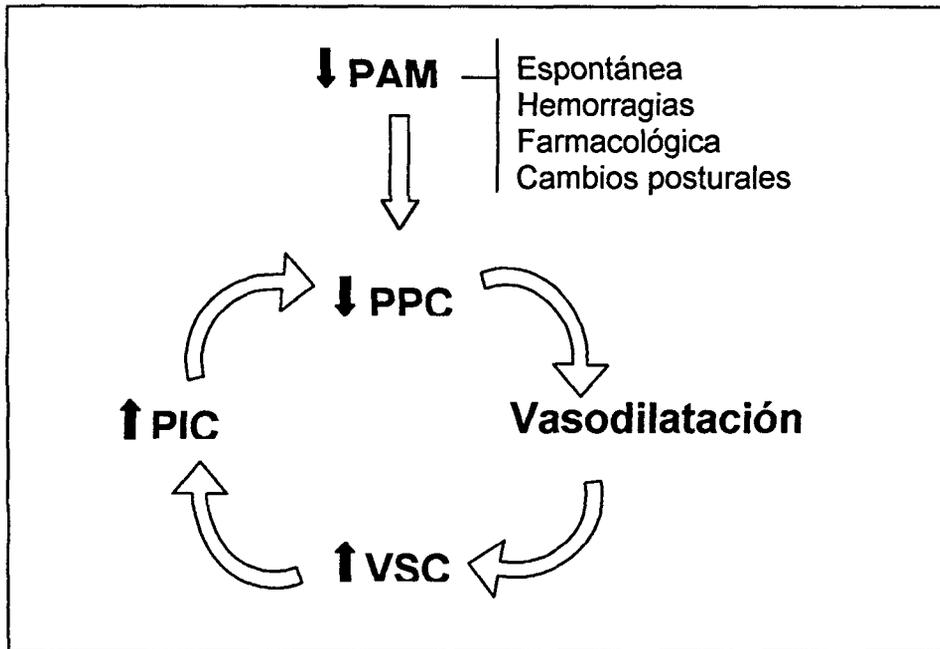
En cuanto a la etiología, la alteración de la ARC es probablemente de origen multifactorial. La producción de ácido láctico secundaria a episodios de hipoperfusión cerebral (64) y la hipertensión intracraneal son dos de los mecanismos propuestos para explicar la disfunción de la microcirculación cerebral y la pérdida de la ARC en los pacientes con TCEG.

#### 4.2 Implicaciones terapéuticas: cascada vasodilatadora de Rosner y concepto de Lund

En un paciente con TCEG e hipertensión intracraneal (HIC), el conocimiento del estado de la autorregulación cerebral no solo es importante de cara a conocer el funcionamiento del árbol cerebrovascular sino que también puede modificar la actitud terapéutica.

Desde que Rosner introdujo el concepto de la “cascada vasodilatadora” (65) (Figura 2), este modelo fisiopatológico dio lugar a un esquema terapéutico en el tratamiento de la HIC, en el que el mantenimiento de la PPC por encima de los umbrales tradicionales es el pilar fundamental. De acuerdo con este modelo, la reducción de la PPC, tanto por un aumento de la PIC como por una disminución de la PAM, es el interruptor que activa la respuesta de vasodilatación de las arteriolas. Esta respuesta está dirigida a mantener constante el FSC. El aumento del FSC provoca un aumento del volumen sanguíneo cerebral que conducirá a un aumento de la PIC en aquellos pacientes con una *compliance*

alterada o que presentan ya HIC. El aumento de la PIC disminuye la PPC perpetuando un ciclo que se automantiene y que termina en muchos casos en una HIC refractaria al tratamiento. En aquellos pacientes con ARC preservada, el aumento de la PPC provoca una respuesta de vasoconstricción arteriolar (**cascada vasoconstrictora**), reduciendo el VCS y por lo tanto la PIC.



**Figura 2. Cascada vasodilatadora.** PPC: presión de perfusión cerebral, VSC: volumen sanguíneo cerebral, PIC: presión intracraneal, PAM: presión arterial media. Esquema modificado de Rosner (65).

La consecuencia práctica de esta cascada es que el aumento de la PPC mediante el aumento de la PAM puede ser una herramienta útil en el tratamiento de la HIC, sobretodo en aquella de origen vascular. Aunque este tratamiento puede resultar muy útil en los pacientes con una ARC preservada, el aumento indiscriminado de la PPC en aquellos casos en que la ARC esté alterada o abolida puede sobrecargar el circuito capilar y facilitar el edema cerebral (31). En estos casos, la pérdida de la ARC hace que el aumento de la PPC provoque de forma casi instantánea un aumento del VSC y de la PIC, aunque a pesar de ello se consigue un incremento neto de la PPC, este beneficio aparente se ve contrarrestado por la ingurgitación del circuito capilar pudiendo perpetuar la HIC (31).

En estos pacientes con ARC alterada/abolida, podría aplicarse el denominado “**concepto de Lund**”, basado en conceptos fisiopatológicos contrapuestos a los expuestos por Rosner y desarrollado recientemente en la Universidad con el mismo nombre por Asgeirsson et al (62). De acuerdo con estos autores el aumento de la PPC en pacientes con una barrera hematoencefálica alterada facilita el edema hidrostático y por lo tanto aumenta la PIC, sugiriendo reducir con prudencia la PAM mediante el uso de hipotensores sistémicos. Aunque este esquema terapéutico podría ser el apropiado para tratar a pacientes con una ARC parcial o completamente abolida, los riesgos de hipotensión e isquemia deben ser valorados.

Finalmente, y como se ha comentado al principio, para valorar el estado de la autorregulación cerebral en el enfermo con TCEG resulta imprescindible la medición del FSC. Esta puede realizarse a la cabecera del paciente mediante técnicas de oximetría en el bulbo de la yugular a través de la monitorización de la  $SjO_2$  y el cálculo de las  $AVDO_2$ , técnicas descritas en el siguiente apartado.

## **5. Monitorización de la hemodinámica cerebral**

En 1945, Kety y Schmidt describieron la aplicación del principio de Fick para estimar cuantitativamente el flujo sanguíneo cerebral (FSC) y el consumo de oxígeno cerebral ( $CMRO_2$ ) en humanos (66). Estos autores utilizaron óxido nitroso como indicador en un método de dilución. Este y otros métodos directos de medición del FSC resultan complejos y no permiten una monitorización continua del mismo en la cabecera del enfermo. En cambio, tanto las diferencias arterioyugulares de oxígeno ( $AVDO_2$ ) como el Doppler transcraneal son métodos que, indirectamente, permiten estimaciones del FSC en la práctica clínica del paciente neurotraumático.

### 5.1 Diferencias arterioyugulares de oxígeno (AVDO<sub>2</sub>), coeficiente de extracción cerebral de oxígeno (CEO<sub>2</sub>) y saturación yugular de oxígeno (SjO<sub>2</sub>)

A partir de un catéter retrógrado en el bulbo de la yugular pueden monitorizarse tres parámetros: la saturación de la hemoglobina (SjO<sub>2</sub>), el coeficiente de extracción de oxígeno (CEO<sub>2</sub>) y las diferencias arteriovenosas de oxígeno (AVDO<sub>2</sub>) (67).

El cálculo del FSC es posible a partir de la relación entre el consumo metabólico cerebral de oxígeno (CMRO<sub>2</sub>) y las **diferencias arterioyugulares de oxígeno (AVDO<sub>2</sub>)** teniendo en cuenta la ecuación siguiente:

$$\text{FSC} = \text{CMRO}_2 / \text{AVDO}_2$$

En condiciones normales, el flujo sanguíneo aumenta o disminuye en función de los requerimientos metabólicos tisulares. En esta situación, existe un acoplamiento entre el FSC y el CMRO<sub>2</sub> y las AVDO<sub>2</sub> permanecen constantes. En el contexto de los pacientes con TCE grave (TCEG), la relación entre metabolismo y flujo puede variar y los valores de las AVDO<sub>2</sub> constituyen una estimación indirecta del FSC. Clásicamente se ha aceptado que unas AVDO<sub>2</sub> normales sugieren un correcto acoplamiento entre FSC y CMRO<sub>2</sub> (normoperfusión), unas AVDO<sub>2</sub> bajas indican que el FSC es excesivo respecto a las demandas metabólicas cerebrales (hiperemia) y que unas AVDO<sub>2</sub> altas informan de un FSC insuficiente (hipoperfusión) (67-69).

Con el cálculo de las AVDO<sub>2</sub> como manejo rutinario del paciente neurotraumático resulta relativamente simple estimar el FSC, pero para que este método sea válido deben cumplirse tres requisitos:

- El CMRO<sub>2</sub> debe permanecer constante entre las distintas determinaciones.
- La saturación de la oxihemoglobina en el bulbo de la yugular debe reflejar la saturación de la misma a nivel capilar: los estudios efectuados a este respecto determinan que a

nivel del bulbo de la yugular sólo un 2-3% (7% como máximo) de la sangre tiene un origen extracerebral, procediendo de las meninges y de la órbita (70).

- La hemoglobina (Hb) no debe variar durante las distintas determinaciones.

De acuerdo con los valores de las AVDO<sub>2</sub>, en la literatura aparecen diversas clasificaciones del FSC en los pacientes afectados de un TCEG. Según los trabajos de Robertson et al (69) una clasificación válida del FSC basada en las estimaciones de las AVDO<sub>2</sub> y otros parámetros como las diferencias arterioyugulares de lactados (AVDL) y el índice lactato-oxígeno (LOI) sería la siguiente:

Isquemia-infarto: LOI $\geq$ 0,08 y AVDO <sub>2</sub> variables
Hipoperfusión compensada: AVDO <sub>2</sub> elevadas ( $>$ 3,0 $\mu$ mol/ml) y LOI normal ( $<$ 0,03)
FSC normal: LOI normal y AVDO <sub>2</sub> entre 1,3 y 3,0 $\mu$ mol/ml.
Hiperemia: LOI normal y AVDO <sub>2</sub> reducidas ( $<$ 1,3 $\mu$ mol/ml).

Además de las AVDO<sub>2</sub>, un método mas simple y que permite una información continua respecto al balance entre el aporte de oxígeno y las demandas metabólicas del cerebro es a partir de la **saturación yugular de oxígeno (SjO<sub>2</sub>)**. Los nuevos sistemas de fibra óptica ofrecen lecturas permanentes de este parámetro, no obstante, un incremento de la SjO<sub>2</sub> puede reflejar tanto un aumento del FSC (hiperemia) o una disminución en el CMRO<sub>2</sub> (infarto tisular), siendo necesario para el diagnóstico diferencial el cálculo simultáneo de las AVDL. Los valores normales de la SjO<sub>2</sub> se han establecido entre 55-70% con un valor medio del 61,8% (71).

La monitorización continua de la SjO<sub>2</sub> permitió a Cruz et al (67,72) describir una nueva variable: el **coeficiente de extracción de oxígeno (CEO<sub>2</sub>)**, definido como la diferencia arterioyugular de la saturación de la oxihemoglobina. La CEO<sub>2</sub> representa el balance entre el consumo cerebral de oxígeno (CCO<sub>2</sub>) y el FSC:

$$CEO_2 = (CCO_2 / FSC) * 100$$

A diferencia de las AVDO<sub>2</sub>, la CEO<sub>2</sub> no está afectada por los cambios de la hemoglobina. Los autores aducen que la capacidad de transporte de oxígeno de la hemoglobina es la misma para la sangre arterial que para la venosa, y que los cambios en la extracción de oxígeno es un parámetro más estable y fiable de la fisiología hemometabólica cerebral bajo circunstancias de anemia (73).

Finalmente, en estos últimos años se ha desarrollado una nueva técnica de monitorización de la oxigenación cerebral, la **presión parcial de oxígeno en el tejido cerebral (P<sub>br</sub>O<sub>2</sub>)** (74). Se trata de un microcatéter sensible a la presión parcial de O<sub>2</sub>, que se introduce en el parénquima cerebral de un modo parecido a un sensor de PIC e incluso puede aprovechar el mismo orificio de entrada. La principal desventaja de esta técnica es que mide solamente la presión de oxígeno regional. Van Santbrink et al (74) sugieren que el catéter debe situarse en una zona relativamente sana del cerebro para que los resultados medidos sean indicativos de una oxigenación cerebral global. Los mismos autores consideran el rango normal de la P<sub>br</sub>O<sub>2</sub> entre 25-30 mmHg, y encuentran que valores muy bajos de este nuevo parámetro en pacientes con TCEG (P<sub>br</sub>O<sub>2</sub> < 5 mmHg) se asocian con un peor pronóstico. Kiening et al (75), en un estudio comparativo entre la SjO<sub>2</sub> y la P<sub>br</sub>O<sub>2</sub>, establecieron que el límite hipóxico (8,5 mmHg, rango entre 3 y 12 mmHg) correlacionaba con una SjO<sub>2</sub> de 50%, proponiendo el límite clínico en 10 mmHg.

De lo expuesto anteriormente, parece que la monitorización arterioyugular (intermitente y continua) puede continuar representando una técnica clínica válida para monitorizar la hemodinámica cerebral. El catéter retrógrado en el bulbo de la yugular permite una valoración global del estado de oxigenación cerebral y adicionalmente a las medidas de O<sub>2</sub>, permite mediciones intermitentes de las concentraciones de glucosa y lactatos. La **Tabla 2** resume los valores normales de todas las variables descritas de la hemodinámica y el metabolismo cerebral.

**Tabla 2. Valores normales de las variables hemodinámicas y hemometabólicas cerebrales**

AVDO <sub>2</sub> : 1,7-3,8 μmol/ml (66,71)
CMRO <sub>2</sub> : 3,3 ml/min/100g
SjO <sub>2</sub> : 55-70% (71)
CEO <sub>2</sub> : 24-40% (71,76)
P <sub>br</sub> O <sub>2</sub> : 25-30 mmHg (74)
AVDL: ≤ -0,42 μmol/ml (71)

## 5.2 Doppler transcraneal

El Doppler transcraneal (DTC) fue introducido en 1982 como una técnica no invasiva para evaluar la velocidad del flujo sanguíneo en las arterias basales cerebrales (77). Proporciona información sobre la hemodinámica cerebral, incluyendo la dirección del flujo, el estado de los vasos, la existencia de estenosis focales y la reactividad cerebrovascular.

El DTC permite la insonación de la velocidad de los eritrocitos en las arterias cerebrales a través de una sonda que sirve a la vez de transmisor y receptor. La insonación a través del hueso temporal se realiza con ondas pulsátiles de baja frecuencia (2 MHz). Para calcular las velocidades del flujo a través de los cambios en la frecuencia del Doppler se utiliza la siguiente ecuación:

$$v = Fd s / 2 Ft \text{ Cos } a$$

Donde v es la velocidad sanguínea, Fd la frecuencia del Doppler, s la velocidad del sonido, Ft la frecuencia del transductor y cos a el coseno del ángulo entre la fuente de

sonido y el flujo sanguíneo. El análisis generado contiene la velocidad sistólica máxima, la diastólica y la velocidad media, así como un índice de pulsatibilidad (IP):

$$\text{IP} = \text{velocidad sistólica máxima} - \text{velocidad diastólica} / \text{velocidad media}$$

Este último describe las características de la onda y se considera una medida indirecta de las resistencias vasculares. Las velocidades medias se calculan o se miden directamente a través del promedio de varios ciclos cardiacos. Todos estos parámetros se muestran en la pantalla del monitor junto a la onda de la velocidad.

El DTC permite estimar el FSC, identificando áreas de estenosis vascular focal y/o aumento de resistencias, y se usa habitualmente en la hemorragia subaracnoidea (HSA) para detectar vasoespasmo. El uso del DTC en la fase aguda del TCE está menos definido. La principal indicación sería, además del diagnóstico del vasoespasmo cerebral secundario al traumatismo o a una HSA traumática, la diferenciación entre vasoespasmo e hiperemia cerebral (78). En cuanto a la estimación del FSC, y debido a que la arteria cerebral media (ACM) sirve básicamente como un vaso de conducción, los aumentos de la velocidad en esta arteria parecen reflejar aumentos del flujo (77). Aunque el DTC no permite una estimación cuantitativa del flujo, múltiples estudios encuentran una buena correlación entre los cambios en la velocidad de la ACM y los cambios en el FSC inducidos por varios estímulos fisiológicos o farmacológicos (10).

Al realizar una exploración con DTC, es importante destacar la marcada variación existente entre observadores. La falta de experiencia y la gran variabilidad anatómica del círculo de Willis pueden dificultar la identificación exacta del tipo de vaso. La sensibilidad y especificidad varían en los diferentes vasos insonados, correspondiendo la mayor exactitud a la identificación de la ACM (79). Además, y al igual que en otros métodos de estimación del FSC, se han de tener en cuenta los cambios en la  $p\text{CO}_2$ : las velocidades cambian un 3% por cada mmHg de cambio en la  $p\text{CO}_2$  (80). Otra variable a tener en cuenta al investigar cambios relativos en la velocidad del flujo *versus* cambios relativos en

el FSC son los cambios en la presión arterial (y por lo tanto en la PPC y la presión transmural) (79).

Por lo tanto, y a pesar de que el DTC es una técnica relativamente fácil de aprender, se requiere una considerable paciencia y experiencia para identificar los diferentes vasos y obtener el ángulo óptimo de insonación para una correcta determinación de las velocidades. Para la estimación de cambios relativos del flujo sanguíneo cerebral, se han de tener en cuenta otras variables fisiológicas como los cambios en la  $p\text{CO}_2$  o la presión arterial.

## **SEDOANALGESIA EN EL TCE GRAVE**

La sedación en los pacientes con traumatismo craneoencefálico (TCE) grave puede parecer una paradoja - dichos pacientes se hallan en coma neurológico (GCS  $\leq$  8)- pero constituye un elemento clave ya sea en su reanimación inicial como a lo largo de su hospitalización (2,3).

Genéricamente, bajo el término de "sedantes" se engloban fármacos hipnóticos, ansiolíticos, analgésicos y relajantes neuromusculares, que pueden usarse aisladamente o en combinación para obtener hipnosis, amnesia, analgesia o relajación muscular, respectivamente. En el paciente traumático grave pueden producirse modificaciones farmacocinéticas por lo que la dosificación de cada fármaco debe adecuarse a la situación clínica del enfermo y la farmacología del producto, considerando siempre la respuesta observada (81).

En este apartado, además de revisar los objetivos de la sedación y los criterios del agente sedante ideal para los enfermos neurotraumáticos, se describirán los efectos del midazolam, el propofol y los relajantes neuromusculares sobre la hemodinámica cerebral. Los dos primeros son fármacos hipnóticos habitualmente usados para la sedación del paciente con TCE, en combinación con los opioides que son descritos en el próximo apartado.

### **1. Objetivos de la sedación en el paciente con TCE**

Los objetivos generales de la sedación endovenosa son la ansiolisis y la amnesia, la supresión de estímulos nociceptivos y la facilitación de la ventilación mecánica. En el paciente neurotraumático, la sedoanalgesia pretende además el control de la presión intracraneal (PIC), el tratamiento y profilaxis de las crisis convulsivas y la protección cerebral (2). La mayoría de los pacientes con TCE grave presentan un elevado riesgo de desarrollar hipertensión intracraneal, lo que condiciona enormemente su pronóstico; es por ello que el control de la PIC constituye un elemento fundamental en el manejo clínico de estos enfermos.

Junto a la ventilación mecánica, la sedoanalgesia es una de las maniobras iniciales en la profilaxis de la hipertensión craneal (3). Mediante el control de la PIC y el mantenimiento de un flujo sanguíneo cerebral (FSC) adecuado se previenen las situaciones de isquemia cerebral y se optimizan los procesos de reparación del tejido cerebral. Asimismo, la sedación minimiza el incremento en el consumo metabólico de oxígeno ( $CMRO_2$ ) que conllevan las crisis epilépticas, la agitación y la hipertermia (3). Cabe añadir que las convulsiones refractarias al tratamiento convencional son *per se* una indicación de sedación endovenosa continua [6]. Recientemente, la protección cerebral, o prevención de las modificaciones bioquímicas responsables de la lesión neurológica secundaria (2,3), se ha convertido en una atractiva perspectiva terapéutica de la sedación en el marco del TCE grave.

## **2. Criterios del agente sedante ideal**

El agente farmacológico ideal para la sedación de pacientes con TCE debe cumplir una serie de criterios que podemos clasificar en cuatro categorías: farmacocinéticas, metabólicas, hemodinámicas y de protección cerebral (2).

Desde el punto de vista farmacocinético, tienen que ser fármacos de acción corta, previsible y fácilmente reversible. La respuesta farmacológica debe adecuarse a los criterios farmacocinéticos de la perfusión continua (vida media corta y aclaramiento plasmático rápido), posibilitando la evaluación precoz del estado neurológico tras interrumpir su administración. La eliminación no tiene que estar sujeta a fallos orgánicos y el índice terapéutico tiene que ser amplio como mínimas las interacciones medicamentosas.

Es importante que reduzcan el  $CMRO_2$  y posean acción antiepiléptica. El TCE grave se asocia a una estimulación del sistema simpático y a un hipermetabolismo que puede tener repercusiones sistémicas y cerebrales (6,82). Dicho estado hiperadrenérgico se trata en parte mediante una sedación adecuada, lo que reduce el riesgo hipóxico en situaciones de desequilibrio energético.

En relación a su acción hemodinámica, deben disminuir la PIC y restaurar la presión de perfusión cerebral (PPC), manteniendo al mismo tiempo el acoplamiento entre el FSC y el  $CMRO_2$  sin alterar la autorregulación cerebral ni la reactividad al  $CO_2$ . La reducción de la PIC provocada por los sedantes se consigue esencialmente mediante una vasoconstricción cerebral que resulta de la depresión metabólica. Dicha reducción debe ir siempre asociada al mantenimiento de la PPC, es decir a una estabilidad hemodinámica sistémica. Es de destacar que, ante las frecuentes alteraciones cardiovasculares que presentan los pacientes con TCE grave, es esencial evaluar su estado volémico antes de instaurar la sedoanalgesia.

Por lo que se refiere a la lesión neuronal secundaria al TCE, la acidosis, el aumento del calcio intracelular, los radicales libres, las lipoperoxidasas y el glutamato se consideran sus principales mediadores bioquímicos (83). En el ámbito experimental, se ha demostrado recientemente que algunos fármacos sedantes podrían inhibir la liberación de dichas sustancias, ejerciendo así un efecto neuroprotector.

### **3. Fármacos sedantes**

Los fármacos sedantes o hipnóticos se utilizan habitualmente en combinación sinérgica con los opioides, permitiendo disminuir las dosis de ambos y la incidencia de efectos secundarios. Los más usados dentro de este grupo son las benzodiacepinas y el propofol.

#### **3.1 Benzodiacepinas**

El midazolam es una imidazobenzodiacepina hidrosoluble de acción corta, con una vida media plasmática de 1 hora y una vida media de eliminación de entre 2-4 horas (84). Es altamente liposoluble y posee un amplio volumen de distribución (VD); ello permite que su efecto se inicie y desaparezca rápidamente, por lo que es una BZD idónea para administrar en perfusión continua. Se metaboliza por hidroxilación, formando glucurónidos que se excretan por vía renal. Sin embargo, y debido a su alta lipofilia, la administración continua de midazolam durante más de 24 horas puede conllevar una prolongación de sus efectos clínicos por acumulación en el tejido graso. Para sedaciones de larga duración con

BZD, algunos autores (6) recomiendan fármacos menos lipofílicos como el lorazepam que, a pesar de poseer una vida media superior a la del midazolam, conlleva menor riesgo de acumulación periférica y por lo tanto un despertar más rápido tras administraciones prolongadas.

Las BZD ejercen su acción depresora a través de las neuronas del sistema gabaérgico, interaccionando con los receptores del ácido gama amino butírico (GABA) y facilitando la acción inhibitoria de este neurotransmisor. Se estima que la ocupación del 20% de los receptores produce un efecto amnesiante, del 30-50% sedación y que por encima del 60% se provoca pérdida de conocimiento (85).

Varios estudios demuestran que las BZD afectan favorablemente, aunque de forma modesta, al balance cerebral de oxígeno (82,86) (Tabla 3), al provocar un descenso dosis-dependiente del  $CMRO_2$  y consiguientemente del FSC, junto a una ligera disminución de las resistencias vasculares sistémicas que no suele comprometer la presión de perfusión cerebral. Aumentan el dintel convulsivo por su selectividad en la inhibición del sistema límbico, especialmente a nivel del hipocampo. En el EEG, las BZD provocan un aumento de la actividad beta de alta frecuencia; además, el midazolam reduce el componente alfa y aumenta la actividad theta-delta. No llegan nunca a provocar salvas de supresión y el EEG nunca llega a ser isoelectrico (87). Las BZD producen relajación de la fibra muscular estriada como resultado de la inhibición de los reflejos polisinápticos a nivel supraespinal y medular, pero no actúan sobre la unión neuromuscular. A pesar de no tener efecto analgésico directo, pueden disminuir los requerimientos de opioides.

*Dosificación:* La dosis de mantenimiento puede empezar por 0,03 mg/kg/h, después de uno o varios bolos de carga (0,03 mg/kg) (6). La retirada de la perfusión tras administraciones prolongadas debe ser gradual, ya que se han descrito episodios de crisis convulsivas en el contexto de un cuadro de deprivación aguda de BZD (88). El flumazenil es un antagonista específico de los receptores BZD que contrarresta todos los efectos conocidos de estos fármacos sobre el SNC. No altera el FSC ni el consumo de oxígeno (89). Su corta vida media puede requerir bolos repetidos (0,2 mg) e incluso infusión continua para revertir la sedación, sobre todo en caso de acumulación; asimismo, un

antagonismo excesivamente rápido puede provocar hipertensión, taquicardia y convulsiones.

**Tabla 3. Resumen de los efectos neurofisiológicos de los fármacos sedantes**

Fármaco	FSC	PAM	PIC	PPC	CMRO <sub>2</sub>	Acción antiepiléptica	Protección cerebral
BZD	↓	↓	=,↓	=,↓	↓	sí	no
Propofol	↓	↓	↓	=,↓	↓	sí	¿no?
Opioides	=,↑	↓	=,↑	=,↓	=,↓	no	no
RNM	=	=	=,↓	=	=	no	no

BZD: benzodiacepinas, RNM: relajantes neuromusculares, FSC: flujo sanguíneo cerebral, PAM: presión arterial media, PIC: presión intracraneal, PPC: presión de perfusión cerebral, CMRO<sub>2</sub>: consumo metabólico cerebral de oxígeno.

### 3.2 Propofol

El propofol es un derivado alquilfenol insoluble en agua que se presenta como una emulsión lipídica que contiene aceite de soja, fosfátido de huevo purificado, glicerol, hidróxido sódico y agua. Es un hipnótico de acción rápida y de corta duración. Posee una rápida y extensa distribución y un aclaramiento metabólico calculado en 1,5 l/min que excede el flujo sanguíneo hepático, lo que sugiere un posible metabolismo extrahepático (85). Esto permite que, después de infusiones continuas prolongadas, el potencial de acumulación sea mínimo y la recuperación-despertar sean extremadamente rápidos (90). Se metaboliza fundamentalmente en el hígado, formando conjugados inactivos de propofol que se excretan por orina. Su farmacocinética no varía significativamente en los pacientes con insuficiencia renal o hepatopatía leve o moderada.

Aunque su mecanismo de acción no está aclarado, parece potenciar la inhibición sináptica mediada por el ácido gama amino butírico (GABA) al igual que otros anestésicos generales. Se ha descrito además un efecto inespecífico sobre los canales de sodio.

A nivel cerebral, disminuye el metabolismo neuronal y de modo proporcional el FSC debido a un efecto vasoconstrictor (91,92) (tabla 3), aunque quizás estos descensos sean tan sólo transitorios(93). A consecuencia del decremento del flujo, puede inducir una disminución de hasta el 50% de la PIC en pacientes con TCE e hipertensión intracraneal (85). Durante la inducción anestésica, el propofol provoca un descenso de la presión arterial, gasto cardíaco y resistencias vasculares (85); sin embargo, usado para sedación en perfusión continua y en sujetos normovolémicos, las alteraciones hemodinámicas sistémicas son mínimas y no suele provocar cambios significativos en la presión arterial media (PAM), por lo que la presión de perfusión cerebral (PAM-PIC) puede aumentar en estos pacientes (2). En el EEG, y a medida que se incrementa su concentración sérica, provoca la aparición de ritmos theta y delta, y salvos de supresión a altas dosis (92)

Se han descrito casos de convulsiones, distonías y opistótonos tras la administración de propofol, debidos probablemente a movimientos excitatorios espontáneos de origen subcortical, puesto que no se han relacionado con actividad epiléptica cortical; actualmente algunos estudios sugieren que podría tratarse de un agente anticonvulsivante eficaz, gracias a su inhibición pre y postsináptica de la transmisión del GABA (94).

Una propiedad adicional del propofol podría ser su efecto neuroprotector (94,95). A nivel experimental (96) se le ha atribuido una reducción de la toxicidad por glutamato y aspartato mediante la interacción con el receptor NMDA. Por otro lado, al poseer una estructura parecida a algunos antioxidantes industriales, no sorprende su capacidad para neutralizar radicales libres in vitro (97). En un modelo animal donde se realizaba una oclusión reversible de la arteria cerebral media (98), se demostró una disminución del tamaño del área de infarto tras la administración de altas dosis de propofol. Todos estos datos sugieren un posible papel del propofol en la atenuación de la lesión neurológica secundaria al TCE.

**Dosificación:** La infusión continua permite una estabilidad hemodinámica superior a la administración en bolo. Se recomienda empezar la infusión a ritmo de 0,5 mg/kg/h y aumentarla según la respuesta clínica hasta dosis de mantenimiento que oscilan entre 1-3 mg/kg/h (6). A pesar de que no se han observado modificaciones en las concentraciones séricas de lípidos después de infusiones prolongadas, es importante tener en cuenta el aporte calórico de la solución (aproximadamente 1 caloría por ml de propofol) al realizar el balance nutricional del paciente. Dado que el tipo de disolvente no contiene conservantes antimicrobianos y favorece el crecimiento de microorganismos, debe extremarse la asepsia del equipo de infusión durante la administración del producto.

#### **4. Relajantes neuromusculares**

El uso de relajantes neuromusculares (RNM) en los enfermos neurotraumáticos es controvertido. Si bien pueden ser útiles o incluso esenciales en distintas situaciones tales como el transporte de pacientes, la intubación traqueal, algunas técnicas invasivas y la facilitación de la ventilación mecánica, no se ha demostrado que la parálisis farmacológica continua mejore el pronóstico de los pacientes con TCE grave (99). En cambio, son eficaces en la prevención de los aumentos de la PIC relacionados con la tos, las maniobras de aspiración u otros estímulos del árbol traqueobronquial como las curas y los cambios posturales (**Tabla 3**). Además permiten reducir el consumo muscular de oxígeno y con ello disminuir la demanda metabólica del paciente (100).

Los RNM no despolarizantes actúan como antagonistas competitivos de la acetilcolina en los receptores nicotínicos pre y post sinápticos de la unión neuromuscular, interrumpiendo la transmisión a este nivel y provocando debilidad y parálisis del músculo. Se clasifican en función de la duración de acción (larga, intermedia, corta) y la estructura química (esteroides, benzolisoquinolonas). El más utilizado es el vecuronio seguido del pancuronio y el atracurio (101).

El uso de RNM en el paciente crítico no está exento de complicaciones. En primer lugar, su uso indiscriminado y durante largos períodos se ha relacionado con una prolongación de la estancia de los pacientes en la UCI y con un incremento de la frecuencia de

complicaciones extracraneales por inmovilización (infección pulmonar, trombosis y atrofia muscular) (99). Por otro lado, los RNM poseen múltiples interacciones farmacológicas que pueden potenciar su efecto (por ejemplo con varios antibióticos, antiarrítmicos, bloqueantes de los canales de calcio, etc.). Situaciones clínicas como la hipotermia, las alteraciones electrolíticas y el fallo renal o hepático pueden también interferir con la actividad de estos fármacos. En tercer lugar, los RNM han sido implicados como fármacos causantes de trastornos neuromusculares (100), en especial los esteroideos cuando se asocian a corticoides y a insuficiencia renal. El denominado síndrome de parálisis o debilidad muscular prolongada se caracteriza, sin embargo, por hallazgos histopatológicos difíciles de distinguir de las miopatías y polineuropatías asociadas al paciente grave (102).

Por lo anteriormente expuesto, la parálisis farmacológica en perfusión continua en pacientes con TCE grave debe efectuarse con prudencia, a las mínimas dosis y durante el menor tiempo posible (102). La perfusión continua podría ser ventajosa en pacientes con hipertensión intracraneal sostenida (103), mientras que la administración en bolo previa a maniobras de aspiración podría reservarse a los pacientes con PIC basal normal (104). A fin de asegurar la dosis mínima eficaz, deberá siempre monitorizarse el efecto mediante un estimulador de nervio periférico; éste consiste en un equipo sencillo, barato y fácil de usar a la cabecera del enfermo, que permite cuantificar el grado de bloqueo neuromuscular a través del control visual-táctil de la respuesta a la estimulación de nervios periféricos, por ejemplo con el método "tren de cuatro". Falta precisar el nivel ideal de bloqueo que requieren estos pacientes, que puede diferir del recomendado para procedimientos quirúrgicos (105) (106).

#### **4.1 Pancuronio**

Es un aminoesteroide de larga duración, metabolizado en el hígado y de eliminación renal. A nivel cardiovascular posee acción vagolítica con aumento de la frecuencia cardíaca, la tensión arterial y el gasto cardíaco. Puede provocar liberación de histamina con hipotensión y broncoespasmo. La dosis recomendada es de 3 mg/h (107).

## **4.2 Vecuronio**

Se trata de un esteroide de acción intermedia sin efectos cardiovasculares ni histaminoliberación. Es el RNM recomendado en pacientes con inestabilidad hemodinámica o en aquéllos en que puede ser perjudicial la taquicardia (108). Al igual que otros esteroides, tras administraciones prolongadas se le ha implicado en el síndrome de debilidad muscular por RNM. Su dosificación es la siguiente: bolo inicial de 0,08-0,1 mg/kg seguido de infusión continua de 0,8-1,2 mg/kg/h .

## **4.3 Atracurio**

Es una benzolisoquinolona de acción también intermedia que, a diferencia del vecuronio, no posee eliminación órgano dependiente sino que se metaboliza por degradación plasmática a través de la vía de Hoffman. Esto le confiere ventajas en casos de insuficiencia renal o hepática. El atracurio puede dar lugar a histaminoliberación, efecto que disminuye con la administración lenta o en perfusión del fármaco. La laudanosina es un metabolito inactivo del atracurio que a concentraciones altas puede tener efecto excitatorio cerebral; la disrupción de la BHE podría favorecer el paso de este metabolito al LCR.

En resumen, la sedación en el paciente con TCE grave representa, además de los objetivos habituales de toda sedación endovenosa, un paso más en la estrategia global del control de la PIC en estos pacientes. La asociación farmacológica permite reducir las dosis totales de sedantes y analgésicos, minimizando la incidencia de efectos indeseables. Las lesiones habitualmente asociadas al TCE, la idiosincrasia de cada enfermo y su evolución neurológica obligan a una individualización de los fármacos utilizados y sus dosis. En la actualidad, la combinación más utilizada es la perfusión continua de midazolam o propofol junto con la de un opioide. El uso de los relajantes neuromusculares en perfusión continua debe reservarse, por los riesgos que entraña su administración prolongada en el paciente crítico, a aquellos casos de hipertensión intracraneal refractaria a otras terapéuticas.

## FÁRMACOS OPIOIDES

El término opioide se usa para designar un grupo de fármacos similares en cuanto a sus propiedades al opio o a la morfina. El término opiáceo se usaba para los fármacos derivados del opio (morfina, codeína y análogos semisintéticos de la morfina), pero al desarrollarse sustancias totalmente sintéticas con acciones semejantes a la morfina, la palabra opioide designó en sentido genérico todos los fármacos, naturales o sintéticos, de acciones semejantes a la morfina. En la actualidad, continúan usándose con el mismo sentido general y de forma intercambiable la palabra opioides y opiáceos (20).

Este apartado revisará brevemente la historia y la clasificación de los fármacos opioides, describirá los diferentes tipos de opioides endógenos y sus receptores, para posteriormente conceptualizar algunos términos farmacocinéticos y farmacodinámicos que ayudaran a introducir los dos principales fármacos del estudio, la morfina y el fentanilo. De ambos se analizarán sus perfiles farmacocinéticos, las dosis clínicas consideradas equipotentes y su utilización en la sedoanalgesia del paciente con TCE grave.

### 1. Historia y clasificación de los fármacos opioides

Los opioides se utilizan desde hace siglos en el tratamiento del dolor. El opio se obtiene del exudado de la adormidera *Papaver somniferum*. De hecho, la palabra opio deriva del nombre griego *opos* (jugo). La primera referencia de esta especie vegetal data del siglo III a.C. (109).

El opio contiene más de 20 alcaloides distintos. En 1806 el farmacéutico alemán Serturmer aisló una sustancia pura contenida en el opio a la que denominó morfina en referencia a *Morpheus*, dios griego de los sueños. A mediados del siglo XIX el uso médico de este y otros alcaloides puros (codeína, papaverina) empezó a sustituir al uso de los preparados de opio en bruto (20).

En 1957 se sintetizó el primer opioide, la fenoperidina, derivado de la normeperidina, y el fentanilo fue sintetizado en 1960 (109), ambos más potentes y con un margen de

seguridad mejor que la meperidina. El desarrollo de otros análogos sintéticos potentes como el sufentanilo, alfentanilo y remifentanilo, de inicio de acción precoz y duración corta y predecible, ha permitido el avance de la cirugía y la introducción de nuevas técnicas quirúrgicas, proporcionando un uso clínico más flexible y seguro de los fármacos opioides.

La teoría del dualismo de los receptores fue propuesta por Martin y Sloan en 1977 (110,111), y se basaba en dos conceptos: por un lado la existencia de receptores múltiples (originalmente solo se proponían dos) y por otro la idea de la redundancia farmacológica (mas de un receptor puede mediatizar una función fisiológica como la analgesia). Por lo tanto, un fármaco podría ser un potente agonista, un agonista parcial o un antagonista competitivo en uno o más de los subtipos de receptores. Estos postulados se han confirmado en la actualidad, al principio con base en estudios de fijación de receptores y en fecha más reciente con la clonación de tres receptores de opioides distintos pero muy relacionados ( $\mu, \delta, \kappa$ ) (20). Investigaciones futuras podrán identificar compuestos que proporcionen analgesia potente pero menos efectos secundarios o propensión al abuso basándose en la selectividad del receptor.

En cuanto a su clasificación, los fármacos que actúan sobre los receptores opioides se pueden dividir en tres grupos según su procedencia: opioides naturales (morfina, codeína, papaverina, tebaína), derivados semisintéticos (heroína, hidromorfona, hidrocodona, buprenorfina) y derivados sintéticos, entre los cuales destacan cuatro subgrupos:

- fenilpiperidinas: meperidina, fentanilo, sufentanilo, alfentanilo, remifentanilo
- benzomorfanos: pentazocina, ciclazocina.
- morfínomanos: levorfanol, butorfanol.
- propionanilidas: metadona

En general, cualquier fármaco interaccionando con su receptor posee dos propiedades independientes: la **afinidad**, es decir la habilidad para interaccionar con el receptor y formar un complejo estable, y la **eficacia** o actividad intrínseca, definida como la habilidad del complejo fármaco-receptor para iniciar el efecto farmacológico (20). En base a estos dos parámetros, se ideó otra clasificación más útil desde el punto de vista clínico,

dividiendo a los opioides según la afinidad por los receptores  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$  en agonistas, agonistas parciales, antagonistas y agonistas-antagonistas (109).

## **2. Sistema opioide endógeno: receptores y mecanismo de acción**

Los opioides endógenos son proteínas que actúan como neurotransmisores, moduladores de la neurotransmisión o neurohormonas, aunque su función fisiológica no ha podido dilucidarse en toda su extensión. La importancia de este sistema es que podría contribuir a la regulación de la hemodinámica cerebral y a la autorregulación del FSC, e incluso afectar de modo directo o indirecto la hemodinámica cerebral en el TCE (24).

### **2.1 Tipos de opioides endógenos**

Se han identificado tres familias distintas de péptidos opioides endógenos: encefalinas, endorfinas y dinorfinas (20). Cada familia deriva de una proteína precursora diferente, codificada por un gen distinto: proencefalina, pro-opiomelanocortina (POMC) y prodinorfina, pero todas poseen una secuencia de aminoácidos comunes: Tyr-Gly-Gly-Phe.

La POMC se convierte en hormona estimulante del melanocito ( $\gamma$ -MSH), adrenocorticotropa (ACTH) y  $\beta$ - lipotropina ( $\beta$ -LPH). Dentro de la secuencia de 91 aminoácidos de la  $\beta$ -LPH se encuentran la  $\beta$ - endorfina (BEP) y  $\beta$ -MSH. La metencefalina y otras encefalinas derivan del procesamiento de la proencefalina, mientras que el tercer precursor, la prodinorfina, produce más de siete péptidos, entre ellos la dinorfina A, dinorfina B y neoendorfina (20). La **tabla 4** muestra la distinta selectividad de los seis principales opioides endógenos por los diferentes tipos de receptores. En resumen, la BEP sería primariamente un agonista de los receptores  $\mu$  y en menor medida de los receptores  $\delta$ . Las encefalinas son agonistas  $\delta$  pero también tienen alguna actividad sobre los receptores  $\mu$  y  $\kappa$ , mientras que las dinorfinas son predominantemente agonistas  $\kappa$ .

**Tabla 4. Selectividad de los opioides endógenos en los diferentes tipos de receptores opioides**

péptidos endógenos	$\mu$	$\delta$	$\kappa$
met-enkefalina	++	+++	
leu-enkefalina	++	+++	
$\beta$ -endorfina	+++	+++	
dinorfina A	++		+++
dinorfina B	+	+	+++
$\alpha$ -neoendorfina	+	+	+++

Modificada de Reisine y Pasternak (20)

## 2.2 Distribución y función de los opioides endógenos

El diferente procesamiento bioquímico de los opioides endógenos determinará diferentes características de distribución y concentración de los compuestos. La distribución de péptidos derivados de la POMC es relativamente limitada al SNC, con concentraciones altas en el núcleo *arcuatus*, área límbica y tronco encefálico. Los péptidos derivados de la prodinorfina y de la proencefalina se encuentran distribuidos por todo el SNC, sobretodo aquellas relacionadas con la percepción del dolor (láminas I y II de la médula espinal, núcleo trigémino espinal y sustancia gris periacueductal).

Aunque los péptidos endógenos actúan como neurotransmisores, neuromoduladores o neurohormonas, su función fisiológica no ha podido dilucidarse en toda su extensión. Tanto los centros superiores del dolor como el sistema analgésico descendente poseen poblaciones de neuronas que contienen dinorfina, enkefalina y  $\beta$ -endorfina. Además del papel de los opioides endógenos en la modulación de la nocicepción, se han postulado otras funciones fisiológicas, aun no bien definidas. Entre ellas se encuentran el control de la diuresis y de la respiración y la participación en la depresión cardiovascular en el shock.

### 2.3 Receptores opioides

En el SNC existen tres clases principales de receptores opioides, designados  $\mu$ ,  $\kappa$  y  $\delta$  (20). Aunque aun no bien caracterizados, se han descrito también receptores  $\sigma$  y  $\epsilon$ , pero su función en humanos no está clara.

- **receptor  $\mu$  (mu):** la estimulación de este receptor causa analgesia supraespinal y espinal, sensación de bienestar, euforia y depresión respiratoria. La morfina actúa como agonista y la  $\beta$ - endorfina como ligando endógeno. La naloxona es un antagonista no- selectivo. Existen dos subtipos de receptores, los  $\mu_1$  y  $\mu_2$ .
- **receptor  $\kappa$  (kappa):** el prototipo de agonista para este receptor es la ketociclazocina. Induce analgesia espinal y sedación. La morfina también actúa como agonista y la naloxona como antagonista no- selectivo, mientras que la dinorfina podría ser el ligando endógeno. Se han identificado tres subtipos,  $\kappa_1$ ,  $\kappa_2$  y  $\kappa_3$ , aunque al igual que los subtipos para  $\mu$ , estos subtipos de receptores solo se han caracterizado farmacológicamente pero no se han clonado.
- **receptor  $\delta$  (delta):** algunas acciones de las encefalinas y endorfinas demostradas in vitro están mediadas por este receptor. El agonista exógeno es la etorfina y un antagonista altamente selectivo el naltrindol. Existen dos subtipos de receptores  $\delta$ , los  $\delta_1$  y  $\delta_2$ .

Los estudios de fijación a receptores revelan espectros de selectividad diferentes para cada tipo de receptor, en tanto que los estudios funcionales han establecido sus peculiares perfiles farmacológicos (112). En el ser humano, las interacciones de las sustancias opioides con distintos receptores se deduce de observaciones clínicas y de extrapolaciones de sus propiedades farmacológicas en animales. La **tabla 5** resume algunas de estas correlaciones, que se basan en estudios efectuados en ratas y ratones. Por lo tanto, cualquier extensión de estas asociaciones a seres humanos es tentativa.

**Tabla 5. Clasificación de subtipos y acciones de los receptores de opioides según modelos animales**

	subtipo de receptor	acc. agonistas	antagonistas
<b>analgesia</b>			
supraespinal	$\mu_1, \kappa_3, \delta_1, \delta_2$	analgésica	sin efecto
espinal	$\mu_2, \delta_2, \kappa_1$	analgésica	sin efecto
función respiratoria	$\mu_2$	disminución	sin efecto
tubo digestivo	$\mu_2, \kappa$	disminuye tránsito	sin efecto
psicotomimesis	$\kappa$	incrementa	sin efecto
alimentación	$\mu, \kappa, \delta$	incrementa	disminuye
sedación	$\mu, \kappa$	incrementa	sin efecto
diuresis	$\kappa_1$	incrementa	-
<b>regulación hormonal</b>			
prolactina	$\mu_1$	incrementa	disminuye
hormona crecimiento	$\mu_2, \delta$	incrementa	disminuye
<b>descarga de NT</b>			
acetilcolina	$\mu_1$	inhibe	
dopamina	$\mu_2, \delta$	inhibe	

NT: neurotransmisores. Modificada de Pasternak (112).

La correlación entre la estructura molecular y el efecto es la base actual para comprender como actúan los opioides tanto endógenos como exógenos. Las modificaciones estructurales del receptor alteran propiedades tan importantes como su afinidad, la actividad agonista *versus* antagonista, la resistencia a la metabolización, la liposolubilidad y la farmacocinética del opioide en general. La gran cantidad de sustancias que producen analgesia y efectos indeseables parecidos a la morfina, incluyendo los opioides endógenos, comparten una serie de características estructurales comunes. El receptor opioide posee tres sitios distintos de unión, dos aromáticos y uno aniónico. Las diferencias en la unión a estos tres sitios son las responsables de la especificidad del receptor y determinan el grado de actividad agonista *versus* antagonista.

## **2.4 Mecanismos efectores del receptor**

Los receptores opioides se hallan localizados tanto en la sinapsis neuronal (pre y postsinápticos) como a nivel extrasináptico. A nivel celular, los péptidos opioides endógenos y los opioides exógenos producen sus efectos alterando los patrones de la comunicación interneuronal (109). La unión al receptor provoca una hiperpolarización de la neurona y una inhibición de la liberación de neurotransmisores. En la sinapsis, los receptores opioides están acoplados a la proteína G de membrana (113), que regula la actividad de la adenilciclase y a través de segundos mensajeros modifica la permeabilidad de la membrana a los iones de calcio (Ca) y potasio (K). La hiperpolarización del potencial de membrana por la activación de corriente de K y la limitación de la entrada de Ca por supresión de corrientes del mismo constituyen los mecanismos para explicar el bloqueo de los opioides de la descarga de neurotransmisores y la transmisión del dolor en diversas vías neuronales (20).

## **3. Farmacocinética y farmacodinámica de los opioides**

La relación entre la dosis administrada de opioides y los efectos observados depende de variables farmacocinéticas y farmacodinámicas. La **farmacocinética** determina la concentración de un producto medicamentoso en sus sitios de acción y, en consecuencia, la intensidad de sus efectos en función del tiempo, mientras que la **farmacodinámica** o farmacodinamia estudia los efectos bioquímicos y fisiológicos de los medicamentos y sus mecanismos de acción. Los cambios en la concentración sanguínea o tisular de un fármaco en el tiempo están determinadas por propiedades fisicoquímicas al igual que por multitud de funciones biológicas involucradas en los procesos de absorción, distribución, redistribución, biotransformación y eliminación.

Las propiedades fisicoquímicas de los opioides influyen tanto la farmacocinética como la dinámica. Para alcanzar el sitio de acción en el sistema nervioso central, el opioide ha de atravesar membranas biológicas. La habilidad para cruzar la barrera hematoencefálica dependerá del tamaño molecular, el grado de ionización, la liposolubilidad y la fijación a

proteínas. De estas características, la liposolubilidad y la ionización son las más relevantes. La fijación a proteínas plásticas también afecta la distribución de los opioides ya que solo la fracción libre puede cruzar las membranas celulares. La albúmina y la glicoproteína ácida  $\alpha_1$  (AAG) constituyen las principales proteínas plasmáticas ligadas a los opioides.

En cuanto a la eliminación, la biotransformación y la excreción son los principales mecanismos responsables. Los opioides se biotransforman en el hígado a través de dos procesos metabólicos: las reacciones de fase I incluyen reacciones de oxidación-reducción catalizadas por el citocromo P450, así como hidrólisis. Las reacciones de fase II comportan la conjugación del fármaco o del metabolito con un substrato endógeno, como el ácido glucurónico. Con la excepción de la meperidina y la morfina, los metabolitos de los opioides son generalmente inactivos, y son excretados por los riñones y en menos cuantía por el tracto biliar e intestinal.

La **tabla 6** resume los principales parámetros farmacocinéticos y características fisicoquímicas de la morfina y el fentanilo, junto a otros opioides habitualmente usados en la práctica clínica (20,114). Es importante destacar la enorme variabilidad en los valores publicados para estos parámetros, debido en parte a diferencias de población y también a distintos diseños de estudio (tipo de muestras, procedimientos quirúrgicos concomitantes o existencia de otros fármacos que pudieran alterar el tono vascular o los flujos diferenciales entre los sitios de acción, metabolismo o eliminación).

Como analgésico, se estima que el fentanilo es de 80 a 100 veces más potente que la morfina y el alfentanilo aproximadamente la cuarta parte de la potencia del fentanilo, mientras que el sufentanilo es unas diez veces más potente que éste último (20). La administración prolongada de dichos fármacos puede conducir a su acumulación en el compartimento adiposo y consiguientemente a un aumento progresivo de su vida media, exceptuando el alfentanilo que es menos liposoluble y tiene además un inicio de acción más rápido. El remifentanilo es otro opioide sintético de reciente introducción estructuralmente parecido al fentanilo, del que se diferencia por un enlace éster que lo hace susceptible a la hidrólisis por esterasas inespecíficas (115), lo que conlleva un aclaramiento plasmático rápido y escasa acumulación incluso tras infusiones prolongadas.

Tabla 6. Características fisicoquímicas y farmacocinéticas de los opioides

parámetro	morfina	fentanilo	sufentanilo	alfentanilo	remifentanilo
pka	7,9	8,4	8,0	6,5	7,26
% NI	23	8,5	20	89	58
$\lambda_{ow}$	1,4	816	1757	128	ND
fijación (%)	35	84	93	92	66-93
Acl (ml/min)	1050	1530	900	238	4000
Vd <sub>ss</sub>	224	335	123	27	30
T <sub>1/2</sub> $\alpha$ (min)	1-2,5	1,2-1,9	1,4	1,0-3,5	0,4-0,5
T <sub>1/2</sub> $\beta$ (min)	1,5-4,4	9,2-19	17,7	9,5-17	2,0-3,7
T <sub>1/2</sub> $\gamma$ (hr)	1,7-3,3	3,1-6,6	2,2-4,6	1,4-1,5	0,17-0,33

Acl: aclaramiento plasmático; % NI: % no ionizada a pH 7,4;  $\lambda_{ow}$ : Coeficiente de partición octanol:agua; Vd<sub>ss</sub>: volumen de distribución steady-state; ND: información no disponible; T<sub>1/2</sub> $\alpha$ : vida media de distribución rápida; T<sub>1/2</sub> $\beta$ : vida media de distribución lenta; T<sub>1/2</sub> $\gamma$ : vida media de eliminación. Modificada de (20,114).

Los valores expresados en la **tabla 6** corresponden a determinaciones post- bolo endovenoso único. Las vidas medias de distribución y eliminación sirven para predecir el inicio y la duración de la acción después de la administración en bolo. En la práctica, los nuevos opioides se administran en infusión continua, situación en la cual los volúmenes de distribución y los aclaramientos intercompartimentales (entre el central y el periférico) son muy importantes debido a la tendencia a la acumulación de los fármacos más liposolubles. Simulaciones por ordenador han demostrado que simplemente comparando las vidas medias de eliminación no se podía predecir el declive de la concentración del fármaco en el sitio de acción y por lo tanto el tiempo de recuperación clínica (116).

Debido a estas limitaciones, y a raíz de la aparición de un nuevo opioide, el remifentanilo, recientemente se ha desarrollado un nuevo concepto farmacocinético, el **context-sensitive half time** (117), que se define como el tiempo requerido para que la concentración de un fármaco disminuya un 50% en el compartimento central. Esta vida

media cambia a medida que aumenta el tiempo de infusión de un fármaco, y se considera un reflejo de su concentración en el sitio de acción, pudiendo predecir en cierta medida el ritmo de recuperación tras una infusión prolongada.

#### **4. Efectos farmacológicos de los opioides**

Los opioides producen sus efectos beneficiosos y adversos en el sistema nervioso y en el sistema gastrointestinal, aunque pueden afectar otros sistemas (109). Los efectos sobre el SNC incluyen analgesia, sedación, cambios afectivos, depresión respiratoria, náuseas y vómitos, prurito y cambios en el tamaño pupilar. Otros efectos como la liberación de histamina y efectos cardiovasculares se comentan con detalle más adelante.

**Analgesia:** La morfina actúa como agonista  $\mu_1$  y  $\mu_2$  en todo el organismo, y se considera el estándar para comparar los efectos analgésicos y sedantes del resto de agonistas opioides. La analgesia producida por estos fármacos resulta de interacciones complejas en diversos lugares del cerebro, la médula espinal y, bajo ciertas circunstancias, de los tejidos periféricos. A nivel espinal, la morfina y fármacos afines disminuyen la liberación de sustancia P y la transmisión de impulsos nociceptivos, mediante la interacción con los receptores  $\mu_2$ . La analgesia opioide supraespinal involucra los receptores  $\mu_1$ , activando varios sistemas moduladores descendentes de la transmisión del dolor.

La analgesia producida por los opioides no es únicamente de origen central, sino que también pueden reducir el dolor a través de mecanismos periféricos, activando receptores opioides localizados en las neuronas primarias aferentes. La analgesia periférica parece ocurrir solo en presencia de inflamación (109). Además de su uso como analgésicos ya sea durante el postoperatorio o en el tratamiento del dolor crónico, los opioides se usan habitualmente junto al óxido nitroso ( $N_2O$ ), con o sin anestésicos volátiles, para suministrar una "anestesia balanceada".

**Otros efectos sobre el SNC:** Los agonistas  $\mu$  pueden producir sedación y otros efectos subjetivos como euforia, disforia y alteraciones del sueño. En el EEG, los opioides inducen

un enlentecimiento y un aumento de la amplitud característicos. A pesar de haberse descrito episodios epileptiformes con altas dosis de estos fármacos, dichas manifestaciones se consideran de rigidez muscular aguda más que de origen convulsivo; a las dosis de sedación habituales no existen evidencias de que aumenten el riesgo de convulsiones (6). La rigidez muscular se evidencia sobretodo a nivel abdominal, pudiendo disminuir la *compliance* torácica, y es mediada por los receptores  $\mu$  supraespinales.

La morfina produce una constricción pupilar (miosis) dosis-dependiente, que se correlaciona, en ausencia de otros fármacos, con la depresión respiratoria inducida por los opioides. Otros efectos centrales incluyen el prurito y la alteración en la liberación de diversas hormonas hipofisarias, tales como la prolactina, la hormona del crecimiento y hormona antidiurética (ver tabla 6). La morfina y otros agonistas  $\mu$  disminuyen la respuesta del centro respiratorio medular al dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ), provocando una depresión respiratoria dosis-dependiente.

**Náuseas y vómitos:** Constituyen los efectos indeseables más frecuentes de la morfina y sus derivados. Su incidencia no varía según la vía de administración ni según el tipo de opioide (morfina, meperidina, fentanilo, sufentanilo y alfentanilo) (109). Su fisiología y neurofarmacología son complejas: la zona quimiotáctica (ZQT) del área postrema del tronco cerebral contiene, entre otros, receptores opioides, recibiendo también estímulos de la porción vestibular del octavo par craneal. El centro del vómito recibe estímulos de la ZQT y de la periferia (faringe, tracto gastrointestinal, mediastino y centro visual) *via* el nervio vago. La morfina y fármacos afines inducen náuseas por estimulación directa de la ZQT o aumentando la sensibilidad vestibular.

**Motilidad y secreción gastrointestinal:** Los agonistas  $\mu$  inhiben la secreción gástrica, disminuyen la motilidad gastrointestinal y poseen un efecto antidiarreico. Disminuyen el tono del esfínter esofágico inferior, aumentando en cambio el tono del conducto biliar común y del esfínter de Oddi y pudiendo provocar cuadros de cólico biliar o dificultar la exploración radiológica del tracto biliar.

## **5. Principales características de la morfina y el fentanilo**

En las unidades de reanimación y cuidados intensivos, la morfina sigue siendo el opioide más usado para la analgesia endovenosa, principalmente por su bajo coste, elevada potencia y eficacia analgésica (6). El fentanilo se reserva para pacientes críticos que presentan inestabilidad hemodinámica y para aquéllos que manifiestan síntomas de liberación de histamina tras la infusión de morfina (6). A pesar de su larga vida media al compararla con la de los opioides sintéticos, la morfina es más hidrosoluble y tiende menos a la acumulación periférica (compartimento graso) que el fentanilo. El fentanilo, como el alfentanilo y el sufentanilo, es un opioide sintético altamente liposoluble, con cinética de redistribución rápida y vida media más corta que la morfina (118).

### **5.1 Farmacocinética de la morfina y sus metabolitos**

Los parámetros farmacocinéticos fundamentales de la morfina están bien establecidos en la actualidad utilizando técnicas específicas y sensibles como la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) (119). Después de la administración de un bolo endovenoso, la morfina tiene una fase de distribución rápida y una vida media de eliminación entre 1,7 y 3,3 horas. Se une a las proteínas plasmáticas en un 35%, y su mayor vía de metabolización es la conjugación hepática. La excreción de la morfina se realiza a través del riñón por filtración glomerular de sus conjugados hidrosolubles y su eliminación plasmática es independiente de la ruta de administración, de la dosis, de la edad o del estado clínico del paciente (119).

La morfina se elimina principalmente a través del hígado, dando lugar por conjugación a su metabolito principal, la morfina-3 glucurónido (M3G) y en menor medida a morfina-6-glucurónido (M6G), ambos activos y excretados por el riñón (120). La glucuronación no es tan solo hepática sino que también ocurre en el sistema microsomal cerebral (121). Además de la glucuronidación, y aunque cuantitativamente menos importantes, la morfina también puede dar lugar a otros metabolitos como la normorfina, la morfina-3-sulfato y la morfina-6-sulfato. En situaciones de disminución del flujo sanguíneo renal y de la filtración glomerular, y en presencia de un metabolismo hepático correcto, la concentración

plasmática de los metabolitos puede verse incrementada. La vida media de eliminación de la M3G en pacientes sanos es de 2,4-6,7 horas, superior a la de la morfina, y la de la M6G es de 2 horas (122). En pacientes anestesiados, estos tiempos pueden incrementarse hasta un 80%, e incrementar por lo tanto los efectos de estos metabolitos activos.

Las sustituciones en la estructura molecular de la morfina, concretamente en las posiciones 3 y 6, resultan en perfiles farmacológicos opuestos en términos de efectos analgésicos: la inclusión de un grupo hidroxifenólico en la posición 3 reduce la actividad opioide  $\mu$ , mientras que las sustituciones en la posición 6 (grupo hidroxialcohólico) resultan en compuestos con una mayor potencia analgésica que la morfina.

El efecto analgésico de la **morfina-6 glucurónido (M6G)** fue descubierto a principios de los años 70, y se le atribuye una potencia de 20 a 650 veces superior a la morfina si se administra intratecal o 1-2 veces al administrarla vía sistémica (119,120). Esta diferencia se explica por su menor habilidad de cruzar la BHE en comparación con la morfina (120,123). Un estudio reciente demuestra su importancia en la analgesia del dolor canceroso en administración oral (124). Se ha sugerido que tras administración oral o intramuscular de morfina, hasta el 85% de la actividad analgésica podría derivar de la M6G (125), aunque la contribución analgésica exacta de este metabolito aún no está clara. La M6G interacciona con los receptores  $\mu$  y  $\delta$  con afinidades comparables a las de la morfina (120). La M6G se encuentra en cantidades significantes en el LCR tras la administración sistémica, sugiriendo una influencia no solo en el efecto analgesiante de la morfina sino también en otros aspectos como la depresión respiratoria (121).

En cuanto al otro metabolito activo de la morfina, no se ha demostrado efecto analgésico de la **morfina-3 glucurónido (M3G)** tras su administración intratecal o sistémica, ni interacción con receptores opioides, pero puede inducir hiperalgesia cuando se administra por vía espinal, e incluso estimulación respiratoria y fenómenos excitatorios por mecanismos no-opioides. La M3G podría antagonizar funcionalmente los efectos antinociceptivos y de depresión respiratoria de la M6G sobretudo a nivel espinal, sugiriendo que la médula espinal es más sensible a los efectos excitatorios no opioides de la M3G que las estructuras supraespinales (125).

En resumen, el papel de los metabolitos activos de la morfina requiere futuras investigaciones, siendo de particular importancia en regímenes crónicos de pacientes con insuficiencia renal o pacientes neoplásicos, en los cuales el incremento de la potencia de la morfina oral se cree debida a la acumulación de la M6G en el SNC tras administraciones repetidas (119). Sin embargo, en la mayoría de pacientes la problemática del tratamiento crónico con opioides deriva más de la disminución del efecto (tolerancia) que del aumento del mismo por acumulación de metabolitos activos.

## **5.2 Farmacocinética del fentanilo**

Al igual que con la morfina, los parámetros farmacocinéticos del fentanilo varían considerablemente en la literatura. Entre los múltiples estudios, cuatro destacan por su consistencia: Scott (126) McClain (127) Bentley (128) y Koska (129). Debido a su alta liposolubilidad, el fentanilo atraviesa rápidamente las membranas biológicas y es captado por el cerebro en poco tiempo tras su administración endovenosa. Un estudio en ratas (130) demostró que el inicio de acción de sus efectos se puede observar a los 10 segundos, y se correlaciona con un rápido aumento de la concentración cerebral que se equilibra con la plasmática al minuto y medio. La recuperación del efecto empieza a los 5 minutos y se completa a la hora. La vida media de eliminación es más larga que la de la morfina: 3,1-6,6 horas.

Teniendo en cuenta que la concentración plasmática de un fármaco no es la que determina su efecto farmacológico, sino que es la concentración en el lugar efector, Shafer y Vervel (116) calcularon mediante simulación por computadora varios parámetros, entre ellos la concentración plasmática de fentanilo en el sitio efector, que hallaron máxima a los 3,6 minutos tras la administración del bolo. Esta concentración suponía el 17% de la concentración plasmática inicial. A pesar que el EEG no es, *per se*, una medida de la profundidad anestésica del opioide, estudios electroencefalográficos han corroborado estos datos. El enlentecimiento en el EEG es un efecto diferente a la analgesia o a la depresión respiratoria, a pesar de ello estudios clínicos han documentada inicios de acción similares a los encontrados en el EEG. Las concentraciones séricas de 3 ng/ml de fentanilo inician el enlentecimiento EEG y el máximo ocurre con concentraciones

aproximadas de 10 ng/ml. La analgesia se consigue con concentraciones entre 2-4 ng/ml y la depresión respiratoria ocurre entre 1,5-5 ng/ml (131). Las concentraciones de fentanilo para eliminar la respuesta nociceptiva intraoperatoria se han calculado entre 15-60 ng/ml con oxígeno e inferior al asociarse a óxido nitroso y otros anestésicos volátiles (116).

## OPIOIDES Y HEMODINÁMICA CEREBRAL

A pesar de ser considerados fármacos con potente actividad analgésica asociada a una estabilidad hemodinámica sistémica, los efectos cardiovasculares de los opioides no son despreciables en el paciente con politraumatismo y pueden condicionar cambios en la hemodinámica cerebral. Antes de entrar en la controversia existente sobre los efectos de dichos fármacos sobre la presión intracraneal (PIC) y el flujo sanguíneo cerebral (FSC), resulta importante establecer los posibles cambios hemodinámicos sistémicos que puedan producir los opioides. Seguidamente se revisa la literatura referente a los efectos centrales de los opioides, tanto los estudios clínicos como los realizados a nivel experimental. Por último, e íntimamente ligado a lo anterior, se analiza el efecto de estos fármacos sobre el consumo metabólico cerebral, y su posible papel sobre la protección cerebral o neuroprotección.

### 1. Efectos cardiovasculares de los opioides

Los opioides se han considerado siempre fármacos analgésicos que inducen estabilidad hemodinámica. En dosis usadas habitualmente para tratamiento del dolor o como parte de la anestesia balanceada, la **morfina** no tiene prácticamente efectos sobre la presión arterial o la frecuencia cardíaca en el paciente normovolémico y en posición supina (109). Sin embargo, dosis terapéuticas de este fármaco pueden producir dilatación arteriolar y venosa, disminución de las resistencias vasculares sistémicas (RVS) e inhibición de los reflejos baroreceptores (20), pudiendo dar lugar a hipotensión postural.

La vasodilatación periférica se cree mediada por una actividad simpatolítica central, por lo tanto el efecto sobre las RVS será mayor en situaciones de alto tono simpático (21). Este hecho tiene repercusiones clínicas importantes, ya que los pacientes con TCEG –que habitualmente presentan un alto tono simpático- la morfina puede causar hipotensión a dosis que habitualmente mantienen una estabilidad hemodinámica. Se ha demostrado que el TCE produce un aumento de la presión arterial (PA), la frecuencia cardíaca (FC) y del nivel de las catecolaminas plasmáticas (132). La taquicardia podría ser el resultado de una actividad simpática central aumentada y/o de una hipovolemia relativa yatrogénica. Estos

cambios circulatorios podrían *per se* inducir un incremento en volumen y/o el flujo sanguíneo cerebral, y por lo tanto incrementar la PIC.

Estudios con antagonistas  $\alpha$ - adrenérgicos como la fentolamina o con  $\beta$ - bloqueantes han demostrado la utilidad de estos fármacos en la reducción de la hiperactividad simpática y de la PIC en pacientes con TCE, mientras que un estudio reciente con clonidina demuestra que este  $\alpha_2$  agonista reduce estos cambios circulatorios manteniendo la hemodinámica cerebral (133). En otro estudio la clonidina no afectó la PIC en pacientes sometidos a resección electiva de tumor craneal, aunque sí disminuyó la PAM y la PPC (134). La disminución de catecolaminas circulantes provocada por la clonidina no revierte con naloxona, sugiriendo la ausencia de una inhibición cardiovascular por el sistema opioide endógeno (133).

De hecho, la morfina puede tener alguna acción directa sobre el músculo liso vascular (21), pero el mecanismo primario de la vasodilatación parece ser la liberación de histamina. Este fármaco provoca una liberación de histamina de los basófilos y mastocitos circulantes de modo dosis dependiente (135). La hipotensión resultante puede minimizarse con cargas hídricas previa a la administración, que ha de ser lenta. La premedicación con bloqueantes H1 y H2 puede prevenir estos episodios de hipotensión (136).

Las diferencias en la liberación de histamina podrían explicar las diferencias hemodinámicas encontradas entre la morfina y el fentanilo (135). La administración de altas dosis de **fentanilo** se asocia con una importante estabilidad hemodinámica (109), con ligeros descensos de la frecuencia cardiaca pero sin cambios significativos en la presión arterial media. Sin embargo, la combinación de fentanilo con otros fármacos como las benzodiazepinas puede comprometer dicha estabilidad y producir una depresión cardiovascular importante. Se ha demostrado que la asociación de diazepam y fentanilo puede dar lugar a una disminución de la fracción de eyección, el gasto cardiaco, las RVS y la PAM, aumentando la presión venosa central (109).

## 2. Efectos sobre la PIC y el FSC: estudios clínicos

La influencia de los opioides sobre la hemodinámica cerebral sigue siendo un tema controvertido. Según diversos estudios, el fentanilo y otros opioides sintéticos pueden aumentar o disminuir así el FSC como la PIC. Los resultados varían en función del tipo de opioide y su dosis, el uso concomitante de otros agentes anestésicos y el estado de la *compliance* intracraneal.

Los primeros estudios realizados sobre el efecto de los opioides sobre la hemodinámica cerebral se realizaron en **pacientes neuroquirúrgicos** durante la cirugía electiva de tumores supratentoriales o aneurismas. Estos trabajos presentan la desventaja, respecto a los realizados en el contexto de las unidades de reanimación o de vigilancia intensiva, de utilizar algún tipo de anestésico inhalatorio que podría alterar los resultados. El óxido nitroso estimula el metabolismo cerebral y puede aumentar el FSC y la PIC, mientras que los anestésicos inhalatorios como el halotano, enflurano, isoflurano, sevoflurano y desflurano disminuyen las resistencias vasculares cerebrales causando vasodilatación e incrementos dosis dependientes del FSC, el VSC y la PIC; además son capaces de producir hipotensión sistémica y alterar la autorregulación (137). Todo ello limita los resultados de los estudios realizados con opioides bajo anestesia general.

Uno de los primeros estudios realizados fue en 1977 el de Jobes et al (138), que administraron morfina en sujetos sanos anestesiados con  $N_2O/O_2$  sin hallar cambios significativos en el FSC medido utilizando criptón radioactivo, ni en el  $CMRO_2$  calculado a través del FSC y las  $AVDO_2$ . En 1978 Moss et al (19) estudiaron a 10 pacientes sometidos a cirugía de resección de tumores supratentoriales hiperventilados de modo terapéutico y anestesiados también con altas dosis de  $N_2O$ , a los cuales la administración de fentanilo no provocó aumentos significativos de la PIC aunque sí descensos de la PAM. Cuillerer (8) encuentra que el fentanilo, el sufentanilo y el alfentanilo aumentan la presión del LCR, mientras que Herrick (17) estudiando la presión de retracción cerebral tras la administración de estos mismos opioides concluye que ninguno de los tres la modifica sustancialmente. Dos estudios recientes, el de Jamali (15) y el de Warner (16), ambos realizados en pacientes con tumores supratentoriales y con distintos opioides sintéticos,

encuentran una disminución de la presión arterial dosis dependiente mientras que la presión del LCR o la PIC no varían significativamente.

Mayberg et al (13) tampoco encuentran cambios en la PIC tras la administración de alfentanilo, ni alteraciones en el FSC estimado a través de las AVDO<sub>2</sub> y Doppler transcraneal que sugieran un efecto vascular directo de este fármaco, pero como en estudios anteriores se trata de pacientes sometidos a intervenciones bajo anestesia general con halogenados y N<sub>2</sub>O. En cambio, otro estudio que estima los cambios del FSC a través del Doppler transcraneal (10) tras la administración de fentanilo y sufentanilo en pacientes sometidos a cirugía extracraneal, encuentra un aumento de la velocidad del flujo que los autores atribuyen a un aumento del FSC y a un posible desacoplamiento entre consumo y flujo provocado por los opioides.

En cuanto a los estudios clínicos realizados en **pacientes neurotraumáticos**, los resultados son más fiables por la ausencia de agentes inhalatorios pero también controvertidos. Los fármacos sedantes utilizados habitualmente en las unidades de reanimación o de vigilancia intensiva (midazolam o propofol), afectan de forma menos acusada la hemodinámica cerebral y por lo tanto resulta improbable que alteren los resultados de los estudios con opioides realizados en estos pacientes.

Dos estudios (9,11) abrieron la polémica al referir que en pacientes con TCE grave el fentanilo y el sufentanilo pueden incrementar la PIC de forma significativa, sugiriendo un efecto vasodilatador cerebral directo de estos fármacos. Sin embargo, ambos estudios hallaban una disminución de la presión arterial media (PAM) de manera concomitante al aumento de la PIC; cabe pensar, pues, que el ascenso de la PIC en pacientes con compliance intracraneal reducida y autorregulación intacta podría deberse no al efecto vasodilatador directo de estos opioides, sino al aumento del volumen cerebrovascular que sigue a la hipotensión sistémica.

En un excelente trabajo metodológico, Werner et al (12) demuestran que el sufentanilo solo aumenta la PIC en aquellos pacientes con TCE grave en los cuales el fármaco provoca hipotensión arterial, mientras que en aquellos que la presión se mantiene estable con fenilefrina la PIC no varía. Estos mismos autores no hallan modificaciones en la

velocidad del FSC por Doppler transcraneal en ninguno de los dos grupos, sugiriendo que los aumentos de la PIC son debidos a la autorregulación secundaria a la hipotensión sistémica. Los autores asumen en sus conclusiones que los pacientes presentan una autorregulación intacta a pesar de tratarse de TCE graves.

La **Tabla 7** resume los principales estudios clínicos realizados con opioides en pacientes con TCE grave y sus características. Cabe resaltar que la mayoría hallan una disminución de la PAM y la PPC (9,11,13,14,139), sobretodo si se utilizan altas dosis de estos fármacos.

### **3. Efectos sobre la PIC y el FSC: estudios experimentales**

El estudio de los efectos de los opioides sobre la circulación cerebral es dificultoso, en primer lugar porque no existe un modelo animal adecuado que permita evaluar los cambios del FSC. Tan solo la monitorización continua permite detectar cambios transitorios del FSC, aunque técnicas como la medición directa del retorno venoso cerebral en el seno sagital posterior (*venous outflow technique*) requieren de una preparación quirúrgica previa del animal y por lo tanto del empleo de agentes anestésicos.

La mayoría de estudios utilizan anestésicos endovenosos (pentobarbital) o agentes inhalatorios como el óxido nitroso (N<sub>2</sub>O), el halotano o isoflurano, con lo cual los resultados quedan enmascarados por los efectos cerebrales, muchas veces contrapuestos, de estos anestésicos. Como ya se ha descrito anteriormente, la administración de N<sub>2</sub>O al 60-70% se asocia a un incremento del FSC y el CMRO<sub>2</sub>. Aunque un estudio reciente en ovejas no encuentra cambios del flujo cerebral regional o global con este agente inhalatorio (140), en el mismo trabajo la combinación de fentanilo y N<sub>2</sub>O no disminuye el FSC ni el CMRO<sub>2</sub> mientras que la combinación de fentanilo y pentobarbital si.

Dos estudios (141,142) han demostrado que la administración sistémica de **morfina** en perros disminuye un 45-73% el FSC medido por la técnica de *venous outflow* (141) y aclaramiento de hidrógeno (142), con una disminución concomitante del CMRO<sub>2</sub>. Ambos estudios usan concentraciones espiradas de halotano que tendrían mínimos efectos sobre

la circulación cerebral, aunque los efectos depresores observados en el FSC y el metabolismo pueden estar influenciados por la presencia de N<sub>2</sub>O en condiciones basales. Hoehner et al (143) demostraron que la administración intracarotídea de morfina (evitando los efectos de la hipotensión sistémica) no provoca cambios significativos del CMRO<sub>2</sub> ni del FSC medido con la técnica de las microesferas radiomarcadas en perros anestesiados con pentobarbital. En cambio, la perfusión intraventricular provocó en este mismo estudio un aumento transitorio del FSC sin alteración del CMRO<sub>2</sub>, sugiriendo que este opioide, cuando se administra directamente en el LCR o cuando existe una disrupción de la BHE, podría alterar el FSC independientemente del metabolismo cerebral.

En cuanto al **fentanilo**, cuando se utiliza en ausencia de N<sub>2</sub>O, parece tener poco efecto sobre el FSC calculado a través de la medición directa del retorno venoso cerebral en el seno sagital posterior (144,145). En un modelo de lesión focal criogénica en conejos (146) se halló una disminución del 10-20% del FSC regional medido por la técnica de aclaramiento de hidrógeno. Akesson et al (147) hallaron en un modelo experimental diseñado para estudios farmacodinámicos y farmacocinéticos en cerdos jóvenes que el fentanilo se asociaba a una estabilidad hemodinámica y metabólica y que la reactividad al CO<sub>2</sub> se hallaba preservada tras la administración de este opioide (148). Estudios posteriores con otro tipo de opioides no han demostrado cambios significativos del FSC tras la administración de sufentanilo (149) o remifentanilo (150).

#### **4. Efectos de los opioides sobre el metabolismo cerebral.**

##### **Neuroprotección**

La protección cerebral o neuroprotección se define como la prevención de las modificaciones bioquímicas responsables de la lesión neurológica secundaria (2,3). Hasta hace pocos años, este concepto se asociaba fundamentalmente a la depresión metabólica provocada a través de la reducción del consumo metabólico cerebral de oxígeno (CMRO<sub>2</sub>), realizada con barbitúricos o con hipotermia moderada- profunda (32-17°C) (151). Actualmente se conocen otros mecanismos de neuroprotección basados en investigaciones sobre los mecanismos intra y extracelulares de la isquemia cerebral y la reparación farmacológica endógena.

El efecto de los opioides sobre el  $CMRO_2$  se ha evaluado en estudios experimentales, tal y como se ha descrito anteriormente en este apartado. En dichos estudios, el  $CMRO_2$  se estimó a través de la diferencia arteriovenosa de oxígeno ( $AVDO_2$ ) y el FSC calculado a partir de diferentes técnicas ( $CMRO_2 = AVDO_2 \times FSC$ ). Sin embargo, en los últimos años se han introducido métodos radiológicos que posibilitan la medición directa, y no a través del FSC, del metabolismo cerebral. Estas nuevas técnicas de imagen han permitido de modo no invasivo estudiar las acciones de diversos fármacos sobre el metabolismo y el flujo sanguíneo cerebral *in vivo*. La **tomografía por emisión de positrones (PET)** con carfentanilo marcado (agonista selectivo para los receptores  $\mu$ ) ha permitido mapear y cuantificar los receptores opioides en el SNC. Recientemente, dos estudios han usado radiotrazadores como la  $^{15}O$ -agua y la  $^{18}F$ -deoxiglucosa para evaluar en humanos los efectos de los opioides sobre el consumo metabólico cerebral con resultados contradictorios.

El primero de ellos investiga, a través de la PET, los cambios metabólicos inducidos por la morfina en 12 sujetos previamente adictos a los opioides, efectuando además una medición del consumo local de glucosa a través del método autorradiográfico de la glucosa marcada (152). Este último método proporciona un índice de la función cerebral ya que, al igual que el oxígeno, la glucosa es un substrato mayor para el metabolismo energético cerebral. Los autores encuentran que la morfina disminuye en un 10% el consumo cerebral global de glucosa y entre 5 -15% en áreas telencefálicas y en el córtex cerebelar. En cambio, el segundo estudio (153), realizado también con PET pero en voluntarios sanos no sometidos a estímulos dolorosos, encuentra que el fentanilo provoca un aumento del FSC regional consistente con una activación neuronal regional a nivel cortical y subcortical, que los autores atribuyen a un aumento del  $CMRO_2$  por estimulación de áreas relacionadas con la modulación del dolor.

En los últimos años, se ha desarrollado un nuevo concepto de protección cerebral en base al antagonismo farmacológico de algunos receptores cerebrales. Es conocido que, entre otros procesos, la isquemia cerebral provoca la entrada de sodio en la célula nerviosa y la liberación de aminoácidos excitatorios como el glutamato, que actúa sobre receptores N-metil D- aspartato (NMDA) y permite la entrada de calcio en la neurona (154). Las sustancias estudiadas hasta la fecha son, entre otras, los bloqueantes de los canales del calcio, los bloqueantes de los receptores de glutamato o sustancias que disminuyen su

síntesis o liberación, los *scavengers* de radicales libres (componentes finales de la excitotoxicidad y la causa más directa de lesión neuronal) y algunos esteroides glucocorticoides con propiedades estabilizadoras de membrana. Según Cottrell (154) y en el ámbito de la profilaxis neuroquirúrgica de la isquemia cerebral, los esfuerzos se tendrían que concentrar en los eventos iniciales en la cascada isquémica (reduciendo el CMRO<sub>2</sub>, bloqueando la entrada de sodio en la célula), para poder reducir al máximo la lesión neuronal con la ventaja de no interferir con los mecanismos endógenos de reparación celular.

Los opioides endógenos podrían participar en la fisiopatología de la lesión neurológica secundaria al traumatismo y jugar, por lo tanto, un papel en los fenómenos de protección cerebral. El TCE y la isquemia se han asociado a incrementos de la concentración de los opioides endógenos en el LCR, y se ha propuesto que estos péptidos jugarían un papel en la fisiopatología de estas lesiones (155). De hecho, los opioides endógenos se han implicado como causa de daño secundario después de una lesión neuronal, basándose en evidencias indirectas que demuestran que algunos antagonistas opioides como la naloxona pueden mejorar los resultados neurológicos y las respuestas fisiológicas tras la lesión medular experimental o en ciertos modelos de isquemia cerebral (156).

A pesar de los múltiples estudios realizados hasta la fecha sobre opioides y lesión neurológica secundaria, no se ha encontrado ninguna correlación entre el aumento de estos péptidos endógenos y la severidad del traumatismo o el grado de recuperación neurológica. Estudios recientes que evalúan directamente el nivel de  $\beta$ -endorfina en el plasma y en el LCR en pacientes neurotraumáticos, no encuentran un efecto detrimento de este neuropéptido (157) a pesar de hallar niveles elevados en los dos medios. Hayes et al (158), en un modelo de traumatismo craneal experimental, demuestran que bajas dosis de naloxona aumentan los déficits neurológicos asociados al TCE, y que en cambio agonistas  $\mu$  como la morfina los reducen. Por otro lado, varios estudios han demostrado que los receptores  $\mu$  y  $\kappa$  participan en la respuesta fisiológica al estrés y al traumatismo (156). Como ocurre con la mayoría de neurotransmisores, los estudios sobre el metabolismo cerebral en el TCE presentan el inconveniente de la contaminación del LCR con sustancias transmisoras de origen periférico (159), que en el caso de la  $\beta$ -endorfina y los

péptidos opiáceos pueden ser liberados de la hipófisis como respuesta al estrés subsiguiente al traumatismo.

La controversia existente en la literatura sobre el efecto del bloqueo de los opioides endógenos en el TCE, junto al hecho que estos neuropéptidos presenten múltiples funciones e interacciones complejas, obliga a esperar que futuros estudios diluciden el papel central de los opioides endógenos en la lesión neuronal. Hasta entonces, cabe recordar el papel de los opioides sintéticos en la sedoanalgesia y reducción del metabolismo cerebral, uno de los primeros pasos de la profilaxis de la hipertensión intracraneal.

**Tabla 7. Resumen de los principales estudios clínicos en pacientes con TCEG del efecto de distintos opioides sobre la hemodinámica sistémica y cerebral**

Autor (referencia)	n° pacientes	Opioide y dosis	Sedación	Resultados
- Yabuki (160)	30	Morfina 0,5-1 mg/kg	Tiopental	↓ PIC
- Sperry (9)	9	Fentanilo 3 µg/kg	Midazolam	↓ PAM, PPC ↑ PIC
- Albanèse (11)	10	Sufentanilo 0,6 µg/kg Sufentanilo 1 µg/kg y 0,005 µg/kg/min	Propofol	↓ PAM, PPC ↑ PIC
- Scholz (14)	10	Sufentanilo 2 µg/kg Fentanilo	Midazolam	↓ PAM, PIC = PPC
- Werner (12)	30	Sufentanilo 3 µg/kg	Midazolam	si = PAM, = PIC
- Stark (139)	12	Fentanilo 7 µg/kg/h Sufentanilo 0,5 µg/kg/h	Fentanilo Tiopental	si ↓ PAM, ↑ PIC, = vDTC ↓ PAM (fentanilo) = PIC

PIC: presión intracraneal, PAM: presión arterial media, PPC: presión de perfusión cerebral, vDTC: velocidades en el Doppler transcraneal.

### **III. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS**

---

### III. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

Este trabajo pretende explorar las causas del aumento de presión intracraneal (PIC) descrito tras la administración de opioides en pacientes con TCE grave. La autorregulación cerebral (ARC) se halla frecuentemente alterada en este colectivo de enfermos, y en general, la administración en bolo endovenoso de dichos fármacos provoca una disminución de la presión arterial media (PAM). A partir de estas observaciones, la **hipótesis de trabajo** de la presente Tesis Doctoral es que el efecto de los opioides sobre la PIC está mediado por la disminución de la PAM y depende del estado de la ARC del paciente con TCE grave. Ello implicaría que en aquellos pacientes con ARC conservada, la disminución de la PAM tras la administración de opioides conduciría a un aumento de PIC debido a una vasodilatación cerebral autorreguladora, mientras que en aquéllos con ARC alterada o abolida la PIC no se modificaría sustancialmente. En último término, la determinación del estado de la ARC de los enfermos con TCE grave permitiría predecir la respuesta de la PIC a fármacos potencialmente hipotensores como los opiodes, evitando así sus efectos deletéreos sobre el SNC.

Para verificar esta hipótesis se han planteado los siguientes objetivos:

- 1) **Describir los efectos de la morfina y el fentanilo sobre la presión arterial media, presión intracraneal, presión de perfusión cerebral y el flujo sanguíneo cerebral estimado a partir de las diferencias arterioyugulares de oxígeno y el Doppler transcraneal, en un grupo homogéneo de pacientes afectados de traumatismo craneoencefálico grave, durante los tres primeros días del ingreso.**
- 2) **Determinar la incidencia de alteraciones de la reactividad al dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) y de la autorregulación cerebral en este grupo de pacientes, a partir de cambios relativos en las diferencias arterioyugulares de oxígeno al modificar la tensión arterial media y la presión arterial de CO<sub>2</sub>, respectivamente.**

**3) Correlacionar los cambios observados en la presión intracraneal y en el flujo sanguíneo cerebral tras la administración de morfina y de fentanilo con el estado de la autorregulación cerebral de los pacientes (autorregulación preservada/ autorregulación alterada o abolida).**

**4) Definir el fármaco opioide de elección para la sedoanalgesia de los pacientes con traumatismo craneoencefálico grave.**

## **IV. MATERIAL Y MÉTODOS**

---

## **IV. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Pacientes**

1. Criterios de inclusión
2. Criterios de exclusión

### **Protocolo terapéutico en los TCE graves**

1. Medidas generales
2. Sedoanalgesia y relajación neuromuscular
3. Hiperventilación optimizada
4. Manitol y soluciones hipertónicas

### **Monitorización de los pacientes**

1. Electrocardiograma
2. Saturación arterial de oxígeno
3. Presión espirada de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>)
4. Presión venosa central y presiones pulmonares
5. Presión arterial y colocación del catéter radial
6. Presión intracraneal
7. Saturación yugular de oxígeno y colocación del catéter retrógrado en la vena yugular interna

### **Estimación del flujo sanguíneo cerebral**

1. Diferencias arterioyugulares de oxígeno (AVDO<sub>2</sub>)
  - 1.1 Extracción de las muestras
  - 1.2 Determinaciones bioquímicas
  - 1.3 Cálculo de las AVDO<sub>2</sub>
2. Doppler transcraneal (DTC)

### **Cálculo de la reactividad al CO<sub>2</sub> y de la autorregulación**

1. Cálculo de la reactividad al CO<sub>2</sub>
2. Test de la autorregulación

### **Administración del fármaco y recogida de datos**

1. Diseño del estudio y métodos de distribución de los pacientes
2. Dosis y administración del fármaco
3. Protocolo de recogida de datos

### **Metodología en la evaluación de los resultados neurológicos. Escala de resultados de Glasgow**

### **Programas informáticos y cálculos estadísticos**

1. Programas informáticos
2. Cálculo del tamaño de la muestra
3. Métodos estadísticos

## **Pacientes**

Tras la correspondiente aprobación institucional del proyecto de investigación por el Comité Ético de Investigación Clínica de los Hospitales Vall d'Hebron (HVH) de Barcelona, con el número PR(HG) 143/95, el estudio clínico se realizó en la Unidad de Cuidados Intensivos de Neurotraumatología del Hospital de Traumatología (HVH) durante el periodo comprendido entre Junio de 1995 y Marzo de 1997.

### **1. Criterios de inclusión**

Se incluyeron 32 pacientes ingresados en dicha Unidad con el diagnóstico de TCE grave, es decir con una puntuación en la escala neurológica de Glasgow igual o inferior a 8 (41), y con un patrón tomográfico de lesión difusa (LD) o focal según la clasificación del Traumatic Coma Data Bank (TCDB) (40). El estudio se llevó a cabo dentro de los tres primeros días del ingreso de los pacientes.

### **2. Criterios de exclusión**

Los criterios de exclusión inicial fueron los siguientes:

- Antecedentes de epilepsia, abuso de drogas por vía parenteral, enfermedad neurológica previa al traumatismo, tratamiento con opioides durante la última semana o alergia demostrada a dichos fármacos.
- Criterios electroencefalográficos de muerte cerebral al ingreso o durante las primeras 24 horas del ingreso.
- Enfermedad sistémica grave previa (cardiopatía, neumopatía, insuficiencia renal o hepática).
- Test urinario de embarazo positivo.
- Imposibilidad de realizar una correcta monitorización.

Además de los criterios de exclusión iniciales, durante el estudio los pacientes debían ser excluidos cuando presentaban hipertensión craneal refractaria al tratamiento habitual y que requería perfusión continua de barbitúricos, o cuando existía una inestabilidad hemodinámica definida por una presión arterial media (PAM) < 50 mmHg y/o una presión de perfusión cerebral (PPC) < 60 mmHg.

## **Protocolo terapéutico en el TCEG**

El tratamiento global de los pacientes con un TCEG comprende una vertiente quirúrgica (si presentan una lesión ocupante de espacio) y/o la colocación de un sensor de PIC y el ingreso en una unidad de reanimación o cuidados intensivos. Todos los pacientes con una puntuación igual o inferior a 8 en la escala de Glasgow presentan riesgo de desarrollar hipertensión intracraneal (HIC), y el objetivo fundamental de su tratamiento consistirá en la prevención y tratamiento precoz de la misma. Los valores normales de la PIC oscilan entre 5 y 15 mmHg, considerándose oportuno en la actualidad tratar la HIC a partir de 20 mmHg.

A continuación se revisa el protocolo del tratamiento médico de estos pacientes, vigente en la Unidad de Cuidados Intensivos en el momento de realizarse el estudio (**figura 1**), y que comprende una serie de medidas generales, la sedación y la relajación neuromuscular, la hiperventilación optimizada y el uso de manitol /soluciones hipertónicas. Puesto que la HIC refractaria a estas medidas que requería la administración de barbitúricos constituyó un criterio de exclusión del estudio, no se tratará el coma barbitúrico, aunque forma parte de los últimos eslabones del tratamiento de la HIC.

### **1. Medidas generales**

Los factores médicos generales son muy importantes para el control de la presión intracraneal, y se encaminan a conseguir una estabilidad hemodinámica, un aporte adecuado de nutrientes y a evitar todos aquellos factores que aumentan la PIC.

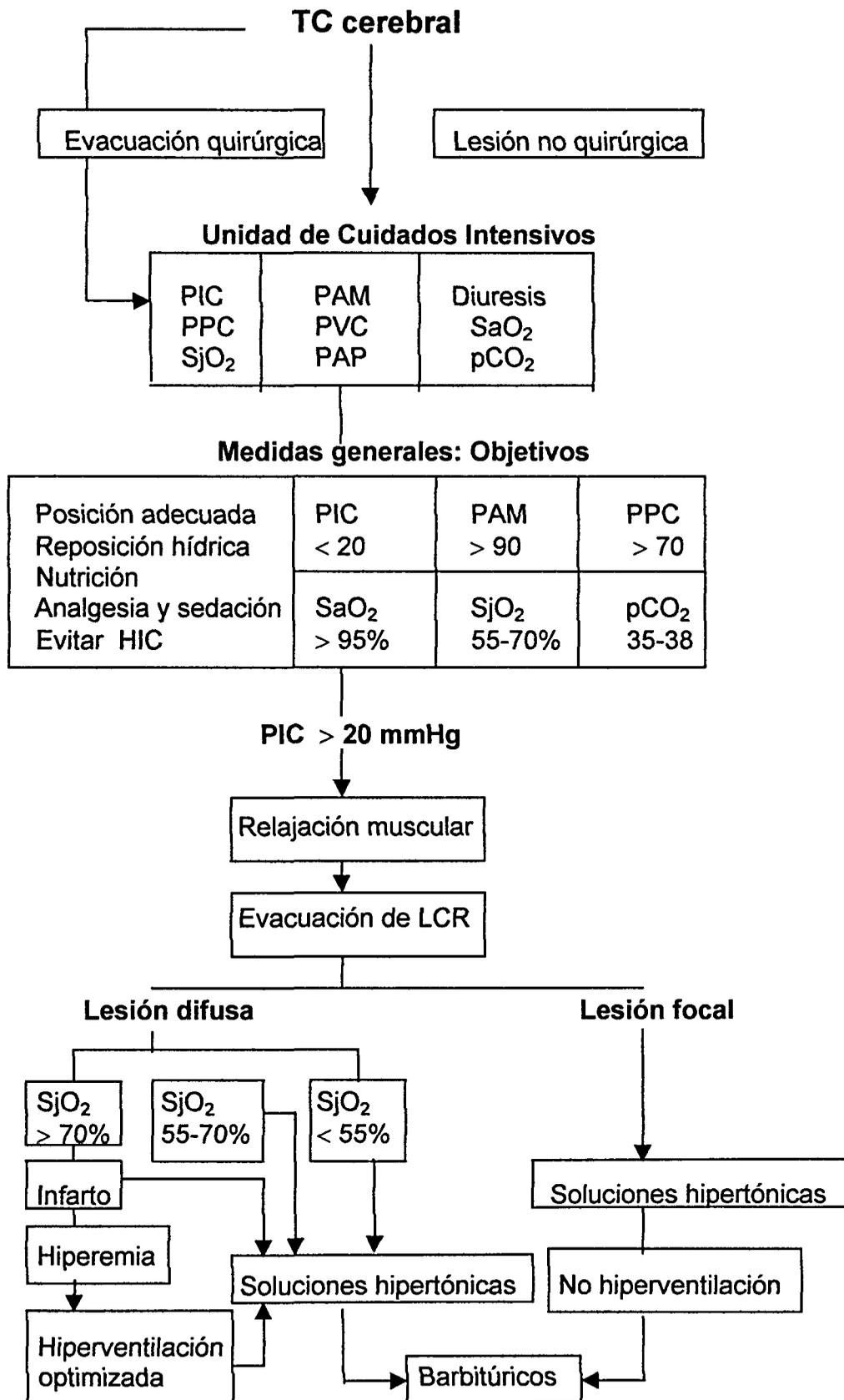
Entre los fenómenos evitables de HIC destacan la fiebre elevada, la posición inadecuada del paciente, una mala adaptación al respirador, la hipoxia, la hipercapnia, las crisis comiciales, la hiponatremia, la hipo o hipertensión arterial, etc. (161).

En cuanto a la posición de la cabeza, y a pesar de la controversia sobre si su elevación pudiera comprometer la PPC (65), existe acuerdo en considerar que una elevación del cabezal a 30 grados promueve el drenaje venoso y ayuda al control de la hipertensión craneal, sin comprometer de forma importante a la presión arterial y la PPC. Respecto a la sueroterapia, y tras la fase inicial de reanimación, los pacientes recibieron soluciones de NaCl al 0,9% para mantener un adecuado volumen sanguíneo circulante (normovolemia), un volumen intersticial cerebral algo disminuido y cierta hiperosmolaridad sérica (máximo 310 mosmol/l). La hemoglobina se mantuvo por encima de los 10 g/dl. La nutrición artificial se inició precozmente, prefiriendo la vía enteral si esta era posible. Cuando se utilizó la nutrición parenteral, el aporte de glucosa fue inferior al 35% de la energía total con el fin de conseguir la euglicemia. Cuando la presión arterial media se hallaba por debajo de 90 mmHg durante más de una hora, los pacientes recibieron soporte inotrópico en forma de perfusión continua de fenilefrina (Neosynephrine™, Sanofi-Winthrop, Bruselas, Bélgica) a dosis bajas (0,15-0,3  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ). Todos los pacientes recibieron además una perfusión de clorhidrato de dopamina (Dopamina™, Laboratorios Grifols SA) a dosis diuréticas (1-3  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ).

## 2. Sedoanalgesia y relajación neuromuscular

Aunque podrían incluirse dentro de las medidas generales, la analgesia y la sedación usados de modo combinado ayudan a disminuir las demandas metabólicas y la PIC en pacientes con HIC. Todos los pacientes recibieron una perfusión continua de midazolam (Dormicum™, Roche) (0,03  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ) y de cloruro mórfico (1-3  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ). Puesto que la mayoría de los pacientes presentaban HIC en el momento del estudio, en todos los casos se utilizó además una perfusión de vecuronio (Norcuron™, Organon) como relajante neuromuscular a razón de 0,08  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ .

Figura 1. Algoritmo de tratamiento hospitalario de los TCEG (162)



### 3. Hiperventilación optimizada

La hiperventilación (HV) constituye uno de los primeros pasos en el tratamiento de la hipertensión intracraneal, una vez realizadas las maniobras de tratamiento basal y habiendo descartado nuevas lesiones ocupantes de espacio que requieran tratamiento quirúrgico.

Puesto que en el contexto de estos pacientes el uso indiscriminado de la HV puede provocar o agravar lesiones isquémicas subyacentes, esta se realizó siempre mediante el control del flujo sanguíneo cerebral (HV optimizada), aplicando la HV en función de los valores de la  $SjO_2$ . Los valores de la  $SjO_2$  superiores al 70% pueden reflejar hiperemia e hiperventilar al paciente es la primera medida a utilizar para disminuir la PIC, mientras que en el rango de la normalidad (55-70%) las soluciones hipertónicas o el manitol son la primera medida terapéutica, estando contraindicado hiperventilar cuando los valores de  $SjO_2$  se encuentran por debajo del 55% debido al riesgo de isquemia.

### 4. Manitol y soluciones hipertónicas

Las dosis de manitol requeridas para el tratamiento de la HIC difieren según los distintos autores. Actualmente se recomienda administrarlo a dosis de 0,5 g/kg en 60 minutos en situaciones poco urgentes o cuando se prevé un tratamiento prolongado. En situaciones urgentes, se puede administrar a dosis de 1 g/kg en 30 minutos. Tras su administración, se repuso la diuresis para evitar la deshidratación, la deplección de volumen y la hemoconcentración.

En cuanto a las soluciones salinas hipertónicas (SSH), se administraron en la HIC refractaria al tratamiento con manitol. Su capacidad para disminuir la PIC y el contenido de agua cerebral, sin producir disminución de la volemia, puede resultar ventajosa en la prevención de las lesiones isquémicas secundarias.

## **Monitorización de los pacientes**

La monitorización del paciente con TCE grave debe incluir tanto parámetros hemodinámicos sistémicos como centrales. Dentro del primer grupo, la monitorización incluyó el electrocardiograma, la presión arterial invasiva, la presión venosa central, la saturación arterial de oxígeno (pulsioximetría), la temperatura y la presión espirada de CO<sub>2</sub> mediante capnografía. En pacientes con traumatismo toracoabdominal asociado o inestabilidad hemodinámica, se monitorizó además la presión en arteria pulmonar (PAP) mediante catéter de Swan-Ganz. La monitorización neurológica consistió en la presión intracraneal y la saturación yugular de oxígeno mediante catéter en el bulbo de la vena yugular interna.

### **1. Electrocardiograma**

El electrocardiograma (ECG) representa una medición directa de la actividad eléctrica del corazón, y proporciona de modo indirecto información sobre la función cardiaca. Se monitorizó el ECG de cinco derivaciones en todos los pacientes, incluidas D-II y V5 que representan el 96% de probabilidad de detectar eventos isquémicos por ECG. El monitor utilizado fue el Dräger PM8014 (Drägerwerk AG, Lubeck, Holanda).

### **2. Saturación arterial de oxígeno**

Los pusioxímetros son monitores de la oxigenación continuos, no invasivos y de respuesta rápida, que proporcionan información sobre la frecuencia cardiaca, el volumen y la saturación de hemoglobina en la sangre arterial. También se monitorizó a través del monitor Dräger PM8014 (Drägerwerk AG, Lubeck, Holanda).

### 3. Presión espirada de dióxido de carbono

La medición de la concentración teleespirada de dióxido de carbono (ETCO<sub>2</sub>) proporciona no sólo información sobre el estado respiratorio, sino también sobre el estado cardiovascular y metabólico del paciente. El dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) espirado monitoriza de forma indirecta el estado de la circulación pulmonar y detectar cualquier condición que altere el aporte de CO<sub>2</sub> al corazón derecho.

La espectrometría de masas con un espectrofotómetro infrarrojo puede informar mediante un valor numérico digital (capnómetro) o mediante una curva calibrada en pantalla (capnógrafo). En este estudio, se utilizó el capnógrafo BCI 9000 (BCI International, Wisconsin, USA). La capnografía continua permitió detectar precozmente las variaciones en la pCO<sub>2</sub> durante la hora que duró el estudio.

La diferencia entre la presión arterial de CO<sub>2</sub> (pCO<sub>2</sub>) y la ETCO<sub>2</sub> es aproximadamente 3,6-4,6 mmHg en pacientes sanos y despiertos, pero en pacientes críticos bajo ventilación mecánica esta diferencia presenta una variabilidad significativamente alta. En pacientes neuroquirúrgicos sometidos a hiperventilación terapéutica, un estudio reciente (163) señala que la capnografía debe usarse siempre en conjunción con gasometrías arteriales (GSA). En el presente estudio, se realizaron GSA seriadas para determinar la pCO<sub>2</sub> y su relación con la ETCO<sub>2</sub>.

### 4. Presión venosa central y presiones pulmonares

La medición de la presión venosa central (PVC) es útil en aquellos pacientes que no sufran enfermedades cardiovasculares significantes pero afectados de traumatismo mayor con pérdidas significantes de sangre. Además, las vías venosas centrales proporcionan un acceso directo para la administración de drogas vasoactivas. En todos los pacientes se insertó mediante la técnica de Seldinger (164) un catéter en la vena cava superior, bien a través de la vena basílica de la fosa antecubital o bien via la vena yugular interna o la vena subclavia.

La monitorización de la presión capilar pulmonar (PCP) se acepta como alternativa a la medición de la presión en aurícula izquierda. En el corazón normal, la PCP refleja la presión de la aurícula izquierda, y sirve por lo tanto como índice de la presión de llenado del ventrículo izquierdo. La PCP es útil en aquellos pacientes politraumatizados con pérdidas abundantes de sangre, en la sepsis, en el distrés respiratorio con hipotensión y oliguria asociadas y en general en todos aquellos pacientes en los que el manejo hidroelectrolítico pueda ser complejo. El catéter pulmonar permite además el cálculo del gasto e índice cardíaco mediante técnicas de termodilución gracias al sensor térmico situado en la punta.

## 5. Presión arterial y colocación del catéter radial

En todos los pacientes se monitorizó la presión arterial directa mediante la canulación de la arteria radial con técnica percutánea directa según el método descrito por Seldinger (164). Tras efectuar la prueba de Allen (165) (confirmación de una adecuada irrigación distal de la mano a través de la arteria cubital), se insertó un catéter de teflón (Leadercath™ 115, distribuido por Vygon, Ecoen, Francia) y se conectaron en serie una serie de elementos en serie:

- a) llave de tres vías (discofix-3™, Braun Melsungen, Alemania)
- b) tubo de extensión desechable de 75 cm (Original Percusor™, Leitung MR, Braun Melsungen, Alemania)
- c) sistema de flujo continuo (Intraflo™, Abbot Laboratories SA, Madrid)
- d) equipo de perfusión heparinizado (50 UI de heparina en 500 ml de suero fisiológico) introducido en un manguito con manómetro a fin de conseguir una presión superior a la presión arterial del paciente.

El mantenimiento general de todo el sistema se realizó mediante lavado de flujo rápido con la solución heparinizada al menos una vez cada hora. La palidez distal o frialdad, indicando una posible isquemia de la extremidad secundaria a trombosis, obligaba a la retirada del catéter y a canular la arteria contralateral. Un transductor conectado a la cánula y a un monitor (Drager PM8014, Dragerwerk AG, Lubeck, Holanda) permitió la

medición de la presión arterial sistólica y diastólica. La presión arterial media (PAM) se calculó como la presión diastólica mas un tercio de la amplitud de la onda del pulso:

$$PAM = PAD + [(PAS - PAD) / 3]$$

## 6. Presión intracraneal

A pesar que la monitorización de la presión intracraneal (PIC) a través de la ventriculostomía es el método más utilizado para el la medición de la PIC, en nuestro medio los catéteres intraparenquimatosos siguen siendo los más frecuentemente usados. En nuestro centro el sistema Camino (Laboratorios Camino, San Diego, Ca) está disponible desde el año 1992, y consta de un sensor de fibra óptica (catéter intraparenquimatoso: modelo 110-4B) que se introduce a través de un tornillo roscado de craneostomía de modo que la punta del mismo se sitúa aproximadamente a 1 cm de profundidad respecto de la duramadre. En algunos pacientes el mismo monitor se colocó a nivel intraventricular (catéter intraventricular: modelo 110-4HM). En ambos casos, los catéteres se conectaron a un monitor Camino (modelo 420 o V420) con impresora incorporada.

## 7. Saturación yugular de oxígeno y colocación del catéter retrógrado en la vena yugular interna

La saturación venosa yugular de oxígeno ( $SjO_2$ ) es el porcentaje de Hb oxigenada respecto a la Hb total a nivel del bulbo de la yugular, y representa el oxígeno que capta el encéfalo de la sangre arterial indicando de forma indirecta el valor del FSC. Este parámetro refleja el balance entre el flujo y el consumo cerebral de  $O_2$ . En cambios acoplados entre flujo y consumo, la  $SjO_2$  se mantiene constante. Cuando el aporte es insuficiente, o las necesidades excesivas, la  $SjO_2$  desciende. Por el contrario, si el aporte supera al consumo, como ocurre en situaciones de hiperemia o cuando el consumo está muy reducido, la  $SjO_2$  aumenta.

Como norma general en caso de lesión difusa, se escogió la vena yugular interna derecha, que suele ser de mayor tamaño y drenaje que la izquierda (166). El correcto posicionamiento del mismo se verificó y comprobó de forma periódica mediante radiografías laterales cráneocervicales, apreciándose la punta del catéter a nivel C1-C2 o aproximadamente al mismo nivel y por delante de la apófisis mastoides.

Para la canulación retrógrada de la vena yugular interna se utilizó una modificación del método de Mostert (167) según el cual el paciente debe permanecer en decúbito supino, con la cabeza ligeramente rotada hacia el lado opuesto al punto de punción. El punto de introducción se localiza en el ángulo superior del triángulo de Sédillot, formado por el borde posterior del fascículo esternomastoideo, el borde anterior del fascículo cleidoccipital y el borde superior de la clavícula. Mediante la técnica de Seldinger (164), con introductor valvulado hemostático, se introduce un catéter de fibra óptica (Oximatrix™, Abbot Laboratories) en el bulbo de la vena yugular interna. Una vez colocado el catéter, se une a un equipo de perfusión (Defluset™, distribuido por Sendal SA, Cáceres) a través del cual se administra suero fisiológico con heparina para mantener la permeabilidad de la vía. El catéter se conecta a un módulo óptico dotado de un microprocesador (Oximatrix™ 3, Abbot Laboratories) que permite la lectura continua de los valores de la  $SjO_2$ .

## **Estimación del flujo sanguíneo cerebral**

### **1. Diferencias arterioyugulares de oxígeno (AVDO<sub>2</sub>)**

La obtención correcta de las muestras sanguíneas es esencial en la interpretación de las AVDO<sub>2</sub>. Una mala colocación del catéter yugular o un proceso defectuoso en la obtención de las muestras pueden dar lugar a falsos diagnósticos y a decisiones terapéuticas incorrectas. El procesamiento de las muestras para determinar la saturación arterial y venosa de oxígeno permite el cálculo posterior de las diferencias arterioyugulares de oxígeno y la estimación del flujo sanguíneo cerebral.

### 1.1. Obtención de las muestras

Para las determinaciones de las diferencias arterioyugulares de oxígeno se requieren 5 ml de sangre arterial (1 ml para gasometría y 4 ml para hemograma) y 1 ml de sangre yugular (gasometría). Las muestras deben extraerse simultáneamente o de una manera secuencial. Para la muestra destinada a gasometría se utiliza una jeringa prellenada con heparina líquida equilibrada en electrolitos de Na, K, Cl y Ca al una concentración mínima de 20 U.I por ml de capacidad (Condord Laboratories LTD, Folkestone, Kent; England). Para el hemograma se utilizan habitualmente tubos con el sistema Vacutainer que contienen EDTA.

### 1.2 Determinaciones bioquímicas

Para las mediciones de la  $pO_2$ ,  $pCO_2$  y  $SaO_2$  se empleó un analizador automático de gases en sangre (BGM Instrumentation Laboratory 1312, Medical Europa, Milán, Italia). El resultado de los gases se corrigió para la temperatura corporal y la fracción de oxígeno inspirada ( $FiO_2$ ) que correspondían al paciente en aquel momento. Los valores normales de la saturación arterial y yugular de oxígeno se basan en el estudio de Gibbs en individuos sanos (71). De acuerdo con este estudio, los valores medios para la  $SaO_2$  son de  $93,9 \pm 1,0$  (media  $\pm$  DE) y para la  $SjO_2$  de  $61,8 \pm 3,7$ . El hemograma se obtuvo a partir de la sangre de la arteria radial. Para realizar un recuento sanguíneo completo empleamos un contador automático de Coulter. El sistema procesa una muestra de 100  $\mu$ l de sangre total. El contenido normal de hemoglobina en la sangre es de 13-18 g/dl en los varones y de 12-16 g/dl en las mujeres (168).

### 1.3 Cálculo de las $AVDO_2$

El consumo metabólico cerebral de oxígeno ( $CMRO_2$ ) puede calcularse a través del estudio del flujo sanguíneo cerebral (FSC) y las diferencias arterioyugulares de oxígeno ( $AVDO_2$ ) con la siguiente ecuación:

$$\text{CMRO}_2 = \text{FSC} \times \text{AVDO}_2$$

Asumiendo que el consumo metabólico de oxígeno sea constante, las determinaciones de los cambios en las AVDO<sub>2</sub> constituyen una estimación válida de los cambios globales en el FSC:

$$\text{FSC} = 1/\text{AVDO}_2$$

En este estudio, el FSC se estimó mediante los cambios selectivos en las AVDO<sub>2</sub> según la fórmula siguiente:

$$\text{AVDO}_2 = \text{Hb} \times 1,34 \times [(\text{SaO}_2 - \text{SjO}_2) / 100]$$

Donde las SaO<sub>2</sub> y SjO<sub>2</sub> indican la saturación arterial y yugular de oxígeno respectivamente, Hb representa el contenido arterial de hemoglobina expresado en g/dl y 1,34 es un valor constante que representa el volumen de O<sub>2</sub> (en ml) que es capaz de transportar cada gramo de hemoglobina. El resultado se expresa en porcentaje de volumen (vol%), pero si se aplica un factor de conversión (0,446) se expresa en μmoles/ml:

$$\text{AVDO}_2 = \text{Hb} \times 1,34 \times [(\text{SaO}_2 - \text{SjO}_2) / 100] \times 0,446$$

Una vez calculadas las AVDO<sub>2</sub>, se estimó el FSC a los 5 minutos y tras 1 hora postadministración a partir de las siguientes ecuaciones:

$$\begin{aligned} \text{FSC}_{5 \text{ min}} &= 1 / \text{AVDO}_{2 \text{ 5 min}} \\ \text{FSC}_{\text{hora}} &= 1 / \text{AVDO}_{2 \text{ hora}} \end{aligned}$$

El cálculo de los cambios porcentuales de flujo estimado a partir de las AVDO<sub>2</sub> se realizó individualmente a partir de las siguientes fórmulas:

$$FSC_{5 \text{ min}} (\%) = FSC_{5 \text{ min}} * 100 / FSC_{\text{basal}}$$

$$FSC_{\text{hora}} (\%) = FSC_{\text{hora}} * 100 / FSC_{\text{basal}}$$

## 2. Doppler transcraneal

Para el examen del Doppler transcraneal (DTC) se usó la ventana transtemporal, situada sobre el hueso temporal justo por encima del arco zigomático, iniciando la exploración en la región posterior de la misma y continuando en sentido anterior (79). Para detectar las velocidades más altas, se realizaron varios intentos de alineación del foco de ultrasonidos axialmente a los vasos sanguíneos y con el menor ángulo de insonación posible, que coincide con la mejor señal acústica percibida.

El vaso insonado fue siempre la **arteria cerebral media (ACM)**, continuación directa de la carótida interna. El espectro obtenido en la ACM se caracteriza por una profundidad de insonación entre 30 y 60 mm, la dirección del flujo hacia el transductor y disminución o obliteración del mismo cuando se realiza una compresión ipsilateral de la arteria carótida primitiva (79). Además de las lecturas automáticas del monitor (Transcranial Doppler TC 2-64, Eden Medizinische Elektronik GmbH, Uberlingen, Alemania), se realizaron lecturas manuales para descartar artefactos del electrocardiograma u otros focos eléctricos. Para eliminar las fluctuaciones respiratorias, las lecturas se realizaron siempre durante la fase espiratoria final.

- La **velocidad media** del flujo se calculó de manera automática por el monitor. La velocidad en la ACM en condiciones normales es de  $55 \pm 12$  cm/seg (169).
- La **pulsatibilidad** describe el grado de variabilidad de las velocidades máximas del flujo que ocurren durante las distintas fases del ciclo cardíaco como resultado de la naturaleza pulsátil del corazón. El **índice de pulsatibilidad** también es calculado por el mismo

monitor. En condiciones normales, y debido a la baja resistencia de la circulación intracraneal, la pulsatibilidad es baja, y las velocidades máximas observadas durante la diástole son relativamente altas comparadas con las observadas durante la sístole (79). El índice de pulsatibilidad normal oscila entre 0,5 y 1,1, aceptándose una variabilidad menor al 20% entre los dos hemisferios cerebrales (169).

## **Cálculo de la reactividad al CO<sub>2</sub> y de la autorregulación**

Previamente a la administración de los fármacos en estudio, y en un periodo no superior a las 8 horas, se procedió a valorar la reactividad al dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) y a efectuar el test de autorregulación en todos los pacientes.

### **1. Cálculo de la reactividad al dióxido de carbono**

Como se ha comentado anteriormente, la mayoría de TCEG tienen la reactividad al CO<sub>2</sub> conservada (170). La hipocapnia inducida provoca en estos pacientes una vasoconstricción arteriolar cerebral, una disminución del volumen y del flujo sanguíneo cerebral y reducciones variables de la PIC.

En todos los pacientes y antes de evaluar la autorregulación, se procedió a valorar la reactividad al CO<sub>2</sub>. El conocimiento de esta reactividad a los cambios de pCO<sub>2</sub> permite corregir los cambios en el FSC debidos a variaciones espontáneas o inducidas de la pCO<sub>2</sub> durante el estudio de la autorregulación. Uno de los índices obtenidos en estos tests (reactividad absoluta) permitió realizar estas correcciones.

La metodología utilizada para estudiar la reactividad al CO<sub>2</sub> ha sido expuesta en otros trabajos (171), y se basa en la estimación de los cambios del FSC como respuesta a los cambios en la pCO<sub>2</sub> a partir de variaciones en las AVDO<sub>2</sub>. En primer lugar se extraen muestras sanguíneas para establecer los valores basales arteriales de pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub> y Hb y los valores yugulares de la SjO<sub>2</sub>, determinando así las AVDO<sub>2</sub> basales (AVDO<sub>2</sub>B). En

el momento de la extracción, se anotan los valores basales de la PIC y la PAM. Seguidamente, y según la  $p\text{CO}_2$  basal, se procede a variar los parámetros del respirador (frecuencia respiratoria o volumen corriente) para aumentar o disminuir el volumen minuto y con ello modificar la  $p\text{CO}_2$  por encima o debajo del rango de normoventilación. De esta forma, si la  $p\text{CO}_2$  arterial basal es inferior a 40 mmHg se modifican las características del respirador para aumentarla, y si es superior o igual las modificaciones se llevan a cabo para disminuirla. Al cabo de 30 minutos, se repiten las extracciones para el cálculo de las AVDO<sub>2</sub> (AVDO<sub>2H</sub>) y se anotan los cambios en la PIC y la PAM.

Asumiendo que el  $\text{CMRO}_2$  durante el test no varía, los cambios en las AVDO<sub>2</sub> reflejan cambios en el FSC ( $\text{FSC} = 1/\text{AVDO}_2$ ). De esta forma, puede calcularse el valor del FSC basal, considerándolo como el 100%. Los cambios en  $1/\text{AVDO}_2$  tras la variación de la  $p\text{CO}_2$  nos permiten estimar los cambios del FSC (172,173). Para evitar la contaminación de los resultados por cambios en el FSC debidos a hipoxemia, se excluyeron aquellos pacientes con  $p\text{O}_2 < 60$  mmHg.

En todos los casos, se calcularon dos índices diferentes para evaluar la reactividad al  $\text{CO}_2$  (174,175):

- 1) **Reactividad absoluta ( $\text{CO}_2\text{R}_{\text{ABS}}$ ):** hace referencia al cambio absoluto de las AVDO<sub>2</sub> por mmHg de cambio en la  $p\text{CO}_2$  arterial y se calcula como la diferencia en las AVDO<sub>2</sub> dividido por el aumento o disminución en la  $p\text{CO}_2$  :

$$\text{CO}_2\text{R}_{\text{ABS}} = \Delta \text{AVDO}_2 / \Delta p\text{CO}_2$$

El resultado se expresa en  $\mu\text{mol} / \text{mmHg } p\text{CO}_2$ .

- 2) **Reactividad porcentual ( $\text{CO}_2\text{R}\%$ ):** se calcula como el porcentaje de incremento o decremento del FSC estimado ( $1/\text{AVDO}_2$ ) por mmHg de cambio de la  $p\text{CO}_2$ .

$$\text{CO}_2\text{R}\% = [(1/\text{AVDO}_{2\text{H}} - 1/\text{AVDO}_{2\text{B}}) / (1/\text{AVDO}_{2\text{B}})] \times 100$$

El porcentaje de cambio en el FSC estimado se divide por la  $\Delta$  pCO<sub>2</sub> y se considera su valor absoluto.

Se consideró que los pacientes tenían la reactividad al CO<sub>2</sub> abolida o conservada según la CO<sub>2</sub>R%. El rango de normalidad considerado varía según diferentes autores entre 1-4% para pacientes con TCE (30,176,177). En este estudio se han utilizado valores calculados a partir de estudios realizados en pacientes sin patología intracraneal. Según estos estudios, el porcentaje de cambio medio del FSC por mmHg de pCO<sub>2</sub> en voluntarios sanos despiertos oscila entre 1,8-2,3% (56,57,178,179). El percentil 2,5 varía según los diferentes estudios debido al bajo número de casos estudiados. En el estudio de McHenry (57) fue de 0,8 y en el de Kety de 1,2 (178). Por tanto, se consideró que aquellos pacientes con una CO<sub>2</sub>R%  $\leq$  1% tenían abolida la reactividad al dióxido de carbono.

## 2. Test de autorregulación

Para valorar la autorregulación cerebral (ARC) hay que provocar alteraciones significativas en la presión arterial media (PAM) y cuantificar la respuesta hemodinámica cerebral. La hipotensión arterial inducida en un paciente con TCE es difícilmente justificable desde un punto de vista ético, dada la conocida hipersensibilidad del encéfalo traumático a la isquemia. Por ello la mayoría de autores se limitan a evaluar la respuesta del árbol cerebrovascular a la hipertensión arterial (31).

En todos los casos y previamente al test, los parámetros del ventilador se modificaron para obtener una pCO<sub>2</sub> lo más próxima posible al rango de normoventilación (35-45 mmHg). Después de haber obtenido unas AVDO<sub>2</sub> basales (AVDO<sub>2B</sub>), se inyectaron por vía endovenosa 10 mg de fenilefrina (Neosynephrine™, Sanofi-Winthrop, Bruselas, Bélgica) disueltos en 500 cc de suero fisiológico, para provocar un aumento gradual de la PAM de aproximadamente el 25% (29). Tras conseguir un estado estable de hipertensión (a los 15-20 minutos de la infusión), se extrajeron nuevas muestras arterial y venosa yugular para el cálculo de la AVDO<sub>2</sub> (AVDO<sub>2H</sub>). Todos los valores de AVDO<sub>2</sub> fueron corregidos para los cambios espontáneos en la PaCO<sub>2</sub> durante el test. A partir de estos parámetros y

asumiendo un  $CMRO_2$  constante a lo largo de la prueba, se calculó el cambio porcentual de FSC respecto a las condiciones basales a partir de la siguiente fórmula:

$$\% AVDO_2 = [(1 / AVDO_{2B-1} / AVDO_{2H}) / 1 / AVDO_{2B}] * 100$$

Aunque no existen unos límites de "normalidad" claramente establecidos, para diferenciar entre los pacientes con ARC preservada y aquellos en que los mecanismos de autorregulación estaban alterados/abolidos, se utilizó la siguiente metodología:

- Si la ARC está intacta, los cambios esperados del FSC serán muy pequeños al aumentar la presión arterial. En aquellos pacientes que la PIC no varió significativamente después de aumentar la presión arterial (cambios de PIC media  $\leq 2$  mmHg) se usaron los criterios de Enevoldsen y Jensen para clasificar la autorregulación (180). En aquellos pacientes en los que los cambios estimados de FSC fueron inferiores o iguales al 20% se clasificaron dentro del grupo de ARC intacta mientras que aquellos que presentaron cambios de FSC superiores al 20% se incluyeron en la categoría de ARC alterada.
- En aquellos pacientes en los cuales la PIC se modificó de forma significativa tras el aumento de PAM, se usaron diferentes criterios (181): En este segundo grupo, y según los cambios de PIC y FSC estimado, se clasificaron a los pacientes en cuatro patrones:

**Patrón 1:** disminución de la PIC y aumento concomitante del FSC.

**Patrón 2:** aumento de la PIC y aumento concomitante del FSC.

**Patrón 3:** aumento de la PIC con disminución o no cambio del FSC.

**Patrón 4:** disminución de la PIC con disminución o no cambio del FSC.

Los patrones 1 y 4 se consideraron como ARC intacta, mientras que los patrones 2 y 3 se clasificaron como ARC alterada o abolida.

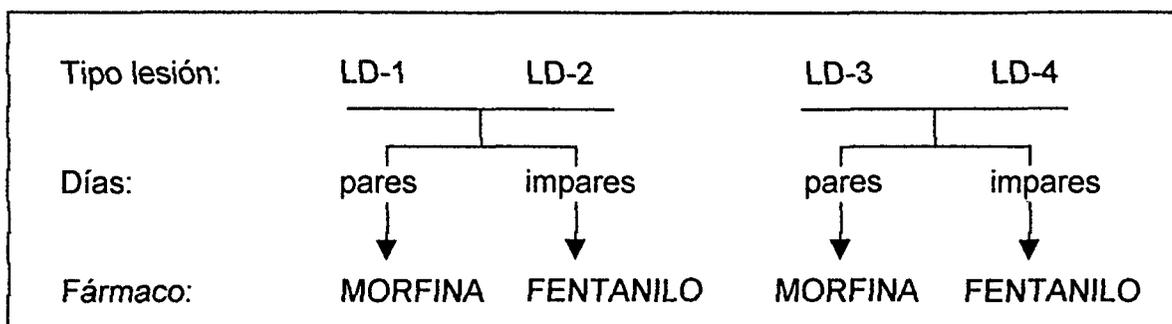
## Administración del fármaco y protocolo de recogida de datos

### 1. Diseño del estudio y métodos de distribución de los pacientes

El presente estudio pretende describir los efectos de unos fármacos ya utilizados de forma clínica rutinaria, y no se considera legalmente un ensayo clínico si exceptuamos la distribución aleatoria de los sujetos. Según el Real Decreto 561/1993 del 16 de Abril de 1993 sobre los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos (B.O.E 13 Mayo 1993), todo estudio en el cual los sujetos sean asignados de forma aleatoria en cada grupo se considera un ensayo clínico. Con esta salvedad, el diseño de esta tesis doctoral no reúne ninguna otra premisa de ensayo clínico con medicamentos: en primer lugar, no se evalúa una nueva especialidad farmacéutica, ni una nueva indicación o vía de administración de una especialidad ya existente. En segundo lugar, los fármacos en estudio no se usan en condiciones diferentes a las autorizadas.

Debido a la dificultad de autorización para la realización de un ensayo clínico, y teniendo en cuenta los objetivos puramente descriptivos del presente trabajo, se decidió reemplazar la aleatorización por otro método de distribución de los pacientes, la distribución sistemática a días alternos en el mismo sujeto pero separada por un intervalo de 24 horas. Esta distribución permitió además aumentar significativamente el tamaño de la muestra. Para enmascarar el estudio, el observador desconocía que fármaco correspondía a los días pares y cual a los días impares, mientras que la persona que lo administraba sí. La **Figura 2** muestra cómo se distribuyeron los enfermos según el diagnóstico radiológico de entrada.

**Figura 2. Distribución sistemática de los pacientes a días alternos según el tipo de lesión radiológica de entrada**



## 2. Dosis y administración del fármaco

Las dosis de ambos opioides fueron equipotentes y analgésicas de uso habitual (118): cloruro mórfico 0,2 mg/kg (Morfina™, Laboratorios Serra Pamies, SA) y fentanilo (Fentanest™, Syntex) 2 µg/kg. La vía de administración fue un bolo endovenoso lento (durante 1 minuto) en volúmenes iguales. Estas dosis son suficientes para provocar un efecto opioide y en cambio tienen poco efecto sobre la presión arterial si se administran de forma lenta (109,114). Todos los pacientes recibieron el segundo fármaco del mismo modo al cabo de 24 horas de efectuado el primer estudio.

## 3. Protocolo de recogida de datos

Antes y después de cada administración, se extrajeron muestras de sangre arterial y yugular para estimar el cambio en el FSC a través de las AVDO<sub>2</sub>. De manera basal y de forma continua durante una hora postadministración del opioide, se determinaron las siguientes variables: frecuencia cardiaca, presión arterial media, la presión intracraneal, la saturación arterial y yugular de O<sub>2</sub>, así como se efectuaron medidas repetidas de la temperatura y de las presiones venosas centrales. La utilización del capnógrafo permitió la detección precoz de cambios en la pCO<sub>2</sub>.

## Metodología de evaluación de los resultados neurológicos: escala de resultados de Glasgow

La escala de resultados de Glasgow (GOS) cuantifica las secuelas físicas y psíquicas de los pacientes que han sufrido lesiones cerebrales, basándose en su mayor o menor dependencia para las actividades de la vida diaria. Comprende 5 categorías:

- **Buena Recuperación (BR):** no implica necesariamente la restauración de todas las funciones normales, pueden persistir déficits neurológicos como la anosmia bilateral o

discretas dificultades en algunos tests psicológicos. Pero el paciente es capaz de participar en la vida social normal y de reincorporarse a su trabajo.

- **Moderada incapacidad (MI):** estos pacientes pueden valerse solos, pueden viajar en transporte público y algunos son capaces de trabajar. La mayoría presentan déficits de memoria o cambios en su personalidad, grados variables de hemiparesia, disfasia o ataxia, epilepsia postraumática o déficits mayores de pares craneales.
  
- **Grave incapacidad (GI):** es el denominado estado de “conciencia pero dependencia”. Los pacientes son dependientes para las actividades de la vida diaria (vestirse, comer, cocinar,...), ya sea como resultado de secuelas físicas o psíquicas o por una combinación de ambas. Los pacientes dependen de otra persona durante las 24 horas del día. Los más afectados en esta categoría son los que presentan incapacidades físicas importantes, que se asocian casi siempre a una actividad mental restringida, aunque también pueden tener pocas secuelas neurológicas pero una severa afectación mental que requiera supervisión permanente, habitualmente en un centro psiquiátrico.
  
- **Estado vegetativo (V):** pacientes con ausencia de función cerebral cortical, que no responden a órdenes ni existen indicios significativos de actividad psicológica a pesar que puedan abrir los ojos espontáneamente e incluso seguir con la mirada algún objeto en movimiento.
  
- **Muerte (M)**

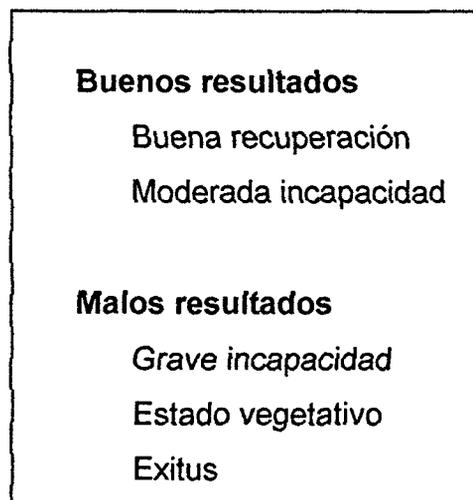
El momento idóneo para evaluar el resultado funcional del paciente con esta escala es a los seis meses de producida la lesión, que coincide con la mayor recuperación de las secuelas del traumatismo. La evaluación se realizó mediante un cuestionario estructurado (**Figura 3**) al propio paciente o a un familiar cercano, aprovechando una visita a las Consultas Externas del Servicio de Rehabilitación o por contacto telefónico.

**Figura 3. Cuestionario estructurado para la evaluación de la escala de resultados de Glasgow (GOS)**

<p><u>En el hospital</u></p> <p>1. Es capaz de obedecer órdenes sencillas o de formular alguna palabra? (no = estado vegetativo)</p> <p><u>En casa</u></p> <p>2. Es capaz de valerse en casa durante las 24 horas sin necesidad de ayuda? (no = grave incapacidad)</p> <p>3. Es capaz de comprar para las necesidades diarias? (no = grave incapacidad)</p> <p>4. Es capaz de usar el transporte público? (no = grave incapacidad)</p> <p>5. Ha sido capaz de volver a las actividades sociales previas? (no = moderada incapacidad)</p> <p>6. Se ha reincorporado al trabajo o al estado previo de empleo? (no = moderada incapacidad)</p> <p>7. Se ha alterado el ambiente familiar a resultas de un cambio de personalidad? (si = moderada incapacidad, no = buena recuperación)</p>
---

En el análisis de los casos, se consideraron buenos resultados los pacientes con buena recuperación y moderada incapacidad. Los pacientes gravemente incapacitados, es estado vegetativo o que fallecieron tras el traumatismo se incluyeron en el grupo de malos resultados (Figura 4).

**Figura 4. Valoración funcional del paciente de acuerdo con la escala de resultados de Glasgow (GOS)**



## **Programas informáticos y métodos estadísticos**

### **1. Programas informáticos**

Las variables de cada paciente se introdujeron en varias bases de datos relacionadas (dBASE versión 5.0, Borland International, Inc). Para el análisis estadístico se usó el paquete informático SPSS/PC+ para Windows versión 6.0 (SPAA Inc, Chicago, II USA). Los gráficos se han realizado con el programa SigmaPlot para Windows versión 3.0 (Jandel Scientific, Alemania).

### **2. Cálculo del tamaño de la muestra**

Se consideró que la variable principal del estudio era la presión intracraneal (PIC), es decir que el objetivo principal del estudio era determinar el efecto de la morfina y el fentanilo sobre esta variable cuantitativa. La diferencia clínica de la PIC establecida como significativa se determinó de 5 mmHg. Previamente al estudio, se calculó el tamaño de la

muestra necesario asumiendo un riesgo  $\alpha = \beta = 0,05$  y una desviación estándar de la PIC de 5. Con estos parámetros, y teniendo en cuenta los valores de la distribución normal tipificada para  $\alpha = \beta = 0,05$ , el número de pacientes necesarios fue de 26.

### 3. Métodos estadísticos

Para analizar si las distintas variables estudiadas seguían una distribución normal se utilizó la prueba de Shapiro-Wilks. Las características demográficas, de monitorización y las escalas de resultados se analizaron con la prueba de Student o la de Wilcoxon, en función de si las variables seguían o no una distribución normal. Las diversas medidas de la evolución en el tiempo de las variables hemodinámicas (PIC, PAM, PPC y FC) se compararon mediante el análisis de la varianza (ANOVA) de medidas repetidas intragrupos, seguida de pruebas de corrección *post hoc* si eran necesarias (contraste de diferencia o Helmert invertido, donde el efecto de cada categoría del factor excepto la primera se compara con el efecto medio de las categorías previas). Para las comparaciones entregrupos se utilizó el ANOVA para dos factores.

La asociación entre variables categóricas (por ejemplo, clínicas y patológicas) se estimó con la prueba de la  $\chi^2$  o con la prueba exacta de Fisher cuando alguno de los efectos esperados era inferior a 5. Para las variables cuantitativas que seguían una distribución normal o no normal, se utilizaron los coeficientes de correlación de Pearson y de Spearman, respectivamente. Para las variables continuas con distribución normal los resultados se expresan en media  $\pm$  desviación estándar (DE) o media  $\pm$  error estándar de la media (EEM), mientras que en el resto de variables se expresan como la mediana con rangos intercuantiles. El nivel de significación estadística se estableció en  $\alpha = 0,05$ .