

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

V. RESULTADOS

V. RESULTADOS

Características de los pacientes

1. Características demográficas
2. Características de la monitorización

Estado de la reactividad al CO₂ y de la autorregulación cerebral

Cambios hemodinámicos tras la administración del opioide

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, pO₂, pCO₂, temperatura y PVC

Cambios en el FSC tras la administración del opioide

1. FSC estimado a partir de las AVDO₂
2. FSC estimado a partir del Doppler transcraneal

Cambios en la PIC y el FSC según el estado de la autorregulación cerebral

Resultados neurológicos

Características de los pacientes

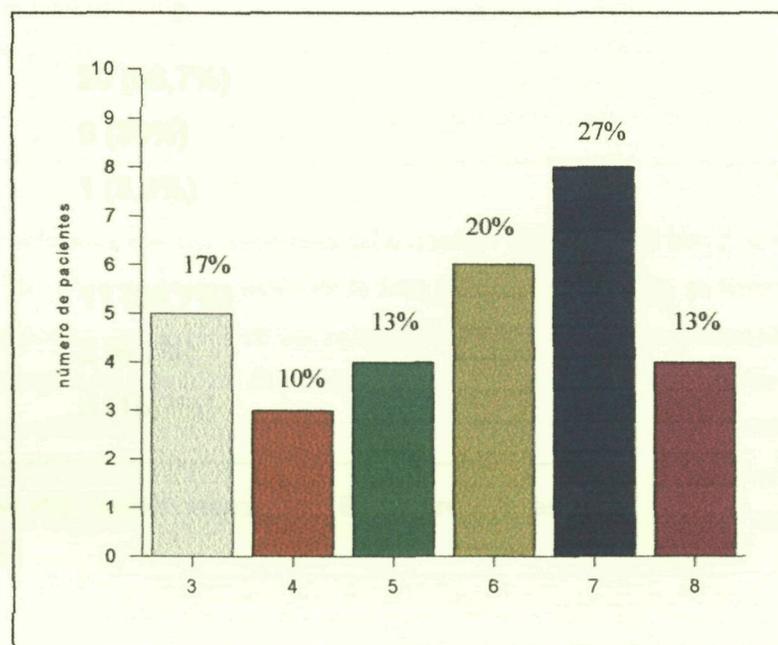
1. Características demográficas

De los 32 pacientes incluidos inicialmente en el protocolo, 2 debieron ser descartados por presentar hipertensión craneal refractaria al tratamiento basal y que requirió perfusión continua de barbitúricos. De los 30 restantes, 2 pacientes se excluyeron al segundo día del estudio por inestabilidad hemodinámica (PPC < 60 mmHg), pero se recogieron como válidos los datos del primer día, que correspondieron a la administración de fentanilo en un paciente y en el otro a la morfina. De esta manera, los dos grupos quedaron con 29 pacientes cada uno:

grupo MORFINA	n=29
grupo FENTANILO	n=29

La edad media de los 30 pacientes fue de $30,2 \pm 13,2$ años (media \pm DE), con un intervalo comprendido entre los 16 y los 66 años. Se trataba de 23 varones (76,7%) y 7 mujeres (23,3%) cuyo peso medio fue de $73,9 \pm 12$ kilogramos con un rango entre 50 y 110.

Figura 1. Escala de coma de Glasgow (GCS). Todos los pacientes presentaron una pérdida de conciencia inmediata al impacto, con una puntuación media en la escala de coma de Glasgow de $5,7 \pm 1,7$ (media \pm DE).



En el 66,7% de los pacientes, el mecanismo más frecuente de la lesión craneal fue el accidente de tráfico. La mayoría de casos (todos excepto 6) fueron remitidos a nuestro hospital a partir de otro centro hospitalario que no disponía de servicio de Neurocirugía. Al ingreso en nuestro centro, la PIC inicial media fue de $23,8 \pm 16,3$ mmHg (media \pm DE).

En cuanto a las lesiones extracerebrales asociadas, 5 pacientes (16,7%) presentaban fracturas de extremidad inferior o pélvicas, 11 (36,7%) sufrían traumatismo torácico y 2 (6,7%) traumatismo abdominal. Sólo 9 casos (30%) no presentaron ningún tipo de lesión asociada (TCE "puro"). La **Tabla 1** resume las principales características demográficas y clínicas de los pacientes de la serie.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes

edad (años)	$30,2 \pm 13,2$
sexo (H / M)	23 / 7
peso (kg)	$73,9 \pm 12$
GCS inicial	$5,7 \pm 1,7$
PIC inicial (mmHg)	$23,8 \pm 16,3$
Mecanismo de lesión	
accidente tráfico	20 (66,7%)
caída	9 (30%)
otros	1 (3,3%)
Traumatismo torácico	11 (36,7%)
Traumatismo abdominal	2 (6,7%)
Fracturas EEII o pelvis	5 (16,7%)

GCS: escala de coma de Glasgow, PIC: presión intracraneal, EEII: extremidades inferiores. Valores en media \pm DE.

De acuerdo con el estudio de TC cerebral al ingreso y la clasificación propuesta por el Traumatic Coma Data Bank (TCDB) (40), 23 pacientes (76,6%) presentaron lesiones cerebrales difusas (categorías diagnósticas I a IV) y los restantes 7 (23,4%) tenían lesiones focales de más de 25 cc de volumen (categorías V y VI). Cabe destacar que ningún paciente se incluyó dentro de la categoría I (TAC cerebral normal). La incidencia de hemorragia subaracnoidea (HSA) postraumática fue del 20% (6 pacientes). La **Tabla 2** resume los hallazgos en la TC cerebral al ingreso de los 30 pacientes incluidos en la serie.

Tabla 2. Principales hallazgos en la TC cerebral

	n	%
clasificación según el TCDB		
lesión tipo 1	0	0
lesión tipo 2	10	33,3
lesión tipo 3	12	40
lesión tipo 4	1	3,3
lesión tipo 5	4	13,3
lesión tipo 6	3	10
presencia de HSA	6	20

Lesión tipo 1: TC cerebral normal o solamente con una hemorragia subaracnoidea visible. Lesión 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 tipo 3: congestión cerebral o *swelling* que se traduce en una disminución o desaparición de las cisternas peritronculares y/o una disminución del tamaño del III ventrículo o de los ventrículos laterales, sin desviación de la línea media. Lesión 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 tipo 5: lesión de tamaño superior a los 25 cc que ha sido evacuada quirúrgicamente. Lesión tipo 6: lesión hiperdensa o mixta mayor de 25 cc de volumen no evacuada. TCDB: Traumatic Coma Data Bank, HSA: hemorragia subaracnoidea.

2. Características de la monitorización

En los 30 casos estudiados se monitorizó de forma continua la PIC. El tiempo medio de monitorización de este parámetro en nuestra serie fue de 6 días, con un intervalo entre 3 y 9 días. El tipo de sensor más utilizado fue el Camino intraparenquimatoso en 26 pacientes, el resto se colocó a nivel ventricular (2 pacientes) o a nivel epidural (2 casos).

La monitorización de la saturación yugular de oxígeno (SjO_2) a partir de un catéter retrógrado en el bulbo de la vena yugular interna se inició entre las 6 y las 24 horas postraumatismo. El tiempo medio de monitorización de este parámetro fue de 5 días, con un intervalo entre 3 y 7 días.

En cuanto a la monitorización de la hemodinámica sistémica, 9 pacientes (30%), todos con traumatismo torácico asociado y síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA), requirieron la colocación de un catéter en arteria pulmonar para la medición de las presiones centrales y del gasto cardíaco.

La estancia media en la unidad de cuidados intensivos de los pacientes estudiados, excluyendo los fallecidos en la propia unidad, fue de $16,3 \pm 4,6$ días (media \pm DE), con un mínimo de 9 días y un máximo de 27.

Estado de la reactividad al CO₂ y de la autorregulación cerebral

1. Reactividad cerebral al CO₂

El tiempo medio entre el traumatismo y la determinación de la reactividad cerebrovascular al dióxido de carbono fue de 46 ± 18 horas (media \pm DE).

La mediana del **índice de reactividad absoluta al CO₂** (CO₂R_{abs}) fue de 0,06 μ mol / mmHg pCO₂, con un rango intercuantil (RIC) de 0,06, un valor mínimo de 0,01 y uno máximo de 0,24 μ mol/ml.

La mediana del **porcentaje de reactividad al CO₂** (CO₂R%) o cambio estimado en el FSC por cada mmHg de cambio en la pCO₂ arterial fue de 3,7%, con un valor mínimo de 1,23 y un máximo de 8,5 (RIC de 2,8). De acuerdo con los parámetros de normalidad referidos en el capítulo de material y métodos (se consideró que aquellos pacientes con una CO₂R% \leq 1% tenían abolida la reactividad al carbónico), la reactividad cerebral al CO₂ se halló preservada en todos los casos.

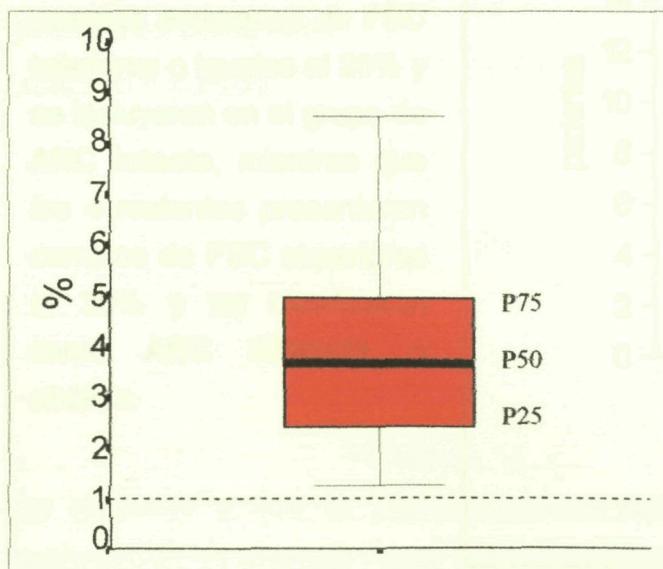
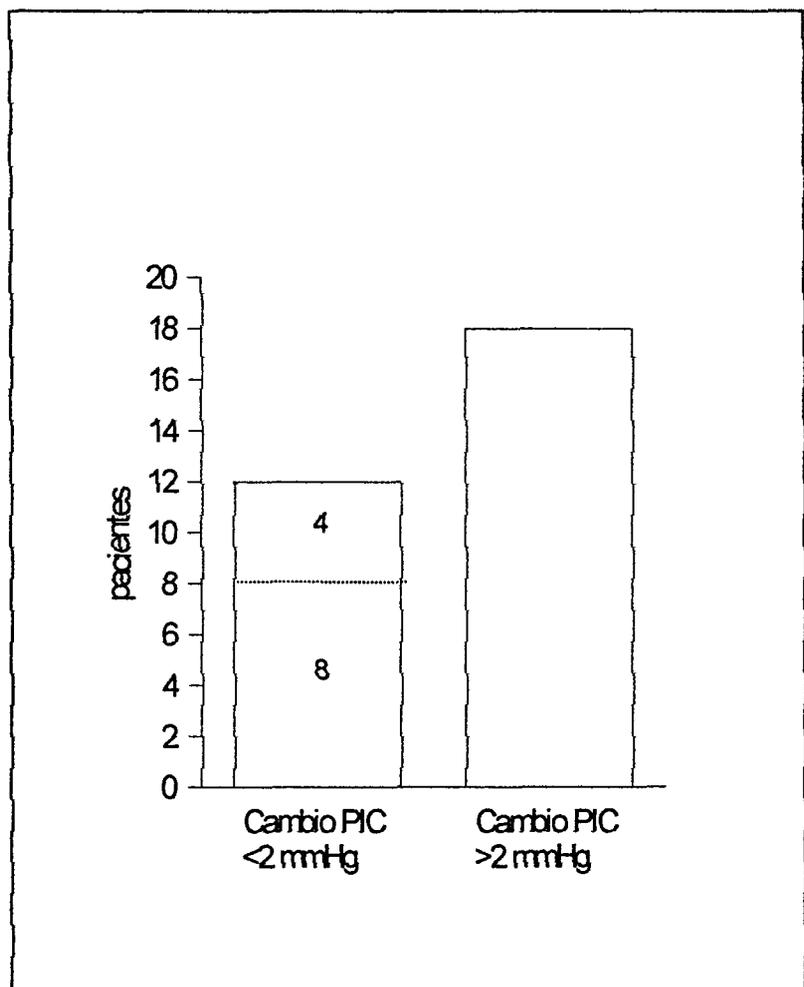


Figura 2: Estado de la reactividad al CO₂. La mediana o percentil 50 (P50) fue de 3,7%. La gráfica muestra además los percentiles P25 y P75 así como los valores mínimos (1,23%) y máximos (8,5%). Todos los pacientes presentaron un porcentaje de reactividad al CO₂ (CO₂R%) superior al 1% y por tanto se consideraron como reactividad al CO₂ preservada.

2. Autorregulación cerebral

En todos los pacientes se determinó también el estado de la autorregulación cerebral (ARC), provocando un aumento de la presión arterial media (PAM) con fenilefrina. Partiendo de una PAM basal de $85,8 \pm 11,3$ (media \pm DE), la administración de fenilefrina consiguió un aumento de presión arterial hasta $113,2 \pm 15,2$ mmHg, siendo pues el cambio medio en la PAM de $27,4 \pm 9,1$ mmHg. Los cambios en el FSC se corrigieron según el índice de reactividad absoluta al CO_2 ($\text{CO}_2\text{R}_{\text{abs}}$) y las modificaciones en la pCO_2 arterial surgidas tras la administración de la fenilefrina (variación media de 3 ± 2 mmHg).

Figura 3A. Cambios en la PIC después de aumentar la PAM. En 12 pacientes (40%) la PIC no varió significativamente después de aumentar la presión arterial (cambios de PIC media ≤ 2 mmHg). De estos, 8 presentaron cambios estimados de FSC inferiores o iguales al 20% y se incluyeron en el grupo de **ARC intacta**, mientras que los 4 restantes presentaron cambios de FSC superiores al 20% y se clasificaron como **ARC alterada o abolida**.



Los 18 pacientes (60%) en los cuales la PIC cambió tras el aumento de la PAM (cambios de PIC media > 2 mmHg), se clasificaron en cuatro patrones según los cambios de PIC y FSC estimado (ver figura 3B):

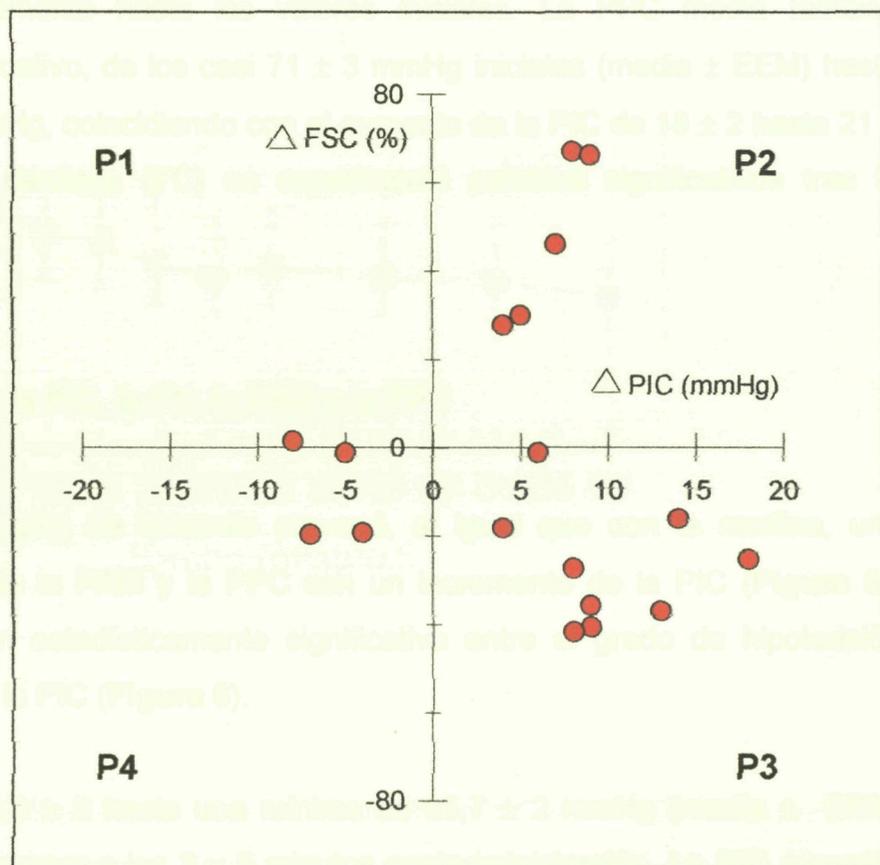
Patrón 1 (disminución de la PIC y aumento concomitante del FSC): 0 casos.

Patrón 2 (aumento de la PIC y aumento concomitante del FSC): 5 casos (16,7%).

Patrón 3 (aumento de la PIC con disminución o sin cambio del FSC): 9 casos (30%).

Patrón 4 (disminución de la PIC con disminución o sin cambio del FSC): 4 casos (13,3%).

Figura 3B. Cambios en el FSC estimado versus cambios en la PIC. Los patrones 1 (P1) y 4 (P4) se consideraron como **ARC intacta**, mientras que los patrones 2 (P2) y 3 (P3) se clasificaron como **ARC alterada** o **abolida**.



En resumen y con la totalidad de la serie, 18 pacientes (56,7%) presentaron la autorregulación alterada y solo 12 (43,3%) presentaron preservada.

Cambios hemodinámicos tras la administración del opioide

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

La administración de 0,2 mg/kg de morfina provocó un aumento significativo de la presión intracraneal (PIC) con una disminución de la presión arterial media (PAM) y de la presión de perfusión cerebral (PPC) (**Figura 4**).

La PAM descendió más de 3 mmHg a los 2 y los 5 minutos post administración, recuperándose progresivamente hasta los valores iniciales. La PPC media también descendió de modo significativo, de los casi 71 ± 3 mmHg iniciales (media \pm EEM) hasta un mínimo de $64,5 \pm 3$ mmHg, coincidiendo con el aumento de la PIC de 18 ± 2 hasta 21 ± 2 mmHg. La frecuencia cardiaca (FC) no experimentó cambios significativos tras la administración de morfina.

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

La administración de 2 μ g/kg de fentanilo provocó, al igual que con la morfina, una disminución significativa de la PAM y la PPC con un incremento de la PIC (**Figura 5**), existiendo una correlación estadísticamente significativa entre el grado de hipotensión arterial y el incremento de la PIC (**Figura 6**).

La PAM disminuyó de $90,3 \pm 2$ hasta una mínima de $85,7 \pm 2$ mmHg (media \pm EEM) siendo significativamente menor a los 2 y 5 minutos postadministración. La PIC aumentó de $17,4 \pm 2$ hasta $20,2 \pm 2$ mmHg a los 2 minutos, provocando una disminución de la PPC que pasó de $73,4 \pm 3$ a 65 ± 3 mmHg. En cuanto a la frecuencia cardíaca (FC), no varió en los primeros minutos tras la administración de fentanilo, aunque en la última parte del estudio (a los 40, 50 y 60 minutos) experimentó un aumento significativo ($p \leq 0,05$) ($74,7 \pm 4$ hasta $77,4 \pm 3$ latidos por minuto).

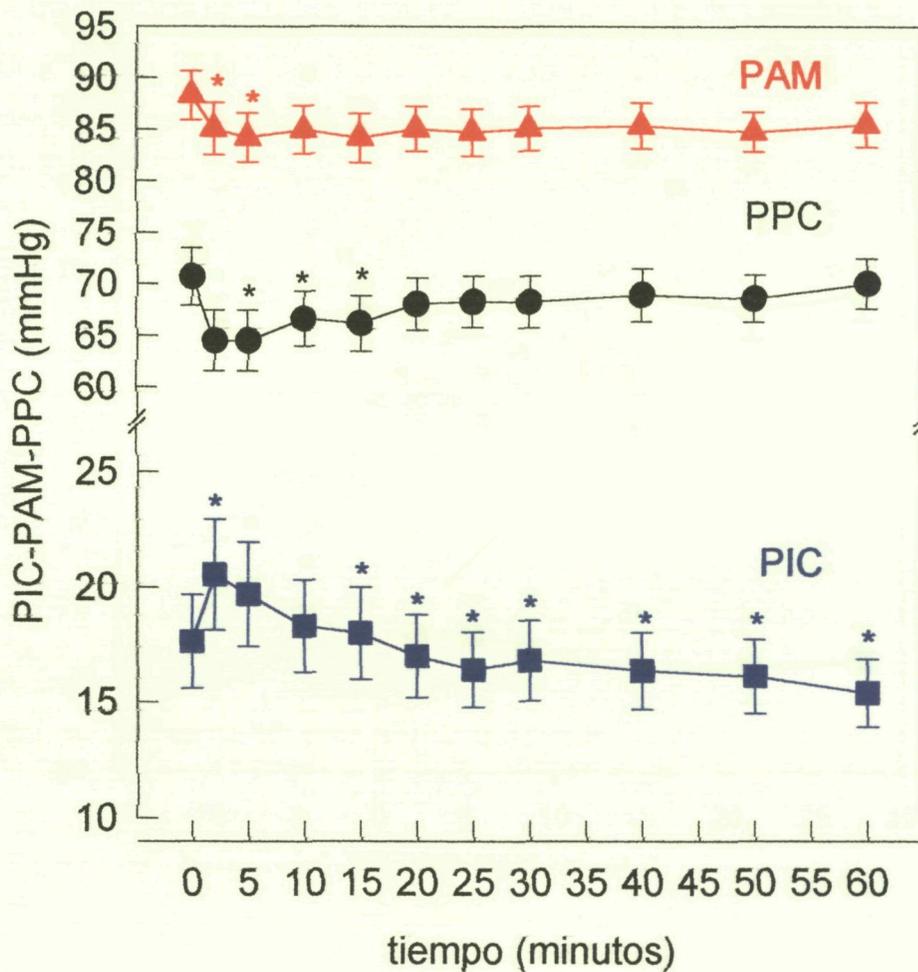


Figura 4. Cambios hemodinámicos tras la administración de morfina. La presión intracraneal (PIC) aumentó de forma significativa a los 2, 15, 20, 25, 30, 40, 50 y 60 minutos postadministración, mientras que la presión arterial media (PAM) y la presión de perfusión cerebral (PPC) disminuyeron a los 2 y 5 y a los 5, 10 y 15 minutos, respectivamente. Resultados expresados en media \pm EEM.

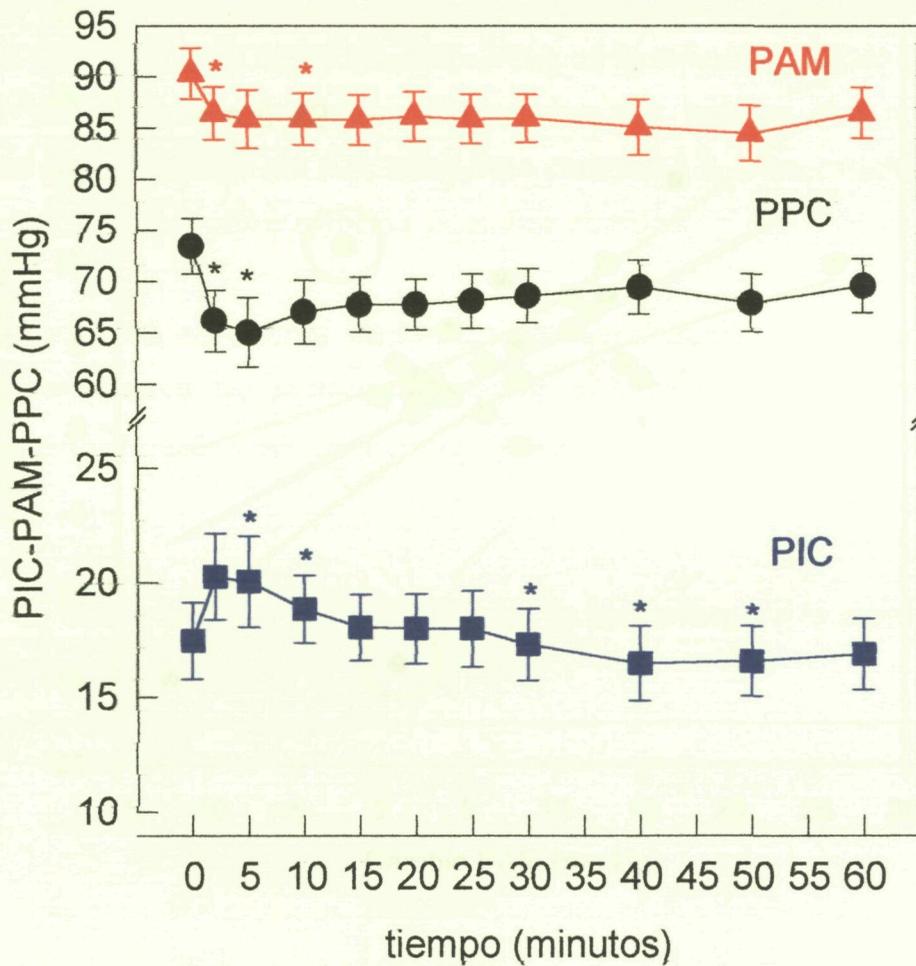


Figura 5. Relación entre el incremento de la PIC versus el grado de hipotensión arterial tras la administración de fentanilo. Se observó una correlación lineal entre el

Figura 5. Cambios hemodinámicos tras la administración de fentanilo. La presión intracraneal (PIC) aumentó de modo significativo a los 5, 10, 30, 40 y 50 minutos postadministración, mientras que la presión arterial media (PAM) y la presión de perfusión cerebral (PPC) disminuyeron a los 2 y 10 y a los 2 y 5 minutos, respectivamente. Resultados expresados en media \pm EEM.

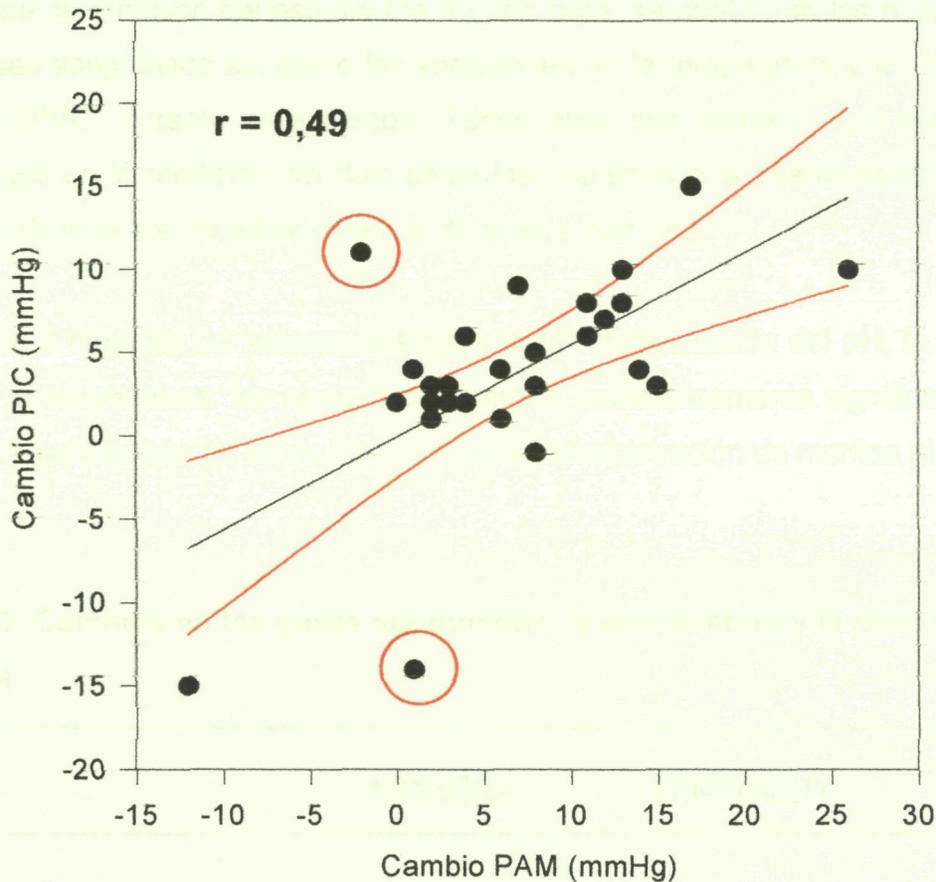


Figura 6. Relación entre el incremento de la PIC versus el grado de hipotensión arterial tras la administración de fentanilo. Se observa una correlación lineal entre el cambio de la presión intracraneal (PIC) y el cambio de la presión arterial media (PAM), con un coeficiente de correlación (r) estadísticamente significativo entre las dos variables ($p = 0,006$). Las líneas en rojo indican el intervalo de confianza del 95%. Eliminando los dos *outliers* señalados con un círculo rojo, el coeficiente de correlación resulta aún mayor ($r = 0,66$, $p = 0,001$). En comparación con el grupo del fentanilo, no se halló una correlación estadísticamente significativa entre el grado de hipotensión y el aumento de la PIC tras la administración de morfina, probablemente debido al tamaño de la muestra ya que la p casi alcanzó significancia ($p = 0,067$).

3. Otras variables: pH, pO₂, pCO₂, temperatura y PVC

Dado que la duración del estudio fue de una hora, se analizaron los posibles cambios en los gases sanguíneos así como las variaciones en la temperatura y en la presión venosa central (PVC) durante este tiempo. Todos ellos son factores que podrían alterar los resultados en la medición del flujo sanguíneo cerebral o la interpretación de los cambios hemodinámicos tras la administración de ambos opioides.

La **tabla 3** muestra los valores basales y post administración del pH, la pO₂, la pCO₂, la PVC y la temperatura. No se hallaron cambios estadísticamente significativos en ninguno de estos parámetros de modo basal ni tras la administración de morfina ni de fentanilo.

Tabla 3. Cambios en los gases sanguíneos, la temperatura y la presión venosa central

		MORFINA	FENTANILO	
pH	pre	7,4 ± 0,04	7,4 ± 0,05	NS
	hora	7,4 ± 0,05	7,4 ± 0,04	NS
pO ₂ (mmHg)	pre	129,5 ± 33,7	122,6 ± 34,7	NS
	hora	138,8 ± 43,4	131 ± 43,4	NS
pCO ₂ (mmHg)	pre	28,9 ± 5	31,3 ± 4,8	NS
	5 min	28,1 ± 6	29,5 ± 5,1	NS
	hora	29,1 ± 5	31 ± 4,6	NS
Temperatura (°C)	pre	37,4 ± 1	37,5 ± 1	NS
	hora	37,4 ± 1	37,5 ± 1	NS
PVC (cmH ₂ O)	pre	9,6 ± 3	10,4 ± 3	NS
	hora	9,6 ± 4	10,5 ± 4	NS

PVC: presión venosa central, NS: no significativo. Resultados en media ± DE.

Cambios estimados en el flujo sanguíneo cerebral (FSC) tras la administración del opioide

1. FSC estimado a partir de las diferencias arterioyugulares de oxígeno

Las diferencias arterioyugulares de oxígeno (AVDO₂) basales medias no difirieron entre los dos grupos, y fueron de $1,51 \pm 0,1 \mu\text{mol/ml}$ para la morfina y $1,55 \pm 0,1 \mu\text{mol/ml}$ para el fentanilo (media \pm EEM). En el grupo de la morfina, 10 pacientes presentaron inicialmente unas AVDO₂ en el rango de hiperemia según los criterios de Robertson (69) (inferiores a $1,3 \mu\text{mol/ml}$) mientras que en el grupo del fentanilo fueron 12 pacientes. En ningún grupo las cifras de las AVDO₂ basales fueron indicativas de isquemia cerebral, puesto que no se encontraron en ningún paciente por encima del límite superior de la normalidad ($3 \mu\text{mol/ml}$) (Tabla 4).

Tabla 4. Diferencias arterioyugulares de oxígeno (AVDO₂) basales

	MORFINA	FENTANILO
AVDO ₂ < 1,3 $\mu\text{mol/ml}$	10 (34%)	12 (42%)
AVDO ₂ 1,3-3 $\mu\text{mol/ml}$	19 (66%)	17 (58%)
AVDO ₂ > 3 $\mu\text{mol/ml}$	0 (0%)	0 (0%)

Tras la administración de ambos opioides, las AVDO₂ medias experimentaron un ligero descenso que no fue estadísticamente significativo, recuperándose hasta los valores iniciales al cabo de una hora. Todas las determinaciones de las AVDO₂ fueron corregidas individualmente para los cambios de pCO₂ observados a los 5 minutos y a la hora post administración. La corrección del flujo se realizó con las siguientes fórmulas:

$$FSC_{5\text{min}} = AVDO_{25\text{min}} \pm [(pCO_{25\text{min}} - pCO_{2\text{basal}}) * CO_{2R_{\text{abs}}}]$$

$$FSC_{\text{hora}} = AVDO_{2\text{hora}} \pm [(pCO_{2\text{hora}} - pCO_{2\text{basal}}) * CO_{2R_{\text{abs}}}]$$

Después de la administración de **morfina**, las AVDO₂ pasaron de $1,51 \pm 0,1$ a $1,33 \pm 0,1$ $\mu\text{mol/ml}$ (media \pm EEM). Estos cambios en las AVDO₂ reflejaron un incremento porcentual medio del FSC del 8%, aunque no fue estadísticamente significativo. Al cabo de una hora, las AVDO₂ fueron de $1,57 \pm 0,1$ $\mu\text{mol/ml}$, que representó también un aumento del 8% respecto al flujo estimado inicial, sin ser estadísticamente significativo.

En cuanto al **fentanilo**, el flujo estimado a partir de las AVDO₂ se comportó de manera similar. Las AVDO₂ pasaron de $1,55 \pm 0,1$ a $1,44 \pm 0,2$ $\mu\text{mol/ml}$ a los 5 minutos. El porcentaje medio de aumento del FSC estimado fue superior al de la morfina (14%) pero tampoco significativo. Después de una hora, las AVDO₂ volvieron a aumentar hasta $1,57 \pm 0,1$ $\mu\text{mol/ml}$, con un FSC porcentual medio prácticamente igual al inicial (99%).

Las **figuras 7 y 8** muestran respectivamente los cambios de las AVDO₂ y los cambios porcentuales del FSC estimado tras la administración de ambos opioides.

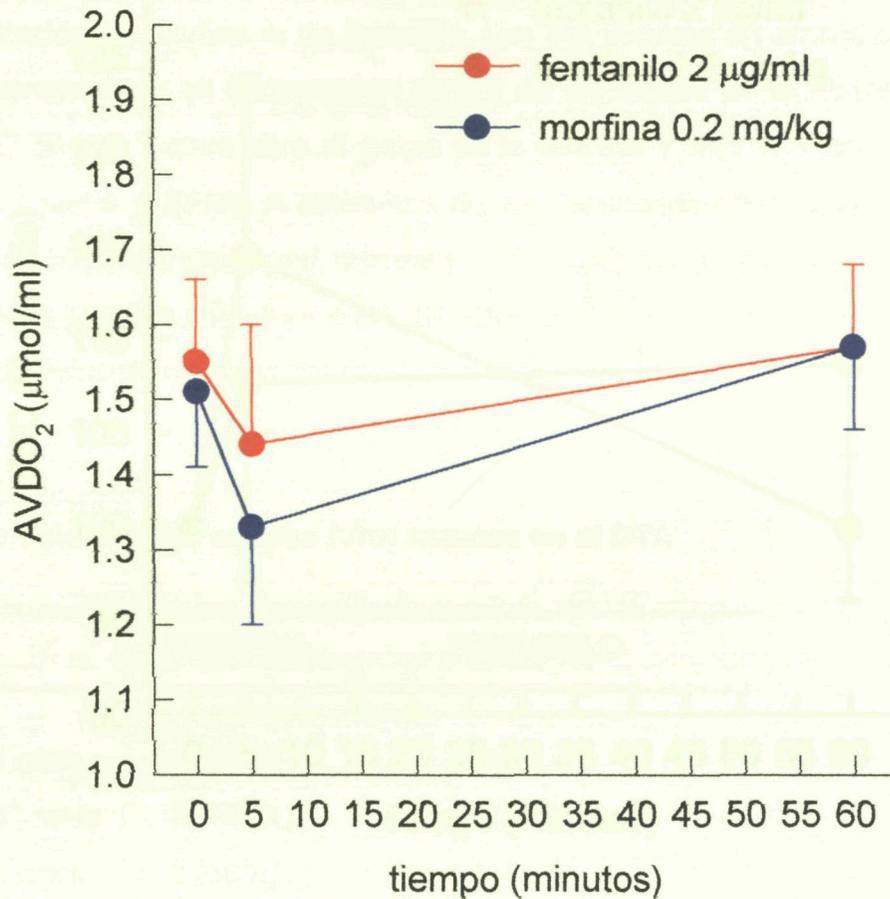


Figura 7. Cambios en las diferencias arterioyugulares de oxígeno (AVDO₂) tras la administración de morfina y fentanilo. Las AVDO₂ experimentaron un discreto descenso tras la administración de ambos opioides, que no fue estadísticamente significativo pero que en algunos casos se incluyó en el rango de hiperemia según los criterios de Robertson (69) (inferiores a 1,3 μmol/ml). A los 60 minutos postadministración, las AVDO₂ volvieron a los valores iniciales. Resultados expresados en media ± EEM.

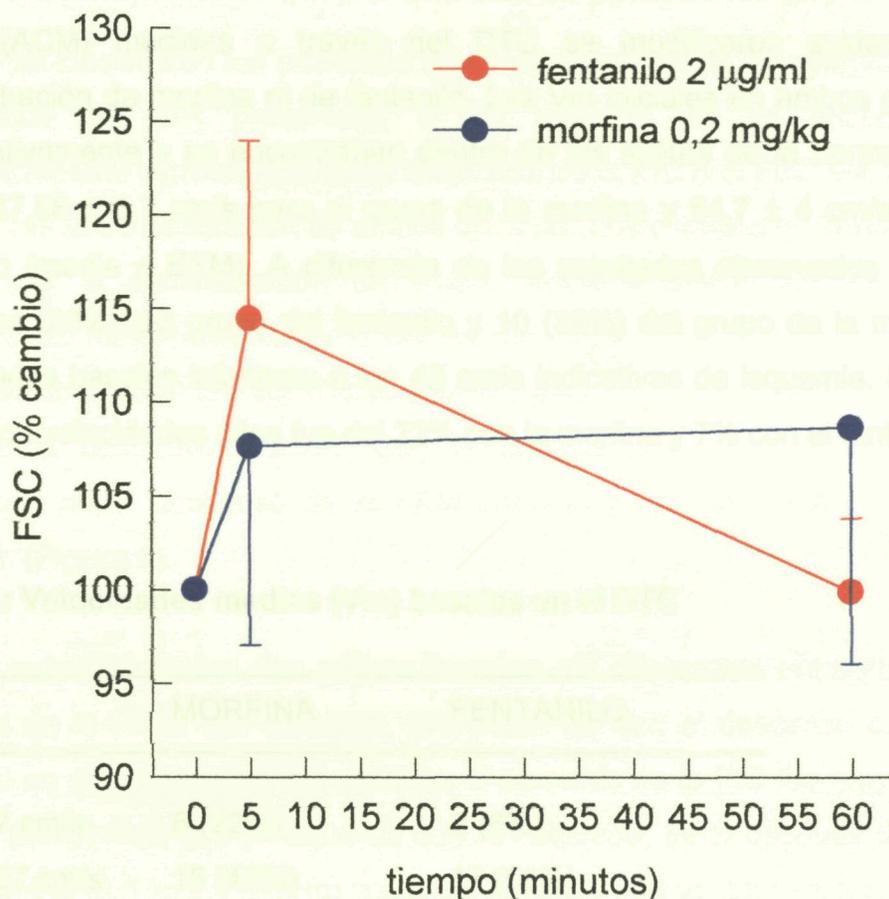


Figura 8. Cambios estimados porcentuales de flujo sanguíneo cerebral tras la administración de morfina y fentanilo. Partiendo de un FSC estimado inicial del 100%, el porcentaje medio de aumento del FSC estimado después del fentanilo (14%) fue superior al de la morfina (8%) pero tampoco significativo. Mientras que con el primer fármaco el FSC estimado volvió a los valores iniciales después de una hora de la administración, con la morfina permaneció un 8% más elevado. Resultados expresados en media \pm EEM.

2. FSC estimado a partir del Doppler transcraneal (DTC)

Ni las velocidades medias (V_m) ni el índice de pulsatibilidad (IP) en la arteria cerebral media (ACM) medidas a través del DTC se modificaron sustancialmente con la administración de morfina ni de fentanilo. Las V_m iniciales en ambos grupos no difirieron significativamente y se encontraban dentro de los límites de la normalidad (entre 43-67 cm/s): $47,56 \pm 3,7$ cm/s para el grupo de la morfina y $54,7 \pm 4$ cm/s para el grupo del fentanilo (media \pm EEM). A diferencia de los resultados observados con las AVDO₂, 8 pacientes (30%) del grupo del fentanilo y 10 (38%) del grupo de la morfina presentaron velocidades basales inferiores a los 43 cm/s indicativas de isquemia. Los porcentajes de casos con velocidades altas fue del 22% con la morfina y 7% con el fentanilo (Tabla 5).

Tabla 5: Velocidades medias (V_m) basales en el DTC

	MORFINA	FENTANILO
$V_m > 67$ cm/s	6 (22%)	2 (8%)
$V_m 43-67$ cm/s	15 (48%)	17 (58%)
$V_m < 43$ cm/s	8 (30%)	10 (34%)

Tras la administración de la morfina, la V_m prácticamente no se modificó ($47,65 \pm 5,4$ cm/s) y al cabo de una hora había aumentado discretamente ($50,67 \pm 4$ cm/s). En cuanto a los índices de pulsatibilidad (IP), fluctuaron entre los $1,05 \pm 0,1$ iniciales, los $0,93 \pm 0,1$ a los 5 minutos y $1,42 \pm 0,3$ a la hora post administración.

Con el fentanilo, las velocidades disminuyeron a los 5 minutos ($49,4 \pm 5,7$ cm/s), hecho que coincide con el aumento de las AVDO₂, y a la hora ($48,1 \pm 3,6$ cm/s) aunque no de modo significativo. Los IP fueron respectivamente de $1,23 \pm 0,1$ y $1,1 \pm 0,1$, partiendo de un índice también en el límite superior de la normalidad de $1,1 \pm 0,1$.

Cambios en la PAM, la PIC y el FSC según el estado de la autorregulación cerebral

Cuando se clasificaron los pacientes según el estado de la autorregulación (AR) cerebral en sujetos con AR preservada o AR alterada, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la respuesta de la PIC o el FSC estimado a partir de las AVDO₂ tras la administración de ambos opioides. Los cambios en la presión arterial media (PAM) tras la administración de ambos opioides fueron similares, con descensos significativos independientemente del estado de la AR. En el grupo de la morfina, el descenso de la PAM fue significativamente mayor en el grupo de la AR alterada a los 2 y 10 minutos postadministración. Con la administración de fentanilo, no se hallaron diferencias en el descenso de la PAM entre el grupo con la AR preservada y la AR alterada (**Figura 9**).

La PIC aumentó en los dos grupos, aunque sin diferencias entregupos, siguiendo los cambios en la PAM. Sin embargo, y a pesar de que el descenso de la PAM fue más acusado en el grupo con AR alterada, el aumento de la PIC fue mayor en los pacientes con AR preservada que en aquellos con AR alterada, tanto después de la administración de la morfina (3,6 vs 2,9 mmHg) como del fentanilo (4,8 vs 2,3 mmHg) (**Figura 10**).

En referencia al FSC estimado a partir de las AVDO₂, tampoco se encontraron diferencias entre el grupo con la AR preservada o abolida. Tal y como sucedía con el análisis en conjunto, las AVDO₂ descendieron a los 5 minutos para volver a valores basales tras una hora de la administración de los dos opioides en ambos grupos. Este descenso, que traduce un aumento del FSC, no es estadísticamente significativo pero en el grupo con la AR y a los 5 minutos de la administración de morfina llegaron a valores en el rango de la hiperemia (pasaron de $1,41 \pm 0,11$ a $1,22 \pm 0,16$ $\mu\text{mol/ml}$), mientras que en el grupo de la AR alterada o abolida el descenso fue de proporciones similares pero en el rango de la normalidad ($1,62 \pm 0,15$ hasta $1,47 \pm 0,2$ $\mu\text{mol/ml}$). La **Figura 11** muestra los cambios en las AVDO₂ según el estado de la AR cerebral.

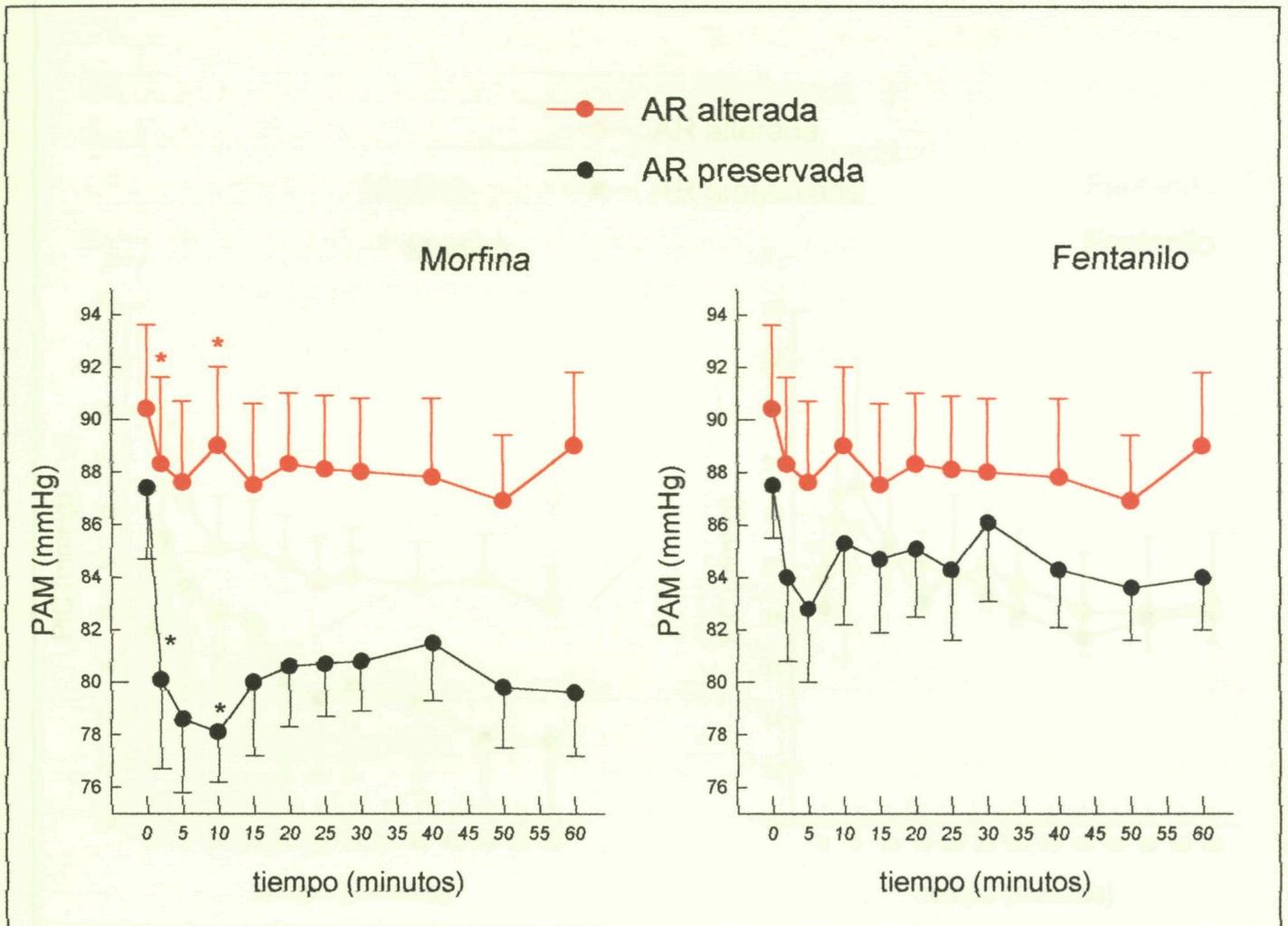


Figura 9. Cambios en la presión arterial media (PAM) según el estado de la autorregulación (AR) cerebral. En el grupo de la morfina, el descenso de la PAM fue significativamente mayor en el grupo de la AR alterada a los 2 y 10 minutos postadministración. Con la administración de fentanilo, no se hallaron diferencias en el descenso de la PAM entre el grupo con la AR preservada y la AR alterada. Resultados expresados en media \pm EEM.

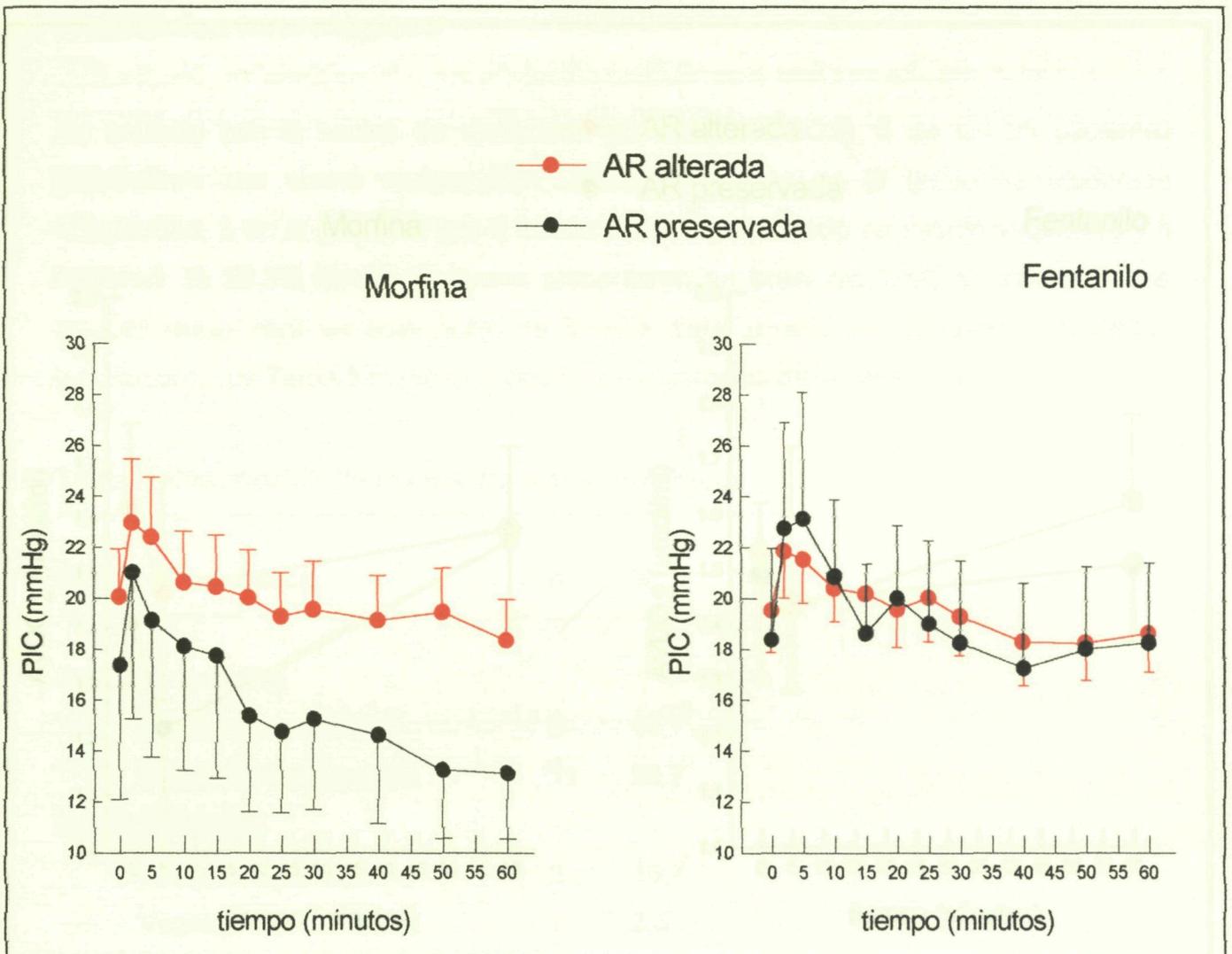


Figura 10. Cambios en la presión intracraneal (PIC) según el estado de la autorregulación (AR) cerebral. El aumento de la PIC fue mayor en los pacientes con AR preservada que en aquellos con AR alterada, tanto después de la administración de la morfina (3,6 vs 2,9 mmHg) como del fentanilo (4,8 vs 2,3 mmHg). Resultados expresados en media \pm EEM.

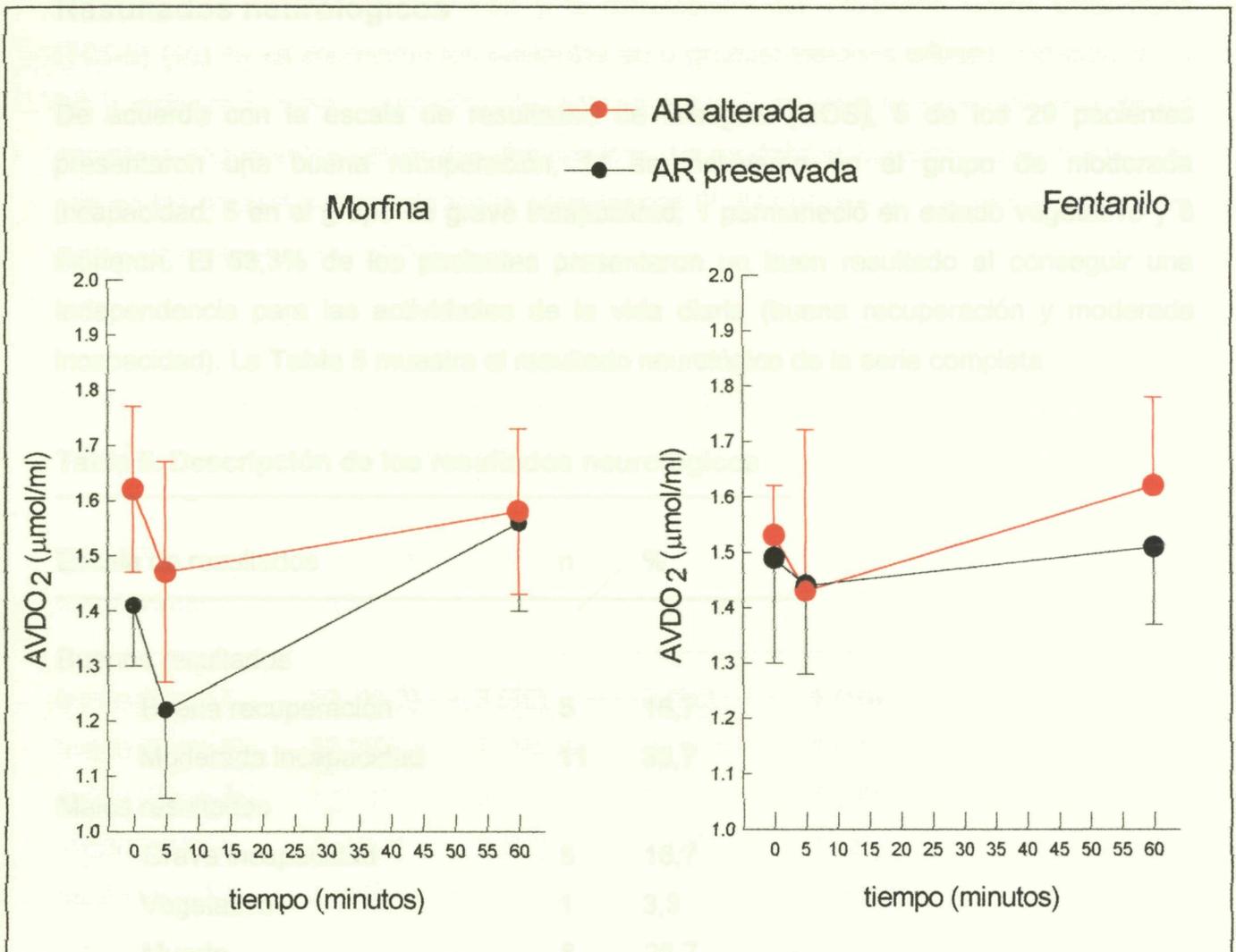


Figura 11. Cambios en las diferencias arterioyugulares de oxígeno (AVDO₂) según el estado de la autorregulación (AR) cerebral. Las AVDO₂ descendieron a los 5 minutos para volver a valores basales tras una hora de la administración en ambos grupos. Este descenso, en el grupo de la morfina y AR conservada, alcanzó valores en el rango de la hiperemia. Resultados expresados en media \pm EEM.

De los 8 pacientes que fallecieron, 5 presentaban la autorregulación alterada/ebofida

Resultados neurológicos

De acuerdo con la escala de resultados de Glasgow (GOS), 5 de los 29 pacientes presentaron una buena recuperación, 11 se incluyeron en el grupo de moderada incapacidad, 5 en el grupo de grave incapacidad, 1 permaneció en estado vegetativo y 8 murieron. El 53,3% de los pacientes presentaron un buen resultado al conseguir una independencia para las actividades de la vida diaria (buena recuperación y moderada incapacidad). La **Tabla 5** muestra el resultado neurológico de la serie completa.

Tabla 5. Descripción de los resultados neurológicos

Escala de resultados	n	%
Buenos resultados		
Buena recuperación	5	16,7
Moderada incapacidad	11	36,7
Malos resultados		
Grave incapacidad	5	16,7
Vegetativo	1	3,3
Muerte	8	26,7

De los 8 pacientes que fallecieron, 5 presentaban la autorregulación alterada/abolida durante las primeras 48 horas tras el traumatismo. Las causas de muerte fueron la hipertensión intracraneal refractaria al tratamiento (6 casos) y la hipoxemia por síndrome del distrés respiratorio (2 casos).

La autorregulación cerebral se halló alterada en 18 pacientes (56,7%). De estos, 5 fallecieron, 4 presentan una severa discapacidad, 5 una moderada incapacidad y 2 una buena recuperación (malos resultados en 9/18 o 50% pacientes). El grupo con la autorregulación intacta, con 12 pacientes, se distribuyó en 3 fallecidos, 1 vegetativo, 1 con severa incapacidad, 6 con moderada incapacidad y 3 con buena recuperación (malos resultados en 5/12 o 41% pacientes).

Según la TC cerebral de admisión y la clasificación del Traumatic Coma Data Bank (TCDB) (40) se categorizaron los pacientes en 6 grupos: lesiones difusas (categorías I a IV) y lesiones focales (categorías V y VI). La **tabla 6** muestra la evolución final de los pacientes según estas categorías diagnósticas. La mortalidad fue significativamente más alta en los pacientes con categorías diagnósticas III, IV i VI que en los pacientes con las restantes categorías ($p < 0,05$).

Tabla 6. Categorías diagnósticas (Clasificación TCDB) relacionadas con la evolución final de los pacientes

Categoría diagnóstica	nº casos (%)	BR+IM	IG+V	Exitus
lesión difusa II	10 (33,3)	7 (70)	2 (20)	1 (10)
lesión difusa III	12 (40)	7 (58,3)	2 (16,6)	3 (25)
lesión difusa IV	1 (3,3)	0	0	1 (100)
lesión focal V	4 (13,3)	2 (50)	1 (25)	1 (25)
lesión focal VI	3 (10)	0	1 (33,3)	2 (66,7)

BR: buena recuperación; IM: incapacidad moderada; IG: incapacidad grave; V: vegetativo

VI. DISCUSIÓN

VI. DISCUSIÓN

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 flujo sanguíneo cerebral
 - 8.1 Vasodilatación cerebral
 - 8.2 Alteración del consumo metabólico cerebral
9. Implicaciones terapéuticas

1. Aspectos metodológicos: homogeneidad de los grupos y consideraciones generales

Antes de proceder al análisis y la discusión, deben comentarse dos aspectos metodológicos que podrían afectar a la validez de los resultados. Puesto que se trata de un estudio comparativo entre dos fármacos, en primer lugar debemos averiguar si los dos grupos presentaban características clínicas similares antes de empezar el estudio y, seguidamente, asegurar que se trataron de modo parecido antes y durante el período del estudio, excepto por lo que respecta a la administración del opioide.

En referencia a la primera cuestión, la aleatorización asegura, si la muestra es suficientemente grande, que los determinantes del resultado se encuentran distribuidos al azar entre los dos grupos. Como se ha comentado anteriormente, en este estudio se sustituyó la aleatorización (que implicaba ser considerado un ensayo clínico a pesar de sus objetivos puramente descriptivos), por la distribución sistemática a días alternos en el mismo sujeto pero separada por un intervalo de 24 horas. Este tipo de distribución se ha llevado a cabo en otros estudios similares (9), permitiendo aumentar el tamaño de la muestra. La distribución para determinar el fármaco a administrar el primer día (morfina o fentanilo) se realizó según criterios de la tomografía computada (TC) inicial y días pares/impares. Como resultado de dicha aleatorización, 12 pacientes (40%) recibieron morfina inicialmente y 18 (60%) recibieron fentanilo.

En relación al segundo aspecto metodológico, el tratamiento basal siguió el protocolo terapéutico establecido para el TCEG y no difirió entre los dos grupos o días del estudio. La sedación de los pacientes se realizó siempre con perfusiones continuas de midazolam y cloruro mórfico. Puesto que este último fármaco podía influir en la interpretación de los resultados, y teniendo en cuenta que la vida media de eliminación de la morfina oscila entre 1,7 y 3,3 horas (20), dicha perfusión se paró un mínimo de cuatro horas antes de iniciar el estudio. Al analizar la dosis acumulada previa de morfina, no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos (53 ± 31 mg en el grupo de la morfina y 65 ± 47 mg en el grupo que recibió fentanilo, en media \pm DE).

Por otra parte, el estado hemodinámico previo a la administración de los opioides fue similar en ambos grupos, tanto en lo que se refiere a la determinación de la volemia como al uso de fármacos vasoactivos. El catéter pulmonar (Swan-Ganz) permite, además del cálculo del gasto e índice cardíacos, un manejo hidroelectrolítico óptimo en pacientes con politraumatismo y pérdidas abundantes de sangre a partir de la medición de la presión capilar pulmonar (PCP). En este estudio, se colocó un catéter de Swan-Ganz en 9 pacientes. En el resto, el estado de la volemia se comprobó mediante la medición de la presión venosa central (PVC). Ambos parámetros se midieron antes y después de la administración del opioide, sin hallarse diferencias significativas que reflejaran cambios en la volemia durante la hora que duró el estudio. En cuanto a la administración de fármacos inotrópicos, todos los pacientes recibieron las mismas dosis de dopamina, mientras que la fenilefrina se dosificó según la presión arterial con el objetivo de mantener una presión de perfusión cerebral (PPC) > 60 mmHg, sin hallar diferencias significativas en las dosis que recibieron ambos grupos.

De estas tres consideraciones metodológicas preliminares podemos concluir que ambos grupos se trataron de modo parecido y presentaban características clínicas similares antes de empezar el estudio. Al analizar los resultados demográficos de los pacientes, se observa que, al igual que en otras series (34), predominan los varones jóvenes y que la causa más frecuente del TCE son los accidentes de tráfico. El Glasgow inicial de $5,7 \pm 1,7$ (media \pm DE) también coincide con el resto de estudios clínicos realizados con opioides en pacientes con TCEG (9,11,12,14).

En cuanto a las lesiones asociadas, la mayoría de los pacientes (70%) presentaba otro tipo de lesión traumática además del TCE, hecho a tener en cuenta en la evaluación del estado hemodinámico sistémico previo al estudio. El tipo de lesión tomográfica inicial y su relación con el resultado neurológico de los pacientes se analiza con detalle más adelante.

2. Morfina y fentanilo: dosis equipotentes y metabolitos activos

A pesar de las discrepancias sobre las dosis equipotentes o la *ratio* de potencia analgésica de los distintos opioides, comúnmente se acepta que el fentanilo es 100 veces más potente que la morfina (20,118); como ejemplo, 10 mg de morfina corresponden a 100 µg de fentanilo. Las dosis escogidas en el presente estudio (0,2 mg/kg de morfina y 2 µg/kg de fentanilo) se consideran por ello equipotentes. En general, los estudios realizados hasta la fecha con opioides en pacientes neuroquirúrgicos o con TCEG utilizan dosis discretamente mayores de fentanilo (2-5 µg/ml) (7,9,15,182) y de morfina (0,5-1 mg/kg) (160), aunque se ha comprobado que las dosis usadas en el presente estudio resultan analgésicas para un dolor postoperatorio moderado (109,114) y se ciñen a las dosis de carga recomendadas antes de iniciar la perfusión continua para la sedación de pacientes críticos (6).

Cuando se administran por vía endovenosa, la morfina y la mayor parte de los opioides actúan de inmediato, y la duración de su acción analgésica manifiesta relativamente pocas variaciones (20). A dosis equianalgésicas, la morfina y la mayoría de sus derivados agonistas μ muestran la misma incidencia e intensidad de efectos indeseables. Como ya se ha comentado anteriormente, el paso de estos fármacos a través de la barrera hematoencefálica (BHE) íntegra depende básicamente de su liposolubilidad y grado de ionización (109), y solo una pequeña fracción del fármaco cruza la BHE, probablemente por difusión (120). El fentanilo, al ser más liposoluble que la morfina, penetra mejor la BHE y los niveles cerebrales son paralelos a los niveles plasmáticos, mientras que los niveles cerebrales de morfina no se reflejan por los niveles plasmáticos debido a su mayor hidrosolubilidad (114). Sin embargo, en el TCEG y cuando la BHE está lesionada, estos fármacos pueden penetrar libremente en el espacio intersticial y alcanzar concentraciones mayores que en condiciones fisiológicas.

Por lo que respecta al posible papel de los metabolitos de la morfina sobre la interpretación posterior de los resultados, hay que tener en cuenta que la morfina se metaboliza mayoritariamente en el hígado, dando lugar por conjugación a su metabolito principal, la morfina-3 glucurónido (M3G) y, en menor medida, a la morfina-6-glucurónido (M6G), ambos activos y excretados por el riñón (120). 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 de 2 horas (122). En pacientes anestesiados, dichos tiempos pueden incrementarse hasta en un 80%, dando lugar, por lo tanto, a la prolongación de sus efectos tanto analgésicos como hemodinámicos. El papel de los metabolitos activos de la morfina puede resultar importante al considerar regímenes terapéuticos crónicos de pacientes con insuficiencia renal o afectos de neoplasias, en los cuales el incremento de la potencia de la morfina oral se cree debida a la acumulación de la M6G en el SNC (119). Sin embargo, en tratamientos agudos falta precisar la contribución de dichos metabolitos a la analgesia y otros efectos opioides. Ningún paciente en nuestro estudio tenía antecedentes de tratamiento crónico con opioides, y el tiempo medio de perfusión de cloruro mórfico antes de la administración de los fármacos fue relativamente corto ($17,8 \pm 11,5$ horas, media \pm DE), por lo que es improbable que la acumulación de metabolitos activos de la morfina pudiese modificar los resultados hemodinámicos obtenidos en los sujetos de esta serie.

3. Diferencias arterioyugulares de oxígeno y Doppler transcraneal como métodos de estudio del FSC

En el presente estudio, el tiempo medio de permanencia del catéter yugular fue de cinco días (extremos: tres y siete días). Ningún paciente presentó infección u otras complicaciones potenciales durante la inserción del mismo, tales como la punción accidental de la arteria carótida interna, la lesión de otras estructuras cervicales o el neumotórax.

Las **diferencias arterioyugulares de oxígeno (AVDO₂)** reflejan el balance entre el aporte y el consumo de oxígeno del cerebro, permitiendo estimar el flujo sanguíneo cerebral tras una serie de consideraciones metodológicas.

En primer lugar, cabe preguntarse si los valores obtenidos al canular una vena yugular interna proporcionan información sobre la **oxigenación cerebral global** o únicamente ofrecen datos sobre el hemisferio ipsilateral. En las lesiones difusas, el catéter fue colocado en el lado del drenaje venoso más importante, que, según estudios anatómicos,

suele ser el lado derecho (166). En presencia de lesiones focales, la colocación del mismo se realizó en el lado del hemisferio afectado, puesto que es donde existen más posibilidades de detectar valores anómalos de la SjO_2 (183).

En segundo lugar, la posible **contaminación de sangre extracerebral** al realizar la extracción de las muestras de sangre yugular puede inducir falsos diagnósticos y obliga a colocar de forma precisa la punta del catéter. A nivel del bulbo de la yugular, tan sólo un 2-7% de la sangre tiene un origen extracerebral (meninges y órbita) (70). El correcto posicionamiento del catéter se verificó y comprobó de forma periódica en todos los pacientes mediante radiografías laterales cráneo- cervicales.

Por último, y para que este método sea válido como estimación del FSC, la hemoglobina (Hb) y el **consumo metabólico cerebral de oxígeno** ($CMRO_2$) no deben variar durante las distintas determinaciones. No se hallaron diferencias significativas en los valores de Hb pre y postadministración, así como tampoco en otros parámetros que pudieran afectar al $CMRO_2$ o directamente al FSC, tales como la temperatura y las presiones parciales de CO_2 y O_2 arterial. Durante el estudio (una hora) no se movilizó al paciente ni se le sometió a ningún estímulo, asumiendo que el metabolismo cerebral permanecía constante.

El efecto de los opioides sobre el $CMRO_2$ es controvertido puesto que la mayoría de los estudios experimentales usan de forma concomitante anestésicos volátiles (141,142) que pueden enmascarar los resultados. En el estudio de Hoener et al (143), la perfusión intraventricular de morfina provocó un aumento transitorio del FSC sin alteración del $CMRO_2$, 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 humanos voluntarios sanos anestesiados con óxido nitroso, la administración de dosis altas de morfina (1 y 3 mg/kg) no provocó cambios significativos del $CMRO_2$ (138). Estudios en humanos realizados con tomografía por emisión de positrones (PET), que posibilitan la medición directa y no a través del FSC del metabolismo cerebral, tampoco resultan clarificadores en este aspecto, puesto que se han llevado a cabo en voluntarios sanos (153) o en sujetos previamente adictos a los opioides (152), con resultados contradictorios. Puesto que la aplicabilidad clínica del uso de modelos animales, dosis supraclínicas de opioides y/o otros agentes anestésicos basales

es incierta, asumimos que las bajas dosis utilizadas de morfina y de fentanilo no modifican sustancialmente el $CMRO_2$ en pacientes en coma neurológico y previamente sedados, y que por lo tanto las $AVDO_2$ constituyen un método válido de estimación del FSC.

En cuanto al **Doppler transcraneal (DTC)**, su uso como método de estimación del FSC se fundamenta en la observación de que las variaciones de la velocidad sanguínea en la arteria cerebral media (ACM) traducen cambios del FSC (77). Aunque el DTC no permite una estimación cuantitativa de dicho flujo, se ha hallado una buena correlación entre los cambios en la velocidad media (V_m) de la ACM y los cambios en el FSC inducidos por varios estímulos fisiológicos o farmacológicos (10). El índice de pulsatibilidad (IP), considerado una medida semicuantitativa de las resistencias vasculares cerebrales (169), permite diferenciar si el aumento de la V_m es debido a disminución en el diámetro de la ACM (vasoespasma) o aumentos del FSC.

Puesto que existe una marcada variación entre observadores, las exploraciones con el DTC se llevaron siempre a cabo por el mismo observador, intentando en todas las ocasiones obtener el ángulo óptimo de insonación para una correcta determinación de las velocidades. Para asegurar la estabilidad de las lecturas, el monitor se observó durante un minuto antes de anotar los valores basales y de los 5 minutos, que según algunos estudios (9,184) coincide con el momento de máximo efecto hemodinámico de los opioides.

4. Patrones radiológicos y resultados neurológicos

Se ha comprobado que cuando los pacientes con TCEG se clasifican según la TC de admisión en las seis categorías propuestas por Marshall et al (40), su evolución final resulta más claramente definible y predecible que cuando se separan en los dos subgrupos mayores de lesión difusa y focal. La clasificación de Marshall permite identificar pacientes que clínicamente pueden parecer de bajo riesgo pero que pueden desarrollar hipertensión intracraneal, y establece, además, una relación directa entre el grado de lesión inicial en la TC y la evolución 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%).

En nuestra serie, los porcentajes de pacientes con TCEG que presentaron cada una de las seis categorías diagnósticas iniciales según la TC cerebral de admisión fueron similares a los observados en el estudio del Traumatic Coma Data Bank (TCDB) americano (40), aunque ningún paciente presentó una TC inicial normal (categoría I). Si contemplamos los pacientes con lesiones difusas, observamos un incremento progresivo de la mortalidad desde la categoría II (10%) a la IV (100%). Las tasas de mortalidad registradas en relación con cada una de las categorías mencionadas fueron similares en ambas series (1).

En nuestro estudio, la mortalidad global fue del 26,7%, y el porcentaje de malos resultados (pacientes fallecidos, en estado vegetativo o con grave incapacidad) fue del 46,7%. Si bien ambos porcentajes fueron inferiores a los descritos recientemente en otras series (181,185), debe subrayarse que en nuestro estudio se excluyeron aquellos pacientes con criterios electroencefalográficos de muerte cerebral al ingreso o durante las primeras 24 horas del mismo, y aquéllos que presentaron hipertensión craneal refractaria al tratamiento habitual que requirió perfusión continua de barbitúricos.

5. Estado de la reactividad al CO₂ y de la autorregulación cerebral

Hasta la fecha, los estudios clínicos y experimentales sobre autorregulación cerebral (ARC) en el TCEG han empleado distintos métodos para evaluar su estado y diferentes parámetros de normalidad, con la consiguiente discrepancia en los resultados. Mientras que para unos autores la mayoría de estos pacientes presenta una 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). Por ello, la interpretación y comparación de los resultados de la presente serie puede resultar difícil, particularmente en aquellos pacientes en los cuales el incremento de la presión arterial media (PAM) produce un aumento simultáneo de la PIC debido al incremento del volumen sanguíneo cerebral (VSC) y/o de la cantidad de agua intersticial.

Recientemente, se ha desarrollado un método más pragmático de evaluación de la ARC, que clasifica a los pacientes de acuerdo con el cambio que el incremento de la PAM produce en dos variables, la PIC y el FSC (181). Por su sencilla realización a la cabecera del paciente con TCEG, fue el método escogido en el presente estudio para determinar el estado de la ARC.

Aunque la reactividad al dióxido de carbono (CO_2) se halló preservada en todos los pacientes del estudio, la ARC estaba alterada en la mayoría de ellos. A esta situación, caracterizada por la preservación de la reactividad al CO_2 y la alteración de la ARC, se la ha denominado “**vasoparálisis disociada**” (63), y su presencia es frecuente en los pacientes con TCEG (171,181). Dicha situación disociada tiene importantes aplicaciones terapéuticas en cuanto al uso de la hiperventilación (29). En primer lugar, ésta siempre debe realizarse mediante monitorización continua de la SjO_2 (hiperventilación optimizada), a fin de evitar la potencial isquemia que puede producir. En segundo lugar, el aumento sistemático e incontrolado de la PPC mediante la administración de drogas vasoactivas debe considerarse con prudencia en los pacientes con TCEG y ARC alterada, por el aumento del VSC y el edema cerebral que puede provocar.

La autorregulación se halló alterada o abolida en el 56,7% de los pacientes del estudio, cifra que coincide con resultados previos descritos en la literatura (30,171,181). Como se ha comentado anteriormente, los pacientes se clasificaron según los cambios que el aumento de la PAM producía en dos variables principales, la PIC y el FSC estimado a partir de las AVDO_2 . De esta manera, el aumento de la PAM provocó un aumento simultáneo de la PIC y el FSC (patrón 2) en un 16,7% de los pacientes, considerándose que tenían la respuesta cerebrovascular gravemente alterada o abolida. Un 30% de los pacientes se clasificó como patrón 3, lo que se ha denominado “**pseudoautorregulación**” o “**falsa autorregulación**” (180). En esta situación, y debido a un incremento de la presión tisular cerebral y a una compresión secundaria de la microcirculación, la PIC aumenta pero el FSC se halla constante o incluso reducido (180). Finalmente, en otro 30% de nuestros pacientes en los que la PIC no aumentó significativamente tras el incremento de la PAM, el FSC estimado aumentó más de un 20% respecto al basal, estimándose también como ARC alterada según los criterios clásicos de clasificación del estado de la ARC (180).

6. Efectos hemodinámicos sistémicos de los opioides

La hipotensión sistémica y la hipertensión intracraneal son las variables independientes de mayor valor pronóstico para los pacientes con TCEG (4). La hipotensión sistémica, frecuentemente asociada a lesiones extracraneales hemorrágicas, está presente en el 72% de los pacientes politraumáticos aumentando el pronóstico desfavorable de un 49 a un 81% de los TCEG (4). La reposición adecuada de la volemia y el uso precoz de drogas vasoactivas permitirán unas cifras de presión arterial media (PAM) superiores a 90 mmHg, con el fin de mantener una presión de perfusión cerebral (PPC) suficiente para los procesos de reparación del tejido neuronal.

Los fármacos opioides pueden producir una depresión cardiovascular dosis dependiente por dilatación arteriolar y venosa, disminución de las resistencias vasculares sistémicas (RVS) e inhibición de los reflejos baroreceptores (20). En este estudio, tanto la administración de morfina como de fentanilo causaron una disminución estadísticamente significativa, aunque clínicamente moderada, de la PAM. Este hallazgo coincide con la mayoría de los trabajos publicados hasta la fecha (9,11,13,14,139), que describen que la administración en bolo de distintos opioides causa hipotensión arterial.

Sin embargo, la magnitud de la hipotensión arterial sistémica en los pacientes de esta serie (3-5 mmHg de disminución de la PAM) es muy inferior a la descrita en la literatura. Herrick et al (17), usando las mismas dosis de fentanilo que en la presente serie, describen una disminución de hasta 14 mmHg de la PAM. Esta discrepancia podría deberse a que su estudio se realizó en pacientes neuroquirúrgicos que recibieron anestésicos halogenados, pudiendo estos últimos potenciar la inestabilidad hemodinámica. En un trabajo realizado en pacientes con TCEG (9), se halló una disminución de la PAM de más de 10 mmHg tras la administración de 3 µg/kg de fentanilo. Aunque los autores no precisan el estado de la volemia o la presencia de anemia en los pacientes estudiados (ambos factores podrían suponer una mayor hipotensión tras la administración del opioide) (182), las dosis superiores utilizadas explicarían probablemente el mayor grado de hipotensión. En cuanto a la PPC, al disminuir la PAM y al aumentar la PIC, también descendió significativamente aunque clínicamente de modo poco importante: 7 y 8 mmHg tras la administración de morfina y fentanilo, respectivamente. Estas cifras también son

inferiores a las descritas en la literatura: al usar dosis de 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de fentanilo se describen descensos de la PPC de hasta 17 mmHg (9).

En conclusión, y a pesar de que todos los pacientes de la serie presentaban la volemia corregida y un nivel de hemoglobina superior a 10 g/dl, la administración en bolo de morfina y de fentanilo provocó un discreto pero significativo descenso de la presión arterial sistémica y de la PPC. Sin embargo, dichas disminuciones fueron transitorias y clínicamente moderadas en comparación con las descritas previamente en la literatura, debido probablemente al uso de dosis menores de ambos fármacos y a la corrección de la volemia previa a la administración del opioide.

Efectos de los opioides sobre la presión intracraneal y el flujo sanguíneo cerebral

Coincidiendo con resultados previos (8,9,11), la administración endovenosa de morfina y fentanilo en este estudio provocó un aumento significativo de la presión intracraneal (PIC), simultáneamente a la disminución de la PAM. La hipotensión asociada al aumento de la PIC podría explicarse a través de una vasodilatación sistémica y cerebral. Sin embargo, los cambios en la PIC ocurrieron sin que se modificaran significativamente ni el FSC estimado por las AVDO_2 ni las velocidades del flujo en la ACM. Ambos hallazgos sugieren que, en principio, el aumento de la PIC no se debió a un incremento en el FSC.

El mayor aumento de PIC se observó entre 2 y 5 minutos después de la administración de ambos opioides, reflejando el rápido inicio de acción de estos fármacos. Aunque el aumento medio fue clínicamente moderado (de $17,6 \pm 10,9$ a $20,5 \pm 12,9$ mmHg en el caso de la morfina y de $17,4 \pm 9,1$ a $20,2 \pm 10,2$ mmHg en el caso del fentanilo, media \pm DE), en algunos pacientes se registraron incrementos importantes, de hasta 18 mmHg con la morfina y de 15 mmHg con el fentanilo, aunque ambos fármacos no difirieron significativamente en su efecto sobre este parámetro. En el estudio de Sperry et al (9), el incremento medio de la PIC tras la administración de 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de fentanilo fue mayor (8 ± 2 mmHg), aunque la disminución de la PAM también resultó superior (11 ± 6 mmHg) que en

la presente serie. Además, ningún paciente presentaba HIC en el momento del estudio (PIC basal de $9,7 \pm 1,8$ mmHg, media \pm EEM). En pacientes con TCEG e HIC, Albanèse et al (11) hallan un aumento de la PIC de 9 ± 7 mmHg (53%) tras la administración de 1 μ g/kg de sufentanilo, coincidiendo también con una disminución del 24% de la PAM. Con una dosis de fentanilo igual a la utilizada en nuestro estudio, Cuillerer et al (8) describen un aumento significativo de la presión del LCR de tan sólo 1 mmHg.

La elevación de la PIC fue mayor en pacientes con PIC basal igual o superior a 20 mmHg, y se correlacionó, en el caso del fentanilo, con la disminución de la PAM: a mayor hipotensión, mayor aumento de la PIC. En otro estudio, Werner et al (12) apoyan esta hipótesis al no hallar cambios significativos en la PIC de un subgrupo de pacientes con la PAM controlada con fenilefrina, y al detectar, por el contrario, un aumento significativo de la PIC en otro subgrupo de enfermos que presentó hipotensión arterial. Estos hallazgos respaldan la teoría según la cual, en pacientes con *compliance* cerebral disminuida por el traumatismo, el aumento de la PIC se explicaría a través de una vasodilatación cerebral autorreguladora secundaria a la hipotensión arterial sistémica provocada por los opioides.

En este estudio, más de un 40% de los pacientes presentaron inicialmente unas **diferencias arterioyugulares de oxígeno (AVDO₂)** en el rango de la hiperemia, reflejando aparentemente un aumento del flujo sanguíneo cerebral (FSC) (hiperemia absoluta) o un desacoplamiento entre el FSC y el CMRO₂ (hiperemia relativa) (181). En estos pacientes, el aumento de la PIC tras la administración de los opioides no difirió de los pacientes con unas AVDO₂ iniciales dentro del rango de la normalidad, y no se halló correlación estadística entre ambos parámetros.

Las AVDO₂ no se modificaron significativamente tras la administración de ambos opioides, lo que traduce un aumento discreto del FSC estimado tras la administración de morfina y de fentanilo, de un 8% y de un 14%, respectivamente. Cabe añadir, que el valor del FSC regresó a las cifras iniciales al cabo de una hora de la administración. El ligero incremento del FSC podría ser secundario a una vasodilatación cerebral provocada por la hipotensión sistémica. En la línea de dichos resultados, el único estudio que evalúa el efecto de los opioides sobre las AVDO₂ (13) tampoco describe diferencias significativas en este parámetro tras la administración de 25-50 μ g/kg de alfentanilo.

Todos los valores de las AVDO₂ se corrigieron para cambios en la pCO₂ arterial. Pese al mantenimiento constante de las características del respirador y probablemente a causa de la hipotensión arterial, este último parámetro descendió en ambos grupos en 1-2 mmHg tras la administración de los opioides. Si no se hubiesen corregido las AVDO₂ según los cambios en la pCO₂, los resultados del FSC estimado habrían reflejado no sólo el efecto de los opioides sobre la microcirculación cerebral, sino también la vasoconstricción cerebral provocada por la hiperventilación involuntaria. Otro factor que potencialmente podría haber influido en los cambios del FSC estimado a partir de las AVDO₂ es, como ya se ha mencionado anteriormente, el nivel de hemoglobina. En este sentido, durante la hora que duró el estudio no se encontraron diferencias significativas en los valores de dicho parámetro sanguíneo.

En cuanto al FSC estimado mediante **Doppler transcraneal (DTC)**, las velocidades medias (Vm) basales estaban dentro de los límites de la normalidad (169), aunque existieron discrepancias entre el FSC estimado a través de las AVDO₂ y del DTC en los porcentajes de pacientes en el rango de hiperemia o isquemia. Con las AVDO₂, ningún paciente se halló en el rango de isquemia mientras que con el DTC fueron 8 (30%) en el grupo de la morfina y 10 (34%) en el grupo del fentanilo. Sin embargo, cabe recordar que el DTC no proporciona una medición cuantitativa del FSC y que existe una baja correlación entre las mediciones absolutas de la Vm en la ACM y el FSC hemisférico (10).

En un estudio con voluntarios sanos a los cuales se les administró fentanilo (10), se observó un aumento significativo de las Vm sin alteración del índice de pulsabilidad (IP), hecho que los autores atribuyen a un aumento del FSC. En cambio, Werner (149) halló en perros anestesiados con isoflurano y N₂O una disminución significativa paralela del FSC (medido con microesferas marcadas) y las Vm del DTC, describiendo además una buena correlación ($r = 0,82$) entre los cambios del FSC y las velocidades del DTC. El mismo autor, en otro estudio realizado en pacientes con TCEG e HIC (12), halla unas Vm basales por debajo de los límites de normalidad (37 ± 14 cm/s) que no se modifican con la administración de sufentanilo.

En nuestro estudio, y coincidiendo con los resultados de las AVDO₂, ni las Vm ni el IP se modificaron significativamente tras la administración de fentanilo y de morfina. El discreto aumento (14%) hallado en el FSC estimado por las AVDO₂ tras la administración de fentanilo no se tradujo en un aumento de las Vm por DTC. Por lo tanto, no se halló una buena correlación entre las dos técnicas de evaluación del flujo, probablemente debido al tamaño de la muestra del presente estudio.

La sedación basal con midazolam, clínicamente indispensable para estos pacientes, pudo enmascarar aumentos potenciales de la PIC o del FSC durante la administración de los opioides. Se ha demostrado tanto en humanos como en animales que esta benzodiazepina produce una vasoconstricción cerebral dosis- dependiente por disminución del CMRO₂. Sin embargo, las dosis utilizadas de midazolam fueron siempre las mínimas necesarias, y otros estudios han encontrado alteraciones en la PIC y el FSC a pesar de la presencia de sedación basal, por lo que creemos improbable que la misma haya interferido en los resultados observados.

Otros mecanismos de alteración del flujo sanguíneo cerebral

Además de los cambios hemodinámicos sistémicos, los efectos de los opioides sobre la circulación cerebral podrían explicarse a través de otros dos mecanismos: interacción directa con receptores vasculares cerebrales y alteración del metabolismo cerebral, con inducción indirecta de vasodilatación- vasoconstricción.

1. Efectos directos sobre la vasculatura cerebral

A pesar de haberse descrito diferentes tipos de receptores opioides en la microvasculatura cerebral (186-188) y de demostrarse que algunas encefalinas endógenas pueden causar vasodilatación de las arterias piales (189), no existen suficientes evidencias para asegurar que los opioides endógenos o sintéticos afecten de modo directo- es decir, por acción directa sobre los vasos cerebrales- la hemodinámica cerebral en el TCE.

Se han hallado receptores opioides en la microcirculación cerebral (190) y se han demostrado perfiles inmunoactivos para la metencefalina, indicativos de inervación, en la proximidad de arteriolas cerebrales (23). A nivel experimental *in vitro* se ha demostrado que la aplicación tópica de encefalinas sintéticas produce vasodilatación de las arterias piales (22), mientras que la respuesta tras la activación de los receptores opioides cerebrovasculares *in vivo* se halla menos definida, y parece influenciada por el tono metabólico basal (24). En función del nivel basal de anestesia, se han observado en modelos animales aumentos o disminuciones del FSC después de la administración sistémica de opioides (191).

La teoría de que los péptidos opioides endógenos pueden contribuir a la regulación de la hemodinámica cerebral y a la autorregulación del FSC, se ha visto impulsada en los últimos años por dos grupos de trabajo. Armstead et al demostraron que la aplicación tópica de opioides en arterias piales de animales *in vivo* produce vasodilatación o vasoconstricción según se activen los receptores μ (metionina) y δ (leucina) o los receptores ϵ (β endorfina), respectivamente, mientras que la activación de los receptores κ (dinorfina) produciría una respuesta tono-dependiente (dilatación en condiciones basales, constricción cuando el tono vascular se halla disminuido) (192). Sandor et al hallaron una disminución del FSC sin cambios simultáneos en el volumen sanguíneo cerebral tras la administración de morfina y opioides endógenos, mientras que la naloxona incrementó el volumen sin alterar el FSC pero aboliendo la autorregulación (191). Estos últimos hallazgos sugieren que el sistema endorfinérgico central podría jugar un papel importante en la autorregulación del FSC.

La vasodilatación provocada por los opioides endógenos y análogos sintéticos es debida principalmente a la liberación secuencial de óxido nítrico (NO) y GMPc, ambos responsables de la activación de los canales de ATP sensibles al potasio (canales K_{ATP}) (193). Alternativamente, se ha propuesto que la regulación de la hemodinámica cerebral por los opioides también podría realizarse a través de otros mediadores como las prostaglandinas (194) o mediante interacción con otros sistemas vasoactivos como el de la vasopresina (195).

En condiciones fisiopatológicas como la hipotensión hemorrágica, la hipoxia o el traumatismo, la contribución de los opioides en la regulación de la hemodinámica cerebral sería superior que en condiciones basales fisiológicas (24). En un estudio reciente, se sugiere que los opioides endógenos poseen un papel importante en los mecanismos de autorregulación tanto en condiciones de hipo como de hipertensión (196). La vasodilatación cerebral inducida por la hipoxia se debe en parte a la liberación de metionina y a la acción directa del NO (189).

En cuanto al papel de estas sustancias en el TCE, y empleando modelos de *fluid percussion brain injury* (FPI), el grupo de Armstead sugiere que provocarían bien una vasoconstricción de las arterias piales (endorfina) o que atenuarían la vasodilatación provocada por el traumatismo (metionina, leucina) (186). La vasoconstricción provocada por los opioides en el TCE experimental y su relación con otros sistemas vasoactivos se ha demostrado solamente en animales recién nacidos y su extrapolación al adulto humano es incierta.

2. Alteración del metabolismo cerebral

Los fármacos opioides pueden alterar el metabolismo cerebral e inducir indirectamente vasodilatación o vasoconstricción cerebral. Las interneuronas que contienen encefalinas actúan en los procesos presinápticos neuronales afectando la liberación de otros neurotransmisores. Los opioides inhiben la liberación de acetilcolina, noradrenalina, sustancia P i dopamina en el SNC, todos ellos neuropéptidos que disminuyen el metabolismo cerebral (143). Sin embargo, el estudio de Armstead et al (197) demostró que los efectos vasculares de los opioides no resultan de cambios secundarios en el consumo metabólico cerebral de glucosa.

El papel de los opioides sobre el consumo metabólico cerebral de oxígeno ($CMRO_2$) no está exento de controversia, puesto que la mayoría de estudios realizados *in vivo* en los que se les atribuye un descenso del $CMRO_2$ utilizan como técnica anestésica de base otros fármacos con capacidad demostrada de alterar significativamente el metabolismo cerebral (141-143). Jobes et al (138) evaluaron los efectos de la morfina (1 y 3 mg/kg)

sobre el consumo metabólico cerebral en adultos sanos en ausencia de otros anestésicos, sin hallar modificaciones en el consumo de oxígeno, glucosa ni lactatos.

Implicaciones terapéuticas

En los TCEG uno de los principales objetivos del tratamiento es el de mantener una presión de perfusión cerebral (PPC) adecuada, es decir por encima de los 60-70 mmHg. Sin embargo, los beneficios de un incremento yatrogénico de la presión arterial media (PAM) para tratar la hipertensión intracraneal aun no se han demostrado. En pacientes con la autorregulación (ARC) alterada, un incremento de la PPC puede suponer un aumento del volumen sanguíneo cerebral (VSC) y/o del contenido de agua intersticial, con el consiguiente aumento de la PIC. Incluso en pacientes con ARC preservada, el aumento del FSC facilita el edema vasogénico en regiones cerebrales lesionadas o alrededor de contusiones y áreas de isquemia cerebral. En todas estas zonas, la permeabilidad de la BHE está generalmente aumentada y hace difícil precisar la respuesta individual de la PIC y el FSC, así como el beneficio global del incremento de la PPC.

De todas maneras, si existe alguna situación deletérea en el contexto de un TCEG, y sobretodo durante la fase aguda del traumatismo, esta es la hipotensión sistémica. Ya se ha mencionado anteriormente que la disminución de la PAM por debajo de los 90 mmHg y/o de la PPC por debajo de los 60-70 mmHg aumenta el pronóstico desfavorable de los TCEG (4). En estos pacientes, tanto si la ARC está intacta como alterada, la disminución de la presión arterial puede provocar, respectivamente, un aumento de la PIC o un descenso severo del FSC. Es por ello que tanto durante la reanimación inicial como a lo largo del curso evolutivo de estos pacientes debe evitarse la administración de fármacos que provoquen o potencien la inestabilidad hemodinámica.

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. En el presente estudio, se demuestra que la morfina y el fentanilo

son capaces de provocar hipotensión arterial en pacientes con TCEG y politraumatismo en los cuales teóricamente existe una correcta reposición volémica. Por lo tanto, para prevenir la hipotensión y sus efectos deletéreos a nivel cerebral e independientemente del mecanismo final por el cual los opioides puedan alterar la hemodinámica cerebral, la administración de opioides en forma de bolo endovenoso debe realizarse con prudencia en pacientes con TCEG, sobretodo en aquellos que presenten signos directos o indirectos hipovolemia. La administración en perfusión continua minimiza el riesgo de hipotensión y constituye el modo de administración ideal para la sedación de estos pacientes.

Puesto que la magnitud de la hipotensión arterial y del consiguiente aumento de la PIC fue similar tras la administración de la morfina y el fentanilo, la definición del fármaco opioide de elección para la sedoanalgesia de los pacientes con TCEG debería realizarse según los criterios farmacocinéticos que rigen la administración en perfusión continua. 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). A pesar de su larga vida media al compararla con la de los opioides sintéticos, la morfina es relativamente más hidrosoluble y tiende menos a la acumulación periférica que el fentanilo.

Por último, cabe esperar que el presente estudio aumente los conocimientos sobre los efectos cerebrovasculares de estos fármacos, que creemos conservan su aplicabilidad clínica en la fase aguda del TCEG por su gran potencia analgésica. Se debe insistir en el beneficio de una correcta sedoanalgesia en estos pacientes, que junto a la ventilación mecánica, representan 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 adecuado se previenen las situaciones de isquemia cerebral y se optimizan los procesos de reparación del tejido cerebral.

VII. CONCLUSIONES

VII. CONCLUSIONES

1. La morfina y el fentanilo, a las dosis estudiadas y administrados en forma de bolos endovenoso, provocan un aumento moderado de la **presión intracraneal (PIC)** simultáneamente a una disminución de la **presión arterial media (PAM)** y de la **presión de perfusión cerebral (PPC)** en pacientes afectados de traumatismo craneoencefálico grave (TCEG). La magnitud de dichos efectos hemodinámicos sistémicos (PAM y PPC) así como los efectos sobre la PIC, no difieren significativamente entre ambos opioides.

2. La elevación de la PIC tras la administración de morfina y fentanilo fue mayor en pacientes con PIC basal igual o superior a 20 mmHg, y se correlacionó estadísticamente con la disminución de la PAM: a mayor hipotensión, mayor el aumento de la PIC. Este hallazgo apoya la teoría según la cual el aumento de la PIC es debido a una vasodilatación cerebral autorreguladora secundaria a la hipotensión arterial sistémica provocada por los opioides.

3. La morfina y el fentanilo a las dosis estudiadas no afectan de modo significativo el **flujo sanguíneo cerebral (FSC)**, estimado a partir de las diferencias arterioyugulares de oxígeno (AVDO₂) y a través de la medición de la velocidad del flujo sanguíneo con el Doppler transcraneal (DTC).

4. En el grupo de pacientes estudiado, el análisis de la **reactividad al dióxido de carbono (CO₂)**, determinada a partir de cambios relativos en las AVDO₂ al modificar la presión arterial de CO₂, ha permitido observar que este parámetro se halla raramente alterado (0% de los pacientes estudiados) en la fase aguda del TCEG. En cambio, la incidencia de alteraciones de la **autorregulación cerebral**, determinada a partir de cambios relativos en las AVDO₂ al modificar la tensión arterial media, es importante en este grupo de pacientes (56,7% de los casos de la serie). Por lo tanto, la denominada **vasoparálisis disociada** (preservación de la reactividad al CO₂ y alteración/abolição de la autorregulación) es una situación de elevada prevalencia en los pacientes con TCEG.

5. Aunque en los pacientes con la autorregulación cerebral (ARC) preservada el aumento de la PIC tras la administración de morfina y fentanilo fue discretamente mayor que en los pacientes con la ARC alterada/abolida, la diferencia no fue estadísticamente significativa. Este hecho sugiere que otros mecanismos relacionados con algunas propiedades intrínsecas de los opioides (como la vasodilatación cerebral directa o los cambios en el metabolismo cerebral) podrían estar implicados en el aumento de la PIC observado tras la administración de estos fármacos.

Referencias bibliográficas

Referencias bibliográficas

1. Marshall LF, Gautille T, Klauber MR et al. The outcome of severe closed head injury. *J Neurosurg* 1991; 75:S28-S36.
2. Hans P, Martin C. La sédation du traumatisé crânien. *Cahiers d'Anesthesiologie* 1994; 42:521-524.
3. Albanèse J, Martin C. Emergency drug therapy of closed head injury. *CNS Drugs* 1995; 3:337-350.
4. Marmarou A, Anderson RL, Ward JD et al. Impact of ICP instability and hypotension on outcome in patients with severe head injury. *J Neurosurg* 1991; 75:S59-S66.
5. Miller JD, Becker DP, Ward JD et al. Significance of intracranial hypertension in severe head injury. *J Neurosurg* 1987; 47:503-516.
6. Shapiro BA, Warren J, Egol AB et al. Practice parameters for intravenous analgesia and sedation for adult patients in the intensive care unit: An executive summary. *Crit Care Med* 1995; 23:1596-1600.
7. Marx W, Shah N, Long C et al. Sufentanil, alfentanil and fentanyl: Impact on CSF pressure in patients with brain tumors. *Anesthesiology* 1988; 69:A627
8. Cuillerier DJ, Manninen PH, Gelb AW. Alfentanil, sufentanil and fentanyl: effect on cerebral perfusion pressure. *Anesth Analg* 1990; 70:S75
9. Sperry RJ, Bailey PL, Reichman MV, Peterson JC, Petersen PB, Pace NL. Fentanyl and sufentanil increase intracranial pressure in head trauma patients. *Anesthesiology* 1992; 77:416-420.
10. Trindle MR, Dodson BA, Rampil IJ. Effects of fentanyl versus sufentanil in equianesthetic doses on middle cerebral artery blood flow velocity. *Anesthesiology* 1993; 78:454-460.
11. Albanèse J, Durbec O, Viviand X, Potie F, Alliez B, Martin C. Sufentanil increases intracranial pressure in patients with head trauma. *Anesthesiology* 1993; 79:493-497.
12. Werner C, Kochs E, Bause H, Hoffman WE, Schulte am Esch J. Effects of sufentanil on cerebral hemodynamics and intracranial pressure in patients with brain injury. *Anesthesiology* 1995; 83:721-726.
13. Mayberg TS, Lam AM, Eng CC, Laohaprasit V, Winn R. The effect of alfentanil on cerebral blood flow velocity and intracranial pressure during isoflurane-nitrous oxide anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1993; 78:288-294.
14. Scholz J, Bause H, Schulz M, et al. Pharmacokinetics and effects on intracranial pressure of sufentanil in head trauma patients. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 38:369-372.

15. Jamali S, Ravussin P, Archer D, Goutallier D, Parker F, Ecoffey C. The effects of bolus administration of opioids on cerebrospinal fluid pressure in patients with supratentorial lesions. *Anesth Analg* 1996; 82:600-606.
16. Warner DS, Hindman BJ, Todd MM et al. Intracranial pressure and hemodynamic effects of remifentanyl versus alfentanil in patients undergoing supratentorial craniotomy. *Anesth Analg* 1996; 83:348-353.
17. Herrick IA, Gelb AW, Manninen PH, Reichman H, Lownie S. Effects of fentanyl, sufentanil and alfentanil on brain retractor pressure. *Anesth Analg* 1991; 359-363.
18. Moss E. Alfentanil increases intracranial pressure when intracranial compliance is low. *Anaesthesia* 1992; 47:134-136.
19. Moss E, Powell D, Gibson RM, McDowall DG. Effects of fentanyl on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure during hypocapnia. *Br J Anaesth* 1978; 50:779-784.
20. Reisine T, Pasternak G. Analgésicos opioides y sus antagonistas. En: Hardman JG, Limbird LE, Goodman Gilman A, eds. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*, 9.ª ed. Méjico: McGraw-Hill, 1996:557-593.
21. Lowenstein E, Whiting RB, Bittar DA, et al. Local and neurally mediated effects of morphine on skeletal muscle vascular resistance. *J Pharmacol Exp Ther* 1972; 180:359
22. Wahl M. Effects of enkephalins, morphine and naloxone on pial arteries during perivascular microapplication. *J Cereb Blood Flow Metab* 1985; 5:451-457.
23. Thureson-Klein A, Kong JY, Klein RL. Enkephalin and neuropeptide in large cerebral arteries of the pig after ischemia and reserpine. *Blood Vessels* 1989; 26:177-184.
24. Armstead WM. Role of opioids in the physiologic and pathophysiologic control of the cerebral circulation. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997; 214:210-221.
25. DeLima LGR. Cerebrovascular autoregulation may be the probable mechanism responsible for fentanyl-and sufentanil-induced increases in ICP in patients with head trauma. *Anesthesiology* 1993; 79:186-187.
26. Kofke WA, Tempelhoff R. Increased intracranial pressure in head trauma patients given fentanyl or sufentanil. *Anesthesiology* 1993; 78:620-621.
27. Blanchet P. Pression intracrânniene et morphinomimétiques. *Agressologie* 1983; 24:461
28. Edvinsson L, MacEnzie ET, McCulloch J. Autoregulation. Arterial and intracranial pressure. En: Edvinsson L, MacEnzie ET, McCulloch J, eds. *Cerebral blood flow and metabolism*. Nueva York: Raven Press, 1993:553-580.

29. Sahuquillo J, Rodríguez-Baeza A, Báguena M, Reina F, Campos L, Rubio E. Autoregulación cerebral: Conceptos fisiopatológicos y metodología para su valoración en el paciente neurotraumatizado. *Medicina Intensiva* 1996; 20:69-78.
30. Obrist WD, Langfitt TW, Jaggi JL, Cruz J, Gennarelli TA. Cerebral blood flow and metabolism in comatose patients with acute head injury. *J Neurosurg* 1984; 61:241-253.
31. Sahuquillo J, Rodríguez-Baeza A, Reina F, Poca MA, Ferrer AM, Báguena M. Alteraciones en la reactividad al CO₂ y la autorregulación en los traumatismos craneoencefálicos. Implicaciones terapéuticas. En: Net A, Marruecos-Sant L, eds. *Traumatismo craneoencefálico grave*. Barcelona: Springer-Verlag Ibérica, 1996:155-180.
32. Kraus JF, Black MA, Hessol N et al. The incidence of acute brain injury and serious impairment in a defined population. *Am J Epidemiol* 1984; 119:186-201.
33. Jagger J. Epidemiologic features of head injury in a predominantly rural population. *J Trauma* 1984; 24:40
34. Murillo F, Gilli M, Muñoz MA. Epidemiología del traumatismo craneoencefálico. En: Net A, Marruecos-Sant L, eds. *Traumatismo craneoencefálico grave*. Barcelona: Springer-Verlag Ibérica, 1996:1-9.
35. Frost EAM. Neurologic Trauma. En: Grande CM, ed. *Textbook of trauma anesthesia and critical care*. 1ª ed. St Louis: Mosby, 1993:510-528.
36. Foulkes MA, Eisenberg HM, Jane JA et al. The Traumatic Coma Data Bank: Design, methods and baseline characteristics. *J Neurosurg* 1991; 75 (S):8.
37. Doberstein CE, Hovda DA, Becker DP. Clinical considerations in the reduction of secondary brain injury. *Ann Emerg Med* 1993; 22:993-997.
38. Gennarelli TA, Thibault LE, Adams JH, Graham DI, Thompson CJ, Marcincin RP. Diffuse axonal injury and traumatic coma in the primate. En: Dacey RG, Winn HR, Rimel RW, Jane JA, eds. *Trauma of the central nervous system*. Nueva York: Raven Press, 1985:169-193.
39. Chestnut RM, Marshall LF, Klauber MR, et al. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J Trauma* 1993; 34:216-222.
40. Marshall SB, Klauber MR, Van Berkum CM, et al. A new classification of head injury based on computed tomography. *J Neurosurg* 1991; 75 (suppl):14-20.
41. Teasdale G, Jennet B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974; 2:81-83.
42. Teasdale G, Jennet B. Assessment and prognosis of coma after head injury. *Acta Neurochir (Wien)* 1976; 34:45-55.
43. Jennet B, Teasdale G. Aspects of coma after severe head injury. *Lancet* 1977; 1:878-881.

44. Fitch W. Brain metabolism. En: Cottrell JE, Smith DS, eds. *Anesthesia and Neurosurgery*. St Louis: Mosby, 1994:1-16.
45. Lou HC, Edvinsson L, MacEnzie ET. The concept of coupling blood flow to brain function: revision required? *Ann Neurol* 1987; 22:289-297.
46. Drummond JC, Shapiro HM. Cerebral physiology. En: Miller RD, ed. *Anesthesia*. 3ª ed. Nueva York: Churchill Livingstone, 1990:621-658.
47. Bevan JA, Bevan RD, Klaasen A, Penar P, Poseno P, Walters CL. Myogenic (stretch-induced) and flow-regulated tone of human pial arteries. En: Bevan RD, ed. *The human brain circulation*. Totowa, NJ: Humana Press, 1994:179-193.
48. Symon L. Pathological regulation in cerebral ischemia. En: Wood JH, ed. *Cerebral blood flow. Physiological and clinical aspects*. Nueva York: McGraw-Hill, 1987:413-424.
49. Cardell LO, Uddman R, Edvinsson L. Endothelins: a role in cerebrovascular disease? *Cephalalgia* 1994; 14:259-265.
50. Millar J. The nitric oxide/ascorbate cycle: How neurons may control their own oxygen supply. *Med Hypotheses* 1995; 45:21-26.
51. Young WL, Ornstein E. Cerebral and spinal cord blood flow. En: Cottrell JE, Smith DS, eds. *Anesthesia and Neurosurgery*. St Louis: Mosby, 1994:17-58.
52. Paulson OB, Olesen J. Restauration of autoregulation of cerebral blood flow by hypocapnia. *Neurology* 1972; 22:286-293.
53. Sahuquillo J, Báguena M, Campos L, Olivé M. CO₂ reactivity and autoregulation in severe head injury: bedside assessment by relative changes in arteriojugular differences of oxygen. En: Tsubokawa T, et al. eds. *Neurochemical monitoring in the intensive care unit*. Tokyo: Springer Verlag, 1995:180-189.
54. Lassen NA, Christesen MS. Physiology of cerebral blood flow. *Br J Anaesth* 1976; 48:719-734.
55. Alexander SC, Wollman H, Cohen PJ, et al. Cerebral vascular response to paCO₂ during halothane anesthesia in man. *J Appl Physiol* 1964; 19:561-565.
56. McHenry LCJ, Slocum HC. The effects of hyperventilation on the cerebral circulation and metabolism. *Trans Ann Neurol Assoc* 1964; 89:223-225.
57. McHenry LCJ, Slocum HC. Hyperventilation in awake and anesthetized man. Effects on cerebral blood flow and cerebral metabolism. *Arch Neurol* 1965; 12:270-277.
58. Miller JD, Bell BA. Cerebral blood flow variations with perfusion pressure and metabolism. En: Wood JH, ed. *Cerebral blood flow*. Nueva York: McGraw-Hill, 1987:119-130.

59. Brown MM, Marshall J. Regulation of cerebral blood flow in response to changes in blood viscosity. *Lancet* 1985; 16:604-609.
60. Rosner MJ, Rosner SD, Johnson AH. Cerebral perfusion pressure: management protocol and clinical results. *J Neurosurg* 1995; 83:949-962.
61. Lassen NA, Agnoli A. The upper limit of autoregulation of cerebral blood flow: on the pathogenesis of hypertensive encephalopathy. *Scand J Clin Invest* 1972; 30:113-116.
62. Asgeirsson B, Grande PO, Nordstrom CH. The Lund concept of posttraumatic brain oedema therapy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 103-106.
63. Paulson OB, Waldemar G, Schmidt JF, Strangaard S. Cerebral circulation under normal and pathologic conditions. *Am J Cardiol* 1989; 63:26-56.
64. DeSalles AA, Kontos HA, Becker DP, et al. Pronostic significance of ventricular CSF lactic acidosis in severe head injury. *J Neurosurg* 1986; 65:615-624.
65. Rosner MJ, Daughton S. Cerebral perfusion pressure management in head injury. *J Trauma* 1990; 30:933-941.
66. Kety SS, Schmidt CF. The determination of cerebral blood flow in man by the use of nitrous oxide in low concentrations. *Am J Physiol* 1945; 143:53-66.
67. Cruz J. Combined continuous monitoring of systemic and cerebral oxygenation in acute brain injury: preliminary observations. *Crit Care Med* 1993; 21:1225-1232.
68. Cruz J. Continuous monitoring of cerebral oxygenation in acute brain injury: assessment of cerebral hemometabolic regulation. *Minerva Anesthesiol* 1993; 59:555-562.
69. Robertson CS, Narayan RK, Gokaslan ZL et al. Cerebral arteriovenous oxygen difference as an estimate of cerebral blood flow in comatose patients. *J Neurosurg* 1989; 70:220-230.
70. Shenkin H, Harmel M, Kety S. Dynamic anatomy of the cerebral circulation. *Arch Neurol Psychiatry* 1948; 60:240-252.
71. Gibbs EL, Lennox WG, Nims LF, Gibbs FA. Arterial and cerebral venous blood. Arterial-venous differences in man. *J Biol Chem* 1942; 144:325-332.
72. Cruz J. On-line monitoring of global cerebral hypoxia in acute brain injury. *J Neurosurg* 1993; 79:228-233.
73. Cruz J, Jaggi JL, Hoffstad OJ. Cerebral blood flow and oxygen consumption in acute brain injury with acute anemia: an alternative for the cerebral metabolic rate of oxygen? *Crit Care Med* 1993; 21:1218-1224.
74. Van Santbrink H, Maas AIR, Avezaat CJJ. Continuous monitoring of partial pressure of brain tissue oxygen in patients with severe head injury. *Neurosurgery* 1996; 38:21-31.

75. Kiening KL, Unterberg AW, Bardt TF, Schneider GH, Lanksch WR. Monitoring of cerebral oxygenation in patients with severe head injuries: brain tissue pO₂ versus jugular vein oxygen saturation. *J Neurosurg* 1996; 85:751-757.
76. Cruz J, Miner ME, Allen SJ et al. Continuous monitoring of cerebral oxygenation in acute brain injury: assessment of cerebral hemodynamic reserve. *Neurosurgery* 1991; 29:743-749.
77. Aaslid R, Markwalder T, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocities in the basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982; 57:769-774.
78. Manno EM. Transcranial Doppler ultrasonography in the neurocritical care unit. *Critical Care Clinics* 1997; 13:79-105.
79. Fujioka KA, Douville CM. Anatomy and freehand examination techniques. En: Newell DW, Aaslid R, eds. *Transcranial Doppler*. Nueva York: Raven Press, 1992:9-31.
80. Lam AM, Mayberg TS. Opioids and cerebral blood flow velocity. *Anesthesiology* 1993; 79:616
81. Aguilera Celorrio L. Sedación en la Unidad de Reanimación. En: Villar J, Slutsky AS, eds. 3rd Course on Mechanical Ventilation for Experts. San Sebastian, 6-8 Junio 1996; 133-145.
82. Mirski MA, Muffelman B, Ulatowski JA, Hanley DF. Sedation for the critically ill neurologic patient. *Critical Care Med* 1995; 23:2038-2053.
83. Bruder N, Dumont JC, François G. Sédation et dépense énergétique chez le patient traumatisé crânien. *Ann Fr Anesth Réanim* 1992; 11:685-689.
84. Wood M. Intravenous anesthetic agents. En: Wood M, Wood AJJ, eds. *Drugs and anesthesia*. 2^a ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1990:179-223.
85. Reves JG, Glass PSA. Nonbarbiturate intravenous anesthetics. En: Miller RD, ed. *Anesthesia*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1990:243-280.
86. Cotev S, Shelit MN. Effects of diazepam on cerebral blood flow and oxygen uptake after head injury. *Anesthesiology* 1975; 43:117-122.
87. Fleischer JE, Milde JH, Mayer TP et al. Cerebral effects of high dose midazolam and subsequent reversal with Ro15-1788 in dogs. *Anesthesiology* 1988; 68:234-242.
88. Winokur A, Rickels K, Greenblat DJ et al. Withdrawal reaction from long-term, low-dosage administration of diazepam: a double blind, placebo-controlled case study. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37:101-105.
89. Knudsen L, Cold GE, Holdgard HO et al. Effects of flumazenil on cerebral blood flow and oxygen consumption after midazolam anesthesia for craniotomy. *Br J Anaesth* 1991; 67:277-280.

90. Gepts E, Camu F, Cockshott ID, Douglas EJ. Disposition of propofol administered as constant rate intravenous infusions in humans. *Anesth Analg* 1987; 66:1256-1263.
91. Vandesteene A, Trempont V, Engelman E et al. Effect of propofol on cerebral blood flow and metabolism in man. *Anaesthesia* 1988; 43 (suppl):42-43.
92. Ramani R, Todd M, Warner DS. A dose-response study of the influence of propofol on cerebral blood flow, metabolism and electroencephalogram in the rabbit. *J Neurosurg Anesth* 1992; 4:110-119.
93. Stewart L, Bullock R, Rafferty C, Fitch W, Teasdale GM. Propofol sedation in severe head injury fails to control high ICP but reduces brain metabolism. *Acta Neurochir* 1994; 60 (suppl):544-546.
94. Borgeat A, Wilder-Smith OHG, Suter PM. The nonhypnotic therapeutic applications of propofol. *Anesthesiology* 1994; 80:642-656.
95. Menon DK, Young Y, Tew DN, Bacon PJ. New horizons in ICU sedation: exploring non-sedative effects of ICU sedation. *Clinical Intensive Care* 1994; 5(suppl):22-26.
96. Hans P, Bonhomme V, Moonen G, Collete J. Propofol attenuates glutamate toxicity mediated by NMDA receptor on fetal rat hippocampal neurons. *Br J Anaesth* 1994; 72:A129
97. Murphy PG, Ryers DS, Davies MJ, Webster NR, Jones JG. The antioxidant potential of propofol (2,6 diisopropylphenol). *Br J Anaesth* 1992; 68:613-618.
98. Young Y, Tisivapat N, Pickard JD, Jones JG. Neuroprotection in experimental temporary focal cerebral ischemia: propofol versus isoflurane. *Br J Anaesth* 1994; 73:271-278.
99. Hsiang JK, Chestnut RM, Crip CB, Klauber MR, Blunt BA, Marshall LF. Early, routine paralysis for intracranial pressure control in severe head injury: Is it necessary? *Critical Care Med* 1994; 22:1471-1476.
100. Aguilera L, Cárdenas E, Calvo R. Relajantes neuromusculares en el paciente con ventilación mecánica prolongada. *Act Anest Reanim* 1994; 4:131-140.
101. Klessig HT, Geiger M, Murray M, Coursin D. A national survey on the practice patterns of anesthesiologist intensivists in the use of muscle relaxants. *Crit Care Med* 1992; 20:1341-1345.
102. Lee C. Intensive care unit neuromuscular syndrome? *Anesthesiology* 1995; 83:237-240.
103. Wilson JA, Branch CL. Neuromuscular blockade in head-injured patients with intracranial pressure: Continuous versus intermittent use. *J Neurosurg Anesth* 1994; 6:139-141.

104. Werba A, Klezl M, Schramm W, Langenecker S, Müller C, Gosch M, et al. The level of neuromuscular block needed to suppress diaphragmatic movement during tracheal suction in patients with raised intracranial pressure: a study with vecuronium and atracurium. *Anaesthesia* 1993; 48:301-303.
105. Miller RD. Use of neuromuscular blocking drugs in the intensive care unit patients. *Anesth Analg* 1995; 81:1-2.
106. Vigy-Mogensen J. Monitoring neuromuscular function in the intensive care unit. *Intens Care Med* 1993; 19:S74-S79.
107. Khuenl-Brady KS, Reitstätter B, Schlager A et al. Long-term administration of pancuronium and pipecuronium in the intensive care unit. *Anesth Analg* 1994; 78:1082-1086.
108. Shapiro BA, Warren J, Egol AB, Greenbaum DM et al. Practice parameters for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient: An executive summary. *Critical Care Med* 1995; 23:1601-1605.
109. Coda BA. Opioids. En: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, eds. *Clinical anesthesia*. 3ª ed. Philadelphia: Lippincot-Raven, 1996:329-358.
110. Martin WR, Sloan JW. Neuropharmacology and neurochemistry of subjective effects, analgesia, tolerance and dependence produced by narcotic analgesics. En: Martin WR, ed. *Handbook of experimental pharmacology*. Berlin: Springer-Verlag, 1977:143-158.
111. Martin WR. Multiple opioid receptors. *Life Sci* 1981; 128:1547
112. Pasternak GW. Pharmacological mechanisms of opioid analgesics. *Clin Neuropharmacol* 1993; 16:1-18.
113. Pleuvry BJ. The endogenous opioid system. *Anaesthetic Pharmacology Review* 1993; 1:114-119.
114. Bailey PL, Stanley TH. Narcotic intravenous anesthetics. En: Miller RD, editor. *Anesthesia*. 3ª ed. New York: Churchill- Livingstone, 1990:281-366.
115. Egan TD, Lemmens HJM, Fiset P et al. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanyl (G18704B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1993; 79:881-892.
116. Shafer SL, Varvel JR. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and rational opioid selection. *Anesthesiology* 1991; 74:53-63.
117. Hughes MA, Glass PSA, Jacobs JR. Context-sensitive half time in multicompartment models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992; 76:334-339.
118. Wood M. Opioid agonists and antagonists. En: Wood M, Wood AJJ, eds. *Drugs and anesthesia*. 2ª ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1990:129-178.

119. Glare PA, Walsh TD. Clinical pharmacokinetics of morphine. *Ther Drug Monit* 1991; 13:1-23.
120. Aasmundstad TA, Morland J, Paulsen E. Distribution of morphine 6-glucuronide and morphine across the blood-brain barrier in awake, freely moving rats investigated by in vivo microdialysis sampling. *J Phar Exp Ther* 1997; 275:435-441.
121. Gong Q, Hedner T, Hedner J, Bjorkman R, Nordberg G. Antinociceptive and ventilatory effects of the morphine metabolites: Morphine 6-glucuronide and morphine 3-glucuronide. *Eur J Pharmacol* 1991; 193:47-56.
122. Sear JW, Hand CW, Moore RA, McQuay HJ. Studies on morphine disposition: Influence of general anesthesia on plasma concentrations of morphine and its metabolites. *Br J Anaesth* 1989;
123. Portenoy RK, Khan E, Lapin J, et al. Chronic morphine therapy for cancer pain: plasma and cerebrospinal fluid morphine and morphine 6-glucuronide concentrations. *Neurology* 1991; 41:1457-1461.
124. Faura CC, Moore RA, Horga JF, Hand CW, McQuay HJ. Morphine and morphine-6-glucuronide plasma concentrations and effect in cancer pain. *J Pain and symptom management* 1996; 11:95-102.
125. Gong Q, Hedner J, Bjorkman R, Hedner T. Morphine-3-gucuronide may functionally antagonize morphine-6-glucuronide induced antinociception and ventilatory depression in the rat. *Pain* 1992; 48:249-255.
126. Scott JC, Stanski DR. Decreased fentanyl and alfentanil dose requirements with age. A simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *J Pharmacol Exp Therap* 1987; 240:159-166.
127. McClain DA, Hug CC. Intravenous fentanyl kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 28:106-114.
128. Bentley JB, Borel JD, Gillespie TJ, Vaughan RW, Gandolfi AJ. Fentanyl pharmacokinetics in obese and nonobese patients. *Anesthesiology* 1981; 55:A177
129. Koska AJ, Romagnoli A, Kramer WG. Effects of cardiopulmonary bypass on fentanyl distribution and elimination. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 29:100-105.
130. Hug CC, Murphy MR. Tissue redistribution of fentanyl and termination of its effects in rats. *Anesthesiology* 1981; 55:369
131. Scott JC, Cooke JE, Stanski DR. Electroencephalographic quantitation of opioid effect: Comparative pharmacodynamics of fentanyl and sufentanil. *Anesthesiology* 1991; 74:34-42.
132. Clifton RG, Ziegler MG, Grossman RG. Circulating catecholamines and sympathetic activity after brain injury. *Neurosurgery* 1981; 8:10-16.

133. Payen D, Quintin L, Plaisance P, Chiron B, Lhoste F. Head injury: Clonidine decreases plasma catecholamines. *Crit Care Med* 1990; 18:392-395.
134. Favre JB, Gardaz JP, Ravussin P. Effect of clonidine on ICP and on the hemodynamic responses to nociceptive stimuli in patients with brain tumors. *J Neurosurg Anesth* 1995; 7:159-167.
135. Rosow CE, Moss J, Philbin DM et al. Histamine release during morphine and fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 1982; 56:93
136. Levine RL. Pharmacology of intravenous sedatives and opioides in critically ill patients. *Critical Care Clinics* 1994; 10:709-731.
137. Cottrell JE. Trends in neuroanesthesia. *Can J Anaesth* 1996; 43:R61-R68.
138. Jobes DR, Kenell EM, Bush GL et al. Cerebral blood flow and metabolism during morphine-nitrous oxide anesthesia in man. *Anesthesiology* 1977; 47:16-18.
139. Sztark F, Tueux O, Cochard JF, Thicoïpé M, Erny P, Dabadie P. Effects of continuous sufentanil or fentanyl infusion on cerebral perfusion pressure in head trauma patients. *Anesthesiology* 1996; 85:A248
140. Yaster M, Koehler RC, Traystman RJ. Interaction of fentanyl and nitrous oxide on peripheral and cerebral hemodynamics in newborn lambs. *Anesthesiology* 1994; 80:364-371.
141. Takeshita H, Michenfelder JD, Theye RA. The effects of morphine and N-allylnormorphine on canine cerebral metabolism and circulation. *Anesthesiology* 1972; 37:605-612.
142. Matsumiya N, Dohi S. Effects of intravenous of subarachnoid morphine on cerebral and spinal cord hemodynamics and antagonism with Naloxone in dogs. *Anesthesiology* 1983; 59:175-181.
143. Hoehner PJ, Whitson JT, Kirsch JR, Traystman RJ. Effect of intracarotid and intraventricular morphine on regional cerebral blood flow and metabolism in pentobarbital-anesthetized dogs. *Anesth Analg* 1993; 76:266-273.
144. Milde LN, Milde JH, Gallagher WJ. Cerebral effects of fentanyl in dogs. *Br J Anaesth* 1989; 63:710-715.
145. McPherson RW, Traystman RJ. Fentanyl and cerebral vascular responsivity in dogs. *Anesthesiology* 1984; 60:180-186.
146. Murr R, Scürer L, Berger S, Enzebach R, Peter K, Baethmann A. Effects of isoflurane, fentanyl or thiopental anesthesia on regional cerebral blood flow and brain surface PO₂ in the presence of a focal lesion in rabbits. *Anesth Analg* 1993; 77:898-907.
147. Akeson J, Berntman L, Messeter K. Cerebral haemodynamic and metabolic effects of hypnotics and analgesics. *Ann Fr Anesth Réanim* 1992; 11:682-684.

148. Akesson J, Messeter K, Rosén I, Björkman S. Cerebral haemodynamic and electrocortical CO₂ reactivity in pigs anesthetized with fentanyl, nitrous oxide and pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37:85-91.
149. Werner C, Hoffman WE, Kochs E, Schulte am Esch J. Effects of sufentanil on regional and global cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption in dogs. *Anaesthesist* 1992; 41:34-38.
150. Hoffman WE, Cunningham F, James MK, Baughman VL, Albrecht RF. Effects of remifentanil, a new short-acting opioid, on cerebral blood flow, brain electrical activity, and intracranial pressure in dogs anesthetized with isoflurane and nitrous oxide. *Anesthesiology* 1993; 79:107-113.
151. Cheng MA, Theard MA, Tempelhoff R. Intravenous sedation and intraoperative neuroprotection. Beyond barbiturates. *Critical Care Clinics* 1997; 13:185-199.
152. London ED, Broussolle EPM, Links JM et al. Morphine-induced metabolic changes in human brain. Studies with positron emission tomography and fluorine 18 fluorodeoxyglucose. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:73-81.
153. Firestone LL, Gyulai F, Minturm M, Adler LJ, Urso K, Winter PM. Human brain activity response to fentanyl imaged by positron emission tomography. *Anesth Analg* 1996; 82:1247-1251.
154. Cottrell JE. Possible mechanisms of pharmacological neuronal protection. *J Neurosurg Anesth* 1995; 7:31-37.
155. Faden AI. Neuropeptides and central nervous system injury. Clinical implications. *Arch Neurol* 1986; 43:501-504.
156. Grigoriants OO, Pravdenkova SV, Andersen BJ, Desiderio DM. Alteration of opioid peptide concentrations in the rat pituitary following survivable closed head injury. *Neurochemical Research* 1995; 20:827-831.
157. Zimmerman RS, Hayes RL, Morris DL, Lyeth BG, Dewey WL, Young HF. B-endorphin in cerebrospinal fluid and serum after severe head injury. *Neurosurgery* 1990; 26:764-770.
158. Hayes RL, Lyeth BG, Jenkins LW et al. Possible protective effect of endogenous opioids in traumatic brain injury. *J Neurosurg* 1990; 72:252-261.
159. Wood JH. Neuroendocrinology of cerebrospinal fluid: peptides, steroids and other hormones. *Neurosurgery* 1982; 11:293-305.
160. Yabuki A, Maeda M, Ishii S. The use of narcotics and hyperventilation for the treatment of posttraumatic brain swelling: Theoretical basis and clinical experience. En: Hoff JT, Betz AL, eds. *Intracranial Pressure VII*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1989:706-708.
161. Becker DP, Doherrstein CE, Hovda DA. Craniocerebral trauma: mechanisms, management and cellular response to injury. Kalamazoo, Michigan 49001: 1994.

162. Poca MA, Sahuquillo J, Munar F, Ferrer A, Ausina A, Rubio E. Nuevas prespectivas en el tratamiento médico de los traumatismos craneoencefálicos. En: Net A, Marruecos-Sant L, eds. Traumatismo craneoencefálico grave. Barcelona: Springer-Verlag Ibérica, 1996:208-229.
163. Russell GB, Graybeal JM. The arterial to end-tidal carbon dioxide difference in neurosurgical patients during craniotomy. *Anesth Analg* 1995; 81:806-810.
164. Seldinger SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography. *Acta Radiol* 1953; 39:368-376.
165. Allen EV. Thromboangiitis obliterans; methods of diagnosis of chronic occlusive arterial lesions distal to the wrist with illustrative cases. *Am J Sci* 1929; 178:237
166. Goetting M. Jugular bulb catheterisation: Experience with 123 patients. *Crit Care Med* 1990; 8:1220-1223.
167. Mostert JW, Kenny GM, Murphy GP. Safe placement of central venous catheter into internal jugular vein. *Arch Surg* 1970; 101:431-432.
168. Kjeldsberg C. Normal blood and bone marrow values in man. En: Wintrobe MM, editor. *Clinical Hematology*. 9^a ed. Malvern, Pennsylvania: Lea & Febinger, 1993:2298-2309.
169. Adams RJ, Nichols FT, Hess DC. Normal values and physiological variables. En: Newell DW, Aaslid R, editors. *Transcranial Doppler*. Nueva York: Raven Press, 1992:41-48.
170. Cold GE. Measurements of CO₂ reactivity and barbiturate reactivity in patients with severe head injury. *Acta Neurochir (Wien)* 1989; 98:153-163.
171. Sahuquillo J. CO₂-reactivity, autoregulation and hemodynamic reserve in the first 24 hours after severe head injury: bedside assessment by relative changes in AVDO₂. En: Nagai H, Kamiya K, Ishii S, eds. *Intracranial Pressure IX*. Tokio: Springer-Verlag, 1994:683-685.
172. Olsen KS, Videbaek C, Agerlin N et al. The effects of tirilazad mesylate (U74006F) on cerebral oxygen consumption and reactivity of cerebral blood flow to carbon dioxide in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1993; 79:666-671.
173. Schmidt JF, Waldemar G, Vorstrup S, et al. Computerized analysis of cerebral blood flow autoregulation in humans: validation of a method for pharmacologic studies. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15:983-988.
174. Ackerman RH. The relationship of cerebrovascular CO₂-reactivity to blood pressure and regional resting flow. *Stroke* 1973; 4:725-731.
175. Davis SM, Ackerman RH, Correia JA et al. Cerebral blood flow and cerebrovascular CO₂-reactivity in stroke-age normal controls. *Neurology (Cleveland)* 1983; 33:391-399.

176. Fieschi C, Battistini N, Beduschi A et al. Regional cerebral blood flow and intraventricular pressure in acute head injuries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974; 37:1378-1388.
177. Marion DW, Bouma GJ. The use of stable xenon-enhanced computed tomographic studies of cerebral blood flow to define changes in cerebral carbon dioxide vasoresponsivity caused by a severe head injury. *Neurosurg* 1991; 29:869-863.
178. Kety SS, Schmidt CF. The effects of active and passive hyperventilation on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption on normal young men. *J Clin Invest* 1948; 27:484-492.
179. Kety SS, Schmidt CF. Effects of altered arterial tensions of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption of normal young men. *J Clin Invest* 1948; 27:484-492.
180. Enevoldsen EM, Jensen FT. Autoregulation and CO₂ responses of cerebral blood flow in patients with acute severe head injury. *J Neurosurg* 1978; 48:698-703.
181. Sahuquillo J, Munar X, Báguena M, Pedraza S, Poca MA, Rodríguez-Baeza A, et al. Evaluation of cerebrovascular CO₂-reactivity and autoregulation in patients with post-traumatic diffuse brain swelling (Diffuse Injury III). *Acta Neurochir* 1998; en prensa.
182. Hamon I, Hascoët JM, Debbiche A, Vert P. Effects of fentanyl administration on general and cerebral haemodynamics in sick newborn infants. *Acta Paediatr* 1996; 85:361-365.
183. Feldman Z, Robertson CS. Monitoring of cerebral hemodynamics with jugular bulb catheters. *Critical Care Clinics* 1997; 12:51-77.
184. Bailey PL, Sperry RJ, Reichman MV, Peterson JC, Pace NL, Stanley TH. Both sufentanil and fentanyl increase ICP significantly in resuscitated head trauma patients. *Anesthesiology* 1991; 75:A198
185. Díez-Lobato R, Gómez PA, Alday R et al. Cambios patológicos secuenciales durante el periodo agudo postraumático en el traumatismo craneal grave. En: Net A, Marruecos-Sant L, eds. *Traumatismo craneoencefálico grave*. Barcelona: Springer-Verlag Ibérica, 1996:80-88.
186. Thorogood MC, Armstead WM. Influence of brain injury on opioid-induced pial artery vasodilation. *Am J Physiol* 1995; 269:H1776-H1783.
187. Armstead WM, Kurth CD. The role of opioids in newborn pig fluid percussion brain injury. *Brain Research* 1994; 660:19-26.
188. Armstead WM. The contribution of delta 1 and delta 2 opioid receptors to hypoxia-induced pial artery dilation in the newborn pig. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995; 15:539-546.

189. Armstead WM. Opioids and nitric oxide contribute to hypoxia-induced pial arterial vasodilation in newborn pigs. *Am J Physiol* 1995; 268:H226-H232.
190. Peroutka SJ, Moskovitz MA, Reinhard JF, Snyder SH. Neurotransmitter receptor binding in bovine cerebral microvessels. *Science* 1980; 208:610-613.
191. Sandor P, De Jong W, De Wied D. Endorphinergic mechanisms in cerebral blood flow autoregulation. *Brain Res* 1986; 386:122-129.
192. Armstead WM, Mirro R, Busija DW, Desiderio DM, Leffler CW. Opioids in cerebrospinal fluid in hypotensive newborn pigs. *Circulation Research* 1991; 68:922-929.
193. Devine JO, Armstead WM. The role of nitric oxide in opioid-induced pial artery vasodilation. *Brain Research* 1995; 675:257-263.
194. Armstead WM, Mirro R, Busija DW, Leffler CW. Opioids and the prostanoid system in the control of cerebral blood flow in hypotensive piglets. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991; 11:380-387.
195. Armstead WM, Mirro R, Shibata M, Leffler CW. Prostanoids modulate opioid increases in CSF vasopressin concentration. *Am J Physiol* 1992; 263:H1670-H1674.
196. Komjati K, Velkei-Harvich M, Toth J, Dallos G, Nyary I, Sandor P. Endogenous opioid mechanisms in hypothalamic blood flow autoregulation during haemorrhagic hypotension and angiotensin-induced hypertension in cats. *Acta Physiol Scand* 1996; 157:53-61.
197. Armstead WM, Mirro R, Zuckerman S, Busija DW, Leffler CW. The influence of opioids on local cerebral glucose utilization in the newborn pig. *Brain Res* 1992; 571:97-102.



Universitat Autònoma de Barcelona

Servei de Biblioteques

Reg. 1500494372

Sig. T 00B/4378

Ref. 12500

