



TRABAJOS LIBRES

Vol. 37. Supl. 1 Abril-Junio 2014

pp S369-S373

Por qué TIVA en neurocirugía. ¿Es buena opción?

Dra. Gisela Llorente-Mariñez*

* Médica Neuroanestesióloga, Hospital Centro Cardio Neuro Oftalmológico y Trasplante CECANOT. Santo Domingo, República Dominicana.

INTRODUCCIÓN

La anestesia para procedimientos neuroquirúrgicos necesita proporcionar una adecuada oxigenación cerebral, mantener la hemodinamia, lograr un suave y rápido despertar que permita la valoración neurológica postoperatoria y que dicha anestesia no interfiera en la monitorización electrofisiológica transquirúrgica. Es importante planear un despertar suave y rápido para realizar una evaluación neurológica que corrobore la ausencia de complicaciones del procedimiento, tales como: la formación de hematomas, isquemia o herniación cerebral.

Realizamos esta revisión con el objetivo de identificar cuáles son las grandes diferencias, ventajas y desventajas de ambas técnicas, para poder seleccionar la técnica anestésica más conveniente según la patología neuroquirúrgica de cada paciente.

En las últimas tres décadas, la neuroanestesia ha dirigido sus investigaciones, a identificar cuál es el agente anestésico ideal que mantenga el acoplamiento, flujo y metabolismo cerebral. El agente ideal en neuroanestesia que cumpla con mantener el flujo sanguíneo cerebral (FSC) sin afectar la autorregulación cerebral, preserve la reactividad cerebral al CO_2 , disminuya el consumo metabólico de O_2 (CMRO_2), brinde neuroprotección y no produzca actividad convulsiva, en la actualidad no existe. Otras características importantes a tomar en cuenta sobre los efectos generales son: un favorable perfil farmacocinético con propiedades antieméticas, estabilidad cardiovascular y pocos efectos secundarios.

Muchos agentes anestésicos son utilizados durante los procedimientos intracraneales, pero es imposible juzgar cuál de todos estos agentes o sus combinaciones son los más convenientes.

Los agentes inhalados y los endovenosos se utilizan usualmente en el mantenimiento de la anestesia durante los procedimientos neuroquirúrgicos. La comparación entre TIVA e inhalados continúa siendo tema de importante debate

en neuroanestesia en los últimos 15 años, y aún no podemos considerar cuál es la mejor técnica en nuestros pacientes.

Es de vital importancia mantener un adecuado FSC para garantizar la oxigenación y la función cerebral. A pesar de los resultados contradictorios, los anestésicos intravenosos son comúnmente considerados para reducir el metabolismo y el flujo, mientras que los anestésicos volátiles pueden perturbar la reactividad vascular. En el 2003 Kaisti y colaboradores realizaron un estudio prospectivo en 40 pacientes para evaluar cuantitativamente los efectos de los anestésicos inhalados (sevoflurane) versus la anestesia endovenosa con propofol, como agentes únicos o combinados con óxido nitroso y medir el FSC, CMRO_2 y VSC en cerebros humanos con tomografía de emisión de positrón (PET). Obtuvieron que el propofol disminuye el FSC 53-70% en todas las regiones del cerebro con una $p = 0.001$ y el sevoflurane 73-80%, sobre todo en la corteza occipital, cerebelo, caudado y tálamo y que cuando se asociaba cualquiera de las dos técnicas con óxido nitroso N_2O el FSC aumentaba. Ambos disminuyeron igualmente el CMRO_2 en todas las áreas del cerebro, y cuando se añadió N_2O hubo un aumento del CMRO_2 sobre todo en la región parietooccipital y en cerebelo con sevoflurane y en las áreas corticales con el propofol, pero siempre se mantuvo por debajo del basal el CMRO_2 aun añadiendo N_2O . El volumen sanguíneo cerebral regional no se afectó con el sevoflurane aun cuando se añadió el N_2O , sin embargo, el propofol disminuyó cuantitativamente el FSC solo o con N_2O con una $p = 0.05$, sobre todo en corteza cerebral y en el cerebelo. En fin que esta disminución en el flujo y en el metabolismo está particularmente atenuada si se mezcla con N_2O , y especialmente reduce la extracción cerebral de O_2 , lo que sugiere que existe un disturbio entre flujo y acoplamiento en cerebros humanos bajo anestesia moderada⁽¹⁾. A su vez mostró que en dosis equipotentes de ambos medicamentos el metabolismo cerebral se reduce en la misma medida. En el estudio de Kawano⁽²⁾ mostró que esta disminución del FSC

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rma>

con el uso del propofol estaba asociada con una disminución de la saturación de oxígeno en sangre del bulbo de la yugular ($SjvO_2$) cerca del umbral inferior de 50%, y si se asocia con hipocapnia el umbral será > 50% lo que indica una presión de perfusión crítica. Con el sevoflurane la $SjvO_2$ no se modifica ni en normo ni en hipocapnia.

En el 2010 Liao y Colb⁽²⁾ realizaron una investigación prospectiva aleatorizando en dos grupos a 13 pacientes en anestesia endovenosa total (TIVA) y 13 en anestesia inhalatoria (VIMA). Todos entre ASA I-II con GCS 15 entre 16-65 años de edad. Evaluaron los efectos del sevoflurane en la presión del LCR (PLCR), la $SjvO_2$ PPC y contenido arterioyugular de O_2 (COER) en craneotomía supratentorial. No encontraron diferencias significativas entre las dos técnicas con el uso de manitol, vecuronio, pérdida sanguínea, diuresis y uso de cristaloïdes y coloides durante el transquirúrgico. Si bien, en la VIMA se produjo un aumento en la PPC. PLCR con una disminución del COER y la TIVA una disminución de los mismos parámetros, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Se observaron mayores incidentes anormales en la $SjvO_2$ en la TIVA que VIMA, ya que en la anestesia inhalada ningún paciente tuvo una $SjvO_2 < 50\%$ y todos estuvieron > 75%, y en la TIVA de 13 pacientes, 12 estuvieron < 50% de $SjvO_2$ y 5 de esos 12 mostraron una < 40% con una $p = 0.03$. Ninguno de los pacientes manejados con TIVA mostró una $SjvO_2 > 75\%$. Estos resultados nos sugieren que la VIMA podría resultar la mejor opción en pacientes con riesgo de hipoperfusión cerebral y aporte insuficiente de O_2 . La TIVA basada en propofol al asociarse con disminución PLCR, PPC, $SjvO_2$ parecería ser la mejor opción para manejar edema cerebral e hipertensión intracraneal⁽³⁾.

No se debe comprometer la autorregulación cerebrovascular durante los cambios de presión de perfusión cerebral (PPC) con el fin de mantener constante el FSC. El propofol no modifica la autorregulación cerebral independientemente de la concentración en que se use. Un estudio en roedores en 2004 mostró que la autorregulación se ve alterada en respuesta a la disminución de la PPC con mayores concentraciones de isoflurano, desflurano y sevoflurano, probablemente en respuesta a la disminución del tono basal por la mayor disponibilidad del cerebro por el óxido nítrico⁽⁴⁾. Este deterioro de la autorregulación cerebral se observa con 2,0 MAC con sevoflurane, y de isoflurano y desflurano con 1 MAC, sin embargo, no se modifica con 0.5-1,0 MAC de sevoflurane, por lo que concentraciones por debajo de 1 MAC parece ser adecuadas⁽⁴⁾. El propofol en comparación con los agentes inhalados preservar la reactividad CO_2 , el acoplamiento flujo-metabolismo cerebrovascular, la autorregulación cerebral, disminuye la PIC y no tiene ningún efecto vasodilatador.

Todos los agentes inhalados producen en mayor o menor medida vasodilatación, produciendo un aumento del FSC y de la presión intracraneal (PIC). Este efecto vasodilatador

depende de la concentración del halogenado y aunque este aumento no sea clínicamente relevante, se observa menor relajación cerebral que si se utilizara propofol⁽⁵⁾. A pesar de que las mediciones de la PIC varían de acuerdo con el estudio analizado: intraparenquimatoso⁽⁶⁾, epidural intracraneal⁽⁷⁾, o a nivel lumbar del LCR⁽⁸⁾, todos encontraron elevación de la PIC cuando se utilizaba mantenimiento con isoflurano⁽⁶⁾ y sevoflurano^(6,7) en comparación con el propofol. Sin embargo, ningún estudio mostró que estos aumentos fueran clínicamente significativos en un rango PIC > 20 mmHg. De todos los inhalados, el que menor impacto tiene sobre el volumen cerebral y menos vasodilatación produce es el sevoflurane^(1,9,10).

La relajación cerebral es imprescindible en la anestesia para la cirugía intracraneal, siendo de carácter obligatorio en el control de hipertensión intracraneal y edema cerebral. En el estudio aleatorio y prospectivo de Peterson, el propofol que en pacientes sometidos a craneotomía por tumores es mayor relajación, menor PIC e inflamación cerebral en la apertura de la duramadre que con el uso de sevoflurane. Se concluyó en el mismo estudio que durante la craneotomía para los tumores cerebrales, son mejores las condiciones con el propofol de isoflurano o sevoflurano⁽⁶⁾.

Sneyd publicó en el 2005 uno de los pocos estudio que comparan la TIVA (propofol + remifentanil) versus inhalados (sevoflurane + remifentanil) en cirugía intracraneal de diferentes etiologías (tumores supratentoriales, aneurismas, tumores de fosa posterior). Valoraron episodios de hipo e hipertensión arterial, tiempo de intubación y extubación, condiciones cerebrales, uso de analgesia en el posquirúrgico, incidencia de náuseas y vómitos y los costos.

Los resultados mostraron que no hubo diferencias en el requerimiento de morfina en el postoperatorio, en la dosis del analgésico, ni la incidencia de náuseas y vómitos entre los dos grupos. Tampoco hubo diferencias entre los episodios de hipotensión (TAM < 60 mmHg) o de hipertensión (TAM > 100 mmHg). Por lo general la incidencia de náuseas y vómitos es de 30% en la anestesia con sevoflurane, sin embargo, en este estudio se mostró que sólo se presenta en un 15% de los pacientes, sin diferencias entre los dos grupos. El costo fue ligeramente más elevado en los pacientes con TIVA que con inhalados. El costo total de hipnóticos, analgésicos y drogas vasoactivas con propofol fue de \$ 61 libras esterlinas y con el sevoflurane \$ 44 libras esterlinas.

Las dos técnicas se mostraron en igualdad de condiciones para mantener la anestesia neuroquirúrgica⁽¹¹⁾.

En el 2010 el estudio GAIA⁽¹²⁾ n = 312 pacientes sometidos a craneotomía electiva valoraron el despertar de estos pacientes con anestesia inhalada versus endovenosa, y observaron que no habían diferencias entre ambas técnicas.

El primer estudio que valora la equivalencia de inhalados versus endovenosos en pacientes con patología intracraneal sin HIC es el «NeuroMorfeo», se publicó en el 2012, es un

estudio aleatorio, ciego y prospectivo, llevado a cabo en 14 centros Italianos de neuroanestesia del 2007-2009, con el objetivo de valorar la equivalencia de la recuperación postoperatoria de cirugías electivas supratentoriales con TIVA versus inhalados. Se incluyeron los pacientes para cirugía supratentorial electiva, sin alteración del nivel de conciencia ni datos de HIC, n = 380, la mayoría del sexo masculino con edad promedio de 54 años divididos en tres grupos: sevoflurane + fentanyl, sevoflurane + remifentanyl y propofol + remifentanyl. Valoraron el tiempo de despertar y de extubación, y como parámetros secundarios, variables hemodinámicas, calidad del campo quirúrgico y complicaciones postoperatorias. El estudio demostró equivalencia en el tiempo de despertar de la anestesia en los pacientes con patología intracerebral sin HIC entre la anestesia inhalatoria versus endovenosa. No hubo diferencias significativas en las variables hemodinámicas y las complicaciones postoperatorias, con excepción en el control neuroendocrino y escalofríos que fue significativamente mayor en el grupo del propofol⁽¹³⁾.

En cuanto a la respuesta neurohumoral e inmunológica a la anestesia y al estrés quirúrgico se compararon las dos técnicas en un artículo realizado por Ihn Ch. y Colb en el 2009. Aleatorizaron a 40 pacientes con una media de 40 años ASA I-II, sometidos a cirugía electiva ginecológica un grupo con sevoflurane y otro con propofol y remifentanyl del 2007-2008. Se midieron tiempo de intubación, el perfil de la inducción anestésica, puntuación de la intubación, tiempo del despertar y las hormonas (adrenalina, noradrenalina, cortisol y glicemia) y la interleucina-6. Los resultados mostraron que fue más corto el tiempo de intubación, más rápido despertar de la anestesia con el propofol + remifentanyl. Hubo diferencias significativas entre los niveles de las hormonas, ya que en el momento de intubación y en la incisión quirúrgica fueron los momentos de mayor control de la liberación de adrenalina y cortisol. En la incisión quirúrgica y en la extubación el mayor control de noradrenalina y glucosa con el propofol versus el sevoflurane, pero no hubo diferencias en el nivel de interleucina-6 entre las dos técnicas⁽¹⁴⁾.

La monitorización electrofisiológica se usa para evaluar la profundidad anestésica, detectar y prevenir el daño neuronal y pérdida de la función neuronal durante el acto quirúrgico, ya que permite localizar regiones corticales y subcorticales que facilitan el abordaje de lesiones o durante la colocación de estimuladores cerebrales profundos. La misma se ve menos afectada con la TIVA (propofol) que con los halogenados (sevoflurane e isoflurane). El óxido nitroso disminuye significativamente la amplitud y prolonga la latencia de los potenciales evocados somatosensoriales, dosis-dependiente⁽¹⁵⁾. Tanto el sevoflurane como el isoflurane deprimen los potenciales evocados motores, aumentan la latencia de los potenciales evocados somatosensoriales del nervio mediano⁽¹⁶⁾. Atenúan o desaparecen los potenciales evocados auditivos de latencia media con 0.75-1,0 MAC de sevoflurane, y ésta es la mínima

concentración para suprimir la percepción auditiva y no tener despertar intraoperatorio⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Por lo que para optimizar la neuromonitoria se debe preferir la anestesia con propofol por producir menores efectos significativos sobre los PES⁽²⁰⁾. Esta decisión se refuerza por el efecto «fade» anestésico que refleja la depresión progresiva de los PEM a través del tiempo en un nivel constante de anestesia⁽²¹⁾.

Las complicaciones postoperatorias son un punto importante a tener en cuenta si comparamos estas dos técnicas. La incidencia de complicaciones postoperatorias que se producen en la sala de recuperación puede ser tan alta como 30% para la población quirúrgica e incluso más elevada (54.5%) para pacientes neuroquirúrgicos. Las más frecuentes son: náuseas y vómitos, escalofríos, dolor, insuficiencia respiratoria y cardiovascular.

Magni⁽²²⁾ realizó un estudio prospectivo, comparativo entre TIVA e inhalados valorando las complicaciones postoperatorias de una cirugía intracraneal electiva. Comparó pacientes anestesiados con sevoflurane y fentanyl, y propofol remifentanyl. Se incluyó a n = 162 con un (ASA) I-III, con 82 mujeres y 80 varones, con Glasgow 15. La anestesia se realizó utilizando propofol-remifentanyl (grupo T, n = 80 pacientes) y sevoflurane-fentanyl (grupo S, n = 82 pacientes). Todos los pacientes fueron controlados en una unidad de cuidados anestésicos monitorizados. Analizaron y compararon en ambos grupos la incidencia de complicaciones de gravedad, tales como eventos respiratorios (PaO₂ < 90 mmHg; PaCO₂ > 45 mmHg) y los eventos neurológicos (convulsiones, nuevo déficit sensorial o motor, retraso inesperado del despertar) y la incidencia de complicaciones de severidad baja, tales como la hipertensión (aumento de la TA > de 30% de los líneas de base), hipotensión (disminución de la TA < de 30% del valor inicial), dolor, temblores, náuseas y vómitos. Concluyen que el período de recuperación después de los procedimientos neuroquirúrgicos sigue siendo un momento de gran peligro potencial para los pacientes. A pesar de las ventajas potenciales de una pronta recuperación después de los procedimientos neuroquirúrgicos, las complicaciones postoperatorias como dolor respiratorio, hipertensión, temblores, náuseas y los vómitos son todavía frecuentes. Particularmente las craneotomías se asocian con una tasa muy alta de anomalías en los gases arteriales, principalmente durante la primera hora del postoperatorio, independientemente de la técnica utilizada. No hay diferencia en la incidencia combinada de menos complicaciones graves entre los dos regímenes anestésicos probados en este estudio. Debido a que la potencia del estudio era adecuada sólo para la comparación de las complicaciones menos severas, no podemos sacar conclusiones a partir de sucesos graves⁽²²⁾.

Es fundamental la adecuada selección de un agente anestésico en procedimientos quirúrgicos donde la protección del sistema nervioso central es una prioridad, ya que su uso puede considerarse como una mejora adicional en el resultado global. Los resultados en humanos son escasos y no podemos determinar

la implicación clínica real de los prometedores resultados de las investigaciones experimentales. Los barbitúricos, el propofol, y los halogenados muestran efectos neuroprotectores sobre efectos adversos como: degeneración, apoptosis, inflamación, insuficiencia energética e isquemia. Sin embargo, en varios estudios han mostrado que los anestésicos gaseosos y endovenosos, sobre todo la ketamina y el isoflurano, aunque dosis dependiente, se han asociado a efectos neurodegenerativos en el cerebro en animales en desarrollo. El isoflurano, desflurano y el sevoflurano han mostrado experimentalmente actividad neuroprotectora que permite reducir la apoptosis por múltiples mecanismos de acción: síntesis de proteína por activación genética, inducción del óxido nítrico sintetasa, la disminución de la liberación de aminoácidos excitatorios como el glutamato y el aspartato, etcétera⁽⁵⁾.

Los anestésicos volátiles inhiben la excitotoxicidad medida por la vía del glutamato (receptores NMDA) en el hipocampo y los anestésicos endovenosos activan los receptores GABA-A⁽²³⁾. Sin embargo, esto aún no está claro como puede ser llevado a la situación clínica.

En la actualidad los datos experimentales disponibles no apoyan poder seleccionar un agente anestésico sobre lo otro. Cada fármaco tiene algunos efectos adversos indeseables que, junto con el historial médico y quirúrgico del paciente, parecen ser determinantes en la elección del agente anestésico más adecuado para una situación específica. Es importante destacar que muchos de los estudios en la literatura se han realizado en animales o *in vitro*, por lo tanto, resultados y conclusiones de la mayoría de ellos no pueden ser aplicados directamente a la clínica. Por estas razones, y dado las graves implicaciones para la salud pública, creemos que son necesarias mayores investigaciones. Es pronto para el cambio de la práctica clínica debido a que el tema no ha sido estudiado adecuadamente en humanos⁽²⁴⁾.

La anestesia general con agentes inhalados es la técnica más usada en pacientes pediátricos, ya que tiene como ventaja ser flexible, rápida, cómoda y permite una inducción en niños si éste no está canalizado, con una baja incidencia de complicaciones como broncoespasmo, tos y laringoespasmo en infantes y niños con enfermedad respiratoria. Sin duda, alguna de que todos estos gases que vaporizamos al medio ambiente en un espacio pequeño conllevan un problema aún por resolver, ya que puede afectar tu salud y la del equipo que te rodea. Sin embargo, en años recientes el progreso que se ha realizado por el cuidado a la exposición del *staff* aún no termina. El grado de polución depende del sistema de ventilación, del área del piso y el número de aire que cambia por hora. La técnica anestésica de mezcla de isoflurano y óxido nitroso se ha reportado lesiones linfopoyética y reproductiva⁽²⁵⁾.

El Instituto Nacional de Seguridad Ocupacional y de Salud recomienda que los niveles de exposición para el óxido nitroso sean de 25 ppm como un promedio ponderado en el tiempo a través del tiempo de exposición. El límite de exposición para los halogenados anestésicos (sin óxido

nitroso concomitante exposición) es 2 ppm. El Sevoflurane proporciona una alternativa a la inducción de la anestesia IV. Sin embargo, la liberación inadvertida de gases anestésicos dentro de la habitación es probablemente mayor que con la inducción IV del anestésico. Por lo tanto, este estudio evalúa la exposición del anestesiólogo durante cuatro técnicas de inducción diferentes. Ochenta pacientes fueron asignados a uno de la inducción grupos para recibir: 1) óxido nitroso y sevoflurane de una bolsa de reinspiración, 2) óxido nitroso y sevoflurane desde un circuito de círculo, 3) propofol 3 mg/kg, y 4) tiopental sódico 5 mg/kg. La anestesia se mantuvo con óxido nitroso y sevoflurane a través de una máscara laríngea. Concentraciones traza se midieron directamente de la zona de respiración del anestesiólogo. Durante la inducción las concentraciones máximas de sevoflurane y óxido nitroso con los dos métodos IV rara vez supera 2 ppm sevoflurane y 50 ppm de óxido nitroso. Concentraciones de los dos métodos de inhalación eran por lo general, 20 ppm sevoflurane y óxido nitroso 100 ppm óxido. Durante el mantenimiento los valores promedio fueron alrededor de 2 ppm sevoflurane y 50 ppm de óxido nitroso en todos los grupos⁽²⁵⁾.

Concentraciones de sevoflurane durante la inducción inhalatoria excedía frecuentemente el Instituto Nacional de Seguridad y Salud Ocupacional-exposición recomendado techo de 2 ppm, pero se mantuvo generalmente 20 ppm.

La exposición durante la fase de mantenimiento de la anestesia también con frecuencia supera el límite de 2 ppm. Llegamos a la conclusión de que en la sala de operaciones la concentración del vapor del anestésico se incrementa durante inducciones inhalados y permanecen altos con ventilación con mascarilla laríngea.

Implicaciones: se compararon las concentraciones de gases residuales en óxido nitroso y sevoflurane durante cuatro diferentes métodos de inducción. Durante la inducción inhalada con una bolsa de reinspiración o un sistema de circuito círculo, las concentraciones de gases residuales frecuentemente exceden, Instituto Nacional para la Seguridad y Salud límites de 2 ppm sevoflurane y 50 ppm de óxido nitroso. Por lo tanto, recomendamos que las personas en situación de riesgo (por ejemplo, las mujeres en edad fértil) deben prestar gran atención al utilizar esta técnica.

Otros trabajos como el de Hoerauf⁽²⁶⁾, en 1999, demostró que la exposición aun a bajas dosis de halogenados aumenta el daño genético (11-20 cigarrillos al año). Schwarz⁽²⁷⁾ en quirófano cuando se usan estos vapores y permanecen por más tiempo elevadas. Matsuoka en el 2001 demostró que tanto la apoptosis inducida por sevoflurane e isoflurane en los linfocitos periféricos, los mismos son dependientes de la dosis y el tiempo de administración. Por último la anestesia usando LMA o máscara facial son factores de riesgo mayores que el tubo endotraqueal, ya que aumenta la concentración del anestésico con escape hacia el medio ambiente.

El efecto tóxico y acumulativo debe tomarse en cuenta al momento de la inducción y mantenimiento. Los anestesiólogos somos el personal de mayor exposición crónica a los efectos adversos de los halogenados.

CONCLUSIÓN

Es de vital importancia en el manejo del paciente neuroquirúrgico el conocimiento de la fisiología sistémica y cerebral. Tratar de optimizar las condiciones del paciente al procedimiento quirúrgico. Tener en cuenta que todos los objetivos de la anestesia neuroquirúrgica no pueden ser satisfechas por

un solo agente o técnica anestésica. La anestesia intravenosa total basada en propofol/remifentanyl aparece como la primera opción para el paciente con HIC, riesgo de NVPO y riesgo quirúrgico complicado, alteración de la autorregulación cerebral y monitoreo neurofisiológico. En cambio, los pacientes con estado neurológico normal, PIC normal y un enfoque neuroquirúrgico no complicado, una opción sería la anestesia balanceada de sevoflurane con narcótico. No asociar los halogenados con óxido nitroso por su costo y contaminación al medio ambiente. En fin, la individualización del manejo es más importante en los pacientes neuroquirúrgicos y así poder garantizar los mejores resultados.

REFERENCIAS

1. Kaisti KK, Längsjö JW, Aalto S, Olikonen V, Sipilä H, Teräs M. Effects of sevoflurane, propofol, and adjunct nitrous oxide on regional cerebral blood flow, oxygen consumption, and blood volume in humans. *Anesthesiology*. 2003;99:603-613.
2. Kawano Y, Kawaguchi M, Inoue S, et al. Jugular bulb oxygen saturation under propofol or sevoflurane/nitrous oxide anesthesia during deliberate mild hypothermia in neurosurgical patients. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2004;16:6-10.
3. Liao R, Li J, Liu J. Volatile induction/maintenance of anaesthesia with sevoflurane increases jugular venous oxygen saturation and lumbar cerebrospinal fluid pressure in patients undergoing craniotomy. *Eur J Anaesthesiol*. 2010;27:369-376.
4. Werner C, Lu H, Engelhard K, et al. Sevoflurane impairs cerebral blood flow autoregulation in rats: reversal by nonselective nitric oxide synthase inhibition. *Anesth Analg*. 2005;101:509-516.
5. Dahyot-Fizelier C, Frasca D, Debaene B. Inhalers agents in neuroanesthesia for intracranial surgery: pro or con. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2012;31:e229-e234.
6. Petersen KD, Landsfeldt U, Cold GE, Petersen CB, Mau S, Hauerberg J, et al. Intracranial pressure and cerebral hemodynamic in patients with cerebral tumors: a randomized prospective study of patients subjected to craniotomy in propofol-fentanyl, isoflurane-fentanyl, or sevoflurane-fentanyl anesthesia. *Anesthesiology*. 2003;98:329-336.
7. Todd MM, Warner DS, Sokoll MD, Maktabi MA, Hindman BJ, Scamman FL, et al. A prospective, comparative trial of three anesthetics for elective supratentorial craniotomy, propofol/fentanyl, isoflurane/nitrous oxide, and fentanyl/nitrous oxide. *Anesthesiology*. 1993;78:1005-1020.
8. Talke P, Caldwell JE, Richardson CA. Sevoflurane increases lumbar cerebrospinal fluid pressure in normocapnic patients undergoing transsphenoidal hypophysectomy. *Anesthesiology*. 1999;91:127-130.
9. Holmström A, Rosén I, Akeson J. Desflurane results in higher cerebral blood flow than sevoflurane or isoflurane at hypocapnia in pigs. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004;48:400-404.
10. Bundgaard H, Von Oettingen G, Larsen KM, et al. Effects of sevoflurane on intracranial pressure, cerebral blood flow and cerebral metabolism. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998;42:621-627.
11. Sneyd JR, Andrews CJH, Tsubokawa T. Comparison of propofol/remifentanyl and sevoflurane/remifentanyl for maintenance of anaesthesia for elective intracranial surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 2005;94:778-783.
12. Lauta E, Abbinante C, Del Gaudio A, Aloj F. Emergence times are similar with sevoflurane and total intravenous anesthesia: results of a multicenter RCT of patients scheduled for elective supratentorial craniotomy. *2010;22:110-118.*
13. Citerio G, Pesenti A, Latini R, Masson S, Barlera S. A multicentre, randomised, open-label, controlled trial evaluating equivalence of inhalational and intravenous anaesthesia during elective craniotomy. *Eur J Anaesthesiol*. 2012;29:371-379.
14. Ihn CH, Joo JD, Choi JW, Kim DW, Kim YS. Comparison of stress hormone response Interleukin-6 and anaesthetic characteristics of two anaesthetic techniques: volatile induction and maintenance of anaesthesia using sevoflurane versus total intravenous anaesthesia using propofol and remifentanyl. *The Journal International Medical Research*. 2009;37:1760-1771.
15. Zhang J, Liang WM. Effects of volatile anesthetics on cortical somatosensory evoked potential and bispectral index. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2005;85:2700-2703.
16. Sekimoto K, Nishikawa K, Ishizeki J, et al. The effects of volatile anesthetics on intraoperative monitoring of myogenic motor-evoked potentials to transcranial electrical stimulation and on partial neuromuscular blockade during propofol/fentanyl/nitrous oxide anesthesia in humans. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2006;18:106-111.
17. Schwender D, Conzen P, Klasing S, et al. The effects of anesthesia with increasing end-expiratory concentrations of sevoflurane on midlatency auditory evoked potentials. *Anest Analg*. 1995;81:817-822.
18. Engelhard K, Werner Ch. Inhalational or intravenous anesthetics for craniotomies? Pro inhalational. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2006;19:504-508.
19. Murrell JC, De Groot HN, Psatha E, Hellebrekers LJ. Investigation of changes in the middle latency auditory evoked potential during anesthesia with sevoflurane in dogs. *Am J Vet Res*. 2005;66:1156-1161.
20. Hans P, Bonhomme V. Why we still use intravenous drugs as the basic regimen for neurosurgical anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2006;19:498-503.
21. Lyon R, Feiner J, Lieberman JA. Progressive suppression of motor evoked potentials during general anesthesia: the phenomenon of anesthetic fade. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2005;17:13-19.
22. Magni G, La Rosa I, Gimignani S, Melillo G. Early postoperative complications after intracranial surgery. *J Neurosurgery Anesthesiology*. 2007;19:229-234.
23. Asahi T, Hirota K, Sasaki R, et al. Intravenous anesthetics are more effective than volatile anesthetics on inhibitory pathways in rat hippocampal CA1. *Anesth Analg*. 2006;102:772-778.
24. Schifilliti D, Grasso G, Conti A, Fodale V. Anaesthetic-related neuroprotection: intravenous or inhalational agents? *CNS Drugs*. 2010;24:893-907.
25. Summer G, Lirk P, Hoerauf K, Riccabona U, Bodrogi F, Raifer H. Sevoflurane in exhaled air of operation room personnel. *Anesth Anal*. 2003;97:1070-1073.
26. Hoerauf KH. Waste anaesthetics gases induce sister chromatid exchange in lymphocytes of operating room personnel. *Bristish Journal of Anesthesia*. 1999;82:764-766.
27. Schwars S, et al. Exposure to sevoflurane and nitrous oxide during four different methods of anesthetics induction. *Anesth Analg*. 1999;88:925-929.