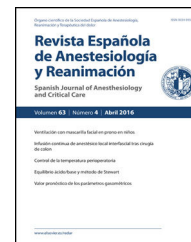




# Revista Española de Anestesiología y Reanimación

www.elsevier.es/redar



## CASO CLÍNICO

### Revisión narrativa del dolor agudo poscraneotomía. Concepto y estrategias de prevención y tratamiento del dolor



F. Iturri<sup>a</sup>, L. Valencia<sup>b,\*</sup>, C. Honorato<sup>c</sup>, A. Martínez<sup>c</sup>, R. Valero<sup>d</sup>, N. Fàbregas<sup>d</sup>  
y Sección de Neurociencia de la Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación

<sup>a</sup> Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, España

<sup>b</sup> Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

<sup>c</sup> Servicio de Anestesiología y Reanimación, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona, España

<sup>d</sup> Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Clínic, Barcelona, España

Recibido el 17 de junio de 2019; aceptado el 2 de septiembre de 2019

Disponible en Internet el 21 de noviembre de 2019

#### PALABRAS CLAVE

Craneotomía;  
Dolor postoperatorio;  
Neurocirugía

**Resumen** El objetivo de esta revisión narrativa es confirmar si el dolor agudo tras craneotomía es frecuente y presenta una intensidad entre moderada-severa. Además, pretende informar de la importancia de tratar no solo el dolor tras craneotomía, sino prevenirlo para disminuir la incidencia de la cronificación del dolor. Debemos conocer que entre las opciones actuales no solo disponemos de los analgésicos convencionales para el postoperatorio (antiinflamatorios no esteroideos, paracetamol, inhibidores de la ciclooxigenasa 2 y opiáceos). La realización de un bloqueo nervioso del cuero cabelludo previo a la incisión quirúrgica o tras la cirugía, el uso de dexmedetomidina intraoperatoria y la administración perioperatoria de pregabalina son alternativas que están ganando fuerza. El manejo del dolor poscraneotomía debe basarse, por tanto, en una analgesia multimodal durante todo el perioperatorio, enmarcándose dentro del concepto actual del protocolo *enhanced recovery after surgery*.

© 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor.

#### KEYWORDS

Craniotomy;  
Postoperative pain;  
Neurosurgery

**Narrative review of acute post-craniotomy pain. Concept and strategies for prevention and treatment of pain**

**Abstract** The aim of this narrative review is to confirm that acute pain after craniotomy is frequent and presents with moderate to severe intensity. We also highlight the importance of not only treating post-craniotomy pain, but also of preventing it in order to reduce the incidence of chronic pain. Physicians should be aware that conventional postoperative analgesics

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [ori98es@yahoo.es](mailto:ori98es@yahoo.es) (L. Valencia).

(non-steroidal anti-inflammatory, paracetamol, cyclooxygenase inhibitors 2, opioids) are not the only options available. Performing a scalp block prior to surgical incision or after surgery, the use of intraoperative dexmedetomidine, and the perioperative administration of pregabalin are just some alternatives that are gaining ground. The management of post-craniotomy pain should be based on perioperative multimodal analgesia in the framework of an "enhanced recovery after surgery" (ERAS) approach.

© 2019 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor.

## Introducción

El dolor asociado a la cirugía craneal ha sido infraestimado durante años, recibiendo probablemente una valoración y un tratamiento inadecuado<sup>1</sup>. Algunos estudios han demostrado que este dolor presenta una intensidad de moderada a severa<sup>2-5</sup>. Sin embargo, los datos sobre su incidencia y consecuencias son alarmantes, ya que hasta un 80% de los pacientes refieren dolor severo en el postoperatorio inmediato y hasta un 25-50% podrían presentar cefalea crónica meses después de la intervención<sup>1,6</sup>.

El control del dolor agudo postoperatorio en el paciente neuroquirúrgico es fundamental para minimizar complicaciones tales como la agitación, el temblor, los vómitos o la elevación de la presión arterial. Todos estos factores pueden favorecer que el paciente desarrolle hipertensión endocraneal y/o hemorragia cerebral, incrementando la duración de la estancia postoperatoria y el gasto sanitario<sup>7</sup>. Además, la presencia de un elevado dolor agudo postoperatorio puede aumentar el dolor crónico<sup>2,3</sup>.

A pesar de tener una elevada incidencia y de las consecuencias negativas que conlleva, el dolor agudo poscraneotomía continúa siendo un problema sin resolver en la actualidad. La heterogeneidad de los estudios publicados y la falta de estudios aleatorizados y controlados de calidad hace que la evidencia actual sobre este problema sea escasa y, por tanto, las guías clínicas o recomendaciones al respecto sean inexistentes<sup>7-9</sup>.

La Sección de Neurociencia de la Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación (SEDAR) realizó una encuesta en 2014 a los neuroanestesiólogos de referencia de todos los servicios de anestesiología de hospitales españoles con actividad neuroquirúrgica. En ella se evaluaron, entre otros aspectos, el tratamiento analgésico poscraneotomía<sup>10</sup>. Los datos obtenidos revelaron que en nuestro país, más de la mitad de los neuroanestesiólogos consideran que la intensidad del dolor agudo poscraneotomía es, cuanto menos, moderado. Ante estos resultados la Sección de Neurociencia de la SEDAR planteó realizar esta revisión narrativa, en la que se actualiza el concepto del dolor poscraneotomía y su incidencia, y las diferentes opciones de prevención y tratamiento a día de hoy. Se revisaron todos los artículos indexados en PubMed con la combinación de los términos Mesh *Craniotomy AND Pain Management*. Se seleccionaron

los estudios en lengua inglesa y española, realizados en humanos entre los años 2005-2019.

## Valoración del dolor agudo tras craneotomía

Teniendo en cuenta que el mal control analgésico conlleva consecuencias negativas, sorprende que una encuesta realizada en Inglaterra observe que solo un 57% de los centros evalúan de forma sistemática el dolor asociado a craneotomía<sup>11</sup>. Datos más cercanos, en concreto la encuesta de nuestra sección, revelan resultados algo más positivos, ya que hasta el 78% de los neuroanestesiólogos españoles valora el dolor poscraneotomía<sup>10</sup>. La valoración del dolor poscraneotomía se realiza de forma habitual mediante la escala numérica verbal o la escala visual analógica, teniendo ambas una sensibilidad similar. Un problema especial lo constituyen los pacientes afásicos o los que presentan trastornos del nivel de conciencia, ya que actualmente no se ha desarrollado una escala validada para estos pacientes. En un estudio prospectivo publicado en 2015, que incluía a 760 pacientes postoperados, se compararon 3 de las escalas más frecuentemente usadas en pacientes sin capacidad de comunicarse (principalmente pacientes críticos y pediátricos): las escalas *Face, Legs, Activity, Cry, Consolability, Face, Legs, Activity, Cry, Consolability* revisada y la *Nociception Coma Scale (NCS)*<sup>12</sup>. Las 3 fueron consideradas válidas y fiables, especialmente en pacientes intubados. Sin embargo, en términos de funcionalidad, la NCS fue la más aceptada, por su simplicidad y por consumir menos tiempo. Posteriormente se desarrolló una versión revisada de esta última escala conductual (NCS-R), en la que se omite la respuesta visual, ya que su implicación en la práctica es discutida (tabla 1). Tanto la NCS como la NCS-R son escalas decrecientes, de manera que a mayor puntuación mayor probabilidad de dolor. Aunque no hay cortes claros, por ejemplo una NCS igual o superior a 3 puntos ya implica que el paciente puede padecer dolor. A pesar de que tanto esta escala como la NCS han demostrado tener validez y fiabilidad para la valoración del dolor en pacientes con alteración del nivel de conciencia, no se han incorporado aún en la práctica habitual de los cuidados del paciente neurocrítico<sup>13</sup>.

Por tanto, en aquellos pacientes neuroquirúrgicos con capacidad de comunicarse las escalas tradicionales del dolor (escala numérica verbal o la escala visual analógica) son las

**Tabla 1** *Nociception Coma Scale*<sup>49</sup>

Respuesta motora	Puntuación
<i>Localiza el dolor</i>	3
<i>Retira en flexión</i>	2
<i>Postura anormal</i>	1
<i>No respuesta</i>	0
<i>Respuesta verbal</i>	
Verbalización (inteligible)	3
Vocalización	2
Gimiendo	1
Ninguna	0
<i>Respuesta visual</i>	
Fijación de la mirada	3
Movimientos oculares	2
Asustado	1
Ninguna	0
<i>Expresión facial</i>	
Lloro	3
Muecas de dolor	2
Movimiento reflejo oral/respuesta de sobresalto	1
Ninguna	0

más adecuadas. Sin embargo, en aquellos pacientes que no puedan comunicarse se deberían emplear la NCS o la NCS-R.

## Concepto y características

La *International Society of Headache* (IHS) clasifica la cefalea poscraneotomía en 2 tipos: aguda y crónica, según su duración sea inferior o superior a 3 meses (tabla 2)<sup>6</sup>. En su forma aguda presenta mayoritariamente (73%) un origen superficial, mientras que en un 14% de los casos el origen es tanto superficial como profundo<sup>14</sup>. Se trata de un dolor somático en la mayoría de los casos, consecuencia de la irritación mecánica y química de los músculos pericraneales y del periostio. En otros casos es un dolor visceral originado en la duramadre y/o en los vasos sanguíneos y su presentación es característicamente pulsátil. La craneotomía infratentorial se asocia con mayores puntuaciones de dolor que el abordaje supratentorial<sup>15</sup>. La craneotomía o craneoplastia se ha visto que tiene mayor riesgo de cefalea en el postoperatorio que la craneotomía<sup>16</sup>.

El desarrollo de cefalea crónica poscraneotomía tiene una incidencia del 25% de los pacientes que desarrollan cefalea aguda poscraneotomía<sup>6</sup> y suele localizarse en el lugar de la incisión quirúrgica (55-79%)<sup>1</sup>, aunque muchos pacientes describen dolor bilateral (36-55%)<sup>14</sup>. Pueden presentarse como «ataques» precipitados por el estrés físico y emocional, la posición o la tos. Este dolor es de carácter neuropático. La aparición de alodinia sobre la cicatriz afecta al 82% de los pacientes, llegando a ser un problema en un 19%. Aproximadamente el 30-60% de los pacientes con este tipo de cefalea crónica refieren que el dolor interfiere con su actividad diaria. En un 15% de los casos altera el humor y hasta en un 22% resulta incapacitante<sup>14</sup>.

La fisiopatología del dolor crónico persistente no se explica solo por los daños en los tejidos durante el acto

**Tabla 2** Clasificación del dolor poscraneotomía según la *International Society of Headache*<sup>11</sup>

Cefalea aguda atribuible a craneotomía: el dolor de cabeza de duración inferior a 3 meses causada por craneotomía quirúrgica

### Criterios diagnósticos

- A. *Cualquier dolor de cabeza que cumpla los criterios C y D*
- B. *Se ha realizado una craneotomía quirúrgica*
- C. *Se hace constar el desarrollo de la cefalea dentro de los 7 días después de uno de los siguientes:*
  1. La craneotomía
  2. La recuperación del conocimiento tras la craneotomía
  3. La interrupción de la medicación o medicaciones que deterioran la capacidad de sentir dolor de cabeza o de comunicarlo después de la craneotomía
- D. *Cualquiera de los siguientes:*
  1. Dolor de cabeza que se ha resuelto dentro de los 3 meses después de la craneotomía
  2. Dolor de cabeza aún no resuelto, pero todavía no han pasado 3 meses desde la craneotomía
- E. *No se explica mejor por otro diagnóstico ICHD-3*

Cefalea crónica atribuible a craneotomía: cefalea de duración superior a 3 meses causada por craneotomía quirúrgica

### Criterios de diagnósticos

- A. *Cualquier dolor de cabeza que cumpla los criterios C y D*
- B. *Se ha realizado una craneotomía quirúrgica*
- C. *Se hace constar el desarrollo de la cefalea dentro de los 7 días después de uno de los siguientes:*
  1. La craneotomía
  2. La recuperación del conocimiento tras la craneotomía
  3. La interrupción de la medicación (o medicaciones) que deterioran la capacidad de sentir dolor de cabeza o de comunicarlo después de la craneotomía
- D. *La cefalea persiste durante más de 3 meses después de la craneotomía*

quirúrgico, como puede ocurrir en el dolor agudo. Existen otros mecanismos más complejos donde la sensibilización y modulación del dolor, a través de múltiples neurotransmisores, desempeña un papel importante. Algunos indicadores que se han asociado con el desarrollo de cefalea crónica tras una craneotomía son, entre otros, el consumo habitual de morfínicos a dosis elevadas, el bajo nivel socioeconómico, la depresión, la kinesiofobia, etc. La presencia de factores de riesgo para el desarrollo de dolor crónico debería alertar al médico de la importancia de conseguir un control óptimo del dolor en estos pacientes. La información detallada al paciente antes de la cirugía facilita la comunicación con el paciente, reduce la ansiedad preoperatoria y mejora las expectativas de dolor en el postoperatorio<sup>16</sup>, sin olvidar la posibilidad de incluir estrategias para su prevención<sup>17</sup>.

**Tabla 3** Estrategias de abordaje de analgesia multimodal en la prevención y tratamiento del dolor agudo tras craneotomía. NVPO: náuseas y vómitos postoperatorios

Estrategias preoperatorias	Consideraciones
Gabapentina	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Reduce el dolor, el consumo de opiáceos y la aparición de NVPO. Como ventaja adicional es antiépiléptico<sup>40</sup>. Puede ocasionar sedación y retrasar la extubación, por lo que se debe emplear con precaución en el paciente neuroquirúrgico</li> </ul>
Electroacupuntura	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Disminuye el dolor al menos durante las 6 primeras horas posoperatorias, el consumo de opiáceos y las NVPO<sup>46,47</sup>. Existen escasos estudios y experiencia clínica en nuestro medio</li> </ul>
Estrategias intraoperatorias	
Bloqueo del cuero cabelludo	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Asegura una analgesia óptima al menos las primeras 6 horas tras craneotomía y reduce el consumo de opiáceos<sup>20,21</sup></li> </ul>
Dexmedetomidina	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Reduce el dolor, el consumo de opiáceos y la aparición de NVPO<sup>42-45</sup></li> </ul>
Estrategias postoperatorias	
AINE/paracetamol	<ul style="list-style-type: none"> <li>● No son suficientes como analgesia aunque reducen el consumo de opiáceos. Los AINE pueden emplearse con seguridad en neurocirugía<sup>34,35</sup></li> </ul>
Opiáceos	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Ninguno es superior a otro y se pueden emplear con seguridad en neurocirugía, titulando las dosis para evitar la sedación</li> </ul>
Metamizol	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Escasa evidencia en neurocirugía. En la población española es un fármaco seguro, con bajo riesgo de agranulocitosis</li> </ul>

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; NVPO: náuseas y vómitos postoperatorios.

## Opciones terapéuticas

En el siguiente apartado se presentan las diferentes estrategias según el tipo de fármaco o técnica. Por otro lado, en la [tabla 3](#) se explica con una visión más global en qué momento se pueden poner en marcha estas opciones. Se detallan únicamente las más relevantes a día de hoy junto con sus consideraciones según la evidencia científica.

### Anestésicos locales

Los anestésicos locales se emplean mayoritariamente desde el perioperatorio para garantizar una adecuada analgesia,

bien antes de colocar el halo de Mayfield o antes de la incisión. Su eficacia analgésica ha sido atribuida a un efecto analgésico preventivo. Existen 2 opciones:

a) Infiltración de los bordes de la craneotomía. La infiltración con anestésico local previa a la incisión no solo se emplea con el objetivo de reducir el dolor intraoperatorio, sino también para mitigar la respuesta hemodinámica a la incisión quirúrgica. Además, cuando la solución contiene adrenalina puede disminuir el sangrado secundario a la incisión quirúrgica<sup>18</sup>.

Sin embargo, en cuanto al postoperatorio se refiere, la infiltración preoperatoria de los bordes de la herida parece causar solo un descenso modesto en la intensidad del dolor en el postoperatorio inmediato<sup>7</sup>. Tampoco ha demostrado reducir la necesidad de analgesia durante las primeras 24 horas postoperatorias. A pesar de que no aporta grandes beneficios en la analgesia postoperatoria podría tener otras ventajas a largo plazo. Batoz et al.<sup>19</sup>, en un ensayo clínico aleatorizado, demostraron que la infiltración del cuero cabelludo al acabar la cirugía disminuía la incidencia de dolor neuropático y de dolor persistente a los 2 meses de la cirugía.

b) Bloqueos del cuero cabelludo. Mediante la administración de pequeñas cantidades de anestésico local junto al trayecto de los nervios responsables de su sensibilidad (nervios supraorbitario, supratrocLEAR, cigomático-temporal, auriculotemporal y occipitales menor y mayor), podremos bloquear las áreas del cuero cabelludo implicadas en la intervención quirúrgica. Esta técnica analgésica se hizo popular en la década de los 90, asociada a la anestesia general con el objetivo de mantener la estabilidad hemodinámica durante el intraoperatorio. Con el paso de los años, al interés en esta técnica se le añadió su potencial efecto analgésico durante el periodo postoperatorio.

En 2013 se publicó un metanálisis sobre el bloqueo del cuero cabelludo, que incluyó 7 ensayos clínicos, de un total de 138 referencias. Guilfoyle et al.<sup>20</sup> concluyeron que la realización intraoperatoria del bloqueo del cuero cabelludo, tanto antes de la colocación del Mayfield como tras el cierre de la craneotomía, reducía las puntuaciones de dolor en las primeras 8 horas postoperatorias. En aquellos pacientes en los que el bloqueo se había realizado tras el cierre de la craneotomía este efecto analgésico se alargaba durante 12 horas postoperatorias, reduciendo el consumo de mórnicos durante las primeras 24 horas tras la craneotomía. A pesar de que la realización del bloqueo tras el cierre de la craneotomía tiene un efecto analgésico más duradero en el postoperatorio, los autores no lo recomiendan sistemáticamente frente al preoperatorio, ya que este también ofrece otras ventajas. Disminuye la respuesta hemodinámica al estímulo doloroso y también permite administrar menos anestésicos, y así que los pacientes recuperen antes su nivel de conciencia tras extubación. Con estos datos, los autores recomiendan el bloqueo del cuero cabelludo como parte de la estrategia del dolor poscraneotomía, sin especificar si antes de la incisión quirúrgica o tras el cierre de la craneotomía. En una reciente revisión publicada en 2017 se analizaron 5 ensayos clínicos aleatorizados de un total de 102 obtenidos en la búsqueda inicial. Solo se incluyó un nuevo estudio no analizado en el metanálisis publicado en 2013<sup>20</sup>. Así, las conclusiones son similares, afirmando que, a pesar de que se precisan más ensayos clínicos aleatorizados,

el bloqueo del cuero cabelludo ofrece una buena analgesia tras la craneotomía con un nivel de evidencia fuerte (nivel 1)<sup>21</sup>.

No hemos encontrado estudios que comparen la infiltración de cuero cabelludo con el bloqueo regional, excepto un ensayo clínico aleatorizado recién publicado en craneotomía infratentorial. En este estudio se compararon 3 grupos: pacientes a los que se les realizó bloqueo troncular de ambos supraorbitarios, supraciliares, auriculotemporales y de occipitales mayores y menores, pacientes con infiltración de la incisión quirúrgica y de los puntos de fijación previa a la colocación del halo (en ambos grupos la cantidad total de anestésico local fue la misma) y un grupo placebo (remifentanilo como analgésico). En los 2 primeros grupos frente al grupo control el consumo de morfina fue inferior en las primeras 24 horas. Sin embargo, solo el grupo del bloqueo regional mostró mejores puntuaciones en la escala EVA en las 2 primeras horas<sup>22</sup>.

Dado que parece que el efecto analgésico del anestésico local en el bloqueo del cuero cabelludo no es lo suficientemente prolongado como para cubrir las necesidades analgésicas postoperatorias, la bupivacaína liposomal podría ser una buena alternativa, proporcionando un efecto analgésico más prolongado. Sin embargo, una revisión reciente de la Cochrane en diferentes cirugías concluye que el empleo de la bupivacaína liposomal en el sitio quirúrgico no es superior a la bupivacaína hidrocloruro (nivel de evidencia moderado-muy bajo)<sup>23</sup>. No hemos encontrado referencias sobre el efecto de la bupivacaína liposomal en craneotomías.

Por tanto, a pesar de la necesidad de ensayos clínicos aleatorizados que comparen la analgesia postoperatoria entre el bloqueo del cuero cabelludo y la infiltración local, parece que la analgesia que ofrece el bloqueo regional es superior y más prolongada<sup>4</sup>. De este modo, siempre que sea posible, debería realizarse no solo como parte del manejo analgésico intraoperatorio, sino también para mitigar el dolor durante las primeras horas postoperatorias. En el caso de carecer de experiencia en el bloqueo del cuero cabelludo, la infiltración de los bordes de la craneotomía podría ejercer cierto papel beneficioso, como parte del abordaje multimodal del tratamiento analgésico. Un aspecto a recordar es la posible influencia de los bloqueos en la determinación de las coordenadas de algunos sistemas de neuronavegación, siendo probablemente mejor realizarlos tras la determinación de las mismas.

## Opiáceos

Dada la intensidad del dolor agudo tras craneotomía, los opiáceos forman parte indispensable de la terapia analgésica en muchos centros. La aparición de efectos adversos asociados a su uso, tales como náuseas, depresión respiratoria y sedación excesiva genera resistencia a su uso en pacientes sometidos a procedimientos neuroquirúrgicos. No obstante, en los estudios publicados es difícil encontrar efectos secundarios relevantes<sup>24-26</sup>.

Los opiáceos más usados en la práctica clínica son codeína, tramadol, morfina y fentanilo, aunque también se han empleado la oxycodona o la nalbufina. Cada uno de ellos

tiene sus ventajas e inconvenientes, y la elección de uno u otro depende de las preferencias de cada centro.

A dosis equianalgésicas la morfina intravenosa en PCA ofrece una mejor analgesia que otros opiáceos, como codeína intramuscular y tramadol en PCA<sup>26</sup>, sin provocar un aumento de los efectos secundarios. En países anglosajones se dispone de codeína para administración parenteral. Es un fármaco popular por su escaso efecto sobre la depresión respiratoria y en la evaluación neurológica. Sin embargo, se asocia a un control subóptimo del dolor<sup>3</sup>. Por variabilidad genética, un 10% de la población no es capaz de desmetilarla, resultando ineficaz en este subgrupo<sup>1</sup>. Por otro lado, el tramadol es un opiáceo sintético que ofrece analgesia por 2 mecanismos (como agonista de los receptores  $\mu$  y por inhibición de la recaptación de la norepinefrina y de la serotonina en el sistema nervioso central), que impide la transmisión del dolor a través de la médula. Existen varios estudios que han demostrado tanto sus beneficios clínicos como económicos<sup>27</sup>. Según otros autores, no tiene ninguna ventaja clara sobre la codeína, incluso parece ser menos eficaz, presentando además con frecuencia náuseas y vómitos dosis dependiente<sup>26</sup>. Este efecto secundario, junto con su relación con la aparición de convulsiones, ha hecho que incluso algunos autores desaconsejen su empleo tras la craneotomía<sup>28</sup>.

También en el dolor poscraneotomía se han obtenido buenos resultados con el empleo de PCA<sup>29</sup>. Como ya se ha comentado la PCA de morfina ha demostrado eficacia en el tratamiento del dolor en el postoperatorio<sup>26</sup>. Resultados similares se han obtenido con la PCA de fentanilo, siendo una buena opción, dado que es un fármaco seguro con una vida media más corta que la morfina<sup>29</sup>. El uso de analgesia multimodal mediante PCA, combinando morfínicos con otros analgésicos, aunque menos empleada, ha demostrado igualmente su efectividad<sup>24,25</sup>.

En nuestro medio, si realizamos un abordaje multimodal, un opiáceo débil como el tramadol podría ser una buena elección dentro de los opiáceos. A pesar de que a veces produce náuseas y vómitos, un efecto temido en este tipo de pacientes, una dosis ajustada de 1 mg/kg es eficaz y con buena tolerancia.

## Analgésicos no opiáceos

Los analgésicos no opiáceos desempeñan un papel importante en el tratamiento del dolor agudo poscraneotomía. La principal ventaja que aporta este heterogéneo grupo de fármacos es la de proveer un adecuado efecto analgésico desprovisto de los efectos secundarios de los opiáceos. El grupo de analgésicos no opiáceos agrupa el paracetamol, el metamizol, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa II (COX-2).

Una de las características de este grupo es la de presentar un techo analgésico. Por esta razón, y por la intensidad de dolor entre moderado y severo de la craneotomía, muchos autores opinan que los analgésicos no opiáceos administrados como única terapia son insuficientes para tratar el dolor poscraneotomía<sup>17</sup>. Sin embargo, son capaces de reducir los requerimientos de opiáceos y los efectos secundarios de los mismos<sup>30</sup>.

a) Paracetamol. El paracetamol inhibe la síntesis de prostaglandinas a nivel central. Además, parte de la actividad analgésica del paracetamol puede deberse a otras acciones centrales, como la inhibición de la hiperalgesia espinal provocada por la activación de los receptores NMDA, la activación de las vías serotoninérgicas descendentes que inhiben la transmisión del dolor, o la activación de mecanismos hipoalérgicos mediados por óxido nítrico. En el tratamiento de dolor poscraneotomía es un fármaco que ofrece grandes ventajas potenciales, ya que no produce sedación o depresión respiratoria. De hecho, en Reino Unido el 89% de los centros neuroquirúrgicos lo emplean frecuentemente para tratar el dolor poscraneotomía<sup>11</sup>. En España el paracetamol es el fármaco de primera elección hasta en un 50% de los casos<sup>10</sup>.

A pesar de que el paracetamol puede reducir el consumo de opiáceos<sup>31</sup>, no es adecuado como analgésico único post craneotomía. Diferentes estudios muestran que el uso de paracetamol frente a placebo no reduce el EVA, el consumo de morfínicos o la necesidad de analgesia de rescate. A pesar de una mayor satisfacción por parte de los pacientes en su pauta analgésica<sup>32,33</sup>.

En cualquier caso, el empleo de paracetamol tras craneotomía es seguro dentro de una estrategia de analgesia multimodal, debiéndose asociar a otros analgésicos más potentes<sup>30</sup>.

b) Antiinflamatorios no esteroideos. Los AINE no selectivos median su acción antiinflamatoria y analgésica gracias a la inhibición de la isoforma 2 de la ciclooxigenasa (COX-2). Sin embargo, también inhiben la isoforma 1 (COX-1), generando disfunción plaquetaria y prolongación de los tiempos de sangrado<sup>3</sup>. A pesar de ser unos fármacos analgésicos excelentes no se emplean de forma generalizada en el postoperatorio de neurocirugía. En la encuesta realizada en 2009 en Reino Unido un 52% de los centros neuroquirúrgicos prescribía AINE, pero solo el 19% los pautaba de forma regular<sup>11</sup>. En nuestra encuesta solo un 17,4% de los neuroanestesiólogos de referencia de cada hospital empleaba AINE como primera opción analgésica y un 39,1% como segunda línea de tratamiento<sup>10</sup>.

Los ensayos clínicos publicados sobre el uso de AINE en neurocirugía son heterogéneos. La razón más extendida para no prescribir esta familia de fármacos tras una craneotomía es por su acción antiagregante plaquetaria, que podría incrementar el riesgo de sangrado postoperatorio. Muchos de ellos administran una única dosis en el intraoperatorio o a partir del primer día postoperatorio, cuando la intensidad del dolor ha disminuido, pero también existe el riesgo de hemorragia intracraneal. En general, reducen la intensidad del dolor frente a placebo, pero en ocasiones no son suficientes para cubrir la analgesia postoperatoria<sup>34,35</sup>. La literatura, no obstante, no sustenta que los AINE no puedan administrarse en el postoperatorio de la craneotomía por miedo al desarrollo de una hemorragia intracerebral. En un ensayo clínico reciente no consiguieron reducir el dolor ni el consumo de opiáceos en las primeras 24 horas, aunque no se registraron complicaciones relacionadas con el sangrado<sup>36</sup>. No obstante, como la aparición de hematoma cerebral intracraneal tras un procedimiento neuroquirúrgico ocurre durante las primeras 6 horas en el 90% de los casos, algunos autores desaconsejan el uso de AINE durante este

periodo, llevando a la búsqueda de otras alternativas como los ICOX-2<sup>30</sup>.

c) Inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa II. Dentro de las posibles alternativas no opiáceas a los AINE, fármacos como el parecoxib se han estudiado en grupos pequeños, sin que se haya llegado a establecer su utilidad. La diferencia frente a placebo parece mínima<sup>29</sup>. El incremento del riesgo de trombosis y eventos cardiovasculares, sumado al escaso efecto de estos fármacos en la reducción del consumo de opiáceos o en la incidencias de efectos secundarios a estos, han disminuido el entusiasmo por su uso como opción analgésica<sup>17,29</sup>.

d) Metamizol. Aunque el metamizol se encuentra dentro del grupo de los AINE, ya que también inhibe la COX-1 y COX-2, a diferencia del resto de los AINE este produce su efecto sobre todo a nivel central. Eso hace que los efectos secundarios debido a la inhibición del ICOX-1 a nivel periférico, como el sangrado y fallo renal, sea menor que con los otros AINE. Además, probablemente, el mayor mecanismo analgésico del metamizol no sea por ser un potente inhibidor de la COX, sino por la activación de la vía óxido nítrico-GMP cíclico-canales de potasio, que produce desensibilización de los nociceptores.

El metamizol es una buena opción analgésica dentro del tratamiento del dolor poscraneotomía. Sin embargo, su uso está restringido a algunos países como España, Portugal, Bulgaria, India, Turquía y países latinos. La razón de su baja prescripción en otros países como Gran Bretaña, Estados Unidos y los Países Nórdicos es el riesgo de agranulocitosis en esta población. De hecho, en octubre de 2018, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomendó evitar el uso del metamizol en pacientes extranjeros por este efecto secundario, aunque recuerda que en la población española es un fármaco seguro. Posiblemente, debido a este temor, existen muy pocos ensayos clínicos aleatorizados sobre el empleo de metamizol en el postoperatorio de la craneotomía, con resultados inconcluyentes<sup>36</sup>.

### Antagonistas de los receptores NMDA (ácido N-metil-D-aspártico)

La ketamina es un fármaco analgésico con propiedades agonistas sobre los receptores NMDA, modulando el dolor a nivel espinal y en la sensibilización de nociceptores, lo que se traduce en una reducción del dolor postoperatorio y los requerimientos opiáceos<sup>17</sup>. Sin embargo, su uso en neurocirugía se ha cuestionado no solamente por el incremento del flujo sanguíneo cerebral y aumento de la presión intracraneal, sino también por las alteraciones cognitivas, las experiencias negativas y las alteraciones visuales (visión borrosa y mareos) que produce y que podrían alterar la valoración neurológica postoperatoria<sup>37</sup>.

A pesar de que tradicionalmente se pensaba que la ketamina aumentaba la presión intracraneal pudiendo este tener efectos negativos sobre la hemodinámica cerebral, recientes estudios muestran que incluso puede mejorar la perfusión cerebral<sup>29</sup>. No obstante, a día de hoy, no parece justificado emplear ketamina como analgésico en neurocirugía por sus controversias y por la disponibilidad de otros fármacos analgésicos sin efectos sobre la perfusión

cerebral. Se ha usado como coadyuvante a dosis subanestésicas durante intervenciones de cirugía espinal para reducir la cantidad de opiáceos intraoperatorios y la intensidad del dolor postoperatorio<sup>38</sup>.

### Gabapentinoides

Este grupo de fármacos ha demostrado reducir el consumo de morfínicos en el dolor agudo postoperatorio. A pesar de que la experiencia en el paciente neuroquirúrgico ha sido escasa, nuevas publicaciones muestran resultados alentadores<sup>9,39</sup>. Türe et al.<sup>40</sup> aleatorizaron a 80 pacientes programados para craneotomía supratentorial en los que valoraban el efecto analgésico de la gabapentina administrada como profilaxis de convulsiones. Se dividieron en 2 grupos a los que se pautaba gabapentina 1.200 mg o fenitoína 300 mg durante 7 días antes de la operación. La administración de gabapentina redujo las puntuaciones de dolor, el consumo de opiáceos y las náuseas y vómitos durante el postoperatorio. Sin embargo, su aplicación se asoció a un retraso de la extubación traqueal y aumento de la sedación postoperatoria. Debemos señalar que la gabapentina se administró a dosis elevadas (1.200 mg al día) para que tuviera un efecto antiepiléptico, pudiendo generar excesiva sedación en pacientes ya vulnerables, como lo son los neuroquirúrgicos. En un estudio controlado, aleatorizado y doble ciego realizado en 88 pacientes sometidos a craneotomía electiva para la resección de tumores cerebrales, se valoró la eficacia preoperatoria de pregabalina como analgésico y ansiolítico frente a placebo<sup>41</sup>. La administración de 150 mg la noche previa a la cirugía, 90 minutos antes de la intervención y 2 veces al día durante los 3 primeros días postoperatorios, provocó una disminución de la ansiedad preoperatoria, una mejor calidad del sueño y una reducción en la valoración analgésica durante las 24 horas postoperatorias y en el uso de analgésicos durante la hospitalización. Su efecto se extiende incluso hasta los 30 días postoperatorios, sin incrementar los efectos secundarios.

### Dexmedetomidina

Aparte de su indicación como sedación en cuidados intensivos, actualmente está ya aprobado en Europa su uso intraoperatorio. No obstante, en este ámbito, su empleo se circunscribe a pacientes no intubados para conseguir una sedación consciente durante procedimientos diagnósticos o terapéuticos. Presenta efectos sedantes, ansiolíticos y analgésicos sin producir depresión respiratoria, convirtiéndolo en un fármaco ventajoso en procedimientos neuroquirúrgicos en los que se precisa una sedación consciente, como la craneotomía en el paciente despierto, o la estimulación cerebral profunda.

A pesar de que su empleo como coadyuvante durante una anestesia general no está incluido en ficha técnica, son numerosos los ensayos clínicos que están enfatizando el rol actual de la dexmedetomidina durante una craneotomía como alternativa prometedora en la analgesia postoperatoria<sup>9</sup>. Su uso intraoperatorio es capaz de ahorrar opiáceos incluso durante las primeras 24 horas tras una craneotomía, ofreciendo una mejor analgesia postoperatoria. En concreto, en comparación con placebo, la infusión

intraoperatoria de dexmedetomidina ha demostrado disminuir el consumo de opiáceos durante las primeras horas postoperatorias<sup>42</sup> e incluso también durante el primer día postoperatorio<sup>43</sup>. Por otro lado, en comparación con la administración de remifentanilo durante los primeros 90 minutos tras la craneotomía, la dexmedetomidina provee mejor valoración analgésica, disminuyendo el consumo de opiáceos y la incidencia de náuseas y vómitos<sup>44</sup>.

En una reciente revisión sistemática también se concluye que la dexmedetomidina reduce el dolor postoperatorio, el consumo intraoperatorio de opiáceos e hipnóticos, la aparición de náuseas y vómitos postoperatorios y el tiempo hasta la extubación. Así mismo, también se asocia con un mejor control hemodinámico intraoperatorio, sin incrementar la incidencia de hipotensión y bradicardia<sup>45</sup>.

La tendencia, cada vez más explorada en otros ámbitos, de la anestesia libre de opiáceos (*Opioid Free Anesthesia*) todavía no ha penetrado de manera generalizada en la anestesia para craneotomías. No obstante, la combinación intraoperatoria de fármacos como dexmedetomidina, esmolol, magnesio, lidocaína, ketamina, etc. será tenida en cuenta en futuros regímenes farmacológicos en neurocirugía. De hecho, la perfusión de lidocaína a 2 mg/kg/h durante la craneotomía supratentorial ha demostrado mejorar la analgesia postoperatoria<sup>29</sup>. También la dexametasona puede desempeñar un papel importante en la analgesia postoperatoria, además de ser beneficiosa como profilaxis de náuseas y vómitos postoperatorios y como medida anti-edema cerebral<sup>29</sup>.

### Otras opciones analgésicas no farmacológicas

La acupuntura es una técnica milenaria empleada por su efecto analgésico, aunque no está extendida en nuestro entorno y está avalada por escasa documentación basada en la evidencia científica. Desde hace muchos años se ha tratado de establecer cuál es el mecanismo por el que reduce el dolor, existiendo numerosas teorías. En el dolor tras craneotomía también se ha empleado con resultados alentadores. An et al.<sup>46</sup> realizaron un ensayo clínico aleatorizado en 88 pacientes sometidos a craneotomía supratentorial, en el que compararon la electroacupuntura en varios puntos homolaterales a la craneotomía con la ausencia de tratamiento. El grupo que recibió acupuntura mostró una reducción significativa del dolor a las 6 horas poscraneotomía y un menor consumo de analgésicos. En otro ensayo clínico se aleatorizaron 92 pacientes para recibir electroacupuntura transcutánea en múltiples puntos frente a la acupuntura simulada 30 minutos antes de la inducción anestésica<sup>47</sup>. Este estudio demostró que la electro-acupuntura provocaba un alivio analgésico significativo durante el primer día postoperatorio, reduciendo los requerimientos de opiáceos, sin asociarse efectos secundarios.

Por otro lado, la acupuntura en pacientes con craneotomía también presenta otros beneficios aparte de la analgesia. En una revisión sistemática se objetivó que la práctica de esta técnica en estos pacientes es capaz de reducir la necesidad intraoperatoria de anestésicos volátiles y la aparición de náuseas y vómitos postoperatorios<sup>48</sup>.

## Conclusiones

En el tratamiento del dolor agudo poscraneotomía no hay una fórmula mágica, pero la estrategia de la analgesia multimodal debería ser la primera opción, intentando minimizar el uso de los opiáceos. Podemos reducir su consumo con la administración de AINE, paracetamol o metamizol, y por supuesto con la realización de un bloqueo nervioso del cuero cabelludo previo al inicio o al final de la cirugía. No obstante, hoy en día no debemos olvidar que están surgiendo otras opciones con resultados alentadores como la administración preoperatoria de gabapentinoides, la dexmedetomidina intraoperatoria o, quizás, la acupuntura. Futuros estudios deberían evaluar si las diferentes estrategias no solo conseguirán reducir el dolor, sino también prevenirlo y disminuir las complicaciones postoperatorias, facilitando una recuperación y un alta hospitalaria más precoces.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Flexman AM, Ng JL, Gelb AW. Acute and chronic pain following craniotomy. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010;23:551-7.
- De Benedittis G, Lorenzetti A, Migliore M, Spagnoli D, Tiberio F, Villani RM. Postoperative pain in neurosurgery: A pilot study in brain surgery. *Neurosurgery.* 1996;38:466-9.
- Vadivelu N, Kai AM, Tran D, Kodumudi G, Legler A, Ayrian E. Options for perioperative pain management in neurosurgery. *J Pain Res.* 2016;9:37-47.
- Mordhorst C, Latz B, Kerz T, Wisser G, Schmidt A, Schneider A, et al. Prospective assessment of postoperative pain after craniotomy. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2010;22:202-6.
- Magni G, La Rosa I, Gimignani S, Melillo G, Imperiale C, Rosa G. Early postoperative complications after intracranial surgery: Comparison between total intravenous and balanced anesthesia. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2007;19:229-34.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia.* 2013;33:629-808.
- Hansen MS, Brennum J, Moltke FB, Dahl JB. Pain treatment after craniotomy: Where is the (procedure-specific) evidence? A qualitative systematic review. *Eur J Anaesthesiol.* 2011;28:821-9.
- Nemergut EC, Durieux ME, Missaghi NB, Himmelseher S. Pain management after craniotomy. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2007;21:557-73.
- Tsaousi GG, Logan SW, Bilotta F. Postoperative pain control following craniotomy: A systematic review of recent clinical literature. *Pain Pract.* 2017;17:968-81.
- Valero R, Carrero E, Fábregas N, Iturri F, Saiz-Sapena N, Valencia L, et al. National survey on postoperative care and treatment circuits in neurosurgery. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2017;64:441-52.
- Kotak D, Cheserem B, Solth A. A survey of post-craniotomy analgesia in British neurosurgical centres: time for perceptions and prescribing to change? *Br J Neurosurg.* 2009;23:538-42.
- Suraseranivongse S, Yuvapoositanont P, Srisakrapikoop P, Pommul R, Phaka W, Itthimathin P. A comparison of pain scales in patients with disorders of consciousness following craniotomy. *J Med Assoc Thai.* 2015;98:684-92.
- Vink P, Lucas C, Maaskant JM, van Erp WS, Lindeboom R, Vermeulen H. Clinimetric properties of the Nociception Coma Scale (-Revised): A systematic review. *Eur J Pain.* 2017;21:1463-74.
- Rocha-Filho PA. Post-craniotomy headache: A clinical view with a focus on the persistent form. *Headache.* 2015;55:733-8.
- Thibault M, Girard F, Moudjian R, Chouinard P, Boudreault D, Ruel M. Craniotomy site influences postoperative pain following neurosurgical procedures: A retrospective study. *Can J Anaesth.* 2007;54:544-8.
- Grodofsky S. Chronic pain in neurosurgery. *Anesthesiol Clin.* 2016;34:479-95.
- Lutman B, Bloom J, Nussenblatt B, Romo V. A contemporary perspective on the management of post-craniotomy headache and pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2018;22:69.
- Geze S, Yilmaz AA, Tuzuner F. The effect of scalp block and local infiltration on the haemodynamic and stress response to skull-pin placement for craniotomy. *Eur J Anaesthesiol.* 2009;26:298-303.
- Batoz H, Verdonck O, Pellerin C, Roux G, Maurette P. The analgesic properties of scalp infiltrations with ropivacaine after intracranial tumoral resection. *Anesth Analg.* 2009;109:240-4.
- Guilfoyle MR, Helmy A, Duane D, Hutchinson PJ. Regional scalp block for postcraniotomy analgesia: A systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg.* 2013;116:1093-102.
- Akhigbe T, Zolnourian A. Use of regional scalp block for pain management after craniotomy: Review of literature and critical appraisal of evidence. *J Clin Neurosci.* 2017;45:44-7.
- Akcil EF, Dilmen OK, Vehid H, Ibisoglu LS, Tunali Y. Which one is more effective for analgesia in infratentorial craniotomy? The scalp block or local anesthetic infiltration. *Clin Neurol Neurosurg.* 2017;154:98-103.
- Hamilton TW, Athanassoglou V, Mellon S, Strickland LH, Trivella M, Murray D, et al. Liposomal bupivacaine infiltration at the surgical site for the management of postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2:CD011419.
- Morad AH, Winters BD, Yaster M, Stevens RD, White ED, Thompson RE, et al. Efficacy of intravenous patient-controlled analgesia after supratentorial intracranial surgery: A prospective randomized controlled trial. *Clinical article. J Neurosurg.* 2009;111:343-50.
- Morad A, Winters B, Stevens R, White E, Weingart J, Yaster M, et al. The efficacy of intravenous patient-controlled analgesia after intracranial surgery of the posterior fossa: A prospective, randomized controlled trial. *Anesth Analg.* 2012;114:416-23.
- Sudheer PS, Logan SW, Terblanche C, Ateleanu B, Hall JE. Comparison of the analgesic efficacy and respiratory effects of morphine, tramadol and codeine after craniotomy. *Anaesthesia.* 2007;62:555-60.
- Rahimi SY, Alleyne CH, Vernier E, Witcher MR, Vender JR. Postoperative pain management with tramadol after craniotomy: Evaluation and cost analysis. *J Neurosurg.* 2010;112:268-72.
- Haldar R, Kaushal A, Gupta D, Srivastava S, Singh PK. Pain following craniotomy: Reassessment of the available options. *Biomed Res Int.* 2015;2015:509164.
- Vacas S, Van de Wiele B. Designing a pain management protocol for craniotomy: A narrative review and consideration of promising practices. *Surg Neurol Int.* 2017;8:291.
- Molnár L, Simon É, Nemes R, Fülesdi B, Molnár C. Postcraniotomy headache. *J Anesth.* 2014;28:102-11.
- Remy C, Marret E, Bonnet F. Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth.* 2005;94:505-13.
- Greenberg S, Murphy GS, Avram MJ, Shear T, Benson J, Parikh KN, et al. Postoperative intravenous acetaminophen for craniotomy patients: A randomized controlled trial. *World Neurosurg.* 2018;109:e554-62.



33. Artime CA, Aijazi H, Zhang H, Syed T, Cai C, Gumbert SD, et al. Scheduled intravenous acetaminophen improves patient satisfaction with postcraniotomy pain management: A prospective, randomized, placebo-controlled double-blind study. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2018;30:231–6.
34. Yadav G, Choupoo S, Das SK, Das SK, Behera SS, Khuba S, et al. Evaluating the role of flupirtine for postcraniotomy pain and compare it with diclofenac sodium: A prospective, randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2014;26:32–6.
35. Molnár C, Simon É, Kazup Á, Gál J, Molnár L, Novák L, et al. A single preoperative dose of diclofenac reduces the intensity of acute postcraniotomy headache and decreases analgesic requirements over five postoperative days in adults: A single center, randomized, blinded trial. *J Neurol Sci.* 2015;353:70–3.
36. Dilmen OK, Akcil EF, Tunalı Y, Karabulut ES, Bahar M, Altindas F, et al. Postoperative analgesia for supratentorial craniotomy. *Clin Neurol Neurosurg.* 2016;146:90–5.
37. Hagan KB, Bhavsar S, Raza SM, Arnold BA, Arunkumar R, et al. Enhanced recovery after surgery for oncological craniotomies. *J Clin Neurosci.* 2016;24:10–6.
38. Mitra RP, Rath H, Bithal GP, Khandelwal PKA. A comparative study between intraoperative low-dose ketamine and dexmedetomidine, as an anaesthetic adjuvant in lumbar spine instrumentation surgery for the post-operative analgesic requirement. *Neuroanaesthesiol Crit Care.* 2017;4:91–8.
39. Gruenbaum SE, Meng L, Bilotta F. Recent trends in the anesthetic management of craniotomy for supratentorial tumor resection. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016;29:552–7.
40. Türe H, Sayin M, Karlikaya G, Bingol CA, Aykac B, Türe U. The analgesic effect of gabapentin as a prophylactic anticonvulsant drug on postcraniotomy pain: A prospective randomized study. *Anesth Analg.* 2009;109:1625–31.
41. Shimony N, Amit U, Minz B, Grossman R, Dany MA, Gonen L, et al. Perioperative pregabalin for reducing pain, analgesic consumption, and anxiety and enhancing sleep quality in elective neurosurgical patients: A prospective, randomized, double-blind, and controlled clinical study. *J Neurosurg.* 2016;125:1513–22.
42. Peng K, Jin XH, Liu SL, Ji FH. Effect of intraoperative dexmedetomidine on post-craniotomy pain. *Clin Ther.* 2015;37:1114–21.
43. Song J, Ji Q, Sun Q, Gao T, Liu K, Li L. The opioid-sparing effect of intraoperative dexmedetomidine infusion after craniotomy. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2016;28:14–20.
44. Rajan S, Hutcherson MT, Sessler DI, Kurz A, Yang D, Ghobrial M, et al. The effects of dexmedetomidine and remifentanyl on hemodynamic stability and analgesic requirement after craniotomy: A randomized controlled trial. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2016;28:282–90.
45. Wang L, Shen J, Ge L, Arango MF, Tang X, Moodie J, et al. Dexmedetomidine for craniotomy under general anesthesia: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Anesth.* 2019;54:114–25.
46. An LX, Chen X, Ren XJ, Wu HF. Electro-acupuncture decreases postoperative pain and improves recovery in patients undergoing a supratentorial craniotomy. *Am J Chin Med.* 2014;42:1099–109.
47. Liu X, Li S, Wang B, An L, Ren X, Wu H. Intraoperative and postoperative anaesthetic and analgesic effect of multipoint transcutaneous electrical acupuncture stimulation combined with sufentanil anaesthesia in patients undergoing supratentorial craniotomy. *Acupunct Med.* 2015;33:270–6.
48. Asmussen S, Maybauer DM, Chen JD, Fraser JF, Toon MH, Przkora R, et al. Effects of acupuncture in anesthesia for craniotomy: A meta-analysis. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2017;29:219–27.
49. Schnakers C, Chatelle C, Vanhaudenhuyse A, Majerus S, Ledoux D, Boly M, et al. The Nociception Coma Scale: A new tool to assess nociception in disorders of consciousness. *Pain.* 2010;148:215–9.