

**EMPLEO DEL ELECTROENCEFALOGRAMA  
COMO MEDIDA DEL NIVEL DE  
PROFUNDIDAD DEL EFECTO DE LOS  
ANESTESICOS**

**Pedro-Luis Gambús Cerrillo**

**Departamento de Cirugía y Especialidades  
Quirúrgicas  
(Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del  
Dolor)**

**División de Ciencias de la Salud  
Universidad de Barcelona**

**Director: Prof. Dra. Carmen Gomar Sancho  
Tutor: Prof. Dr. Miguel Angel Nalda Felipe**

**Barcelona, Junio de 2002**

# Indice

1	Agradecimientos.....	4
2	Introducción.....	8
2.1	El electroencefalograma en Anestesiología-Reanimación .....	9
2.2	Influencia de variables fisiopatológicas y farmacológicas en el trazado del EEG .....	11
2.2.1	Cambios inducidos por alteraciones fisiopatológicas .....	11
2.2.2	Cambios inducidos por fármacos anestésicos .....	13
2.3	Procesado de la señal electroencefalográfica .....	15
2.3.1	Recogida y almacenamiento de la señal.....	15
2.3.1.1	EEG: cuantificación y parámetros.....	17
2.3.2	Métodos de análisis de la señal .....	18
2.3.2.1	Análisis en el dominio temporal.....	18
2.3.2.1.1	Tasa de supresión.....	20
2.3.2.2	Análisis en el dominio de la frecuencia .....	20
2.3.2.2.1	Análisis espectral .....	20
2.3.2.2.2	Análisis biespectral: Indice Biespectral .....	25
2.3.3	Electroencefalograma y profundidad anestésica .....	27
2.3.3.1	Estado anestésico y sus componentes .....	27
2.3.3.2	Prevención del despertar o recuerdo intraoperatorio.....	29
2.3.3.3	El Indice Biespectral y la dosificación racional de los hipnóticos .....	30
3	Hipótesis y objetivos del trabajo .....	32
3.1	Premisas iniciales .....	33
3.2	Hipótesis de trabajo .....	33
3.3	Objetivos.....	34
4	Material y Métodos.....	35
4.1	Descripción general .....	36
4.2	Análisis de la señal electroencefalográfica.....	38
4.2.1	Recogida de la señal electroencefalográfica .....	38
4.3	Redigitalización de la señal electroencefalográfica.....	39
4.3.1	Análisis espectral: Límite Espectral.....	39
4.3.2	Análisis espectral: parámetro canónico univariante de opiáceos (PCUopi).....	41
4.3.3	Análisis biespectral: obtención del Indice Biespectral linear (L-Bis).....	43
4.4	Modelos farmacocinético y farmacodinámico.....	47
4.5	Regresión no linear .....	49
4.6	Análisis farmacodinámico: empleo de simulaciones.....	51

5	Resultados.....	54
5.1	Análisis de la relación señal a ruido ( $R^2$ ).....	55
5.1.1	Opiáceos.....	55
5.1.1.1	Características del trazado EEG no procesado comunes a todos los opiáceos .....	55
5.1.1.2	Análisis de la relación señal a ruido ( $R^2$ ) en los opiáceos.....	56
5.1.2	Propofol.....	60
5.1.2.1	Características del trazado EEG no procesado en el caso del propofol	61
5.1.2.2	Análisis de la relación señal a ruido ( $R^2$ ) en el caso del propofol.....	61
5.2	Análisis farmacodinámico .....	63
5.2.1	Opiáceos.....	63
5.2.2	Propofol.....	64
5.3	Simulaciones.....	66
5.3.1	Opiáceos.....	66
5.3.1.1	Inicio del efecto: bolus e infusión continua .....	66
5.3.1.2	Desaparición del efecto tras bolus.....	67
5.3.1.3	Desaparición del efecto tras infusión continua: gráficas de tiempo de decremento .....	67
5.3.2	Propofol.....	68
5.3.2.1	Inicio del efecto: bolus e infusión continua .....	68
5.3.2.2	Desaparición del efecto tras bolus.....	69
5.3.2.3	Desaparición del efecto tras infusión continua: gráficas de tiempo de decremento .....	69
6	Discusión .....	71
6.1	PCUopi y LE95% como medidas del efecto en el EEG de los opiáceos.....	72
6.2	Análisis farmacodinámico de los opiáceos.....	73
6.3	PCUopi y L-Bis como medidas del efecto en el EEG de propofol.....	75
6.4	Análisis farmacodinámico del propofol.....	76
6.5	Aplicación clínica: empleo de simulaciones.....	77
6.6	Perspectivas de futuro en el empleo del EEG en anestesiología .....	81
6.6.1	Otras aplicaciones de CCS al análisis del EEG.....	82
6.6.2	Indicaciones de uso del PCUopi.....	83
6.6.3	Indice Biespectral como medida del efecto de los anestésicos .....	83
6.7	Desarrollo de otros sistemas de cuantificación de la hipnosis.....	85
7	Conclusiones.....	88
8	Apéndice: Correlación Canónica Semilinear.....	90
9	Referencias bibliográficas .....	96

# **1 Agradecimientos**

## *Agradecimientos*

---

A Mónica, Guillermo Bárbara y Adriana, esta Tesis Doctoral es también suya por todas las horas que me han cedido sin pedir nada a cambio. No les ha importado acompañarme allá donde he creído que pudiera estar la oportunidad de incrementar mis conocimientos. Por tanto cualquier mejora que pueda aparecer en mi trayectoria como anestesiólogo o como investigador biomédico va a ser siempre suya en gran medida.

A mis padres y hermanas por su cariño, confianza y estímulo porque siempre han creído en mis posibilidades y me han ayudado cuando lo he necesitado. Al resto de mi familia donde siempre he encontrado soporte y entusiasmo. A mis amigos, por todo su apoyo incondicional ilusionado y optimista a través de los años. Especialmente a José M<sup>a</sup> Armengol, Jorge Barbat, Nacho Maella y Pedro Ysern.

A la Profesora Carmen Gomar impulsora de esta tesis doctoral. Gracias a su perseverancia para hacerme ver la importancia de subir este escalón en mi formación académica, he podido culminarlo. Su enfoque ha contribuido a hacer más accesible a cualquier anestesiólogo un tema tan específico.

Al Profesor Miguel Angel Nalda cuyo consejo sincero y desinteresado, me ha acompañado siempre desde que decidí dirigir mis pasos profesionales hacia la Anestesiología. Me ha guiado también durante mis años de formación como Residente, durante mi estancia como investigador en la Universidad Stanford y lo sigue haciendo en la actualidad.

A la Profesora Neus Fabregas auténtica mentora de lo que haya podido dar de sí mi trayectoria profesional. De ella he recibido no sólo estímulo y orientación sino, más importante aún, su ejemplo que me ha hecho aprender el valor de la constancia, el empeño personal y el afán de superación en el trabajo, como medios para avanzar profesionalmente.

Al Profesor Steve Shafer, mi mentor durante mis años de "fellow" en la Universidad de Stanford. Al profesor Donald Stanski Profesor y Chairman del Departamento de Anestesia de dicha Universidad. Pusieron a mi disposición los recursos y conocimientos necesarios para entender las relaciones farmacológicas y los principios de la dosificación racional de fármacos. Me dieron la oportunidad de colaborar en proyectos de investigación innovadores que han contribuido a sentar las bases de la práctica anestésica moderna. Y por encima de todo, me permitieron conocer y trabajar estrechamente con compañeros excepcionales como C. F. Minto, T. W. Schnider, y R. Wada. A todos ellos y más especialmente a Keith M Gregg, por su paciencia, apoyo y enseñanzas de los aspectos estadísticos y metodológicos, quiero agradecerles el que sin su ayuda probablemente esta tesis no habría podido llevarse a cabo.

A los que me brindaron su apoyo cuando volví de mi estancia en Stanford, especialmente a los Doctores A. Villalonga, y J.M. Villar Landeira y al Profesor Sergio Erill de la Fundación Dr Esteve. A mis compañeros en otros hospitales Dres A Faura, JM Campos, A López por su confianza y su apoyo. A los anestesiólogos de todos los hospitales donde he trabajado, sobre todo mis compañeros de residencia en el Hospital de Granollers, hasta el Hospital CLINIC donde trabajo actualmente, pasando por el Hospital de Sant Pau, Hospital del Mar, Hospital de Viladecans, CSU de Bellvitge, Hospital Casa Maternitat y Hospital de Barcelona.

Al Dr Luis Pérez Jurado, profesor de Genética Humana de la Universidad Pompeu Fabra en Barcelona, Por su amistad, su insistencia para que finalice la Tesis Doctoral y también por el ejemplo de tenacidad y perseverancia para conseguir hacer realidad un proyecto de investigación biomédica cuya filosofía compartimos.

Al Profesor Iñaki Trocóniz, con quien comparto amistad e interés por la investigación en Farmacología Clínica. Por todo el tiempo que ha dedicado a enseñarme y

## *Agradecimientos*

---

por todas las horas que hemos compartido analizando en colaboración los datos de proyectos conjuntos.

Finalmente a todos aquéllos que a lo largo de los años han dedicado su tiempo y han tenido paciencia para enseñarme algo.



## **2 Introducción**



### 2.1 El electroencefalograma en Anestesiología-Reanimación

El electroencefalograma (EEG) es el registro de la actividad eléctrica de las neuronas que componen la capa superficial o capa de células piramidales del córtex cerebral. Esta actividad eléctrica se genera por el intercambio iónico entre el citoplasma y el medio extracelular en las neuronas que constituyen esa zona del sistema nervioso central. Representa los potenciales eléctricos postsinápticos sincronizados, en las dendritas que están orientadas en la misma dirección, perpendicular a la superficie cortical(1). El voltaje producido debe atravesar las meninges y el líquido cefalorraquídeo, la calota craneal, tejido celular subcutáneo y piel hasta llegar a los electrodos metálicos que captan la señal. Desde allí se filtra, amplifica y recoge para su análisis, en tiempo real o *a posteriori*.

La señal tiene una amplitud entre 0 y 100  $\mu\text{V}$ , del orden de 100 veces menor que la recogida en el electrocardiograma. Se caracteriza por la presencia de trenes de ondas con diferentes frecuencia, fase y amplitud. La señal puede recogerse de diferentes zonas del córtex según la disposición de los electrodos. Tradicionalmente las ondas se clasifican según las frecuencias que predominan, agrupándose éstas de acuerdo a lo descrito en la tabla I.1 es decir, ondas beta ( $\beta$ ) 13-30 Hz, ondas alfa ( $\alpha$ ) 8-13 Hz, ondas theta ( $\theta$ ) 4-7 Hz y ondas delta ( $\delta$ ) 0.5 a 4 Hz. En un sujeto sano en reposo con los ojos cerrados predomina las ondas de frecuencia  $\alpha$ . Existen alteraciones genéticas que se manifiestan con ausencia de ondas en alguna banda determinada(2).

**Tabla I.1.** Bandas del espectro de frecuencias del EEG

Nombre	Frecuencias (Hz)
$\beta$	13-30
$\alpha$	8-13
$\theta$	4-7
$\delta$	< 4

Algunos autores consideran una banda independiente, banda gamma ( $\gamma$ ), a la que va desde 40 a 60 Hz (3)

La primera descripción del EEG como registro de la actividad eléctrica cortical fue realizada por Richard Caton en 1875 en animales(4). En 1929 Berger empieza a usarlo de forma regular publicando sus resultados en los que describe el efecto electroencefalográfico de fármacos como la escopolamina, cocaína, morfina y derivados barbitúricos(5). A partir de entonces empieza a emplearse como herramienta diagnóstica de trastornos neurológicos y a finales de los años treinta aparecen las primeras publicaciones relacionando el efecto de los agentes anestésicos con cambios en el trazado electroencefalográfico(6). Otros autores dedicaron trabajos al estudio de los efectos de fármacos anestésicos sobre señales neurofisiológicas(7). Uno de los puntos culminantes de sus aplicaciones clínicas en anestesiología es la descripción, por Bickford y Faulconer, en 1950 de una serie de intervenciones quirúrgicas en las que se empleó un sistema de control automático de la administración intravenosa continua de barbitúricos, empleando el EEG como sistema de cuantificación y ajuste del efecto(8). El desarrollo tecnológico posterior ha permitido extender el uso de esta herramienta diagnóstica y en los últimos años el incremento de la presencia de microprocesadores en los sistemas de monitorización así como del empleo de ordenadores en biomedicina ha permitido adaptar

las complejas tareas de análisis y cálculo de forma que los computadores se encarguen de ellas.

Siempre se ha considerado al EEG como una técnica compleja, difícil de aplicar, sensible a artefactos y cuyo montaje requiere bastante tiempo. Para el anestesiólogo habría que añadir la dificultad añadida en interpretar la información que proporciona en el paciente anestesiado de forma que resulte útil y rápidamente accesible. Los sistemas de interpretación empleados en neurofisiología se basan en la detección visual y cualitativa de cambios en el trazado en las diferentes áreas topográficas de registro. Para ello se requiere una gran experiencia derivada de la observación de múltiples trazados.

En Anestesiología y Reanimación hay varios aspectos en los cuales la monitorización del EEG puede tener un papel importante: cambios del trazado respecto al registro basal o del trazado en lado contralateral durante intervenciones de cirugía vascular(9),(10), detección precoz de la posibilidad de déficits neurológicos tras circulación extracorpórea, detección de hipoxia o situaciones de isquemia(11), o bien medición del efecto farmacológico de los anestésicos para controlar el nivel de la profundidad del estado anestésico o para controlar el efecto de fármacos empleados con un fin determinado como en el coma barbitúrico, en el que se administra tiopental hasta que llegue a inducir cierto grado de supresión en las ondas del EEG(12). La tabla I.2 presenta un resumen de las posibles indicaciones que podría tener el EEG en anestesia:

**Tabla I.2.** Posibles indicaciones del EEG en Anestesia

---

<i>Estado del córtex en cirugía vascular</i>	detección precoz de isquemia
<i>Detección déficits neurológicos durante circulación extracorpórea</i>	
<i>Control del efecto farmacológico</i>	hipnosis, sedación, despertar intraoperatorio efecto de los opiáceos
<i>Paciente crítico</i>	control del coma barbitúrico control del nivel de sedación diagnóstico de muerte cerebral pronóstico pacientes neurotraumáticos

---

En la figura I.1 podemos comprobar los cambios inducidos por dos tipos de fármacos de efectos diferentes, el opiáceo remifentanilo y el hipnótico propofol, en el trazado EEG. En el registro de un sujeto basal en reposo predominan las ondas de frecuencias elevadas con escasa amplitud, es el llamado ritmo  $\alpha$ , debido a que son éstas las ondas predominantes. La frecuencia de las ondas  $\alpha$  oscila entre 8 y 13 Hz.

El remifentanilo, como el resto de opiáceos agonistas del receptor  $\mu$ , induce un enlentecimiento progresivo de las ondas creando un predominio de baja frecuencia y elevada amplitud, pasando gradualmente del predominio del ritmo  $\alpha$  a la aparición de ondas  $\delta$ . La frecuencia de las ondas  $\delta$  oscila entre 0 y 4 Hz. El propofol, como otros

hipnóticos, inicialmente produce un predominio transitorio de la actividad en las frecuencias altas especialmente en las frecuencias  $\beta$ , que corresponden a la banda entre 13 y 30 Hz, pasando progresivamente a enlentecimiento,  $\alpha$ , luego  $\theta$  que corresponde entre 4 y 7 Hz, seguida de ondas  $\delta$ , para llegar a una situación de alternancia entre salvas de actividad rápida y fases más o menos prolongadas de silencio eléctrico (ausencia total de ondas), como podemos comprobar en el trazado inferior de la figura I.1.

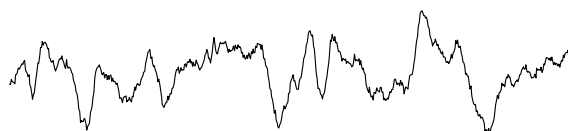
Sloan et al resumen de forma clara el comportamiento de los diversos agentes anestésicos sobre el electroencefalograma, afirmando que la mayoría de fármacos anestésicos inducen una fase excitatoria inicial que se caracteriza por la desincronización probablemente reflejo de la pérdida de la función inhibitoria a nivel sináptico. A medida que va sincronizándose el patrón de las ondas del EEG aumenta también la amplitud de dichas ondas, con especial predominio en la banda  $\alpha$ . Aumentos en las dosis irán provocando un enlentecimiento progresivo hasta que en el trazado del EEG empiezan a aparecer fenómenos de salvas-supresión y finalmente silencio eléctrico(13).

**Figura I. 1: Trazado electroencefalográfico no procesado.** El trazo superior corresponde a un sujeto en reposo (predominio de actividad  $\beta$ , ondas de escasa amplitud y frecuencia elevada). El trazo medio al de un sujeto bajo efecto de remifentanilo a dosis que producen efecto máximo (aparición de ondas  $\delta$  de baja frecuencia y amplitud elevada). Trazo inferior: sujeto que ha recibido una infusión continua de propofol (alternancia de fases de isoelectricidad con segmentos de ondas de alta frecuencia y escasa amplitud, patrón en salvas-supresión).

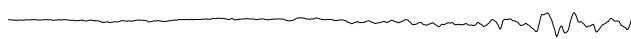
# Basal



# Opiáceo



# Propofol



Aunque la figura I.1 muestra los cambios que inducen fármacos, existen otras situaciones fisiológicas o patológicas que pueden alterar de forma evidente el trazado del EEG y, en consecuencia, podrían cambiar los valores de los parámetros extraídos tras procesar el EEG.

## 2.2 Influencia de variables fisiopatológicas y farmacológicas en el trazado del EEG

### 2.2.1 Cambios inducidos por alteraciones fisiopatológicas

Como se ha comentado en la sección anterior, el trazado del EEG refleja los cambios en la actividad eléctrica que se producen en las neuronas corticales. Estas células

y sus mecanismos funcionales están sujetos a la influencia de diversas situaciones tanto fisiológicas como fisiopatológicas, al igual que sucede con cualquier grupo celular. A continuación se resumen los cambios que aparecen reflejados en el trazado no procesado del EEG como consecuencia de alguna de dichas situaciones.

Los cambios que conlleva la evolución del organismo humano se reflejan en el EEG. El trazado cambia desde la niñez en donde se da un relativo predominio de la actividad en las frecuencias bajas en los neonatos(14),(15), hacia la madurez, con predominio en frecuencias rápidas alrededor de los 30-40 años hasta alcanzar la senectud. En los pacientes de edad avanzada los cambios más representativos en el trazado del EEG serían una disminución en la capacidad de activar en las frecuencias altas, disminución global de la amplitud o voltaje del trazado EEG a expensas sobre todo de las frecuencias elevadas, así como disminución de la frecuencia media del espectro del EEG(16).

Las alteraciones en la volemia ocasionados por ejemplo, por hemorragias bruscas producidas durante la intervención quirúrgica, las alteraciones del ritmo cardíaco como por ejemplo la aparición de extrasistolia ventricular, pueden alterar el trazado electroencefalográfico manifestándose en forma de segmentos más o menos prolongados de isoelectricidad(16).

Los cambios en la temperatura pueden alterar el funcionalismo del sistema nervioso central, especialmente la hipotermia capaz de disminuir las funciones de las neuronas. La hipotermia provoca un enlentecimiento, es decir, un predominio de la actividad eléctrica de bajas frecuencias y disminución de la amplitud en el espectro electroencefalográfico. Se trata de una situación común en la anestesia para ciertas especialidades quirúrgicas como la cirugía cardiovascular o la neurocirugía.

Otro factor importante que puede inducir cambios evidentes en el trazado electroencefalográfico es la presión parcial de CO<sub>2</sub> en sangre, a través de su efecto sobre la vasculatura del sistema nervioso central. La hipocapnia marcada puede inducir cambios de tipo isquémico por vasoconstricción que pueden afectar al trazado EEG que se manifestará en forma de aumento de amplitud y enlentecimiento de los trenes de ondas. La hipocapnia ligera produce aceleración en las ondas, es decir, predominio de los trenes de ondas de frecuencia alta. Por otro lado, diversos grados de hipoxia e isquemia pueden manifestarse en forma de cambios electroencefalográficos. Los cambios dependerán de la magnitud y gravedad de la lesión cerebral.

Diversas alteraciones electrolíticas pueden influenciar el EEG por la repercusión que pueden tener sobre el funcionalismo neuronal. Aquéllas que alteran la conducción neuronal pueden afectar al trazado de las ondas del EEG. La hipocalcemia puede provocar crisis epilépticas. La hiponatremia severa también se ha asociado con enlentecimiento de las ondas del EEG. Los cambios en la glicemia, especialmente la disminución de la cantidad de glucosa en sangre se traducen en alteraciones del metabolismo neuronal. Esto puede manifestarse como un predominio de ondas de baja frecuencia y elevada amplitud en el EEG. La presencia de estimulación quirúrgica produce en el EEG una transición desde un estado en el que predomina las bajas frecuencias por efecto de los agentes anestésicos, hacia un incremento en la actividad de las frecuencias rápidas  $\alpha$  y  $\beta$ . La siguiente tabla I.3, resume los cambios que las condiciones fisiopatológicas comentadas anteriormente pueden ocasionar en el trazado del EEG no procesado.

Se puede decir, pues, que los cambios fisiopatológicos que frecuentemente aparecen en el curso de una intervención quirúrgica, pueden alterar el trazado del EEG. Pero para inducir y mantener el estado anestésico en los pacientes, es preciso administrar fármacos que afectan al sistema nervioso central, que comúnmente se denominan fármacos anestésicos. Estos fármacos inducen cambios en el trazado del EEG que se revisan en la siguiente sección.

**Tabla I.3.** Cambios fisiopatológicos que pueden alterar el trazado del EEG

	<i>Tipo de alteración en el EEG</i>
Hipovolemia	Predominio de bajas frecuencias con escasa profundidad anestésica farmacológica; posible aparición de patrón en salvas-supresión
Hipotermia	Predominio de bajas frecuencias con tendencia a disminución de la amplitud; posible aparición de patrón en salvas-supresión. Si existe hipotermia severa puede no detectarse isquemia por escasa amplitud de las ondas
Hipoxia	Pérdida inicial de actividad $\alpha$ con tendencia a trazado irregular, predominio de ondas $\alpha$ y $\theta$ . Si es grave aparecerá disminución global de la amplitud
Hipercapnia	Inicialmente activación (predominio actividad $\alpha$ ); si se mantiene, se produce tendencia a predominio frecuencias bajas
Hipocapnia	Enlentecimiento del EEG compatible con isquemia debida a disminución del flujo sanguíneo cerebral
Hiponatremia	Predominio bajas frecuencias
Hipoglicemia	Disminución del ritmo $\alpha$ , que puede progresar a actividad epileptógena
Hipercalcemia	Actividad basal con frecuencias lentas predominantes, con salvas de descargas epileptógenas
Edad	Mayor predominio de frecuencias lentas en neonatos y niños que va desapareciendo progresivamente
Estímulo quirúrgico	Activación frecuencias altas
Estrés prequirúrgico	Incremento actividad $\beta$

Adaptado de Rampil IJ(17) y de Pichlmayr I(16)

### 2.2.2 *Cambios inducidos por fármacos anestésicos*

Tanto los agentes anestésicos inhalatorios como los intravenosos alteran el trazado del EEG. La administración intravenosa de diazepam produce un incremento rápido en la actividad de las bandas  $\theta$  y  $\beta$ , predominando los cambios en la banda  $\beta$  de forma más prolongada. Este patrón es similar para otras benzodiazepinas aunque con variaciones en el curso temporal de los mismos.

El tiopental produce, a dosis de inducción, un incremento de actividad en las ondas de frecuencia alta seguido de una tendencia a la aparición de segmentos de isoelectricidad (patrón de salvas-supresión) que correspondería al momento de máxima depresión del funcionalismo del córtex cerebral. El caso del propofol es también similar al del tiopental.

El etomidato tiene un patrón de cambios que podría asemejar el del tiopental pero sin la presencia de activación de las ondas de frecuencia alta como la banda  $\beta$ . Produce

## Introducción

---

inicialmente activación en las frecuencias lentas,  $\theta$  y  $\delta$ , y progresivamente de forma dosis dependiente aparecen también segmentos de isoelectricidad (patrón de salvas-supresión) y finalmente, predominio de ondas de frecuencia lenta y amplitud elevada.

La ketamina hace desaparecer la actividad  $\alpha$  y disminuye de forma global la frecuencia y amplitud de los trenes de ondas. Seguidamente aumenta la actividad en la banda  $\theta$  que va seguida de la aparición intercalada con tendencia al predominio de actividad en las ondas  $\delta$ (18).

El halotano, produce un incremento de la actividad en las frecuencias  $\beta$  con pérdida de la actividad en las frecuencias  $\alpha$ . Seguidamente, de forma progresiva, se inicia una activación de la frecuencia  $\delta$ , es decir, predominio de las ondas de baja frecuencia con gran amplitud(16). El isoflurano produce cambios similares(19).

Los agentes opiáceos agonistas  $\mu$  puros, como fentanilo, alfentanilo y remifentanilo disponibles en nuestro país, producen un enlentecimiento progresivo del trazado EEG. A medida que aumenta la concentración de opiáceo, tiende a disminuir la actividad en las ondas de frecuencia elevada. Paralelamente van apareciendo trenes de ondas de frecuencia baja y amplitud elevada tendiendo al predominio final de la actividad en la banda  $\delta$  de frecuencia. Los cambios que produce el sufentanilo son similares a los descritos(20). Otros opiáceos como la meperidina producen disminución de la actividad en la banda  $\beta$ , con tendencia al predominio de ondas  $\delta$ (16).

En la tabla I.4 se resumen los principales cambios que inducen los anestésicos en el trazado no procesado del EEG.

**Tabla I.4.** Alteraciones del trazado del EEG ocasionado por el efecto de fármacos habitualmente empleados en anestesia

<i>Cambios en EEG</i>		
<i>inhalatorios (&lt; 1 CAM)</i>	cambios comunes	pérdida actividad $\alpha$ occipital. Aparición actividad $\beta$ frontal
<i>inhalatorios (&gt; 1 CAM)</i>	halotano	enlentecimiento monotónico sin salvas-supresión
	isoflurano	salvas-supresión a >1.2 CAM
	sevoflurano	enlentecimiento monotónico
	desflurano	salvas-supresión a >1.2 CAM
<i>opiáceos</i>	fentanilo	predominio de ondas $\delta$
	meperidina	predominio de ondas $\delta$
<i>hipnóticos</i>	tiopental	activación; depresión; salvas-supresión
	propofol	activación; depresión; salvas-supresión
	ketamina	actividad $\theta$ inicial, posible incremento $\beta$ . Puede provocar crisis epilépticas
<i>benzodiacepinas</i>	diazepam	incremento inicial actividad $\beta$ .
	flunitracepam	Tendencia a predominio $\theta$ y $\delta$

La evidencia recogida demuestra que el trazado del EEG varía de acuerdo con cambios fisiopatológicos y con la presencia de fármacos que, tanto unos como otros, se dan habitualmente en el curso de cualquier acto anestésico. Sin embargo, la inspección visual del EEG, con los cambios teniendo lugar al mismo tiempo en diferentes bandas y con diferente intensidad, se hacen difíciles de analizar de forma rápida. En la siguiente sección se revisarán las técnicas de recogida, procesado y análisis de la señal del EEG. Una vez analizado será posible extraer parámetros univariantes que se correlacionen con los cambios durante el acto anestésico.

### *2.3 Procesado de la señal electroencefalográfica*

En las secciones previas se ha revisado los cambios en las ondas del EEG que pueden producir situaciones tan frecuentes en nuestra especialidad como la administración de fármacos o ciertos cambios fisiológicos o fisiopatológicos. También se ha comentado que la detección de estos cambios en el trazado electroencefalográfico requiere gran experiencia y, probablemente, no esté al alcance del anestesiólogo medio por el esfuerzo de concentración que exigiría, haciendo necesaria la presencia constante de un experto que indicara los cambios aparecidos y su significado. A continuación se detallan los métodos más empleados para analizar la señal del EEG. El objetivo de estos métodos es concentrar la información que aporta el EEG sobre los cambios relevantes para el estado del paciente en un sólo parámetro. De esta forma el anestesiólogo podría integrar esa información con el resto de datos que provienen de los sistemas de monitorización y contribuir a mejorar la calidad de la asistencia aportada.

Para obtener esta información de forma que pueda emplearse optimamente, deben seguirse una serie de pasos: recogerla y almacenarla, analizarla, para lo que existen diversas posibilidades y extraer los parámetros indicadores. A continuación se detallan todos estos pasos.

#### *2.3.1 Recogida y almacenamiento de la señal*

Como se ha mencionado, la señal se recoge y registra mediante la colocación de electrodos en ciertos puntos pre-establecidos según las necesidades y de acuerdo con el sistema Internacional 10/20. El sistema Internacional 10/20 es una convención mediante la cual se acordaron la nomenclatura para las diferentes posiciones de los electrodos en la calota craneal. Según donde se sitúen los electrodos, el trazado electroencefalográfico puede variar, por tanto, es importante que las posiciones empleadas sean las mismas para poder establecer comparaciones. Este aspecto es importante a la hora de diagnosticar cuadros clínicos que pueden cursar con alteraciones corticales focales(21).

Existen diversos tipos de electrodos, según la forma (aguja, semicúpula, autoadhesivos) o el metal que lo compone (oro, cloruro de plata). La mayoría de trabajos de investigación en anestesiología empleando EEG se han realizado usando este tipo de electrodos. Recientemente se ha desarrollado una nueva tecnología, los llamados Zipprep<sup>®</sup>, electrodos autoadhesivos similares a los empleados rutinariamente para electrocardiografía, capaces de mejorar la impedancia mediante la liberación de pasta conductora encapsulada dentro de microvesículas que quedan en contacto con la piel, tras aplicar presión sobre el electrodo. La desventaja de los electrodos autoadhesivos es que sólo pueden colocarse en zonas donde no haya pelo, siendo la frente el área escogida en la práctica totalidad de los casos. Por la cercanía de diversos grupos musculares la señal electroencefalográfica de electrodos frontales es fácilmente contaminable por la señal eléctrica de los músculos frontales y oculares. Por otro lado para ciertos grupos farmacológicos es sabido que la señal óptima es la proveniente de áreas occipitales o parietales.

El electrodo debe ser estable tanto mecánica como electricamente, debe presentar distorsión mínima y una impedancia de contacto lo más baja posible. Para su colocación, de acuerdo con el Sistema Internacional 10/20, debe tenerse en cuenta tanto el objetivo de la monitorización, sea éste la detección de una posible isquemia, el control del efecto farmacológico, u otros, así como la proximidad al área de incisión quirúrgica. Los nuevos sistemas de electrodos autoadhesivos con baja impedancia han facilitado la extensión del empleo del EEG en la clínica anestesiológica rutinaria, pues permiten la recogida de la señal desde áreas de simple colocación como la frontal con máximas garantías, en contraposición a la complejidad de colocar electrodos en las zonas occipital y parietal(22).

La señal que se recoge en forma de voltaje a nivel de los electrodos, es transmitida bien sea en forma analógica como voltaje, tal es el caso de los monitores clásicos de EEG, o se digitaliza mediante sistemas de transformación analógica a digital que pueden emplearse en la misma cabecera del enfermo, y en forma digital se transmite al monitor o aparato. Es indispensable realizar una calibración de la señal, que suele realizarse automáticamente por la mayoría de sistemas de EEG, para contrastar el voltaje proveniente del córtex con una fuente de voltaje eléctrico conocido.

La amplitud de la señal del EEG es escasa, aproximadamente 100 veces menor que, por ejemplo, la señal del electrocardiograma. Este dato es relevante pues la contaminación eléctrica desde el propio organismo o externa a éste, puede afectar a la pureza de la señal del EEG. En consecuencia, los cálculos que se hagan sobre esta señal artefactuada, no serán fiables. En el entorno anestésico son frecuentes situaciones que pueden favorecer esta contaminación, tal es el caso del empleo de bisturí eléctrico que genera potenciales muy elevados afectando claramente la señal, o incluso los latidos cardíacos o la presencia de marcapasos funcionando en un paciente. La tabla I.5, adaptada de Rampil IJ, recoge alguno de los tipos de artefactos más frecuentes(17).

**Tabla I.5.** Principales tipos de artefacto que pueden alterar el trazado de la señal del EEG

<i>Tipo</i>	<i>Definición</i>
Electromiograma	Ondas de frecuencia superior a 30 Hz debidas a movimientos de las fibras musculares cercanas
Electrocardiograma	Presencia de picos periódicos en el trazado de EEG no procesado con una frecuencia idéntica a la de los complejos del EKG
Deglución o parpadeo	Provoca oscilaciones de la línea de base del EEG
Movimiento	Provoca oscilaciones de la línea de base del EEG con una amplitud que excede el rango del sistema
Actividad eléctrica externa	Descargas periódicas que se relacionan con el empleo de bisturí eléctrico
Toma de corriente	La onda de EEG presenta un trazo grueso uniforme
Triboeléctrico	Por presencia de algún sistema eléctrico al producirse deformación del aislante que recubre al conductor. Es típico cuando se emplea bombas rotativas para la circulación extracorpórea



La señal analógica puede almacenarse, por ejemplo, en soporte magnético como son las cintas de grabación de audio o video. La señal digitalizada, habitualmente se almacena en el disco duro de un ordenador o en cualquiera de los sistemas de copias de seguridad existentes en el mercado. Tanto en un caso como en el otro, es posible realizar un análisis del trazado a posteriori. La posibilidad de digitalizar la señal en la cabecera del paciente, ha facilitado también el desarrollo de sistemas de EEG para su uso en quirófano. Hoy en día prácticamente todos los monitores de EEG emplean técnicas digitales para almacenar y analizar la señal. La señal digitalizada puede ser analizada en tiempo real por los microprocesadores incluidos en los sistemas de monitorización disponibles en la actualidad. De esta forma podemos disponer de los parámetros que nos ayuden a tomar decisiones terapéuticas en un sentido u otro(23).

Una vez recogida la información los monitores pueden aplicar los algoritmos necesarios para calcular los parámetros, o bien pueden almacenar la señal para permitir análisis posteriores más sofisticados. La siguiente sección introduce los métodos más empleados para analizar la señal EEG, los parámetros que pueden extraerse y su posible utilidad clínica.

### *2.3.1.1 EEG: cuantificación y parámetros*

Desde hace tiempo existe interés en extraer información útil del complejo trazado del EEG. De forma empírica se han empleado diversas formas de analizar esta señal. El objetivo del análisis del EEG es obtener una medida extraída del efecto electroencefalográfico que relacione el EEG con otra señal de interés, sea ésta concentración de fármaco o probabilidad de movimiento, o probabilidad de consciencia, de recuerdo intraoperatorio u otras. Es decir, conseguir que un parámetro derivado del EEG refleje de forma sencilla los cambios que deseamos estudiar. El hipotético parámetro debería integrar exclusivamente información relevante sobre la respuesta que interesa estudiar, sin información redundante, y debería cambiar de forma monótonica y en paralelo con la respuesta que se esté estudiando para ser capaz de reflejar sus cambios.

Para definir mejor la utilidad de los parámetros en la práctica anestésiológica puede ser de ayuda emplear una analogía con otro trazado fisiológico bien conocido y sobre el que el anestesiólogo acumula mayor experiencia. En el electrocardiograma (EKG), es posible encontrar similitudes que ayuden a definir y entender mejor lo que son métodos de análisis y parámetros.

El trazado del EKG en situación normal recoge una serie de ondas que reflejan la despolarización auricular y la despolarización y repolarización de los ventrículos. Permite también un abordaje topográfico si es preciso y emplea métodos de análisis relativamente sencillos para obtener los parámetros que reflejan las diversas situaciones fisiopatológicas de forma fácil.

Para conocer por ejemplo la velocidad del ritmo cardíaco, el método de análisis consistiría, simplificando, en contar el número de ondas R que aparecen por minuto. Ese número se define como frecuencia cardíaca (FC), y con sólo fijarse en los cambios que sufre este parámetro, la FC, es posible establecer relaciones sobre situaciones fisiológicas o farmacológicas que pueden afectar al corazón. Otros parámetros obtenidos empleando otros métodos como podrían ser el análisis del segmento ST servirían para valorar la posibilidad de isquemia miocárdica, o la longitud del segmento PR para valorar posibles bloqueos de la conducción.

Como se verá a continuación, en el EEG los métodos de análisis son algo más complejos que contar el número de ondas. La vinculación de los diversos parámetros que puedan extraerse del EEG con ciertas situaciones clínicas no es tan evidente como en el

caso del EKG y requiere nuevos métodos de análisis estadístico para optimizar la correlación.

En resumen, se trata de analizar la señal empleando un método estadístico que permita incorporar la máxima cantidad de información. En base al resultado de dicho análisis, extraer algún parámetro suficientemente sensible y específico para reflejar el aspecto que más interés estudiar. El análisis de los cambios temporales del parámetro seleccionado, dará una perspectiva clara de la evolución del efecto farmacológico o de los cambios fisiopatológicos que se estudien.

### *2.3.2 Métodos de análisis de la señal*

La señal del EEG puede analizarse empleando diversos métodos. Valorando los cambios que se van sucediendo de forma cronológica (métodos de análisis en el dominio temporal, método del análisis aperiódico), valorando los cambios en los elementos componentes de las ondas (métodos derivados de la aplicación de análisis del espectro: análisis espectral y biespectral) o valorando el grado de "desorden", es decir del caos existente en el registro del EEG como correspondería al análisis de la entropía. Cada tipo de análisis brinda la posibilidad de extraer parámetros que puedan correlacionarse con las situaciones clínicas a monitorizar.

Estos métodos han sido empleados por diversos autores tanto para extraer parámetros que permitan definir las propiedades farmacodinámicas de los agentes anestésicos, como para ser usados en clínica para predecir el nivel de profundidad anestésica alcanzado. Además algunos de estos métodos son empleados por algoritmos de cálculo más complejos y modernos que permiten calcular, por ejemplo, el Índice Biespectral, parámetro del que se hablará más adelante en este trabajo, que se emplea rutinariamente en anestesiología clínica. Por estas razones y por que son aspectos relevantes para la anestesiología se explican a continuación. La tabla I.6 resume los principales métodos y los parámetros más comunes extraídos con cada método de análisis de la señal.

#### *2.3.2.1 Análisis en el dominio temporal*

Los métodos de análisis en el dominio temporal son los que se basan en la valoración de los cambios en aspectos concretos de los trenes de ondas del EEG en función del tiempo transcurrido. Uno de ellos es la determinación de la amplitud media de la señal por unidad de tiempo. La amplitud promedio de cada fragmento (y su correspondiente espectro) es representativa del mismo, si se puede asumir que la amplitud del espectro sigue una distribución normal, pero éste no es el caso. Por tanto, es recomendable realizar transformaciones que normalicen dicha distribución, por ejemplo la transformación logarítmica de las amplitudes. La amplitud media por unidad de tiempo ha sido empleada en diversos trabajos. En la década de los cincuenta, hace ya cincuenta años, Bickford diseñó y aplicó clínicamente un sistema de control automático de la administración de éter basado en este parámetro extraído del EEG(8).

Otro método derivado del análisis en el dominio temporal es el estudio de las frecuencias y cómo se produce el cruce de la línea de voltaje cero "*zero crossing frequency*". Se basa en el hecho de que la mayoría de ondas en un fragmento concreto del EEG, cruzarán la línea de cero voltios. Es decir, habrá fragmentos de onda "positivos", los que queden por encima de la línea de voltaje cero, y fragmentos "negativos", los que quedarán por debajo. En este caso se trataría de cuantificar el número o la magnitud de los fragmentos positivos respecto al número o magnitud de fragmentos negativos por segmento de EEG(24). Hay que tener en cuenta que este sistema tiende a menospreciar la

contribución de las ondas pequeñas ya que éstas pueden estar superimpuestas a una onda de mayor amplitud y, por tanto, no cruzar la línea de voltaje cero. Por este motivo no ha sido excesivamente empleado(25).

**Tabla I.6.** Resumen de los principales métodos de análisis de la señal del EEG

<i>Método de análisis</i>		<i>Parámetros derivados</i>	
<b>Dominio temporal (análisis no espectral)</b>	Análisis aperiódico		<ul style="list-style-type: none"> <li>● Ondas/seg</li> <li>● Amplitud/onda</li> <li>● Amplitud/seg</li> </ul>
	"Salvas-Supresión"		● Tasa de supresión (TS)
	Redes neuronales		--
	Entropía Aproximada		--
	Entropía de Shannon		
<b>Dominio de la frecuencia</b>	Análisis espectral	Valores absolutos de potencia	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Potencia total</li> <li>● Potencia en diferentes bandas de frecuencia</li> </ul>
		Valores relativos de potencia	● Potencia en las diferentes bandas, como razón de la potencia total
		Frecuencia	● LE 95%, 90%, 50%, ...
	Correlación canónica semilinear (CCS)		● PCUs para opiáceos, midazolam, propofol, agentes inhalatorios
	Análisis biespectral	Bicoherencia Subparámetros espectrales y no espectrales	

BSR: Burst Suppression Ratio, PCU: Parámetro Canónico Univariante; (tabla adaptada de Gambús, Shafer)(23)

Para superar alguno de los problemas detectados y previamente mencionados, del cruce de la línea de voltaje cero, se ideó el llamado análisis aperiódico(26). Su popularidad fue máxima hace algo más de diez años cuando se incorporó al monitor de EEG Lifescan®. El análisis aperiódico detecta los puntos de mínima y máxima amplitud, y considera como una onda las fluctuaciones de voltaje entre dos puntos mínimos. En base a ello calcula la distancia entre "picos", que serían los puntos de máxima amplitud. También cuantifica el intervalo de tiempo existente entre dos puntos mínimos adyacentes. Entre los parámetros que se han extraído empleando esta técnica destacan el número medio de ondas por unidad de tiempo (promedio), la amplitud promedio por onda y la amplitud promedio por unidad de tiempo. Bühner et al han empleado este método de análisis para caracterizar el efecto de las benzodiazepinas(27;28). Se ha considerado como un buen sistema de definir parámetros útiles para caracterizar los efectos centrales de los fármacos y construir modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos que ayuden a diseñar pautas de dosificación.

### 2.3.2.1.1 Tasa de supresión

La tasa de supresión, TS, o también *burst suppression ratio*, *BSR*, es un parámetro que compara ciertos cambios que pueden suceder en el trazado de las ondas en función del tiempo, debidos sobre todo al empleo de fármacos hipnóticos potentes. El empleo de este algoritmo permite calcular la relación entre los períodos con presencia de señal electroencefalográfica y los períodos en que aparece situación de isoelectricidad debida al efecto farmacológico, como sucede por ejemplo en el caso de los agentes derivados barbitúricos, en el caso del propofol o también con el isoflurano(19). Puede ser empleado como indicador de la depresión metabólica que inducen dichos fármacos. La TS es uno de los subparámetros en los que se basa el cálculo del Índice Biespectral, del que se hablará más adelante.

Otros métodos como el llamado Monitor de Función Cerebral, “*Cerebral Function Monitor*”, basado en un complejo análisis acompañado de filtrado y varias transformaciones de la señal, han quedado obsoletos o demostrado situaciones de incoherencia desde el punto de vista estadístico o clínico, lo que ha llevado a abandonar su uso(29;30).

De todos los sistemas que analizan el EEG en el dominio del tiempo, el análisis aperiódico del trazado electroencefalográfico es el método que ha sido empleado más extensamente y sobre todo en aplicaciones relacionadas con la descripción del efecto de los fármacos anestésicos de acción central(18;25;31;32).

### 2.3.2.2 *Análisis en el dominio de la frecuencia*

Los trenes de ondas del trazado EEG pueden descomponerse en ondas simples de tipo sinusoidal y cosinusoidal que se interrelacionan de forma más o menos compleja para dar como resultado la señal EEG. Los métodos descritos a continuación, análisis espectral y análisis biespectral, descomponen dichos trenes en sus componentes esenciales.

#### 2.3.2.2.1 Análisis espectral

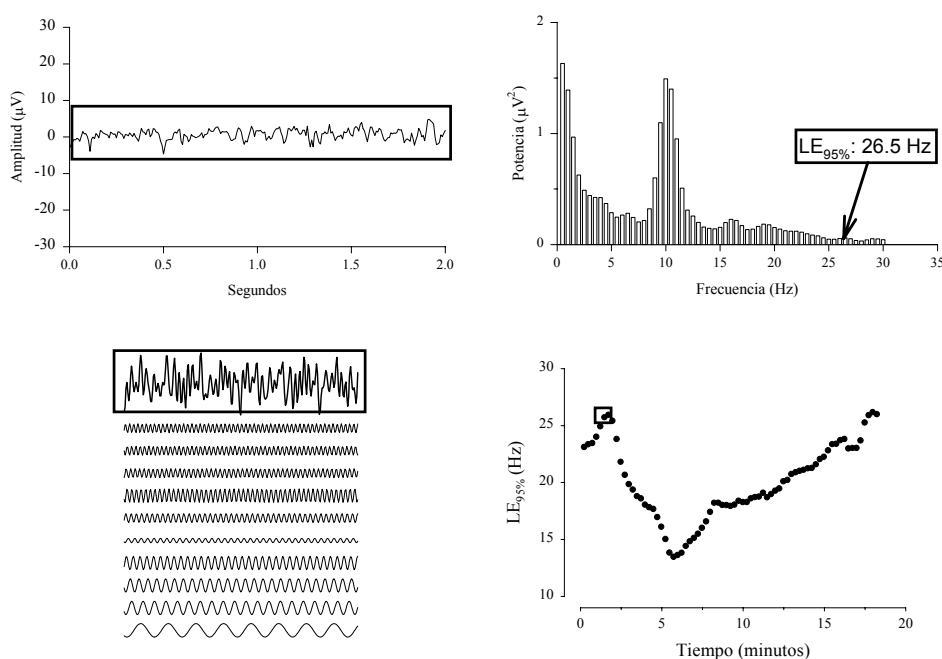
La aplicación del análisis espectral requiere asumir que el EEG es un sistema estacionario y de tipo periódico. Un sistema puede considerarse estacionario cuando los principios estadísticos de la distribución de las frecuencias del espectro no cambian de espectro a espectro. Para considerarse un sistema periódico debe ser posible identificar un patrón que se va repitiendo con cierta periodicidad. Puede considerarse una señal periódica con un período de repetición igual a infinito(33).

El análisis espectral consiste en el análisis independiente y prácticamente en tiempo real de pequeños fragmentos correlativos de la señal EEG. Cada uno de estos fragmentos o segmentos que en terminología anglosajona se denominan *epochs*, puede descomponerse en los trenes de ondas que son los componentes básicos o fundamentales de la señal original. La duración de estos segmentos de EEG a analizar es variable según los autores, aunque lo más común es el empleo de segmentos de dos segundos de duración(34). Los componentes básicos de estos segmentos son ondas sinusoidales o cosinusoidales, cada una de ellas definida por tres propiedades fundamentales: frecuencia, amplitud, y fase. En base a ello, se puede calcular la potencia calculada como el cuadrado de la amplitud de cada una de las frecuencias componentes del fragmento de EEG, y a partir de ahí buscar un parámetro que defina lo mejor posible el aspecto a estudiar.

Observando como cambia el espectro en cada segmento o *epoch* se puede valorar la tendencia de cambio que induce, por ejemplo, cierta dosis de hipnótico o de opiáceo.

En el panel superior izquierdo de la figura I.2, vemos un fragmento de registro electroencefalográfico de un sujeto en reposo.

**Figura I.2. Análisis espectral de un fragmento de señal EEG.** El panel superior izquierdo recoge 5 segundos de EEG basal. En el panel inferior izquierdo se detalla la descomposición de los dos primeros seg en sus sinusoides componentes fundamentales. El panel superior derecho muestra la misma descomposición en forma de histograma y calcula el LE95%. El panel inferior derecho representa el curso temporal del LE95% durante la administración de una infusión de propofol, así como la situación (enmarcada) del punto correspondiente al segmento de EEG analizado



La descomposición en las diferentes ondas fundamentales que constituye el espectro de frecuencias aparece en el panel inferior izquierdo. Cada una de las ondas se compone de frecuencia, amplitud y fase. La frecuencia es el número de ciclos completos de cada onda por unidad de tiempo y se mide en hercios (Hz). La amplitud es la altura que alcanza la onda desde la línea basal hasta su punto máximo y la fase es el decalaje de inicio de cada tren de ondas fundamentales respecto al punto de ángulo 0. En el panel superior derecho se recoge en forma de histograma el espectro de frecuencias.

Esta descomposición de la señal en su "espectro" de frecuencias es lo que se conoce como análisis espectral. La descomposición espectral se basa en los principios desarrollados por Fourier. Hacia 1932 Dietsch aplicó análisis de Fourier, mediante cálculo manual, al trazado del EEG detectando diferencias en ritmo y en presencia de armónicos entre los trenes de ondas de sujetos sanos y los de pacientes con alteraciones neuropatológicas(35). En 1965 Cooley y Tukey desarrollaron una aproximación matemática, denominada Transformada Rápida de Fourier (TRF) que permite calcular de forma rápida los aspectos necesarios para realizar análisis espectral(36). Más detalles matemáticos pueden encontrarse en [www.fft.org](http://www.fft.org). La TRF permite calcular en tiempo real

la distribución de las frecuencias y la potencia de cada una de las frecuencias componentes del espectro.

En la mayoría de trabajos realizados en anestesiología, la aplicación de la TRF sobre segmentos de dos segundos, da como resultado un espectro compuesto por los haces de frecuencia que van desde 0.5 Hz hasta 30 Hz. Se suele rechazar las frecuencias superiores a 30 Hz porque se considera que no existe ya ningún fenómeno valorable desde el punto de vista farmacológico en ese rango de frecuencias. Además por encima de 30 Hz es donde hay más probabilidad de que se incorporen artefactos o señales parásitas provenientes de actividad muscular o de sistemas que funcionan con electricidad, tanto de quirófano como puede ser el bisturí eléctrico, como sistemas terapéuticos, tal es el caso del marcapasos.

Para cada una de estas frecuencias se obtiene el valor de su "potencia" cuya unidad de medida es el  $\mu V^2$ , equivalente al cuadrado de la amplitud que se cuantifica en  $\mu V$ , de cada onda sinusoidal componente. En el análisis espectral simple no se emplea la información relativa a la fase de cada tren sinusoidal.

A partir del análisis espectral se han descrito diversos parámetros empíricos que han sido empleados para caracterizar el efecto de fármacos o cuantificar el nivel de profundidad del estado anestésico. Para ello se ha intentado condensar la información con descriptores estadísticos asumiendo que el espectro es una distribución de la potencia en las diferentes bandas.

El límite espectral 95% (LE95%) o en terminología anglosajona: *spectral edge 95%* (SE95%), corresponde al valor de la frecuencia por debajo de la cual está contenido el 95% del total de la potencia del espectro. Este parámetro da una idea de la amplitud de la distribución de frecuencias y viene a representar la frecuencia que está aproximadamente a dos desviaciones estándar de la frecuencia promedio(37). Si el espectro se contempla como distribución de percentiles, la frecuencia mediana equivaldría al valor del percentil 50, mientras que el LE95% sería el valor del percentil 95. Tanto la frecuencia mediana como el LE95% se afectan por los cambios que se produzcan en las diferentes bandas del EEG y, por tanto, por los cambios inducidos por los diferentes fármacos. Al ser parámetros de frecuencia su unidad es el Hz.

La frecuencia mediana (LE50%) sería, pues, aquella por debajo de la cual queda el 50% de la potencia del espectro. Otros parámetros como la potencia total, absoluta o relativa, o en diferentes bandas del espectro han sido descritas y empleadas pero con menor repercusión que las anteriormente descritas. En la figura I.4 se recoge la descripción en forma gráfica de alguno de estos parámetros.

El punto máximo de frecuencia equivaldría a la "moda" del espectro, en la mayoría de casos de sujetos en reposo, los espectros son bimodales.

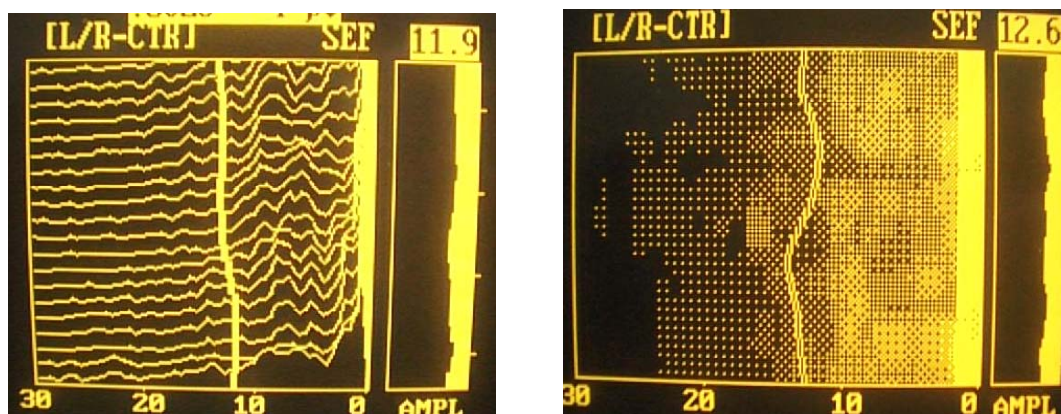
En el panel superior derecho de la figura I.2 vemos el valor del LE95% para ese particular segmento de trazado electroencefalográfico. En el panel inferior derecho de la figura I.2 se recoge el resultado de calcular el LE95% en cada uno de los segmentos de EEG de dos segundos, es decir, su curso temporal. Al realizar este cálculo durante la administración de un fármaco, por ejemplo en este caso el propofol, puede describirse el curso temporal del efecto farmacológico del propofol.

Dentro del análisis del espectro, es posible describir parámetros cuya unidad sea la de potencia en vez de la de frecuencia analizada previamente. En este sentido se podría calcular la potencia total incluida en el espectro o la potencia incluida en cada una de las bandas de frecuencia del espectro. La potencia total sería los  $\mu V^2$  contenidos en el espectro de frecuencias entre 0.5 y 30 Hz. La potencia absoluta en las diferentes bandas del espectro ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\theta$ ,  $\delta$ ) que es lo mismo pero considerando de forma aislada cada una de las bandas de frecuencia "clásicas". Las potencias relativas en las diferentes bandas

equivaldría a expresar las potencias en cada banda “clásica” como porcentaje de la potencia total. Mientras que las potencias absolutas reflejan el efecto que pueden tener los anestésicos sobre las distintas bandas de forma independiente y, a veces en sentido opuesto (aumentos de la potencia en una banda con disminución en otra), las potencias relativas dependerán siempre de cómo afecte no sólo a la banda en estudio sino a todas las demás.

Denominaciones como CSA, *compressed spectral array*, y DSA, *density spectral array*, no son más que los nombres dados a dos representaciones gráficas del espectro de frecuencias que intentan reflejar la evolución temporal de los cambios producidos. El CSA empleando trazos lineales más elevados en las zonas correspondientes a las frecuencias cuya potencia es mayor podría traducirse al castellano como “matriz espectral comprimida”. En el caso del DSA se emplean zonas de densidad, en relación directa con la potencia de las diferentes bandas: a mayor potencia, mayor densidad de puntos Su traducción al castellano podría ser “matriz espectral de puntos”(17). En la figura I.3 se recoge ambas representaciones gráficas extraídas de un monitor de EEG Aspect A1050.

**Figura I.3. Representaciones gráficas del espectro del EEG.** La imagen de la izquierda es la matriz de espectral comprimida (*Compressed Spectral Array, CSA*) Cada línea es la visión desde arriba de dos segundos de espectro entre 30 Hz y 0 Hz; la altura es proporcional a la potencia en cada la línea gruesa alrededor de la frecuencia 12 Hz es el valor del LE. La imagen de la derecha es la matriz de puntos (*Dot Spectral Array, DSA*) La densidad del punto es proporcional a la potencia de cada frecuencia del espectro, mayor claridad indica mayor potencia de forma similar a mayor altura en la representación CSA. Cada línea horizontal representa la duración de cada espectro de frecuencias, habitualmente dos segundos.



El parámetro de uso más extendido hasta ahora ha sido el LE95%. Este parámetro ha servido para definir el perfil farmacodinámico de opiáceos como fentanilo, alfentanilo(38), sufentanilo(20), remifentanilo(39) y trefentanilo(40). La frecuencia mediana se ha empleado para caracterizar los efectos del etomidato(41) y también como medida del efecto en sistemas experimentales de control automático tipo “circuito cerrado” o *closed loop control* de la administración de propofol(42). La potencia total también se ha empleado para cuantificar el efecto farmacológico, así como la potencia en la banda  $\beta$  en el caso de las benzodiazepinas(43).

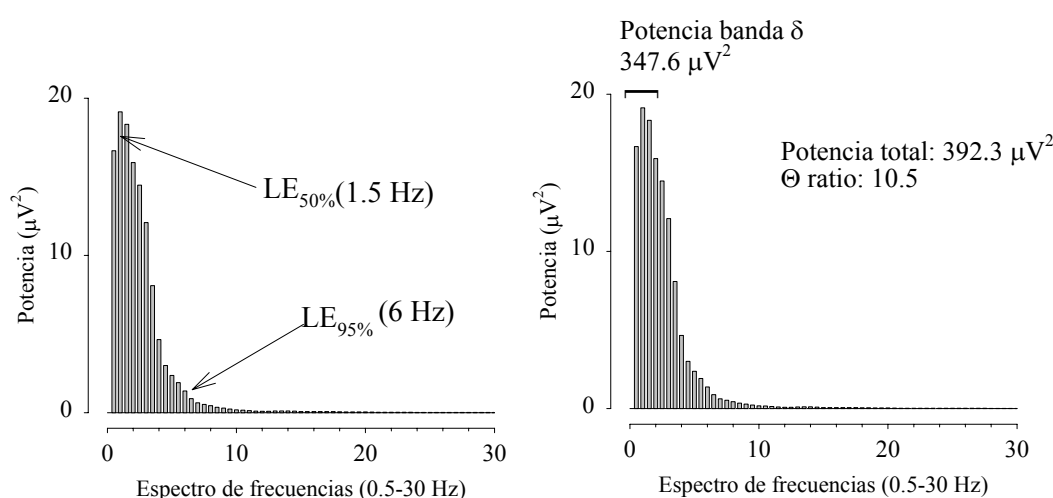
Uno de los inconvenientes de los parámetros basados en la TRF es que no pueden caracterizar bien las situaciones en que se llega a la isoelectricidad, es decir, cuando aparecen patrones de “salvas y supresión” como sucede en la administración de barbitúricos, propofol o algunos agentes inhalatorios. La señal se vuelve errática y los parámetros toman valores poco lógicos.

Tanto la elección de LE95% como LE50% o los parámetros derivados de la potencia en los estudios mencionados, fueron escogidos de forma empírica. Esto quiere

decir que se ha aplicado el parámetro a la valoración del efecto deseado y comprobado *a posteriori* su idoneidad. Otros autores han aplicado un abordaje diferente. En esencia, la idea consiste en modular los cambios del EEG de forma que se correlacione al máximo con los cambios en la concentración del fármaco en estudio.

La figura I.4 recoge un espectro de frecuencias. Para evitar confusiones y clarificar los conceptos, en el panel izquierdo sólo se recogen los parámetros derivados de frecuencias. En el panel de la derecha, sólo los derivados de las potencias.

**Figura I.4: Descripción del espectro de frecuencias del EEG y los parámetros que de él se pueden extraer.** El panel de la izquierda muestra un espectro de la frecuencia del EEG durante máximo efecto opiáceo. Se marcan en él los parámetros derivados de las frecuencias como el LE95% y la frecuencia mediana ó LE50%. En el panel de la derecha se marcan los parámetros derivados de las potencias (potencia  $\delta$ , potencia total, relación theta ( $\Theta$  ratio), ...).



Partiendo del análisis espectral, Gregg et al(44), aplican la técnica de la correlación canónica semilinear (CCS), una generalización del análisis canónico desarrollada por Beal et al(45), para optimizar una combinación de parámetros derivada del análisis espectral del EEG. Esta combinación optimizada permite una mejor descripción de la farmacodinamia del anestésico en estudio, y aumenta la relación señal/ruido, es decir, caracteriza el efecto con mayor pureza y menor índice de artefactos en la señal. Los fundamentos y la metodología de cálculo de parámetros mediante CCS se describen en el Apéndice.

Los parámetros obtenidos mediante la aplicación de CCS sólo han sido empleados en estudios farmacológicos en medio experimental. No se ha realizado ninguna validación en pacientes sometidos a intervención quirúrgica en el entorno clínico. Por tanto y pese a que son mejores descriptores del efecto farmacológico que los empleados previamente, no se ha podido establecer la posible utilidad de estos parámetros en cuantificar el nivel de profundidad de alguno de los componentes del estado anestésico.

La aplicación de métodos de análisis de señales ha facilitado el empleo de parámetros derivados de análisis aperiódico o de análisis espectral para describir el efecto farmacológico. El desarrollo tecnológico y el advenimiento de microprocesadores han facilitado la aplicación de otros métodos cuya complejidad de cálculo limitaban su aplicación en clínica. Uno de estos métodos se presenta y discute en la siguiente sección.

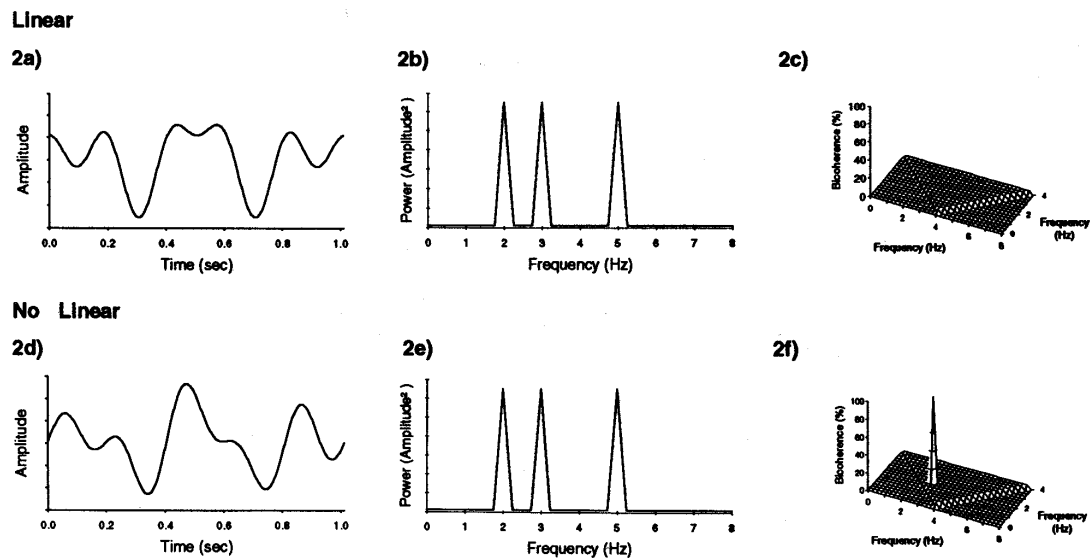


2.3.2.2.2 Análisis biespectral: Índice Biespectral

En el apartado anterior se hace referencia al análisis espectral del trazado del EEG. Mediante la aplicación de la TRF se obtiene información relativa a potencia, amplitud o frecuencias componentes. Sin embargo, otra de las propiedades de las ondas sinusoidales es la fase, es decir el ángulo que define el punto de inicio del tren de ondas respecto del origen. Analizando e integrando la fase, es posible conocer el grado de armonización que puede haber entre dos trenes de ondas y, por tanto, definir relaciones incluso no lineales entre las ondas. Permite valorar la coherencia entre trenes de ondas.

Las relaciones entre los impulsos neuronales probablemente no son simples y lineales. La distribución de las amplitudes en el espectro no sigue una distribución normal y es probable que, al igual que existen relaciones no lineales entre las neuronas, éstas se traduzcan en relaciones no lineales entre los diferentes trenes de ondas. El análisis biespectral permite cuantificar tanto las desviaciones de la normalidad como relaciones no lineales de tipo cuadrático, es decir, cuando una variable dependiente es el resultado de elevar al cuadrado cada uno de los valores de la variable independiente. Para ello, el análisis biespectral permite cuantificar la interacción entre todos los componentes que forman la señal EEG incluida la fase del senoide(46). La figura I.5 recoge un ejemplo de cómo la aplicación de análisis biespectral permite obtener más información sobre el tren de ondas que el análisis espectral.

**Figura I.5: Comparación entre análisis espectral simple y análisis biespectral.** Las gráficas 2b y 2e muestran dos espectros de frecuencias idénticos. Sin embargo, proceden de dos trazados de EEG diferentes. Las ondas componentes de 2a y 2b son idénticas en frecuencia y amplitud por lo que su espectro es idéntico, pero la fase de la onda de 3 Hz es diferente en 2a de 2d. Por ello la interacción de las tres es detectable en el segundo caso al aplicar análisis biespectral cuyo resultado gráfico es visible en el gráfico 2f



Este análisis se lleva a cabo mediante una expansión de la TRF. Mientras la TRF descompone la señal en sus componentes fundamentales y asume que éstos son independientes, el análisis biespectral permite medir las potenciales interacciones entre los sinusoides componentes de los trenes de ondas. Los componentes que dependen entre sí se denominan "armónicos". Así como el análisis espectral permite identificar amplitud, fase y frecuencia, empleando el análisis biespectral es posible identificar otros parámetros. Uno de ellos es la bicoherencia, que representa el grado de acople existente entre las fases de los posibles componentes. Se trata de una variable que define también el

grado de no linealidad, expresada en forma de porcentaje, de forma que la bicoherencia de un sistema en que las relaciones son enteramente lineales sería del 0%, mientras que los sistemas no lineales presentan grados variables de bicoherencia. El otro cálculo básico en el análisis biespectral del EEG es el del Triple Producto Real, *Real Triple Product*. Este valor se obtiene a partir de la valoración conjunta de dos frecuencias primarias cualquiera,  $f_1$  y  $f_2$ , y de su componente de modulación  $f_1 + f_2$ , constituyendo el trío  $f_1$ ,  $f_2$ , y  $f_1 + f_2$ . Por tanto para cada par de frecuencias existirá la Bicoherencia de ambas frecuencias y la magnitud conjunta de los componentes del trío que en este caso sería el Triple Producto Real. Una discusión más detallada sobre los pormenores del análisis biespectral puede encontrarse en los trabajos de Sigl et al(46) y Rampil(33).

Bajo estas premisas es posible afirmar que el análisis biespectral permite incrementar la información que conocemos sobre los cambios que aparecen en el trazado del EEG pues integra la posibilidad de caracterizar las interdependencias que probablemente existan entre las ondas del EEG. Por tanto cualquier parámetro que se obtenga del EEG mediante análisis biespectral, al menos en teoría, será capaz de reflejar el efecto que los diferentes fármacos anestésicos hayan inducido mejor que los parámetros obtenidos mediante análisis espectral simple, al incorporar más información.

Sigl y Chamoun desarrollaron la aplicación de análisis biespectral al estudio del trazado del EEG, con el objetivo de conseguir un indicador que permitiera monitorizar la profundidad anestésica. Desde los inicios de la Anestesiología ha existido interés por encontrar un sistema que permitiese cuantificar el nivel alcanzado. En 1920 Guedel describió los cuatro estadios diferentes de la anestesia conseguida con la administración de éter, basándose en parámetros clínicos: nivel de consciencia, patrón respiratorio, presencia de movimientos oculares, tamaño pupilar, reflejo del vómito, reflejo palpebral, reflejo conjuntival, reflejo corneal y respuesta refleja al estímulo lumínico(47). La validez de estos signos quedó en entredicho desde la introducción en la práctica anestésica de los fármacos bloqueantes neuromusculares ya que sus efectos impiden que se puedan valorar la respuesta a la mayoría de estos estímulos. El poder sintetizar en un sólo indicador la profundidad alcanzada de los diversos efectos farmacológicos que componen el estado anestésico, permitiría ajustar los requerimientos a las necesidades individuales de cada paciente anestesiado. De ahí la posible relevancia de un parámetro como éste, el Índice Biespectral comercializado como Bis<sup>®</sup>.

El Índice Biespectral en su versión actual es un conglomerado de subparámetros extraídos del EEG tras la aplicación de análisis en el dominio temporal, análisis espectral y análisis biespectral, modulados para correlacionar de forma óptima con la concentración de hipnótico administrado y también con las respuestas clínicas asociadas con hipnosis. Estas respuestas son la presencia o ausencia de consciencia, los diferentes niveles de sedación o la capacidad o no de desarrollar memoria a diferentes concentraciones de fármacos hipnóticos. Se trata de un indicador cuyo valor oscila entre 100 y 0. Valores alrededor de 100 se asocian con consciencia, ausencia de efecto hipnótico, valores alrededor de 0 indicarían la máxima depresión inducida por hipnóticos, siendo independiente su valor del fármaco hipnótico empleado. Se considera que por debajo de 50 la probabilidad de que el paciente esté consciente es mínima. Una descripción más detallada de su construcción se encuentra dentro de la sección de Material y Métodos.

Las versiones iniciales del algoritmo de cálculo del Índice Biespectral contemplaban la posibilidad de predicción de movimiento del paciente como respuesta a un estímulo doloroso. Sin embargo se demostró que dicha capacidad de predicción de movimiento quedaba alterada en el caso de que se hubiera administrado opiáceos al paciente, sin que la presencia de opiáceos afectara al valor del Índice Biespectral(48). La versión inicialmente comercializada e incorporada en el monitor A 1000 salido al mercado en 1994, Bis versión 2.5, ya había sido actualizada para presentar máxima

correlación con respuestas relacionadas con el componente hipnótico de la anestesia. El algoritmo de cálculo y por tanto el Índice Biespectral ha pasado por sucesivas versiones capaces de detectar y mejorar la calidad de la señal frente a artefactos fisiológicos o externos al paciente y por tanto la fiabilidad del valor del Índice Biespectral.

### *2.3.3 Electroencefalograma y profundidad anestésica*

La posibilidad de cuantificar el efecto de los fármacos anestésicos, abre una serie de posibilidades de empleo en la clínica. Los parámetros extraídos del EEG permiten medir efectos farmacológicos producidos por los anestésicos, por lo que puede servir como indicador en varias de estas posibilidades. Desde la introducción en la práctica clínica del índice biespectral, la investigación en estos aspectos se ha desarrollado mucho. A continuación se detalla la evidencia existente sobre las aplicaciones más relevantes del EEG en anestesia.

#### *2.3.3.1 Estado anestésico y sus componentes*

Uno de los problemas existentes durante el acto anestésico-quirúrgico es la imposibilidad de cuantificar de forma directa el nivel de profundidad del estado anestésico que se ha alcanzado. Rutinariamente se valora la monitorización hemodinámica como indicador del nivel de profundidad anestésica. Sin embargo, tanto la presión arterial como la frecuencia cardíaca son parámetros susceptibles de cambiar de forma evidente en respuesta a alteraciones que nada tienen que ver con el nivel de profundidad anestésica alcanzado(47).

La definición del estado anestésico en sí mismo ya plantea bastantes problemas. La falta de evidencia de que exista un sitio anatómico común donde todos los fármacos empleados ejerzan su efecto, unido al hecho de que existen diferentes sistemas de receptores para cada tipo de fármaco empleado, hace considerar este estado anestésico como la suma o, mejor aún, la interacción de diversos efectos farmacológicos: analgesia, ansiolisis, amnesia y supresión de respuestas motoras, cardiovasculares y hormonales frente a la agresión quirúrgica. Estos efectos no deben verse como resultantes de una sola acción farmacológica, sino como efectos farmacológicos separados incluso en el caso de que los produzca un sólo fármaco. Dichos efectos deben combinarse en proporción variable y de forma dinámica según el tipo de anestesia, el tipo de paciente e incluso según el momento dentro de una misma intervención(49;50).

Otro aspecto a tener en cuenta es la ausencia de una respuesta clínica fácilmente cuantificable producida por un estímulo fácil de aplicar y homogéneo que fuese válido en cualquier individuo, fármaco y situación dentro del acto anestésico quirúrgico. Al no existir este par estímulo-respuesta, se hace aún más difícil medir la influencia que los fármacos podrían tener sobre ella. Se considera que el movimiento intencionado tras la aplicación de un estímulo agresivo como pueda ser laringoscopia, intubación, incisión cutánea etc., puede ser un indicador del grado de anestesia alcanzado. Como tal se ha considerado en diversos estudios que calculan la concentración alveolar mínima (CAM) de los anestésicos inhalatorios, asociada con abolición de determinada respuesta en el 50% de los individuos(51) o las  $C_{50}$  de los agentes intravenosos(52). Sin embargo esta respuesta presenta algunos inconvenientes: es de tipo binario, categórico o cuantil, es decir no admite graduaciones, se produce o no se produce, por lo que precisa un tratamiento estadístico especial. Además en el entorno clínico, el empleo habitual de bloqueantes neuromusculares impide la observación de esta respuesta aun en el caso de que el paciente no esté suficientemente anestesiado. La única opción empleada a veces en trabajos experimentales sería la “técnica del antebrazo aislado” descrita por Tunstall(53). Consiste en realizar un torniquete a una extremidad superior antes de administrar el

bloqueante neuromuscular de forma que las placas motoras de esa extremidad no se afectan por el fármaco. Eso permitiría que, en el hipotético caso de que el paciente estuviera consciente, podría manifestarlo moviendo dicha extremidad, de forma espontánea o en respuesta a la orden verbal. Flaishon et al han empleado esta técnica como patrón de calibración del Índice Biespectral respecto a la pérdida de consciencia tras la administración de tiopental o propofol(54).

Cualquier posible método para valorar la profundidad anestésica debe ser estudiado cuidadosamente en el entorno experimental con todas las variables controladas, calibrado frente a la aparición o no de movimiento intencionado tras la aplicación de estímulos agresivos estandarizados y establecida la capacidad predictiva de respuesta que posea, antes de permitir su empleo en pacientes.

El EEG puede ser una buena alternativa para cuantificar la profundidad del estado anestésico. Se trata de un sistema de monitorización incruento, cuyo análisis como ya hemos visto, se ha simplificado bastante con el desarrollo tecnológico, es sensible a los efectos de los anestésicos y como tal se ha empleado para definir la potencia de la mayoría de anestésicos intravenosos e inhalatorios. Además es una medida continua tanto en el tiempo como en su escala de medición, lo que facilita cualquier cálculo estadístico que se deba realizar. Sin embargo se trata también de una medida indirecta o subrogada, pues probablemente no sea en el córtex cerebral donde los anestésicos ejercen su efecto. Además aunque refleja el efecto de todos los fármacos empleados en anestesia, no lo hace con igual sensibilidad para todos ni podemos decir claramente que un sólo parámetro de los muchos que se han empleado permita realizar un análisis de este tipo(47). Existen sin embargo trabajos que demuestran que algunos parámetros derivados del EEG pueden servir para predecir la probabilidad de aparición de ciertas respuestas, bajo ciertas condiciones.

Dutton et al demostraron que un parámetro extraído del EEG, el LE95%, podía monitorizar la profundidad del estado anestésico conseguido en un grupo de 246 pacientes a las que se administraba una técnica anestésica basada en 5 combinaciones diferentes de isoflurano, N<sub>2</sub>O y fentanilo. La respuesta a estudiar fue la aparición de movimiento tras la incisión cutánea, inserción del trócar o insuflación abdominal de CO<sub>2</sub>. Los autores concluyen que la profundidad, valorada en función de los cambios en LE95%, va ligada a la dosis empleada y no a la técnica anestésica(55).

El trabajo de Leslie et al(56) acompañado de la aproximación estadística a este problema desarrollado por Smith et al(57) son un buen ejemplo de cómo debe calibrarse el EEG para medir la profundidad anestésica. La respuesta empleada como patrón es el movimiento intencionado tras la aplicación de un estímulo eléctrico homogéneo para todos los sujetos estudiados. Las respuestas a calibrar como posibles indicadores de profundidad anestésica fueron respuestas derivadas del EEG como el Índice Biespectral o el LE95%, derivadas de la activación del sistema nervioso autónomo como el diámetro pupilar, la tensión arterial, o frecuencia cardíaca, o predictores farmacológicos del tipo de concentraciones de propofol medidas en plasma o predicciones del modelo farmacocinético empleado. Se calculó la probabilidad de predicción ( $P_k$ ) de acuerdo a lo descrito en Smith et al(58) para valorar la capacidad de predecir correctamente la posibilidad de que se produjera movimiento tras la aplicación del estímulo eléctrico supramaximal. El Índice Biespectral, con una  $P_k$  de 0.86 fue el indicador con mayor capacidad predictiva aunque las diferencias respecto a otros indicadores no fueron estadísticamente significativas. Sin embargo, este trabajo fue realizado en un grupo de sólo diez voluntarios, bajo los efectos de la combinación de propofol y N<sub>2</sub>O, sin opiáceos y sin estímulos como los que se dan durante un acto anestésico real.

La dificultad de realizar este tipo de estudios en un entorno similar al quirófano, con múltiples fármacos, diferentes estímulos quirúrgicos y diversas situaciones previas de

los pacientes, unido a la diversidad de la interacción entre los efectos componentes del estado anestésico ha hecho que los esfuerzos se concentren en encontrar sistemas de cuantificación de cada efecto por separado.

El Índice Biespectral fue diseñado con el objetivo de servir como indicador de profundidad anestésica, alcanzada bajo diferentes condiciones. Sucesivos trabajos, han focalizado su cometido en servir como indicador del grado de hipnosis.

Se están desarrollando sistemas de cuantificación del grado de analgesia basados en el análisis de la variabilidad en la distribución de las frecuencias cardíacas empleando diversos métodos de análisis(59-61).

### *2.3.3.2 Prevención del despertar o recuerdo intraoperatorio*

Una de las posibles aplicaciones del EEG puede ser la detección precoz o, mejor aún, la prevención de la aparición de fenómenos de recuerdo intraoperatorio. Tanto la consciencia como la formación de recuerdos durante el acto anestésico son fenómenos relevantes, en primer lugar porque representan el fracaso de uno de los objetivos primordiales de la anestesia general que es mantener al paciente inconsciente. Este hecho puede tener graves consecuencias para el paciente, así como repercusión legal, y ambas se relacionan directamente con el efecto hipnótico. Si la concentración de hipnótico es la adecuada, está dentro del rango terapéutico razonable para la hipnosis, no tendría por qué producirse despertar en el curso de la intervención. Si por cualquier causa esta concentración disminuye o no está en el nivel mínimo necesario, entonces el paciente puede despertar o puede recordar momentos de la intervención.

Un control exclusivo de la dosis de hipnótico no basta para garantizar el efecto deseado. Es conocido y estudiado que existe variabilidad tanto farmacocinética como farmacodinámica, es decir, los mecanismos de distribución y eliminación de fármaco pueden ser más activos y el paciente requerir más aporte del habitual(62;63). O también es posible que el sujeto bajo el efecto de los anestésicos, por sus características fisiológicas, sea más resistente al efecto de los hipnóticos y sus requerimientos sean más elevados. Los sistemas de control de la concentración mediante la medición de concentración inspirada y espirada de agentes inhalatorios, o en el caso de agentes intravenosos, la estimación en base a modelos farmacocinéticos de concentraciones plasmáticas y en biofase, permiten vencer en gran parte la variabilidad atribuible a mecanismos farmacocinéticos.

La posibilidad de medir el efecto farmacológico permite reducir ambos tipos de variabilidad. Si se puede cuantificar el efecto y se conoce el nivel de efecto que es preciso alcanzar, es indiferente que el paciente necesite más aporte de hipnótico por razones farmacocinéticas o farmacodinámicas pues, al fin y al cabo, se puede administrar la dosis de fármaco que garantice el efecto deseado independientemente de que el paciente precise más o menos fármaco de lo habitual. Cualquier sistema que permita controlar el efecto hipnótico será de ayuda para prevenir este tipo de fenómenos.

En relación con los aspectos hipnóticos de los fármacos anestésicos se ha intentado establecer la utilidad de emplear el Índice Biespectral como sistema de prevención de los episodios de despertar intraoperatorio. La idea sería definir aquéllos niveles de Índice Biespectral que bloquean los mecanismos de la memoria. Kearse et al demuestran que el Índice Biespectral presenta un buen grado de correlación con el nivel de procesamiento de información manifestado como capacidad de respuesta a diversas órdenes verbales durante sedación del paciente a diversos niveles de concentración de propofol(64).

El Índice Biespectral también predice la posibilidad de presentar recuerdo de información aportada al paciente durante la administración de propofol, midazolam, isoflurano o alfentanilo con fines sedantes en un grupo de voluntarios a los que se administraba uno de los fármacos mencionados. Durante el transcurso del estudio se les mostraba un grupo de imágenes o se les iba mencionando alguna de las palabras de una lista previamente confeccionada. La capacidad predictiva del Índice Biespectral en el caso del alfentanilo no se pudo demostrar ni para sedación ni para presencia de recuerdo. Un valor de Índice Biespectral inferior a 77 se asocia con ausencia de recuerdo en el 95% de sujetos bajo efectos de propofol. Dicho valor de Índice Biespectral era de 42 en el caso del isoflurano, y de 68 en el caso del midazolam. Como conclusión, los autores afirman que con valores del Índice Biespectral por debajo de 50 el paciente estará inconsciente y sin probabilidad de recuerdo(65).

Si hasta ahora era preciso confiar en parámetros tan indirectos como la respuesta hemodinámica para descartar la posibilidad de que se produzca anestesia superficial que favorezca la formación de memoria y recuerdo intraoperatorio, poder disponer de un índice capaz de monitorizar la actividad cortical y que muestra buena correlación tanto con la capacidad de recordar como con la capacidad de procesar información y obedecer a órdenes bajo los efectos de los anestésicos, puede ser de ayuda para calibrar en qué momentos podemos considerar que el paciente es incapaz de recordar algo. Dicho de otro modo, es posible ajustar mejor y de forma más racional las necesidades farmacológicas, especialmente de hipnóticos.

Un reciente estudio de Sandin et al encuentra una incidencia de despertar intraoperatorio en población quirúrgica general de 0.2%, 19 casos de despertar en un total de 11.785 pacientes estudiados(66). Al ser la incidencia de despertar intraoperatorio tan baja en la población quirúrgica general, sería muy difícil y económicamente costoso llevar a cabo un estudio que demostrase la eficacia de un determinado sistema de monitorización, el que sea, en prevenir la aparición de este tipo de fenómenos. Requeriría el reclutamiento de un gran número de pacientes(67). Una alternativa menos costosa sería demostrar la utilidad en subpoblaciones donde la incidencia es más elevada. Por ejemplo, en pacientes sometidos a cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea, o en pacientes sometidas a intervención cesárea bajo anestesia general, donde la incidencia se cifra en un 1%.

Luginbühl et al presentan dos casos en los que gracias al empleo del Índice Biespectral pudo detectarse episodios de despertar intraoperatorio ocasionados por la interrupción accidental en el aporte de hipnóticos, propofol y desflurano respectivamente. Los autores concluyen que si un valor elevado de Bis no responde con descenso del mismo al incremento en el aporte de hipnótico, debe sospecharse interrupción accidental en el flujo de hipnótico, lo que debe suplirse con otro hipnótico de forma rápida. Existe un margen de seguridad frente a estos episodios accidentales, que los autores sitúan alrededor de 4 minutos, antes de que el paciente pueda poner en marcha los mecanismos de recuerdo(68).

### *2.3.3.3 El Índice Biespectral y la dosificación racional de los hipnóticos*

En un trabajo multicéntrico realizado sobre un total de 300 pacientes provenientes de catorce centros diferentes, Gan et al demostraron que emplear el Índice Biespectral mejora los resultados globales, *outcomes*, del acto anestésico(69). La técnica anestésica fue la misma en los dos grupos de estudio, combinando infusiones continuas de propofol y alfentanilo con N<sub>2</sub>O y O<sub>2</sub>. En uno de los grupos se guió la administración de propofol a través del Índice Biespectral. En el otro grupo no se empleó monitorización neurológica como guía de la administración del propofol, sino que se realizó de acuerdo a la práctica habitual en cada centro. El objetivo era que la infusión de propofol mantuviera valores de

Índice Biespectral entre 40 a 60 durante el mantenimiento y entre 60 y 75 durante los últimos 15 minutos de intervención. Tanto en lo que respecta a consumo de hipnóticos, como en cuanto a rapidez en despertar y a rapidez en dar de alta a los pacientes del área de reanimación postanestésica, existieron diferencias significativas favorables al grupo de pacientes en los que se empleó el Índice Biespectral. Por tanto se puede concluir que el empleo del Índice Biespectral es de utilidad para dosificar los hipnóticos.

La monitorización del estado anestésico no se ha desarrollado al mismo ritmo que en otras áreas como la monitorización hemodinámica o respiratoria. Una causa posible es la falta de una definición clara de lo que es el estado anestésico así como de un mayor conocimiento sobre los lugares de acción y los mecanismos que generan el efecto de los anestésicos. Sin embargo, es necesario poder cuantificar la profundidad del efecto anestésico. No se trata de una monitorización que vaya a contribuir a salvar la vida del paciente, como sería el caso de la pulsioximetría o de la capnografía, pero sí añade calidad a la práctica anestésica al permitir una dosificación racional de los agentes hipnóticos, para ajustar el aporte farmacológico al nivel de efecto hipnótico que necesite el paciente.

Actualmente el Índice Biespectral es el patrón estándar para la monitorización del estado hipnótico. Sin embargo los trabajos en los que se compara con parámetros derivados del análisis espectral siempre se han empleado los extraídos de forma empírica como el LE95%.

El desarrollo y validación de parámetros diseñados para obtener máxima correlación con la concentración de fármaco empleando correlación canónica semilinear ha permitido obtener buenos indicadores del efecto farmacológico pero no validados clínicamente.

Para iniciar la validación de estos parámetros, el parámetro canónico univariante para los opiáceos (PCUopi) debería compararse con los disponibles en la actualidad. El más representativo para los opiáceos es el LE95%. El más representativo para propofol y demás hipnóticos es, en la actualidad, el Índice Biespectral.

### **3 Hipótesis y objetivos del trabajo**



### *3.1 Premisas iniciales*

El EEG es una señal biológica compleja que refleja la actividad eléctrica proveniente de las neuronas de la corteza cerebral. Es conocida su sensibilidad a los efectos centrales de los fármacos empleados en anestesia, y como tal ha sido empleado para monitorizar los efectos centrales de dichos fármacos, tradicionalmente controlados en clínica a través de respuestas indirectas como los cambios hemodinámicos que inducen.

Pese a ser una señal incruenta y continua, su interpretación es poco evidente y difícil para los no especialistas en neurofisiología. Durante el acto anestésico es preciso emplear parámetros que orienten rápidamente sobre el estado del paciente o sobre los cambios inducidos en el paciente por los fármacos empleados. Por tanto, es preciso analizar el EEG de manera que se extraiga de él la información que interese, despojándolo de todo lo que pueda ser irrelevante o redundante. El primer paso, debe ser demostrar que todo nuevo parámetro extraído del trazado del EEG sea sensible al efecto de los fármacos habitualmente empleados en anestesia.

El patrón común en los cambios electroencefalográficos de la mayoría de agentes anestésicos intravenosos, incluidos los opiáceos como el alfentanilo, es la transición desde un trazado en el que predomina las ondas de alta frecuencia y baja amplitud hacia un trazado en el que abundan más las ondas de frecuencia baja con amplitud elevada, aunque en el caso de propofol y tiopental se llegue a un estado de isoelectricidad (trazado electroencefalográfico plano).

A través del tiempo se han empleado muchos métodos de análisis para interpretar esta señal, algunos de ellos con aplicación en anestesia actualmente. Uno de estos métodos es el análisis espectral, descrito en diversas publicaciones. En 1993 Gregg et al(44) aplicó una transformación del análisis canónico, correlación canónica semilinear descrita por Beal, Dunne, y Sheiner(45), al trazado electroencefalográfico recogido en un grupo reducido de pacientes a los que se administró alfentanilo en infusión continua constante, describiendo la combinación óptima de coeficientes que garantizaba la mejor correlación entre concentración de alfentanilo y efecto electroencefalográfico inducido. Esta combinación óptima se denominó parámetro canónico univariante para los opiáceos (PCUopiáceo, PCUopi) dado que los efectos inducidos por estos fármacos sobre el trazado del EEG son idénticos.

Una extensión de la aplicación de esta técnica al análisis del EEG, sería comprobar si este parámetro, el PCUopi, puede servir para reflejar el efecto de otros agentes anestésicos empleados rutinariamente en clínica: opiáceos e hipnóticos. Si eso quedara demostrado, el PCUopi podría ser un buen candidato para cuantificar el estado anestésico cuando éste se consigue empleando combinaciones de estos fármacos.

### *3.2 Hipótesis de trabajo*

Si aceptamos que el PCUopi puede servir para estudiar el efecto de otros opiáceos y otros agentes anestésicos, nos planteamos las siguientes preguntas. El PCUopi, descrito en base a datos de un grupo limitado de sujetos a los que se administró alfentanilo,

- debe permitir cuantificar el efecto de otros opiáceos empleados en anestesia quirúrgica: fentanilo, sufentanilo, trefentanilo y remifentanilo
- podría permitir cuantificar el efecto de fármacos hipnóticos como el propofol

### 3.3 *Objetivos*

- Validar prospectivamente el PCUopi en otros opiáceos como fentanilo, otro subgrupo de individuos a los que se administra alfentanilo, sufentanilo, trefentanilo y remifentanilo. Comparar su rendimiento con el del límite espectral 95% (LE95%).
- Validar prospectivamente el PCUopi en sujetos a los que se administró propofol. Comparar su rendimiento con el Índice Biespectral (L-Bis).

Empleando como criterios de comparación:

- Los valores obtenidos del coeficiente de correlación  $R^2$  (relación de señal-a-ruido).
- Los valores de los parámetros farmacodinámicos obtenidos para cada fármaco empleando el PCUopiáceo.

Para cada fármaco se comparará el valor de  $R^2$  obtenido empleando el PCUopi, parámetro que queremos validar, con el valor de  $R^2$  obtenido empleando el LE95% en caso de los opiáceos; o bien el L-Bis en el caso del propofol.

También para cada fármaco, se comparará los valores de los parámetros farmacodinámicos obtenidos cuando se emplee PCUopi o cuando se emplee LE95% para los opiáceos o L-Bis para el propofol.

## **4 Material y Métodos**

### 4.1 Descripción general

El presente trabajo consiste en un análisis de datos electroencefalográficos recogidos en estudios previos. Es decir, aplicar una nueva metodología de análisis (prospectivo) a datos recogidos originalmente en estudios ya realizados (retrospectivo). Las etapas fundamentales en este trabajo son:

- Reproducir los registros del EEG recogidos y almacenados por los autores originales en cada uno de los trabajos (Véase tabla M.1).
- Digitalizar la señal analógica de dichos registros de EEG, almacenada en soporte magnético (cintas de audio o video), pero aplicando una metodología común detallada más adelante.
- Analizar la señal digitalizada y almacenada en ordenadores de acuerdo al parámetro electroencefalográfico que deba estimarse (PCUopi, LE95%, L-Bis).
- Realizar el análisis farmacodinámico mediante ajustes para cada individuo y fármaco.
- Comparar los modelos farmacodinámicos descritos para cada individuo y fármaco de acuerdo a un criterio común, la relación señal a ruido  $R^2$ .
- Comparar los parámetros farmacodinámicos que definen las propiedades de cada fármaco desde un punto de vista clínico.

Con el objetivo de comparar mediante dos parámetros extraídos del análisis del EEG, el efecto de opiáceos (fentanilo, alfentanilo, sufentanilo, remifentanilo y trefentanilo) y propofol sobre el córtex cerebral, se ha analizado el trazado electroencefalográfico recogido en estudios previos realizados en el laboratorio del *Anesthesia and Clinical Pharmacology Research Laboratory, Anesthesiology Department, Stanford University, California, USA*. Todos los estudios originales fueron realizados con la aprobación del *Stanford University Institutional Review Board*, así como el consentimiento informado de los voluntarios o pacientes involucrados en el estudio.

El principal objetivo de cada uno de los trabajos originales era:

- Caracterizar el perfil farmacocinético y farmacodinámico de un nuevo agente terapéutico, el opiáceo trefentanilo(40).
- Valorar el perfil farmacocinético y la dosificación que producía el efecto máximo del remifentanilo(70).
- Comparar la potencia de sufentanilo frente a fentanilo(20).
- Estudiar la influencia de la edad en la farmacocinética y farmacodinámica de fentanilo y alfentanilo(38)
- Estudiar la influencia de la edad en la farmacocinética y farmacodinámica de propofol(71).

Aunque en la mayoría de casos los estudios se realizaron en voluntarios sanos por tratarse de protocolos de fase 1 del ensayo clínico, alguno de los estudios originales incluidos se habían llevado a cabo en pacientes. El estudio con propofol se llevó a cabo antes de que se iniciara la intervención quirúrgica en pacientes clase 1-2 según la clasificación del estado preoperatorio de la A.S.A., que iban a someterse a procedimientos quirúrgicos de diversa índole. Igual sucedió con un subgrupo de 10 pacientes a los que se administró fentanilo y a los 11 pacientes a los que se administró sufentanilo.

## Material y Métodos

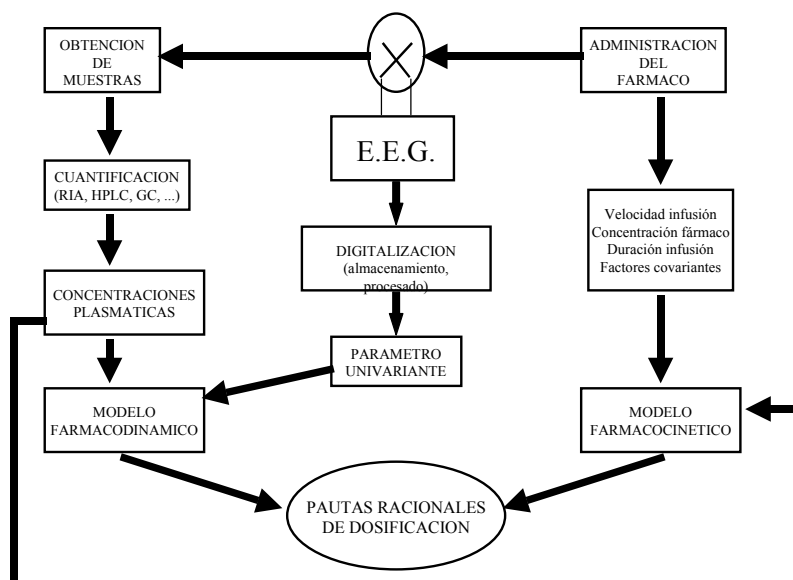
Las características del diseño de cada uno de los estudios se recogen en la Tabla M.1. En todos los casos el fármaco se administró por vía intravenosa mediante una infusión continua de orden cero, es decir a velocidad constante, y duración variable según los objetivos del estudio.

**Tabla M.1.** Características de los diferentes estudios originales, reanalizados empleando el PCUopi, LE95% o L-Bis

	<i>Sujetos</i>	<i>Infusión</i>	<i>Objetivo en EEG</i>	<i>Objetivo del estudio</i>
<i>Fentanilo</i>	10	150 $\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$	efecto máximo	influencia de la edad en PK/PD
<i>Fentanilo</i>	5	2.2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	efecto máximo	control trefentanilo
<i>Alfentanilo</i>	5	22 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	efecto máximo	control trefentanilo
<i>Sufentanilo</i>	11	18.75 $\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$	efecto máximo	potencia relativa con fentanilo
<i>Trefentanilo</i>	5	22 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	efecto máximo	diseño cruzado con fentanilo y alfentanilo
<i>Remifentanilo</i>	8	1-8 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	ninguno	identificación dosis óptima
<i>Propofol</i>	60	0.5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	3 seg de isoelectricidad	influencia de la edad en PK/PD

En los diferentes estudios originales, todos los individuos fueron preparados de igual forma. Se les colocó una catéter intravenoso que servía para la administración de fluidoterapia y del fármaco a estudio. A todos los voluntarios se les insertó un catéter en la arteria radial. Dicho catéter se usaba para recoger la señal hemodinámica (presión arterial sistólica, diastólica y media) así como para la obtención de muestras de sangre arterial a partir de las cuales cuantificar los niveles de fármaco para la caracterización farmacocinética.

**Figura M.1** Esquema de un estudio experimental para caracterizar la farmacocinética y farmacodinamia de un agente terapéutico empleando el EEG. El lado izquierdo representaría la parte cinética del estudio, el lado derecho la parte dinámica, integrándose ambas partes en la mitad inferior y constituyendo tras el análisis de los datos, el modelo farmacocinético y farmacodinámico.



Los estudios se llevaron a cabo en un quirófano convenientemente equipado. La monitorización rutinaria incluyó también frecuencia cardíaca, pulsioximetría y control de la frecuencia respiratoria y del CO<sub>2</sub> espirado. Un esquema global del montaje se detalla en la figura M.1.

En todos los casos se recogía información relevante tanto desde el punto de vista farmacocinético: dosis, concentración y características del paciente, como farmacodinámico: cuantificación de diversos efectos farmacológicos tanto terapéuticos, hipnosis, y cambios electroencefalográficos, como colaterales: alteraciones respiratorias, hemodinámicas, o rigidez muscular.

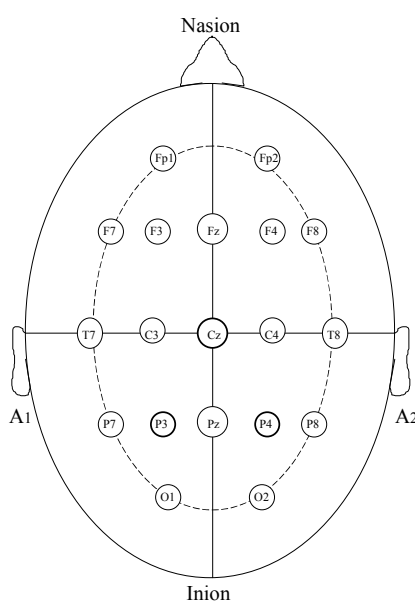
## 4.2 *Análisis de la señal electroencefalográfica*

### 4.2.1 *Recogida de la señal electroencefalográfica*

Al tratarse de una técnica compleja y cuyo resultado depende en parte de cómo y dónde se ha recogido la señal, se ha considerado relevante describir la técnica tal y cómo fue empleada en los estudios cuyo EEG sirve de base para el presente trabajo. En ellos la señal del EEG se había recogido de forma similar pero no idéntica, en parte debido a los avances en potencia informática que permitía una implementación más completa y compleja de los programas de recogida y análisis de la señal. (*véase referencias originales*). Para facilitar la comprensión de este trabajo, a continuación se detalla el procedimiento general de recogida y almacenamiento de dicho registro.

El montaje del EEG fue el mismo en todos los experimentos. Se recogieron y grabaron cuatro canales de EEG, otro canal para la señal hemodinámica proveniente de la vía arterial y un sexto canal registraba la señal del electrocardiograma proveniente de electrodos cutáneos. En todos los experimentos se emplearon electrodos semiesféricos de oro. Fueron colocados en las siguientes posiciones de acuerdo con el Sistema Internacional 10/20: C<sub>z</sub>, F<sub>3</sub>, F<sub>4</sub>, P<sub>3</sub>, P<sub>4</sub>, A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, y Z. Las posiciones posibles de los electrodos según el Sistema Internacional 10/20(21), pueden observarse en la figura M.2.

**Figura M.2 Sistema Internacional 10/20.** Sistema de colocación de electrodos para exploraciones electroencefalográficas acordado por la comunidad investigadora. De esta forma se hace posible la comparación de resultados siempre y cuando provengan de una misma área cortical.



Para proceder a la colocación de los mismos, se preparó previamente la piel, de manera que el nivel de impedancia transcutánea fuese lo más bajo posible. Inicialmente se frotaba el área donde debían colocarse los electrodos con alcohol de 70° para eliminar la grasa, acto seguido se empleaba una crema abrasiva para eliminar el debris cutáneo, compuesto por células de descamación epitelial sobre todo. El electrodo se colocó sobre la piel y se fijó con colodión por su parte externa evitando que el adhesivo interfiriera el contacto entre electrodo y piel pues el colodión no es buen conductor de la electricidad. Por el orificio de la cúpula del electrodo, y una vez que el colodión se había secado, se introducía pasta conductora hasta llenar la cúpula, para facilitar aun más la llegada de la señal eléctrica. En todos los estudios realizados se consiguió una impedancia por debajo de los 3 kOhms ( $k\Omega$ ).

El canal 1 recogía la señal de  $F_3 - P_3$ , el canal 2 de  $F_4 - P_4$ ,  $C_z - P_3$  era el canal 3 y  $C_z - P_4$  era el canal 4.  $A_1$  y  $A_2$  actuaban como electrodos de referencia. En todos los estudios se recogió la actividad eléctrica del área parieto-occipital.

La señal analógica proveniente del córtex cerebral se recogió y amplificó con un electroencefalógrafo Nihon Kohden® EEG-5210 capaz de registrar la señal de 10 canales de EEG. Aunque el electroencefalógrafo puede registrar hasta diez canales de señal, sólo se recogieron y grabaron cuatro canales de EEG para posterior análisis. Se empleó un filtro de alta frecuencia a 70 Hz y constante temporal de 0.3 seg, y se grabó en un sistema de registro analógico Vetter® de 16 canales.

### 4.3 Redigitalización de la señal electroencefalográfica

El objetivo de esta Tesis se basa en el reanálisis de EEG originalmente registrado en otros trabajos. El primer paso de este proyecto será, pues, reproducir la señal original y registrarla de nuevo esta vez en formato digital para favorecer su análisis posterior. El registro del EEG proveniente de los diferentes estudios integrados en este proyecto, estaba almacenado en forma analógica en soporte magnético mediante cinta magnetofónica y cinta de video. Además del trazado electroencefalográfico, para cada individuo constaba la información exacta sobre el inicio, el cese, la concentración y la velocidad de la infusión de fármaco, de forma que fuera posible reconstruir todo el experimento de nuevo, como se ha hecho en esta Tesis.

Para la digitalización *retrospectiva* de la señal del EEG, se tomaron muestras consecutivas del trazado analógico grabado en cinta magnética, a una velocidad de 128 muestras/ seg, con una resolución de 12 bit, empleando un mecanismo conversor de analógico a digital "Data Translation 2801A®". Todo ello en un ordenador PC-compatible con procesador 80386 equipado con coprocesador matemático. La señal digitalizada se almacenaba en la unidad de disco duro del ordenador para posterior análisis. De esta forma se consiguió una señal electroencefalográfica homogénea en cuanto a su recogida independientemente del tipo de estudio y del fármaco empleado. Esta metodología de análisis de señal ha sido empleada de forma similar y descrita en diversas publicaciones(39;44;63).

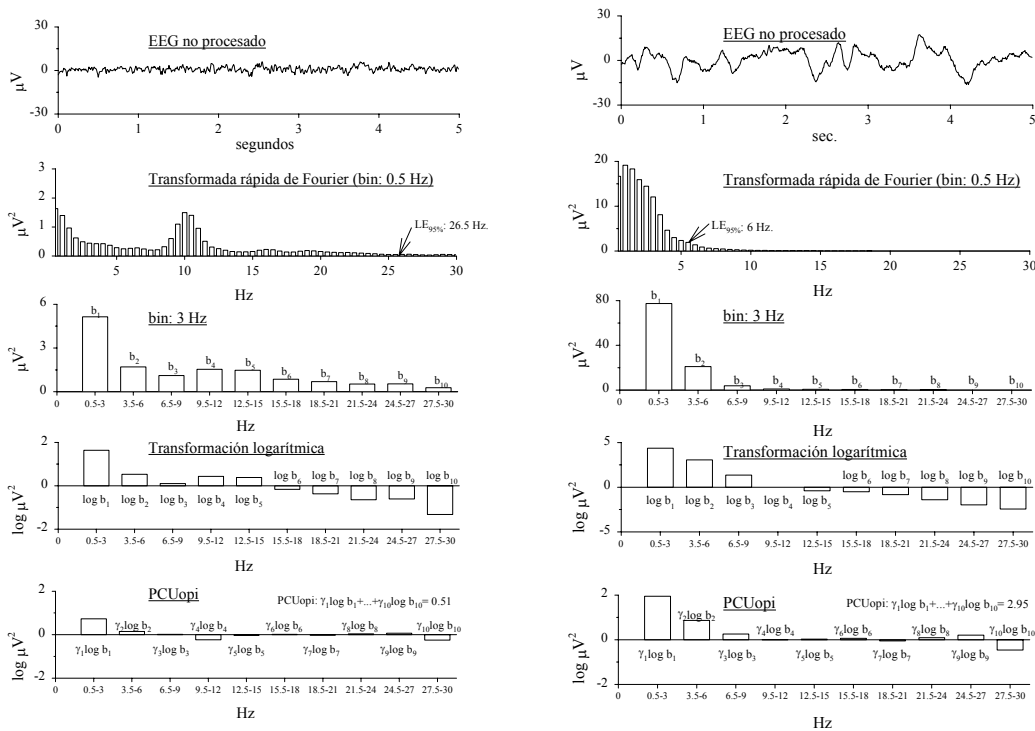
#### 4.3.1 Análisis espectral: Límite Espectral

Una vez digitalizada, la señal electroencefalográfica fue procesada para poder extraer de ella un parámetro único.

La señal original se fragmentó en segmentos, *epochs*, de 2 segundos de duración. Cada uno de estos segmentos, era analizado empleando la "transformación discreta de

Fourier” mediante el algoritmo de la transformada rápida de Fourier con ventana de Welch. La ventana de Welch es una transformación matemática que permite disminuir la varianza en la estimación del espectro de la señal. De esta manera como puede observarse en la figura M.3, cada segmento de señal se descompone en las ondas sinusoidales que lo componen. Es decir, la señal pasa de estar en el dominio temporal, al dominio de frecuencias. Sería algo semejante a lo que sucede cuando hacemos pasar un haz de luz blanca a través de un prisma, la luz se descompone en los diferentes colores que reflejan distintas longitudes de onda(17). En este caso, la señal proveniente de los electrodos conectados al paciente sería el equivalente al haz de luz blanca, que al pasar por la transformada de Fourier, el prisma, se descompone en las diferentes longitudes de onda, espectro de frecuencias, que la constituyen.

**Figura M.3: Descomposición de la señal tras análisis espectral y posterior construcción del PCUopi, en un segmento de EEG en situación basal (izquierda) y reflejando efecto opiáceo máximo (derecha).** El panel superior muestra un segmento de cinco segundos de duración, aunque la TRF se ha aplicado sólo a dos segundos. El siguiente es el resultado del análisis espectral. El tercer panel muestra el espectro tras promediar la potencia de los haces de frecuencia en grupos de 3 Hz. En el cuarto y quinto panel se transforma logarítmicamente la potencia y se multiplica por los coeficientes que definen el PCUopi. Los tres primeros paneles son parte del análisis espectral simple. El cuarto y quinto panel son parte de la construcción del PCUopi. Nótese el cambio de magnitud en las unidades de las abscisas entre la situación basal y la de máximo efecto en EEG



El resultado es la distribución espectral de la potencia de cada una de las frecuencias componentes de la señal. Este espectro estaba compuesto por “haces” de 0.5 Hz cada uno, desde 0 Hz hasta 64 Hz, es decir, un total de 129 haces diferentes. La información relativa a la fase de las ondas no fue empleada, sólo se usó la información relativa a la potencia contenida en cada uno de los “haces” de frecuencia, expresada en  $\mu V^2$  ya que equivale al cuadrado de la amplitud de las ondas, que se mide en microvoltios,  $\mu V$ .



La distribución de las potencias para cada haz de frecuencias en cada segmento de 2 seg, no es más que un histograma donde el eje de ordenadas es cada uno de los haces de frecuencia resultantes, y el eje de abscisas la potencia correspondiente a cada haz en ese fragmento de EEG de 2 seg de duración.

En cada segmento se realizó un suavizamiento, *smoothing*, del espectro de frecuencias empleando un sistema de balance móvil de tipo gaussiano, es decir, cada haz de frecuencias se transforma en el promedio entre él mismo y los diez haces contiguos (cinco anteriores y cinco posteriores) de manera que el resultado es que cada nuevo haz es el promedio de once haces de frecuencias: él mismo más los diez adyacentes. Los haces de frecuencias por encima de 30 Hz también fueron rechazados para disminuir la influencia del ruido de alta frecuencia, pues como ya se ha dicho es a partir de 30 Hz donde la probabilidad de contaminación de la señal por artefacto eléctrico es más elevada.

Los segmentos se agruparon mediante cálculo de media aritmética, en grupos de diez, resultando en un espectro cada 20 segundos, es decir, tres por minuto. De esta manera se reduce la varianza de las estimaciones de la potencia y disminuye la correlación entre espectros cercanos en el tiempo.

En resumen, después de procesar la señal electroencefalográfica se obtuvo un espectro cada 20 seg. Las frecuencias de cada uno de los espectros se extendían desde 0.5 Hz a 30 Hz en haces de 0.5 Hz cada uno.

En cada uno de los espectros se computó el valor del LE95%. Este valor es el de la frecuencia que acumula el 95% de la potencia total de cada espectro. Por tanto, se calculó un valor de LE95% cada 20 segundos.

Para reducir la dimensión en cada segmento, se redujo el número de haces en cada espectro de frecuencias mediante la simple adición de grupos de seis haces. Es decir, en vez de tener 60 haces de 0.5 Hz cada uno, se pasó a tener diez haces de 3 Hz cada uno. Este sistema de dividir el espectro de frecuencias es diferente del clásico  $\beta$ ,  $\alpha$ ,  $\theta$  y  $\delta$ , pero ha demostrado ser igualmente útil(44).

El proceso de descomposición o procesamiento de la señal electroencefalográfica tal y como se ha descrito hasta ahora, puede visualizarse gráficamente en la figura M.3. En ella se observan los pasos descritos, para un segmento de EEG en situación basal (panel izquierdo) y en el momento de máximo efecto inducido por el opiáceo manifestado por la presencia de ondas  $\delta$  (panel derecho).

A partir del análisis espectral pueden obtenerse otros parámetros como se recoge en la figura M.3. El LE95% es aquella frecuencia del espectro por debajo de la cual se contiene el 95% del total de potencia del espectro(37). Es decir, cada espectro de frecuencias entre 0 Hz y 30 Hz contiene el total de la potencia de dicho espectro (en términos porcentuales el 100%). El 95% de la potencia total, estará incluido entre 0Hz y una cierta frecuencia, variable según el segmento y el grado de efecto farmacológico, y esa frecuencia es el LE95%. El LE95% ha sido ampliamente empleado para definir la profundidad anestésica(72) o el efecto de opiáceos(38),(39) o de tiopental(73).

### *4.3.2 Análisis espectral: parámetro canónico univariante de opiáceos (PCUopi)*

En el apartado anterior se ha descrito el análisis espectral y cómo calcular el LE95%, pero éste no es el único parámetro que puede obtenerse del espectro de frecuencias. Otro de los parámetros que pueden extraerse empleando análisis espectral es el PCUopi.

Mientras que el enfoque descrito previamente ha sido aplicar el análisis espectral y extraer ciertos parámetros para, de forma empírica, probar su eficacia en diferentes

situaciones, la aproximación es, en este caso, diferente. Tras la aplicación de análisis espectral tal y como se ha descrito previamente, el objetivo es modular el resultado de este análisis espectral de forma que se correlacione al máximo con la concentración de opiáceo. De ser ello posible, se obtendría un parámetro especialmente diseñado para medir el efecto de los opiáceos, el denominado Parámetro Canónico Univariante de los opiáceos (PCUopi):

Parámetro porque es un número que nos permitirá medir. Canónico porque en su diseño es clave el empleo de la técnica de Correlación Canónica Semilinear (descrita en apéndice). Univariante porque varía de forma paralela y monótonica con la concentración de opiáceo en plasma (aumentará cuando se incremente la concentración y disminuirá cuando ésta vaya disminuyendo) aunque con cierto grado de desfase según las propiedades específicas de cada opiáceo. De los opiáceos porque, como se pretende demostrar, debe definir mejor que ningún otro parámetro el efecto de los agentes opiáceos empleados habitualmente en anestesia quirúrgica. A continuación se describe su diseño.

El PCUopi queda definido en Gregg et al(44), a partir del trazado electroencefalográfico de una muestra de individuos a los que se administró el opiáceo alfentanilo. Se exploraron múltiples combinaciones derivadas del análisis espectral del EEG para encontrar aquella que mostrara una mayor correlación con la concentración de fármaco. Para definir la combinación óptima se empleaba la técnica estadística de correlación canónica semilinear (CCS) (véase Apéndice)(45).

Estas combinaciones óptimas debían ser validadas en otra muestra de individuos a los que también se había administrado alfentanilo en infusión continua por vía intravenosa. La combinación entre el logaritmo neperiano (logaritmo natural, log) de la potencia en los diez haces de frecuencia definidos en la sección anterior, cada uno de ellos multiplicado por un coeficiente, demostró en la muestra de validación prospectiva, que definía el efecto del alfentanilo mejor que las otras combinaciones obtenidas por análisis canónico e incluso mejor que las medidas establecidas, como el LE95%, u otros parámetros derivados. Los valores de los coeficientes necesarios para definir el PCUopi se recogen en la Tabla M.2.

**Tabla M.2.** Coeficientes que definen el PCUopi, obtenidos mediante el empleo de CCS

<i>Haz de frecuencias (Hz)</i>	<i>Valor del coeficiente (<math>\gamma</math>)</i>
0.5 a 3	0.4489
3.5 a 6	0.2836
6.5 a 9	0.1865
9.5 a 12	-0.5256
12.5 a 15	-0.0683
15.5 a 18	-0.1269
18.5 a 21	0.0619
21.5 a 24	-0.0662
24.5 a 27	-0.1066
27.5 a 30	0.1886

En la figura M.3 se describe cómo se construye el PCUopi en un segmento de EEG en situación de máximo efecto del opiáceo para poder calibrar los cambios ejercidos por el fármaco y cuantificados por este nuevo parámetro. La señal analógica es

inicialmente digitalizada tal y como se ha descrito anteriormente, y trasladada al dominio de frecuencias mediante la transformada rápida de Fourier. En el segundo panel vemos los 60 haces de 0.5 Hz cada uno entre 0.5 y 30 Hz, pudiendo calcular el valor del LE95%. Después se reduce el número de haces de frecuencia a diez por espectro, cada uno de ellos abarcando 3 Hz de frecuencia. En el cuarto panel para ambas gráficas vemos cómo se transforma la potencia a su correspondiente log. En el último panel se realiza la multiplicación de los coeficientes (tabla M.2) por su correspondiente haz de frecuencias, obteniéndose un valor único que equivale a la suma de los diez productos “coeficiente × log de la potencia” que es el PCUopi. Expresado matemáticamente:

$$PCU = \sum_{i=1}^{10} \gamma_i \log b_i \quad [1]$$

donde  $\gamma_i$  son cada uno de los coeficientes tomados de la Tabla M.2 y  $b_i$  representa la potencia en cada uno de los haces de frecuencia del espectro.

El PCUopi no es los coeficientes por sí mismos, sino la combinación entre coeficientes y potencia del espectro. Los coeficientes tienden a modular los cambios inducidos por el fármaco en la distribución de las potencias en el espectro de frecuencias, de manera que se hará más énfasis en aquellos haces de frecuencia donde se están produciendo los cambios atribuibles al fármaco. En el caso de los opiáceos se sabe que el cambio principal es la desviación de la potencia del espectro hacia las bajas frecuencias. Como puede observarse en las gráficas, el PCUopi refleja esta tendencia claramente. Por tanto, no es tan importante el hecho de que el último coeficiente sea positivo o negativo sino el hecho de que el producto entre coeficiente y potencia en dicho haz es muy pequeño y contribuye minimamente al valor del PCUopi. Como puede comprobarse en estas gráficas cuanto mayor es el valor del PCUopi mayor es el efecto farmacológico. Los coeficientes se estimaron en EEG de sujetos a los que se administraba una infusión de alfentanilo y  $b_i$  es la contribución del EEG de cada individuo.

#### 4.3.3 *Análisis biespectral: obtención del Índice Biespectral linear (L-Bis)*

En el estudio sobre propofol se realizó el cálculo del Índice Biespectral a partir del trazado electroencefalográfico recogido y almacenado en forma analógica. La señal analógica fue digitalizada a una frecuencia de muestreo de 128 muestras/ segundo y analizada empleando al mismo tiempo análisis espectral y análisis biespectral. Para este análisis se empleó software propiedad de Aspect Medical Systems incorporado en el prototipo de monitor B 500. Se trata de un método patentado y, por tanto, no accesible al usuario. No se detectaron diferencias entre la señal proveniente de un hemisferio respecto a la proveniente del otro hemisferio, lo cual es importante ya que el programa empleado en este trabajo, realiza de forma automática un promedio entre la señal de ambos hemisferios para disminuir la influencia de artefactos.

Por los requerimientos del software empleado, el análisis espectral se realizó de forma diferente al análisis empleado en el cálculo del PCUopi. En este caso el análisis espectral se realizó mediante una transformación de Fourier sobre segmentos de 4 segundos de duración, a intervalos de 1 segundo, es decir, cada segmento se superponía en un 75% al segmento previo o, lo que es lo mismo, en cada espectro resultante hay un 25% de señal nueva y un 75% de señal ya analizada en el segmento previo(46). Cada segmento se descomponía, como en el análisis espectral clásico, en una suma de funciones periódicas de tipo sinusoidal con diferente frecuencia, amplitud y fase. La

información referente a la fase no fue empleada. Para cada espectro se calculó de forma automática el LE95%, la LE50%, y las potencias relativas (cociente entre potencia absoluta en cada banda y potencia total del espectro) en las diferentes bandas del espectro  $\delta$ ,  $\theta$ ,  $\alpha$  y  $\beta$ .

El análisis biespectral también lo realizó el algoritmo de cálculo incorporado en el prototipo de monitor B500. En esencia, el EEG fue promediado en el tiempo de acuerdo a las relaciones de las fases de las diferentes frecuencias armónicas. El vector de respuesta multivariante resultante, fue reducido al Índice Biespectral (versión 1.1) mediante el empleo de un algoritmo de cálculo que, simplificando, incorpora una serie de coeficientes de modulación que adecúan los cambios del EEG a efecto farmacológico y a respuestas clínicas.

En el apartado de introducción se comentan las características principales del Índice Biespectral y de su cálculo empleando análisis biespectral a la señal del EEG. Desde el punto de vista estadístico el análisis espectral, junto con la autocorrelación, es una aproximación estadística de segundo orden. El análisis biespectral es una aproximación estadística de tercer orden. En los siguientes apartados se aporta una explicación más detallada sobre este parámetro.

Como se ha descrito previamente, el análisis espectral consiste en la descomposición de la señal EEG en sus ondas sinusoidales fundamentales, sin tener en cuenta la fase de las mismas sino tan sólo su amplitud y frecuencia. Si tenemos en cuenta la fase de cada onda sinusoidal, es decir, el ángulo en el que comienza cada tren de ondas fundamentales componentes de una onda EEG compleja, podemos analizar las ondas del EEG teniendo en cuenta la posibilidad de que cada tren de ondas no se componga sólo de trenes simples, sino que es posible la existencia de trenes de ondas complejos, resultado de interacción entre las diferentes ondas fundamentales. Eso es altamente probable dado que en el córtex, la despolarización de cada neurona puede venir mediado por otro grupo de neuronas, es decir también puede existir cierto grado de interacción. Dicho de otra forma, los trenes de ondas que se observan en el EEG no tienen por qué ser el resultado de una simple suma de amplitudes y frecuencias de trenes de ondas más simples (relación lineal) sino que también pueden ser debidas a relaciones más complejas como producto de trenes ondas o relaciones exponenciales entre ellas (relación no lineal), y para poder interpretar relaciones no lineares es preciso tener en cuenta la fase de los trenes de ondas y asumir un mayor grado de complejidad que la del análisis espectral simple, es preciso emplear análisis biespectral. Una representación gráfica se encuentra en la figura I.5 (véase página 27). En ella se observa cómo dos espectros idénticos pueden provenir de dos trenes de ondas completamente diferentes. Mientras que en uno no existe interacción entre los trenes de ondas, sí existe en el otro.

Este análisis se lleva a cabo mediante una expansión de la TRF. Mientras la TRF descompone la señal en sus componentes fundamentales y asume que éstos son independientes y las posibles interacciones son lineales, el análisis biespectral como ya se ha dicho, permite medir las potenciales interacciones entre los sinusoides componentes de los trenes de ondas. Los componentes que dependen entre sí se denominan "armónicos".

Así como el análisis espectral permite identificar amplitud, fase y frecuencia, empleando el análisis biespectral podemos identificar otros parámetros. Uno de ellos es la bicoherencia, que representa el grado de acople existente entre las fases de los posibles componentes. Se trata de una variable que define también el grado de no linealidad, expresada en forma de porcentaje, de forma que la bicoherencia de un sistema en que las relaciones son enteramente lineales sería del 0%, mientras que los sistemas no lineales presentan grados variables de bicoherencia. El otro cálculo básico en el análisis biespectral del EEG es del del Triple Producto Real, *Real Triple Product* en terminología anglosajona. Este valor se obtiene a partir de la valoración conjunta de dos frecuencias

primarias cualquiera,  $f_1$  y  $f_2$ , y de su componente de modulación  $f_1 + f_2$ , constituyendo el trío “ $f_1$ ”, “ $f_2$ ”, y “ $f_1 + f_2$ ”. Por tanto para cada par de frecuencias existirá la bicoherencia de ambas frecuencias y la magnitud conjunta de los componentes del trío que en este caso sería el Triple Producto Real. Una discusión más detallada sobre los pormenores del análisis biespectral puede encontrarse en Sigl et al(46) y en Rampil(33).

Bajo estas premisas el análisis biespectral permite incrementar la información sobre los cambios eléctricos que aparecen en el trazado del EEG, pues integra la posibilidad de caracterizar las interdependencias que probablemente existan entre las ondas del EEG. Por tanto cualquier parámetro que se obtenga del EEG mediante análisis biespectral, al menos en teoría, será capaz de reflejar el efecto que los diferentes fármacos anestésicos hayan inducido, mejor que los parámetros obtenidos mediante análisis espectral simple.

El Índice Biespectral (Bis<sup>®</sup>) es un parámetro extraído a partir de la señal procesada del EEG. Ha sido derivado de forma empírica a partir de trazado electroencefalográfico proveniente de más de 1500 actos anestésicos realizados con técnicas de inducción y mantenimiento variadas. En dicho análisis se han empleado aproximadamente 5000 horas de trazado electroencefalográfico. En su diseño se integran diversos subparámetros que provienen de la aplicación de análisis en el dominio temporal, así como de análisis espectral y biespectral.

Inicialmente, se emplean sistemas de filtrado de artefactos similares a los descritos en el apartado de análisis espectral. Además se incorporan algoritmos que permiten rechazar o corregir (según el grado de corrupción por artefactos de cada segmento) segmentos de EEG que puedan estar contaminados por actividad electrocardiográfica, actividad muscular proveniente de movimientos de parpadeo, o oscilaciones continuadas de la línea basal que puedan deberse a una mala colocación de los electrodos en la piel.

Mientras en el análisis espectral simple el espectro de frecuencias analizadas va desde 0 Hz a 30 Hz, cuando se emplea análisis biespectral debe expandirse el espectro de frecuencias analizables. Ello se debe a que la interacción, relacionada con el producto de frecuencias básicas, superará los 30 Hz. Se considera un límite aceptable el de los 60 Hz, por tanto el espectro de frecuencias a analizar en análisis biespectral va desde 0 Hz hasta 60 Hz. Como entre 30 y 60 Hz existe la posibilidad de que la actividad eléctrica captada no provenga del córtex sino de contaminación muscular o incluso electrocardiográfica, se emplean sistemas de detección de artefactos muy estrictos y sofisticados que permitan tratar optimamente la señal. Sin embargo y pese a los sistemas de filtrado existe la posibilidad de que la señal no tenga calidad óptima y la fiabilidad del Índice Biespectral calculado sea menor.

Entre los subparámetros del dominio temporal se emplea la tasa de supresión. Es una representación matemática del porcentaje de EEG isoelectrico respecto a EEG con amplitud que existe en cada segmento de EEG(74). Su presencia se asocia con dosis importantes de agentes hipnóticos concordantes con un plano anestésico profundo. Relacionado con la tasa de supresión el algoritmo “QUAZI” incorporado en el sistema de cálculo del Índice Biespectral, detecta situaciones de supresión en presencia de línea basal oscilante o de ondas de frecuencia muy baja, presente sobre todo durante situaciones de anestesia muy profunda.

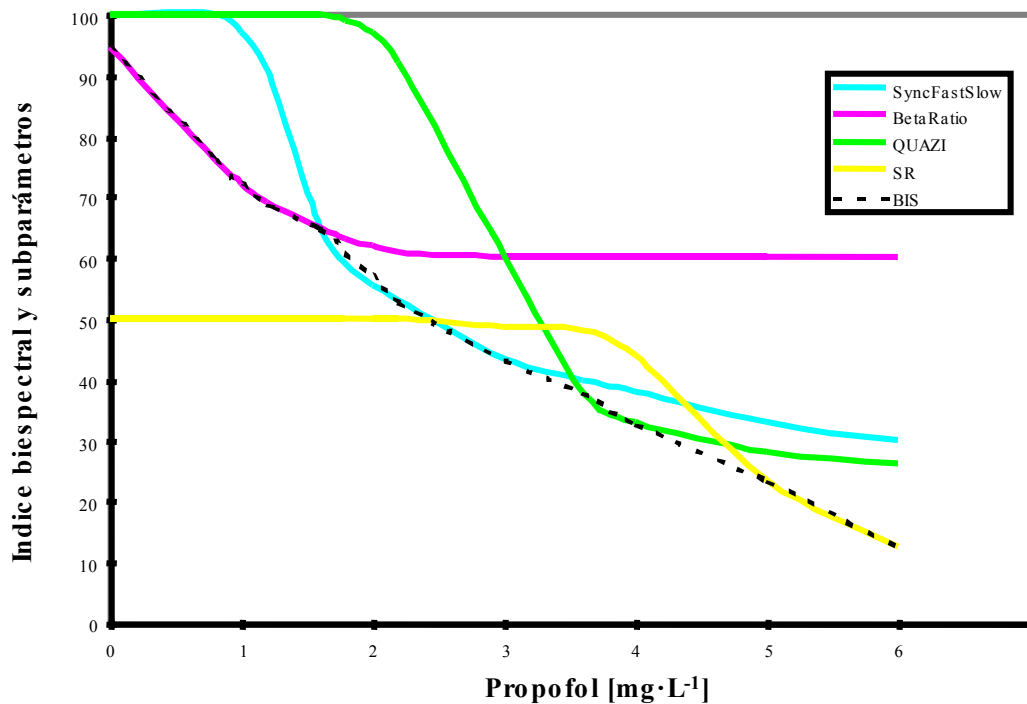
Derivados del análisis espectral simple se integra en el cálculo del Índice Biespectral la tasa de actividad en la banda  $\beta$ . Dicha tasa se define como el logaritmo natural del cociente entre las potencias de dos bandas diferentes, expresado en forma matemática como sigue:

$$BetaRatio = \log\left(\frac{P_{30-47Hz}}{P_{11-20Hz}}\right) \quad [2]$$

donde  $P_{30-47Hz}$  sería la potencia absoluta en la banda espectral definida por las frecuencias 30 y 47 Hz, y  $P_{11-20Hz}$  la potencia absoluta en la banda espectral definida por las frecuencias 11 y 20 Hz. La “tasa de actividad  $\beta$ ” adquiere mayor relevancia en las fases de anestesia superficial o durante sedación.

El componente denominado *SyncFastSlow* es el que deriva exclusivamente del análisis biespectral. Se trata de otro cociente, esta vez entre la suma de todos los picos del biespectro en el área descrita por las frecuencias que van de 0.5 a 47 Hz, dividido entre la suma del biespectro en el área entre 40 y 47 Hz. Este componente predomina en la fase de activación del EEG no procesado que en la mayoría de casos coincide con el inicio de la anestesia.

**Figura M.4. Contribución de los diferentes subparámetros componentes del Índice Biespectral al cálculo en función de la concentración de propofol.** El trazado del Índice Biespectral sigue un curso monótonico descendente a medida que aumenta la concentración de propofol. A bajas concentraciones predomina el componente *Quazi* y el *BetaRatio*, mientras que a concentraciones elevadas la contribución de la tasa de supresión es mayor.



Cada uno de estos componentes o subparámetros se combina de forma dinámica con el resto de ellos merced a unos coeficientes que modulan dicho índice según el momento del acto anestésico en que se encuentre el paciente. Según el patrón electroencefalográfico, el algoritmo de cómputo de Índice Biespectral es capaz de adjudicar el valor necesario a cada coeficiente para que el Índice Biespectral resultante permita conocer el grado de profundidad hipnótica en que se halla el paciente. La figura

M.4 recoge una representación de la contribución de cada subparámetro en el cálculo del Índice Biespectral según el momento.

Finalmente, al índice resultante se le aplica una transformación sigmoidea de forma que su valor quede comprendido entre 0 y 100. Valores próximos a 100 se asocian con consciencia en paciente sin efecto de fármacos. Cuanto mayor es el efecto hipnótico menor es el valor del Índice Biespectral. Este indicador, nunca podrá ser superior a 100 ni inferior a 0.

Para la comparación con el PCUopi se ha empleado el valor de dicho Índice Biespectral pero antes de su transformación sigmoidea, es decir antes de que su valor quede limitado entre 100 y 0, es decir, el Índice Biespectral lineal (L-Bis). De esta forma, es posible valorar si el Índice Biespectral durante la fase de activación no cambia por estar correlacionado al máximo con la concentración de propofol o por estar constreñido matemáticamente (es decir en la versión transformada puede no aumentar porque su valor no puede ser mayor que 100). Se empleó el Índice Biespectral versión 1.1.

Resumiendo, la aplicación de diferentes métodos de análisis de señales ha permitido obtener diferentes parámetros capaces de reflejar el efecto farmacológico a partir de un mismo trazado de EEG original. El LE95% a partir de análisis espectral simple y el PCUopi a partir de una transformación del análisis espectral simple en ambos casos con el objetivo de cuantificar el efecto farmacológico de diversos opiáceos. El L-Bis a partir de la aplicación de análisis biespectral y el PCUopi con el objetivo de medir el efecto farmacológico del propofol. Una vez conocidos la evolución en el tiempo en cada individuo y para cada fármaco de los valores de los parámetros a estudiar, se estableció la relación con la dosis y concentración de cada fármaco. Eso se consiguió mediante modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos integrados.

#### 4.4 Modelos farmacocinético y farmacodinámico

El modelo farmacocinético establece la relación entre la dosis de fármaco y el curso temporal de su concentración plasmática. El modelo farmacodinámico establece la relación entre concentración en la biofase y el efecto farmacológico inducido por el anestésico. Empleando el modelo del compartimiento del efecto es posible caracterizar de forma paramétrica el desfase entre concentración plasmática y concentración de fármaco en la biofase, permitiendo establecer la relación “dosis-concentración plasmática-concentración en biofase-efecto” pudiendo analizar los posibles factores que pueden influir en ella.

El modelo farmacocinético consiste en un modelo compartimental mular abierto, de tres compartimientos. Se asume que la infusión se realiza en el compartimiento central, que sería el plasma, desde donde también se asume que se produce la eliminación de fármaco al exterior. Desde este compartimiento central se distribuye el fármaco a dos compartimientos periféricos, uno de acceso rápido que correspondería a órganos bien vascularizados y otro de acceso lento que correspondería a órganos o territorios donde el fármaco llega con lentitud y o dificultad por escasa vascularización. Este modelo puede expresarse en forma de ecuación matemática de la forma:

$$C_p(t) = \sum_{i=1}^3 A_i e^{-\lambda_i t} * I(t) \quad [3]$$

cuyos parámetros  $A_i$  y  $\lambda_i$  en este caso no deben estimarse, pues son conocidos al haber sido calculados por los autores de los trabajos originales (fentanilo, alfentanilo, trefentanilo, remifentanilo) o a partir de los datos de dosis y concentración (sufentanilo, propofol)(38;40;70;71).

Siguiendo un orden lógico, la segunda parte del modelo es la que nos ayuda a definir el desfase entre concentración plasmática y efecto. Dicho de otra forma, define el paso desde el plasma al punto donde el fármaco ejerce su efecto, denominado biofase o compartimiento del efecto. El concepto de biofase o compartimiento del efecto postula que debe existir un compartimiento de tamaño despreciable respecto al de los compartimientos del modelo farmacocinético de forma que la estructura de dicho modelo no se altere, en el cual una vez que el fármaco entra en cantidad suficiente se desencadena de forma inmediata el efecto farmacológico. Este compartimiento está vinculado al compartimiento central, y el flujo de fármaco es un proceso de primer orden descrito por la constante de eliminación desde el compartimiento del efecto al exterior,  $k_{e0}$ . Como este compartimiento es tan pequeño y tan poco accesible que no se puede obtener muestras de la cantidad de fármaco que incluye, la constante  $k_{e0}$  se estima en base a la histéresis existente entre plasma y efecto medido. Dado que debe ser posible medir el efecto para estimar la concentración aparente en la biofase, y con ello el inicio y desaparición del mismo, debe considerarse una biofase diferente para cada efecto cuantificado.

Matemáticamente la concentración de fármaco en este hipotético compartimiento del efecto es el resultado de la convolución entre la concentración plasmática de fármaco, que es conocida gracias al modelo farmacocinético, y la función de disposición unitaria, *unit disposition function*, del compartimiento del efecto de acuerdo a lo descrito en Sheiner et al(75),

$$C_e(t) = C_p(t) * k_{e0} e^{-k_{e0}t} \quad [4]$$

Donde  $C_e(t)$  sería la hipotética concentración de fármaco en la biofase,  $C_p(t)$  la concentración en plasma o en el compartimiento central de fármaco, y  $k_{e0}$  la constante que define el desfase entre concentración plasmática y en biofase. Es decir, la concentración de fármaco en biofase depende de la llegada de fármaco desde el plasma o compartimiento central, y  $k_{e0}$ .

El modelo farmacodinámico relaciona de forma directa la concentración en biofase con el efecto farmacológico, cuantificado mediante los diferentes parámetros extraídos del EEG. La relación entre concentración en biofase y efecto farmacológico sigue un patrón marcadamente sigmoidal para la mayoría de fármacos anestésicos. El modelo estructural empleado es el conocido como ecuación de Hill o modelo sigmoidal de efecto máximo, inicialmente propuesto por Hill para estudiar la relación entre presión de oxígeno en sangre y saturación de la hemoglobina(76), cuya fórmula es:

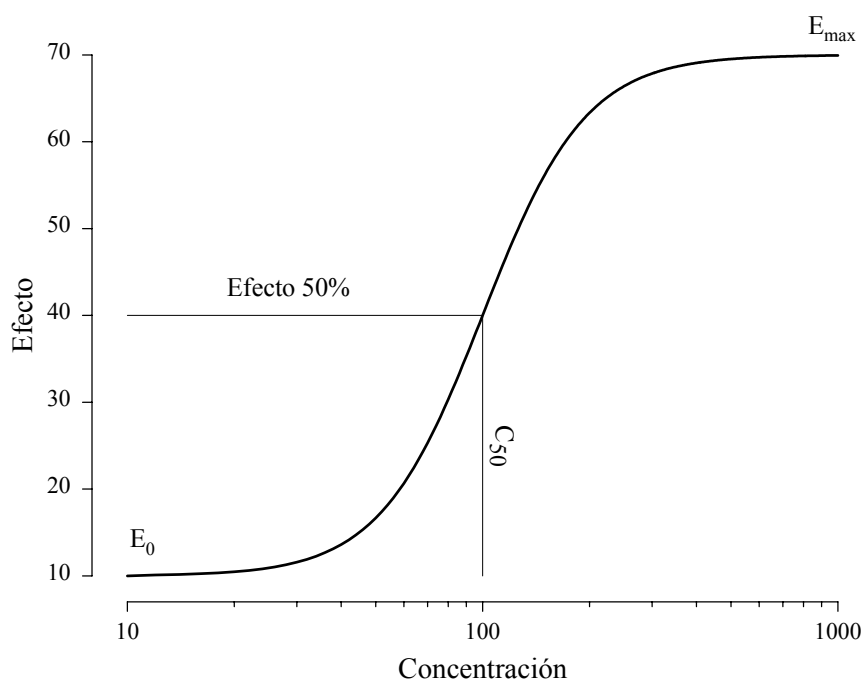
$$E = E_0 + \left( E_{\max} - E_0 \right) \frac{C_e^\alpha}{C_e^\alpha + C_{50}^\alpha} \quad [5]$$



donde E debe sustituirse por la medida del efecto que se esté empleando en cada caso: LE95%, PCUopi o L-Bis.  $C_{50}$  es la concentración aparente de fármaco en biofase que produce un efecto equivalente al 50% del máximo efecto alcanzable y  $\alpha$  es el parámetro que define la pendiente de esta curva sigmoidea.  $E_0$  equivale al efecto basal o efecto cuando aun no hay fármaco presente y  $E_{max}$  es el máximo efecto posible. Una gráfica detallada de esta relación y los parámetros que la definen la encontramos en la figura M.5.

Los modelos farmacocinético y farmacodinámico integrados gracias al compartimiento del efecto, permiten establecer la relación entre dosis y efecto. En este caso, se conoce la información sobre dosis administrada y parámetros farmacocinéticos individuales (para cada sujeto y para cada fármaco). También es conocido el curso temporal del efecto farmacológico para cada fármaco e individuo de dos formas diferentes: LE95% y PCUopi para fentanilo, alfentanilo, sufentanilo, remifentanilo y trefentanilo, y PCUopi y L-Bis para propofol. Con ello es posible estimar el resto de parámetros farmacodinámicos para cada individuo y fármaco así como el grado de ajuste entre las observaciones (efecto medido mediante los parámetros mencionados) y predicción del efecto mediante la integración de los modelos empleando los parámetros conocidos y los parámetros farmacodinámicos estimados. Para ello debe emplearse regresión no lineal.

**Figura M.5. Modelo farmacodinámico sigmoideal de efecto máximo.** Relación concentración-efecto. En este caso adopta la forma sigmoidea (ecuación de Hill), definida por los parámetros descritos en el texto ( $E_0, E_{max}, C_{50}$  y  $\alpha$ ), que indican propiedades del fármaco. La más relevante es  $C_{50}$  como indicador de la potencia del fármaco respecto al efecto que se está midiendo



#### 4.5 Regresión no lineal

Podemos combinar las relaciones descritas en la sección anterior, el modelo farmacocinético, la información sobre la administración de fármaco en el compartimiento

central, el modelo que caracteriza la concentración aparente en la biofase y el modelo que relaciona ésta con el efecto, en las siguientes ecuaciones o modelos estructurales. Para el LE95%:

$$LE_{95\%} = E_0 + (E_{\max} - E_0) \frac{\left( \left( \sum_{j=1}^3 A_j e^{-\lambda_j t} * I(t) \right) * k_{e0} e^{-k_{e0} t} \right)^\alpha}{C_{50}^\alpha + \left( \left( \sum_{j=1}^3 A_j e^{-\lambda_j t} * I(t) \right) * k_{e0} e^{-k_{e0} t} \right)^\alpha} \quad [6]$$

para el PCUopi:

$$PCUopi = \sum_{i=1}^{10} \gamma_i \log b_i = E_0 + (E_{\max} - E_0) \frac{\left( \left( \sum_{j=1}^3 A_j e^{-\lambda_j t} * I(t) \right) * k_{e0} e^{-k_{e0} t} \right)^\alpha}{C_{50}^\alpha + \left( \left( \sum_{j=1}^3 A_j e^{-\lambda_j t} * I(t) \right) * k_{e0} e^{-k_{e0} t} \right)^\alpha} \quad [7]$$

para el L-Bis:

$$L - Bis = E_0 + (E_{\max} - E_0) \frac{\left( \left( \sum_{j=1}^3 A_j e^{-\lambda_j t} * I(t) \right) * k_{e0} e^{-k_{e0} t} \right)^\alpha}{C_{50}^\alpha + \left( \left( \sum_{j=1}^3 A_j e^{-\lambda_j t} * I(t) \right) * k_{e0} e^{-k_{e0} t} \right)^\alpha} \quad [8]$$

Como se ha explicado previamente, se conoce para cada individuo la información sobre velocidad y duración de la infusión de fármaco (I(t)), los parámetros del modelo farmacocinético (ecuación [3]) y las observaciones del efecto (LE95%, los coeficientes y el log de la potencia en los diez haces de frecuencia del espectro que definen el PCUopi y el valor de L-Bis). Por tanto en los modelos descritos arriba, los parámetros que se deben estimar son  $C_{50}$ ,  $\alpha$ ,  $E_0$ ,  $E_{\max}$ , y  $k_{e0}$ .

Para realizar esta estimación de parámetros del modelo, se empleó regresión no lineal mediante mínimos cuadrados ordinarios(77). Se intentaba minimizar la diferencia entre observaciones, esto es, el efecto medido en el experimento real y predicciones, es decir, la predicción del efecto por el modelo basado en los parámetros a estimar, mediante un proceso iterativo de optimización en el que se van cambiando minimamente los valores de los parámetros para intentar disminuir la diferencia entre observación y predicción.

Los parámetros de cada individuo se estimaron por separado. Para cada individuo, además, se estimaron dichos parámetros empleando cada una de las medidas del efecto a estudio. En el caso de los opiáceos empleando LE95% y PCUopi y en el caso del propofol PCUopi y L-Bis.

Para objetivar el resultado de estos cambios en los parámetros cuyo objetivo es minimizar la diferencia entre observaciones y predicciones debe existir un valor que debe minimizarse o maximalizarse para cuantificar la efectividad de los cambios antes referidos. Como lo que se trata es maximalizar la correlación entre efecto y concentración de fármaco en la biofase, la función objetiva fue  $R^2$  (coeficiente de determinación o cuadrado del coeficiente de correlación). Este coeficiente se define como:

$$R^2 = 1 - \frac{S.S.E.}{S.S.T.} = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2} \quad [9]$$

donde SSE (suma de los cuadrados de los errores o *sum of squared errors*) representa la suma de los cuadrados de las diferencias entre observaciones,  $y_i$ , para un tiempo dado, y la predicción del modelo para ese mismo tiempo,  $\hat{y}$ . SST (Suma total de cuadrados, *total sum of squares*) es la suma de los cuadrados de las diferencias entre cada observación y el promedio de todas las mediciones,  $\bar{y}$ . Es importante remarcar que como SST no depende de los parámetros del modelo, maximalizar  $R^2$  es equivalente a minimizar SSE y por tanto, es lo mismo que aplicar regresión no lineal con mínimos cuadrados ordinarios(78;79).

$R^2$  cuantifica la parte de variabilidad en la medición del efecto, que es directamente atribuible a cambios en la concentración de fármaco en la biofase. Su valor puede oscilar entre 0 y 1. Un valor de  $R^2$  próximo a 1 significa que los cambios observados en el efecto pueden ser enteramente explicados por cambios en la concentración aparente de fármaco en la biofase. Un valor de  $R^2$  cercano a 0 nos daría a entender que no existiría relación alguna entre efecto observado y concentración de fármaco. Un valor negativo de  $R^2$  podría aparecer cuando las predicciones estuvieran totalmente fuera de las observaciones incluso ya en los niveles basales.

También se emplea el término “relación de señal a ruido” (*signal-to-noise ratio*) para definir  $R^2$ . Esto es debido a que  $R^2$  también está cuantificando el grado de pureza del modelo propuesto (predicción), en relación al grado de “ruido” o parásitos o distorsión que contiene la medida del efecto (observación). Cuanto más ruido contenga, más impureza, menor será el valor de  $R^2$ , más cercano a 0. Cuanto más libre de artefactos esté, más proximidad a 1.

Para comparar los valores de  $R^2$  entre LE95% y los obtenidos empleando el PCUopi o entre PCUopi y L-Bis, se empleó el test de Wilcoxon(80) para valores apareados (*Wilcoxon signed rank sum test for paired values*) mediante el programa de análisis estadístico "S-PLUS 2000 Professional Release" (Insightful Corp, Seattle,WA, USA).

Por tanto la regresión no lineal de las predicciones del modelo integrado farmacocinético y farmacodinámico sobre las observaciones del efecto inducido por cada uno de los fármacos con el objetivo de maximizar la relación señal a ruido, permitirá estimar los parámetros farmacodinámicos  $k_{e0}$ ,  $E_0$ ,  $E_{max}$ ,  $C_{50}$  y  $\alpha$  de forma individual para todos los individuos, fármacos y parámetros descriptores del efecto. El valor mediana de cada parámetro para cada fármaco, permitirá obtener estimaciones características para cada fármaco. Una vez obtenidas las descripciones de cada fármaco será posible integrarlas mediante simulaciones para facilitar la comprensión de las propiedades farmacodinámicas de fentanilo, alfentanilo, sufentanilo, trefentanilo y remifentanilo por un lado, y propofol por otro.

#### 4.6 *Análisis farmacodinámico: empleo de simulaciones*

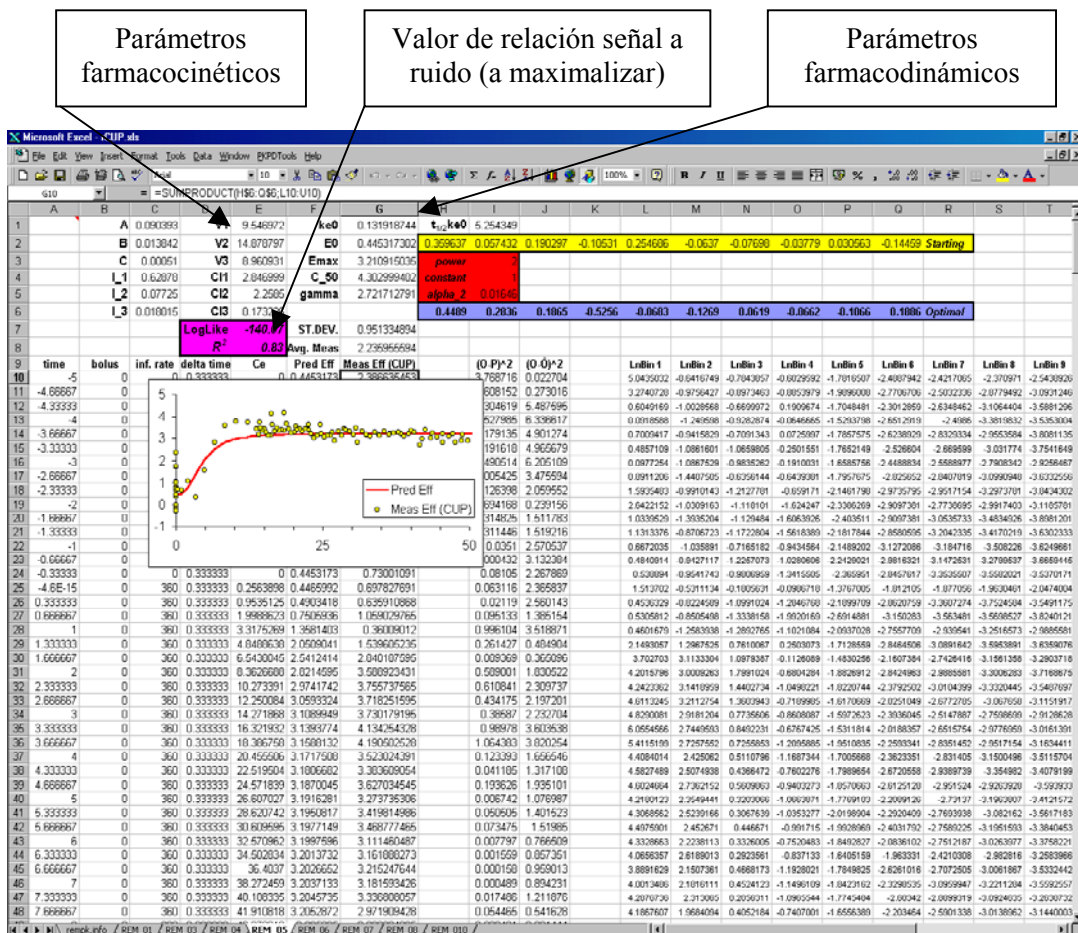
La aplicación de regresión no lineal no sólo permite comparar los diferentes parámetros electroencefalográficos y decidir cual de ellos define el efecto con mayor grado de correlación entre observaciones y predicciones, sino que permite también estimar los parámetros del modelo farmacodinámico no conocidos, es decir,  $k_{e0}$ ,  $E_0$ ,  $E_{max}$ ,  $C_{50}$  y  $\alpha$ .

Los parámetros farmacodinámicos permiten conocer características importantes del perfil de acción de un fármaco como son su potencia para producir el efecto estudiado ( $C_{50}$ ), o su eficacia ( $E_{max}$ ), o cómo se inicia o desaparece el efecto farmacológico (combinando farmacocinética con  $k_{e0}$ ).

En cualquier caso, los modelos farmacocinético-farmacodinámicos deben ser considerados en conjunto para poder obtener información clínicamente relevante. De esta forma puede analizarse el curso temporal del efecto farmacológico tanto en lo que respecta al inicio del efecto como en lo que respecta a la desaparición del mismo. En las simulaciones se empleó el parámetro del EEG con mayor valor de  $R^2$ .

Se emplearon simulaciones para comparar el inicio y la desaparición del efecto electroencefalográfico de los opiáceos estudiados. Se compararon visualmente los efectos tras un bolus o una infusión continua de corta duración y de larga duración. Se compararon los tiempos de decremento sensibles al contexto para una disminución de concentración de 20%, 50% y 80%.

**Figura M.6. Fragmento de una de las hojas de cálculo empleadas en el análisis de datos de este trabajo.** Los parámetros farmacocinéticos son fijos para cada individuo; los farmacodinámicos se deben estimar de forma que maximalicen el valor de  $R^2$ . Conociendo los parámetros farmacocinéticos y los datos del efecto electroencefalográfico provenientes de la combinación de la descomposición del espectro modulada por los coeficientes correspondientes, puede ajustarse los parámetros farmacodinámicos de forma que las diferencias entre observaciones del efecto y predicciones del modelo sean mínimas (máximo valor de  $R^2$ )



Se emplearon el mismo tipo de simulaciones para el caso del propofol empleando los datos farmacodinámicos estimados con el parámetro del EEG con mayor valor de  $R^2$ . Se valoró inicio y desaparición tras un bolus e infusión de corta y larga duración, así como los tiempos de decremento sensibles al contexto para una disminución de concentración de 20%, 50% y 80%.

Todos los cálculos tanto para regresión no lineal como para correlación canónica semilinear, fueron realizados con el programa EXCEL versión 97 (Microsoft, Redmond WA). La optimización se llevó a cabo mediante la función Solver incorporada en Excel v.97. Para reconvertir parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos así como para realizar las simulaciones, se empleó el paquete de programas PKPD Tools for EXCEL(81). Un ejemplo de la hoja de cálculo empleada se muestra en la figura M.6

## **5 Resultados**

## 5.1 Análisis de la relación señal a ruido ( $R^2$ )

### 5.1.1 Opiáceos

En la tabla M.1 (véase la sección de Material y Métodos) se recogen las características de los diferentes estudios para fentanilo, alfentanilo, sufentanilo, remifentanilo, y trefentanilo. También el número de individuos que fueron incluidos en cada uno de ellos. Se trataba de estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos en los que se empleaba el EEG como medida del efecto farmacológico. Todos ellos tenían como objetivo establecer las relaciones entre dosis concentración y efecto, así como detectar los factores que pudiesen influir en dicha relación y cuantificar dicha influencia.

Se empleó trazado EEG de 44 individuos provenientes de los diferentes estudios, de acuerdo a lo descrito en tabla M.1. Por tanto, se realizaron 44 comparaciones entre PCUopi y LE95% de acuerdo al valor de  $R^2$ .

Las dosis de cada fármaco administradas fueron  $150 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$  de fentanilo en 10 sujetos y  $2.2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  de fentanilo en 5 sujetos. En el caso del alfentanilo en todos los individuos  $22 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$ , todos los sujetos del grupo sufentanilo  $18.75 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$ , trefentanilo  $22 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$ , y en el de remifentanilo entre 1 y  $8 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ . En todos los casos en forma de infusión continua intravenosa.

La tabla R.1 recogen las características farmacocinéticas para cada fármaco. En cada uno de los estudios originales se estimaron los parámetros farmacocinéticos individuales, que son los que se han empleado en este proyecto. En la tabla se recoge el valor mediana para cada fármaco, como representación de las características farmacocinéticas de cada uno de ellos.

Tabla R.1: Resumen de parámetros farmacocinéticos empleados, necesarios para estimación de parámetros farmacodinámicos [expresado como mediana]

	$V_1$ (L)	$V_2$ (L)	$V_3$ (L)	$Cl_1$ ( $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ )	$Cl_2$ ( $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ )	$Cl_3$ ( $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ )
<b>Fentanilo</b>	11	35.8	221.1	0.6	3.4	1.6
<b>Alfentanilo</b>	2.8	7.3	12.3	0.2	2	0.2
<b>Sufentanilo</b>	6	12.5	104.5	1	2.7	2.3
<b>Trefentanilo</b>	1	2.5	5.6	0.1	0.3	0.1
<b>Remifentanilo</b>	7.2	15.6	12.1	2.8	2.4	0.1

$V_1$ ,  $V_2$ ,  $V_3$ : volumen de distribución del compartimiento central, superficial y profundo respectivamente.

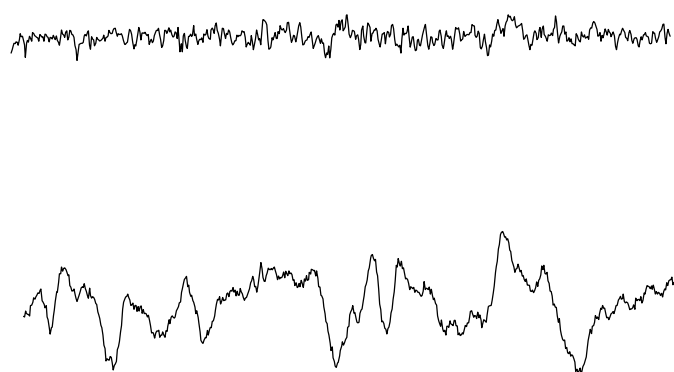
$Cl_1$ ,  $Cl_2$ ,  $Cl_3$ : Aclaramiento metabólico o de eliminación, aclaramientos intercompartimentales entre  $V_1$  y  $V_2$ , o  $V_1$  y  $V_3$  respectivamente.  $Cl_2$  y  $Cl_3$  reflejan la capacidad de distribución de fármaco a tejidos.

#### 5.1.1.1 Características del trazado EEG no procesado comunes a todos los opiáceos

Inicialmente el trazado EEG (recogido con el paciente en decúbito supino, los ojos cerrados, quieto y evitando al máximo estímulos lumínicos o sonoros) refleja un patrón de predominio  $\alpha$ . Las ondas que aparecen son de frecuencia elevada, y escasa amplitud similar al trazo superior de la figura R.1. Desde que se inicia la infusión continua del opiáceo correspondiente, empieza a aparecer alguna onda que parece más lenta (menor frecuencia) y cuya amplitud va en aumento. El punto culminante (máximo

efecto) se alcanza cuando las ondas predominantes son de frecuencia muy baja, y su amplitud es mucho mayor es decir, aparecen las ondas  $\delta$ , visibles en el trazado inferior de la figura R.1. Estos cambios que aparecen de forma gradual, siguen paralelamente a los incrementos en la concentración plasmática del opiáceo que se esté infundiendo. El grado de desfase entre la concentración del fármaco administrado y los cambios electroencefalográficos, dependerá de las características farmacológicas (farmacocinéticas y farmacodinámicas) de cada opiáceo.

**Figura R.1. Trazado del EEG en situación basal y tras alcanzar el máximo efecto inducido por una infusión continua de opiáceo.** El efecto máximo se caracteriza por aparición de ondas  $\delta$ , de gran amplitud y baja frecuencia



#### 5.1.1.2 Análisis de la relación señal a ruido ( $R^2$ ) en los opiáceos

Para valorar cual de los dos parámetros extraídos del EEG, PCUopi o LE95%, permite una mejor cuantificación del efecto de los opiáceos, se han comparado en todos los individuos, independientemente del opiáceo que habían recibido, al mismo tiempo. Ello es posible ya que los efectos corticales de los opiáceos estudiados en este trabajo: fentanilo, alfentanilo, sufentanilo, trefentanilo y remifentanilo, son idénticos en su morfología diferenciándose sólo en inicio y desaparición.

La figura R.2 muestra de forma gráfica la dispersión de los valores del coeficiente de correlación,  $R^2$ , obtenidos para cada individuo empleando el PCUopi o el LE95%, agrupando los resultados de todos los opiáceos a la vez. La gráfica recoge los valores de los 44 individuos. El valor mediana de  $R^2$  para el PCUopi fue de 0.86 (rango 0.61-0.94) y el de LE95% fue de 0.80 (rango 0.20-0.96), diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.001$ ). La tabla R.2 muestra los valores del coeficiente de correlación para fentanilo, alfentanilo, sufentanilo, trefentanilo y remifentanilo por separado.

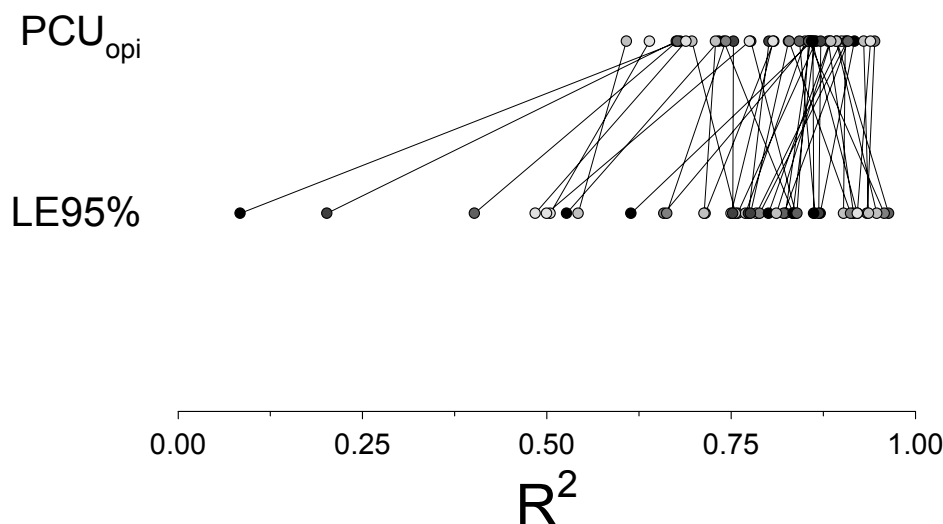
Tabla R.2. Valores de  $R^2$  para cada fármaco opiáceo y parámetro expresado como mediana [rango]

	<i>Fentanilo*</i>	<i>Alfentanilo</i>	<i>Sufentanilo</i>	<i>Trefentanilo</i>	<i>Remifentanilo</i>
PCUopi	0.85 [0.6-0.9]	0.87 [0.68-0.9]	0.86 [0.68-0.92]	0.88 [0.77-0.94]	0.85 [0.78-0.92]
LE95%	0.77 [0.2-0.96]	0.8 [0.3-0.9]	0.87 [0.4-0.95]	0.78 [0.61-0.92]	0.81 [0.72-0.93]

\* diferencia estadísticamente significativa  $p=0.01$



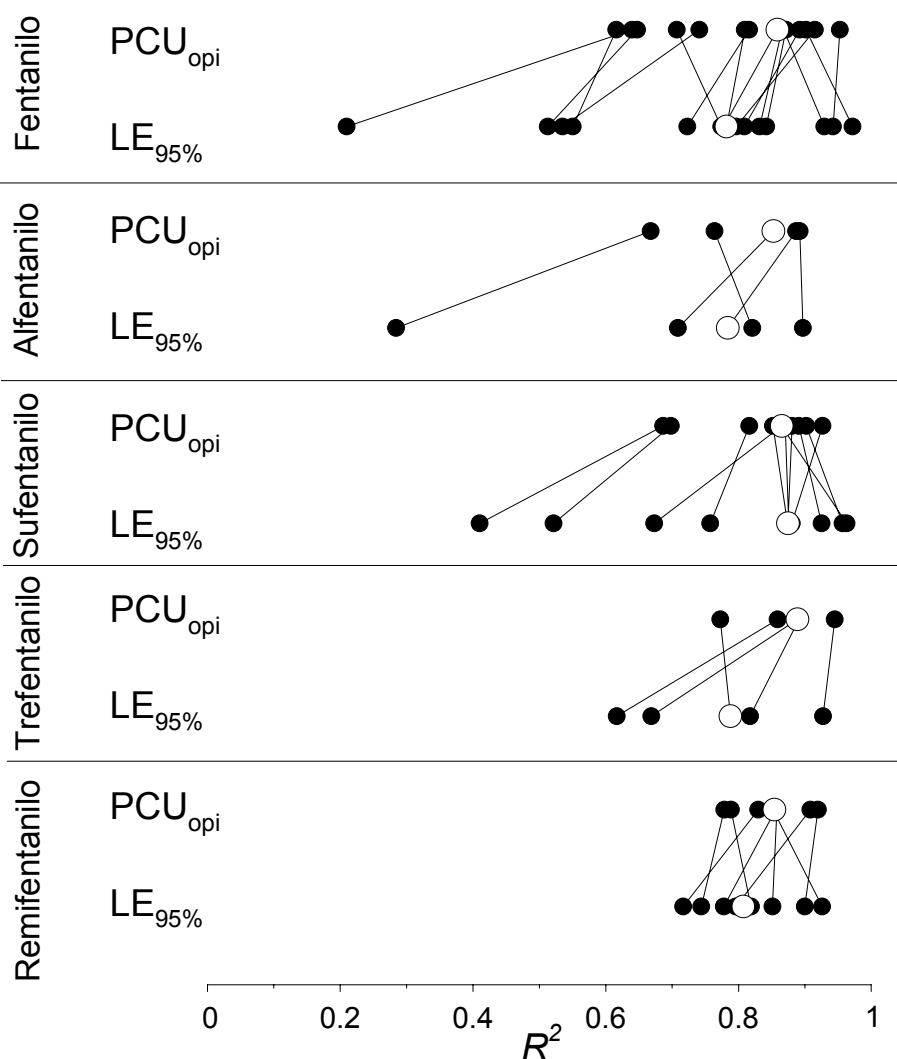
**Figura R.2 Valores de  $R^2$  para LE95% y PCUopi en todos los opiáceos estudiados.** Se puede comparar los valores de la relación señal a ruido en todos los individuos al mismo tiempo; los valores de  $R^2$  inferiores a 0.5 que aparecen en el caso del LE95%, mejoran cuando los respectivos individuos se analizan mediante el PCUopi.



En la figura R.3 se recoge la distribución de los valores de  $R^2$  para fentanilo, alfentanilo, sufentanilo, trefentanilo y remifentanilo. Lo más destacable es que en prácticamente todos los opiáceos quizás con la excepción de remifentanilo, existe algún individuo con un nivel de relación señal a ruido inferior a 0.5. Estos valores de  $R^2$  correspondieron en todos los casos a registros empleando el LE95%. En todos ellos, el analizar al mismo individuo empleando el PCUopi produjo una mejora significativa en el valor de  $R^2$ . En el caso del PCUopi, no se observa ningún individuo en el que el valor de  $R^2$  sea inferior a 0.6. El valor mínimo absoluto de  $R^2$  para el fentanilo correspondió a un valor de LE95% inferior a 0.2. Cuando ese mismo sujeto es analizado empleando el PCUopi el valor de  $R^2$  mejora hasta superar 0.6. Los trazos correspondientes a la relación concentración efecto con ambos parámetros en este individuo se muestran en la figura R.4. Esto significa que el LE95% mide el efecto del fentanilo sobre el EEG pero puede presentar una mayor incidencia de casos en los que no sea posible establecer una correlación clara entre concentración y efecto comparado con el PCUopi. La diferencia entre ambos parámetros en el caso del fentanilo también fue estadísticamente significativa ( $p=0.01$ ).

En el caso del alfentanilo también se observa una tendencia clara, aunque no estadísticamente significativa, a la mejora de los valores de  $R^2$ . Ello se hace especialmente evidente en el caso del individuo con peor valor absoluto de  $R^2$  dentro del grupo de alfentanilo. En dicho sujeto el valor del coeficiente de correlación pasó desde 0.3 a ser de 0.68 cuando se cuantificaba el efecto empleando el PCUopi. De los restantes cuatro individuos del grupo alfentanilo, en tres de ellos mejoró el valor de  $R^2$  con el PCUopi y en otro el valor fue superior en el caso de LE95% que en el de PCUopi.

Figura R.3: Comparación de los valores de la relación de señal a ruido entre LE95% y PCUopi, para cada uno de los opiáceos estudiados. Cada círculo negro representa un individuo, cuyo valor de  $R^2$  va unido al valor que para ese mismo individuo se obtiene con el otro parámetro. El círculo blanco corresponde al valor mediana.



En lo que se refiere al sufentanilo donde se recogió el EEG proveniente de once individuos, el valor mediana de  $R^2$  fue superior para LE95%, 0.86, que para PCUopi, 0.85. En la gráfica de distribución de los valores de  $R^2$  (figura R.2) puede observarse cómo en el caso del PCUopi los valores de  $R^2$  están agrupados alrededor de 0.85 en nueve de los sujetos, un valor elevado de  $R^2$ . En el caso del LE95% los valores están más dispersos y existen dos sujetos en los que el coeficiente de correlación es inferior a 0.5, valor que se acerca a 0.7 cuando esos mismos sujetos son analizados empleando el PCUopi. Sin embargo, el mejor valor de  $R^2$  corresponde a un caso en el que se emplea LE95% alcanzando un valor de 0.96 mientras que para el mismo individuo se alcanzó un valor de 0.85 con el PCUopi.

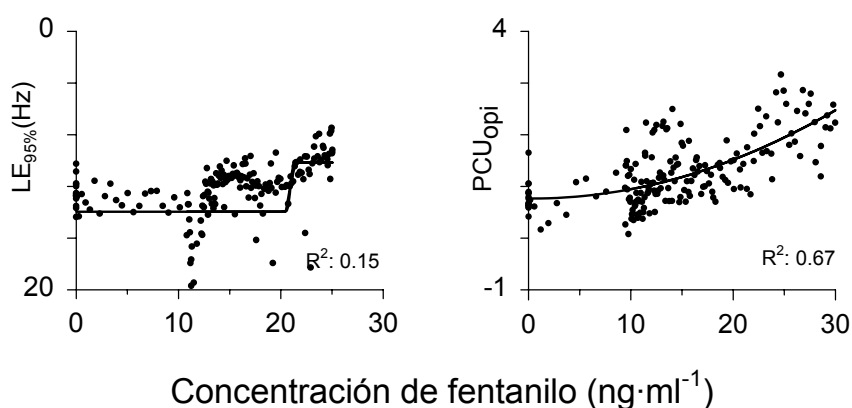
De los cinco individuos que intervinieron en el estudio con trefentanilo, en cuatro de ellos la tendencia observada fue a mejorar el valor de  $R^2$  cuando el trazado del EEG se analizaba empleando el PCUopi. El valor mediana para el PCUopi fue de 0.86 y para el LE95% fue de 0.75. El valor mínimo de  $R^2$  fue en un caso del LE95%, 0.61, que pasó a

ser de 0.86 cuando en ese mismo individuo se empleó el PCUopi como medida del efecto electroencefalográfico.

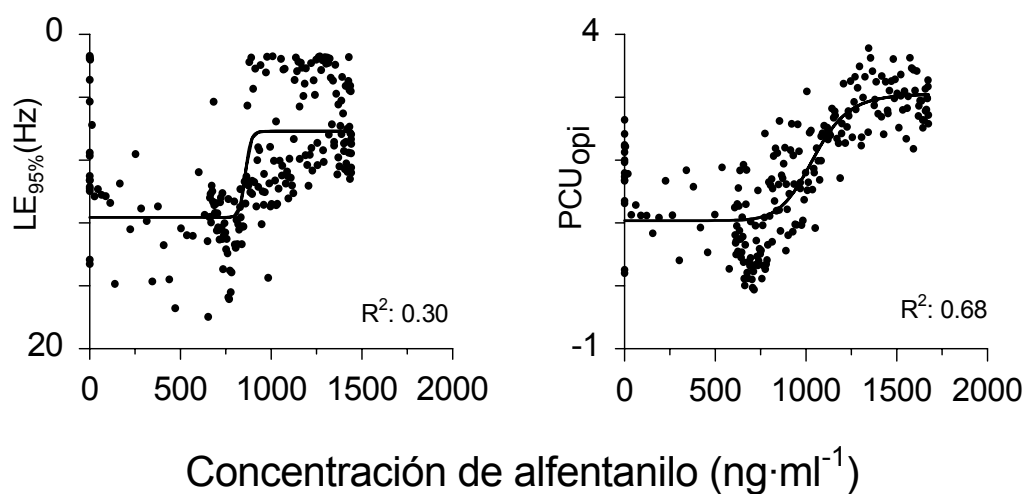
De los ocho sujetos en los que se cuantificó el efecto del remifentanilo mediante EEG, en cinco la tendencia fue a mejorar el valor del coeficiente de correlación cuando se empleaba PCUopi respecto a cuando se empleaba LE95%. El valor mediana fue de 0.85 para el PCUopi y 0.81 para el LE95%. Globalmente se puede considerar un registro electroencefalográfico de gran calidad pues, independientemente del parámetro escogido para cuantificar el efecto, los valores de  $R^2$  eran superiores a 0.75 en todos los sujetos menos uno.

De acuerdo a los valores de  $R^2$ , es posible establecer una clasificación de los registros del efecto electroencefalográfico independientemente de si han sido obtenidos con uno u otro parámetro. Se obtendrá un total de 88 valores de  $R^2$ , provenientes de los 44 individuos estudiados. 44 valores serán de PCUopi y los otros 44 de LE95%. Otra forma de compararlos visualmente es buscar los valores más bajos y observar cómo ese mismo efecto de ese mismo paciente cambia si se emplea el otro parámetro. Los valores más bajos correspondieron a registros de LE95%. Un ejemplo de ello aplicado al opiáceo fentanilo se puede valorar en la figura R.4. Mientras que cuando se emplea el LE95% el valor de  $R^2$  es de 0.15, para el mismo individuo hay un incremento en el valor de  $R^2$  hasta 0.67 cuando se emplea el PCUopi. Esto indica que hay una menor proporción de “ruido” o de información no relevante para el efecto cortical en la señal del EEG. Dicho de otra forma, que el PCUopi permite extraer la información que mejor se corresponde con los cambios de concentración de opiáceo. En la figura R.5 se puede comprobar que existe una mayor concordancia entre las observaciones (puntos) y las predicciones del modelo farmacodinámico (trazo continuo), en el sujeto con valor de  $R^2$  más bajo del grupo alfentanilo.

**Figura R.4. Relación entre concentración de fentanilo y efecto electroencefalográfico en el mismo paciente, empleando el LE95% o el PCUopi como parámetro de medida del efecto inducido.** La dosis de fentanilo recibida:  $166 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$  durante 12 minutos. Cuando se emplea el PCUopi la relación es unívoca pese a que no se alcanza la situación de efecto máximo. Cuando se emplea el LE95% no se puede distinguir ningún efecto farmacológico derivado del aumento de la concentración.



**Figura R.5. Sujeto con valor más bajo de  $R^2$  en el grupo alfentanilo.** Cuando se analiza el EEG de este individuo empleando el PCUopi en vez del LE95% se observa un incremento significativo en el valor de  $R^2$ . Visualmente se hace patente una mayor tendencia a la sigmoidicidad de los datos.



### 5.1.2 Propofol

En la tabla M.1 (véase sección Material y Métodos) se detallan las características del estudio farmacocinético y farmacodinámico del propofol, la velocidad de infusión, los objetivos electroencefalográfico y del estudio, el número de individuos incluidos, de donde se obtuvieron los registros electroencefalográficos empleados en este trabajo. La infusión de propofol en todos los individuos fue de  $0.5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ .

La tabla R.4 recoge los valores mediana de los parámetros farmacocinéticos empleados en el análisis de datos de propofol.

**Tabla R.4:** Resumen de parámetros farmacocinéticos empleados, necesarios para estimación de parámetros farmacodinámicos [expresado como mediana]

	$V_1$	$V_2$	$V_3$	$Cl_1$	$Cl_2$	$Cl_3$
	(L)	(L)	(L)	( $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ )	( $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ )	( $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ )
<b>Propofol</b>	6.1	15.9	511.4	1.9	1.8	1.7

$V_1, V_2, V_3$ : volumen de distribución del compartimiento central, superficial y profundo respectivamente.

$Cl_1, Cl_2, Cl_3$ : Aclaramiento metabólico o de eliminación, aclaramientos intercompartimentales entre  $V_1$  y  $V_2$ , o  $V_1$  y  $V_3$  respectivamente.  $Cl_2$  y  $Cl_3$  reflejan la capacidad de distribución de fármaco a tejidos.

El presente análisis se basó en el trazado electroencefalográfico recogido en 29 sujetos. De estos 29 pacientes, sólo en 12 pudo reanalizarse el EEG empleando análisis biespectral, y por tanto, sólo fue posible comparar en estos doce individuos el L-Bis con el PCUopi. En los 17 sujetos restantes, se reanalizó el EEG únicamente con el PCUopi. En la estimación de parámetros farmacodinámicos con L-Bis y PCUopi, no se descartó ninguno de los sujetos por alteraciones en el EEG, por lo que las características farmacodinámicas del propofol se basan en 12 individuos en el caso del L-Bis, y en 29 individuos en el caso del PCUopi.

**5.1.2.1 Características del trazado EEG no procesado en el caso del propofol**

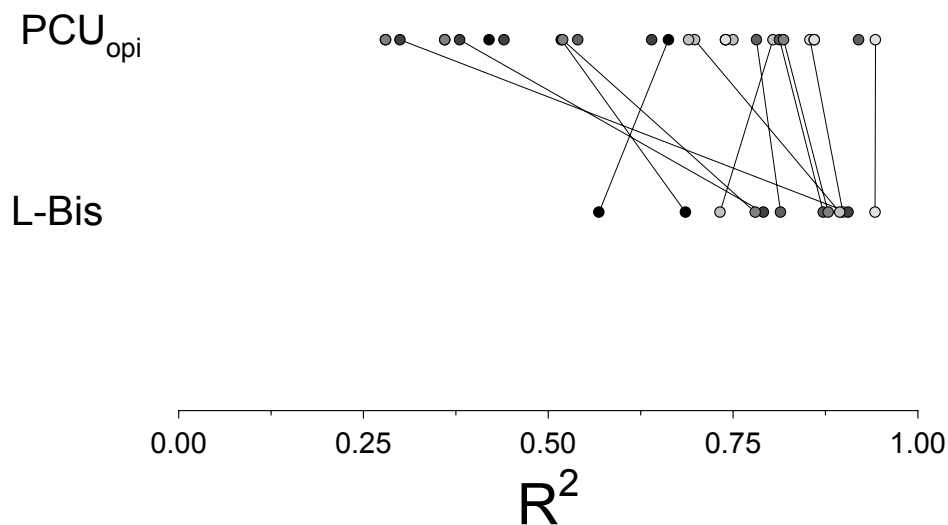
La situación basal del registro del EEG es similar a la de los individuos a los que se administró opiáceos. Se caracteriza por un trazado donde predomina la actividad  $\alpha$  con el sujeto en reposo y evitando la presencia de estímulos. Con el inicio de la infusión intravenosa de propofol se produce, contrariamente a lo observado en el caso de los opiáceos, un incremento de la amplitud de las ondas de frecuencia rápida del espectro, es lo que se conoce como fase de activación. Seguidamente empiezan a aparecer ondas de frecuencia más lenta y mayor amplitud. El máximo efecto se manifiesta por la aparición de fragmentos de EEG isoelectrico, voltaje aproximadamente igual a cero, que se alterna con breves salvas de ondas de elevada frecuencia constituyendo el patrón de “salvas-supresion” o *burst suppression*. En este estudio se consideró como efecto máximo la aparición de isoelectricidad durante cuatro segundos seguidos.

Como en el caso de los opiáceos, la aparición de los cambios en el EEG se produce de forma paralela, aunque con cierto desfase temporal, a los cambios en la concentración plasmática de propofol. Este desfase temporal refleja los pasos intermedios desde la entrada de propofol en el organismo hasta su llegada a los receptores de las neuronas corticales donde ejercerá los cambios que se reflejan en el trazado del EEG. En él influyen propiedades farmacocinéticas como la distribución y eliminación del propofol, cuantificables por los parámetros farmacocinéticos, y las propiedades farmacodinámicas que quedarían resumidas a este respecto en el parámetro  $k_{e0}$ .

**5.1.2.2 Análisis de la relación señal a ruido ( $R^2$ ) en el caso del propofol**

En la figura R.6 se recogen los valores de  $R^2$  para los doce individuos en los que se pudo comparar el valor del Índice Biespectral (L-Bis) con el del PCUopi. También se han incorporado en la misma gráfica los diecisiete individuos en los cuales sólo fue posible emplear el PCUopi como indicador del efecto electroencefalográfico.

**Figura R.6. Valores de  $R^2$  para el propofol.** En los 12 individuos en los que se analizó el efecto del propofol sobre el EEG empleando PCUopi o L-Bis (representados por círculos conectados mediante líneas). Se incluye además los 17 individuos restantes en los que sólo se valoró PCUopi (representados por círculos no conectados)



Puede observarse cómo la tendencia es a que los valores de  $R^2$  bajos para el PCUopi mejoren si se emplea el L-Bis. Tan sólo en 3 individuos la mejora fue en el otro sentido. Se podría decir que el L-Bis constituiría una representación más fiable del efecto sobre el córtex del propofol ya que iría más desprovisto de artefactos, o ruido.

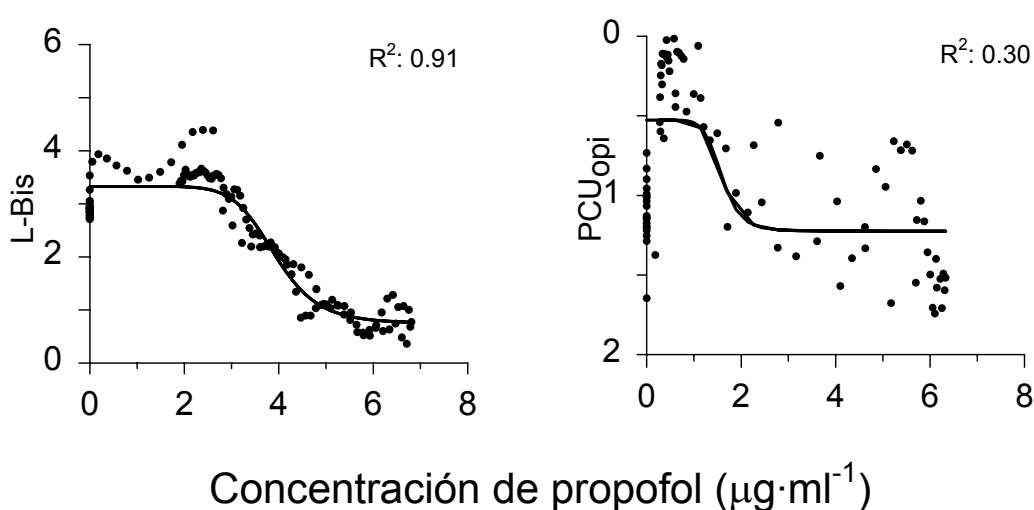
En la tabla R.5 se recoge los valores de  $R^2$  expresados como mediana y intervalo para los dos indicadores. En el caso del PCUopi la tabla recoge sólo los valores para aquéllos individuos que también fueron analizados con el L-Bis. La mediana para el PCUopi fue 0.69 y para el L-Bis fue de 0.84. Pese a que la diferencia no puede considerarse estadísticamente significativa ( $p=0.052$ ), la comparación de dichos valores indica superioridad del L-Bis sobre el PCUopi.

De acuerdo con el criterio del valor de  $R^2$ , la figura R.7 recoge la evolución temporal de PCUopi y L-Bis en el sujeto con valor más bajo de  $R^2$ . Se trata de un caso de PCUopi en el que el coeficiente de correlación era de 0.30. Empleando el L-Bis, el valor de dicho coeficiente para el mismo individuo es de 0.91. Mientras en el caso del PCUopi es casi imposible discernir alguna posible relación entre concentración y efecto, cuando se emplea el L-Bis esta relación se hace evidente y adopta la forma sigmoidea característica.

**Tabla R.5:** Valores de  $R^2$  para propofol en cada parámetro; expresados como mediana [rango]

<i>Propofol</i>	
<i>PCUopi</i>	0.69 [0.28-0.94]
<i>L-Bis</i>	0.84 [0.57-0.94]

**Figura R.7. Evolución temporal del efecto del propofol.** Se ha cuantificado mediante L-Bis y PCUopi en el individuo con valor más bajo de  $R^2$ . Cuando se analiza el EEG de este individuo empleando el L-Bis en vez del PCUopi se observa una incremento significativo en el valor de  $R^2$ . Visualmente se hace patente una mayor facilidad para el ajuste del modelo sigmoideal a los datos



## 5.2 *Análisis farmacodinámico*

### 5.2.1 *Opiáceos*

De los 44 individuos incluidos en el estudio del efecto de los opiáceos, se decidió sólo incorporar al análisis farmacodinámico aquéllos en los que la relación entre concentración en biofase y efecto fuese de calidad suficiente. De lo contrario, la influencia de los valores que estuviesen fuera del intervalo clínicamente razonable por varios órdenes de magnitud podrían sesgar la estimación de parámetros farmacodinámicos clínicamente relevantes. En total 33 sujetos fueron incluidos en el análisis farmacodinámico. Los motivos para excluir once individuos fueron el no alcanzar un efecto máximo evidente, o la falta de sigmoidicidad en la relación entre concentración y efecto.

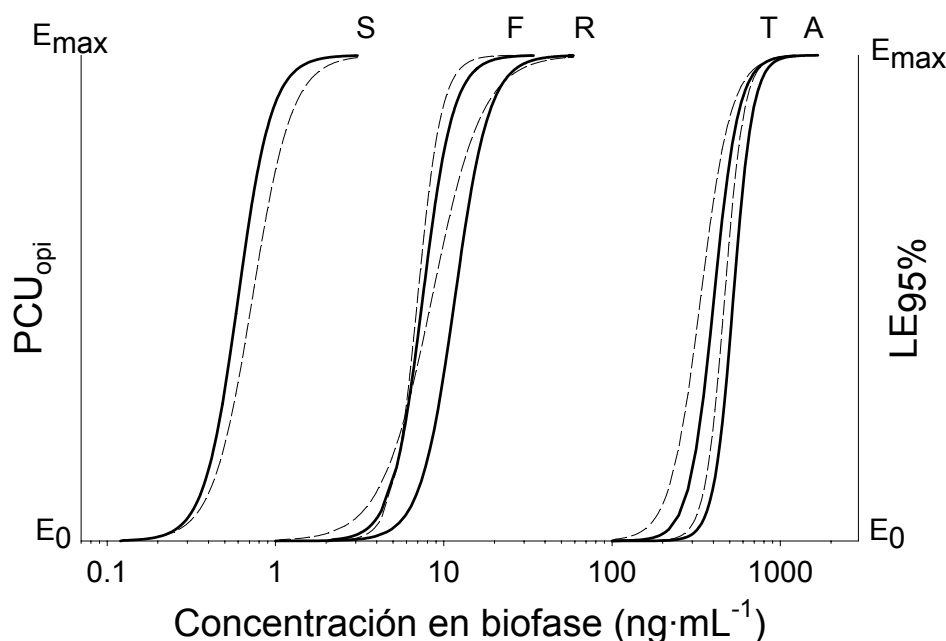
El modelo farmacodinámico que describe el efecto electroencefalográfico de los opiáceos sigue una estructura sigmoidal. En la tabla R.6 se recogen los valores de los parámetros farmacodinámicos  $t_{1/2k_{e0}}$ ,  $C_{50}$  y coeficiente  $\alpha$ , para cada uno de los opiáceos estudiados, empleando el LE95% o el PCUopi. Existe un alto grado de concordancia entre las estimaciones de parámetros farmacodinámicos empleando ambos indicadores del EEG.

Los valores obtenidos empleando el PCUopi como medida farmacodinámica muestran que sufentanilo presenta un menor valor de  $C_{50}$ , seguido por fentanilo, remifentanilo, trefentanilo y alfentanilo, por este orden. La gráfica R.8 muestra la relación entre concentración en la biofase y efecto EEG definida de acuerdo a los parámetros farmacodinámicos estimados y descritos. Esta relación de potencia farmacológica respecto al efecto electroencefalográfico se mantiene con LE95% y es similar a la descrita por otros autores que han empleado el EEG para cuantificar el efecto de los opiáceos.

**Tabla R.6.** Valores mediana de los parámetros farmacodinámicos estimados empleando PCUopi y LE95% y comparado a los estimados por otros autores, para cada opiáceo

		$t_{1/2k_{e0}}$ (min)	$C_{50}$ (ng·mL <sup>-1</sup> )	$\alpha$
<b><i>Fentanilo</i></b>	PCUopi	5.06	7.5	4.8
	LE95%	5.44	7.0	6.08
	Otros	4.72-5.4	8.9-9.8	4.8
<b><i>Alfentanilo</i></b>	PCUopi	0.51	525	7.57
	LE95%	0.41	466	7.57
	Otros	0.6-0.96	375.9-577	6
<b><i>Sufentanilo</i></b>	PCUopi	8.13	0.6	4.35
	LE95%	7.83	0.73	3.7
	Otros	6.2	0.68	3.1
<b><i>Trefentanilo</i></b>	PCUopi	1.33	403	5.99
	LE95%	1.59	336	4.83
	Otros	1.2	429	5
<b><i>Remifentanilo</i></b>	PCUopi	0.79	11.6	4.27
	LE95%	1.07	8.5	2.89
	Otros	0.75-1.16	11.2-19.9	2.51

**Figura R.8. Relación farmacodinámica, concentración aparente en biofase frente a PCUopi o LE95%, para cada uno de los opiáceos estudiados.** Sufentanilo (S), fentanilo (F), remifentanilo (R), trefentanilo (T) y alfentanilo (A). Trazo continuo corresponde a PCUopi, trazo discontinuo a LE95%. Los valores de  $C_{50}$  son algo superiores cuando se emplea el PCUopi excepto en el caso del sufentanilo.



### 5.2.2 Propofol

La tabla R.7 recoge los valores de los parámetros farmacodinámicos  $t_{1/2k_{e0}}$ ,  $C_{50}$  y  $\alpha$ , estimados para el propofol. Cuando se ha empleado el PCUopi los parámetros estimados representan la mediana de los parámetros individuales estimados en los 29 individuos. En el caso del L-Bis, se trata de la mediana de los parámetros individuales de los doce individuos. Los valores son similares en ambos casos. El parámetro  $t_{1/2k_{e0}}$  que, junto al perfil farmacocinético, define tiempo de inicio del efecto, es menor para el PCUopi que para L-Bis.

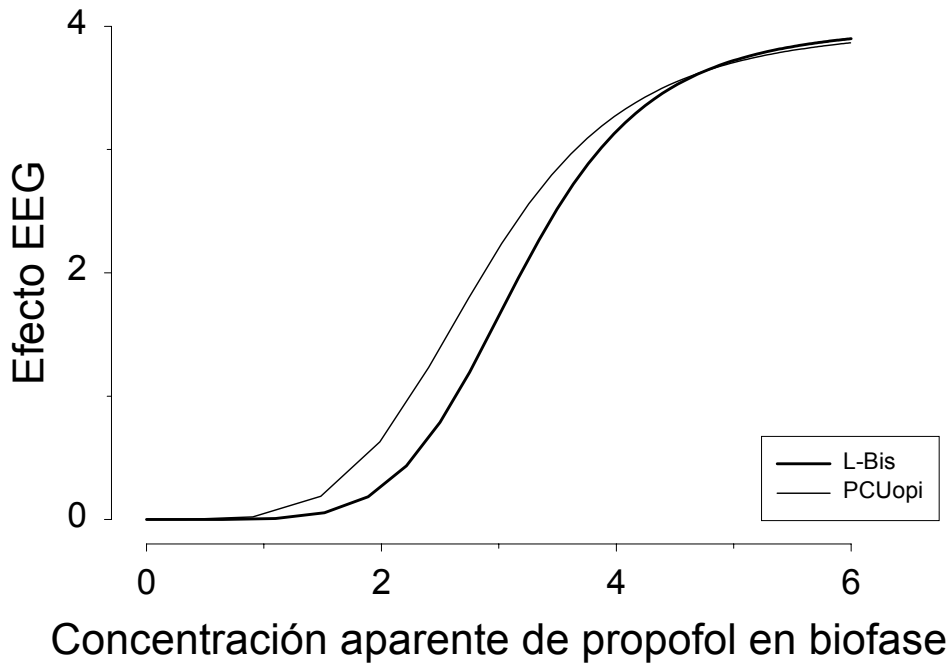
**Tabla R.7:** Valores mediana de los parámetros farmacodinámicos del propofol, estimados empleando PCUopi y L-Bis

	$t_{1/2k_{e0}}$ (min)	$C_{50}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	$\alpha$
<b>PCUopi</b>	2.53	2.87	4.56
<b>L-Bis</b>	3.76	3.19	5.77

La figura R.9 refleja la relación entre concentración en la biofase y efecto electroencefalográfico del propofol, cuando se emplea el L-Bis y también cuando se emplea el PCUopi. Las diferencias en el trazado son mínimas y atribuibles a los valores estimados para  $C_{50}$  y para  $\alpha$  en ambos casos.

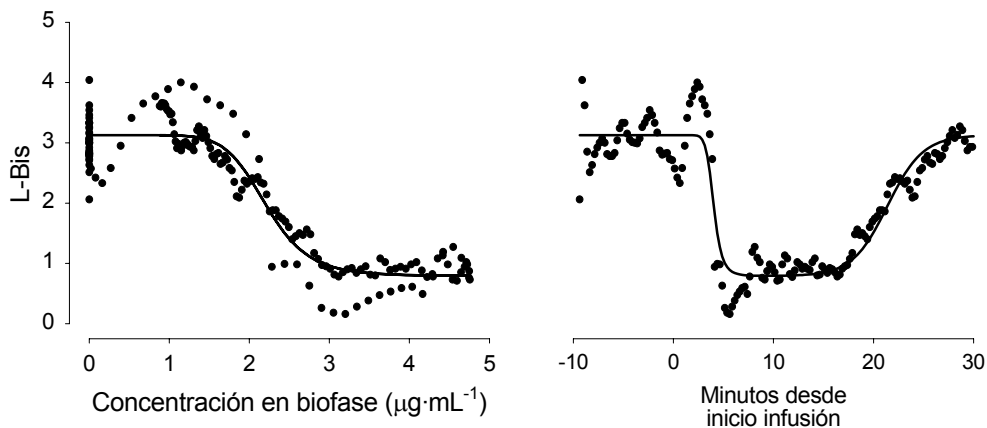


**Figura R.9. Relación entre concentración en biofase y efecto electroencefalográfico inducido por el propofol, según se emplee PCUopi o L-Bis.** El trazado es bastante similar en ambos casos, aunque el valor de  $C_{50}$  es algo menor cuando se emplea el PCUopi



En varios casos se observa que la relación entre concentración de propofol y efecto electroencefalográfico no es sigmoidea, sino que sigue un patrón bifásico que refleja la activación inicial, visible en muchas ocasiones a bajas concentraciones de propofol, seguida de depresión. Se ha detectado patrón bifásico en 11 de 12 individuos para el L-Bis y en 13 de 29 con el PCUopi. La gráfica R.10 es un buen ejemplo de ello.

**Figura R.10: Relación L-Bis vs concentración y evolución temporal del L-Bis (L-Bis vs tiempo) en el mismo individuo.** Destaca al incrementar inicialmente la concentración de propofol en biofase cómo el valor del L-Bis disminuye y luego aumenta; en relación al tiempo de infusión, inicialmente aumenta el valor de L-Bis para seguidamente disminuir hasta alcanzar el efecto máximo. Se trata de un efecto bifásico información sobre la mejor manera de dosificar el fármaco y, al permitir establecer comparaciones entre fármacos, escoger aquél que se ajuste mejor a las necesidades de un paciente y un procedimiento quirúrgico concreto.



**5.3 Simulaciones**

Los modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos ayudan a entender las relaciones entre dosis, concentración plasmática y efecto farmacológico. Sin embargo la valoración aislada de los parámetros estimados que rigen estas relaciones, es poco informativa sobre el efecto farmacológico. Poder conocer el probable curso temporal del efecto en función de la dosis administrada permite adquirir más conocimiento con aplicación directa en los pacientes. Por ello se han desarrollado las siguientes simulaciones. Para cada fármaco estudiado, se emplearán los valores representativos de su perfil farmacocinético y farmacodinámico de forma que se pueda estimar y comparar de forma gráfica, el inicio y la desaparición del efecto tras la administración de un bolus y de una infusión de duración variable.

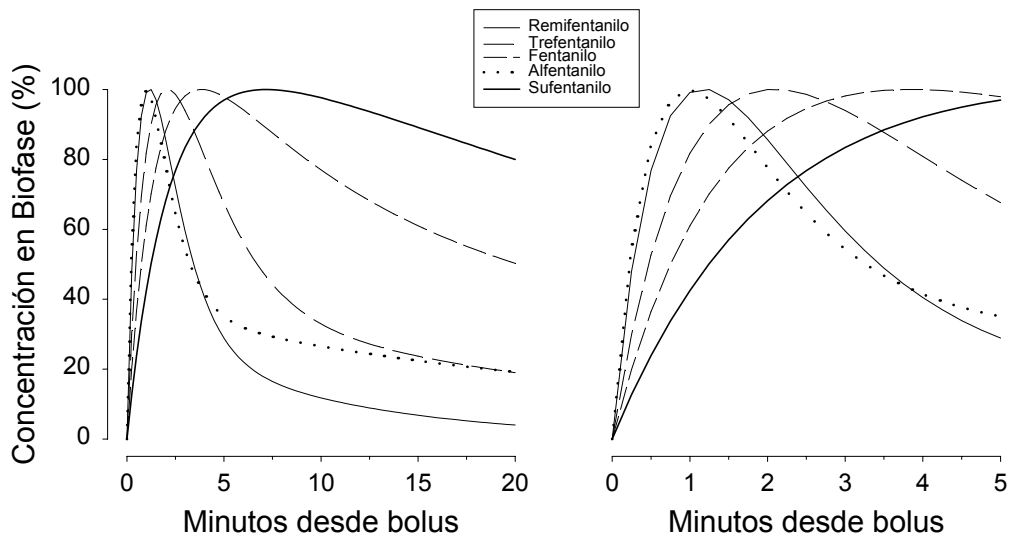
**5.3.1 Opiáceos**

Para el efecto sobre el EEG de los opiáceos se han empleado los parámetros estimados con el PCUopi como parámetro descriptor del efecto. Los parámetros farmacocinéticos necesarios para estas simulaciones, derivan del ajuste individual y se recogen en la tabla R.1 como valor mediana para cada fármaco.

**5.3.1.1 Inicio del efecto: bolus e infusión continua**

La figura R.11 simula un hipotético bolus de cada uno de los opiáceos, normalizado a la concentración máxima alcanzada para poder comparar el efecto de cada opiáceo de forma independiente de su potencia, en donde podemos comprobar la rapidez en el inicio de los efectos de cada uno de ellos. El máximo efecto sobre el EEG aparecerá aproximadamente entre 0.5 y 1 minutos desde el momento de la inyección de alfentanilo o de remifentanilo. Algo más tardío, alrededor de 1.5 minutos es el inicio del efecto del trefentanilo. En el caso del fentanilo este tiempo es de alrededor de 4 minutos mientras que se prolonga hasta los 5 minutos cuando se emplea sufentanilo.

**Figura R.11: Simulación del efecto de los opiáceos tras inyección en bolus, gráfica de los primeros 10 minutos y gráfica de los primeros veinte minutos desde el momento de la inyección. Se han normalizado al valor de concentración máxima para poder comparar. Puede comprobarse el tiempo necesario para alcanzar el máximo efecto y también la rapidez en la desaparición del mismo tras administración de bolus**



El tiempo necesario para alcanzar el punto de máximo efecto, depende no sólo de  $k_{e0}$ , el parámetro que caracteriza el desfase entre plasma y efecto (biofase) sino también de las propiedades farmacocinéticas del fármaco pues esas son las que definen la rapidez con que el fármaco es transportado desde la sangre venosa hacia la arterial y hacia el sistema nervioso central, y define también qué proporción del fármaco alcanza el sistema nervioso central sin ser distribuido a otros tejidos ni eliminado fuera del organismo.

### *5.3.1.2 Desaparición del efecto tras bolus*

La gráfica de la izquierda en la figura R.11, recoge los cambios en la concentración aparente en biofase de los diferentes opiáceos. De esta forma permite valorar el tiempo necesario para que dicha concentración disminuya, es decir, permite valorar la rapidez en la desaparición del efecto de los opiáceos.

En base a la información de la gráfica, tras alcanzar el punto de máximo efecto, remifentanilo es el que presenta una caída más acusada. Aproximadamente a los 3.5 minutos del punto máximo (5 minutos en la escala de tiempo desde la administración del bolus) quedaría un 22% de la concentración máxima. A los 5 minutos desde la administración del bolus la concentración de alfentanilo rondaría el 40%, y la de trefentanilo sería de aproximadamente el 60% de la que produce máximo efecto. La concentración en biofase de fentanilo alcanza su punto máximo alrededor de 5 minutos desde el bolus mientras que la concentración en biofase de sufentanilo aun estaría en fase ascendente. La concentración aparente en biofase es la que se relaciona directamente con el efecto, y por tanto, da una idea clara del curso temporal del efecto farmacológico.

### *5.3.1.3 Desaparición del efecto tras infusión continua: gráficas de tiempo de decremento*

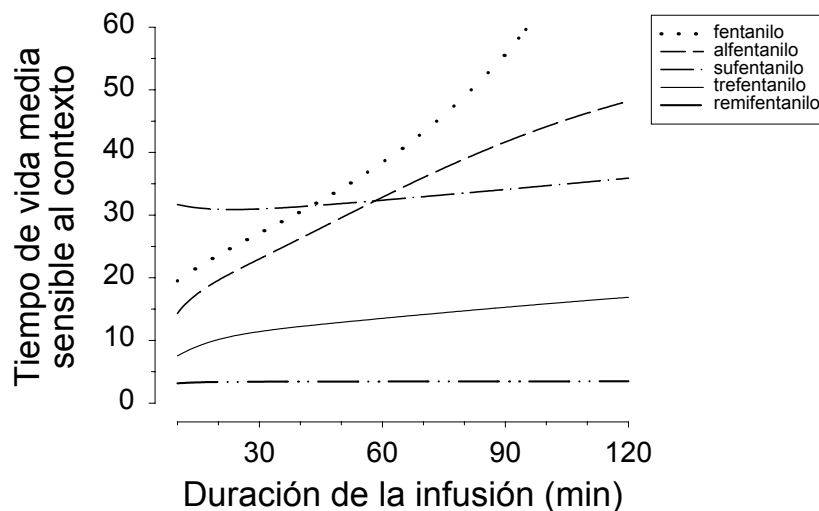
La integración de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos, permite también conocer las características de la desaparición del efecto de los opiáceos estudiados. Previamente se ha visto cómo desaparecería el efecto tras la administración de un bolus.

La figura R.12 refleja la desaparición del efecto electroencefalográfico de los opiáceos en función, no sólo de sus propias características farmacológicas, sino también de la duración de su administración mediante la representación gráfica del “tiempo de vida media sensible al contexto”(82;83).

El tiempo de vida media sensible al contexto, representa el tiempo que tardará la concentración en la biofase en descender a la mitad (50%) de la concentración existente en el momento en que finaliza la infusión. Es tiempo de vida media porque se representa el tiempo que tardará la concentración en disminuir en un 50% y es sensible al contexto o dependiente del contexto, porque el contexto es la duración de la infusión continua. Como es lógico y se demuestra en clínica de forma cotidiana, la desaparición del efecto tardará más cuanto más larga sea la duración de su administración. Al tener en cuenta la duración de la administración da una idea más ajustada a los principios clínicos de la desaparición del efecto farmacológico.

Se ha calculado la vida media sensible al contexto para fentanilo, alfentanilo, sufentanilo, trefentanilo y remifentanilo empleando los parámetros farmacodinámicos estimados con  $PCU_{opi}$ , para infusiones continuas constantes de dichos fármacos con duración hasta 120 minutos.

**Figura R.12. Desaparición del efecto tras una infusión continua de duración variable.** Concepto de tiempo de vida media sensible al contexto o tiempo de decremento sensible al contexto. Consiste en la representación gráfica del tiempo necesario para un decremento del 50% en la concentración aparente en la biofase desde el momento en que cese la infusión del opiáceo.



### 5.3.2 Propofol

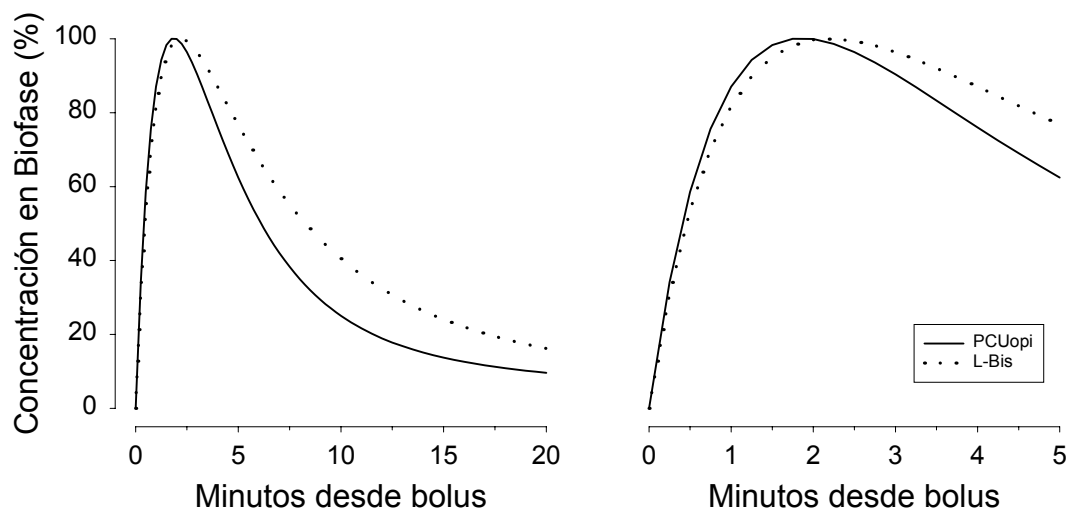
En el caso del propofol, el L-Bis ha sido el parámetro cuyos valores de  $R^2$  han sido significativamente superiores a los del PCUopi. Por tanto para las simulaciones siguientes se han empleado los parámetros farmacodinámicos estimados cuando el L-Bis era el indicador del efecto farmacológico.

Tanto el inicio como la desaparición del efecto dependen de la integración de las relaciones farmacocinéticas con el desfase temporal existente en tre plasma y biofase. Conociendo los parámetros que definen el modelo farmacocinético y  $k_{e0}$ , el parámetro que caracteriza el desfase plasma-biofase, se puede estimar el tiempo de desaparición del efecto en función de la duración de la administración, para un porcentaje de descenso del efecto deseado. En los siguientes apartados se recogen las gráficas correspondientes a inicio y desaparición del efecto tras administración de un bolus o de una infusión continua constante.

#### 5.3.2.1 Inicio del efecto: bolus e infusión continua

La figura R.13 muestra el curso del efecto del propofol sobre el EEG empleando L-Bis y PCUopi, tras la administración de un bolus. De esta forma es posible hacerse una idea del inicio del efecto farmacológico electroencefalográfico. Se puede apreciar como el punto de máximo efecto tras la administración de un bolus se produce aproximadamente 2 minutos desde la inyección. Dependiendo de cómo se cuantifique el efecto sería 1.75 min en el caso del PCUopi o 2.25 minutos tras la inyección del bolus en el caso del L-Bis. La estimación con PCUopi, estaría en el rango de los 1.6 minutos de tiempo hasta alcanzar máximo efecto observado por Schnider et al(63).

**Figura R.13: Curso temporal de la concentración en la biofase de propofol, según se emplee L-Bis o PCUopi como indicador del efecto.** Como la concentración en biofase es un reflejo directo del efecto farmacológico, la gráfica permite valorar de forma detallada el inicio del efecto EEG tras la administración de un bolus de propofol; el encuadre de la derecha muestra un detalle de los 5 minutos iniciales tras la inyección. Las concentraciones se han normalizado al valor de la concentración máxima alcanzada y expresado como porcentaje para permitir comparaciones



### 5.3.2.2 Desaparición del efecto tras bolus

De acuerdo a lo reflejado en la figura R.13 a los cinco minutos desde la administración del bolus de propofol la concentración aparente en la biofase es aproximadamente de un 60% respecto a la concentración máxima. Aproximadamente transcurridos 7.5 minutos desde la inyección del bolus, quedaría en la biofase una concentración de propofol menor de la tercera parte de la concentración máxima. Esta observación da una idea de la evanescencia de los efectos de propofol tras la inyección de un bolus.

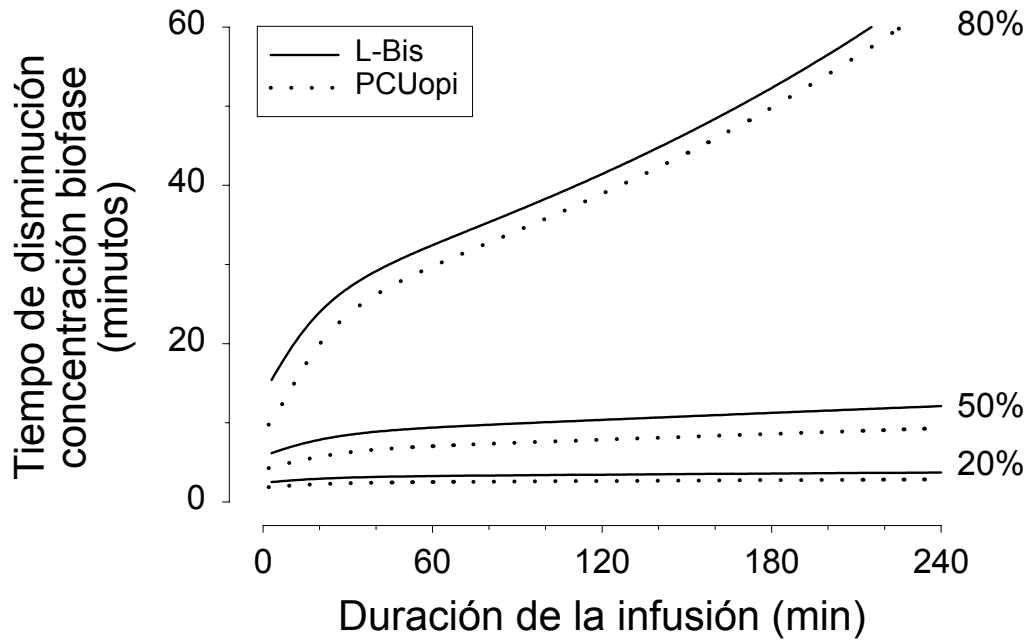
### 5.3.2.3 Desaparición del efecto tras infusión continua: gráficas de tiempo de decremento

De forma similar a la metodología empleada con los opiáceos, se han realizado curvas de decremento porcentual para estimar la duración del efecto tras infusión continua variable de propofol. Sin embargo, en vez de focalizar exclusivamente en una disminución porcentual de la concentración aparente en biofase del 50%, como ejemplo de rapidez en desaparición del efecto, las simulaciones se han realizado a diversos niveles de descenso porcentual. Se han simulado infusiones de hasta cuatro horas de duración. Los resultados se recogen en la figura R.14.

Para infusiones de esta duración se ha calculado el tiempo necesario para que la concentración en biofase disminuya en un porcentaje dado desde el nivel que tenía al cesar la infusión. Concretamente en un 20%, 50% y 80%. La figura R.14 recoge cuanto tiempo tardará la concentración aparente en biofase en disminuir un 20% (o un 50% o un 80%) respecto a la concentración que había al interrumpir la administración. Los porcentajes han sido escogidos de forma arbitraria pero dan una idea del tiempo de recuperación tras una sedación (20%), o una anestesia profunda basada en la hipnosis (80%). El 50% es el porcentaje que se denomina “tiempo de vida media sensible al contexto”. Como se ha mencionado para los opiáceos, actualmente se emplea como

indicador de la duración del efecto farmacológico, más ajustado que parámetros como la vida media de eliminación.

**Figura R.14. Descripción gráfica del tiempo necesario para la desaparición del efecto sobre el EEG tras infusión continua de propofol.** Simulación realizada para una infusión de hasta cuatro horas de duración, para un decremento esperado de un 20%, 50% o 80% de concentración aparente de propofol en biofase.



## **6 Discusión**

La hipótesis planteada en el presente trabajo afirma que el PCUopi es un parámetro extraído del EEG capaz de cuantificar el efecto de los opiáceos mejor que el LE95% y el efecto del propofol mejor que el L-Bis. Como se ha demostrado, dicha hipótesis ha sido validada parcialmente. Los resultados demuestran que, de acuerdo al criterio de maximizar el valor de la relación señal a ruido,  $R^2$ , el PCUopi es un parámetro indicador del efecto electroencefalográfico de los opiáceos fentanilo, alfentanilo, sufentanilo, trefentanilo y remifentanilo mejor que el LE95%. La relevancia de estos resultados en el análisis farmacodinámico de los opiáceos se discute con más detalle en una publicación derivada de esta Tesis Doctoral(84). Pero en el caso del propofol el PCUopi también permite cuantificar el efecto de propofol, sin embargo, los valores del coeficiente señal a ruido,  $R^2$ , indican que el L-Bis es mejor indicador del efecto electroencefalográfico del propofol.

En el caso de los opiáceos ha sido posible definir un modelo farmacodinámico de cada uno de ellos, cuya estructura y parámetros permiten describir los efectos observados en situaciones clínicas. En el caso del propofol, también se han obtenido parámetros derivados de PCUopi y de L-Bis que guardan correlación con las observaciones clínicas del efecto del propofol, aunque con ciertas salvedades que se discutirán a continuación.

### *6.1 PCUopi y LE95% como medidas del efecto en el EEG de los opiáceos*

El hallazgo más relevante del presente trabajo es la demostración de que el PCUopi es significativamente superior como indicador del efecto farmacológico de los opiáceos al LE95%, el parámetro que de forma empírica se ha empleado más ampliamente en estudios farmacodinámicos con los opiáceos. Esta superioridad global en el resultado, permanece también del lado del PCUopi cuando se considera a los diferentes individuos agrupados según el opiáceo que se les administró. El valor mediana de  $R^2$  fue superior para el PCUopi en todos los fármacos excepto en el caso del sufentanilo donde fue superior para el LE95%, 0.86 para PCUopi frente a 0.87 para LE95%. En este caso, sin embargo, existen dos individuos con valores de  $R^2$  inferior a 0.6 en el caso de LE95% mientras que ninguno en el caso de PCUopi. Casos similares se han observado para el alfentanilo, fentanilo y trefentanilo ello es indicador de que el PCUopi permite reflejar el efecto electroencefalográfico con mayor independencia de posibles contaminaciones de la señal.

El hecho de que se haya empleado correlación canónica semilinear en el desarrollo del PCUopi, permite que los coeficientes que definen las características de este parámetro, modulen los cambios electroencefalográficos de forma que el conjunto resultante se correlacione optimamente con la concentración de fármaco que, en definitiva, es el factor fundamental en la aparición del efecto farmacológico.

El objetivo era la validación del PCUopi como medida generalizada del efecto de los opiáceos, aplicable a cualquier agente de este grupo farmacológico que induzca el mismo tipo de cambios en el EEG. de esta forma será más sencillo establecer comparaciones sobre sus propiedades farmacodinámicas. Los coeficientes que definen el PCUopi, podrían también ser optimizados para cada individuo, en cuyo caso el valor de  $R^2$  sería muy superior, sin embargo la medida del efecto no sería la misma en todos los individuos por cuanto los coeficientes variarían de sujeto a sujeto. Por tanto no se podrían realizar comparaciones pues no se estaría comparando en base a los mismos términos y este hipotético "PCUopi óptimo" sólo sería aplicable cuando se repitiera la administración del mismo fármaco al mismo individuo pues sería paciente- y fármaco- dependiente.

El LE95% es un buen indicador del efecto farmacológico, pero como se ha visto existen individuos en los cuales el empleo de este parámetro no permite discernir claramente lo que es efecto de lo que es artefacto de la señal, es decir, no ha permitido



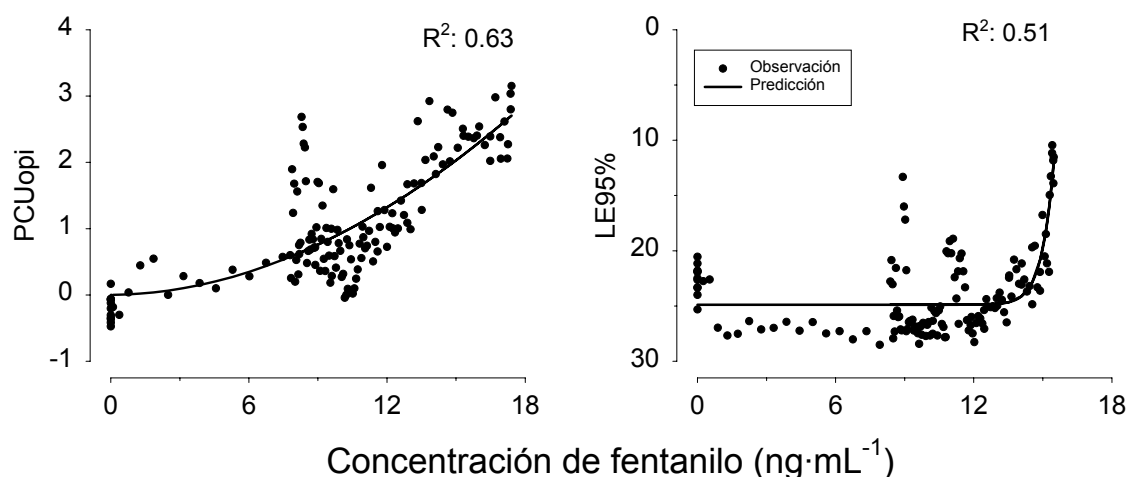
demostrar claramente una respuesta farmacológica. En esos individuos, sin embargo, el PCUopi ha permitido mejorar significativamente el valor de la relación señal-a-ruido. En resumen, el PCUopi tiende a ignorar la información incluida en el EEG que no está relacionada con la concentración de opiáceo.

Teniendo en cuenta que el diseño y validación inicial del PCUopi se realizó en un grupo reducido de sujetos y en un sólo fármaco, el alfentanilo, se ha demostrado que el PCUopi es una medida fiable y estadísticamente robusta del efecto de fentanilo, alfentanilo, sufentanilo, trefentanilo y remifentanilo. Ello permite afirmar que probablemente se trate de una medida del efecto farmacológico aplicable a todos los opiáceos agonistas  $\mu$  en general.

### 6.2 *Análisis farmacodinámico de los opiáceos*

Uno de los objetivos de este trabajo era poder establecer las características farmacodinámicas de los agentes terapéuticos en estudio. De los 44 registros electroencefalográficos de opiáceos analizados en la primera parte de este trabajo, comparación entre PCUopi y LE95%, sólo 33 se emplearon en el siguiente paso que era describir un modelo farmacodinámico para cada fármaco. La caracterización de un modelo fiable, implica asumir que los datos son capaces de aportar información que apoye la elección de ese modelo. En este caso el modelo farmacodinámico corresponde a un modelo de efecto máximo sigmoidal, común y empleado profusamente en farmacodinamia para definir las propiedades de diversos fármacos. En el grupo de 11 individuos no incluidos se encuentran varios casos de ausencia de sigmoidicidad en la relación y otros en los que no se ha llegado a alcanzar el efecto máximo por lo que el parámetro  $E_{max}$  no queda definido.

**Figura D.1: Relación entre concentración aparente en biofase de fentanilo y PCUopi o LE95% para un mismo individuo.** Destaca la ausencia de una relación sigmoidal entre ambas variables, fenómeno más acusado en el caso del LE95%. En ningún caso se alcanza un nivel estable de efecto máximo lo que impide estimar con fiabilidad la  $C_{50}$  que fue estimada como  $253 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$  en el caso del PCUopi ( $E_{max}$ : 486) y  $18 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$  en el caso del LE95% ( $E_{max}$ : -1230). Incluir estos valores en la estimación incorporaría un sesgo que daría lugar a valores no consistentes en los parámetros farmacodinámicos del fentanilo



No debe emplearse información de estos sujetos en la elaboración del modelo farmacodinámico pues sesgaría el valor de los parámetros poblacionales estimados. Otros autores han tenido que obrar de igual forma al afrontar problemas de estimación de

características similares(38;85). El empleo de un modelo farmacodinámico sesgado haría que cualquier predicción basada en él diera como resultado cálculos erróneos de pautas de dosificación y, por tanto, la posterior administración a pacientes produciría situaciones de sobre- o infradosificación. La no inclusión de datos "outliers" es un procedimiento común en análisis farmacocinético donde es frecuente encontrar valores de concentración que se alejan de lo esperado por órdenes de magnitud y cuya inclusión produce un importante sesgo en la estimación de parámetros farmacocinéticos(86).

El presente trabajo es el primero en que se comparan los efectos farmacodinámicos de los opiáceos empleados en inducción y mantenimiento de la anestesia clínica. En trabajos previos se comparaba como máximo dos opiáceos. La evolución tecnológica hizo que los métodos empleados en cada uno de los trabajos originales difiriera de sus predecesores. En el presente trabajo, partiendo de los mismos datos que los autores originales, es decir empleando los datos sobre administración del fármaco, las concentraciones originales el trazado del EEG recogido, se ha empleado un mismo método de procesamiento de la señal del EEG para calcular PCUopi y LE95% y un mismo método de análisis farmacodinámico totalmente paramétrico para estimar  $k_{e0}$ . En el caso de  $k_{e0}$ , cuyo valor es muy relevante para definir el inicio y la desaparición del efecto farmacológico la mayoría de autores de los trabajos originales emplearon un método semiparamétrico(87) mientras que en nuestro caso se ha podido emplear un método totalmente paramétrico, que también ha servido para estimar el resto de parámetros farmacodinámicos. Por tanto una de las mayores contribuciones de esta Tesis Doctoral es la posibilidad de establecer comparaciones directas entre los diferentes opiáceos estudiados, con la seguridad de que la homogeneidad en la recogida, tratamiento y análisis de los datos permite afirmar que las diferencias encontradas en potencia, inicio o desaparición de los efectos farmacológicos se debe con probabilidad máxima a los propios fármacos y no a factores extrínsecos.

Las estimaciones de los parámetros que se han obtenido en el presente trabajo empleando el PCUopi, son comparables a las obtenidas con el LE95% en el mismo grupo de individuos, y también a las estimaciones obtenidas por autores cuyo objetivo era definir la farmacodinámica de los opiáceos y los factores que pudiesen afectarla (tabla R.5 de la sección de Resultados). Existen, sin embargo, diferencias entre los resultados que pueden ser explicadas por las razones metodológicas anteriormente expuestas.

Las representaciones gráficas empleadas han servido para hacer más comprensible la integración de los modelos matemáticos que expresan las características farmacocinéticas y farmacodinámicas, y trasladarlas a la clínica. Empleando el PCUopi las curvas de inicio de efecto electroencefalográfico demuestran que el remifentanilo presenta un perfil similar al alfentanilo en cuanto a la rapidez con que aparecen sus efectos. Sin embargo el efecto tras el bolus desaparece con mayor rapidez en el caso del remifentanilo. Estos resultados están de acuerdo con los recogidos en Minto et al, donde se estudiaba la influencia de la edad y otros factores covariables en la farmacocinética y dinámica del remifentanilo(39;88). El trefentanilo tanto en inicio como en desaparición tras un bolus intravenoso presenta un perfil farmacológico semejante al alfentanilo. En el caso de fentanilo, se puede comprobar que el pico de efecto máximo tiene lugar aproximadamente cuatro minutos desde la inyección y aproximadamente cinco minutos desde la inyección para el sufentanilo. Estas estimaciones son relevantes desde el punto de vista clínico. El anestesiólogo desea que el máximo efecto analgésico coincida con los momentos de estimulación dolorosa más intensa, por ejemplo la laringoscopia o la incisión cutánea, por tanto debe ajustar la administración del opiáceo que esté empleando a las características de inicio. Por ejemplo, si se emplea fentanilo deberá administrarse el bolus en dosis suficiente aproximadamente cuatro minutos antes del momento esperado para la laringoscopia y probablemente administrar una reinyección que permita mantener suficiente analgesia para la incisión cutánea.

La utilidad del empleo del EEG como método de cuantificación del efecto de los opiáceos puede destacarse en el hecho de que las relaciones en cuanto a potencia se mantienen cuando se intenta cuantificar otros efectos farmacológicos. Otros autores también han intentado correlacionar los cambios electroencefalográficos con situaciones clínicas relevantes(89). Glass et al han comparado el efecto de remifentanilo y alfentanilo empleando la depresión ventilatoria como medida del efecto. La  $C_{50}$  que refieren para remifentanilo es de  $1.17 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$  y es de  $49.4 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$  para alfentanilo, es decir, remifentanilo es respecto a la depresión ventilatoria inducida 40 veces más potente que alfentanilo(90). La misma proporción que resulta de la comparación de las  $C_{50}$  para ambos fármacos empleando el PCUopi. Egan et al refieren que empleando el LE95% el remifentanilo es 20 veces más potente que el alfentanilo(70). Minto et al estudiaron el perfil farmacodinámico de desaparición de efecto del trefentanilo comparándolo con el alfentanilo cuando el grado de depresión ventilatoria era la medida del efecto. El trefentanilo permite una recuperación respiratoria más rápida tras infusión continua de duración variable que una dosis equipotente de alfentanilo(91).

Ausems et al emplearon como medida del efecto del alfentanilo la capacidad de bloquear la aparición de respuesta en forma de movimiento frente a la incisión cutánea en un grupo de pacientes sometidos a anestesia general empleando la combinación de alfentanilo con  $\text{N}_2\text{O}$ (92). El siguiente paso sería poder calibrar el EEG como medida clínica pudiendo conocer a qué valores de PCUopi u otro parámetro extraído del EEG, se produce la ausencia de respuestas clínicamente relevantes frente a los estímulos anestésicos o quirúrgicos habituales: laringoscopia, intubación orotraqueal, incisión cutánea, tracción visceral o sutura de herida quirúrgica.

En base a datos recogidos de la literatura sobre las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio estacionario en que se produce abolición de respuesta a laringoscopia, intubación, mantenimiento o despertar tras anestesia general, nuestro grupo de trabajo ha elaborado una calibración de concentración y efecto de fentanilo, alfentanilo y remifentanilo empleando el PCUopi como parámetro intermedio indicador de efecto analgésico. Los resultados obtenidos han permitido establecer unas pautas teóricas racionales de dosificación de los tres opiáceos con especial énfasis en el remifentanilo(93). En una siguiente etapa deberían evaluarse los regimenes de dosificación de remifentanilo recomendados, en pacientes reales.

### *6.3 PCUopi y L-Bis como medidas del efecto en el EEG de propofol*

En el presente trabajo se ha demostrado que tanto PCUopi como L-Bis, son parámetros capaces de cuantificar el efecto del propofol en el córtex, sin embargo de acuerdo a los valores de  $R^2$ , superiores en el caso de L-Bis, se puede afirmar que este parámetro es mejor para medir los efectos del propofol. Existen algunas razones que pueden explicar la superioridad del L-Bis.

Aunque tanto los opiáceos como propofol y otros hipnóticos tienden a producir un enlentecimiento del EEG con predominio de la potencia en las frecuencias bajas, el curso temporal de dichos cambios es diferente. Los opiáceos producen un enlentecimiento progresivo, desde la actividad  $\alpha$  de predominio inicial; van desapareciendo del trazado las ondas de frecuencia rápida para dar paso progresivamente a ondas cada vez de mayor amplitud y menor frecuencia y, ultimamente, conduciendo a la aparición de ondas  $\delta$ . El propofol, sin embargo, produce una activación inicial con predominio de la actividad  $\beta$ , que va dejando paso progresivamente a actividad  $\alpha$  con tendencia al enlentecimiento. A partir de cierto punto empieza a observarse en el trazado la presencia de salvas de actividad rápida que se van alternando con fragmentos progresivamente mayores de trazado isoelectrico. Cuando se intenta con un sólo parámetro condensar estos cambios, suele observarse un trazado de tipo bifásico que no

explica el incremento continuo y monótonico de la concentración de propofol causante de los cambios en el EEG. Este tipo de patrón es compartido por la mayoría de agentes hipnóticos tanto intravenosos como inhalatorios.

Aunque en el caso de los opiáceos tanto PCUopi como LE95% han sido calculados a partir de idéntica señal empleando la misma metodología, esto no es así en el caso del L-Bis. Para el cálculo del L-Bis no sólo existe suavizamiento, *smoothing*, de la señal una vez realizado análisis espectral y biespectral sino que, la transformación de Fourier se realiza sobre espectros que se van solapando en el tiempo. De esa forma, en cada espectro existe sólo un 25% de señal nueva y 75% es señal previamente procesada. Eso debe ser así porque lo requiere el algoritmo de cálculo del análisis biespectral en sí mismo(46) y no sucede de igual forma en el cómputo del PCUopi.

La versión de Índice Biespectral empleada en este trabajo es una de las iniciales, concretamente Bis v 1.1. La idea perseguida era que el Índice Biespectral pudiera predecir la posibilidad de respuestas como el movimiento tras estimulación agresiva. Uno de los trabajos derivados de la presente Tesis Doctoral demuestra que el Índice Biespectral 1.1 variaba con los cambios en concentración plasmática de alfentanilo(94). Este hecho unido a su falta de capacidad predictiva cuando no sólo se administraba hipnótico sino concomitantemente un opiáceo(95) provocó un cambio en el desarrollo de versiones sucesivas del Índice Biespectral. Las versiones actuales incorporan un algoritmo dinámico capaz de hacer predominar ciertos subparámetros componentes del Índice Biespectral, frente a otros dependiendo del momento del curso de efecto hipnótico. El objetivo es cuantificar fielmente el efecto exclusivamente hipnótico.

EL Índice Biespectral tampoco refleja el efecto bifásico propofol. Si su cálculo integrara de forma estática una combinación de subparámetros o sólo uno de ellos, entonces probablemente sí reflejara el efecto bifásico. Además el paso de combinación lineal (L-Bis) al índice transformado en un indicador entre 0 y 100, pone límites de forma que el valor que tome no pueda ser mayor que 100 ni menor que 0. En consecuencia si los valores basales están alrededor de 100 no es posible que durante la fase de activación ascienda aun más(94). Como se demuestra en la figura M.4 (véase sección de Material y Métodos) su cálculo se realiza de forma multidimensional. Según la fase de efecto hipnótico en que se encuentre el paciente, dominarán unos fenómenos eléctricos u otros sobre la corteza cerebral. Según el patrón detectado, se dará mayor énfasis a ciertos subparámetros de los que componen el Índice Biespectral, de forma que el resultado siempre sea una curva monótonica que siga el curso temporal de las concentraciones de propofol, con cierto grado de desfase esperado en su capacidad de reacción respecto a incrementos o decrementos en la concentración plasmática(33).

### 6.4 Análisis farmacodinámico del propofol

Tanto L-Bis como PCUopi han permitido estimar una serie de parámetros que definen el efecto del propofol. Son los parámetros farmacodinámicos y dependen del indicador electroencefalográfico escogido, lo cual no quiere decir que se correlacionen con las respuestas clínicas.

Los valores farmacodinámicos del propofol, empleando ambos parámetros aparecen en la tabla R.7 (véase sección Resultados). El valor de  $t_{1/2k_{e0}}$  empleando L-Bis es de 3.76 min y empleando PCUopi es de 2.53 min, tiempos que corresponderían aproximadamente al desfase entre el momento de inyección y el de máximo efecto tras la administración de un bolus. El valor estimado empleando PCUopi sería el más próximo a las observaciones clínicas. En cuanto a la potencia, el efecto hipnótico suele alcanzarse clínicamente a concentraciones plasmáticas alrededor de  $4 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ . En ambos casos la

estimación de  $C_{50}$  se produce a concentraciones alrededor de 3 a 4  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , lo que podría ser también compatible con la experiencia clínica.

Recientemente Schnider et al han publicado el resultado de un análisis farmacocinético y farmacodinámico del propofol(62;63). Su diseño experimental difiere del empleado en el trabajo analizado en esta tesis. La administración de propofol se realizó mediante un bolus y una infusión continua, transcurriendo una hora desde el inicio del bolus hasta el inicio de la infusión continua. La velocidad de infusión y la magnitud del bolus eran inferiores a las empleadas en este estudio, de forma que no se alcanzaba la situación de isoelectricidad en ningún momento, mientras que en nuestro estudio el objetivo era alcanzar cuatro segundos de registro EEG isoelectrico. Debido a este diseño y a las dosis empleadas, la aparición de fase de activación fue clara en prácticamente la totalidad de pacientes de su estudio. Empleando el concepto de cálculo del "tiempo de efecto máximo" o *time to peak effect*, la estimación de  $k_{e0}$ , indicador del tiempo de desfase entre plasma y biofase en este caso electroencefalográfica, resultó en un valor de 1.7 minutos, lo que se corresponde con el tiempo en el que desaparece la respuesta a orden verbal tras una dosis de propofol, es decir, tiene una gran correlación con la clínica. En el presente trabajo, se consideró que el efecto máximo podría ser la aparición de 4 segundos de supresión en el EEG y no se valoró ni la desaparición del reflejo palpebral, ni la abolición de la capacidad de responder a una orden verbal ni cualquier otro fenómeno clínico indicador del estado hipnótico. Probablemente las respuestas clínicas valoradas por Schnider et al(63), se produzcan antes de que aparezcan 4 segundos de salvassupresión, caso de que se administrasen dosis suficientes de propofol. Esto ha impedido extraer conclusiones clínicamente válidas de este estudio.

### 6.5 Aplicación clínica: empleo de simulaciones

Si bien se ha demostrado la utilidad del PCUopi como indicador del efecto de los opiáceos sobre el EEG, los experimentos originales se realizaron en condiciones diferentes de la clínica. La diferencia fundamental era que los sujetos recibían exclusivamente el fármaco a estudiar. Además no se aplicó ningún tipo de estimulación durante los experimentos. La posibilidad de que el PCUopi pudiera emplearse en clínica es atrayente, aunque no se ha realizado. A priori sería interesante conocer si el PCUopi es lo suficientemente específico como para reflejar cambios relacionados con la concentración de opiáceos en un entorno más complejo que el experimental.

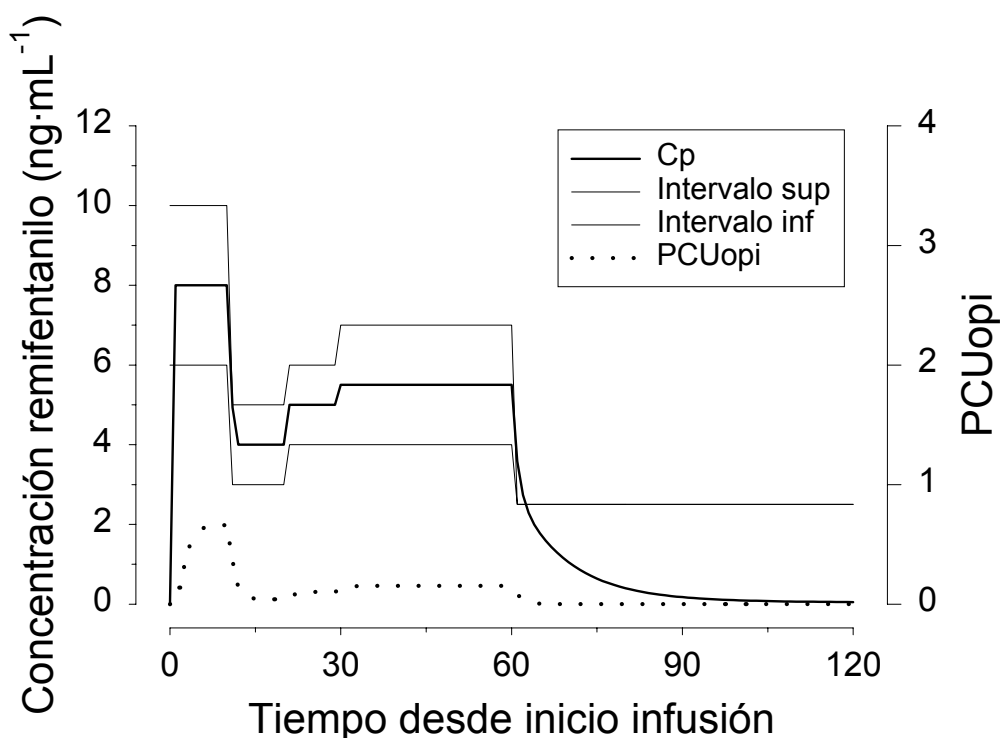
Hay que tener en cuenta el hecho de que los cambios electroencefalográficos aparecen cuando las concentraciones de opiáceo son muy elevadas, por encima de las que producirían las dosis de opiáceo que se emplean habitualmente como analgésicos dentro de una técnica anestésica balanceada. Otro hecho importante deriva de la hipótesis de esta Tesis Doctoral. La sinergia entre hipnóticos y opiáceos podría provocar interferencias a la hora de reflejar cambios en las concentraciones de uno u otro fármaco hipnótico u opiáceo.

Para valorar la posible utilidad clínica del PCUopi en el control del efecto de los opiáceos se han diseñado 3 simulaciones. La primera empleando remifentanilo a las dosis habituales en una anestesia combinada con hipnótico de mantenimiento y valorando los cambios en el PCUopi; la segunda valorando los cambios en el PCUopi cuando el remifentanilo se administra a dosis muy elevadas en combinación con  $\text{N}_2\text{O}$  sin otro agente hipnótico según descrito en Drover et al(96), finalmente se han valorado los cambios en el PCUopi en función, no ya de la concentración de opiáceo, sino de la concentración de propofol cuando éste se emplea como agente de mantenimiento de la hipnosis. Las simulaciones se han realizado con los parámetros correspondientes al opiáceo remifentanilo, por su especial perfil farmacocinético que permite un control rápido de su efecto. Se ha considerado una intervención quirúrgica de 60 minutos de

duración. Los intervalos terapéuticos para intubación, incisión cutánea, mantenimiento y despertar han sido estimados a partir de datos recogidos de diversas publicaciones según lo reflejado en otra publicación de nuestro grupo de trabajo(93).

La figura D.2 muestra el curso temporal de las concentraciones plasmáticas de remifentanilo cuando se emplea combinado con un hipnótico potente como por ejemplo propofol o sevoflurano. El objetivo de concentraciones a conseguir ha sido los intervalos terapéuticos asociados con un nivel analgésico adecuado según lo descrito en publicaciones previas(93). Puede observarse que a dichas concentraciones de remifentanilo, los cambios en el EEG representados por cambios en PCUopi son mínimos. Si  $E_{max}$  se alcanza a un valor de 4 u. para el PCUopi, en el momento de máxima concentración de remifentanilo, durante la intubación, el valor del PCUopi escasamente sobrepasa 0.5 por lo que no puede considerarse un buen indicador de las concentraciones de remifentanilo. Dichos cambios sería difícilmente diferenciables de artefactos, dada su escasa magnitud. Es probable que en este contexto, el PCUopi no fuese un buen indicador del efecto analgésico. Debe hacerse hincapié en que se ha prescindido de las alteraciones que sobre el PCUopi produciría el propofol o, probablemente, también el sevoflurano. En cualquier caso, de detectarse cambios en presencia de ambos fármacos sería muy difícil poder discernir si los cambios en el PCUopi se debieran a exceso o defecto de opiáceo o de propofol, por tanto tampoco bajo esta premisa podría recomendarse el empleo del PCUopi como indicador del efecto del remifentanilo.

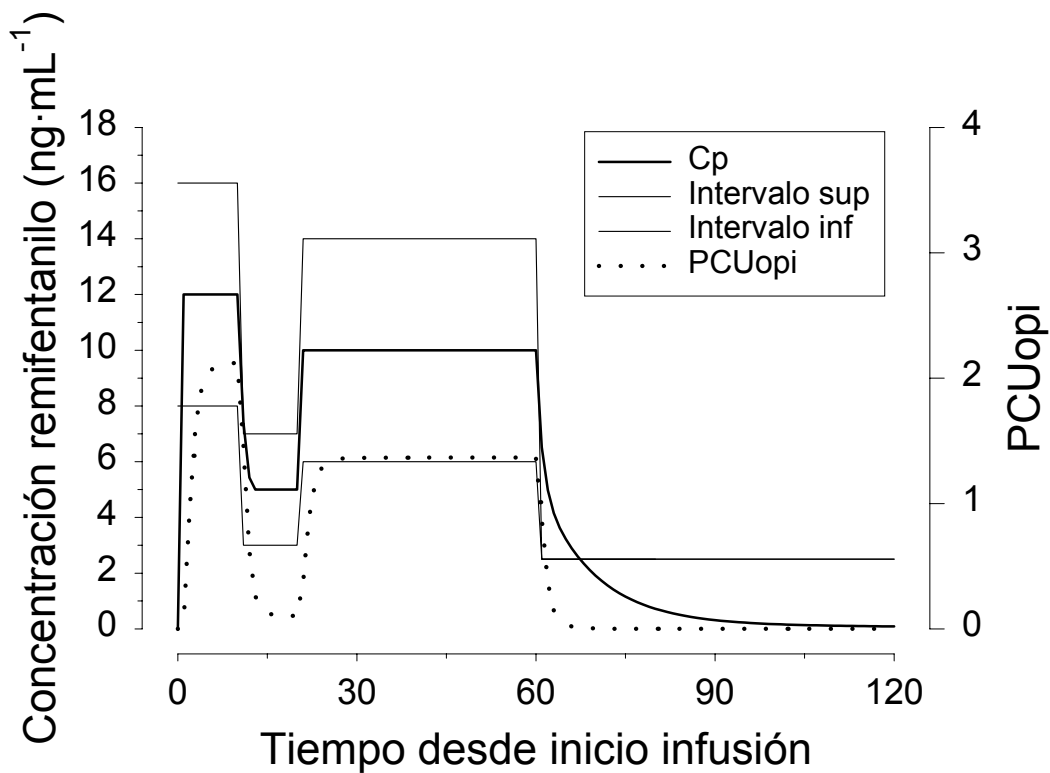
**Figura D.2. Curso temporal de la concentración de remifentanilo y de los cambios en PCUopi en el curso de anestesia combinada con agente hipnótico potente.** Se simula una intervención de 60 minutos de duración. El trazo fino horizontal corresponde al intervalo terapéutico dentro del que debe estar la concentración de remifentanilo para garantizar el efecto analgésico que el paciente necesita en cada momento de la intervención. El PCUopi refleja exclusivamente en esta gráfica los cambios debidos a la concentración de remifentanilo, no la posible contribución de los hipnóticos.



La figura D.3 es en su estructura, similar a la anterior. Muestra el curso temporal de las concentraciones plasmáticas de remifentanilo, pero en este caso, el remifentanilo es empleado como agente anestésico principal, asociado a N<sub>2</sub>O al 66%. En esta ocasión sí puede observarse cambios en el PCUopi debidos al incremento de remifentanilo. Estos cambios son de una magnitud tal que permitiría controlar el efecto opiáceo aumentando o disminuyendo la velocidad de infusión en función de los cambios inducidos en el PCUopi.

Sin embargo, la segunda opción, el empleo de opiáceo como agente anestésico único no es una práctica habitual en clínica para la mayoría de anesestesiólogos. Concentraciones tan elevadas de opiáceo, especialmente durante la inducción podrían favorecer la aparición de rigidez muscular severa, con la consiguiente dificultad para la ventilación, fenómeno descrito clínicamente con otros opiáceos sobre todo en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con técnicas basadas en el empleo de dosis importantes de fentanilo(97;98). En el artículo de Drover et al se emplea esta técnica en 40 pacientes sometidos a algún tipo de cirugía abdominal(96). En 14 casos encontraron rigidez muscular de leve intensidad, en seis de intensidad entre moderada y grave y en uno de ellos fue imposible la ventilación manual requiriendo administración de succinilcolina e intubación rápida. Hipotensión apareció en 11 pacientes durante la inducción pero se corrigió fácilmente con efedrina y fluidoterapia rápida.

**Figura D.3. Curso temporal de la concentración de remifentanilo y de los cambios en PCUopi en el curso de anestesia mantenida exclusivamente con remifentanilo y N<sub>2</sub>O.** Se simula una intervención de 60 minutos de duración. El trazo fino horizontal corresponde al intervalo terapéutico dentro del que debe estar la concentración de remifentanilo para garantizar el efecto analgésico que el paciente necesita en cada momento de la intervención. Los intervalos de concentraciones adecuados han sido tomados de Drover et al(96).

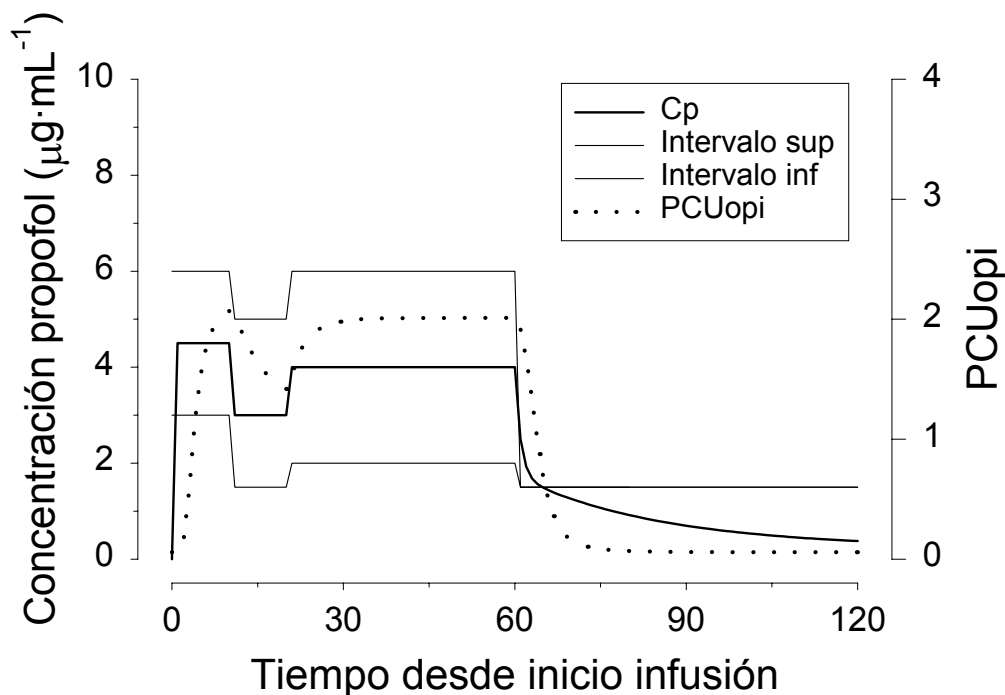


Otro posible problema asociado a esta técnica anestésica es la posibilidad de desarrollar recuerdo de algún momento del intraoperatorio. Los opiáceos no son hipnóticos ni tampoco inducen amnesia, y el empleo de N<sub>2</sub>O a estas concentraciones tienen como objetivo garantizar la ausencia de este tipo de fenómenos. En este mismo estudio se detectó un caso de recuerdo intraoperatorio descrito como sensación indolora de presión, sin que pudiera el paciente recordar conversación alguna.

Como se ha demostrado en esta tesis, el PCUopi también cambia cuando aumentan las concentraciones de propofol. La figura D.4 muestra los cambios en el valor del PCUopi cuando se administra propofol a concentraciones asociadas con la presencia de hipnosis. La magnitud de los cambios del PCUopi son destacables. Por tanto, se puede afirmar que, en un entorno clínico donde se administre una anestesia basada en la combinación de hipnóticos como propofol y opiáceos como remifentanilo, el PCUopi no sería un buen indicador de efecto opiáceo pues se observarían cambios tanto por alteraciones en las concentraciones de propofol como en las concentraciones de remifentanilo.

Estas simulaciones no incorporan la sinergia existente entre opiáceos e hipnóticos. Se ha descrito por varios autores que existe una potenciación del efecto tanto de opiáceos como de hipnóticos que facilitaría el conseguir el mismo nivel de efecto con menores cantidades de hipnótico y/o de opiáceo(99;100). Este principio puede hacerse extensible a la combinación entre propofol y remifentanilo, aunque aun no se ha demostrado explícitamente por ningún autor. Es probable, pues que esta sinergia induzca cambios en el trazado del EEG pero que éstos no puedan ser atribuidos a uno de los dos tipos de fármacos.

**Figura D.4. Curso temporal de la concentración de propofol y del PCUopi en una hipotética anestesia donde se empleara exclusivamente propofol.** Se simula una intervención de 60 minutos de duración. El trazo fino horizontal correspondería al intervalo terapéutico dentro del que debe estar la concentración de propofol. No queda reflejada la posible contribución a los cambios en el PCUopi por la administración de opiáceos.





### 6.6 Perspectivas de futuro en el empleo del EEG en anestesiología

Las medidas farmacodinámicas se pueden clasificar en biomarcadores, *biomarkers*, variables subrogadas *surrogate measures* y resultados terapéuticos clínicamente relevantes o *clinical endpoints* o *outcomes*. En el campo de los efectos farmacológicos y especialmente en lo que respecta a los anestésicos puede considerarse que el EEG es una variable subrogada(101). Los cambios eléctricos en la corteza cerebral recogidos en el trazado del EEG, reflejan fielmente los cambios en las concentraciones de fármacos anestésicos. Sin embargo no es en la corteza cerebral donde hipnóticos y opiáceos ejercen su efecto sino en niveles más profundos del sistema nervioso central.

Estudios con sofisticadas técnicas de imagen parecen demostrar que para propofol el efecto hipnótico residiría en área subtalámica(102-105). Quizás los potenciales evocados auditivos, aun siendo medida subrogada del efecto hipnótico pudieran estar anatómicamente más próximos a los centros de producción del efecto hipnótico. Otros autores han detectado de forma clínica la contribución de la médula espinal al efecto hipnótico. El bloqueo epidural con lidocaína es capaz de disminuir la CAM del sevoflurano en sujetos anestesiados(106;107).

A pesar de las incertidumbres existentes sobre el efecto anestésico y sobre dónde se ejerce, el EEG reúne una serie de condiciones que facilitan su introducción como sistema de monitorización del efecto farmacológico. Es inruento, es una medida continua tanto en el tiempo como en el tipo de escala desde el punto de vista estadístico y es reproducible inter e intra individuo frente a las mismas condiciones farmacológicas. De él se pueden extraer simples indicadores del efecto que proporcionan información de interés clínico.

El desarrollo tecnológico ha permitido que otros sistemas de análisis de la señal del EEG puedan aplicarse también con resultados prometedores. Veselis et al estudiaron cómo el EEG podía emplearse para monitorizar el grado de sedación de los pacientes en la UCI empleando un sistema de redes neuronales para analizar los trazados(108). En las redes neuronales se emplean sistemas de razonamiento cibernético semejantes al razonamiento humano. Aunque este trabajo sugiere que podrían emplearse redes neuronales en el análisis del EEG con el objetivo de controlar del efecto anestésico, probablemente la influencia de factores externos presentes en los pacientes críticos como las alteraciones farmacocinéticas-farmacodinámicas o la presencia de artefactos eléctricos complicarían la interpretación de los resultados(109).

La teoría, propuesta por Pincus, sobre el grado de complejidad existente en los fenómenos biológicos ha dado lugar a nuevas aproximaciones al análisis del EEG(110). La idea es poder calcular la "entropía aproximada", *approximate entropy*, existente en el trazado del EEG. El concepto de "entropía aproximada" se refiere al grado de aleatoriedad o caos en la señal del EEG y a la capacidad de predecir futuros valores en base a la regularidad de los datos previos. En una serie de datos perfectamente regular, se puede predecir con total exactitud cuál será el valor siguiente, en ese caso el valor de la "entropía aproximada" será de 0. La administración de un fármaco anestésico reduce el nivel de caos o aleatoriedad en la señal, es decir aumenta la entropía. Esta disminución del grado de aleatoriedad induce una mayor predictabilidad sobre el "futuro" EEG en base al EEG ya conocido. Desde 1991 se han propuesto diversos algoritmos de cálculo(111). Sleight et al compararon la eficacia de la entropía aproximada con el Índice Biespectral para predecir la posibilidad de despertar pero no encontraron diferencias entre ambos parámetros(59). Bruhn et al han desarrollado un método sencillo de valorar el grado de entropía aproximada. En un estudio empleando como agente anestésico único el desflurano, han sido capaces de caracterizar las propiedades farmacodinámicas de este agente incluso estimando un valor para  $k_{e0}$ (112) o de predecir la incidencia de salvapresión en anestesia con propofol(113). Otras aproximaciones al EEG empleando otros

algoritmos de cálculo de entropía como el análisis de la "entropía de Shanon" han sido también propuestas con buenos resultados(114).

### *6.6.1 Otras aplicaciones de CCS al análisis del EEG*

Beal et al propusieron los fundamentos matemáticos para correlacionar dos sistemas de variables en el caso de que una de ellas no fuese lineal, partiendo del análisis canónico se desarrolló la correlación canónica semilinear(45). Gregg et al aplicaron la técnica a la búsqueda de una combinación lineal dentro del espectro del EEG bajo los efectos del opiáceo alfentanilo que mostrase óptima correlación con la concentración de alfentanilo(44). El presente trabajo ha trasladado la validez de esta aproximación estadística al campo de la farmacología clínica. En este caso el desarrollo del parámetro del EEG realizado por Gregg et al ha sido validado ampliamente como óptima medida del efecto de los opiáceos empleados en anestesia sobre el EEG(84). Lógicamente el siguiente paso sería intentar ampliar el objetivo de esta aproximación al empleo del EEG como medida farmacodinámica. En este sentido son de destacar las contribuciones ya comentadas de Schnider et al en el estudio de los efectos del midazolam y su reversión por flumazenilo, aplicando CCS a la descomposición espectral del EEG del midazolam(115). Posteriormente los mismos autores en la descripción de los efectos del propofol, han descrito una combinación de parámetros y EEG que, empleando un modelo farmacodinámico bifásico o doble sigmoidal, permite caracterizar el efecto del propofol(63).

Kuizenga aplica CCS al análisis de la relación concentración-efecto para el midazolam, pero en vez de partir del análisis espectral del trazado del EEG lo hace en base a parámetros derivados del análisis aperiódico, concretamente del número de ondas/seg. Se estima un coeficiente que, combinado con el número de ondas/seg, modula los cambios en el número de ondas de forma que refleja el efecto del midazolam(116). Bruhn et al han estudiado la estabilidad de los parámetros canónicos en cuanto a variabilidad inter e intraindividual comparando con otros parámetros como los obtenidos mediante el análisis de la entropía y concluyen que los parámetros canónicos presentan un grado elevado de robustez en cuanto a su eficacia inter e intra individual al mismo nivel que los derivados de la entropía de Shannon o de la entropía aproximada cuando se evalúa su nivel de relación señal-a-ruido, sin embargo la estabilidad en cuanto a la línea basal fue inferior a la de los parámetros derivados de la entropía(114).

Otros autores han validado la utilidad de los parámetros canónicos como descriptores del efecto de los agentes inhalatorios, concretamente isoflurano, sevoflurano y desflurano caracterizando el vector de coeficientes canónicos que definen el efecto de dichos anestésicos, sin embargo se trata de resultados provisionales que no han sido del todo desarrollados hasta definir sus propiedades farmacodinámicas(117).

Más recientemente Olofsen et al han empleado un parámetro canónico óptimo para sevoflurano, con el objetivo de describir la influencia de concentraciones variables de remifentanilo sobre los efectos hipnóticos del sevoflurano. El "PCUsevo" permitió detectar que remifentanilo acorta el inicio de los efectos sin afectar a la potencia del fármaco expresada como  $C_{50}$ , de forma dosis dependiente. En este trabajo se compara también con LE95% y con el Índice Biespectral. Mientras que la capacidad de detectar estos cambios por el LE95% fue limitada, en el caso de PCU y de Índice Biespectral la relación señal a ruido fue muy elevada, 0.93 y 0.95 respectivamente. Los autores emplean una división del espectro en las clásicas bandas de frecuencia  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\theta$  y  $\delta$ , de forma que se estiman sólo cinco coeficientes canónicos en vez de los 10 que se han estimado en el presente trabajo(118).

### 6.6.2 Indicaciones de uso del PCUopi

El empleo del PCUopi como indicador farmacodinámico del efecto opiáceo sobre el EEG es la principal indicación de este parámetro. Su empleo permitirá definir propiedades de nuevos agentes y compararlos con los ya existentes.

Su mayor relación señal a ruido permite afirmar que la descripción del efecto sobre el EEG es óptima, por tanto cualquier situación en la que se requiera una cuantificación del efecto que sea fiable, como por ejemplo puede ser los sistemas de control automático de la administración de opiáceos, se beneficiarían de un parámetro como el PCUopi pues cualquier cambio detectado tendría más probabilidad de ser debido a cambios en la concentración de fármaco que empleando otro parámetro. Esta indicación estará limitada a aquellas situaciones en las que no se administre de forma concomitante otro agente capaz de alterar los valores del PCUopi. Por ejemplo, en presencia de propofol, los cambios en PCUopi podrían deberse a cambios en la concentración plasmática de propofol y no de opiáceo, como se ha reflejado en la figura D.4, con lo cual el PCUopi carecería de capacidad de control del efecto opiáceo.

### 6.6.3 Índice Biespectral como medida del efecto de los anestésicos

Tradicionalmente se han empleado diferentes parámetros para definir el efecto de los anestésicos. El Índice Biespectral también ha sido empleado en farmacodinamia para cuantificar el efecto de los anestésicos intravenosos. Billard et al analizaron el efecto electroencefalográfico de alfentanilo, propofol y midazolam empleando el Índice Biespectral y el mejor parámetro *ad-hoc* de los empleados para analizar este tipo de datos. El criterio de comparación fue el coeficiente de correlación  $R^2$ . El Índice Biespectral demostró ser al menos tan eficaz como límite espectral o la potencia relativa en la banda  $\delta$  para cuantificar el efecto de opiáceos, midazolam o propofol. Los parámetros farmacodinámicos obtenidos empleando Índice Biespectral no mostraron diferencias significativas respecto a los obtenidos empleando cualquiera de los otros derivados del EEG antes citados. Sin embargo se detectaron problemas como la fase de activación y posterior depresión aparecida en el caso del propofol que impiden una correcta modelización con el modelo sigmoidal de efecto máximo. Excepto en el caso del alfentanilo donde el LE95% fue superior a Índice Biespectral y a la potencia en la banda  $\delta$ , en el resto de fármacos no se detectaron diferencias significativas entre los diferentes parámetros analizados(94).

La comparación del efecto de un bolus de tiopental vs uno de propofol en cuanto a inicio del efecto y desaparición del mismo permitió orientar los niveles de Índice Biespectral asociados con abolición y retorno de la consciencia tras la administración de dos hipnóticos diferentes por vía intravenosa empleando como patrón de referencia la técnica del antebrazo aislado descrita por Tunstall(53). La valoración del grado de consciencia se realizó empleando la respuesta en forma de movimiento, consistente en apretar dos veces la mano del investigador, del antebrazo aislado previamente a la administración del bloqueante neuromuscular. Se comparó una dosis de  $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  de propofol frente a  $4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  de tiopental, ambas en forma de bolus intravenoso, y se encontró que la recuperación de la capacidad de responder verbalmente a una pregunta se producía con valores de Índice Biespectral alrededor de 60. Ningún paciente con un Índice Biespectral inferior a 58 estaba consciente. Curiosamente la recuperación tras  $4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  de tiopental fue más rápida que tras  $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  de propofol(54).

En un interesante estudio farmacodinámico Olofsen y Dahan intentan caracterizar la relación concentración-efecto de isoflurano y sevoflurano empleando Índice Biespectral y LE95% como medidas del efecto. De acuerdo al modelo

farmacodinámico establecido, la rapidez en inicio y desaparición del efecto sobre el Índice Biespectral o sobre el LE95% es similar para ambos agentes(119). Sus resultados concuerdan con los de Rehberg et al en un estudio similar comparando isoflurano, desflurano y sevoflurano empleando LE95% como medida del efecto(117).

Existen situaciones clínicas donde el rendimiento del Índice Biespectral no ha sido óptimo. El trabajo de Kharasch indica que la sedación con propofol o midazolam o sevoflurano se controla mal con el Índice Biespectral. La correlación con la escala OASS/S es baja. Incluso afirman que el valor de Índice Biespectral para un mismo valor de OASS/S podría variar dependiendo del fármaco empleado(120). El trabajo de Liu et al indica que en pacientes sometidos a anestesia espinal y sedación con propofol, es difícil el control de sedación mediante el Índice Biespectral(121).

Rampil et al han estudiado los cambios que la administración de diferentes concentraciones de N<sub>2</sub>O en O<sub>2</sub> (10, 20, 30, 40 y 50%) administradas de forma aleatoria a un grupo de voluntarios producen sobre el Índice Biespectral. No se detectaron cambios en el índice como tampoco en los niveles de sedación cuantificados mediante la escala OASS/S. Se observaron discretos cambios en el LE95%. Apareció un ligero descenso del Índice Biespectral inmediatamente tras dejar de administrar el agente o al pasar de una concentración a otra inferior. La conclusión es que a estas concentraciones, el N<sub>2</sub>O presenta muy poca actividad sedante(122).

El empleo de ketamina como agente único o asociado a propofol induce cambios en el EEG que se traducen en alteraciones en el valor del Índice Biespectral que no concuerdan con el grado objetivo de hipnosis del paciente. En ese caso, los valores de Índice Biespectral son superiores a los esperados para similares dosis de propofol administrado sin ketamina. El paciente puede estar en un nivel adecuado de hipnosis pero el valor del Índice Biespectral estar por encima de 50 ó 60(123). Sin embargo se han publicado trabajos preliminares donde el empleo del Índice Biespectral permitía reducir el consumo de propofol cuando este hipnótico se combinaba con ketamina para sedaciones en intervenciones de cirugía plástica(124).

En la actualidad el Índice Biespectral es considerado como el estándar de hipnosis, el parámetro frente al cual se debe comparar cualquier otro sistema candidato a medir algún aspecto del estado anestésico. La versión más reciente del Índice Biespectral incorpora un sistema de detección de artefactos eléctricos y de movimiento (sistema XP<sup>®</sup>) que incrementa la fiabilidad del índice especialmente en situaciones como el control de la sedación en las unidades de pacientes críticos. Otras áreas donde también se administra sedación también son puntos susceptibles de emplear el Índice Biespectral por ejemplo las áreas de endoscopia digestiva donde cada vez es más frecuente la necesidad de sedación profunda de los pacientes.

Respecto al estudio de la incidencia de consciencia o despertar intraoperatorio, en la actualidad se están desarrollando dos estudios multicéntricos cuyo objetivo es evaluar la incidencia real de este problema para demostrar la posible influencia del empleo del Índice Biespectral en la incidencia de despertar intraoperatorio. Uno de ellos está auspiciado por la Asociación de Anestesiólogos de Australia y Oceanía ( [www.b-aware-trial.org](http://www.b-aware-trial.org) ). El otro es un estudio multicéntrico que se desarrolla en los Estados Unidos, el *Awareness Incidence and Monitoring Trial* cuyos resultados preliminares pueden consultarse en ( [www.aimtrial.com](http://www.aimtrial.com) ).

Diversas iniciativas y proyectos de investigación contribuyen a la diversificación del empleo del Índice Biespectral en Medicina. Se ha empleado para estudios de patología del sueño fisiológico observándose una tendencia a menores valores de Índice Biespectral a medida que el sueño era más profundo(125). Se ha demostrado cierto grado de correlación entre el nivel evolutivo de la enfermedad de Alzheimer y los valores del Índice Biespectral, que podría ser empleado como sistema de control de la evolución del

cuadro(126). También estudios iniciales parecen demostrar que el Índice Biespectral podría ayudar a definir qué pacientes en estado de coma son más susceptibles de recobrar la consciencia(127).

Dentro de las aplicaciones anestésicas recientemente se han publicado dos trabajos en los que el Índice Biespectral del EEG ha sido empleado como medida del efecto hipnótico en un sistema de control automático de la administración de propofol durante intervenciones quirúrgicas. Absalom et al emplean un sistema TCI que ajusta automáticamente el objetivo de concentración de propofol cada 30 segundos, para conseguir y mantener un nivel prefijado de Índice Biespectral durante sedación en pacientes a los que se ha realizado una técnica epidural. Los valores de error en la eficacia del sistema fueron muy bajos y no aparecieron efectos secundarios hemodinámicos derivados de la administración de propofol. Los autores consideran que el sistema fue capaz de aportar unas condiciones anestésicas adecuadas en 9 de los 10 pacientes estudiados, sin embargo no detallan los autores cómo actuó el sistema de control automático en situaciones de presencia de artefactos eléctricos en la señal del EEG(128). Struys et al compararon la calidad anestésica en dos grupos de 10 pacientes sometidas a laparotomía ginecológica bajo una técnica anestésica combinando propofol y remifentanilo. Un grupo recibió propofol mediante el sistema de control automático programado para mantener valores de Índice Biespectral de 50, mientras en el otro el propofol se dosificó de acuerdo a los parámetros hemodinámicos habituales. Durante los momentos en que aparecían artefactos eléctricos, el sistema pasaba a control manual por el anestesiólogo. Los autores detectaron una mayor rapidez de despertar en el grupo de control automático, aunque también en ese grupo se emplearon dosis más altas de propofol durante la inducción lo que acarrió una mayor incidencia de efectos secundarios hemodinámicos. La eficacia del sistema fue también muy elevada, cuantificada como proximidad de los valores de efecto reales a los objetivos prefijados(129). Aunque en ambos casos se trata de aplicaciones piloto, los resultados son prometedores y probablemente se traduzcan en sistema de control automático en circuito cerrado disponibles comercialmente.

### 6.7 Desarrollo de otros sistemas de cuantificación de la hipnosis

Al igual que se ha desarrollado el empleo del EEG como sistema de cuantificación del estado anestésico, la aplicación de otras técnicas neurofisiológicas ha sufrido un crecimiento notable; tal es el caso de los potenciales evocados auditivos.

Los trabajos iniciales del grupo de investigación de Thornton (130-137) y también de Schwender (138-140), quienes describieron la influencia de los fármacos anestésicos en la transmisión del impulso desde el órgano auditivo hasta las neuronas corticales encargadas de procesar la información auditiva, permitieron conocer qué segmento de dichas ondas era el más susceptible de cambiar frente a estímulos agresivos o frente a hipnóticos bien sean inhalatorios o intravenosos, o analgésicos opiáceos.

Diversos autores han desarrollado indicadores unidimensionales y monotónicos para reflejar el nivel de hipnosis. Para ello se han empleado diversas aproximaciones matemáticas al análisis de la señal evocada tras el estímulo auditivo, principalmente del fragmento considerado de latencia media, *middle latency auditory evoked potentials*. Este fragmento de señal sería el más sensible a la acción de los agentes anestésicos y integra los cambios que aparecen entre 7 y 40 mS desde la aplicación del estímulo. Corresponde a la respuesta inicial en el córtex(130). La mayoría de estos trabajos se han fijado como objetivo demostrar la superioridad del indicador a estudio frente al Índice Biespectral. No hay información sobre la repercusión global en el proceso anestésico-quirúrgico del empleo de estos sistemas de control. Todos ellos han mostrado eficacia variable y adecuada capacidad de predicción, similar a la del Índice Biespectral para detectar

diversas respuestas de tipo hipnótico, fundamentalmente la transición entre consciencia e inconsciencia(141-144). Aunque los resultados son prometedores especialmente en el caso del AAIndex (Monitor A-Line<sup>®</sup>, Danmeter A/S, Odense Denmark), los resultados publicados provienen de estudios realizados en número reducido de pacientes y un limitado número de situaciones anestésicas. El AAIndex emplea un algoritmo de cálculo y análisis de la señal eléctrica evocada, un modelo basado en autoregresión con *input* exógeno, que permite que el tiempo de desfase entre producción de la señal, procesamiento y aparición del índice calculado en la pantalla, sea de aproximadamente dos segundos. Este lapso de tiempo es considerablemente menor al del resto de indicadores extraídos de la señal evocada auditiva y también más reducido que en el caso del Índice Biespectral que se sitúa actualmente alrededor de 15 segundos(145).

Recientemente se ha estudiado la eficacia del AAIndex comparándolo con el Índice Biespectral en un grupo de pacientes ginecológicas que requerían sedación. Como sistema de control de la sedación producida por propofol, tanto el AAIndex como el Índice Biespectral mostraron una elevada capacidad de predicción del nivel de consciencia y del nivel de sedación aunque los valores de la probabilidad de predicción fueron favorables al Índice Biespectral para el nivel de sedación (0.93 frente a 0.89) y para la pérdida de reflejo palpebral (0.95 frente a 0.94) mientras que fue superior para AAIndex respecto a reacción a estímulo agresivo (0.88 frente a 0.87)(146).

El AAIndex también cambia de manera significativa en presencia de opiáceos. Un trabajo preliminar muestra un problema similar al referido para PCUopi, el parámetro cambia tanto de acuerdo a propofol como de acuerdo a remifentanilo. Sin embargo el trabajo fue realizado antes de la administración de bloqueante neuromuscular por lo que la presencia de artefacto muscular puede alterar los resultados(147). Ante un valor habitualmente asociado con inconsciencia en presencia exclusivamente de hipnótico, podría darse el caso que no hubiera inconsciencia si se está administrando un opiáceo. Eso plantea un problema en cuanto a la posibilidad de control del efecto hipnótico durante la anestesia, ya que ante un incremento de valor del indicador en una anestesia balanceada, no será posible discernir si se debe a necesidades de hipnosis por posible consciencia o a falta de aporte de analgesia. Por el contrario, de confirmarse estos resultados la alternativa de combinar el Índice Biespectral con el AAIndex podría permitir que el primero controlara la hipnosis mientras los cambios en este último ayudarían a controlar el grado de analgesia.

Ante estos resultados prometedores será necesario estudiar la eficacia de todos los indicadores bien derivados del EEG o de los potenciales evocados auditivos, en amplias poblaciones de pacientes quirúrgicos, sometidos a diversas técnicas anestésicas en condiciones fisiopatológicas diferentes y evaluar no sólo su eficacia como variables subrogadas del efecto farmacológico sino si su incorporación entre los sistemas de monitorización rutinarios en los pacientes anestesiados representan una mejora significativa en las variables resultados, *outcomes*, de estos pacientes.



## **7 Conclusiones**



## *Conclusiones*

---

1. Se confirma la hipótesis propuesta, el PCUopi permite cuantificar el efecto de los opiáceos sobre el EEG y también permite reflejar el efecto del propofol sobre el EEG.
2. El PCUopi es un descriptor óptimo del efecto de los opiáceos sobre el EEG, superior en su efectividad estadística al LE95%.
3. El PCUopi permite caracterizar el perfil farmacodinámico de los opiáceos.
4. Empleando el PCUopi como descriptor del efecto de los opiáceos el sufentanilo es el más potente seguido por este orden de fentanilo, remifentanilo, alfentanilo y trefentanilo.
5. Alfentanilo y remifentanilo son los que presentan un inicio del efecto más rápido, seguidos por trefentanilo, fentanilo y sufentanilo por este orden.
6. El L-Bis es un descriptor del efecto electroencefalográfico del propofol superior en eficacia al PCUopi.
7. Empleando un modelo farmacodinámico tipo sigmoideal de efecto máximo se puede definir las características farmacológicas del propofol (potencia, inicio y desaparición del efecto) empleando L-Bis.
8. El inicio de efecto sobre el EEG del propofol es rápido así como su desaparición.
9. La integración de modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos basados en el EEG como variable subrogada del efecto de opiáceos y propofol permite extraer conclusiones sobre su perfil de uso en clínica.
10. De acuerdo a los resultados de las simulaciones realizadas en este trabajo, el PCUopi no parece ser un parámetro adecuado para cuantificar el efecto de los opiáceos en técnicas anestésicas que combinen la administración intravenosa de opiáceos y propofol.

## **8 Apéndice: Correlación Canónica Semilinear**

Correlación canónica semilinear (CCS) es una técnica estadística que permite extraer, a partir del complejo y multidimensional registro electroencefalográfico, únicamente la información que se correlaciona de forma óptima con la concentración aparente de fármaco en la biofase, reducida a un sólo parámetro o indicador monodimensional(45).

La hipótesis de trabajo original parte de que el EEG es una señal que contiene una gran información proveniente del córtex cerebral. La cuantificación del efecto anestésico es un problema farmacológico, la concentración de fármaco aumenta y, por tanto, es de esperar que el efecto farmacológico también aumente. Este aumento de efecto farmacológico debe reflejarse en el trazado del EEG. Para poder caracterizar estos cambios adecuadamente, el trazado del EEG debe ser despojado de información redundante, es decir, debe incluir solo información sobre el efecto del fármaco a estudio. Por tanto debe buscarse el componente o la combinación de componentes del EEG que se correlacione de forma máxima con la concentración de fármaco en sangre de los sujetos. La base matemática de todo ello es el análisis canónico, extendido en forma de CCS tal y como se fundamenta en Beal et al(45). La estimación de los parámetros que definen modelo matemático en el que se basa la CCS, combina la aplicación de correlación canónica con regresión no lineal.

Gregg et al aplicaron la metodología propuesta por Beal et al a la cuantificación del efecto de alfentanilo sobre el EEG de un grupo de voluntarios, reanalizando los datos farmacocinéticos y de EEG, que previamente habían sido analizados empleando el LE95% como medida del efecto(38). Gregg et al dividieron los sujetos en dos grupos uno de "aprendizaje" y otro de validación prospectiva. En el subgrupo de "aprendizaje" se estudiaron diversas combinaciones lineares del efecto electroencefalográfico. De las combinaciones estudiadas se encontró que la que mejor describía el efecto del alfentanilo era la compuesta por la suma los productos entre los diez coeficientes estimados mediante CCS multiplicados por las respectivas potencias electroencefalográficas incluidos en cada uno de los diez haces de frecuencias de 3 Hz cada uno entre 0.5 Hz y 30 Hz(44). Por tanto esta combinación de parámetros y transformación de las ondas del EEG es lo que constituye el PCUopi.

Desde un punto de vista práctico, la técnica es similar al modelo descrito en la ecuación [7] de la sección de Material y Métodos, y que a continuación se reproduce en forma desarrollada:

$$PCUopi = \sum_{i=1}^{10} \gamma_i \log b_i = E_0 + (E_{\max} - E_0) \frac{\left( \left( \sum_{j=1}^3 A_j e^{-\lambda_j t} * I(t) \right) * k_{e0} e^{-k_{e0} t} \right)^\alpha}{C_{50}^\alpha + \left( \left( \sum_{j=1}^3 A_j e^{-\lambda_j t} * I(t) \right) * k_{e0} e^{-k_{e0} t} \right)^\alpha}$$

en este modelo es conocida de antemano la información farmacocinética ( $A_s$ ,  $\lambda_s$ ,  $I(t)$ ), por haber sido estimada para cada individuo en los estudios originales, y cada una de las  $b$  (la potencia en cada una de las diez bandas en que se ha dividido el espectro del EEG) que se ha calculado mediante análisis espectral para cada registro individual. En la ecuación [7] también se conoce el valor de los coeficientes  $\gamma_i$  ( $\gamma_1$  a  $\gamma_{10}$ ) que eran los estimados por Gregg et al que aparecen en la tabla M.2(44). Estos 10 coeficientes definían, junto al log de la potencia, el PCUopi. Por tanto, el problema en la ecuación [7] se reducía a estimar  $k_{e0}$ ,  $E_0$ ,  $E_{\max}$ ,  $C_{50}$  y  $\alpha$  de manera que el valor de  $R^2$  fuese el máximo posible (lo más cercano a 1).

Sin embargo ahora no sólo se debe estimar los parámetros farmacodinámicos  $k_{e0}$ ,  $E_0$ ,  $E_{max}$ ,  $C_{50}$  y  $\alpha$ , sino encontrar la combinación de potencias en el EEG que mejor caracteriza este efecto. Ello implica estimar también las 10  $\gamma$ . Por tanto, para cada individuo se deben caracterizar un total de 15 parámetros:  $\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3, \gamma_4, \gamma_5, \gamma_6, \gamma_7, \gamma_8, \gamma_9, \gamma_{10}$ , así como  $k_{e0}$ ,  $E_0$ ,  $E_{max}$ ,  $C_{50}$  y  $\alpha$  de manera que el valor de la relación señal a ruido  $R^2$  sea el máximo posible. En la sección de Material y Métodos se menciona el hecho de la reducción de la dimensionalidad del espectro del EEG, tras aplicar la transformación de Fourier, a diez haces de frecuencias de 3 Hz cada uno. De no haberse optado por esta solución, la estimación mediante CCS del PCUopi implicaría estimar 60 coeficientes, uno por cada haz de 0.5 Hz de frecuencia entre 0 y 30 Hz, resultante de la aplicación estricta de la transformación de Fourier, más los parámetros farmacodinámicos. Es decir, un total de 65 parámetros con el consiguiente problema de cálculo y de fiabilidad de los parámetros estimados.

Este problema de estimación de parámetros puede resolverse mediante el empleo de un sistema optimizador. Un sistema optimizador(148) busca en la “superficie” de posibles valores del indicador o “función objetiva”, en este caso  $R^2$ , aquella combinación de parámetros que asocia un valor mínimo (o máximo según el tipo de función objetiva escogido) a dicha superficie de valores de la función objetiva. En este caso, buscaría aquella combinación de valores de coeficientes  $\gamma$  con parámetros farmacodinámicos que da como resultado un valor mayor para  $R^2$ .

El optimizador, generalmente un sub-programa informático, es decir, un programa dentro de otro programa, que realiza un cambio mínimo en uno de los parámetros y analiza la repercusión que dicho cambio tiene sobre la superficie de respuestas o sea, sobre la verosimilitud que los parámetros del modelo tendrían para describir las observaciones. Si el cambio es satisfactorio persiste alterando los parámetros en ese sentido hasta que alcanza un punto mínimo en el que no hay posibilidad de evolucionar en ninguna dirección en ese punto sería donde la verosimilitud de los parámetros es máxima. Los parámetros que producen esta situación de “mínimo” en la función objetiva, se darán como los valores que aportan la solución más plausible al problema planteado.

Desde una perspectiva teórica, la CCS es una extensión del análisis canónico clásico. El análisis de correlación canónica, es una clase de análisis multivariante que tiene como objeto descubrir la existencia de relaciones entre dos conjuntos de variables cuantitativas. Consiste en establecer combinaciones lineales de variables dentro de cada uno de los dos conjuntos de variables observadas, de acuerdo a dos criterios. En primer lugar cada par de variables generadas, denominadas variables canónicas, deben presentar correlación máxima entre sí de acuerdo con el coeficiente de correlación de Pearson. El segundo criterio es que cada par de variables canónicas sea ortogonal respecto a los demás. Esto quiere decir, que las diferentes variables canónicas generadas a partir de uno de los grupos a estudio, serán no correlacionadas entre sí, y lo mismo deberá suceder con las variables canónicas generadas a partir del otro grupo(149;150).

Al maximalizar el valor de  $R^2$ , la influencia de las variables independientes, no tiene por qué ser necesariamente a través de un modelo lineal(44;45). Por tanto las bases del análisis de correlación canónica, pueden trasladarse a la situación que nos ocupa, en que se intenta conseguir la máxima correlación entre un sistema lineal de variables dependientes, la combinación entre coeficientes y potencias del EEG, y un sistema de variables independientes en el que algunas de ellas se incorporan al modelo de forma no lineal ( $k_{e0}$ ,  $C_{50}$  y  $\alpha$ ). En la figura A.1 se explica los principios de la CCS como una progresión de modelos estadísticos más familiares.

Desde el modelo matemático de regresión lineal simple, quizás el más conocido, que permite establecer la relación entre dos variables cuando éstas muestran un patrón de

relación linear, compatible con una línea recta. En ese caso como cualquier línea recta vendrá definida por una pendiente,  $\beta$ , y un punto de intercepción con el eje de las "y",  $\beta_0$ .

La estructura de las ecuaciones se va haciendo más compleja para acomodar formas más complicadas de relacionar dos o más variables hasta llegar al caso de la CCS donde se relacionan dos grupos de variables uno de ellos una combinación linear y el otro una combinación de carácter sigmoïdal y por tanto no linear.

**Figura A.1:** Progresión de diferentes modelos matemáticos para hacer más comprensible el modelo matemático de correlación canónica semilinear.

$y = \beta_0 + \beta x$  regresión linear simple

$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots$  regresión linear múltiple

$\gamma_1 y_1 + \gamma_2 y_2 + \dots = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots$  correlación canónica

$y = \frac{x^{\beta_1}}{\beta_2^{\beta_1} + x^{\beta_1}}$  regresión no linear

$\gamma_1 y_1 + \gamma_2 y_2 + \dots = \frac{x^{\beta_1}}{\beta_2^{\beta_1} + x^{\beta_1}}$  correlación canónica semilinear

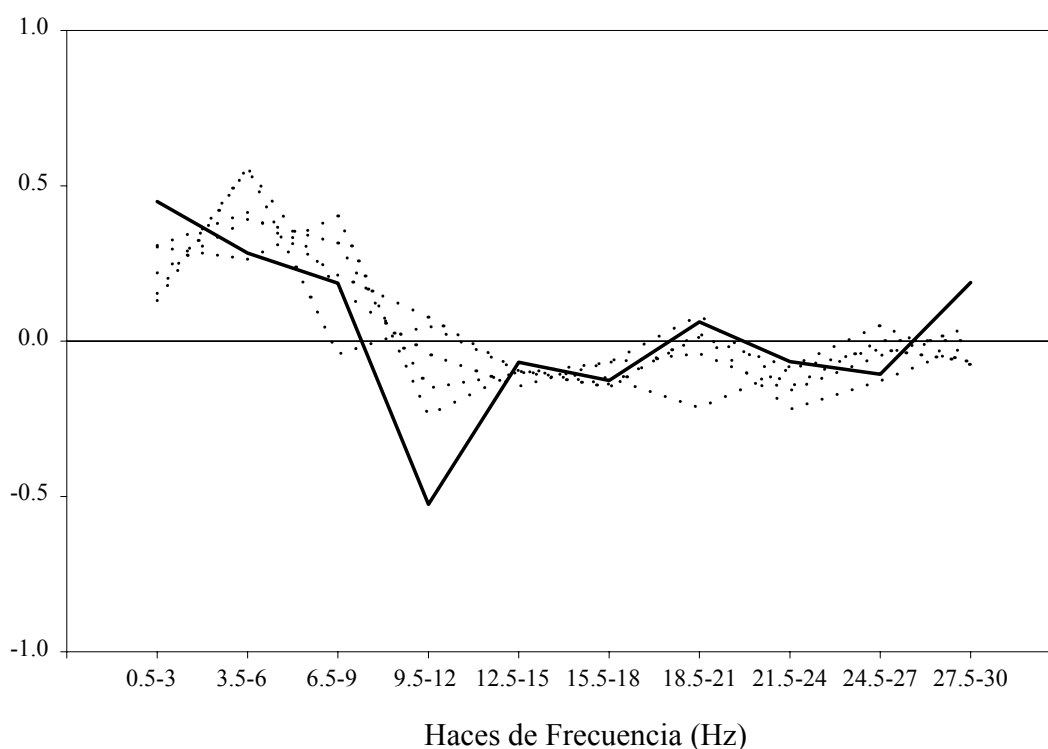
$$\gamma_1 \log b_1 + \dots + \gamma_{10} \log b_{10} = E_0 + (E_{\max} - E_0) \frac{C_e^\alpha}{C_{50}^\alpha + C_e^\alpha}$$

Parámetro canónico univariante de los opiáceos (PCUopi)

Mediante CCS se puede calcular los elementos del vector  $\gamma$  (el grupo de diez coeficientes) para cada individuo. A partir de ellos se pueden estimar los vectores “poblacionales” mediante el cálculo de la media aritmética de cada uno de los elementos de dicho vector.

En la figura A.2 se observa la similitud del vector  $\gamma$  para el alfentanilo definido en Gregg et al(44) con el vector  $\gamma$  estimado mediante la aplicación de CCS para cada uno de los diferentes opiáceos estudiados en el presente trabajo.

**Figura A.2: El vector de PCU<sub>opi</sub> comparado con el vector de coeficientes que definen a los PCU óptimos para cada opiáceo.** El trazo continuo grueso corresponde al vector de coeficientes del PCU<sub>opi</sub>, el trazo fino punteado corresponde a los vectores de los coeficientes para cada uno de los opiáceos estudiados fentanilo, alfentanilo, sufentanilo, trefentanilo y remifentanilo.



Aunque los valores de los coeficientes para los diferentes opiáceos no es idéntico, sí que es posible apreciar una tendencia común en la forma de los vectores, probablemente relacionada con el hecho de que el tipo de cambios que todos los opiáceos inducen en el EEG no procesado o incluso tras aplicar análisis espectral son idénticos.

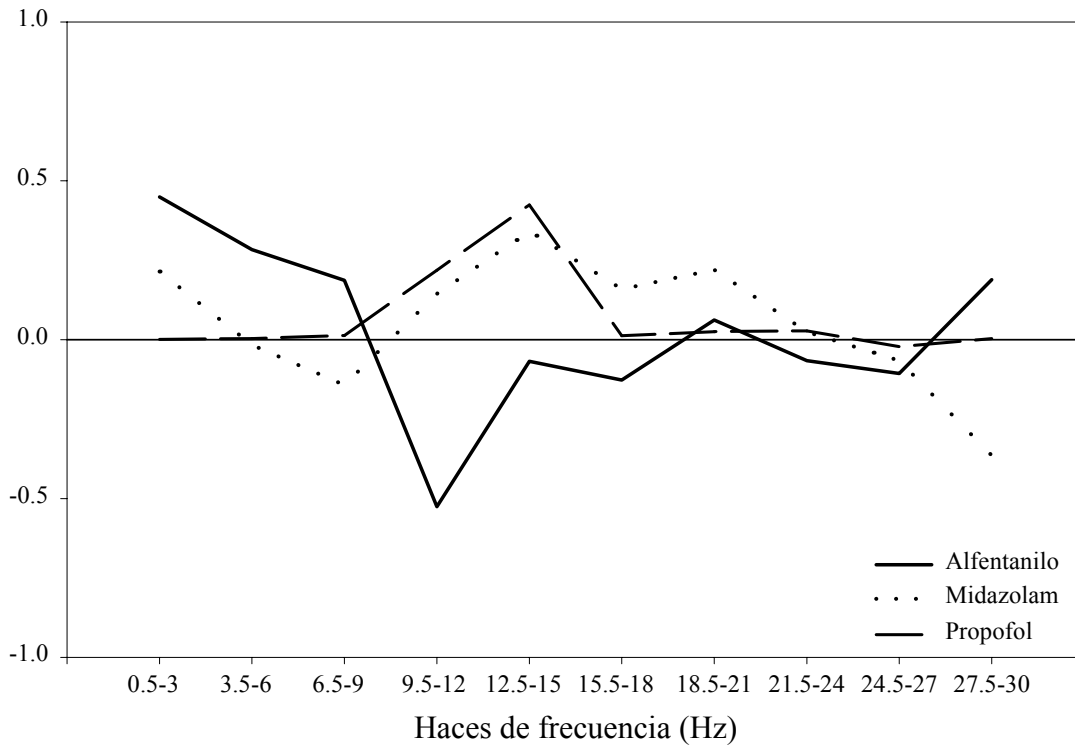
En la figura A.3 se puede comprobar la diferencia entre el vector  $\gamma$  del PCU<sub>opi</sub> y el vector  $\gamma$  estimado para el propofol (63) y para el midazolam(115) en Schnider et al.

Comparado con los vectores de los opiáceos y del PCU<sub>opi</sub>, en este caso puede comprobarse cómo la morfología de los tres vectores es significativamente diferente, especialmente en los haces de frecuencias menores de 12 Hz comparado con los vectores correspondientes a los haces por encima de 18 Hz donde todos los valores se acercan a 0.

Una vez aplicada CCS sobre una serie de registros electroencefalográficos y estimados los coeficientes óptimos para el fármaco en cuestión, no es preciso repetir el

proceso de estimación de coeficientes para emplear el parámetro canónico sino implementar un algoritmo que, en tiempo real, realice la TRF, y calcule el producto entre los coeficientes canónicos óptimos ya calculados y el resultado de la TRF que se haya considerado adecuado, por ejemplo en este trabajo el logaritmo natural de la potencia en cada uno de los diez haces de frecuencia.

Figura A.3: El vector de coeficientes del  $PCU_{opi}$  comparado con el vector de coeficientes de propofol(63) y de midazolam(115). El trazo grueso sólido corresponde al  $PCU_{opi}$ , el grueso discontinuo al  $PCU_{propofol}$ , y el trazo fino punteado al  $PCU_{midazolam}$ .



## **9 Referencias bibliográficas**



- (1) Calvet J, Calvet MC, Scherrer J. Etude stratigraphique corticale de l'activité EEG espontanée. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1964; 17:109-125.
- (2) Schnider TW, Luginbühl M, Petersen-Felix S, Mathis J. Unreasonably low bispectral index values in a volunteer with genetically determined low-voltage electroencephalographic signal. *Anesthesiology* 1998; 89:1607-1608.
- (3) Sleight JW, Steyn-Ross DA, Steyn-Ross ML, Williams ML, Smith P. Comparison of changes in electroencephalographic measures during induction of general anaesthesia: influence of the gamma frequency band and electromyogram signal. *Br J Anaesth* 2001; 86:50-58.
- (4) Caton R. The electrical currents of the brain. *Br Med J* 1875; 2:278.
- (5) Berger H. Uber das elektroencephalogramm des menschen. III. Mitteilung *Arch Psychiat Nervenkr* 1931; 94:16-60.
- (6) Gibbs FA, Gibbs EL, Lennox WG. Effect on the electroencephalogram of certain drugs which influence nervous activity. *Arch Intern Med* 1937; 60:154-166.
- (7) Clark DL, Rosner BS. Neurophysiologic effects of general anesthetics. I. The electroencephalogram and sensory evoked responses in man. *Anesthesiology* 1973; 38:564-582.
- (8) Bickford RG. Automated electroencephalographic control of general anesthesia. *Electroencephalog and Clin Neurophysiol* 1950; 2:93-96.
- (9) Rampil IJ, Holzer JA, Quest DO, Rosenbaum SH, Correll JW. Prognostic value of computerized EEG analysis during carotid endarterectomy. *Anesth Analg* 1983; 62:186-192.
- (10) Rampil IJ, Correll JW, Rosenbaum SH, Quest DO, Holzer JA. Computerized electroencephalogram monitoring and carotid artery shunting. *Neurosurgery* 1983; 13:276-279.
- (11) Sundt TM, Jr., Sharbrough FW, Piegras DG, Kearns TP, Messick JM, Jr., O'Fallon WM. Correlation of cerebral blood flow and electroencephalographic changes during carotid endarterectomy: with results of surgery and hemodynamics of cerebral ischemia. *Mayo Clin Proc* 1981; 56:533-543.
- (12) Todd MM, Warner DS. A comfortable hypothesis reevaluated. Cerebral metabolic depression and brain protection during ischemia. *Anesthesiology* 1992; 76:161-164.
- (13) Sloan TB. Anesthetic effects on electrophysiologic recordings. *J Clin Neurophysiol* 1998; 15:217-226.

## *Referencias bibliográficas*

---

- (14) Denman WT, Swanson EL, Rosow D, Ezbicki K, Connors PD, Rosow CE. Pediatric evaluation of the bispectral index (BIS) monitor and correlation of BIS with end-tidal sevoflurane concentration in infants and children. *Anesth Analg* 2000; 90:872-877.
- (15) Kussman BD, Gruber EM, Zurakowski D, Hansen DD, Sullivan LJ, Laussen PC. Bispectral index monitoring during infant cardiac surgery: relationship of BIS to the stress response and plasma fentanyl levels. *Paediatr Anaesth* 2001; 11:663-669.
- (16) Pichlmayr I, Lehmkuhl P, Lips U. EEG Atlas for Anesthesiologists. 1<sup>a</sup> Ed. Berlin: Springer Verlag, 1987.
- (17) Rampil IJ. What every neuroanesthesiologist should know about electroencephalograms and computerized monitors. *Anesthesiol Clin North Am* 1992; 10:683-718.
- (18) Schuttler J, Stanski DR, White PF, Trevor AJ, Horai Y, Verotta D et al. Pharmacodynamic modeling of the EEG effects of ketamine and its enantiomers in man. *J Pharmacokinet Biopharm* 1987; 15:241-253.
- (19) Rampil IJ, Weiskopf RB, Brown JG, Eger EI2, Johnson BH, Holmes MA et al. I653 and isoflurane produce similar dose-related changes in the electroencephalogram of pigs. *Anesthesiology* 1988; 69:298-302.
- (20) Scott JC, Cooke JE, Stanski DR. Electroencephalographic quantitation of opioid effect: comparative pharmacodynamics of fentanyl and sufentanil. *Anesthesiology* 1991; 74:34-42.
- (21) Jasper H. Report of Committee on Methods of Clinical Exam in EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1958; 10:370-375.
- (22) Jopling MW, Lang E, Embree P, Grier P, Sebel PS, Fendrock C. An evaluation of the Aspect Zipprep surface EEG electrode. *Anesth. Analg.* 1995; 80: SCA90.
- (23) Gambús PL, Shafer SL. How to perform measurements: the EEG . En: Zbinden AM, Thomson DA, editores. *Conducting Research in Anaesthesia and Intensive Care*. Oxford: Butterworth Heineman, 2001: 388-403.
- (24) Burch NR. Period analysis of the EEG on a general-purpose digital computer. *Ann N Y Acad Sci* 1964; 115:827-843.
- (25) Mandema JW, Danhof M. Electroencephalogram effect measures and relationships between pharmacokinetics and pharmacodynamics of centrally acting drugs. *Clin Pharmacokinet* 1992; 23:191-215.
- (26) Gregory TK, Pettus DC. An electroencephalographic processing algorithm specifically intended for analysis of cerebral electrical activity. *J Clin Monit* 1986; 2:190-197.

- (27) Bühner M, Maitre PO, Crevoisier C, Stanski DR. Electroencephalographic effects of benzodiazepines. II. Pharmacodynamic modeling of the electroencephalographic effects of midazolam and diazepam. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48:555-567.
- (28) Bühner M, Maitre PO, Hung O, Stanski DR. Electroencephalographic effects of benzodiazepines. I. Choosing an electroencephalographic parameter to measure the effect of midazolam on the central nervous system. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48:544-554.
- (29) Dubois M, Savege TM, O'Carroll TM, Frank M. General anaesthesia and changes on the cerebral function monitor. *Anaesthesia* 1978; 33:157-164.
- (30) Schwartz MS, Colvin MP, Prior PF, Strunin L, Simpson BR, Weaver EJ et al. The cerebral function monitor. Its value in predicting the neurological outcome in patients undergoing cardiopulmonary by-pass. *Anaesthesia* 1973; 28:611-618.
- (31) Maitre PO, Bühner M, Shafer SL, Stanski DR. Estimating the rate of thiopental blood-brain equilibration using pseudo steady state serum concentrations. *J Pharmacokinet Biopharm* 1990; 18:175-187.
- (32) Mandema JW, Danhof M. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the central nervous system effects of heptabarbital using aperiodic EEG analysis. *J Pharmacokinet Biopharm* 1990; 18:459-481.
- (33) Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89:980-1002.
- (34) Levy WJ. Effect of epoch length on power spectrum analysis of the EEG. *Anesthesiology* 1987; 66:489-495.
- (35) Dietsch G. Fourier Analyse von elektroencephalogrammen des menschen. *Pfluegers Arch* 1932; 230:106-112.
- (36) Cooley JW, Tukey JW. An algorithm for machine calculation of complex Fourier series. *Math Computation* 1965; 19:297-301.
- (37) Rampil IJ, Matteo RS. Changes in EEG spectral edge frequency correlate with the hemodynamic response to laryngoscopy and intubation. *Anesthesiology* 1987; 67:139-142.
- (38) Scott JC, Stanski DR. Decreased fentanyl and alfentanil dose requirements with age. A simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 240:159-166.
- (39) Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJ, Gambús PL et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. I. Model development. *Anesthesiology* 1997; 86:10-23.

## *Referencias bibliográficas*

---

- (40) Lemmens HJ, Dyck JB, Shafer SL, Stanski DR. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling in drug development: application to the investigational opioid trefentanil. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56:261-271.
- (41) Arden JR, Holley FO, Stanski DR. Increased sensitivity to etomidate in the elderly: initial distribution versus altered brain response. *Anesthesiology* 1986; 65:19-27.
- (42) Schwilden H, Stoeckel H, Schuttler J. Closed-loop feedback control of propofol anaesthesia by quantitative EEG analysis in humans. *Br J Anaesth* 1989; 62:290-296.
- (43) Mandema JW, Tuk B, Van Steveninck AL, Breimer DD, Cohen AF, Danhof M. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the central nervous system effects of midazolam and its main metabolite alpha- hydroxymidazolam in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51:715-728.
- (44) Gregg KM, Varvel JR, Shafer SL. Application of semilinear canonical correlation to the measurement of opioid drug effect. *J Pharmacokinet Biopharm* 1992; 20:611-635.
- (45) Beal SL, Dunne A, Sheiner LB. Estimating optimal linear transformations of a multivariate response to a univariate response, with application to semilinear canonical correlation. Informe Técnico; Division of Clinical Pharmacology, University of California San Francisco, San Francisco, 1990.
- (46) Sigl JC, Chamoun NG. An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J Clin Monit* 1994; 10:392-404.
- (47) Stanski DR. Monitoring Depth of Anesthesia. En: Miller RD, editor. *Anesthesia*. New York: Churchill Livingstone, Inc., 1994: 1127-1159.
- (48) Kearse LA, Jr., Manberg P, deBros F, Chamoun N, Sinai V. Bispectral analysis of the electroencephalogram during induction of anesthesia may predict hemodynamic responses to laryngoscopy and intubation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 90:194-200.
- (49) Kissin I. General anesthetic action: an obsolete notion?. *Anesth Analg* 1993; 76:215-218.
- (50) Kissin I. Depth of anesthesia and bispectral index monitoring. *Anesth Analg* 2000; 90:1114-1117.
- (51) Eger EI, Saidman LJ, Brandstrater B. Minimum alveolar anesthetic concentration: A standard of anesthetic potency. *Anesthesiology* 1965; 26:756-763.

## *Referencias bibliográficas*

---

- (52) Hung OR, Varvel JR, Shafer SL, Stanski DR. Thiopental pharmacodynamics. II. Quantitation of clinical and electroencephalographic depth of anesthesia. *Anesthesiology* 1992; 77:237-244.
- (53) Tunstall ME. The reduction of amnesic wakefulness during caesarean section. *Anaesthesia* 1979; 34:316-319.
- (54) Flaishon R, Windsor A, Sigl J, Sebel PS . Recovery of consciousness after thiopental or propofol. Bispectral index and isolated forearm technique. *Anesthesiology* 1997; 86:613-619.
- (55) Dutton RC, Smith WD, Smith NT. EEG Predicts movement response to surgical stimuli during general anesthesia with combinations of isoflurane, 70% N<sub>2</sub>O, and fentanyl. *J Clin Monit* 1996; 12:127-139.
- (56) Leslie K, Sessler DI, Smith WD, Larson MD, Ozaki M, Blanchard D et al. Prediction of movement during propofol/nitrous oxide anesthesia. Performance of concentration, electroencephalographic, pupillary, and hemodynamic indicators. *Anesthesiology* 1996; 84:52-63.
- (57) Smith WD, Dutton RC, Smith NT. Measuring the performance of anesthetic depth indicators. *Anesthesiology* 1996; 84:38-51.
- (58) Smith WD, Dutton RC, Smith NT. A measure of association for assessing prediction accuracy that is a generalization of non-parametric ROC area. *Stat Med* 1996; 15:1199-1215.
- (59) Sleight JW, Donovan J. Comparison of bispectral index, 95% spectral edge frequency and approximate entropy of the EEG, with changes in heart rate variability during induction of general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999; 82:666-671.
- (60) Pomfrett CJD. Heart rate variability, BIS and "depth of anaesthesia". *Br J Anaesth* 1999; 82:659-661.
- (61) Greenwald SD, Glass PS, Payne FB, Rosow C, Sebel PS, Devlin PH. Changes in heart rate variability predict responses during anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89: A898.
- (62) Schnider TW, Minto CF, Gambús PL, Andresen C, Goodale DB, Shafer SL et al. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology* 1998; 88:1170-1182.
- (63) Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, Gambús PL, Andresen C, Goodale DB et al. The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology* 1999; 90:1502-1516.

## *Referencias bibliográficas*

---

- (64) Kearse LA, Jr., Rosow C, Zaslavsky A, Connors P, Dershwitz M, Denman W . Bispectral analysis of the electroencephalogram predicts conscious processing of information during propofol sedation and hypnosis. *Anesthesiology* 1998; 88:25-34.
- (65) Glass PS, Bloom M, Kearse L, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997; 86:836-847.
- (66) Sandin RH, Enlund G, Samuelsson P, Lennmarken C. Awareness during anaesthesia: a prospective case study. *Lancet* 2000; 355:707-711.
- (67) O'Connor MF, Daves SM, Tung A, Cook RI, Thisted R, Apfelbaum J. Bis monitoring to prevent awareness during general anesthesia. *Anesthesiology* 2001; 94:520-522.
- (68) Luginbühl M, Schnider TW. Detection of awareness with the bispectral index: two case reports. *Anesthesiology* 2002; 96:241-243.
- (69) Gan TJ, Glass PS, Windsor A, Payne F, Rosow C, Sebel P et al. Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. BIS Utility Study Group. *Anesthesiology* 1997; 87:808-815.
- (70) Egan TD, Minto CF, Hermann DJ, Barr J, Muir KT, Shafer SL. Remifentanil versus alfentanil: comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1996; 84:821-833.
- (71) Dyck JB, Shafer SL. Effects of age on propofol pharmacokinetics . *Semin Anesth* 1992; 11:2-4.
- (72) Dwyer RC, Rampil IJ, Eger EI2nd, Bennett HL. The electroencephalogram does not predict depth of isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1994; 81:403-409.
- (73) Stanski DR, Hudson RJ, Homer TD, Saidman LJ, Meathe E. Pharmacodynamic modeling of thiopental anesthesia. *J Pharmacokinet Biopharm* 1984; 12:223-240.
- (74) Jäntti V. Electroencephalogram suppression during anesthesia. *Anesthesiology* 1994; 81:526-528.
- (75) Sheiner LB, Stanski DR, Vozeh S, Miller RD, Ham J. Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: application to d-tubocurarine. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 25:358-371.
- (76) Hill AV. The possible effects of the aggregation of the molecules of hemoglobin on its dissociation curves. *J Physiol* 1910; 40:iv-vii.

## *Referencias bibliográficas*

---

- (77) Motulsky HJ, Ransnas LA. Fitting curves to data using nonlinear regression: a practical and nonmathematical review. *FASEB J* 1987; 1:365-374.
- (78) Neter J, Wasserman W, Kutner MH. *Applied Linear Statistical Models*. Homewood, IL: Richard D. Irwin Co., 1985.
- (79) Bowerman BL, O'Connell RT. Simple coefficients of determination and correlation. En: Payne M, editor. *Linear statistical models (an applied approach)*. Boston, MS: PWS-KENT, 1990: 174-183.
- (80) Glantz SA. Alternatives to analysis of variance and the t test based on ranks. *Primer of Biostatistics*. New York: McGraw Hill, Inc., 1992: 320-371.
- (81) Minto CF, Schnider TW. PKPD Tools for EXCEL (with XLMEM). Programa de ordenador. Anesthesia Dpt., Stanford University School of Medicine, 1995.
- (82) Shafer SL, Varvel JR. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection. *Anesthesiology* 1991; 74:53-63.
- (83) Hughes MA, Glass PSA, Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartiment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992; 76:334-341.
- (84) Gambús PL, Gregg KM, Shafer SL. Validation of the alfentanil canonical univariate parameter as a measure of opioid effect on the electroencephalogram. *Anesthesiology* 1995; 83:747-756.
- (85) Fiset P, Lemmens HL, Egan TE, Shafer SL, Stanski DR. Pharmacodynamic modeling of the electroencephalographic effects of flumazenil in healthy volunteers sedated with midazolam. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58:567-582.
- (86) Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 286:1489-1493.
- (87) Unadkat JD, Bartha F, Sheiner LB. Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics with nonparametric kinetic and dynamic models. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 40:86-93.
- (88) Minto CF, Schnider TW, Shafer SL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. II. Model application. *Anesthesiology* 1997; 86:24-33.
- (89) Ebling WF, Lee EN, Stanski DR. Understanding pharmacokinetics and pharmacodynamics through computer stimulation: I. The comparative clinical profiles of fentanyl and alfentanil. *Anesthesiology* 1990; 72:650-658.
- (90) Glass PS, Iselin-Chaves IA, Goodman D, Delong E, Hermann DJ. Determination of the potency of remifentanil compared with alfentanil using ventilatory depression as the measure of opioid effect. *Anesthesiology* 1999; 90:1556-1563.

## *Referencias bibliográficas*

---

- (91) Minto CF, Schnider TW, Gambús PL, Cohane C, Lemmens HJ, Youngs E et al. Trefentanil shows clinical benefit over alfentanil using respiratory pharmacodynamic measures. *Anesthesiology* 85:A911.
- (92) Ausems ME, Hug CCJ, Stanski DR, Burm AG . Plasma concentrations of alfentanil required to supplement nitrous oxide anesthesia for general surgery. *Anesthesiology* 1986; 65:362-373.
- (93) Gambús PL, Schnider TW, Minto CF. Caracterización del perfil de dosificación del remifentanilo mediante simulación con ordenador: estudio comparativo con fentanilo y alfentanilo. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 1998; 45:317-325.
- (94) Billard V, Gambús PL, Chamoun N, Stanski DR, Shafer SL. A comparison of spectral edge, delta power, and bispectral index as EEG measures of alfentanil, propofol, and midazolam drug effect. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61:45-58.
- (95) Kearse LA, Jr., Manberg P, Chamoun N, deBros F, Zaslavsky A. Bispectral analysis of the electroencephalogram correlates with patient movement to skin incision during propofol/nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1994; 81:1365-1370.
- (96) Drover DR, Lemmens HJ. Population pharmacodynamics and pharmacokinetics of remifentanil as a supplement to nitrous oxide anesthesia for elective abdominal surgery. *Anesthesiology* 1998; 89:869-877.
- (97) Benthuysen JL, Smith NT, Sanford TJ, Head N, Dec-Silver H. Physiology of alfentanil-induced rigidity. *Anesthesiology* 1986; 64:440-446.
- (98) Smith NT, Benthuysen JL, Bickford RG, Sanford TJ, Blasco T, Duke PC et al. Seizures during opioid anesthetic induction--are they opioid- induced rigidity? *Anesthesiology* 1989; 71:852-862.
- (99) Vuyk J, Engbers FH, Burm AG, Vletter AA , Griever GE, Olofsen E et al. Pharmacodynamic interaction between propofol and alfentanil when given for induction of anesthesia. *Anesthesiology* 1996; 84:288-299.
- (100) Vuyk J, Lim T, Engbers FH, Burm AG, Vletter AA, Bovill JG. The pharmacodynamic interaction of propofol and alfentanil during lower abdominal surgery in women. *Anesthesiology* 1995; 83:8-22.
- (101) Stanski DR. Pharmacodynamic modeling of anesthetic EEG drug effects. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1992; 32:423-447.
- (102) Fiset P, Paus T, Daloze T, Plourde G, Meuret P, Bonhomme V et al. Brain mechanisms of propofol-induced loss of consciousness in humans: a positron emission tomographic study. *J Neurosci* 1999; 19:5506-5513.
- (103) Meuret P, Backman SB, Bonhomme V, Plourde G, Fiset P. Physostigmine reverses propofol-induced unconsciousness and attenuation of the auditory steady



- state response and bispectral index in human volunteers. *Anesthesiology* 2000; 93:708-717.
- (104) Bonhomme V, Fiset P, Meuret P, Backman S, Plourde G, Paus T et al. Propofol anesthesia and cerebral blood flow changes elicited by vibrotactile stimulation: a positron emission tomography study. *J Neurophysiol* 2001; 85:1299-1308.
- (105) Alkire MT, Haier RJ, Fallon JH. Toward a unified theory of narcosis: brain imaging evidence for a thalamocortical switch as the neurophysiologic basis of anesthetic-induced unconsciousness. *Conscious Cogn* 2000; 9:370-386.
- (106) Hodgson PS, Liu SS, Gras TW. Does epidural anesthesia have general anesthetic effects? A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesthesiology* 1999; 91:1687-1692.
- (107) Hodgson PS, Liu SS. Epidural lidocaine decreases sevoflurane requirement for adequate depth of anesthesia as measured by the Bispectral Index monitor. *Anesthesiology* 2001; 94:799-803.
- (108) Veselis RA, Reinsel R, Sommer S, Carlon G. Use of neural network analysis to classify electroencephalographic patterns against depth of midazolam sedation in intensive care unit patients. *J Clin Monit* 1991; 7:259-267.
- (109) Veselis RA, Reinsel R, Marino P, Sommer S, Carlon GC. The effects of midazolam on the EEG during sedation of critically ill patients. *Anaesthesia* 1993; 48:463-470.
- (110) Pincus SM. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Natl Acad Sci* 1991; 88:2297-2301.
- (111) Pincus SM, Gladstone IM, Ehrenkranz RA. A regularity statistic for medical data analysis. *J Clin Monit* 1991; 7:335-345.
- (112) Brühn J, Röpcke H, Hoeft A. Approximate entropy as an EEG measure of anesthetic drug effect during desflurane anesthesia. *Anesthesiology* 2000; 92:715-726.
- (113) Brühn J, Röpcke H, Rehberg B, Bouillon T, Hoeft A. Electroencephalogram approximate entropy correctly classifies the occurrence of burst suppression pattern as increasing anesthetic drug effect. *Anesthesiology* 2000; 93:981-985.
- (114) Brühn J, Bouillon TW, Hoeft A, Shafer SL. Artifact robustness, inter- and intraindividual baseline stability, and rational EEG parameter selection. *Anesthesiology* 2002; 96:54-59.
- (115) Schnider TW, Minto CF, Fiset P, Gregg KM, Shafer SL. Semilinear canonical correlation applied to the measurement of the electroencephalographic effects of midazolam and flumazenil reversal. *Anesthesiology* 1996; 84:510-519.

- (116) Kuizenga K. Pharmacokinetic pharmacodynamic modelling of EEG effects of hypnotic drugs used in anaesthesia. Tesis Doctoral, Rijksuniversiteit Groningen, The Netherlands, 2001.
- (117) Rehberg B, Bouillon T, Zinserling J, Hoeft A. Comparative pharmacodynamic modeling of the electroencephalography-slowing effect of isoflurane, sevoflurane, and desflurane. *Anesthesiology* 1999; 91:397-405.
- (118) Olofsen E, Sleight JW, Dahan A. The influence of remifentanyl on the dynamic relationship between sevoflurane and surrogate anesthetic effect measures derived from the EEG. *Anesthesiology* 2002; 96:555-564.
- (119) Olofsen E, Dahan A. The dynamic relationship between end-tidal sevoflurane and isoflurane concentrations and bispectral index and spectral edge frequency of the electroencephalogram. *Anesthesiology* 1999; 90:1345-1353.
- (120) Ibrahim AE, Taraday JK, Kharasch ED. Bispectral index monitoring during sedation with sevoflurane, midazolam, and propofol. *Anesthesiology* 2001; 95:1151-1159.
- (121) Pollock JE, Neal JM, Liu SS, Burkhead D, Polissar N. Sedation during spinal anesthesia. *Anesthesiology* 2000; 93:728-734.
- (122) Rampil IJ, Kim JS, Lenhardt R, Negishi C, Sessler DI. Bispectral EEG index during nitrous oxide administration. *Anesthesiology* 1998; 89:671-677.
- (123) Sakai T, Singh H, Mi WD, Kudo T, Matsuki A. The effect of ketamine on clinical endpoints of hypnosis and EEG variables during propofol infusion. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43:212-216.
- (124) Friedberg BL, Sigl JC. Bispectral Index (Bis) monitoring decreases propofol usage in propofol-ketamine office-based anesthesia. *Anesth. Analg.* 1999, 88:S54.
- (125) Nieuwenhuijs D, Coleman EL, Douglas NJ, Drummond GB, Dahan A. Bispectral index values and spectral edge frequency at different stages of physiologic sleep. *Anesth Analg* 2002; 94:125-9.
- (126) Sigl JC, Greenwald SD, Devlin PH, Embree P, Smith CP, Manberg PJ. Can the EEG Bispectral Index Detect Neurological Decline of Alzheimer's Disease? *Neurobiology of Aging*, 2000; 21: S1080.
- (127) Valero R, Gambús P.L., Zavala E, Guix E, Fàbregas N. BIS Monitoring as an outcome predictor in severely brain damaged nonsedated critically ill patients. *Eur.J.Anaesthesiol.* 2001;18: A245.
- (128) Absalom AR, Sutcliffe N, Kenny GN. Closed-loop control of anesthesia using Bispectral index: performance assessment in patients undergoing major orthopedic surgery under combined general and regional anesthesia. *Anesthesiology* 2002; 96:67-73.

- (129) Struys MM, De Smet T, Versichelen LF, Van D, V, Van den BR, Mortier EP. Comparison of closed-loop controlled administration of propofol using Bispectral Index as the controlled variable versus "standard practice" controlled administration. *Anesthesiology* 2001; 95:6-17.
- (130) Thornton C, Sharpe RM. Evoked responses in anaesthesia. *Br J Anaesth* 1998; 81:771-781.
- (131) Thornton C, Catley DM, Jordan C, Lehane JR, Royston D, Jones JG. Enflurane anaesthesia causes graded changes in the brainstem and early cortical auditory evoked response in man. *Br J Anaesth* 1983; 55:479-486.
- (132) Thornton C, Konieczko K, Jones JG, Jordan C, Dore CJ, Heneghan CP. Effect of surgical stimulation on the auditory evoked response. *Br J Anaesth* 1988; 60:372-378.
- (133) Thornton C, Barrowcliffe MP, Konieczko KM, Ventham P, Dore CJ, Newton DE et al. The auditory evoked response as an indicator of awareness. *Br J Anaesth* 1989; 63:113-115.
- (134) Thornton C, Konieczko KM, Knight AB, Kaul B, Jones JG, Dore CJ et al. Effect of propofol on the auditory evoked response and oesophageal contractility. *Br J Anaesth* 1989; 63:411-417.
- (135) Crabb I, Thornton C, Konieczko KM, Chan A, Aquilina R, Frazer N et al. Remifentanil reduces auditory and somatosensory evoked responses during isoflurane anaesthesia in a dose-dependent manner. *Br J Anaesth* 1996; 76:795-801.
- (136) McGregor RR, Allan LG, Sharpe RM, Thornton C, Newton DE. Effect of remifentanil on the auditory evoked response and haemodynamic changes after intubation and surgical incision. *Br J Anaesth* 1998; 81:785-786.
- (137) Kochs E, Kalkman CJ, Thornton C, Newton D, Bischoff P, Kuppe H et al. Middle latency auditory evoked responses and electroencephalographic derived variables do not predict movement to noxious stimulation during 1 minimum alveolar anesthetic concentration isoflurane/nitrous oxide anesthesia. *Anesth Analg* 1999; 88 :1412-1417.
- (138) Schwender D, Weninger E, Dauderer M, Klasing S, Poppel E, Peter K. Anesthesia with increasing doses of sufentanil and midlatency auditory evoked potentials in humans. *Anesth Analg* 1995; 80:499-505.
- (139) Schwender D, Klasing S, Conzen P, Finsterer U, Poppel E, Peter K. Midlatency auditory evoked potentials during anaesthesia with increasing endexpiratory concentrations of desflurane. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40:171-176.
- (140) Schwender D, Dauderer M, Klasing S, Finsterer U, Peter K. Power spectral analysis of the electroencephalogram during increasing end-expiratory

- concentrations of isoflurane, desflurane and sevoflurane. *Anaesthesia* 1998; 53:335-342.
- (141) Plourde G. The effects of propofol on the 40-Hz auditory steady-state response and on the electroencephalogram in humans. *Anesth Analg* 1996; 82:1015-1022.
- (142) Dutton RC, Smith WD, Rampil IJ, Chortkoff BS, Eger EI. Forty-hertz midlatency auditory evoked potential activity predicts wakeful response during desflurane and propofol anesthesia in volunteers. *Anesthesiology* 1999; 91:1209-1220.
- (143) Gajraj RJ, Doi M, Mantzaridis H, Kenny GN. Analysis of the EEG bispectrum, auditory evoked potentials and the EEG power spectrum during repeated transitions from consciousness to unconsciousness. *Br J Anaesth* 1998; 80:46-52.
- (144) Litvan H, Jensen EW, Maestre ML, Galan J, Campos JM, Fernandez JA et al. Comparación de un índice de potenciales evocados auditivos y un Índice Biespectral frente a signos clínicos para determinar la profundidad de la anestesia producida por propofol o sevoflurano. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2000; 47:447-457.
- (145) Jensen EW, Litvan H. Rapid extraction of middle-latency auditory-evoked potentials. *Anesthesiology* 2001; 94:718.
- (146) Struys MM, Jensen EW, Smith W, Smith NT, Rampil I, Dumortier FJ et al. Performance of the ARX-derived auditory evoked potential index as an indicator of anesthetic depth: a comparison with bispectral index and hemodynamic measures during propofol administration. *Anesthesiology* 2002; 96:803-816.
- (147) Jensen EW, Litvan H, Rodriguez BE, Martínez P, Revuelta M. Monitoring of auditory evoked potentials and bispectral analysis of the EEG during remifentanil infusion. *Anesthesiology* 2001; 95: A561.
- (148) Gill PE, Murray W, Wright MH. *Practical Optimization*. 1ª Ed. Londres: Academic Press, 1981.
- (149) Levine MS. *Canonical analysis and factor comparison*. 1ª Ed. Beverly Hills, CA: SAGE Univ. Papers, 1977.
- (150) Thompson B. *Canonical correlation analysis, Uses and Interpretation*. 1ª Ed. Beverly Hills, CA: SAGE Univ. Papers, 1984.



El Main Quad visto desde Palm Drive  
Stanford University  
Stanford California USA

"The ignorance  
of how to use  
new knowledge  
stockpiles exponentially"

Marshall Mc Luhan,  
1966

## *Referencias bibliográficas*

---