

ARTÍCULO ORIGINAL

Evaluación de la eficacia de los parámetros del electroencefalograma cuantitativo en la medición del nivel de profundidad anestésico

Evaluation of the effectiveness of the quantitative electroencephalogram parameters in the measurement of the anesthetic depth level

Dr.C. Arquímedes Montoya Pedrón,^I Dr.C. Enrique Juan Marañón Reyes,^{II} Lic. Yissel Rodríguez Aldana,^{II} Dr. Carlos Manuel Álvarez Ruffo^I y Lic. Antonio Salgado Castillo^{III}

^I Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", Santiago de Cuba, Cuba.

^{II} Centro de Estudio de Neurociencias, Procesamiento de Imágenes y Señales de la Universidad de Oriente, Santiago de Cuba, Cuba.

^{III} Universidad de Oriente, Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

Introducción: los métodos de medición del nivel de profundidad del efecto hipnótico de los fármacos anestésicos, a partir del análisis cuantitativo del electroencefalograma, necesitan ser perfeccionados y optimizados para garantizar su aplicación eficiente en la práctica clínica.

Objetivo: evaluar los efectos del nivel de profundidad anestésica y de la derivación del registro en los parámetros del electroencefalograma cuantitativo, para garantizar la selección de los parámetros óptimos en la clasificación del nivel de profundidad anestésica.

Métodos: se estudió una muestra de 29 adultos con afecciones abdominales, tratados quirúrgicamente por vía endoscópica, bajo anestesia general. El registro electroencefalográfico se realizó mediante un montaje de 19 canales y el nivel de profundidad anestésica fue cuantificado clínicamente mediante una escala de 8 niveles. Igualmente, los parámetros del electroencefalograma cuantitativo fueron estimados mediante el sistema de análisis del equipo Medicid 5 de Neuronic.

Resultados: el nivel de profundidad anestésica presentó un efecto significativo en los parámetros del electroencefalograma cuantitativo, en los modelos espectrales de banda ancha y estrecha. Entre los parámetros con mayor significación figuraron: el poder absoluto delta, theta, el poder relativo theta y la frecuencia media theta, alpha y total; mientras que en los parámetros de banda estrecha se obtuvo un efecto significativo en todas las derivaciones, con una interacción significativa entre la topografía y el nivel de profundidad anestésica.

Conclusiones: los parámetros del electroencefalograma cuantitativo pueden ser utilizados de forma eficaz en la predicción del nivel de profundidad anestésica, con una mayor resolución en los niveles de clasificación que los utilizados hasta el presente. Asimismo, se confirmó el efecto selectivo de los agentes hipnóticos en las diferentes áreas corticales.

Palabras clave: nivel de profundidad anestésica, electroencefalograma cuantitativo, parámetros del electroencefalograma.

ABSTRACT

Introduction: the depth level measurement methods of the hypnotic effect of anesthetic drugs, from the quantitative analysis of the electroencephalogram, need to be corrected and optimized to guarantee their efficient application in the clinical practice.

Objective: to evaluate the effects of the anesthetic depth level and of the record derivation in the parameters of the quantitative electroencephalogram, to guarantee the selection of optimal parameters in the classification of the anesthetic depth level.

Methods: a sample of 29 adults with abdominal disorders, surgically treated through endoscopy, under general anaesthesia was studied. The electroencephalographic record was carried out by means of a 19 channels assembly and the level of anesthetic depth was clinically quantified by means of an 8 levels scale. Equally, the parameters of the quantitative electroencephalogram were calculated by means of the analysis system of the Medicid 5 equipment of Neuronic.

Results: the level of anesthetic depth presented a significant effect in the parameters of the quantitative electroencephalogram, in the spectral models of broad and narrow band. Among the parameters with more significance there were: the absolute power delta, theta, the relative power theta and the mean frequency theta, alpha and total; while in the narrow band parameters a significant effect was obtained in all derivations, with a significant interaction between the topography and the anesthetic depth level.

Conclusions: the parameters of the quantitative electroencephalogram can be used in an effective way in the prediction of the anesthetic depth level, with a higher resolution in the classification levels than those used up to now. Also, the selective effect of the hypnotic agents was confirmed in the different cortical areas.

Key words: anesthetic depth level, quantitative electroencephalogram, electroencephalogram parameters.

INTRODUCCIÓN

La medición del nivel de profundidad del efecto hipnótico producido por los fármacos anestésicos, resulta de particular importancia para el adecuado control en la administración de estos y en la prevención de las complicaciones durante los períodos peroperatorio y posoperatorio, principalmente las de tipo neurológico y cardiovascular. En la práctica quirúrgica actual la monitorización del nivel de profundidad anestésica (NPA), es controlado por un especialista en anestesiología, esencialmente a partir de la cuantificación de varios parámetros cardiovasculares y por la respuesta motora. No obstante, la efectividad de la medición del NPA basada únicamente en parámetros clínicos, podría mejorar significativamente si se logra introducir métodos objetivos que determinen de forma automática y cuantitativa el nivel de profundidad de la sedación, con lo que se podría superar la distorsión que pueden introducir algunos factores como la evaluación de la respuesta motora ante el uso de los bloqueadores de la unión neuromuscular o la tensión arterial y frecuencia cardíaca en pacientes hipertensos, con arritmias cardíacas o sometidos a tratamiento con betabloqueadores; por otra parte, la medición de la concentraciones plasmáticas del fármaco tampoco reflejan directamente el nivel de su efecto depresor sobre el sistema nervioso central.¹

Una de las principales consecuencias de una estimación incorrecta del NPA lo constituye la presencia del despertar intraoperatorio. La incidencia de este fenómeno ha sido notificada alrededor de 0,2 -3 %; no obstante, algunos autores han estimado que podría superar 40 % en pacientes de alto riesgo, como aquellos con traumas múltiples, cirugía

cardíaca e hipertensión arterial.² El despertar intraoperatorio puede provocar disfunciones psicosomáticas durante el acto quirúrgico y debe ser evitado a toda costa.

Entre los métodos diagnósticos para evaluar el estado funcional cortical, la electroencefalografía ha emergido desde sus inicios como el método natural que puede ser utilizado en la medición del efecto de los agentes hipnóticos, ante todo por su alta resolución temporal, pues alcanza a detectar cambios en los patrones eléctricos cerebrales en un rango de tiempo mínimo entre 0,5 a un segundo, en respuesta a la acción de estos fármacos; asimismo, es un método no invasivo y fácilmente aplicable sin generar interferencias con la intervención quirúrgica.

Desde el surgimiento de la electroencefalografía en el año 1929, su propio creador, Hans Berger, comenzó a evaluar el efecto electroencefalográfico de fármacos como la escopolamina, la cocaína, la morfina y los derivados barbitúricos.³ A partir de entonces empezó a emplearse como herramienta diagnóstica de trastornos neurológicos, y a finales de los años 30 aparecieron las primeras publicaciones en las que se relacionaba el efecto de los agentes anestésicos con los cambios en el trazado electroencefalográfico. Al respecto, otros autores dedicaron trabajos al estudio de los efectos de fármacos anestésicos sobre las señales neurofisiológicas; uno de los puntos culminantes de sus aplicaciones clínicas en anestesiología, fue 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, con el empleo del electroencefalograma (EEG) como sistema de cuantificación y ajuste del efecto.⁴ El desarrollo de sistemas de registro y procesamiento digital del EEG, unido al desarrollo de equipos de registros más compactos y resistentes al alto nivel de ruido de los salones quirúrgicos, ha abierto la posibilidad de extender el uso del EEG a la evaluación objetiva del nivel de profundidad anestésica.

En el campo de la anestesiología y la reanimación se registran otras aplicaciones, en las cuales la monitorización del EEG puede tener un papel importante en la evaluación de las funciones corticales; por ejemplo, el registro de los cambios del trazado EEG respecto al registro basal o el trazado en el lado contralateral durante intervenciones quirúrgicas vasculares,⁵ la detección precoz de la posibilidad de deficiencias neurológicas durante la circulación extracorpórea, la detección de hipoxia o situaciones de isquemia,⁶ o bien 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.⁷

No obstante, la introducción del registro del EEG en la cuantificación del nivel de profundidad anestésica durante la práctica quirúrgica habitual, ha sido restringida y se ha limitado a situaciones clínicas muy específicas de alto riesgo, fundamentalmente por la complejidad de la interpretación de este tipo de señal, por la necesidad de una evaluación en tiempo real de los cambios en la señal EEG, además de las dificultades técnicas que implica el registro de este tipo de señal en un ambiente altamente ruidoso desde el punto de vista electromagnético, debido al numeroso grupo de equipos de monitorización cardiovascular, electrocoagulación y ventilación, así como a los cambios de posición corporal que implica la propia técnica quirúrgica.

Durante los últimos años, en respuesta a estas limitaciones, han comenzado a introducirse monitores EEG, especialmente diseñados para extraer parámetros en tiempo *cuasi* real del registro EEG, que alcanzan una correlación medianamente eficaz con el nivel de profundidad anestésica. Inicialmente, se desarrollaron un grupo de parámetros a partir del análisis temporal de la señal EEG, como han sido la determinación de la

amplitud de la señal, la proporción del tiempo que el trazado es plano, identificados como período de supresión (*burst suppression ratio* - BSR). Estos parámetros están incluidos en numerosos monitores de los años 1980 (Cerebral Function Monitor®, Datex ABM®, Lifescan®) y algunos más actuales como el de índice biespectral (BIS); además fueron utilizados en los estudios farmacológicos.⁸

Otro grupo de parámetros utilizados en la medición del NPA ha sido desarrollados a partir del análisis de la señal EEG en el dominio de la frecuencia (parámetros espectrales), mediante algoritmos como la transformada rápida de Fourier (FFT, por sus siglas en inglés). En este grupo se han calculado variables como: la potencia total, el borde de la frecuencia espectral, la frecuencia media, el poder relativo para cada banda, entre otros. Uno de los parámetros que ha alcanzado mayor difusión en los monitores de medición de profundidad anestésica es el BIS, el que combina el biespectro con otros parámetros como el porcentaje de frecuencias rápidas beta (predominantes durante la sedación ligera), el porcentaje de BSR (que aparece durante la sedación muy profunda) y el porcentaje de trazado de EEG, excluidas las zonas con BSR; este índice ha sido validado en varios estudios clínicos en pacientes voluntarios (n>600).⁹

La cuantificación del número de microestados funcionales contenidos en la señal EEG, mediante el cálculo de la entropía del EEG, ha sido también utilizado como un método de clasificación del NPA; en este caso el EEG cambia de patrones irregulares a más regulares si la anestesia es profunda. Se ha comprobado que la entropía de la señal EEG se reduce cuando un paciente queda dormido y se incrementa al despertar este. La entropía es independiente de las escalas absolutas, tales como amplitud y frecuencia de la señal.⁵

Uno de los principales requerimientos de los métodos de cuantificación del NPA, consiste en su independencia, al menos relativa, del tipo específico de anestésico utilizado en la sedación, por lo que este factor debe ser evaluado rigurosamente; asimismo, se ha notificado que los cambios de frecuencia que inducen estos fármacos en la composición de frecuencias de las señales EEG, pueden ser diferentes para cada derivación de registro EEG.

Generalmente, aunque se han alcanzado significativos avances en el desarrollo de métodos y monitores específicos, para la cuantificación del nivel de profundidad anestésico, aún no se logra un método completamente satisfactorio que permita clasificar, con suficiente eficacia y sensibilidad, el NPA a partir de los parámetros del EEG cuantitativo (EEG-Q). Por otro lado, la mayor parte de los monitores diseñados para esta finalidad disponen únicamente de uno o 2 canales de registro y, como máximo, se han registrado equipos de 4 canales de registro;¹⁰ por lo que el efecto topográfico selectivo y diferenciado que podrían tener los agentes hipnóticos en las diferentes regiones corticales, no ha sido suficientemente definido.

En la presente investigación se pretendió evaluar los principales parámetros de banda ancha y banda estrecha en todas las bandas de frecuencias del análisis cuantitativo del EEG, para así establecer cuáles son las variables más eficaces en la determinación del NPA; también fue evaluada la relación entre el nivel de profundidad del efecto hipnótico y la topografía de los cambios electroencefalográficos en toda la corteza cerebral.

MÉTODOS

Se incluyeron en el estudio un grupo de 29 pacientes con afecciones abdominales (en las edades de 18 a 72 años), quienes recibieron tratamiento quirúrgico electivo, de tipo

videoendoscópico, y dieron su consentimiento informado para participar en la investigación. Se excluyeron de la muestra los afectados con antecedentes de epilepsia, enfermedades cerebrovasculares y otras enfermedades neurológicas; también fueron excluidos los enfermos cuyos registros EEG no resultaron útiles para el procesamiento.

- Registro

La señal EEG fue registrada mediante el electroencefalógrafo portátil Medicid Fénix (Neuronic), obtenida con 19 electrodos de superficie, discos de plata clorurada de 3 mm de diámetro, posicionados según el sistema internacional 10/20; el nivel de impedancia aceptado se definió en un rango inferior a 5 kilo-ohms. La señal fue filtrada en un ancho de banda entre 0,5 a 30 Hz, amplificada con una ganancia de 720, y la frecuencia de muestreo se definió en 200 Hz.

Igualmente, la inducción anestésica se realizó con propofol (2 mg x kg de peso), fentanilo (3 microgramos [mcg]/ kg), lidocaína a 2 % (1 mg x kg) y, como relajante muscular, se utilizó el succinilcolina (1,5 mg/Kg). Para el sostenimiento de la anestesia se emplearon fentanilo (5 mcg/ kg), halotano 1,5-2 % de volumen y oxígeno a 100 %; y para mantener la relajación muscular se usó el vecuronio en una dosis de 0,5 mg/kg. La ventilación se mantuvo a un nivel de hiperventilación asistida, con un volumen de ventilación alveolar de 5 ml x kg de peso. El nivel de profundidad anestésico se determinó a partir de parámetros clínicos, mediante la evaluación continua de un especialista en anestesiología, y fue definida en una escala de 8 niveles ordenados desde la vigilia (100) hasta el nivel hipnótico profundo (10).

- Análisis cuantitativo del EEG

Para cada nivel de profundidad se definió un estado funcional en el registro EEG; la edición y el análisis cuantitativo se realizaron en los sistemas Track Walker 6.0 y el módulo de análisis cuantitativo del EEG (Neuronic). En la edición se excluyeron los segmentos del trazado EEG con artefactos, y se seleccionaron ventanas de análisis en las que la señal EEG mantenga características estacionarias y estén ausentes los artefactos y la actividad de tipo paroxística. En el análisis cuantitativo se calcularon los parámetros de banda ancha (BBSP) y de banda estrecha para cada estado funcional (nivel de profundidad); la señal fue procesada con una resolución espectral de 0,39 Hz en un rango de frecuencias entre 0,5 y 19 Hz. Para el análisis de banda ancha se definieron 4 bandas: delta (1,56-3,52 Hz), theta (3,91-7,42 Hz), alpha (7,81-12,50) y beta (12,89-19,14 Hz). En el análisis estadístico se utilizó el sistema Nest (Neuronic), se construyeron grupos con todos los parámetros de banda ancha y estrecha, calculados para cada nivel de profundidad.

RESULTADOS

En la figura 1 se muestran los cambios típicos registrados en la señal EEG en un integrante del estudio, al incrementarse el nivel de la profundidad anestésica. Pudo observarse el patrón electroencefalográfico característico del estado de vigilia (figura 1A), donde se organiza el ritmo alpha con su modulación característica en forma de husos, en una actividad de base con gradientes anteroposteriores de frecuencia y amplitud normales.

Además se presenta el trazado EEG que correspondió al estado de sedación ligera (figura 1B); se apreció cómo se desorganiza la actividad de base del EEG, se pierde la

organización y modulación características del ritmo alpha y se inserta una actividad rápida en la banda beta modulada en forma de husos en las regiones frontales. La figura 1C muestra el trazado EEG para un estado de sedación profunda, en el que resulta característico la presencia de actividad lenta en las bandas theta y predominantemente delta de gran voltaje, con una significativa reducción de la actividad en las frecuencias medias y rápidas (alpha y beta). Finalmente, la figura 1D exhibe las características del patrón EEG para los niveles de mayor profundidad anestésica, donde se registran cortos períodos de supresión de la actividad eléctrica, seguidos de segmentos de actividad EEG rápida. En general, se describe que el patrón eléctrico cambia al profundizarse el nivel de la sedación; inicialmente existía reducción de la actividad en la banda alpha, posteriormente tendió a suprimirse la actividad rápida dentro de la banda beta, y progresivamente el trazado se volvió más lento de las frecuencias theta y delta, para alcanzar segmentos de supresión de la actividad EEG en los niveles de mayor profundidad.



Fig. 1. Segmentos de trazado electroencefalográfico correspondientes a niveles de profundidad hipnótica: A) estado de vigilia, B) sedación ligera, C) sedación profunda, D) sedación profunda: períodos de supresión

Igualmente se evaluó el efecto del factor “nivel de la profundidad anestésica” en los parámetros calculados en el análisis de banda ancha mediante el estadígrafo para medir la tasa de falso descubrimiento (FDR, por las siglas en inglés de *false discovery rate*) (figura 2). Los resultados sugieren que el nivel de profundidad anestésica tuvo un efecto significativo en los parámetros de banda ancha del EEG-Q y que dicho efecto se manifestó de forma diferente para cada una de las bandas de los modelos de banda ancha (BBSP, siglas en inglés de *broad band spectral parameters*). Para cada banda correspondieron los hallazgos siguientes:

- Banda delta: se registró un efecto significativo en el poder absoluto delta en todas las derivaciones de registro. El poder relativo delta alcanzó un nivel de significación en las derivaciones frontal inferior y centro-parietal de ambos hemisferios, con predominio y mayor extensión en el hemisferio derecho.
- Banda theta: se obtuvo un efecto significativo del nivel de profundidad anestésica en los poderes absoluto y relativo de la banda theta. La frecuencia media theta alcanzó un nivel de significación únicamente en las regiones fronto-centro-parietal del hemisferio derecho.
- Banda alpha: el nivel de significación del estadígrafo FDR para el nivel de profundidad anestésica se obtuvo únicamente para la frecuencia media alpha, mientras que en los poderes absoluto y relativo alpha, el estadígrafo FDR no sobrepasó el nivel umbral de significación estadística.
- Banda beta: los mapas topográficos de banda ancha mostraron un nivel de significación FDR para el poder absoluto y relativo beta en todas las derivaciones, excepto en las fronto-polares y la frontal inferior de ambos hemisferios, de modo que

se alcanzó un nivel de mayor significación en el poder relativo beta. La frecuencia media beta no consiguió el umbral de significación para el método FDR. La evaluación comparativa entre los parámetros de banda ancha para los niveles de profundidad consecutivos logró también diferencias significativas; como ejemplo se obtuvo que entre los niveles de sedación moderada (40) y profundo (30) existían diferencias significativas, que se hicieron más evidentes en los poderes absolutos, relativo y la frecuencia media de la banda alpha, así como en el poder absoluto y relativo en la banda beta.

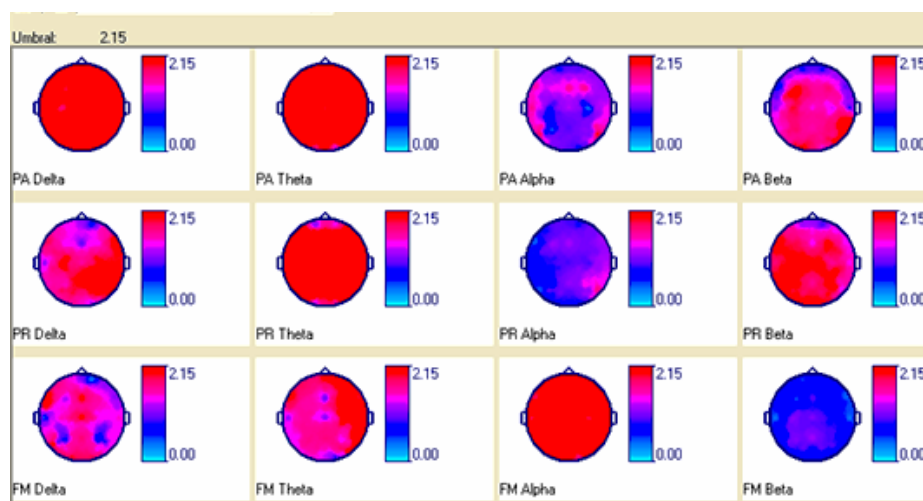


Fig. 2. Efecto del nivel de profundidad anestésica en los parámetros de banda ancha (método FDR)

En resumen, la prueba FDR mostró que el nivel de profundidad anestésica obtiene un efecto significativo en los parámetros de banda ancha del EEG, principalmente en el poder absoluto en las bandas delta y theta, los poderes relativos theta y beta y la frecuencia media en la banda alpha.

- Parámetros de banda estrecha (modelo *Cross*)

El efecto del NPA en los parámetros de banda estrecha se evaluó mediante la prueba de la *t* de Student versus 0. Los resultados demostraron que la inducción anestésica mediante fármacos hipnóticos provoca cambios significativos en los parámetros espectrales de banda estrecha del EEG y que, por tanto, el nivel de profundidad anestésica tiene un efecto también significativo en estos parámetros. Además, se obtuvo una dependencia entre la topografía del registro EEG y el espectro promedio de banda estrecha de la señal EEG en cada derivación. En todas las derivaciones de registro se alcanzó una respuesta significativa en el rango de frecuencias en la banda delta. En el rango de frecuencias dentro de la banda alpha se obtuvieron respuestas significativas únicamente en las derivaciones frontopolares de ambos hemisferios (Fp1 – Fp2) y en la derivación frontal de línea media (Fz). De igual forma, los cambios en el espectro en la banda beta se registran en las derivaciones parieto-temporooccipitales (T3, T4, T5, T6, P3, P4, O1, O2) de ambos hemisferios y centroparietal de línea media (Cz, Pz). En las derivaciones frontopolares de ambos hemisferios (Fp1, Fp2) y la frontal de línea media (Fz) coincidieron cambios en las frecuencias en la banda delta y alpha.

Asimismo, el efecto específico del nivel de profundidad anestésica en los parámetros de banda estrecha (modelo *Cross*) para todas las derivaciones de registro mediante un análisis de varianza ANOVA: estadígrafo FDR, reveló que en todas en todas las derivaciones de registro este estadígrafo alcanza un nivel de significación estadística, con una interacción también significativa entre la derivación y el rango de frecuencias. Los resultados mostraron que el nivel de profundidad anestésica tuvo un efecto significativo en el rango de frecuencias theta en todas las derivaciones de registro. Por otro lado, en las derivaciones medias y posteriores (parieto-centro-temporooccipital de ambos hemisferios), se logró un nivel de FDR significativo en el rango de frecuencias dentro de la banda alpha (T3, T4, Cz, C3, C4, P3, P4, T5, T6, O1, O2).

La tabla exhibe los resultados del análisis estadístico multivariado (MANOVA) de los efectos del nivel de profundidad y de la topografía del registro (derivación EEG) en cada uno de los parámetros estimados en el análisis cuantitativo del EEG, calculados en un grupo de derivaciones de la línea longitudinal superior izquierda (Fp1, F3, C3, P3, O1); de igual manera, se determinó el efecto de la interacción entre el nivel de profundidad anestésica y la derivación de registro.

Al evaluar el efecto del NPA en todos los parámetros del EEG-Q estimados, se obtuvo que este alcanzara un efecto muy significativo en esas variables en el análisis multivariado ($p < 0,001$); igualmente, al estimar el efecto específico de la significación estadística en cada parámetro se obtuvieron valores significativos en la mayor parte de las variables, excepto para los poderes absolutos delta (PA delta) y el poder absoluto total (PA total). En el análisis del efecto de la derivación en los parámetros del EEG-Q para las derivaciones analizadas en la línea de registro longitudinal superior del sistema internacional 10/20, no se obtuvo efecto significativo ($p > 0,01$) en las variables poderes relativos delta (PR delta) y beta (PR beta). Tampoco se alcanzó un efecto significativo de la derivación de registro para las frecuencias medias theta, alpha y beta y total; en el resto de los parámetros evaluados se alcanzó un efecto significativo del efecto de la derivación en los parámetros del EEG-Q.

El análisis de varianza multivariado demostró que en las derivaciones evaluadas (Fp1, F3, C3, P3, O1), no existía una interacción significativa entre los efectos del nivel de profundidad anestésica y la derivación de registro en los parámetros del EEG-Q. No obstante, el estudio del efecto del nivel de profundidad anestésico en los modelos de banda ancha, que incluyen toda la topografía del registro en las 19 derivaciones corticales, mostró que la derivación de registro sí obtiene una interacción significativa con el NPA.

Al seleccionar los parámetros del EEG-Q, en los que la derivación de registro no llegó a tener un efecto significativo, y evaluarlos conjuntamente con aquellos en los que el NPA sí alcanzó un nivel de significación estadística, permitió mostrar, de forma integrada, el efecto del nivel de profundidad sumariado para las 5 derivaciones de registro analizadas. Las frecuencias medias theta, alpha y total cumplen esta condición.

Tabla. Significación estadística del efecto del nivel de profundidad anestésica y de la derivación de registro en los parámetros espectrales de banda ancha del EEG-Q

Variable dependiente	F	Significación
Derivación (Manova p=0,000)		
PA delta	7,141	0,000
PA theta	7,972	0,000
PA alpha	13,854	0,000
PA beta	5,475	0,000
PA Total	12,185	0,000
PR delta	2,005	0,094
PR theta	5,363	0,000
PR alpha	4,076	0,003
PR beta	2,134	0,077
FM delta	8,662	0,000
FM theta	0,460	0,765
FM alpha	1,088	0,362
FM beta	0,881	0,476
FM Total	1,498	0,203
Nivel de profundidad (Manova p=0,000)		
PA delta	1,491	0,170
PA theta	3,729	0,001
PA alpha	2,469	0,018
PA beta	5,301	0,000
PA total	0,987	0,441
PR delta	4,382	0,000
PR theta	4,805	0,000
PR alpha	3,269	0,002
PR beta	6,758	0,000
FM delta	3,143	0,003
FM theta	7,125	0,000
FM alpha	14,229	0,000
FM beta	1,505	0,165
FM total	5,881	0,000
Derivación * Nivel (Manova p=1,000)		
PA delta	0,407	0,997
PA theta	0,354	0,999
PA alpha	0,572	0,962
PA beta	0,459	0,992
PA total	0,463	0,992
PR delta	0,273	1,000
PR theta	0,740	0,830
PR alpha	0,328	1,000
PR beta	0,153	1,000
FM delta	0,878	0,647
FM theta	0,330	1,000
FM alpha	0,167	1,000
FM beta	0,261	1,000
FM total	0,203	1,000

En la figura 3 se exponen los valores medios de la frecuencia media theta y alpha para cada nivel de profundidad. Para la frecuencia media theta se obtuvo un efecto significativo del nivel de profundidad, y la curva de los valores medios (FM theta) mostró una tendencia al incremento al pasar del estado de vigilia al nivel hipnótico ligero (nivel 70); a partir de este nivel los valores medios de este parámetro tendieron a reducirse progresivamente y alcanzaron su valor más bajo para el nivel hipnótico más profundo (nivel 20). Por otra parte, para los valores medios de la frecuencia media alpha (FM alpha), se consiguió también un efecto significativo del nivel de profundidad anestésica; no obstante, la curva del efecto de los valores medio de la FM alpha vs nivel de profundidad mostró una tendencia inversa al efecto obtenido para la FM theta; en este caso los valores medios de frecuencia media alpha disminuyeron marcadamente al pasar del estado de vigilia al nivel de sedación hipnótica ligera (nivel 70); a partir de este punto los valores medios de frecuencia media alpha comenzaron a incrementarse en la medida que se acentuaba el nivel de profundidad hasta el nivel 50, donde se estabilizaron en un rango de valores muy próximos a los valores medios de frecuencia alpha del estado de vigilia inicial, entre los niveles desde el 50 hasta el nivel de mayor profundidad (nivel 20).

Abreviadamente, los valores medios de la FM theta se incrementaron desde el estado de vigilia hasta el nivel de profundidad 70, mientras que los valores medios de la frecuencia media alpha mostraron una tendencia inversa. En adición, entre el nivel 70 y el 20, la frecuencia media theta se redujo progresivamente, mientras que la frecuencia media alpha tendió a incrementarse abruptamente hasta el nivel 50 y se estabilizó en valores similares a los del estado de vigilia entre los niveles del 50 al 20.

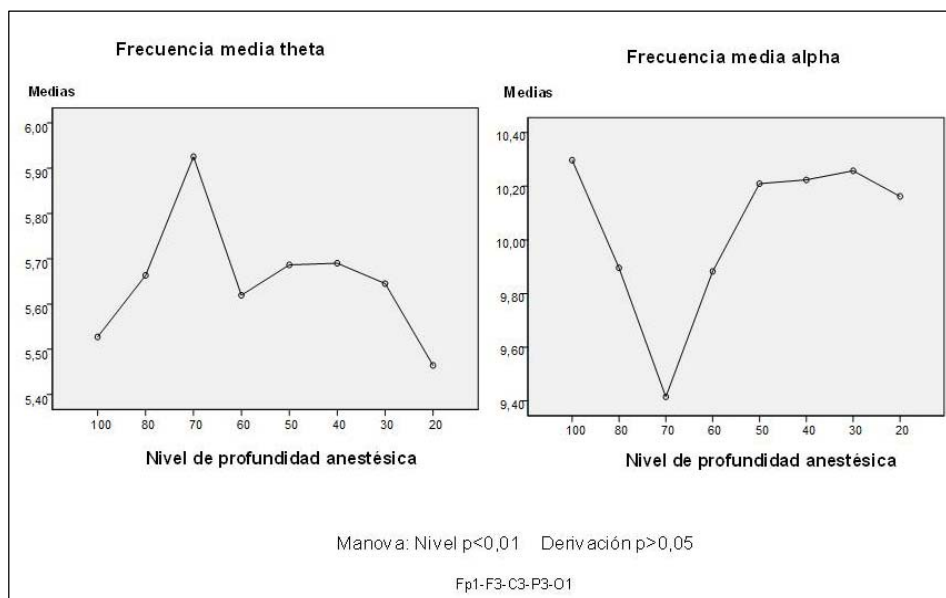


Fig. 3. Efecto del nivel de profundidad anestésica en las frecuencias medias theta y alpha

Respecto a la significación estadística y la curva de tendencia del parámetro frecuencia media total vs nivel de profundidad anestésica (figura 4), se observó que el valor medio de la FM total tendió a reducirse ligeramente al pasar del estado de vigilia al estado hipnótico ligero (del nivel 100 al nivel 80). A partir de este nivel los valores de ese parámetro comenzaron a incrementarse progresivamente hasta alcanzar el nivel de

sedación 40; en tanto, para los nivel de mayor profundidad entre el nivel 40 al 20, los valores de frecuencia media total tendieron a reducirse de forma lineal, y se mantuvieron por encima de los nivel más bajos de FM total que se alcanzan en el estado de vigilia (nivel 100).

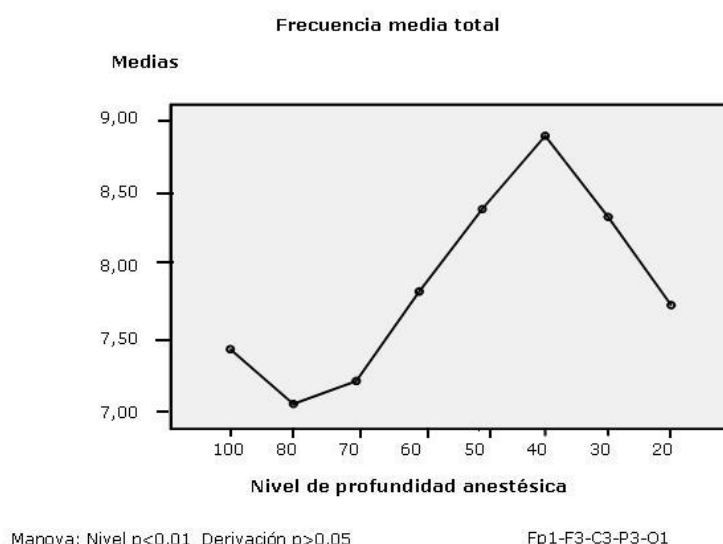


Fig. 4. Efecto del nivel de profundidad anestésica en la frecuencia media total

DISCUSIÓN

El análisis de los parámetros cuantitativos del EEG con el uso de los métodos de cálculo establecidos en el módulo de EEG cuantitativo, predefinidos en el sistema Neuronic EEG cuantitativo, demostró, en primer lugar, que el factor nivel de profundidad anestésica tiene un efecto significativo en las variables espectrales de banda ancha y de banda estrecha; asimismo demostró que existe una interacción entre la topografía del registro (derivación) y el rango de frecuencias del espectro en las que alcanza un nivel de significación el efecto del nivel de profundidad en el EEG.

Estos resultados permitieron definir que la escala clínica utilizada ha sido eficaz para generar estados funcionales diferenciables en los parámetros del EEG-Q; de manera tal, que la selección del conjunto representativo de índices calculados en la señal EEG, pueda discriminar entre los diferentes niveles de esta escala. De igual forma se demostró que el efecto farmacológico de los agentes hipnóticos utilizados, provoca cambios cuantificables en la actividad eléctrica cerebral, que se expresan de forma específica en cada uno de los parámetros calculados. Por otra parte, el hecho de que las comparaciones entre estados, obtienen diferencias significativas en la mayor parte de los niveles confirma, adicionalmente, la potencialidad del método desarrollado en la clasificación de los niveles de profundidad a partir del EEG, para alcanzar una diferenciación de mayor resolución en los niveles de la escala de medición de la profundidad anestésica.

Lo obtenido en el presente estudio sobre el efecto significativo del nivel de profundidad anestésico en los parámetros del EEG, resultó coincidente con lo referido en numerosos

informes en los que existe el consenso en considerar que los parámetros del EEG son sensibles a los niveles de profundidad anestésica, y que pueden ser utilizados con una eficacia variable en la predicción del nivel del efecto hipnótico de los agentes anestésicos.^{11,12} Usualmente, otros métodos diferentes del análisis de los parámetros del EEG, han sido también utilizados en la cuantificación del nivel de profundidad anestésico; entre estos ha sido referido el índice a partir de la cuantificación de variables del sistema autonómico, como la tensión arterial, la frecuencia cardíaca, la sudoración y producción de lágrimas. Este índice refleja, ante todo, las respuestas del sistema vegetativo al dolor propio del procedimiento quirúrgico y puede modificarse significativamente en enfermedades cardiovasculares o durante la administración de fármacos hipotensores o antiarrítmicos, lo que limita la aplicabilidad de estos métodos. Otros autores han notificado que la evaluación conjunta de parámetros del EEG con el registro de los potenciales evocados auditivos de media latencia mejora significativamente la predicción del NPA.¹¹

Al comparar las diferentes técnicas con las que se puede estimarse de forma objetiva el NPA, la mayoría de los autores coinciden en afirmar que la clasificación del NPA a partir del EEG resulta el de mayor eficacia, si se considera que el EEG resulta la mejor ventana para la evaluación de las funciones corticales durante la anestesia.¹² En relación con la diversidad de métodos que existen para cuantificar el efecto de los fármacos hipnóticos en el EEG, resulta altamente complejo definir una regla de oro estándar para definir el NPA, a partir de la cual pueda evaluarse la eficacia de los métodos de cuantificación del NPA implementados en los diferentes tipos de monitores de profundidad. En correspondencia con los resultados de esta investigación, se ha considerado que la evaluación clínica realizada por el personal especializado, con la integración de todos los parámetros clínicos y de las funciones hemodinámicas y cardiovasculares monitorizadas durante el acto quirúrgico, continúa siendo la mejor alternativa para definir esta regla de oro, desde la cual pueden ser evaluados los métodos para la predicción del NPA, que serían implementados de forma automática en los monitores de profundidad.

Resulta de interés destacar que algunos estudios^{12,13} donde se evalúa la eficacia de los diferentes métodos de cuantificación del NPA, lo realizan utilizando escalas de 2 o 3 niveles, mientras que otros estudios se limitan a evaluar la eficacia de los métodos para discriminar entre los estados de conciencia e inconsciencia.¹³ La caracterización de los parámetros del EEG-Q para una escala clínica de 8 niveles de profundidad, así como el hallazgo de algunos parámetros del EEG-Q que permiten claramente diferenciar entre estos 8 niveles, constituye un aporte importante de esta investigación, al abrir la posibilidad de una cuantificación más próxima a los diferentes rangos de continuidad, que puede mostrar la profundidad del efecto hipnótico durante la anestesia general.

Por otra parte, el hallazgo de que existe una interacción entre el rango de frecuencias con respuesta significativa al nivel de profundidad y la derivación de registro, demostró que la selección de los parámetros del EEG cuantitativo, debe realizarse en función de la derivación de registro. La mayor parte de los equipos de medición de profundidad basados en el análisis del EEG, utilizan montajes de registro que incluyen derivaciones frontopolares y anteriores. Los resultados de este estudio demostraron que en las derivaciones frontopolares se registran cambios significativos en los rangos de frecuencias en las bandas delta, theta, alpha y beta, abarcando el mayor rango de las frecuencias del espectro de registro. Este resultado confirma la eficacia de la selección de las derivaciones frontopolares (Fp1, Fp2), para la selección del conjunto de parámetros del EEG en el algoritmo de clasificación de la señal EEG, que han sido utilizadas usualmente en la mayor parte de los monitores de profundidad anestésica desarrollados hasta el presente. No obstante, también se indicó que existen diferencias

significativas entre las derivaciones de registro en cuanto el rango de frecuencias que responden al efecto de la sedación anestésica.

El efecto topográfico de los cambios de los agentes anestésicos en los registros EEG en humanos no ha sido estudiado extensamente; la mayor parte los monitores de profundidad basados en el EEG obtienen los registros a partir de una o 2 derivaciones de registro, principalmente de localización frontopolar o frontal, por lo que el efecto espacial en las diferentes áreas corticales no ha sido suficientemente estudiado.^{12,14} No obstante, numerosos estudios de experimentación animal han determinado las propiedades espaciales del efecto de los fármacos hipnóticos a nivel de las diferentes áreas corticales. Seller KK *et al*,¹⁴ en el 2013, demostraron en los registros del potencial de campo local (LFP) y en el registro con microelectrodos mediante la técnica de registros multiunitarios en la corteza visual V1 de ratas sometidas a anestésicos, que las redes neurales de las áreas corticales son moduladas de forma diferente por el efecto de los anestésicos, en correspondencia con las funciones principales de cada una de estas áreas, y notificaron que en la corteza visual no se existían cambios significativos en los patrones de su actividad rítmica al incrementar el nivel de profundidad anestésica, mientras que en la corteza prefrontal los valores del poder espectral se modificaron significativamente con la dosis del fármaco hipnótico. Estos autores indicaron, del mismo modo, que el efecto anestésico no solo es modulado en forma diferencial entre las áreas corticales, sino también entre las diferentes capas de la corteza cerebral.

Los cambios topográficos de los agentes anestésicos también han sido evaluados para estudiar las bases fisiológicas de los cambios en los procesos de la conciencia. Algunos autores han referido que los fármacos anestésicos bloquean la conectividad entre las redes neurales de las áreas frontales y parietales, aun cuando el efecto de fármacos como el propofol y la ketamina es diferente en las bandas de frecuencias theta y gamma, en todos los casos se registra una reducción progresiva de la conectividad entre las áreas corticales frontales y parietales; estos autores^{13,15} han postulado que la base de la pérdida de la conciencia durante la anestesia tiene su base en la desconexión entre las áreas frontales y parietales. Otro estudio ha demostrado la reducción de la conectividad entre las regiones occipitales y frontales, y en él se plantea específicamente que el índice de bicoherencia del espectro es marcadamente diferente entre ambas regiones durante la sedación hipnótica.¹⁶

La descripción del efecto de los agentes hipnóticos en los parámetros del EEG-Q en las 19 derivaciones del sistema 10/20, que abarca toda la superficie cortical, resulta un aporte significativo del presente estudio. Estos resultados sugieren que la eficacia de los métodos de clasificación del EEG deben ser evaluados para cada derivación de registro, para determinar el montaje de registro óptimo en el desarrollo de estos sistemas de clasificación. El conjunto de datos obtenidos en este diseño experimental permitirá estimar el diseño de registro óptimo a implementar para incrementar la eficacia de los sistemas de cuantificación del nivel de profundidad anestésico, y además aporta elementos importantes para el estudio de las bases neurales de los procesos de inconsciencia durante la anestesia general.

Asimismo, el análisis estadístico multivariado (Manova) del efecto del NPA en las 4 derivaciones de la línea de registro longitudinal superior izquierda, permitió obtener la descripción de los valores medios de algunos de los parámetros del EEG-Q para cada nivel de profundidad, con lo cual se demostró que los parámetros frecuencia media theta, alpha y total, resultan óptimos para la caracterización del nivel de profundidad, al mostrar curvas de tendencia de sus valores medios características para cada uno de estos parámetros y, además, no depender de la topografía del registro. Resulta de

interés destacar el efecto inverso que se registra al profundizarse el nivel de sedación hipnótico entre las frecuencias medias theta y alpha, y la tendencia característica al incremento de la frecuencia media total con el aumento del nivel de profundidad anestésico.

Se ha sido descrito el efecto específico del incremento de la concentración en sangre de las drogas hipnóticas en los parámetros espectrales de banda ancha y estrecha del EEG-Q. Estas variaciones dependen del tipo de anestésico y de la edad del afectado. Al inicio, las dosis bajas de anestésicos incrementan la amplitud en la banda beta en las regiones frontales y disminuyen la amplitud de la actividad EEG en la banda alpha. Cuando las dosis anestésicas se incrementan hasta el nivel que permite la realización de la operación, las frecuencias en las bandas theta y delta disminuyen, mientras que su amplitud aumenta; los incrementos posteriores en la concentración anestésica provocan el patrón EEG de supresión (*burst suppression*), las dosis aún mayores conducen a la supresión de la actividad eléctrica y al silencio eléctrico cerebral.¹⁷ El patrón de cambios descritos por los autores coincide con la curva de tendencia que muestran los valores medios de la frecuencia media theta entre los niveles desde el 70 hasta el 20 de profundidad anestésica. Asimismo, estos resultados coinciden con la reducción progresiva de los valores medios de frecuencia media alpha que se describió en el paso del estado de vigilia al estado de sedación ligera entre los niveles del 100 al 70. Otros autores¹⁸ han notificado que el pico máximo de bicoherencia del espectro es un buen predictor del nivel de profundidad, con el informe de picos en el biespectro en las bandas theta /delta y alpha durante la sedación ligera, mientras a medida que la sedación se profundiza, el pico del biespectro se desplaza principalmente hacia las frecuencias más lentas en las bandas theta delta, lo cual es coherente también con los resultados que se obtienen en este estudio en la tendencia de los valores medios de la frecuencia media en la banda theta.

Un aspecto importante en este estudio lo constituyó el efecto específico del tipo de fármaco hipnótico en los cambios registrados en los parámetros del EEG-Q. Se utilizó un esquema de inducción y de mantenimiento anestésico homogéneo en todos los casos incluidos en la serie, con la administración de una mezcla de medicamentos, como el propofol, el fentanil y el halothano. Obviamente, en estas condiciones resulta difícil evaluar el efecto específico de cada uno de los fármacos por separado, aún cuando este estudio no ha sido diseñado para evaluar el efecto selectivo de estos, debe tenerse en cuenta que las modificaciones informadas en los parámetros del EEG-Q son altamente dependientes del tipo de medicamento utilizado. En este sentido, algunos investigadores¹⁵ coinciden en referir el efecto significativo de este factor. Se requieren estudios futuros diseñados particularmente para evaluar el efecto específico de cada agente anestésico y, más aún, para estimar el efecto de las mezclas de anestésicos más comunes utilizadas en la práctica clínica, en los parámetros del EEG-Q.

Finalmente debe considerarse que la etapa culminante en el desarrollo de una metodología de medición de profundidad anestésica aplicable en la práctica clínica, lo constituye el desarrollo de algoritmos de clasificación a fin de seleccionar los parámetros realmente significativos para describir los niveles de profundidad, y luego reducir la dimensionalidad de los datos, a partir de los cuales pueden aplicarse varios tipos de clasificadores de la señal de EEG para definir el nivel de profundidad anestésica. Los principales métodos de clasificación incluyen: las redes neurales, los métodos de discriminación lineales, la máquina de soporte vectorial, entre otros. El más extendido de estos métodos clasificadores han sido las redes neurales, porque han demostrado elevadas eficiencia, precisión y aplicabilidad.¹⁹ No obstante, existe el consenso de que aún no se ha alcanzado un método óptimo en la clasificación de la profundidad anestésica

y que estos métodos deben someterse a un refinamiento continuo para su precisión diagnóstica.

El grupo de investigación y desarrollo del Centro de Estudio de Neurociencias, Procesamiento de Imágenes y Señales de la Universidad de Oriente, ha desarrollado varios métodos de clasificación del nivel de profundidad a partir de los parámetros espectrales del EEG seleccionados en este estudio. Inicialmente se utilizó un método basado en redes neurales; posteriormente se utilizaron sistemas de máquinas de análisis y vectorial. En todos los casos se ha ido logrando una mejor aproximación a la clasificación de los niveles de profundidad, al alcanzar curvas de buena coincidencia entre la clasificación clínica y la predicción de los niveles de profundidad sobre la base de los clasificadores de parámetros desarrollados por este grupo de investigación. Para todos los métodos propuestos se requiere una selección óptima de los parámetros del EEG-Q; en este caso los resultados de la presente investigación han garantizado la selección de un número de parámetros óptimos que confirman el mejor funcionamiento de los métodos de clasificación del EEG-Q, para la definición precisa del nivel de profundidad anestésica. Como resultado del desarrollo de esta metodología se ha diseñado un prototipo de monitor de medición del nivel de profundidad anestésica que se encuentra en fase de validación para su incorporación a la práctica clínica (Salgado Castillo A. Algoritmo de selección del conjunto representativo en señales electroencefalográficas para clasificar niveles de profundidad anestésica [tesis en opción al Grado de Máster en Neurociencias]. 2013. Centro de Neurociencias de Cuba, La Habana).

Para concluir, la medición del nivel de profundidad anestésica mediante una escala clínica de 8 niveles provocó cambios significativos en los parámetros espectrales de banda ancha y de banda estrecha del EEG-Q, lo que confirma que el EEG-Q puede ser utilizado como un método objetivo de cuantificación de la profundidad de los fármacos hipnóticos, con una mayor resolución en los niveles de clasificación que los utilizados hasta el presente. De igual forma, los resultados de esta investigación demostraron que existe una interacción significativa entre el nivel de profundidad anestésica y las diferentes áreas corticales en las que se registra el EEG, lo que sugiere que los protocolos de registro de los monitores de profundidad deben ser optimizados en función de la topografía de la derivación de registro del EEG. Por último, lo obtenido en el estudio permitió seleccionar un número reducido de parámetros del EEG-Q que muestran mayor eficacia en la detección del nivel de profundidad anestésica, a partir de los cuales se han podido desarrollar e implementar diferentes métodos de clasificación que han mostrado un alto nivel de predicción al respecto, basado en el análisis cuantitativo de la señal EEG.

AGRADECIMIENTOS

Los registros EEG durante la cirugía fueron realizados en la Unidad Quirúrgica del Hospital General "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso" de la ciudad de Santiago de Cuba, con la asistencia del Técnico Alexander Pérez Fonseca y también con el apoyo del personal técnico y médico del Departamento de Anestesiología de esta institución.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Klaus B, Schneider G, Eder M, Ranft A, Kochs EF, Zieglgänsberger W, Dodt HU. Anaesthesia monitoring by recurrence quantification analysis of EEG data. PLoS One. 2010; 5(1): 8876.

2. Liu WH, Thorp TA, Graham GS, Aitkenhead AR. Incidence of awareness with recall during general anaesthesia. *Anaesthesia*. 1991; 46(6): 435-7.
3. Koskinen M. Automatic assessment of functional suppression of the central nervous system due to propofol anesthetic infusion from EEG phenomena to a quantitative index [tesis en línea]. Ciudad de Oulu: Universidad de Oulu; 2006. p. 21-6 [citado 3 Dic 2012].
4. Rampil IJ. A Primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology*. 1998; 89(4): 980-1002.
5. Sinha PK, Koshy T. Monitoring devices for measuring the depth of anesthesia: an overview. *Indian J Anesth*. 2007; 51(5): 365-75.
6. Anderson RE, Jakobsson JG. Cerebral state monitor, a new small handheld EEG monitor for determining depth of anaesthesia: a clinical comparison with the bispectral index during day-surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2006; 23(3): 208-12.
7. Jensen EW, Litvan H, Revuelta M, Rodriguez BE, Caminal P, Martinez P, et al. Cerebral state index during propofol anesthesia: a comparison with the bispectral index and the A-line ARX index. *Anesthesiology*. 2006; 105(1): 28-33.
8. Maitre PO, Buhner M, Shafer SL, Stanski DR. Estimating the rate of thiopental blood-brain equilibration using pseudo steady-state serum concentrations. *J Pharmacokinet Biopharm*. 1990; 18(3): 175-87.
9. Johansen JW, Sebel PS. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology*. 2000; 93(5): 1336-44.
10. Berkenbosch JW, Fichter CR, Tobias JD. The correlation of the bispectral index monitor with clinical sedation scores during mechanical ventilation in the pediatric intensive care unit. *Anesth Analg*. 2002; 94(3): 506-11.
11. Horn B, Pilge S, Kochs EF, Stockmanns G, Hock A, Schneider G. A combination of electroencephalogram and auditory evoked potentials separates different levels of anesthesia in volunteers. *Anesth Analg*. 2009; 108(5): 1512-21.
12. Al-Kadi MI, Reaz MB, Ali MA. Evolution of electroencephalogram signal analysis techniques during anesthesia. *Sensors (Basel)*. 2013; 13(5): 6605-35.
13. Nicolaou N, Hourris S, Alexandrou P, Georgiou J. EEG-based automatic classification of 'awake' versus 'anesthetized' state in general anesthesia using Granger causality. *PLoS One*. 2012; 7(3): 33869.
14. Sellers KK, Bennett DV, Hutt A, Frohlich F. Anesthesia differentially modulates spontaneous network dynamics by cortical area and layer. *J Neurophysiol*. 2013; 110(12): 2739-51.
15. Lee U, Ku S, Noh G, Baek S, Choi B, Mashour GA. Disruption of frontal-parietal communication by ketamine, propofol, and sevoflurane. *Anesthesiology*. 2013; 118(6): 1264-75.

16. Hayashi K, Mukai N, Sawa T. Simultaneous bicoherence analysis of occipital and frontal electroencephalograms in awake and anesthetized subjects. *Clin Neurophysiol.* 2014; 125(1): 194-201.
17. Kamei S, Morita A, Serizawa K, Mizutani T, Hirayanagi K. Quantitative EEG analysis of executive dysfunction in Parkinson disease. *J Clin Neurophysiol.* 2010; 27(3): 193–9.
18. Hayashi K, Sawa T, Matsuura M. Anesthesia depth-dependent features of electroencephalographic bicoherence spectrum during sevoflurane anesthesia. *Anesthesiology.* 2008; 108(5): 841-50.
19. Nicolaou N, Georgiou J. Neural network-based classification of anesthesia/awareness using Granger causality features. *Clin EEG Neurosci.* 2013. Jul 1.

Recibido: 18 de marzo de 2013.

Aprobado: 20 de noviembre de 2013.

Arquímedes Montoya Pedrón. Hospital General Docente “Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso”, avenida Cebreco, km 1½, reparto Pastorita, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: arqui@medired.scu.sld.cu