

MAPEO CEREBRAL DURANTE LA ADMINISTRACION DE PROPOFOL PARA LA INDUCCION DE LA ANESTESIA. REPORTE DE UN CASO

*JOSÉ DE JESÚS JARAMILLO-MAGAÑA

**LUIS IGARTUA-GARCÍA

RESUMEN

Se describen los efectos del propofol durante la inducción de la anestesia sobre la actividad eléctrica cerebral con el uso de un equipo de mapeo cerebral. Se colocaron 20 electrodos de EEG de acuerdo al sistema 10-20 internacional para realizar un análisis topográfico de la actividad del EEG durante la administración de 150 mgs de propofol (2.6 mgs/kg). Se analizaron las bandas de frecuencia correspondientes a la actividad delta, theta, alfa y beta₁. El tiempo promedio para alcanzare una alteración en la actividad del EEG mayor del 50% de la actividad basal se obtuvo a los 6 minutos de la administración del propofol. El propofol incrementó la actividad en las bandas de frecuencia delta y alfa y la disminuyó en las bandas theta y beta. El rango de distribución de la frecuencia media del EEG estuvo entre 0.5 y 3.5 Hz. Se observó un periodo de silencio-actividad (burst suppression) con una duración de 4 y 6 segundos respectivamente. La actividad alfa y beta residual durante el periodo de silencio actividad fue del 21 y 9% respectivamente. El estado anestésico inducido por propofol se acompaña de una disminución en la actividad alfa a menos de 4.0 Hz.

Palabras clave: Neuroanestesia, anestésicos, intravenosos, propofol
EEG: computarizado, cuantitativo, topográfico.

SUMMARY

The effects of anesthesia induction with propofol on electrical brain activity with the use of brain mapping equipment is presented. A topographic EEG analysis was performed in a patient scheduled to brain aneurysm clipping anesthetized with propofol. 20 electrodes were used to obtain the electrical brain activity in bands delta, theta, alpha and beta₁. Mean time to achieve a reduction in EEG activity of 50% of basal activity was 6 minutes, during which propofol 150 mg (2.6 mg/kg) was administered. Propofol increases the activity in the frequency bands 0.0 - 3.5 Hz and 8.5 - 11.5 Hz and decreased activity in the frequency bands 4 - 7.5 Hz and 12 - 15 Hz. A period of burst-suppression was observed with a duration of 4 and 6 seconds respectively. The residual alpha and beta activity during this period was 21 and 9% respectively. This results suggests that the anesthetic state induced by propofol is accompanied by a shift in alpha activity to below 4.0 Hz.

Key words: Neuroanesthesia. Anesthetics, intravenous, propofol
EEG: computerized, quantitative, topographic.

*Médico adscrito al Departamento de Neuroanestesiología. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

**Jefe del Departamento de Neuroanestesiología. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Facultad de Psicología, Departamento de Psicofisiología, Universidad Nacional Autónoma de México.

Trabajo elaborado en: Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Departamento de Neuroanestesiología Insurgentes Sur 3877 Col. La Fama. Tlalpan 14269, México, D.F

Correspondencia: José de Jesús Jaramillo-Magaña

El propofol es un nuevo agente anestésico intravenoso, que se ha comparado con tiopental y anestésicos inhalados, como una alternativa adecuada para la inducción y mantenimiento de la anestesia respectivamente.¹⁻³ Se han realizado pocos estudios acerca de su mecanismo de acción. Dos reportes recientes han encontrado que la administración de propofol incrementa la duración de la depresión en la excitabilidad neuronal, observada en las células granulosas del giro dentado después de la estimulación de la vía perforante del hipocampo de la rata,⁴ mientras que el otro describe los efectos del propofol sobre los canales iónicos de cloro, asociados con receptores GABAa.⁵ Por otro lado, se ha reportado que el propofol produce un patrón de supresión electroencefalográfica similar al producido por barbitúricos,⁶ así como propiedades anticonvulsivas también similares al tiopental.⁷ En el presente reporte, presentamos los efectos del propofol como inductor anestésico sobre la actividad electroencefalográfica en un paciente sometido a clipaje de un aneurisma intracraneal.

CASO CLINICO

Una paciente femenina de 34 años de edad de 57 kg de peso con diagnóstico de aneurisma de la arteria comunicante anterior (ACoA) fue programada para clipaje de aneurisma. La paciente se encontraba en el día 7 de ruptura del aneurisma, en Grado I de la clasificación de Hunt y Hess. Se presentó con hemorragia subaracnoidea espontánea, sin antecedentes clínicos de importancia y con signos vitales dentro de la normalidad. Los exámenes de laboratorio y gabinete sólo evidenciaron un incremento en la transaminasa glutámica oxalacética (300 US), sin repercusión clínica.

TECNICA ANESTESICA

La paciente no fue premedicada ni se encontraba bajo efectos de depresores del sistema nervioso. La anestesia se indujo con propofol 1.5 mg/kg, administrados durante 40 segundos en una infusión intravenosa rápida, a través del catéter de Presión Venosa Central (PVC). Durante un periodo de 15 minutos no se administró otro fármaco, para evitar interacciones farmacológicas que modificaran o enmascararan el efecto del propofol sobre la actividad electroencefalográfica. La paciente fue ventilada manualmente con mascarilla con O₂ al 100% hasta la laringoscopia e intubación que ocurrieron a los 15:34 minutos de la administración del propofol. Se administró un bolo adicional de propofol por un aumento en la frecuencia cardíaca y la tensión arterial sistólica, que coincidió con la presencia de movimientos involuntarios y la evidencia electroencefalográfica de anestesia superficial. Después de los 15 minutos del inicio del registro electroencefalográfico (17 minutos), se procedió a administrar lidocaína (1.0 mg/kg), pancuronio (0.3 mg/kg), y succinilcolina (1.0

mg/kg), se intubó a la paciente y la técnica anestésica continuó de la manera habitual (isoflurano Fi < = 1.0% + fentanyl 1.5 - 2.5 µg/kg/h) en O₂ - aire (FiO₂ = 0.4). Previo a la administración de propofol y a los 7 minutos de la inducción, se tomó una muestra de sangre arterial para determinación de gases arteriales y pH. La ventilación se ajustó durante los 15 minutos iniciales para mantener un CO₂ al final de la espiración (CO₂FE) igual a la PaCO₂ basal de la paciente.

ANALISIS DEL EEG

Se colocaron 20 electrodos de oro, de acuerdo al sistema 10-20 internacional, los cuales se fijaron a la piel con colodion. Se utilizó un montaje unipolar que abarcó las regiones frontal, parietal, temporal y occipital derecha e izquierda. El electrodo indiferente se colocó en el frontal equidistante a ambos lados de la línea curva; los electrodos de referencia se colocaron en A₁ y A₂. La impedancia de todos los electrodos fue menor de 2000 Ω, con una sensibilidad de 10 µV mm. Los filtros pasa bajo y pasa alto se colocaron a 0.5 - 15.0 Hz respectivamente. Las bandas de frecuencia analizadas fueron: δ: 0 - 3.5 Hz; θ: 4.0 - 7.5 Hz; α: 8.0 - 11.5 Hz y β₁: 12 - 15 Hz. Todos los electrodos se colocaron en la sala de operaciones antes de la inducción anestésica. Los electrodos se conectaron a un EEG computarizado (Brain Atlas, Biologic, IncTM), que convierte la señal analógica a digital y la procesa mediante la transformada rápida de Fourier para una muestra de 128 puntos por segundo, cada 2 segundos de registro. La señal del EEG se presenta en pantalla como la señal analógica y la transformada de Fourier para cada una de las 4 bandas de frecuencia analizadas (on-line) con un retraso de 2 segundos. Los cambios electroencefalográficos se definen como cualquier cambio en la presencia o incremento de la actividad theta o delta, supresión de la actividad alfa y beta mayor del 50%⁸ sobre el EEG analógico y se compararon con la señal digitalizada. Se colectó un registro basal de 3 minutos, previos a la inducción anestésica y durante los primeros 15 minutos después de la administración del propofol. Todos los datos se grabaron en disco (disco duro) para su análisis posterior (off-line). La representación en pantalla del EEG procesado fue regrabada en disco blando (floppy disk) mediante un programa de captura de pantallas (Screen Capture Utility^C). Word Perfect Corp. 1987 - 1988, Release 1.03) para su edición posterior. Los datos electroencefalográficos fueron convertidos a formato ASCII y grabados en disco blando para su análisis estadístico. Los datos ASCII fueron revisados mediante un programa de análisis de señales y presentados en formato diferente (DADiSPTM ver 1.04A ^C 1987). El programa de análisis estadístico utilizado para el análisis de las variables fue el STATATM (2.05 ^C 1984 - 1990. Computing Resource Center. Los Angeles CA. USA), con los datos obtenidos de los archivos ASCII y

DADISP. Las figuras presentadas fueron tomadas directamente del monitor de la computadora (formato VGA), por lo que su reproducción a papel puede no ser 100% representativa.

RESULTADOS

Durante los tres primeros minutos de registro del EEG (Basal), la paciente no presentó signos de excitación, se encontraba tranquila, bien orientada, con frecuencia cardíaca de 80 (l/min) TA 110/70 y PaCO₂ de 30 mm Hg. La actividad electroencefalográfica se caracterizó por una actividad de fondo de ritmo alfa con promedio de 15 μ V (espectro de poder), entremezcladas con ritmo beta entre 10 y 15 μ V. En las zonas centrales (Pz, Cz y P4) se registró actividad de baja frecuencia y alto voltaje (20 μ V), características del estado de reposo (fig. 1). Inmediatamente antes de la inducción, permaneció la misma actividad de fondo. La inducción anestésica se inició con un bolo de propofol hasta que el reflejo palpebral quedó abolido (110 mg), lo cual sucedió un minuto después de la administración del propofol (fig. 2), en donde se apreció un aumento en el patrón de actividad delta (30 μ V), de predominio frontoparietal izquierdo, con reducción de más del 50% de la actividad alfa y del 75% de la actividad beta. Después de una dosis más de propofol (40 mg), la actividad electroencefalográfica evolucionó a un patrón de actividad-supresión. El patrón de supresión de la actividad electroencefalográfica tuvo una duración de 3 - 6 segundos, seguido por un periodo de actividad de 6 - 12 segundos (figs. 3 y 4), que se mantuvo sin cambios

hasta después de la intubación. La figura 5, es una representación de la actividad del EEG en formato de EEG compactado (CSA), que compara los estados de silencio-actividad producidos por la administración de propofol para las cuatro bandas de frecuencia analizadas y para cada una de las áreas donde se encontraban los electrodos. La fig. 6, muestra el promedio de actividad eléctrica para los 20 electrodos durante la fase de silencio-actividad a la misma amplificación y para las cuatro bandas de frecuencia, donde se observa un fuerte patrón de predominio de actividad lenta de alto voltaje durante la activación del EEG, después de un periodo de supresión.

El tiempo promedio para alcanzar el grado de alteración en el EEG fue de 6 minutos, tiempo durante el cual se administraron 150 mg de propofol (2.6 mg/kg). El propofol incrementó la actividad en las bandas de frecuencia de 0.5 - 3.5 Hz y 8.0 - 11.5 Hz y las disminuyó en las bandas de 4.0 - 7.5 Hz y de 12.0 - 15.0 Hz. El rango de distribución de la frecuencia media del EEG estuvo entre 0.5 - 3.5 Hz. La actividad alfa y beta residual durante el periodo de silencio-actividad (burst suppression) fue del 21 y 9% respectivamente.

DISCUSION

Los hallazgos del presente reporte sugieren que el estado anestésico inducido por el propofol se acompaña de una desviación de la actividad alfa a la banda delta (menos de 4.0 Hz), a una dosis de 150 mgs y en un tiempo de 6 minutos. Estos hallazgos son similares a los reportados por Schwilden y cols.⁹, en un estudio realizado en voluntarios anestesiados con propofol, en

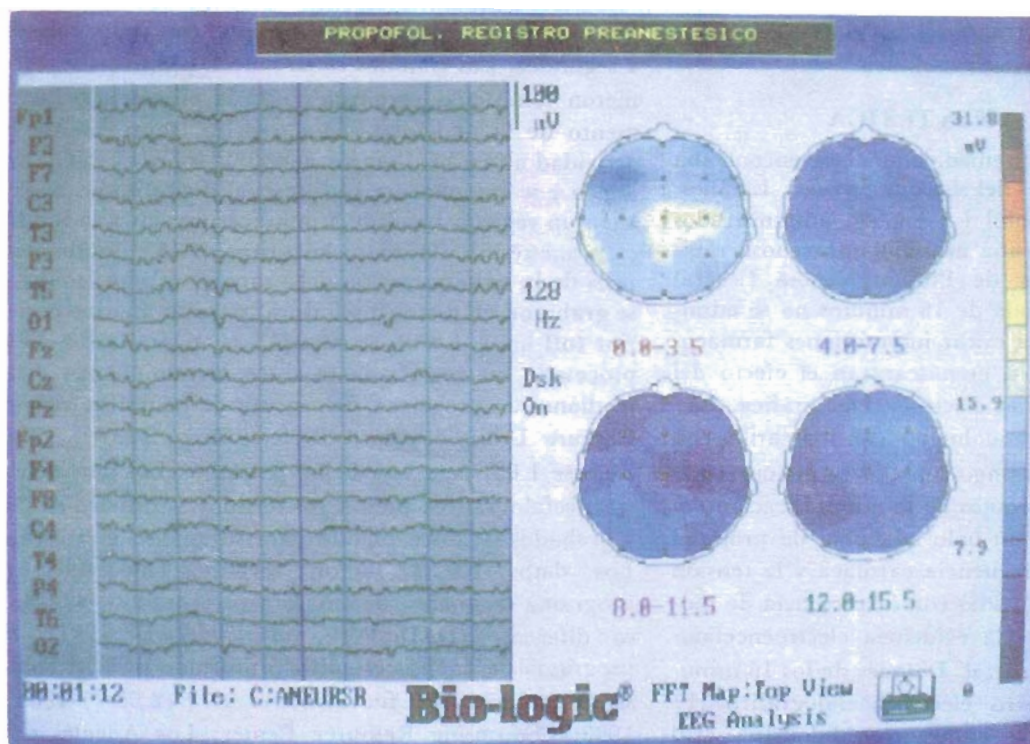


Figura 1. Actividad electroencefalográfica de la paciente antes de la inducción anestésica. Se presentan dos segundos de EEG analógico y su correspondiente mapeo topográfico para cada una de las cuatro bandas de frecuencia analizadas. La barra de colores representa el espectro de potencia en microvoltios. El patrón de actividad se encuentra con brotes de actividad lenta de alto voltaje en regiones centrales y parietal derecha. La actividad de fondo corresponde al estado de reposo.

Figura 2. Actividad electroencefalográfica producida por la administración de 100 mgs de propofol. Obsérvese el incremento en la actividad lenta de alto voltaje en la banda de 0.0 - 3.5 Hz, así como la presencia de actividad de fondo para la banda alfa y beta, mayor en áreas centrales y parietal izquierda.

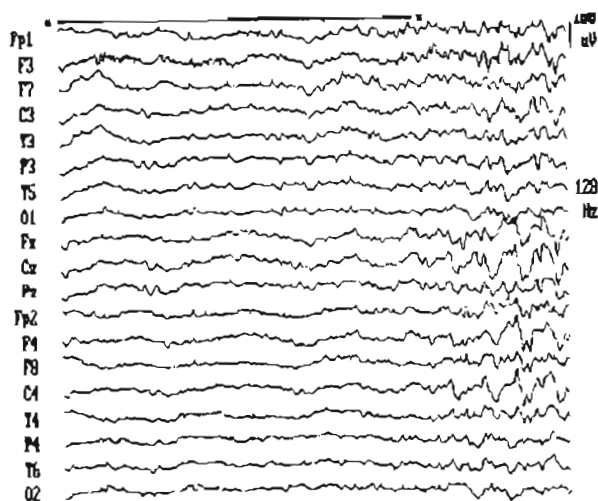
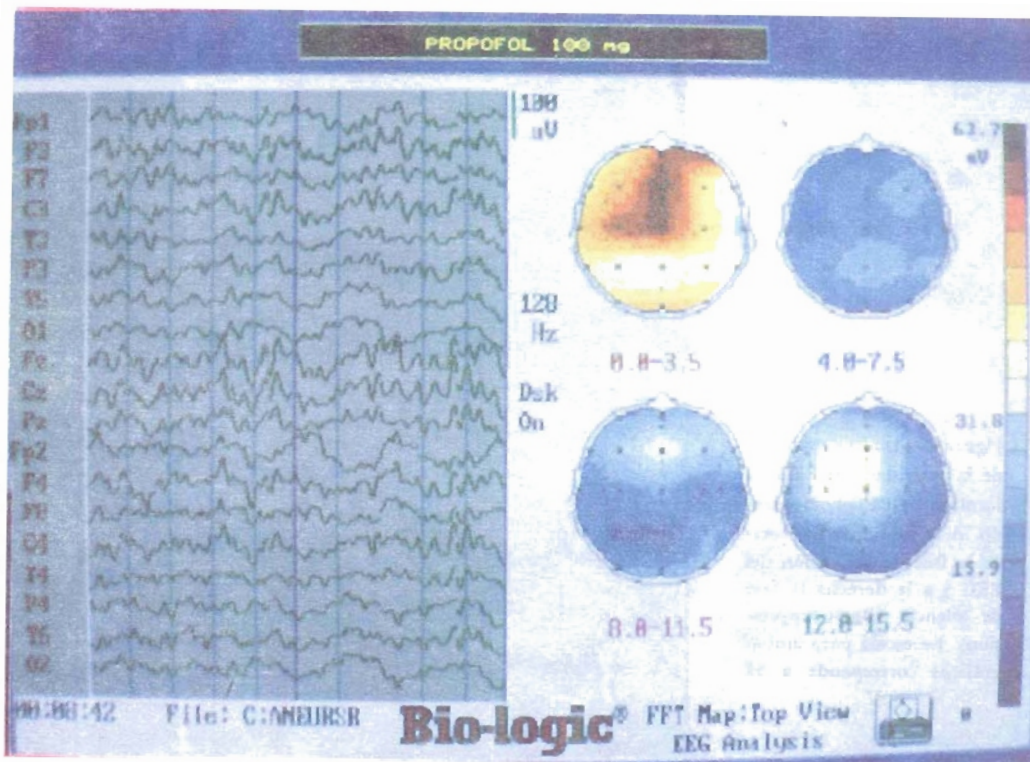


Figura 3. EEG analógico que representa un estado de silencio (marcado por los asteriscos) y actividad del EEG, el cual se obtuvo con la administración de 150 mgs de propofol. La figura corresponde a un tiempo de 4 segundos. La fase de silencio tuvo una duración de tres segundos. Puede observarse el inicio de la reactivación del EEG.

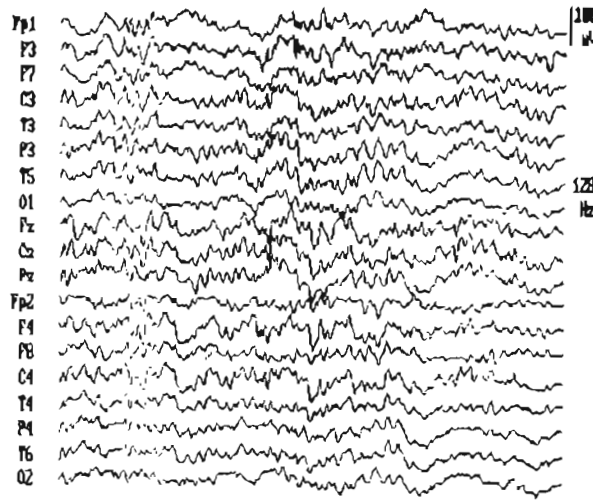


Figura 4. EEG que corresponde a la continuación de la figura 3. La fase de reactivación de la actividad del EEG tiene una duración de ca. 6 segundos.

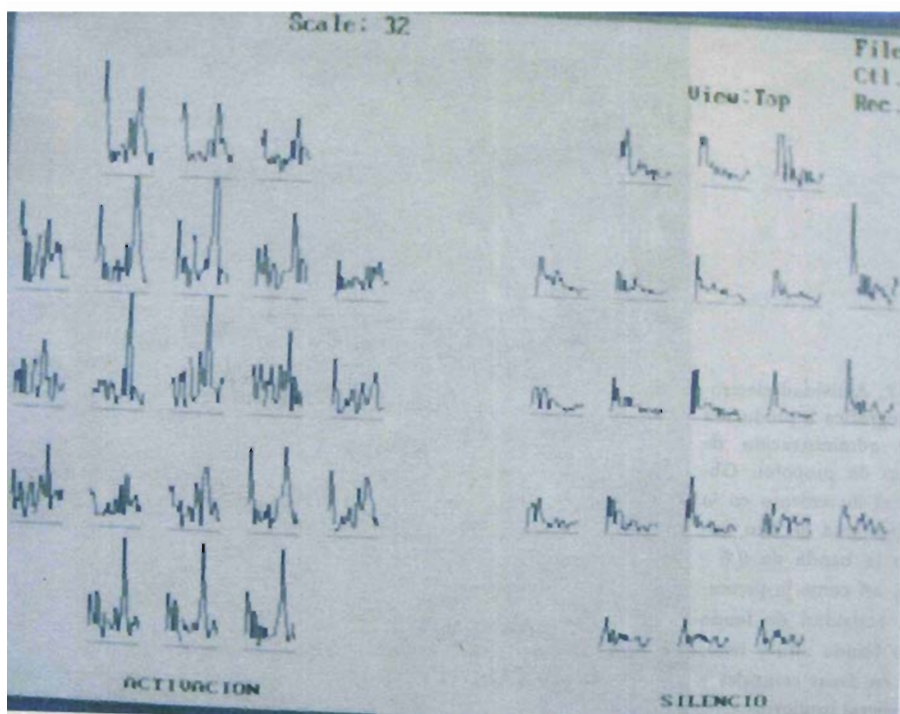
quienes la dosis promedio requerida para alcanzar un cambio significativo en el EEG fue de 256 ± 91 mg en un tiempo de 10.4 ± 4.6 minutos. Los hallazgos de este grupo también son consistentes en que el estado anestésico inducido por propofol se acompaña de una desviación en la actividad alfa, mientras que los efectos residuales del propofol, que podrían incluir estados de sedación ligera, se caracterizan por activación de la actividad beta.⁹

Aunque la dosis de propofol utilizada en esta paciente, puede considerarse una dosis alta (2.6 mg/kg), no se

asoció a ningún otro fármaco que potenciara su efecto, ni la paciente se encontraba premedicada. Por lo que es probable que la dosis administrada sea la adecuada. En un trabajo previo,¹⁰ la dosis requerida por un grupo de pacientes premedicados con fentanyl para la inducción de la anestesia con propofol en pacientes neuroquirúrgicos fue de 1.8 ± 0.1 mg, muy similar a lo reportado por otros investigadores.⁵

Aunque los resultados del presente trabajo sólo describen el efecto del propofol sobre la inducción de la anestesia en una paciente y no pueden ser utilizados adecuadamente para evaluar el comportamiento farmacodinámico de la droga (además de que carecemos por

Figura 5. Análisis espectral de la actividad del EEG en formato de EEG compactado. A la izquierda se observa la fase de activación del EEG y a la derecha la fase de silencio (Burst-suppression). La escala para ambas gráficas corresponde a 32 μV .



ahora de la metodología para determinar concentraciones plasmáticas de propofol), la relación entre la concentración C y la disminución en la frecuencia media del EEG E , puede ser evaluada mediante la siguiente fórmula:

$$E = E_0 - E_{\max} \frac{C^{\gamma}}{C^{\gamma} + C_0^{\gamma}}$$

donde E_0 representa el promedio basal del EEG, $E_0 - E_{\max}$ su disminución máxima, C_0 la concentración del fármaco a la mitad del efecto máximo y γ los pasos entre las relaciones concentración-efecto.

Los hallazgos de este trabajo pueden extrapolarse si se conocen las concentraciones de la droga en los diferentes tiempos o los diferentes cambios en el EEG, para de esta forma conocer de manera teórica, el comportamiento farmacodinámico y farmacocinético del propofol durante la inducción de la anestesia.

El análisis cuantitativo del EEG involucra una variedad de técnicas entre las que se incluyen: análisis de frecuencias (análisis espectral), mapeo topográfico, análisis espectral compactado, mapeo de significancia de probabilidades, análisis de coherencia, neurometría, etc.,^{11, 12} los cuales se han visto facilitados por el empleo de las computadoras en el análisis de la señal electroencefalográfica. El equipo utilizado en el presente trabajo se basa en una PC compatible, con procesador 80386 a 25 MHz, coprocesador matemático 80287, 4MB de memo-

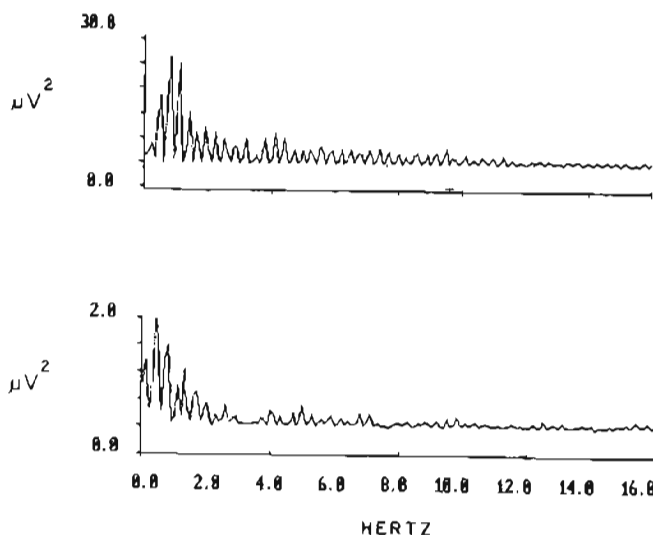


Figura 6. Análisis de la señal de los 20 electrodos y para las cuatro bandas analizadas para la fase de silencio-actividad producida por el propofol. Compárese la escala en μV de ambas señales. La gráfica fue producida realizando un promedio de la actividad de cada uno de los electrodos contra su referencia. Este promedio se realizó con los datos ASCII del patrón electroencefalográfico de la figura 5.

ria RAM y disco duro de 80 MB y un disco virtual de 540 Kb, que presenta los datos en un monitor a color en formato VGA (video graphics adapter) a una resolución de 640×480 pixeles, equipado con un poderoso software que puede presentar mapeo cerebral topográfico, EEG analógico y espectro de potencia en formato de EEG compactado (CSA).

El mapeo topográfico típico, consiste en un círculo u ovalo que representa la cabeza, con una barra de colores codificada para un grupo de datos del EEG. El mapeo topográfico típico comienza con la medición de la actividad de 12-32 electrodos sobre la piel del cráneo. El 99% de estos círculos u ovalos sin embargo, no representa el sitio concreto del electrodo. La actividad de cada electrodo necesita ser interpolada entre valores de datos reales (sitio del electrodo) y el código de color,¹¹ que debe de interpretarse de acuerdo al electrodo de referencia, a la elección de la longitud en segundos de una época de análisis, la presencia de artefactos, filtros y la calibración.

El EEG ideal no debe de tener actividad muscular. Esta actividad muscular (artefacto) puede omitirse del análisis cuantitativo y mapeo topográfico por un sistema de rechazo de artefactos. Ya que la actividad muscular empieza a aparecer a los 20 Hz y alcanza un máximo entre 50 y 100 Hz, el mapeo topográfico entre 0 y 15.5 Hz mostrará influencia mínima de artefactos musculares.¹⁵ Así pues, la reducción en la actividad alfa encontrada en el presente análisis no parece ser un artefacto sino un reflejo de la actividad neurofisiológica de la atención.

No hay consenso actual de cuántos segundos de EEG

deben de analizarse en orden de obtener un segmento representativo de la actividad eléctrica cerebral. La elección de una muestra cada 2 a 4 segundos no identificará cambios pasajeros, pero muestras mayores pueden producir "alisamiento" de la señal y evitar la identificación de alteraciones patológicas.^{12, 14}

El análisis de Fourier permite la cuantificación y mapeo de los aspectos del EEG de fondo, espacial, espectral y temporal de manera rigurosa y cuantificada.¹⁵ Sin embargo, debe de interpretarse cautelosamente, ya que pequeñas diferencias de menos de 1 μ V pueden ocasionar cambios dramáticos en el patrón de color que pueden no tener significado clínico.¹⁴

Aunque los hallazgos electroencefalográficos del presente trabajo no aportan nuevas ideas respecto al mecanismo de acción anestésica del propofol, sí demuestra que el estado anestésico producido por propofol se acompaña de una desviación de la actividad alfa a la banda delta (menos de 4.0 Hz), así como por la presencia de un fenómeno de supresión de la actividad cerebral, similar a la producida por tiopental.⁶ Si este efecto en la actividad eléctrica cerebral —similar al tiopental—, le confiere propiedades benéficas sobre la isquemia cerebral focal— regional, es un efecto que debe ser investigado.

Agradecimientos:

Los autores desean agradecer al Ing. Otilio Castañeda y al Fis. Roberto Toca Lazcano (Distribuidor de Laboratorios y Hospitales, S.A. de C.V.), representantes de Biologic, Inc. en México, por habernos facilitado el equipo Brain Atlas (TM) (C), con el que se elaboró este trabajo.

REFERENCIAS

1. LANGLEY MS, REEL RC.: *Propofol. A review of its pharmacodynamics and pharmacokinetic properties and uses as an intravenous anesthetic*. Drugs 1988; 35:334-372.
2. SEBEL PS, LOWDON JD.: *Propofol: a new intravenous anesthetic*. Anesthesiology 1989; 71:260-277.
3. SCHEEPSTRA GL, BOOIJ LHD, RUTTEN CLG, COENEN LGS.: *Propofol for induction and maintenance of anaesthesia: comparison between younger and older patients*. Br J Anaesth 1989; 62:54-60.
4. ALBERTSON TE, TSENG C-C, JOY RM.: *Propofol modification of evoked hippocampal dentate inhibition in urethane-anesthetized rats*. Anesthesiology 1991; 75:82-90.
5. CONCAS A, SANTORO G, SERRA M, SANNA E, BIGGIO G.: *Neurochemical action of the general anaesthetic propofol on the chloride ion channel coupled with GABA_A receptor*. Brain Res 1991; 542: 225-232.
6. KAY B, STEPHENSON DK.: *Dose response relationship for Di-isopropofol (ICI 35868, Diprivan), comparison with methoexitone*. Anesthesia 1981; 36:363-367.
7. LOWSON S, GENT JP, GOODCHILD CS.: *Anticonvulsant properties of propofol and thiopentone: comparison using two tests in laboratory mice*. Br J Anaesth 1990; 64:110-112.
8. BLUME WT, FERGUSON GC, McNEIL DK.: *Significance of EEG changes at carotid endarterectomy*. Stroke 1986; 17:891-897.
9. 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.
10. JARAMILLO-MAGAÑA JJ, LEAL-ZAPATA GF, IGARTUA-GARCÍA L.: *Cambios en lípidos séricos, colesterol y triglicéridos secundarios a infusión de propofol para inducción y mantenimiento de la anestesia en procedimientos neuroquirúrgicos. Reporte preliminar*. Rev Mex Anest 1991; 14:3-7.
11. NUWER MR.: *Quantitative EEG: I: Techniques and problems of frequency analysis and topographic mapping*. J Clin Neurophysiol 1988; 51:1-43.
12. JARAMILLO-MAGAÑA JJ, IGARTUA-GARCÍA L, SÁNCHEZ SANDOVAL L.: *Aplicación de la computadora al análisis de señales del sistema nervioso central. I. Electroencefalograma Compactado: desarrollo de un algoritmo*. Rev Mex Anest 1988; 11:167-174.
13. LEE S, BUSCHSBAUM MJ.: *Topographic mapping of EEG artifacts*. Clinical Electroencephalog 1987; 18:61-67.
14. RODIN EA.: *Some problems in the clinical use of topographic EEG analysis*. Clinical Electroencephalog 1991; 22:23-29.
15. DUFFY FH.: *Letter on brain mapping*. Clinical Electroencephalog 1990; 21:VII-VIII.