

Análisis biespectral (BSA) del electroencefalograma en pacientes neuroquirúrgicos bajo TCI con propofol y fentanyl

Dr. José de Jesús Jaramillo-Magaña*

* Departamento de Neuroanestesiología
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Solicitud de sobretiros:

José J. Jaramillo-Magaña
Av. Insurgentes Sur 3877.
Col. La Fama, Tlalpan 14269
México D.F.
5606 3822, ext. 1050
jaramillo@neuroanestesiologia.mx

Recibido para publicación: 15-03-11.

Aceptado para publicación: 16-06-11.

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

RESUMEN

Debido a sus efectos sobre el metabolismo cerebral, el flujo sanguíneo cerebral y en general sobre la dinámica intracraneal, algunos expertos consideran que la anestesia intravenosa es la técnica de elección para procedimientos neuroquirúrgicos. No se ha informado acerca de la utilidad del BIS en el paciente neuroquirúrgico ni se conoce cuál es el comportamiento del EEG durante anestesia intravenosa durante su administración por infusión controlada a objetivo (TCI), ni su correlación con el BIS y las características que debe llenar la infusión para proporcionar anestesia en el paciente neuroquirúrgico con esta técnica. Este trabajo describe los efectos del propofol sobre el análisis biespectral, el biespectro, la bicoherencia y los parámetros derivados de este análisis del EEG. **Material y métodos:** Se estudiaron 37 pacientes de ambos sexos, programados electivamente para procedimientos neuroquirúrgicos. Se utilizó el modelo de Schnider y el de Scott, para administrar TCI con propofol y fentanyl respectivamente. El análisis del biespectro, se determinó con los datos del EEG provenientes del BIS y de acuerdo con los algoritmos para estimar el número de épocas adecuadas. Todos los parámetros fueron obtenidos en línea y procesados fuera de línea. **Resultados:** La C_{ePROP} y C_{eFENT} necesaria para producir anestesia quirúrgica fue de 3.5 ± 0.7 ($\mu\text{g/mL}$) y de 2.5 ± 0.13 (ng/mL) respectivamente. El tiempo para despertar fue de 10.2 ± 1.3 minutos, cuando los pacientes alcanzaron una C_{ePROP} de 1.5 ± 0.9 ($\mu\text{g/mL}$). El espectro de poder (PS), se correlacionó directamente con el estado de despierto y dormido y durante la emergencia de la anestesia. Los picos de frecuencia observados con el PS se corresponden con lo descrito en la literatura para ambos estados de conciencia. La bicoherencia y el triple producto se correlacionaron directamente con el estado de hipnosis y la tasa β se modificó con estados de anestesia superficial o durante el estímulo nociceptivo. **Conclusiones:** La C_{ePROP} necesaria para mantener anestesia neuroquirúrgica fue mucho menor que la informada en otras series. La RBR puede ser un parámetro adecuado para determinar el grado de analgesia y titular sobre este parámetro la administración del opioide. El biespectro y el triple producto son mejores indicadores que el BIS para titular la respuesta del hipnótico.

Palabras clave: Análisis biespectral, infusión controlada a objetivo, electroencefalograma, propofol, fentanyl.

SUMMARY

Due to their effects on brain metabolism, intracranial pressure, cerebral blood flow and in general on intracranial dynamics, some experts consider that intravenous anesthesia is the technique of choice for neurosurgical procedures.

*It is not informed about the usefulness of the BIS in the neurosurgical patient nor is known which is the comportment of EEG with intravenous anesthesia administration by target-controlled infusion (TCI), and its correlation with the BIS and the characteristics which should fill the infusion to provide anesthesia in the neurosurgical patient with this technique. This paper describes the effects of propofol on bispectral analysis (BSA), bispectrum, bicoherence and other parameters derived from the analysis of the EEG. **Material and methods:** 37 patients electively scheduled for neurosurgical procedures were studied. TCI anesthesia was administered using the Schnider and Scott models for propofol and fentanyl respectively. Bispectral analysis (BSA) was determined with the raw EEG data and processed according the adequate algorithms. All parameters were obtained on line and processed offline. **Results:** C_{ePROP} and C_{eFENT} required to provide neurosurgical anesthesia were 3.5 ± 0.7 ($\mu\text{g/mL}$) and 2.5 ± 0.13 (ng/mL) respectively. Power Spectrum (PS) analysis was directly correlated with awake and hypnotic stages, as well as with anesthesia emergence. PS frequency peaks were similar to those described in literature for awake and hypnotic stages. Bicoherence and Triple Product were directly associated with hypnotic stages and were more sensitive to BIS to describe the hypnotic stage. Beta rate (RBR) was more sensitive to show EEG activation during nociceptive stimulation and insufficient hypnosis. **Conclusions:** C_{ePROP} required to provide neurosurgical anesthesia was different to reported from another series. Bicoherence and Triple Product are better indicators of hypnotic stage than BIS and RBR is a parameter than can be used to adjust the opiod infusion.*

Key words: Bispectral analysis, target-controlled infusion, electroencephalogram, propofol, fentanyl.

Comparados con los anestésicos volátiles, los anestésicos intravenosos poseen características ideales para neuroanestesia. Al igual que los anestésicos inhalados, los anestésicos intravenosos también pueden disminuir la presión de perfusión cerebral (PPC), pero se ha demostrado que preservan el flujo sanguíneo cerebral (FSC), la vasoconstricción cerebral, reducen la presión intracraneal (PIC) y la tasa de consumo metabólico cerebral de oxígeno (CMRO_2)⁽¹⁾. Estudios recientes han demostrado que muchos anestésicos intravenosos atenúan o modulan la cascada inflamatoria sistémica y proporcionan protección neuronal ante la isquemia y la apoptosis^(2,3). Un estudio reciente sugiere que los pacientes anestesiados con anestesia intravenosa tienen mejor desenlace neurológico cuando se comparan con anestesia inhalatoria⁽⁴⁾. Como resultado de estos efectos positivos algunos expertos consideran que la anestesia intravenosa total es la anestesia de elección para procedimientos neuroquirúrgicos. Sin embargo, no existe actualmente un estudio clínico, prospectivo aleatorizado comparativo entre los anestésicos inhalados *versus* los intravenosos que confirmen esta suposición.

Los barbitúricos (tiopental) y el propofol, disminuyen el FSC y la CMRO_2 , y no alteran la autorregulación ni la respuesta al CO_2 o el acoplamiento entre el flujo y metabolismo aun a dosis altas. La máxima disminución en el FSC/ CMRO_2 aparece con dosis que son suficientes para producir silencio electroencefalográfico o isoelectricidad o supresión-actividad (*burst-suppression*) electroencefalográfica. Estos efectos pueden explicarse por disminución de la actividad metabólica y

por una disminución en el acoplamiento del FSC, así como por sus efectos de vasoconstricción cerebral⁽⁵⁾. Los barbitúricos disminuyen el volumen sanguíneo cerebral (VSC) cuando se comparan con los anestésicos inhalados⁽⁶⁾. El propofol disminuye el FSC y la CMRO_2 independientemente de sus efectos sistémicos sobre la presión arterial media y puede producir isoelectricidad dosis-dependiente e igualmente que los barbitúricos puede disminuir el VSC^(5,6).

Se ha sugerido que el propofol puede tener actividad proconvulsiva especialmente durante la emergencia de la anestesia. Sin embargo, su verdadera incidencia se desconoce⁽⁷⁾. Teóricamente el propofol es un potente anticonvulsivo ya que tiene propiedades GABAérgicas y bloquea persistentemente las corrientes de calcio y potasio⁽⁸⁾. Un estudio publicado en 2005⁽⁹⁾ analizó 172,592 procedimientos anestésicos en los que se detectaron 16 casos de actividad proconvulsiva atribuida de manera probable a los anestésicos. En 15 casos la causa se atribuyó a errores en la administración de anestésicos locales, supresión de los fármacos anticonvulsivos, hipercapnia o isquemia, el caso restante se atribuyó al uso de propofol. Una incidencia de 0.00000579, por lo que puede concluirse que no tiene efectos proconvulsivos o si los tiene, son extremadamente raros.

Se han utilizado diferentes parámetros para monitorizar el efecto de los anestésicos intravenosos, como la frecuencia media del EEG⁽¹⁰⁾ o potenciales evocados auditivos de latencia media⁽¹¹⁾. Recientemente, el índice bispectral (BIS), una técnica de análisis cuantitativo del EEG ha demostrado

ser de utilidad para medir el efecto de los fármacos durante anestesia y se ha aplicado eficientemente en sistemas de asa cerrada de administración de anestésicos. El BIS es un índice sensitivo que refleja el componente hipnótico de la anestesia y se ha recomendado un valor entre 40 – 65 para anestesia general⁽¹²⁾. El BIS integra parámetros del EEG en una sola variable. Brevemente el EEG se digitaliza y se procesa para detectar y remover artefactos. Esta señal es entonces procesada mediante análisis de Fourier, la cual computa la relación β relativa (BetaRatio) y computa el biespectro del cual se derivan la sincronía relativa de las ondas rápidas y lentas ($\text{Synch-FastSlow} = \log(B_{0.5-47.0\text{Hz}}/B_{40.0-47.0\text{Hz}})$). Estos parámetros al combinarse resultan en una escala que va del 0 (silencio completo del EEG) a 100 (EEG en estado de despierto). Sin embargo, estos parámetros (BetaRatio y Synch-FastSlow) y el poder espectral, no son exhibidos por la máquina de BIS y no existe forma de saber cómo cambian durante la anestesia^(13,14).

La bicoherencia, la parte normalizada del biespectro es un indicador del acoplamiento de fase. Brevemente, cuando dos componentes de onda con frecuencia f_1 y f_2 se obtienen de un generador neural, se produce una frecuencias de salida $f_1 + f_2$. Si los ángulos de fase de los componentes originales son inherentes a la señal generada, se dice que éstos entran en «acoplamiento de fase». Sin embargo, el BIS usa el biespectro en lugar de la bicoherencia para determinar este acoplamiento de fase y evaluar la profundidad del estado hipnótico de la anestesia⁽¹⁵⁾.

Se han investigado los cambios en la bicoherencia en presencia de sevoflurano e isoflurano⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ mediante el análisis del biespectro (Bispectral Analysis: BSA), un procedimiento que despliega el poder espectral (Power Spectrum: PS), la bicoherencia, la BetaRatio y el Synch-FastSlow⁽¹⁷⁾. No se conoce, sin embargo, si los cambios en la bicoherencia también ocurren con otros anestésicos. En este trabajo, se evaluaron los cambios en la bicoherencia y el PS durante anestesia intravenosa (TCI propofol + fentanyl) en pacientes neuroquirúrgicos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 37 pacientes programados para procedimientos neuroquirúrgicos electivos (ASA 1-3), con edades comprendidas en un rango de 25 – 55 años de edad, y con un índice de masa corporal dentro del rango normal. Todos los pacientes firmaron su consentimiento bajo información, aunque dadas las características del estudio, no se requirió proporcionar datos específicos sobre la naturaleza del mismo. Todos los pacientes se mantuvieron en ayuno desde las 22:00 h de la noche previa al procedimiento y se instaló un catéter periférico (No. 20) para la administración de solución salina (NaCl 0.9%) a 50 mL/hora. A su llegada a sala de cirugía y después de la monitorización convencional (EKG (D_{II} y V_5), SpO_2 ,

presión arterial no invasiva (PANI) y la colocación de los electrodos del índice biespectral (BIS), se administró una dosis de 0.05 mg/kg de midazolam (máximo 4.0 mg), y una infusión de fentanyl para mantener una concentración en el sitio efector de 2.0 ng/mL, siguiendo el modelo de Scott⁽¹⁸⁾ (TCI 2.0 ng/mL). Tres minutos después de la administración del fentanyl, se inició la infusión de propofol para mantener una concentración en el sitio efector de 3.5 – 4 $\mu\text{g/mL}$, de acuerdo al modelo de Schnider⁽¹⁹⁾ (TCI 3.5 – 4 $\mu\text{g/mL}$). Después de la pérdida de la conciencia se administró una dosis de 0.8 mg/kg de rocuronio para permitir la intubación orotraqueal. Después de la intubación, se inició ventilación mecánica para mantener una PaCO_2 entre 30 – 35 mmHg (ETCO_2 : 28 – 33), y se instaló un catéter subclavio derecho y una línea arterial. El TCI de propofol se ajustó para mantener un BIS entre 45 – 65 y el TCI de fentanyl se ajustó para mantener la frecuencia cardíaca y presión arterial en 10% aproximadamente de los valores basales. Los líquidos administrados se ajustaron para mantener una PVC entre 6 – 8 mmHg (Solución salina 0.9%, 5 mL/kg/hora más las pérdidas hemáticas y la diuresis). No se administraron diuréticos en ningún caso, ni soluciones hipotónicas (Hartmann). El electrodo del BIS fue colocado de manera convencional sin que interfiriera con el sitio quirúrgico, ya fuera durante la asepsia o durante el procedimiento y la posición del paciente fue la determinada por el equipo neuroquirúrgico. La monitorización completa de los pacientes durante el estudio incluyó: EKG (D_{II} y V_5), SpO_2 , PANI, ETCO_2 , PVC, presión arterial invasiva (PA), temperatura esofágica, BIS y BSA.

Sistema TCI

El sistema de infusión controlada a objetivo (TCI) consistió de una bomba de infusión Graseby 3500 (Smiths Medical International, Watford, United Kingdom), en modo normal, controlada por el software Rugloop^(20,21) (versión 3.28), conectada a una computadora (Windows XP) a través del puerto serial RS232 y un convertidor USB-SERIAL (PL-2303 <http://www.prolific.com.tw>). El modelo utilizado para la administración de Propofol se basó en el modelo de Schnider⁽¹⁹⁾ en el sitio efector (C_{ePROP}) el cual integra la edad y la masa magra corporal como covariables. El modelo utilizado para la administración de fentanyl fue el descrito por Scott⁽¹⁸⁾ (C_{eFENT}). En todos los pacientes se estandarizó la inducción y mantenimiento de la anestesia para mantener un BIS entre 45 – 65. En un estudio piloto (no publicado), se determinó que los pacientes neuroquirúrgicos premedicados con midazolam (0.05 mg/kg, máximo 4 mg), tres minutos antes de la inducción, perdieron la conciencia entre 3.5 – 4.0 $\mu\text{g/mL}$ de propofol (C_{ePROP}), por lo que éste fue el objetivo mantenido durante todo el procedimiento neuroquirúrgico hasta aproximadamente 10 minutos antes del cierre de la

herida. Para el caso de fentanyl, el objetivo se estableció entre 2 – 3 ng/mL en el sitio efector (C_{eFENT}), desde el inicio de la cirugía hasta aproximadamente 60 minutos antes del cierre de la herida, momento en el cual el C_{eFENT} se disminuyó a 1 ng/mL. Se utilizó una ventana para cada uno de los fármacos y las bombas se conectaron al puerto serial COM1 y COM2 respectivamente de la computadora. Los cálculos para la infusión de los fármacos y el TCI de C_{ePROP} y C_{eFENT} se establecieron cada 5 segundos. Los datos se guardaron en el disco duro de la computadora y se analizaron posteriormente en Excel (Microsoft Excel®).

Determinación y análisis del biespectro (BSA)

El sensor de BIS (BIS XP versión 4.0. Aspect Medical System®, Norwood, MA) de cuatro electrodos de EEG, se colocó en la frente del paciente y se estabilizó con cinta adhesiva. La impedancia de los electrodos se checó cada 10 minutos y se mantuvo a 5kΩ o menos durante el estudio. La señal analógica no procesada del EEG se convirtió a digital a 128 Hz y la señal digital resultante se colectó mediante el software BSA⁽¹⁶⁾ (Bispectral Analysis. Versión 3.22B2) a través del puerto serial del BIS y un convertidor USB SERIAL (COM3) a la computadora (Windows XP). Se excluyeron las señales de menos de 0.5 Hz y mayores de 50 Hz. La frecuencia del borde espectral (SEF₉₅: frecuencia bajo la cual reside el 95% del espectro del EEG) se calculó con el software del BSA cada minuto, durante todo el procedimiento (PS). Los valores de la bicoherencia se computaron en todos los pacientes en las frecuencias entre 0.5 y 40 Hz a intervalos de 3 minutos consecutivos de señales libres de artefactos. Las señales se dividieron en series de épocas de 2 segundos con cada época solapándose en 75%; posteriormente se aplicó la transformada de Fourier con una ventana Blackman. Los valores de la señal cruda (no procesada) de la bicoherencia se calcularon de acuerdo con las siguientes ecuaciones:

$$\text{Triple producto: } TP_j(f_1, f_2) = X_j(f_1)X_j(f_2)X_j^*(f_1 + f_2)$$

$$\text{Biespectro: } B(f_1, f_2) = \left| \sum_j TP_j(f_1, f_2) \right|$$

$$\text{Bicoherencia: } BIC(f_1, f_2) = \frac{B(f_1, f_2)}{\sum_j |TP_j(f_1, f_2)|} \cdot 100$$

donde j se refiere al número de épocas; $X_j(f_1)$ representa un valor complejo calculado con la transformada de Fourier de j^{na} época y $X_j^*(f_1)$ como la conjugada de $X_j(f_1)$, de acuerdo con los detalles técnicos publicados⁽¹⁷⁾. El espectro de potencia de cada época se calculó por el algoritmo de la transformada rápida de Fourier de Cooley y Tukey⁽²²⁾ en el rango de 0.5 – 45.5 Hz. Las diferencias de las varianzas se calcularon mediante la prueba F y los valores promedio mediante la prueba para comparaciones múltiples de Scheffé. Los resultados fueron analizados fuera de línea mediante el programa GraphPad Prism versión 5.0 c para Mac OS X. Para los cálculos de números complejos y la transformada rápida de Fourier, se utilizó el programa R Project (<http://www.rproject.org/>; con el paquete `fft` (<http://svn.r-project.org/R/trunk/src/library/stats/R/fft.R>). El software BSA fue obtenido del sitio del autor (<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/anes/www/software/software.E.html>) y los detalles técnicos y los algoritmos pueden consultarse en el manual incluido en el paquete.

RESULTADOS

Los datos demográficos se presentan en el cuadro I. Cinco pacientes fueron excluidos del estudio (2M, 3F). En cuatro pacientes los datos del BIS fueron descartados por dificultades técnicas para obtener la señal o para mantener la impedancia a 5kΩ o menos, ya que el electrodo se desprendió del sitio quirúrgico durante el procedimiento. En otro paciente, la pérdida hemática superó el máximo permitido. En total, se

Cuadro I. Datos poblacionales.

Número de pacientes	32
Edad (años)	40. 21 ± 10.09 (25 - 55)
Sexo (M/F)	16/16
Índice de masa corporal	22.7 ± 3.4
Duración de la cirugía (min)	470 ± 101.95 (300 – 600)
C_{ePROP} para la pérdida de la conciencia (μg/mL)	3.5 ± 0.7
C_{eFENT} para mantener analgesia en el transoperatorio (ng/mL)	2.5 ± 0.13
C_{ePROP} para retorno de la conciencia (μg/mL)	1.5 ± 0.9*
C_{eFENT} para mantener analgesia en el postoperatorio (ng/mL)	1.3 ± 0.15**

Valores representados como el promedio ± desviación estándar. Los rangos se encuentran en paréntesis. C_{ePROP} : Concentración de propofol en el sitio efector (μg/mL). C_{eFENT} : Concentración de fentanyl en el sitio efector (ng/mL). * $p < 0.001$ con respecto al transoperatorio (Propofol); ** $p < 0.0001$ con respecto al transoperatorio (Fentanyl).

informan los resultados obtenidos en 32 pacientes, 16 sujetos del sexo masculino y 16 del sexo femenino. La C_{ePROP} y la C_{eFENT} requerida para mantener condiciones de anestesia quirúrgica fue de $3.5 \pm 0.7 \mu\text{g/mL}$ y de $2.5 \pm 0.13 \text{ ng/mL}$ respectivamente. Todos los pacientes emergieron de la anestesia con C_{ePROP} y C_{eFENT} de $1.5 \pm 0.9 \mu\text{g/mL}$ y de $1.3 \pm 0.15 \text{ ng/mL}$ respectivamente (Cuadro I). El promedio de BIS durante el procedimiento quirúrgico fue de 57.6 ± 7.6 y durante la emergencia fue de 89 ± 2.37 (Cuadro II, $p < 0.001$). Con un tiempo para despertar de 10.2 ± 1.3 minutos después de disminuir la C_{ePROP} a $1 \mu\text{g/mL}$. La C_{ePROP} a la cual despertaron todos los pacientes fue de $1.5 \pm 0.9 \mu\text{g/mL}$, con capacidad de decir su nombre y pasar solos a la camilla de traslado. No se presentaron modificaciones en la frecuencia cardíaca o la presión arterial mayores al 10% de su basal durante todo el procedimiento quirúrgico, el cual tuvo una duración promedio de 470 ± 101.95 minutos (rango de 300 – 600 minutos). Las condiciones operatorias fueron satisfactorias en todos los pacientes y pasaron a la sala de recuperación con Aldrete 10, Glasgow 15 y EVA de cero.

Power spectrum (PS: Espectro de poder) y borde espectral (SEF_{95})

Se analizaron 1,600 épocas de 2 segundos cada una para determinar el Espectro de poder (PS) en cada paciente (32 pacientes), antes de iniciar la infusión de propofol (despierto), al establecerse la anestesia (dormido) y durante la emergencia de la anestesia (emergencia), para un total de 51,200 épocas. Se permitió un período de tres minutos para la estabilización de las lecturas del EEG antes de iniciar la administración del propofol y se escogió un período de 10 minutos durante la anestesia quirúrgica libre de artefactos promovidos por el electrocauterio, así como un período de 10 minutos durante la emergencia para garantizar una señal de EEG libre de artefactos por movimiento. Los datos analizados no incluyeron frecuencias menores de 0.5 Hz o mayores de 50 Hz. La figura 1, muestra la gráfica de los valores logarítmicos del PS de los datos obtenidos de cada uno de los pacientes. El SEF_{95} fue de 22 Hz para los pacientes despiertos *versus* un SEF_{95} de los pacientes dormidos de 12 Hz ($p < 0.00001$ Figura 1 A y B). El PS de los pacientes despiertos mostró dos picos en las bandas de frecuencia de 3 – 5 Hz (banda θ) y otro a 18 a 25

Hz (banda β). El pico encontrado en las frecuencias de 3 – 5 Hz, es característico de la sedación lograda con la administración de midazolam, el cual se administró tres minutos antes del inicio de la infusión de propofol. El pico de frecuencia entre 18 – 25 Hz, corresponde a la banda de frecuencia de las ondas β del EEG características del estado de despierto. Sobreimpuesto en esta banda de frecuencia puede observarse un pequeño pico en la banda de 12 – 16 Hz, que es característico de la respuesta sensoriomotora, que no fue abolida por la administración del midazolam y que se traduce como el estado de respuesta a la estimulación sensorial, que aparece cuando el sujeto pone atención a un estímulo externo (Figura 1 A). La línea oscura que cruza todo el espectro corresponde al promedio de las lecturas de cada paciente y que corresponde a la línea continua de la Figura 1 C y a la línea continua de la Figura 1 D con su correspondiente desviación estándar. En la figura 1 C, se pueden apreciar los picos correspondientes a la respuesta sensoriomotora y a la banda β . El BIS durante este período tuvo un valor de 98 ± 1.03 (Cuadro II).

La figura 1 B, representa el PS de los pacientes bajo anestesia quirúrgica (BIS 57.6 ± 7.6 , Cuadro II). Durante este período sólo se observó un pico en las bandas de frecuencia de 3 – 8 Hz (bandas δ y θ), que son características del estado de dormido/hipnosis. Este pico único tiene tres componentes, todos dentro de las mismas bandas de frecuencia pero diferentes en su valor de potencia ($\log \mu\text{V}^2$) y que correspondieron a las fluctuaciones en la profundidad de la hipnosis, que se movieron alrededor de la desviación estándar del promedio de los datos. La línea oscura que cruza todo el espectro corresponde al promedio de los datos y está representada como una línea punteada en la figura 1 C y en la figura 1 D, con su correspondiente valor de desviación estándar. La diferencia estadística entre ambos estados (despierto e hipnosis) son evidentes y representan un valor estadístico de $p < 0.0000001$. Como se mencionó antes, no se evaluó la banda de frecuencia por arriba de los 50 Hz y que corresponden a la banda γ del EEG.

Biespectro, bicoherencia y triple producto

Biespectro

El BIS utiliza el biespectro en lugar de la bicoherencia para determinar el acoplamiento de fase y evaluar la profundidad

Cuadro II. Índice biespectral (BIS) y C_{ePROP} durante la cirugía.

	Despierto	Dormido	Emergencia
BIS	98 ± 1.03	$57.6 \pm 7.6^{**}$	$89 \pm 2.37^*$
C_{ePROP}	—	3.5 ± 0.7	$1.5 \pm 0.9^{**}$

Promedio \pm DS. * $p < 0.001$; ** $p < 0.0001$, con respecto al basal o a la condición inmediata.

del estado hipnótico de la anestesia⁽¹⁵⁾ y representa un valor logarítmico de μV^3 . Se evaluaron 120 épocas de 60 segundos cada una en cada paciente para calcular el biespectro en cada uno de los pacientes y se siguió el mismo método de recolección de datos que para el PS. Los resultados de los cálculos comprenden un promedio de 10 minutos (600 segundos) de EEG; es decir 1,200 épocas de EEG, para cada uno de los 32 pacientes que fueron analizadas por el BSA. En contraste, el BIS utiliza épocas de 2 segundos cada una^(17,23). La figura 2, muestra el biespectro típico durante el estado

basal del EEG (antes de la infusión de propofol), en el rango de 0.5 a 50 Hz columna izquierda, y en la columna derecha se muestran los valores del biespectro que son generalmente altos y comprende tanto la banda β (15 – 32 Hz), como el inicio de la banda γ del EEG (> 32 Hz), alrededor de la línea diagonal $f_1 = f_2$. La columna de la derecha muestra el patrón típico del biespectro durante la anestesia quirúrgica. Es evidente la disminución de los valores del biespectro en las frecuencias altas de la línea diagonal $f_1 = f_2$ (después de los 20 Hz), en tanto que el valor del biespectro se incrementa

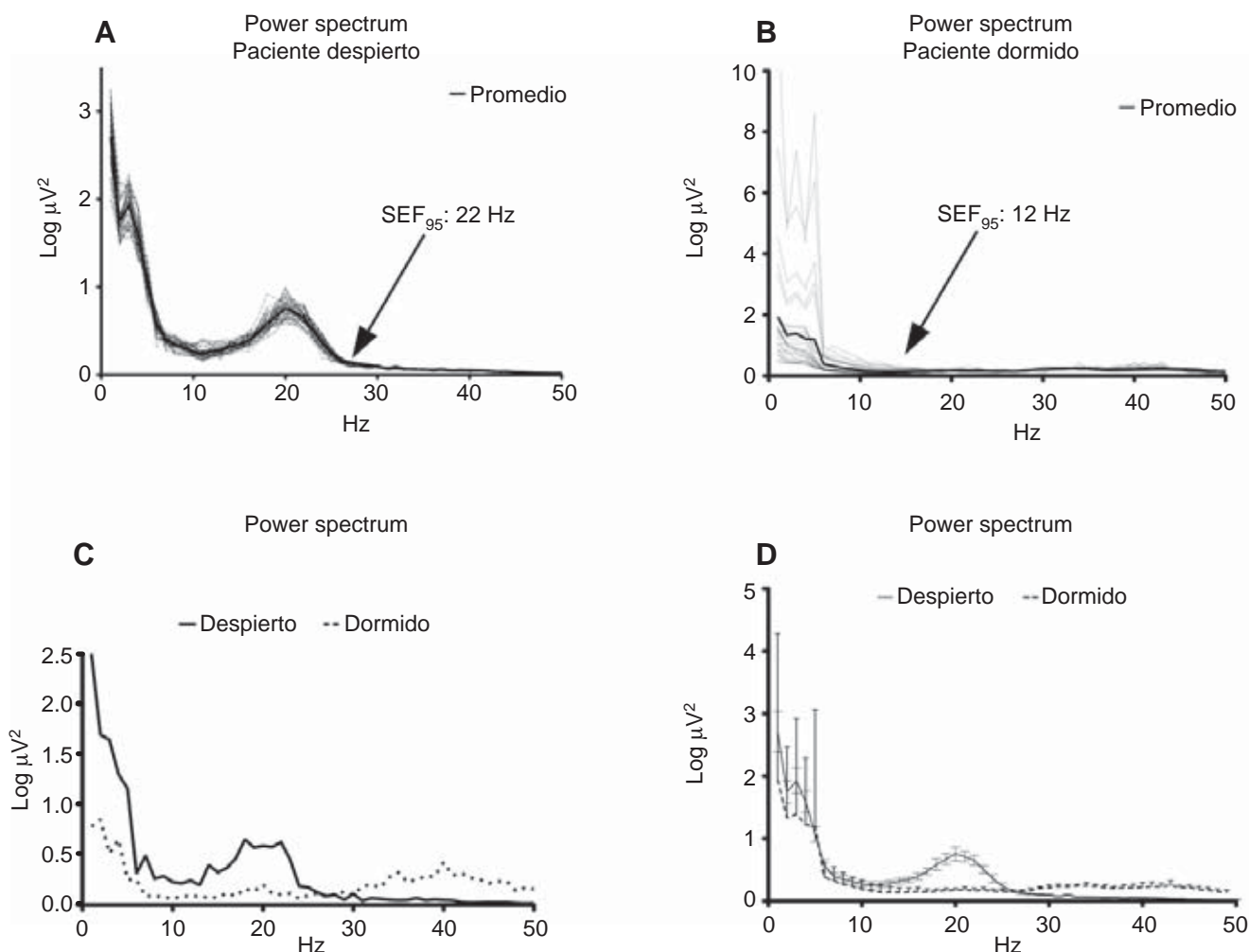


Figura 1. Espectro de poder (Power Spectrum: PS), en cada paciente (32 pacientes), antes de iniciar la infusión de propofol (despierto) y al establecerse la anestesia (dormido). El borde espectral (SEF_{95}) fue significativamente diferente en las dos condiciones (Despierto (A) – dormido (B)); ($p < 0.00001$). A. Dos picos de frecuencia son evidentes, el que corresponde a frecuencias bajas (3 – 5 Hz banda θ), sobreimpuesto por la administración de midazolam previa a la inducción y el que corresponde a las frecuencias altas (18 – 25 Hz, banda β), característico del estado de despierto. También es evidente la respuesta sensoriomotora (12 – 16 Hz), sobreimpuesta sobre la banda de frecuencias altas (ver texto). B. En los pacientes dormidos, el pico es exclusivo en la banda de frecuencias bajas (3 – 8 Hz (bandas δ y θ), con diferentes valores de potencia. La línea gruesa en A y B corresponde a los valores del promedio. En C, se muestra el promedio exclusivamente del PS y en D, el promedio \pm la DS, para los dos estados (Despierto – Dormido) ($p < 0.0000001$).

en las bandas de frecuencia menores a los 10 Hz; aunque es fácil advertir valores del biespectro alrededor de los 20 Hz, que son característicos del estado de despierto. Esto puede ser secundario a la presencia de actividad de fondo de alta frecuencia sobrepuesta con las ondas del EEG de baja fre-

cuencia, ya que los valores del SEF_{95} y del PS son diferentes y con adecuado valor estadístico (Figura 1, A y B). El BIS durante este período correspondió a 57.6 ± 7.6 , por lo que la probabilidad de frecuencias altas sobrepuestas a las frecuencias bajas es muy alta.

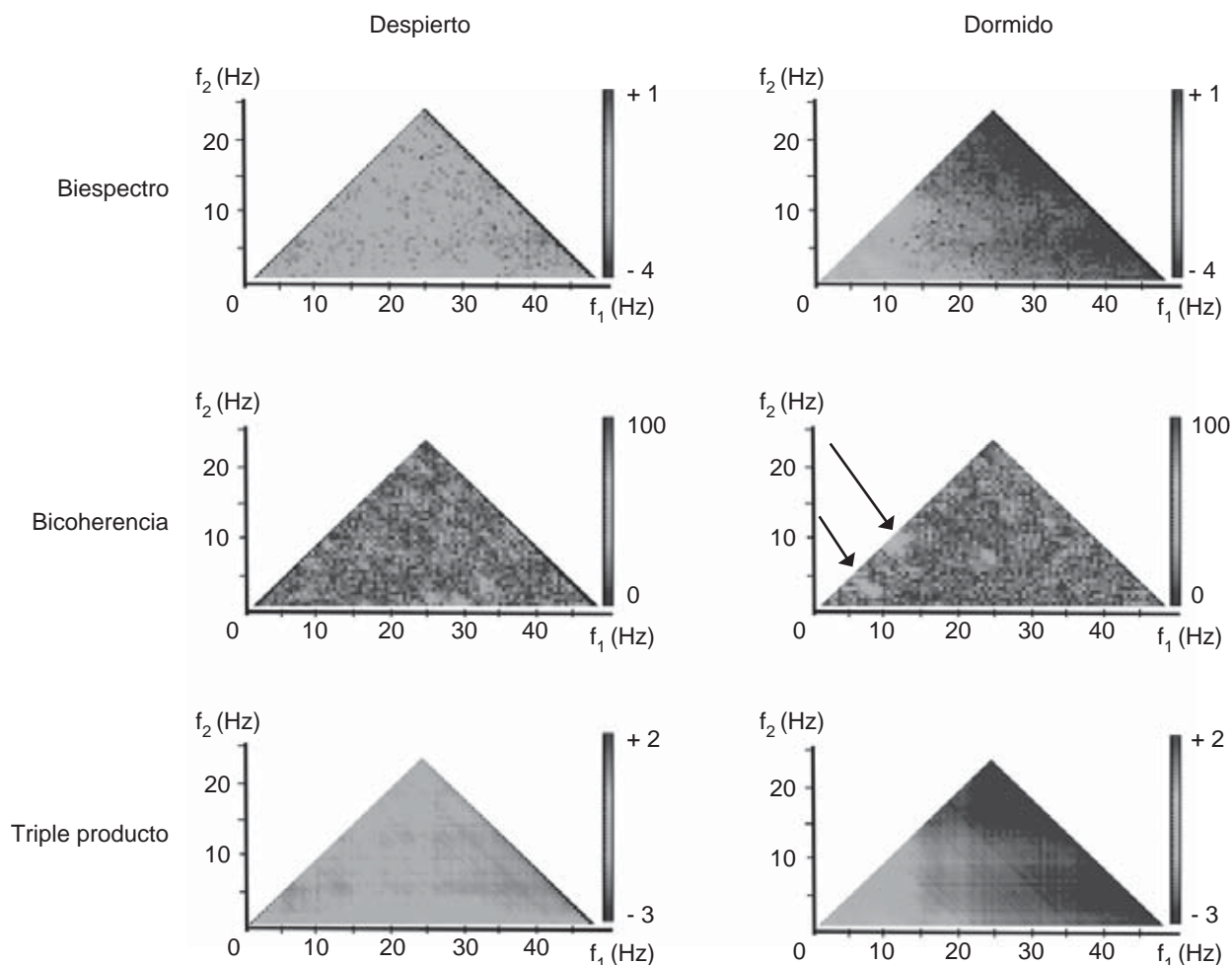


Figura 2. Biespectro utilizado para determinar el acoplamiento de fase de 120 épocas de 60 segundos cada una que comprende un promedio de análisis de 10 minutos. Biespectro típico del estado de despierto. En la columna de la izquierda los valores del biespectro que son generalmente altos y comprende tanto la banda β (15 – 32 Hz), como el inicio de la banda γ del EEG (> 32 Hz), alrededor de la línea diagonal $f_1 = f_2$. En la columna de la derecha, se muestra el patrón de $f_1 = f_2$, en la que puede apreciarse un patrón del EEG entre los 10 y 20 Hz, con un segundo pico en las frecuencias entre los 20 y 30 Hz. Patrón típico del biespectro durante anestesia quirúrgica. Es evidente la disminución de los valores del biespectro en las frecuencias altas de la línea diagonal $f_1 = f_2$ (después de los 20 Hz), en tanto que el valor del biespectro se incrementa en las bandas de frecuencia menores a los 10 Hz; los valores del biespectro alrededor de los 20 Hz, que son característicos del estado de despierto pueden ser secundarios a la presencia de actividad de fondo de alta frecuencia sobrepuesta con las ondas del EEG de baja frecuencia. Los cambios en la bicoherencia asociados con el acoplamiento de fase y la profundidad en la hipnosis, estos valores corresponden al análisis de 360 épocas cada 3 minutos, con un período de muestra de 5 minutos cada una para cada uno de los 32 pacientes. A la izquierda se presentan los valores correspondientes al estado de despierto y a la derecha los que corresponden a los pacientes dormidos. El patrón de la bicoherencia en el paciente despierto muestra un acoplamiento de fase que abarca la mayoría de las bandas del EEG (0.5 – 50 Hz), mientras que en los pacientes bajo anestesia quirúrgica el acoplamiento de fase se observa en las bandas menores a los 8 Hz (flechas). El valor del triple producto es superior en la determinación del acoplamiento de fase y en la detección del estado hipnótico.

Bicoherencia

La bicoherencia es la parte normalizada del biespectro y es un indicador del acoplamiento de fase que el BSA usa para determinar este acoplamiento de fase y evaluar la profundidad del estado hipnótico de la anestesia⁽¹⁵⁾. En este trabajo se evaluaron los datos de la bicoherencia cada 3 minutos (360 épocas) con un período de muestra de 5 minutos ya que el período de muestreo de 10 minutos no proporciona resultados diferentes y debido a que a mayor número de muestreo es más difícil la detección de cambios rápidos⁽¹⁷⁾. Los cambios en la bicoherencia asociados con el acoplamiento de fase y la profundidad en la hipnosis se observan en la figura 2. La columna de la izquierda muestra los cambios en el biespectro, bicoherencia y triple producto para los pacientes despiertos y la columna de la derecha los mismos parámetros para el paciente dormido; durante la emergencia, los cambios en los tres parámetros son esencialmente iguales a los observados con los pacientes despiertos (datos no mostrados). El patrón de la bicoherencia en el paciente despierto muestra un acoplamiento de fase que abarca la mayoría de las bandas del EEG (0.5 – 50 Hz), mientras que en los pacientes bajo anestesia quirúrgica el acoplamiento de fase se observa en las bandas menores a los 8 Hz, que se manifiestan por las diferencias en la potencia de la bicoherencia (barra de grises) y que predominan en la frecuencia de 3 – 7 Hz (flechas). Estos cambios aunque sutiles, permiten estimar el nivel o profundidad de la hipnosis tanto en el estado estable de la C_{ePROP} como en estados transitorios de la anestesia. El desplazamiento de estos cambios hacia las bandas de mayor frecuencia pueden indicar incremento en la respuesta sensoriomotora o un despertar del paciente, (comparar el estado de despierto *versus* el estado de hipnosis).

El triple producto (TP)⁽²⁴⁾, se obtiene a partir de la valoración conjunta de dos frecuencias primarias cualquiera, f_1 y f_2 , y de su componente de modulación $f_1 + f_2$, lo que constituye la tripleta f_1 , f_2 , y $f_1 + f_2$. De ahí que para cada par de frecuencias existirá la bicoherencia de ambas frecuencias y la magnitud conjunta de los componentes de la tripleta que en este caso corresponde al triple producto real. Por lo que el TP es una forma de representar la bicoherencia de la señal del EEG y es mucho más representativa (al menos gráficamente) de las modificaciones de la bicoherencia/acoplamiento de fase durante la administración del propofol. Estos cambios se presentan en la figura 2, donde para los pacientes despiertos, el TP se desplaza prácticamente para todas las frecuencias analizadas, mientras que en el estado de anestesia quirúrgica ($BIS = 57.6 \pm 7.6$), el patrón de comportamiento del EEG medido con este parámetro, está dentro de las frecuencias de 0.5 – 10 Hz.

En la figura 3 se muestra una imagen típica de un procedimiento anestésico. En la parte superior se muestra la tendencia del SEF_{95} y su amplitud, seguida (hacia abajo)

por la llamada Tasa de supresión (Burst supression Rate: BSR, la representación matemática del porcentaje de EEG isoelectrico respecto a EEG con actividad que se encuentra en cada segmento de EEG)⁽²⁵⁾, y que se asocia con un estado anestésico profundo. No se encontró TS en el desarrollo de este trabajo (línea más oscura sobre la escala en el valor de 0). Se muestra además el último de los parámetros analizados y que es la tasa de actividad de la banda β del EEG (RBR) y que es representativa de la fase de anestesia superficial. Este parámetro se define como el $\log(P_{30-47}/P_{11-20})$. Donde P_{30-47} es la potencia absoluta de la banda de frecuencia entre 30 – 47 Hz y P_{11-20} la potencia absoluta de la banda de frecuencia entre 11 – 20 Hz. La gráfica de tendencia de este parámetro muestra un incremento durante la colocación de los pinchos y el inicio de la cirugía períodos asociados con estímulo doloroso, probablemente asociados también con insuficiente analgesia, pero que no requirieron modificación en la tasa de infusión del fentanyl ya que su duración fue muy breve. También se muestra un pico en este parámetro que se asoció con el movimiento del paciente, lo que puede sugerir anestesia superficial. Tampoco fue necesario modificar la tasa de infusión de los fármacos. Es importante señalar que estos cambios no se asociaron con incrementos en la señal del BIS, por lo que es posible que la RBR sea más efectiva y rápida en detectar anestesia superficial. En la parte inferior de la gráfica se muestra el espectrograma, cuyo análisis demuestra los cambios comentados pero con un retardo considerable, respecto a los cambios detectados por la RBR.

DISCUSIÓN

Cuando la influencia del estímulo nocivo sobre el EEG se evita con suficiente analgesia, el patrón de cambios en el EEG se correlaciona adecuadamente con la dosis del hipnótico. El nivel de hipnosis durante la cirugía está determinado por la interacción de tres factores: 1) la dosis del agente hipnótico, 2) la efectividad de la analgesia y 3) la intensidad de la estimulación quirúrgica⁽²⁶⁾. El uso de fentanyl para evitar el dolor de la estimulación quirúrgica utilizado en este trabajo debe de considerarse como un factor adicional en la modificación del EEG^(26,27). La concentración de fentanyl necesaria para producir una reducción máxima en el enlentecimiento progresivo del EEG se alcanza cuando las concentraciones del fentanyl están alrededor de 6.9 ± 1.5 ng/mL.²⁷ La C_{eFENT} utilizada en este trabajo y proporcionada por el Rugloop estuvo en el rango de los 2 – 3 ng/mL (2.5 ± 0.13 ng/mL) durante la anestesia quirúrgica y en 1.3 ± 0.15 ng/mL en la fase de la emergencia, suficiente para mantener analgesia postoperatoria, la cual fue mucho menor que las concentraciones que afectan el EEG. Esta tasa se mantuvo constante durante el procedimiento quirúrgico, por lo que puede considerarse que el fentanyl no tuvo efectos sobre el EEG y que los efectos farmacológicos

sobre el EEG fueron producidos por el propofol. No obstante, aunque la infusión de los fármacos fue constante, no lo fue el nivel de estimulación quirúrgica y ésta puede influenciar el EEG⁽²⁷⁾. Los cambios en la RBR que se observan en la figura 3, comprueban esta posibilidad; sin embargo, las modificaciones en la RBR fueron muy rápidas y de mínima duración, por lo que es posible que no hayan afectado los otros datos evaluados en el estudio. Es importante señalar, que estos cambios fueron más sensitivos que el BIS, el biespectro, la bicoherencia y el triple producto en detectar fenómenos de anestesia superficial o de estimulación dolorosa. Por otro lado, se ha demostrado que la bicoherencia es sensitiva a las modificaciones en la concentración del isoflurano⁽¹⁴⁾ y sevoflurano⁽¹⁵⁾, lo que sugiere que el patrón de bicoherencia es un buen indicador de los efectos hipnóticos de estos anestésicos. El propósito del presente estudio no fue el de demostrar cambios en la bicoherencia asociados con diferentes infusiones de propofol, sino el de evaluar el patrón de EEG determinado por este parámetro a una infusión determinada del hipnótico, en el rango de los 3.5 – 4.0 µg/mL de propofol

(C_{ePROP}). Es posible que variaciones en la concentración del propofol, también modifiquen el patrón de respuesta de la bicoherencia. Aunque las variaciones en la bicoherencia están descritas con sevo⁽¹⁴⁾ e isoflurano⁽¹⁵⁾, no se ha descrito con variaciones en las concentraciones del propofol y esta suposición deberá de evaluarse en otros estudios. Dado que la C_{eFENT} mantenida durante todo el procedimiento fue suficiente para bloquear la respuesta al estímulo nocivo, es probable que las modificaciones en los parámetros estudiados sean causa directa de la administración del hipnótico y las dosis del analgésico podrían ser ajustadas por las variaciones en la RBR más que por la bicoherencia, mientras que las dosis del hipnótico podrían ser ajustadas con base en las modificaciones en el biespectro, la bicoherencia y el triple producto. En los sistemas de administración automatizada de anestesia de asa cerrada (closed-loop), que se basan en los modelos farmacodinámicos de los efectos del agente (hipnótico) sobre el efector (EEG) y que utilizan los parámetros de modelos de E_{Max} sigmoidea (EC_{50} y la pendiente $[\gamma]$), las variaciones en el EEG son muy importantes para la estimación de las

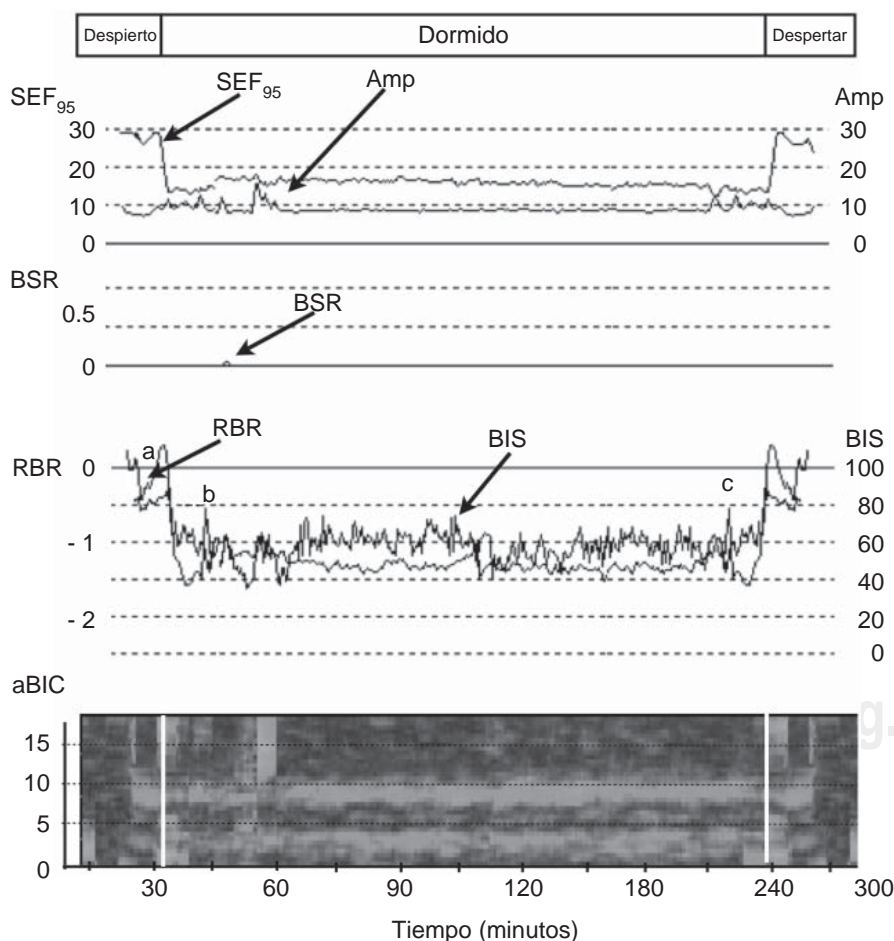


Figura 3. Espectrograma y tendencias durante un procedimiento anestésico, obtenido de un paciente, durante los tres estados analizados. En la parte superior de la figura se observan los cambios en el SEF₉₅ y su amplitud. La tasa de supresión (BSR: Burst suppression Rate) se muestra a continuación y está representada por la línea más oscura en el rango del valor de 0. No se presentó tasa de supresión. La tasa de actividad de la banda β del EEG (RBR) muestra los cambios asociados con **a** colocación de los pinchos, **b** el inicio de la cirugía y **c** con el movimiento del paciente. La parte inferior de la figura muestra el espectrograma de la bicoherencia (aBIC); obsérvese que los cambios asociados con el estímulo doloroso están retrasados respecto al valor que se observa en el RBR.

concentraciones efectivas de la anestesia quirúrgica⁽²⁸⁾. La incorporación de parámetros del EEG procesado como los descritos en el presente trabajo, pueden ayudar a hacer estos sistemas más predecibles y más seguros⁽²⁹⁾.

El principal problema al que se enfrentan todos los sistemas de administración intravenosa, llámese TCI, anestesia guiada por EEG (EEGADS: EEG anesthesia delivery system), sistemas de asa abierta o asa cerrada, es el que se refiere a la presunción incorrecta de que el fármaco administrado por vía intravenosa, está disponible de manera inmediata dentro el compartimiento central. Se han descrito diferentes modelos experimentales para evaluar el retardo entre la aparición del fármaco en la circulación y su aparición en el compartimiento central. Estos modelos se basan en modelos farmacocinéticos-fisiológicos (PBPK) y describen el momento de la distribución de los fármacos desde su administración hasta su aparición en el compartimiento central. Es evidente que entre la administración del fármaco por vía intravenosa y su aparición en el compartimiento central, existe un retardo que se ha explicado por diferentes metodologías o modelos como el modelo LAG y el modelo TRANSIT⁽²⁹⁾. Para el propofol estos modelos predicen un retardo desde hasta 19 segundos para el modelo LAG y hasta 23 segundos para el modelo TRANSIT. Estos tiempos de retardo entre la administración del fármaco y la aparición del efecto pueden modificar el patrón de comportamiento del EEG y todos sus parámetros calculados. El valor de la ke_0 (un proceso de primer orden que caracteriza la transferencia del fármaco entre el plasma y el sitio efector⁽³¹⁾), puede ser malinterpretada durante los primeros minutos de la administración del fármaco al respecto del equilibrio entre el plasma y el sitio efector, y sus efectos sobre la curva que describe la E_{Max} , lo que puede ocasionar que los efectos del fármaco sobre el sitio efector (medidos por el EEG), no estén emparejados. Sin embargo, con el uso de estos modelos basados en los modelos farmacodinámicos - fisiológicos, se ha demostrado que la velocidad de infusión tiene influencia sobre la cinética pero no sobre la dinámica⁽²⁹⁾, lo que permite suponer que los efectos del fármaco sobre el EEG están emparejados tanto en tiempo como en la concentración, así mismo, cuando se combinan el desempeño de varios regímenes de infusión parece que el modelo de Schnider⁽¹⁹⁾ es el más recomendado para su uso en TCI⁽³⁰⁾, sobre todo cuando se utiliza para infusiones de duración prolongada.

Otros autores han encontrado que la C_{EPROP} requerida para mantener la anestesia quirúrgica es ligeramente más alta que la encontrada en el presente trabajo (alrededor de 5 $\mu\text{g/mL}$ versus 3.5 – 4.0 $\mu\text{g/mL}$)⁽³²⁾. El trabajo citado utilizó la combinación de propofol + remifentanyl y sugieren que la administración del opioide se utilizó a dosis por debajo de las recomendadas, lo que pudo haber explicado las alteraciones en la presión arterial y la frecuencia cardíaca, así como las dosis más elevadas de propofol. Otros autores han sugerido

que la concentración de propofol requerida para la anestesia neuroquirúrgica es dependiente del tamaño de la lesión y que pacientes con tumores intracraneales de gran volumen (> 30 mm), son más susceptibles a los efectos del propofol que los pacientes con tumores intracraneales de pequeño volumen⁽³³⁾. Los requerimientos de propofol para producir anestesia quirúrgica en estos pacientes fue 23% menor que los pacientes controles, mientras que los pacientes con tumores pequeños, no se afectaron estos requerimientos. No se informaron los requerimientos del opioide.

Aunque los anestésicos alteran la actividad del EEG de una manera dosis dependiente y esta modificación en el EEG puede utilizarse para modelar la anestesia, no existe una manera específica para evaluar la analgesia; sin embargo cuando la sinergia entre el hipnótico y el opioide es suficiente para obtener la pérdida de la conciencia, cuando la dosis del opioide es suficiente para abolir la respuesta nociceptiva, la dosis del hipnótico es la única necesaria para obtener la pérdida de la conciencia. Ya que el estímulo nociceptivo puede causar activación del EEG, ésta puede ser la base racional para titular la administración del opioide, mientras que los cambios en el RBR, determinados con el BSA, constituyen la base matemática de la respuesta fisiológica a la presencia del estímulo nociceptivo.

Los modelos de asa cerrada, no son perfectos y a la fecha no existen en el mercado sistemas confiables que puedan administrar anestesia sobre esta base. De hecho, se han aplicado nuevos algoritmos para determinar los mejores sistemas de administración de asa cerrada basados en los datos proporcionados por el BIS⁽³⁴⁾.

En el presente trabajo se describen los efectos del propofol sobre en análisis biespectral (BSA) del EEG, y los hallazgos pueden ayudar a mejorar la implementación de los sistemas de administración de TCI por medio de una computadora, al incorporar los algoritmos del análisis y procesamiento de la señal del EEG en las covariables requeridas para implementar una Ke_0 , que siga los cambios en la E_{Max} . Las bondades de estos hallazgos incluyen la implementación del valor del RBR para detectar los cambios en la estimulación nociceptiva, y los cambios en la bicoherencia y el biespectro para titular de manera más adecuada la administración del hipnótico, sin disminuir la importancia del parámetro procesado del EEG (BIS).

Es importante señalar que el presente trabajo tiene algunas debilidades. Primero, la señal procesada del EEG es una variable estadística que no se evaluó en diferentes condiciones de administración de los fármacos, sino a una tasa continua tanto para el propofol como para el fentanyl. De esta manera no se puede conocer, si las variables estudiadas se modifican con los cambios en la velocidad de infusión, la concentración en el sitio efector o el retardo en el «llenado» del compartimiento efector. Segundo, el uso del BIS en los pacientes neuroquirúrgicos, no ha sido estudiado, y no se

conoce cuál es el comportamiento de esta variable en estos pacientes. Diferentes razones explican esta situación: a) la colocación del electrodo que muchas veces compite con el sitio quirúrgico; b) la manipulación del tejido cerebral y los cambios en la temperatura del tejido cerebral y c) los cambios electroencefalográficos asociados con la presencia de masa tumoral, hipertensión intracraneal, edema cerebral y cambios en la autorregulación cerebral. Tercero, la interpretación de los hallazgos puede no ser la correcta, ya que la estimación de los parámetros estadísticos se basan en numerales y no en procesos fisiológicos. Cuarto, la gran cantidad de cálculos que requiere el procesamiento de la señal, así como la estimación adecuada de las épocas analizadas, que pueden promover errores en la estimación de los parámetros, el alisamiento de la señal y el permitir conclusiones erróneas. Quinto, la presencia del error humano en la interpretación de los hallazgos.

En conclusión, el análisis biespectral (BSA), es una herramienta que permite obtener mayor información que el BIS, tanto en lo que se refiere a la administración del hipnótico como en la administración del opioide. La bicoherencia y el triple producto, son herramientas sustanciales en la detección de cambios en el patrón de infusión del hipnótico y esta variable puede utilizarse para modelar la ke_0 de manera más adecuada. La tasa de actividad de la banda β , el RBR, es representativa de anestesia superficial y/o estimulación nociceptiva que puede utilizarse para titular la infusión del opioide. La concentración efectiva de propofol para mantener anestesia neuroquirúrgica, se obtuvo con una concentración en el sitio efector de $3.5 - 4.0 \mu\text{g/mL}$ ($C_{e\text{PROP}}$), y el tiempo estimado para despertar fue de 10.2 ± 1.3 minutos. La $C_{e\text{PROP}}$ a la cual despertaron todos los pacientes fue de $1.5 \pm 0.9 \mu\text{g/mL}$.

REFERENCIAS

- Hans P, Bonhomme V. Why we still use intravenous drugs as the Basic regimen for neurosurgical anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006;19:498-503.
- Engelhard K, Werner C, Eberspacher E, Pape M, Stegemann U, Kellermann K, Hollweck R, Hutzler P, Kochs E. Influence of propofol on neuronal damage and apoptotic factors after incomplete cerebral ischemia and reperfusion in rats: A long-term observation. *Anesthesiology* 2004;101:912-7.
- Adembri C, Venturi L, Tani A, Chiarugi A, Gramigni E, Cozzi A, Pancani T, De Gaudio RA, Pellegrini-Giampietro DE. Neuroprotective effects of propofol in models of cerebral ischemia: Inhibition of mitochondrial swelling as a possible mechanism. *Anesthesiology* 2006; 104:80-9.
- Grathwohl KW, Black IH, Spinella PC, Sweeney J, Robalino J, Helminiak J, Grimes J, Gullick R, Wade CE. Total intravenous anesthesia including ketamine *versus* volatile gas anesthesia for combat-related operative traumatic brain injury. *Anesthesiology* 2008;109:44-53.
- Todd MM, Warner DS, Maktabi MA, Vagnerova K. Neuroanesthesia. En: Lognecker DE, Brown DL, Newman MF, Zapol WM (Eds). *Anesthesiology*. McGraw Hill Medical. 2008;Capítulo 50,pags:1081-1139.
- Todd MM, Weeks J. Comparative effects of propofol, pentobarbital, and isoflurane on cerebral blood flow and blood volume. *J Neurosurg Anesthesiol* 1996;8:296-303.
- Voss LJ, Sleight JW, Barnard JPM, Kirsch HE. The howling cortex: seizures and general anesthetic drugs. *Anesth Analg* 2008;107:1689-703.
- Martella G, De Persis C, Bonsi P, Natoli S, Cuomo D, Bernardi G, Calabresi P, Pisani A. Inhibition of persistent sodium current fraction and voltage-gated L-type calcium current by propofol in cortical neurons: implications for its antiepileptic activity. *Epilepsia* 2005;46:624-35.
- Akavipat P, Rungreungvanich M, Lekprasert V, Srisawasdi S. The Thai Anesthesia Incidents Study (THAI Study) of perioperative convulsion. *J Med Assoc Thai* 2005;88:S106-S112.
- Schwilden H, Stoeckel H, Shüttler J. Closed-loop feedback control of propofol anesthesia by quantitative EEG analysis in humans. *Br J Anaesth* 1989;62:290-96.
- Kenny GNC, Davies FW, Mantzadis H, Fisher AC. Closed-loop control for anesthesia (abstract). *Anesthesiology* 1992;77:A328.
- Johansen JW, Sebel PS. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology* 2000;93:1336-44.
- Bloom MJ. Electroencephalography and monitoring of anesthetic depth. In: Lake CL, Hines RL, Blitt CD, eds. *Clinical monitoring*. Philadelphia: WB Saunders, 2001:92-102.
- Morimoto Y, Hagihira S, Koizumi Y, Ishida K, Matsumoto M, Sakabe T. The relationship between bispectral index and electroencephalographic parameters during isoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 2004;98:1336-40.
- Morimoto Y, Hagihira S, Yamashita S, Iida Y, Matsumoto M, Tsuruta S, Sakabe T. Changes in Electroencephalographic Bicoherence During Sevoflurane Anesthesia Combined with Intravenous Fentanyl. *Anesth Analg* 2006;103:641-5.
- Hagihira S, Takashina M, Mori T et al. Changes of electroencephalographic bicoherence during isoflurane anesthesia combined with epidural anesthesia. *Anesthesiology* 2002;97:1409-15.
- Hagihira S, Takashina M, Mori T et al. Practical issue in bispectral analysis of electroencephalographic signals. *Anesth Analg* 2001;93:966-70.
- Scott JC, Stanski DR. Decreased fentanyl and alfentanil dose requirements with age. A simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *J Pharmacol Exp Ther* 1987;240:159-66.
- Schneider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Shafer SL, Youngs EJ. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology* 1998;88:1170-82.
- Struys MM, De-Smet T, Versichelen L, Van-De-Velde S, Van-den-Broecke R, 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.
- Struys MM, De-Smet T, Depoorter B, Versichelen LF, Mortier EP, Dumortier FJ, Shafer SL, Rolly G. Comparison of plasma compartment *versus* two methods for effect compartment-controlled target-controlled infusion for propofol. *Anesthesiology* 2000;92:399-406.
- Cooley JW, Tukey JW. An algorithm for machine calculation of complex Fourier series. *Math Comput* 1965;19:297-301.
- Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998;89:980-1002.
- Gambús Cerrillo PL. Empleo del electroencefalograma como medida del nivel de profundidad del efecto de los anestésicos. Tesis de grado. Barcelona 2002. (http://www.tdr.cesca.es/TESIS_UB/AVAILABLE/TDX-0120104-142516/TESISGAMBUS.pdf)
- Jäntti V. Electroencephalogram suppression during anesthesia. *Anesthesiology* 1994;81:526-528.
- Hagihira S, Takashina M, Mori T et al. Electroencephalographic bicoherence is sensitive to noxious stimuli during isoflurane or sevoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 2004;100:818-25.

27. Scott JC, Ponganis KV, Stanski DR. EEG quantification of narcotic effect: the comparative pharmacodynamics of Fentanyl and alfentanil. *Anesthesiology* 1985;62:234–41.
28. Absalom AR, Keyser R, Struys MRF. Closed loop anesthesia: Are we getting close to finding the holy grail? *Anesth Analg* 2011;112:516–18.
29. Masui K, Marimo K, Tomiei K, Hagihira S, Mortier EP, Struys MRF. Early phase pharmacokinetics but not pharmacodynamics are influenced by propofol infusion rate. *Anesthesiology* 2009;111:805–17.
30. Masui K, Upton RN, Doufas AG, Coetzee JF, Kazama T, Mortier EP, Struys MRF. The performance of compartmental and physiologically based recirculatory pharmacokinetic models for propofol: A comparison using bolus, continuous, and target-controlled infusion data. *Anesth Analg* 2010;111:368–379; published ahead of print October 27, 2009, doi:10.1213/ANE.0b013e3181bdcf5b
31. Sheiner LB, Stanski DR, Vozeh S, Miller RD, Ham J. Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: Application to d-tubocurarine. *Clin Pharmacol Ther* 1979;25:358–71.
32. Ferreria DA, Nunes CS, Antunes L, Lobo F, Amorim P. Practical aspects of the use of target controlled infusion with remifentanyl in neurosurgical patients: predicted cerebral concentrations at intubation, incision and extubation. *Acta Anaesth Belg* 2006;57:265–270.
33. Chan MT, Gin T, Poon WS. Propofol requirement is decreased in patients with large supratentorial brain tumor. *Anesthesiology* 1999;90:1571–6.
34. Liu N, Chazot T, Hamada S, Landais A, Boichut N, Dussaussoy C, Trillat B, Beydon L, Samain E, Sessler DI, Fischler M. Closed-loop coadministration of propofol and remifentanyl guided by bispectral index: A randomized multicenter study. *Anesth Analg* 2011;112:546–57.