



# Conciencia de la consciencia durante la anestesia

## Awareness of consciousness during anesthesia

Dr. Mario Suárez-Morales,\* Dra. Cecilia Úrsula Mendoza-Popoca\*

**Citar como:** Suárez-Morales M, Mendoza-Popoca CÚ. Conciencia de la consciencia durante la anestesia. Rev Mex Anesthesiol. 2022; 45 (4): 257-267. <https://dx.doi.org/10.35366/106345>

**RESUMEN.** La definición de consciencia en sí encierra una gran dificultad por su esencia y la inmensa complejidad de los numerosos componentes y procesos que la conforman. La consciencia como característica inherente al ser humano ha sido objeto de numerosos estudios y tratados, no sólo científicos, sino además filosóficos, religiosos, éticos, etcétera. Esto también incluye la diferencia entre consciencia y conciencia. La dificultad para poder establecer el principio que da origen a la consciencia, representa, por lo tanto, un gran reto para poder dilucidar con certeza lo que sucede con ésta durante el evento anestésico. Gracias al entendimiento que se va logrando a través de las investigaciones concernientes a las funciones de diferentes y complejas estructuras, tales como la substancia activadora reticular ascendente, el tálamo, partes del cuerpo estriado y la corteza cerebral, entre otras, que se relacionan gracias a la existencia de redes neuronales, integradas a su vez por nodos con funciones específicas y a la vez variadas, capaces de intercomunicar estas estructuras encefálicas, aun estando distantes, se tiene ahora nociones sólidas de dónde, cómo y cuánto se puede ver afectada la integración de la consciencia como consecuencia del efecto de los diferentes anestésicos.

**ABSTRACT.** To define consciousness per se, involves a great difficulty because of its essence and the huge complexity regarding the great number of its components and the processes within. Consciousness, as a human characteristic, has been matter of large researching not only through a scientific approach, but also from the perspective of philosophic, religious, ethics investigations among others, including the distinction between consciousness and awareness. The trouble to define the foundation of consciousness implies a great challenge to get to know, what is happening during the anesthesia period. Through the understanding that has been accomplished by way of investigations concerning the different and complex functions of diverse neural structures such as the brain stem reticular formation, the thalamus, some parts of the striatum and the cerebral cortex among others, how they become connected by the neuronal nets who are compounded by nodes that have not only specific but a wide array of functions, capable of interconnect all these encephalic structures, even though they are far away, we know now with a good amount of certainty, where, how and how much the integrity of consciousness can be affected as a consequence of the different anesthetics effect.

## CONSCIENCIA

**T**ratar de definir la consciencia ha sido motivo de una gran cantidad de publicaciones y estudios en diferentes disciplinas dedicadas al «conocimiento». Sin embargo, tratando de acercarse al punto de vista mayormente médico se podría decir, como lo hacen Northoff y Huang, que es un fenómeno complejo que incluye diferentes dimensiones entre las que se encuentra comprendida la consciencia de contenidos (vivencias y experiencia) complementada, a su vez por el nivel de consciencia (nivel de alerta). Además, se incluyen también en este complicado proceso aspectos cognitivos y fenomenológicos que al final tienen como vía común la agrupación y organización de diferentes aspectos que, desde la perspectiva neuronal, se asocian con actividad espontánea

y estructura espacio-temporal. Los mecanismos exactos sobre los que descansa la consciencia, por ejemplo, el estado o nivel de la misma, su contenido y forma, la experiencia y la fenomenología, el grado de conocimiento y experiencia y por supuesto sus relaciones, permanecen aún con áreas de grandes interrogantes<sup>(1)</sup>.

Por otro lado, la consciencia se define como la posibilidad de distinguir el bien y el mal, la coherencia moral y la consecuencia ética de alguna circunstancia o escenario.

El modelo neurofuncional aceptado del despertar y la consciencia inicia con el sistema activador reticular ascendente, situado en el tallo cerebral que proyecta hacia arriba cambios funcionales fisiológicos y cuyas vías finales son el tálamo y la corteza cerebral basal frontal y requiere necesariamente de la integración perfecta de todos estos componentes.

### Palabras clave:

Anestesia, consciencia, metaestabilidad, tálamo, corteza cerebral.

### Keywords:

Anesthesia, consciousness, metastability, thalamus, cerebral cortex.

\* Neuroanestesiólogo. Centro Médico ABC. Ciudad de México.

### Correspondencia:

**Dr. Mario Suárez-Morales**

**E-mail:** msuarezm7@gmail.com

**Dra. Cecilia Úrsula**

**Mendoza-Popoca**

**E-mail:** cesa2132@gmail.com

Recibido: 04-10-2021

Aceptado: 02-06-2022



A continuación, haremos una exposición de los diferentes integrantes de este sistema, llevando un orden ascendente, dirección de función actualmente aceptada.

### SISTEMA RETICULAR ACTIVADOR ASCENDENTE

En la década de los 40 los doctores G. Moruzzi y H. Magoun, buscando la posibilidad de la existencia de un sistema inhibitor/excitador en el tallo cerebral como principio del estado de dormido/desperto, ya propuesto anteriormente entre otros por Bremer con su investigación del cerebro aislado, lograron demostrar que la base fisiológica del origen del estado de despierto/dormido reside en el sistema activador reticular ascendente (SARA)<sup>(2)</sup>.

Utilizando animales de experimentación, bajo anestesia con cloralosana demostraron que la estimulación del tallo cerebral genera cambios del electroencefalograma (EEG) propios del estado de despierto, estableciendo así que el origen de este estado se encuentra en el SARA<sup>(3)</sup>.

En la actualidad, se sabe que el SARA está compuesto por un conjunto de núcleos y fibras nerviosas que se interconectan entre sí y que comparten espacio en el tallo cerebral con los núcleos de origen de los nervios craneales, así como con las vías nerviosas ascendentes y descendentes.

El fenómeno del despertar tiene tres variedades:

1. Despertar autonómico representado por las respuestas a fenómenos neurológicos como cambios en la frecuencia cardíaca y dilatación pupilar.
2. Despertar en estado de vigilia que se refiere principalmente a la conectividad entre el SARA, el tálamo y la red cerebral de *default*.
3. Despertar afectivo asociado con interocepción y que implica una unión entre áreas corticales y subcorticales muy relacionadas con estímulos evocativos tanto agradables como desagradables<sup>(4)</sup>.

La función propia del SARA se realiza a través de dos vías; la primera tiene como destino final el tálamo y comprende la acción de dos núcleos: el tegmento pedúnculo pontino y el laterodorsal, ambos colinérgicos. Las neuronas en esta área disparan rápidamente durante el estado de despierto; la segunda rama se origina en las neuronas monoaminérgicas localizadas en la parte superior del tallo cerebral y del hipotálamo. Este sistema comprende al *locus coeruleus*, el cual es noradrenérgico y los núcleos del rafe que son serotoninérgicos. También incluye parte de la sustancia gris periacueductal, la cual es dopaminérgica y las neuronas tuberomamiliarias hipotalámicas que son histaminérgicas. Esta vía activa las neuronas del área hipotalámica lateral y de la base del lóbulo frontal de donde parte la activación a toda la corteza cerebral. Las lesiones

de estas dos últimas estructuras causan sueño profundo y coma<sup>(5)</sup> (Figura 1).

En contraposición con el sistema del despertar existe un sistema que promueve el estado de dormido, el cual tiene como punto de partida el núcleo preóptico ventrolateral (NPV) del hipotálamo.

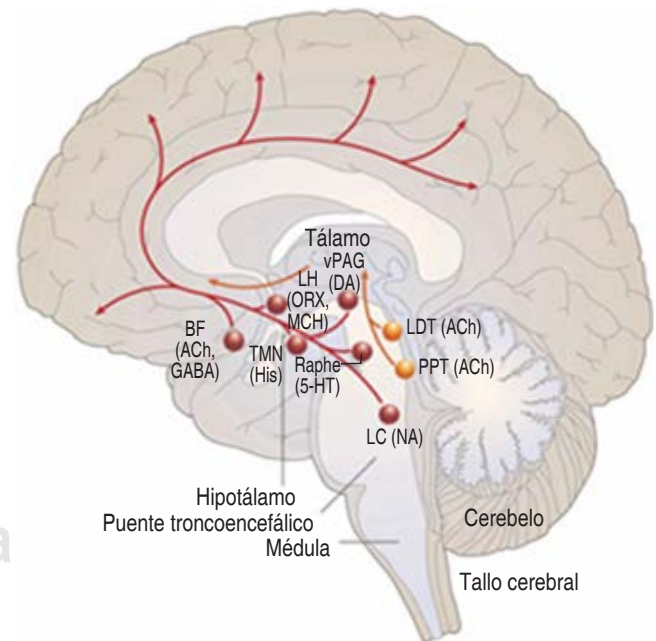
Las neuronas localizadas en este núcleo, que son GABAérgicas, envían señales a través de sus proyecciones al tallo cerebral e inhiben a los núcleos celulares en el hipotálamo, a las neuronas orexinérgicas y en el tallo cerebral al *locus coeruleus* y al núcleo tuberomamilar<sup>(6)</sup> (Figura 2).

El NPV se ha identificado como uno de los blancos de los anestésicos. Hay estudios que demuestran que tanto el propofol como los barbitúricos activan al núcleo a través de diferentes receptores, pero principalmente a través de receptores GABA. Los anestésicos inhalados directamente despolarizan a las células del NPV<sup>(7)</sup>.

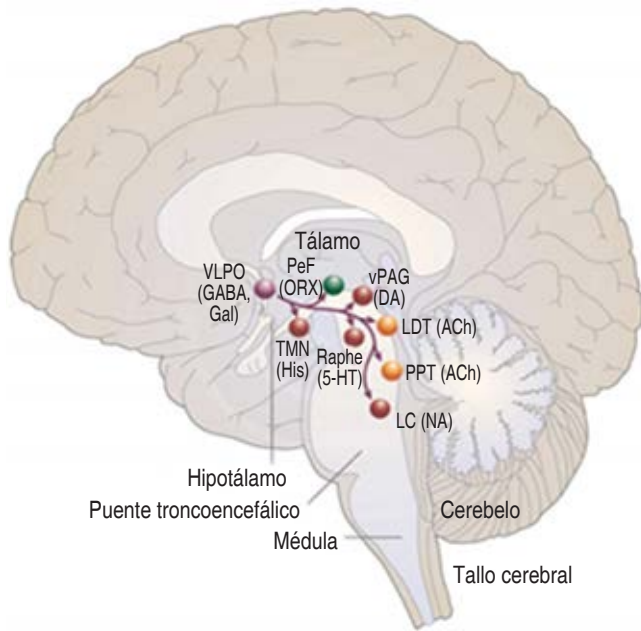
### TÁLAMO

El siguiente componente fundamental en los mecanismos de consciencia-despierto-dormido es el tálamo, ya que su integridad es un requisito indispensable para establecer tanto el estado de despierto como el de consciencia. Los infartos del tálamo causan habitualmente un estado de coma<sup>(8)</sup>.

Independientemente de su función como mediador del estado de despierto y de consciencia, el tálamo es el centro



**Figura 1:** Vías y núcleos del sistema activador reticular ascendente. PPT = núcleo pedúnculo pontino, LDT = núcleo laterodorsal del tegmento, LC = *locus coeruleus*, Raphe = núcleos del rafe, ORX = orexinas, TMN = núcleo tuberomamilar, vPAG = sustancia gris periacueductal, BF = región basal frontal.



**Figura 2:** Sistema del sueño.

VLPO = núcleo ventrolateral del hipotálamo, ORX = orexinas, TMN = núcleo tuberomamilar, vPAG = sustancia gris periacueductal, Raphe = núcleos del rafe, LDT = núcleo laterodorsal del tegmento, PPT = núcleo pedúnculo pontino, LC = *locus caeruleus*.

de información del que depende la corteza cerebral sensitiva correspondiente para recibir la información de una multitud de variables sensoriales, por lo que ocupa un lugar preponderante en el ordenamiento y filtrado de todos los datos sensitivos, independientemente de otras informaciones, como la que corresponde al control motor<sup>(9)</sup>.

El tálamo, situado en el diencefalo, forma parte de las paredes del tercer ventrículo y es una estructura básicamente compuesta por sustancia gris, tiene forma ovalada, es par, cuyas mitades están unidas mediante la adherencia intertalámica. Mide 3 cm de largo por 1.5 de ancho y está dividido en 50 núcleos, varios de los cuales son subdivisiones microscópicas. Está atravesado por la lámina medular interna, la cual a su vez está formada por una banda de fibras mielínicas que corre en toda su extensión. La función de la lámina medular consiste en conectar a los diferentes núcleos del tálamo entre sí.

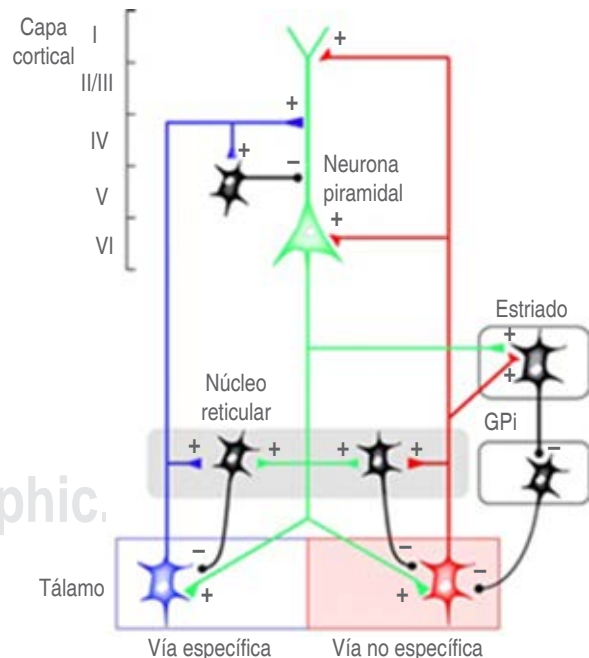
Las neuronas que componen el tálamo son de dos tipos desde el punto de vista funcional. Las neuronas principales o de proyección (tálamo-corticales) transmiten información del tálamo a la corteza y constituyen 75% de la totalidad de neuronas talámicas. El resto de la población neuronal del tálamo (25%) tiene como misión el mantenimiento de las conexiones entre los circuitos locales, quienes procesan la información que recibe el tálamo y a su vez la envía a la corteza cerebral<sup>(10)</sup>.

Los axones de las neuronas de proyección terminan en la corteza cerebral y a través de la liberación de glutamato hacen conexión con las neuronas corticales. Estas aferencias tálamo-

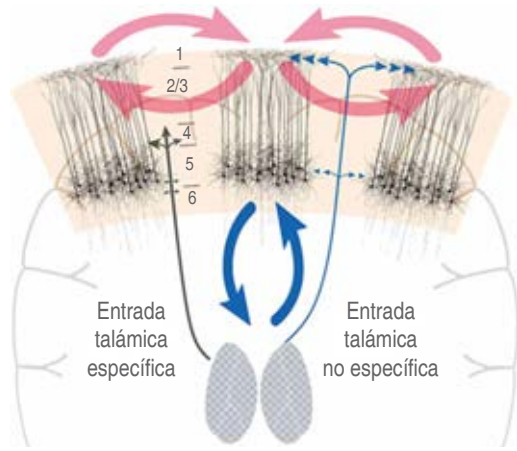
corticales pueden ser de dos tipos de acuerdo con la finalidad de su proyección: específicas y no específicas.

Las proyecciones específicas tienen su origen en núcleos del tálamo que son puntos de relevo para toda la información sensorial excepto la olfativa (que llega sin relevo al área temporal), esta información es conducida de ahí a las correspondientes áreas corticales específicas. Estos sistemas de proyección específica hacen sinapsis en las capas IV y V (que constituyen el área somática piramidal, ya que en esa zona se encuentran los cuerpos neuronales piramidales) de la corteza cerebral y son portadoras de información sensitiva general y especial. En consonancia con esto, coexisten también proyecciones recíprocas desde la corteza cerebral al tálamo a través de la cápsula interna y forman a su vez el circuito córtico-talámico; las neuronas que dan origen a estas fibras son las neuronas piramidales que se encuentran tanto en la capa IV como en la V de la corteza cerebral. A través de su axón estas neuronas regresan a los núcleos talámicos la información ya procesada, la cual proviene del área cortical que a su vez recibió esta información proveniente del tálamo, creando de esta manera un circuito de retroalimentación constante. Antes de hacer relevo con el interior del tálamo, se proyectan ramas colaterales al núcleo reticular del mismo. El neurotransmisor de las sinapsis córtico-talámicas es también el ácido glutámico teniendo como receptores principales al NMDA (N-metil-D-aspartato) y al AMPA (ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol)<sup>(11,12)</sup>.

El otro grupo de fibras, las inespecíficas, hacen sinapsis en las capas I (zona dendrítica apical) y V (zona somática)



**Figura 3:** Sistema tálamo-cortical y córtico-talámico y su correlación con el núcleo reticular.



**Figura 4:** Sistemas de proyección tálamo-corticales específicas y no específicas y su sinapsis en la corteza cerebral en sus diferentes capas; la capa I o área dendrítica apical es la receptora de las fibras tálamicas inespecíficas y las capas IV y V o área somática piramidal las que reciben la información específica.

corticales y proceden de los núcleos de la línea media e intralaminares. Están relacionadas directamente con los mecanismos del despertar y de la consciencia. Este tipo de fibras no llevan una información sensorial específica, ya que su labor es modular el nivel de actividad de la corteza a través de los cambios de frecuencia de descarga, proveniente de los núcleos laminares del tálamo (*Figura 3*).

En las diferentes teorías del origen y mantenimiento de la consciencia, hay un punto de convergencia basado en que tanto el sistema inespecífico tálamo-cortical como los procesos córtico-corticales se intersectan en la capa V de la corteza cerebral, lo que permite que las fibras tálamo-corticales disparen y promuevan con su descarga proveniente del tálamo, la comunicación córtico-cortical, fundamental en la creación del estado de consciencia. El intercambio de información está importantemente influenciado por la acción del núcleo reticular que modula y administra el flujo de datos que fluyen de manera constante de y hacia el tálamo<sup>(13)</sup> (*Figura 4*).

Esta teoría se ve fortalecida a través de varias investigaciones entre las que se encuentra la de Redinbaugh y colaboradores. En primates bajo anestesia estimularon con microelectrodos el tálamo central lateral, con lo que se produjo la apertura de los ojos con parpadeo similar al estado de despierto consciente; los animales llevaron a cabo extensión y retracción de los miembros superiores, movimientos faciales y retracción al dolor<sup>(14)</sup>.

Buscando señalar el punto de partida principal del sistema no específico del tálamo, Honjoh y colaboradores demostraron en animales de laboratorio, mediante la estimulación optogenética, que las células del núcleo ventromedial (NV) del tálamo regulan y controlan la actividad cortical y con ello el inicio y mantenimiento del estado de despierto y la consciencia<sup>(15)</sup>.

Con la finalidad de precisar cuál es el área cortical que se integra al tálamo para dar como resultado el estado de consciencia, Afrasiabi y colaboradores, a través de la estimulación de la corteza frontal y la parietal de macacos, encontraron que además del área frontal, también la región cortical parietal juega un papel muy relevante en el establecimiento del estado de consciencia<sup>(16)</sup>.

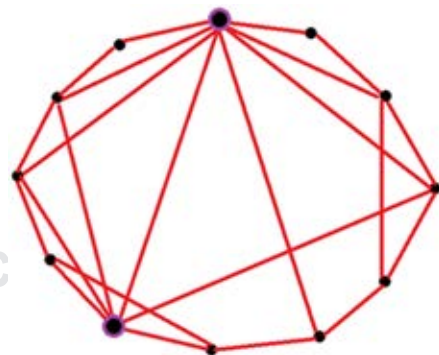
Otro núcleo talámico fundamental en el mecanismo del despertar y el estado de consciencia es el núcleo reticular (NR), el cual tiene características notables y únicas tanto anatómicas como funcionales. Desde el punto de vista anatómico se encuentra cubriendo al tálamo en ambas caras externas y en contacto directo con la corteza cerebral; por consiguiente, ocupa una posición clave tanto en las comunicaciones tálamo-corticales como en las córtico-tálamicas. Funcionalmente el NR es una capa de neuronas GABAérgicas interconectadas entre sí y con los axones que salen del propio NR, lo que le permite fácilmente constituirse como un centro de ordenamiento y clasificación de todos los impulsos nerviosos<sup>(17,18)</sup>.

Gottschalk y Miotke proponen que el NR es otro sitio de acción de los anestésicos, tanto inhalados como intravenosos, debido a la acción de éstos sobre los receptores GABA<sub>A</sub> y los canales de calcio, entre otros, promoviendo así una sincronía fija con la región frontal, enlentecimiento y aumento de la amplitud del EEG<sup>(19)</sup>.

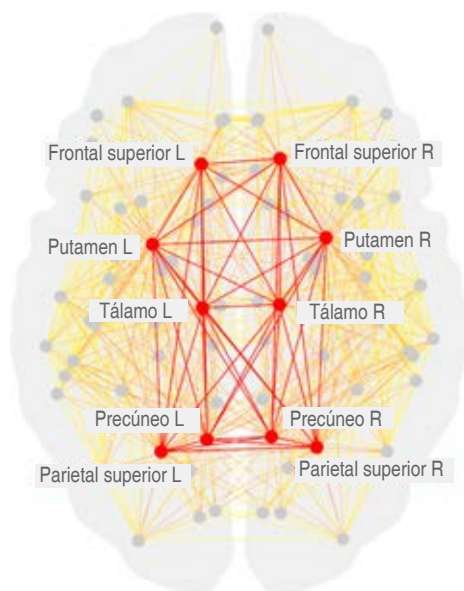
Muchos de los estudios realizados apuntan a que el tálamo en general y en particular el NR ocupan un lugar cardinal en el estado mental de consciencia mediante una sincronización de las redes tálamo-corticales, córtico-corticales y córtico-tálamicas en las diferentes frecuencias del EEG<sup>(20)</sup>.

### ÁREAS CORTICALES Y CONECTOMA

Se han descubierto una gran cantidad de subdivisiones anatómicas cerebrales que superan con creces las 52 propuestas por Brodmann en 1909; esto se ha conseguido principalmente



**Figura 5:** Sistema matemático «pequeño mundo» (*small world*). En donde todos los nodos que lo componen se conectan entre sí de la forma más rápida y eficiente compartiendo datos de cada uno. Sobresalen los nodos concentradores y administradores de información.



**Figura 6:** «Club de ricos» donde están concentrados la mayor cantidad de conexiones y de administración de la información cerebral.

mediante el proyecto del conectoma humano (*human connectome project*), lanzado en julio de 2009 con dos objetivos principales: pormenorizar las áreas anatómicas más recientemente descubiertas y la búsqueda de la conectividad, punto a punto de las vías neuronales en el cerebro<sup>(21)</sup>.

Los investigadores emplearon diferentes herramientas: la resonancia magnética por difusión, la resonancia funcional en estado de reposo y de tarea asignada; usaron la técnica de nivel sanguíneo de oxígeno dependiente (*blood oxygen level dependent* [BOLD]), entre otras técnicas, y hasta el momento han distinguido las propiedades únicas de la anatomía cerebral de pequeñas superficies cerebrales llamadas parcelas, hasta ahora se han definido 180 de ellas<sup>(22)</sup>.

Las áreas de la corteza motora-sensorial, la corteza del cíngulo, la corteza del hipocampo y parahipocampo y la corteza visual se han estudiado de manera detallada; por ejemplo, esta última ocupa todo el lóbulo occipital, además de varias porciones de los lóbulos parietal y temporal<sup>(23,24)</sup>.

La conectividad de todas estas áreas entre sí, se logra básicamente a través de dos sistemas: el estructural y el funcional. La conectividad estructural o anatómica se ha estudiado durante décadas, en la actualidad es bien conocida, y se refiere a la existencia de una anatomía integral y capaz de conectarse a través de tractos cerebrales, los cuales unen diferentes áreas cerebrales distantes entre sí y está basada principalmente en proyecciones de materia blanca que unen regiones tanto corticales como subcorticales. Es muy estable y trabaja en escala de segundos. No obstante, hay regiones cerebrales entre las que no se puede demostrar la presencia de tractos que las unan, pero muestran

interacción clara entre ellas, lo que lleva a pensar que paralelamente a la comunicación distante anatómica, existen enlaces de redes cerebrales conectadas interneuronalmente, lo que se explica mediante la conectividad funcional. Este tipo de conectividad no tan estable como la anatómica y es muy cambiante en el contexto de décimas o centésimas de milisegundos, está basada en la unidad llamada nodo que representa una fracción de parcela tanto cortical como subcortical. Sobre esta unidad y su comunicación con otros nodos descansa el fundamento de los procesos integrativos y las interacciones dinámicas a través de diferentes regiones y sistemas que hacen realidad la existencia de todos los procesos mentales. Está propuesto que este proceso integrativo sigue el principio de un sistema matemático llamado «Red de pequeño mundo» (*Small world network*); la mayoría de los nodos no son vecinos entre sí, pero a través de estas conexiones pueden acceder a una gran cantidad de información de otros nodos para así formar un conjunto mediante el menor número de relevos o pasos, lo que redundará en un grado de eficiencia notable. De modo habitual este conjunto tiene algún nodo que recibe una mayor cantidad de conexiones, por lo que se conoce como nodo de alto grado<sup>(25,26)</sup> (Figura 5).

Estadísticamente en el cerebro predominan las redes complejas o de alto grado cuya tendencia es concentrar la información de los nodos participantes en unos pocos nodos receptores de información o centrales que se conocen como concentradores y que tienen la particularidad de ocupar un lugar privilegiado entre el resto de los nodos<sup>(27)</sup>.

En la parte más alta de la jerarquía de las conexiones privilegiadas están los nodos concentradores principales de la red o «club de ricos» (*rich club*) en atención a la cantidad enorme de información que reciben y a su vez procesan. Estos nodos densamente interconectados fundamentan el funcionamiento cerebral competente. Se han detectado clubes de ricos a nivel bilateral en regiones frontoparietales en la región de la precuña, del cíngulo, junto con otras regiones subcorticales como el hipocampo, el tálamo y el putamen. Estos clubes a su vez están densamente interconectados entre sí como una parte esencial del conectoma humano<sup>(28-30)</sup> (Figura 6).

## REDES FUNCIONALES

La comunicación entre las diferentes parcelas cerebrales se consigue a través de redes que sobresalen por la posesión de una mayor cantidad de puertos importantes, fundamentalmente de clubes de ricos. Todo esto explica por qué el daño de estos últimos trae como consecuencia alteraciones severas en las funciones cognitivas en particular, y en general en el procesamiento cerebral global. Estas alteraciones se manifiestan de una manera extraordinariamente desproporcionada en relación con la cantidad de tejido lesionado<sup>(31,32)</sup>.

Dentro de estas conexiones existe cierta jerarquía de las regiones cerebrales, dentro de un patrón de conectividad fun-

cional, que está basado en un método de función escalonada y concertada, el principio de esto es la información unimodal o simple, que comprende los estímulos visuales, auditivos, sensoriales o motores, información que posteriormente se eleva a regiones multimodales o de orden superior cognitivo que permiten la integración y procesamiento de todos los datos recibidos. Estas regiones clasificadas como superiores o multimodales son la corteza frontal y parietal, el cíngulo y la ínsula, el tálamo, el hipocampo y el putamen. Se distinguen por poseer elevados grados de comunicación, alto grado de organización de materia blanca, niveles superiores de uso de energía metabólica y acoplamientos funcionales complejos<sup>(33)</sup>.

La primera de estas redes fue reconocida y estudiada en 1995 por Biswal y colaboradores. Estos autores describieron la red de *default*, después de la cual, se fueron descubriendo más redes cerebrales; siete de estas redes se aceptan como fundamentales, aun cuando no hay un consenso universal al respecto ni a su número final. A continuación se describen estas siete redes:

1. Red de *default* o frontoparietal medial: incluye las cortezas prefrontal media, posterior del cíngulo y parietal inferior junto con el hipocampo. Tiene como labor la recolección de recuerdos, imaginación, planes a futuro y divagaciones mentales.
2. Red de control derecha e izquierda: está compuesta por la corteza lateral prefrontal, el lóbulo parietal inferior, gran parte de la circunvolución del cíngulo, la región de la precuña, el tálamo dorsomedial y la cabeza del núcleo caudado. Esta red ejerce el control de la información que fluye a través del cerebro, incluyendo la consciencia y memoria. Está en constante comunicación con otras redes, como son la de *default* y la de saliencia.
3. Red de saliencia o adaptación: formada por la región de la ínsula, las cortezas del cíngulo, del parietal inferior y la prefrontal lateral, pero también se incluyen estructuras subcorticales, como la sustancia negra, la sustancia gris periacueductal, la amígdala, el hipotálamo y el núcleo ventromedial del tálamo. Identifica la información relevante y ajusta rápidamente, momento a momento, las respuestas a los cambios en el medio ambiente y tiene la capacidad de intercambiar la preponderancia transitoria de la red de *default* y de la red de control, ya que ambas no coexisten habitualmente.
4. Red somatomotora: compuesta por las regiones anterior y posterior del surco central. Su tarea es el procesamiento tanto motor como sensorial.
5. Red auditiva: integrada por la circunvolución temporal superior, el área de Heschl (circunvoluciones temporales transversas), la ínsula y la circunvolución postcentral. Percibe, procesa e integra los estímulos de sonido, entregando la información a las redes anteriormente citadas.
6. Redes visuales: divididas en medial, lateral y occipital. Las áreas que la constituyen se encuentran principalmente en

el lóbulo occipital, pero también están las áreas visuales laterales, el cuerpo estriado y el núcleo lateral geniculado del tálamo y la corteza prefrontal.

7. Red cerebelosa: implicada en el control motor<sup>(34,35)</sup> (Figura 7).

## CONSCIENCIA

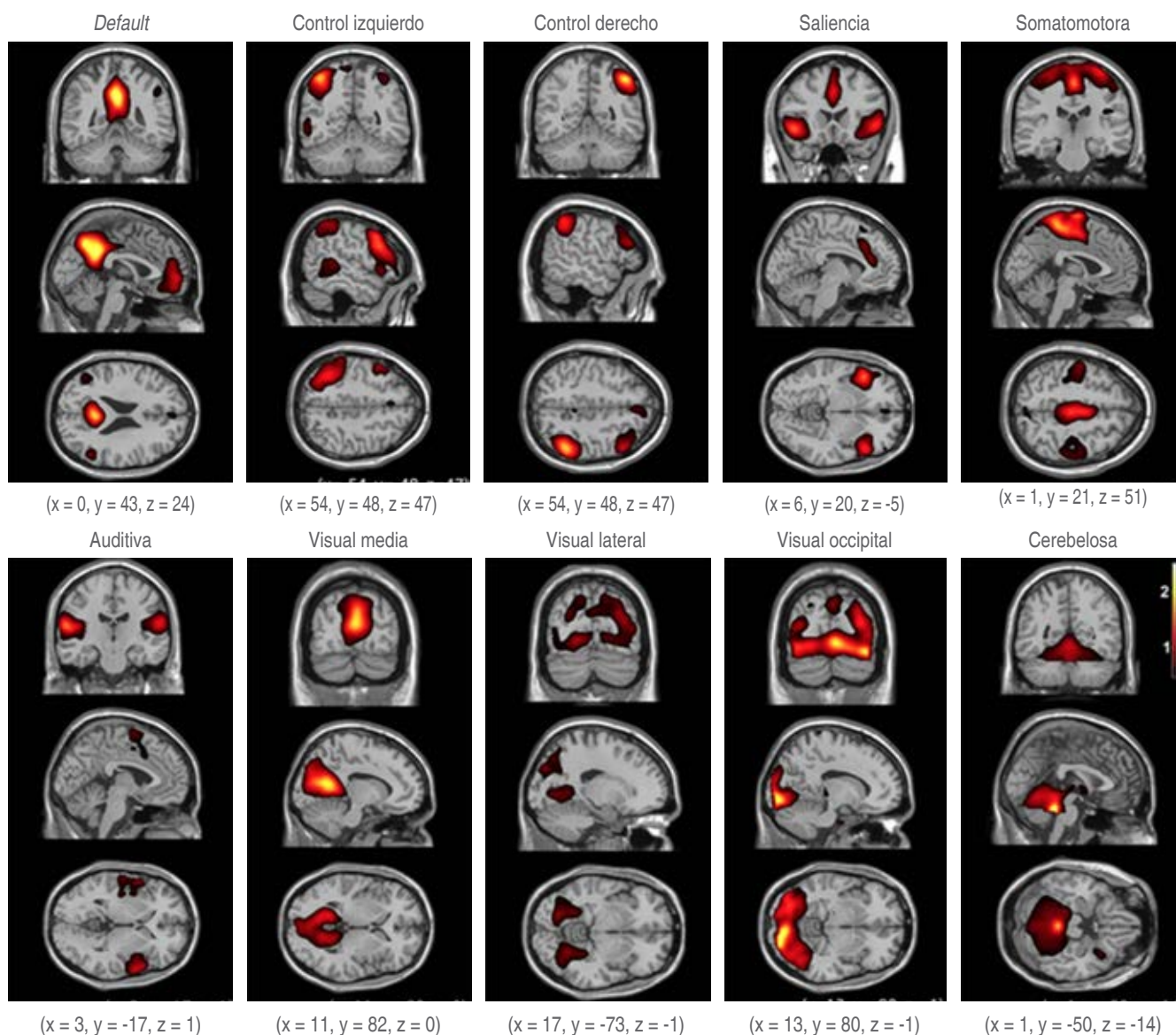
Es complejo hacer una definición completa de consciencia; sin embargo, existe el consenso de «qualia», que es la experiencia subjetiva e inefable de cada individuo, que ocurre a través de una serie de discriminaciones de lo que es y no es: «calor no es verde y verde no es beber»<sup>(36)</sup>.

En busca de la conexión entre la actividad neuronal y la aparición de la consciencia, en 1990 Crick y Koch enunciaron la idea de la correlación neuronal de consciencia, en la que proponen que la consciencia está constituida por «los mecanismos mínimos neuronales que unidos son suficientes para cualquier percepción consciente»<sup>(37)</sup>.

Existen muchas teorías del origen de la consciencia, siendo las más aceptadas las de Agnati y colaboradores y la teoría de «espacio de trabajo neuronal global», las cuales tienen muchos puntos en común. De acuerdo con éstas, las conexiones sinápticas dentro de las redes cerebrales son el origen tanto de la sensibilidad como del conocimiento. Asimismo, incluyen no sólo a las neuronas en la formación de módulos funcionales, sino también a las células gliales. Los módulos funcionales no tienen límites anatómicos dado que están determinados por su estructura funcional. Estos módulos funcionales están caracterizados por organizaciones tanto verticales como horizontales. La organización vertical incluye tres niveles: el molecular, los circuitos locales y las redes cerebrales. Cada nivel a su vez tiene una organización horizontal: el nivel molecular incluye los neurotransmisores y sus receptores; los circuitos locales reúnen las sinapsis que trabajan como una unidad, mientras que las redes cerebrales son las encargadas de poner en comunicación a los diferentes módulos funcionales que reúnen y procesan la casi infinita información sensorial para dar lugar a la consciencia<sup>(38,39)</sup>.

Otro grupo de teorías se basa en la existencia de mecanismos cuánticos subyacentes en las neuronas que explican la aparición y mantenimiento de la consciencia. Ésta es la propuesta de S. Hameroff (anestesiólogo) y Sir Roger Penrose (físico-matemático)<sup>(40)</sup>.

En general, todas las teorías de la formación y mantenimiento de la consciencia coinciden en que la manera en que se inicia este sistema, es a través de conexiones que se disparan en el momento de la recepción de un estímulo sensorial en áreas cerebrales de nivel inferior (p. ej. auditivo o visual), este estímulo viaja a través de redes funcionales que conectan diferentes áreas. Este impulso de información no procesada viaja en sentido anterior (*feedforward*) en forma de proceso subliminal e inconsciente, contactando diversas áreas cerebrales no necesariamente compatibles. Lo que está en relación con la



**Figura 7:** Redes funcionales cerebrales.

probabilidad de acceder a todas las posibilidades de interpretación del estímulo. Las conexiones en este sentido se realizan mediante receptores AMPA en la capa 5 de la corteza cerebral (área somática piramidal), llevando la información unimodal. Todos estos datos se transportan y convergen en áreas corticales de nivel superior especializadas, entre las que se encuentran principalmente las cortezas prefrontales y parietal, las cuales valoran e integran las señales recibidas. El tiempo en que se lleva a cabo esta acción es de 150 a 200 milisegundos<sup>(41,42)</sup>.

Una vez realizado este proceso y ahora a través de conexiones mediadas por receptores NMDA, con sentido anteroposterior (*feedback*) y viajando a través de la capa I de la corteza

cerebral o zona piramidal apical, se amplifican los datos en cascada, lo que lleva a un estado de «encendido». La información es llevada no sólo entre las conexiones córtico-corticales, sino que esta misma se comparte con el tálamo; ahora esta información es procesada o multimodal. Este intercambio constante de datos se caracteriza por la aparición en el EEG de oscilaciones córtico-talámicas y córtico-corticales en la banda gamma, estableciendo una sincronía de actividad recíproca a través de las diferentes áreas cerebrales que conforman también los diferentes nodos y conectomas, estableciendo así una liga temporal o bucle autosoportable, reverberante y metaestable entre neuronas distribuidas ampliamente en la

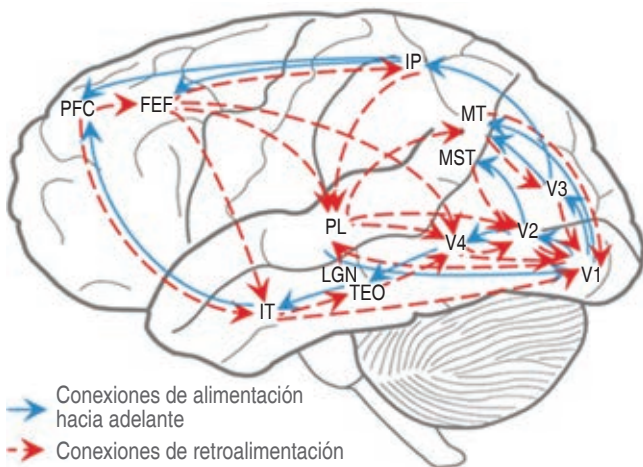
corteza cerebral y el tálamo, todo lo cual confluye en el origen del estado de consciencia<sup>(43,44)</sup> (Figura 8).

### CONSCIENCIA Y ANESTESIA

Los sitios más sobresalientes de acción de los anestésicos a nivel del sistema nervioso central en general y en particular en el cerebro son dos: los receptores GABA<sub>A</sub> manifestándose a través de acciones inhibitorias a consecuencia de la acción sobre los canales celulares dependientes de GABA<sub>A</sub> y glicina; y los segundos sitios de acción son los receptores de glutamato, el principal neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso central, que tiene tres tipos de receptores: NMDA, AMPA y kainato<sup>(45)</sup>.

Mediante estas bases se acepta que finalmente los anestésicos generales tienen los siguientes efectos:

1. Interrumpen y desorganizan el proceso de información de orden superior (*feedback*) preservando las redes primarias sensoriales y su procesamiento (*feedforward*).
2. Inhiben selectivamente la conectividad funcional de las regiones frontoparietales.
3. Disminuyen la complejidad espacio-temporal.



**Figura 8:** Conexiones de *feedback* y *feedforward* en las redes visuales. Áreas cerebrales V1 y V2 percepción del objeto. V3 profundidad, V4 centro del color. MT = circunvolución medial temporal: movimiento del objeto; IP = surco intraparietal: reúne la información adquirida, convierte en tercera dimensión y coordina la acción motora para asir el objeto; TEO = corteza temporooccipital: continúa el procesamiento visual; LGN = cuerpo geniculado lateral del tálamo: forma parte del circuito tálamo-cortical y córtico-talámico; FEF = campos oculares frontales: siguen al objeto en movimientos buscadores y participan también en el proceso y clasificación de la importancia del objeto; MST = corteza medial superior temporal: en esta área reside la capacidad de percepción, conocimiento y planeación de la acción consecuyente; PFC = corteza prefrontal: reúne toda la información, le da sentido a la misma y la hace consciente.

4. Disminuyen y constriñen las configuraciones de conectividad<sup>(46,47)</sup>.

Se ha demostrado que el propofol mediante su acción GABAérgica enlentece la actividad cortical, lo que refuerza la comunicación frontal córtico-talámica y crea un estado de hipersincronía firmemente coordinada, tálamo-cortical en ritmo alfa, en forma de circuito cerrado, inhibiendo las proyecciones posteriores con la consecuente pérdida de la consciencia<sup>(48)</sup>.

El mismo fenómeno de sincronización del tálamo y la corteza frontal con el ritmo alfa, bajo anestesia con propofol, se encuentra con los anestésicos inhalados, pero en este caso también se presenta un ritmo theta muy posiblemente debido a la inhibición de los canales del calcio talámicos. También en el caso de los inhalados existe un ritmo beta<sup>(49)</sup>. Sin embargo, bajo anestesia, el grado de desconexión es diferente para el sistema específico y el no específico: bajo la acción del propofol la reducción funcional para el sistema específico es de 43%, mientras que la disminución para el sistema no específico es de 79%, de acuerdo con la investigación llevada a cabo por Liu y colaboradores. Los autores sugieren que los cambios sobresalientes en el sistema no específico pueden estar, en parte, correlacionados con la pérdida y recuperación del estado de consciencia bajo anestesia<sup>(50,51)</sup>.

Hay evidencia de que los diversos anestésicos generales como la ketamina, el propofol o los inhalados, a pesar de que tienen diferente modo de acción, finalmente inhiben la conectividad de *feedback*, mientras que preservan la conectividad *feedforward*, lo que da como resultado la imposibilidad de procesar la información y consecuentemente interrumpir el estado de consciencia<sup>(52)</sup>.

Apoyando lo anterior, surge el ejemplo derivado del empleo de los potenciales visuales en los que se distinguen dos tipos de respuesta de acuerdo con su latencia: los potenciales visuales de latencia temprana, los cuales reflejan la actividad en la corteza visual primaria (V1) y los potenciales tardíos que evidencian procesamientos de orden superior que comprenden las áreas de V2 a V8. Bajo anestesia los potenciales tardíos son directamente suprimidos en relación directa a la dosis de anestésicos, mientras que los potenciales tempranos se mantienen sin cambios. Este hallazgo demuestra, cuando menos en parte, la supresión del proceso de asociación de estructuras anteriores a posteriores o de *feedback*, como efecto de los anestésicos<sup>(53,54)</sup>.

Este efecto es apoyado por una investigación de Murphy y colaboradores, en la que se demuestra que durante la anestesia bajo isoflurano existe una disminución de las respuestas sinápticas en el sistema de *feedback* córtico-cortical<sup>(55)</sup>.

Suzuki y Larkum utilizaron ratones transgénicos a los que aplicaron pulsos de luz excitatorios en la capa I cortical y verificaron la presencia de continuidad del impulso excitatorio hacia la capa cortical 5 o somática. En la siguiente fase del estudio manipularon el estado de consciencia de los animales de



laboratorio a través de la inhalación de isoflurano y nuevamente cuantificaron la transmisión del potencial evocado; el resultado fue una disminución muy importante de la transmisión, que provocó un desacoplamiento entre ambas partes de la neurona y que deriva en una inhibición de la transmisión del *feedback* al soma piramidal y a su vez en un desajuste de la comunicación tálamo-cortical. El regreso a una amplitud de la respuesta y el acoplamiento de ambas regiones de la neurona piramidal con el tálamo es directamente proporcional a la profundidad, superficialidad y salida del estado de anestesia<sup>(56)</sup>.

La condición de metaestabilidad es definida como una propiedad de cambio en el equilibrio inherente a un sistema, a pesar de que se encuentre en un estado de estabilidad fuerte y constante, esto es como consecuencia de cambios en el entorno del mismo sistema. Éste puede hacer una transición y migrar, por diferentes períodos de tiempo, a diferentes tipos de equilibrio distintos, aunque más débiles que el inicial, pero que a su vez tienen la tendencia de regresar al equilibrio primario o inicial.

Este fenómeno ha sido descrito también en el cerebro. La base de la función cerebral comprende oscilaciones en un gran rango de frecuencias, las cuales la mayoría de las veces se encuentran vinculadas con las diferentes tareas por realizar. Esto constituye un proceso dinámico, autoensamblado con diferentes regiones cerebrales que se asocian y se disocian constantemente. Esto está en relación con la tendencia de las diferentes regiones cerebrales de expresar su autonomía individual y sus funciones especializadas locales (segregación), esta capacidad coexiste con la tendencia de acoplar funciones globales múltiples (integración), creando así una sinergia ininterrumpida de integración-segregación. Las transiciones entre estos estados corresponden a reconfiguraciones propias de los cambios, en las diferentes regiones cerebrales, lo cual sitúa al cerebro como un órgano extremadamente complejo con sistemas dinámicos metaestables<sup>(57,58)</sup>.

En relación al efecto de los anestésicos sobre la metaestabilidad, Hudson, entre otros autores, ha llegado a la conclusión de que bajo anestesia suceden cambios en la metaestabilidad cerebral, la cual está promovida y provocada por la acción propia de los anestésicos, esta condición transforma al sistema en uno muy diferente en su comportamiento, en comparación a sus condiciones previas o iniciales, por lo que se piensa que el cerebro bajo anestesia continúa con un estado de metaestabilidad, pero ahora modificado por nuevas variables inducidas por los anestésicos<sup>(59)</sup>.

Li y colaboradores en una investigación realizada en 30 participantes adultos sanos, entre los 30 y 40 años de edad, buscaron conocer de qué forma se dan los cambios tanto en la conexión neuronal-local como en la frontoparietal o de larga distancia; se proporcionó anestesia general inducida con propofol y mantenida con isoflurano a una concentración alveolar mínima de 1.3 constante durante las 3 horas que duró el evento, tiempo acorde con la duración de un estado anestésico promedio real. Los autores partieron de los siguientes objetivos: establecer la evolución de la conectividad cortical

durante el estado de inconciencia bajo anestesia y dilucidar si durante este período de tiempo esta conectividad se mantiene estática o es dinámica. Esto último proveería bases para pensar que el cerebro humano tiene actividades metaestables modificadas bajo anestesia. Los autores entre otros resultados, obtuvieron los siguientes:

1. Los períodos de salva-supresión estuvieron presentes en todos los pacientes menos en dos y hubo una variabilidad considerable entre su inicio, duración y nivel.
2. Se encontraron ocho patrones o estados de conectividad tanto desde el punto de vista espacial (frontoparietal y prefronto-frontal) como de diferentes frecuencias (delta, theta, alfa y frecuencias altas). El tiempo en el que se mantuvo un estado varió de 30 segundos a algunos minutos, lo que lleva a la conclusión de que bajo anestesia existen múltiples estados de conectividad, con diferentes duraciones, propios de cada individuo.

Como resultado de la presencia de los cambios de estados a lo largo del período de anestesia, los autores consideran demostrada la metaestabilidad de la conectividad cortical. Esto quiere decir que la conectividad cortical, bajo anestesia, se encuentra en un estado que escapa del equilibrio estable previo y que persiste por un período de tiempo considerable.

La metaestabilidad observada bajo anestesia puede estar asociada con la facultad de limitar sustancialmente las posibilidades de conexiones necesarias para la creación de la consciencia<sup>(60)</sup>.

## BIS Y OTROS MONITORES DE PROFUNDIDAD ANESTÉSICA Y CONSCIENCIA

De los monitores cerebrales, el índice bispectral (BIS) introducido en 1994 ha sido el más estudiado y con el que se tiene mayor experiencia. El cálculo está basado en un algoritmo que correlaciona tres factores: 1) grado de bicoherencia entre las ondas del EEG, 2) sincronización rápida-lenta (relación  $\log 0.5-47$  Hz/40-47 Hz) y 3) proporción del EEG en estado isoelectrico<sup>(61)</sup>.

La aplicación más importante que se ha pretendido para el BIS es la posibilidad de medir la profundidad anestésica y evitar un estado de consciencia y recuerdo transanestésico que tiene consecuencias duraderas e indeseables<sup>(62)</sup>.

Las investigaciones al respecto han sido numerosas. En 2004 se publicó un trabajo (*The B-Aware trial*) por Myles y colaboradores, quienes reportaron utilidad en el uso de BIS<sup>(63)</sup>. No obstante, otro grupo de investigadores encabezados por Avidan, también en busca de calificar la eficacia del BIS (*B-unaware trial*), encontraron que la medición de la concentración de anestésico al final de la espiración es una guía igualmente útil para la prevención de recuerdo transanestésico<sup>(64)</sup>.

Nuevamente Avidan, en otra investigación (*The BAG RECALL trial*) reporta recuerdo transanestésico en siete pacientes

del grupo guiado por BIS contra dos del grupo guiado por la concentración del anestésico al final de la espiración<sup>(65)</sup>.

Otra herramienta para medir la profundidad anestésica es la entropía, se acepta que existe una ligera ventaja del BIS sobre este monitor para determinar la profundidad anestésica<sup>(66)</sup>.

Existen muchos factores que dificultan la exactitud de estos monitores para cuantificar realmente la profundidad anestésica, entre estos se encuentran los siguientes:

1. La muestra de la actividad eléctrica cerebral obtenida es principalmente del lóbulo frontal, además existen muchas fuentes de interferencias, como hipotermia, hipoglicemia, patología cerebral previa, todo esto modifica la calidad y exactitud de los resultados. Asimismo, incide la gran variedad de patrones de EEG de cada anestésico<sup>(67)</sup>.
2. Otro factor a tomar muy en cuenta es la influencia importante que tiene el estímulo doloroso sobre el EEG, como lo demuestra el estudio elaborado por Hagihira y colaboradores<sup>(68)</sup>.
3. La edad influye también en el poder del EEG. Existe una disminución en el poder alfa edad dependiente, con cambios en la función tálamo-cortical, y mayor tendencia a experimentar períodos de salva-supresión<sup>(69)</sup>.

La noción de que la profundidad anestésica es equivalente a la presencia y/o cuantificación de consciencia transanestésica

no parece tener bases reales, dada la complejidad de los mecanismos de la consciencia.

La enorme dificultad de crear una herramienta o instrumento para poder conocer el grado de consciencia en el que está cada paciente bajo anestesia, en cada momento, hace pensar que su presencia no está muy cercana. Para que esto se haga realidad, además de que sea fidedigna y confiable, deberá estar basada en las teorías más aceptadas y mayormente comprobadas. Lo anterior implica conocer y cuantificar la integridad y prevalencia de las conexiones cerebrales complejas y de alta densidad (clubes de ricos), la integración de los grupos neuronales locales con sus reentradas en ciertas regiones cerebrales además de incluir la diferenciación funcional de las distintas redes cerebrales y la agregación de la información que poseen dentro del sistema, así como la dinámica de la sincronía a gran escala y contemplar de la misma manera el sistema tálamo-cortical<sup>(70)</sup>.

El estudio de la profunda complejidad de la consciencia, como estado fundamental de la existencia humana, no digamos ya su conocimiento, todavía nos sitúa muy lejos de la posibilidad de su comprensión total y, por supuesto, de su medición exacta en diferentes circunstancias del transcurso de la vida, ya sean temporales, naturales o provocadas, como es el caso del acto anestésico.

La búsqueda de las respuestas a la infinidad de gigantescas interrogantes es, sin duda, motivo de un interés continuo y apasionante.

## REFERENCIAS

1. Northoff G, Huang Z. How do the brain's time and space mediate consciousness and its different dimensions? Temporo-spatial theory of consciousness (TTC). *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;80:630-645.
2. Bremer F. Cerveau isolé et physiologie du sommeil. *CR Soc Biol (Paris)*. 1935;118:1235-1241.
3. Moruzzi G, Magoun HW. Brain stem reticular formation and activation of EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1949 ; 1: 455-473.
4. Satpute AB, Kragel PA, Barret LF, Wagner TD, Bianciardi M. Deconstructing arousal into wakeful, autonomic and affective varieties. *Neurosci Lett*. 2019;693:19-28.
5. Garcia-Rill E, D'Onofrio S, Mahaffey S. Bottom-up gamma: the pedunculopontine nucleus and reticular activating system. *Transl Brain Rhythm*. 2016;1:49-53.
6. Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci*. 2001;24:726-731.
7. Yuan J, Luo Z, Zhang Y, Zhang Y, Wang Y, Cao S, et al. GABAergic ventrolateral pre-optic nucleus neurons are involved in the mediation of the anesthetic hypnosis induced by propofol. *Mol Med Rep*. 2017;16:3179-3186.
8. Hindman J, Bowren MD, Bruss J, Wright B, Geerling JC, Boes AD. Thalamic strokes that severely impair arousal extend into the brainstem. *Ann Neurol*. 2018;84:926-930.
9. Rikhye RV, Wimmer RD, Halassa MM. Toward an integrative theory of thalamic function. *Annu Rev Neurosci*. 2018;41:163-183.
10. Perea-Bartolomé MV, Ladera-Fernández V. El tálamo: aspectos funcionales. *Rev Neurol*. 2004;38:687-693.
11. Jones E. Corticothalamic and thalamocortical interactions. In: Schmidt R, Willis W (eds). *Encyclopedia of pain*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2007. pp. 478-481. doi: 10.1007/978-3-540-29805-2\_901.
12. Shine JM. The thalamus integrates the macrosystems of the brain to facilitate complex, adaptive brain network dynamics. *Prog Neurobiol*. 2021;199:101951.
13. Aru J, Suzuki M, Rutiku R, Larkum ME, Bachmann T. Coupling the State and contents of consciousness. *Front Syst Neurosci*. 2019;13:43.
14. Redinbaugh MJ, Phillips JM, Kambi NA, Mohanta S, Andryk S, Dooley GJ, et al. Thalamus modulates consciousness via layer-specific control of cortex. *Neuron*. 2020;106:66-75.
15. Honjoh S, Sasi S, Schiereck SS, Nagai H, Tononi G, Cirelli C. Regulation of cortical activity and arousal by the matrix cells of the ventromedial thalamic nucleus. *Nat. Commun*. 2018;9:2100. doi: 10.1038/s41467-018-04497-x.
16. Afrasiabi M, Redinbaugh MJ, Phillips JM et al. Consciousness depends on integration between parietal cortex, striatum and thalamus. *Cell Syst*. 2021;12: 363-373.
17. Pinault D. The thalamic reticular nucleus: structure, function and concept. *Brain Res Brain Res Rev*. 2004;46:1-31.
18. Crabtree JW. Functional diversity of thalamic reticular subnetworks. *Front Syst Neurosci*. 2018;12:41. doi: 10.3389/fnsys.2018.00041.
19. Gottschalk A, Miotke SA. Volatile anesthetic action in a computational model of the thalamic reticular nucleus. *Anesthesiology*. 2009;110:964-966.
20. Min BK. A thalamic reticular networking model of consciousness. *Theor Biol Med Model*. 2010;7:10.
21. Van Essen DC, Smith SM, Barch DM, Behrens TE, Yacoub E, Ugurbil K; WU-Minn HCP Consortium. The WU-Minn human connectome project: an overview. *Neuroimage*. 2013;80:62-79.
22. Glasser MF, Coalson TS, Robinson E, Hacker CD, Harwell J, Yacoub E, et al. A multi-modal parcellation of human cerebral cortex. *Nature*. 2016;536:171-178.

23. Grill-Spector K, Malach R. The human visual cortex. *Annu Rev Neurosci.* 2004;27:649-677.
24. Brewer AA, Barton B. Visual field map organization in human visual cortex. In: Molotchnikoff S, Rouat J, editors. *Visual cortex-current status and perspectives.* London: IntechOpen; 2012. Available in: <http://dx.doi.org/10.5772/51914>
25. Humphries MD, Gurney K. Network 'small-world-ness': a quantitative method for determining canonical network equivalence. *PLoS One.* 2008;3:e0002051. doi: 10.1371/journal.pone.0002051.
26. Stanley ML, Moussa MN, Paolini BM, Lyday RG, Burdette JH, Laurienti PJ. Defining nodes in complex brain networks. *Front Comput Neurosci.* 2013;7:169. doi: 10.3389/fncom.2013.00169.
27. Sporns O. Graph theory methods: applications in brain networks. *Dialogues Clin Neurosci.* 2018;20:111-121.
28. van den Heuvel MP, Sporns O. Rich-club organization of the human connectome. *J Neurosci.* 2011;31:15775-15786.
29. Griffa A, Van den Heuvel MP. Rich-club neurocircuitry: function, evolution and vulnerability. *Dialogues Clin Neurosci.* 2018;20:121-132.
30. Collin G, Sporns O, Mandl RC, van den Heuvel MP. Structural and functional aspects relating to cost and benefit of rich club organization in the human cerebral cortex. *Cereb Cortex.* 2014;24:2258-2267.
31. Bassett DS, Khambhati AN, Grafton ST. Emerging frontiers of neuroengineering: a network science of brain connectivity. *Annu Rev Biomed Eng.* 2017;19:327-352.
32. Xu Y, He Y, Bi Y. A tri-network model of human semantic processing. *Front Psychol.* 2017;8:1538.
33. Demertzi A, Soddu A, Laureys S. Consciousness supporting networks. *Curr Opin Neurobiol.* 2013;23:239-244.
34. Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med.* 1995;34:537-541.
35. Uddin LQ, Yeo BTT, Spreng RN. Towards a universal taxonomy of macro-scale functional human brain networks. *Brain Topogr.* 2019;32:926-942.
36. Edelman GM, Gally JA, Baars BJ. Biology of consciousness. *Front Psychol.* 2011;2:4. doi: 10.3389/fpsyg.2011.00004.
37. Crick F, Koch C. Towards a neurobiological theory of consciousness. *Seminars in Neuroscience.* 1990;2:263-275.
38. Dehaene S, Naccache L. Towards a cognitive neuroscience of consciousness: Basic evidence and the workspace framework. *Cognition.* 2001;79:1-37.
39. Whyte CJ. Integrating the global neuronal workspace into the framework of predictive processing: Towards a working hypothesis. *Conscious Cogn.* 2019;73:102763.
40. Sattin D, Magnani FG, Bartesaghi L, Caputo M, Fittipaldo AV, Cacciatore M, et al. Theoretical models of consciousness: a scoping review. *Brain Sci.* 2021;11:535.
41. Dehaene S, Changeux JP. Experimental and theoretical approaches to conscious processing. *Neuron.* 2011;70:200-227.
42. Northoff G, Lamme V. Neural signs and mechanisms of consciousness: Is there a potential convergence of theories of consciousness in sight? *Neurosci Biobehav Rev.* 2020;118:568-587.
43. Aru J, Suzuki M, Larkum ME. Cellular mechanisms of conscious processing. *Trends Cogn Sci.* 2020;24:814-825.
44. Mashour GA. Role of cortical feedback signalling in consciousness and anaesthetic-induced unconsciousness. *Br J Anaesth.* 2019;123:404-405.
45. Franks NP. Molecular targets underlying general anaesthesia. *Br J Pharmacol.* 2006;147:(S72-S81).
46. Velly LJ, Rey MF, Bruder NJ, Gouvitsos FA, Witjas T, Regis JM. Differential dynamic of action on cortical and subcortical structures of anaesthetics agents during induction of anaesthesia. *Anesthesiology.* 2007;107:202-212.
47. Lee U, Mashour GA. Role of networks science in the study of anaesthetics state transitions. *Anesthesiology.* 2018;129:1029-1044.
48. Ching S, Cimenser A, Purdon PL, Brown EN, Kopell NJ. Thalamocortical model for a propofol-induced alpha-rhythm associated with loss of consciousness. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107:22665-22670.
49. Akeju O, Westover B, Pavone KJ, Sampson AL, Hartmack KE, Brown EN, et al. Effects of sevoflurane and propofol on frontal electroencephalogram power and coherence. *Anesthesiology.* 2014;121:990-998.
50. White NS, Alkire MT. Impaired thalamocortical connectivity in humans during general anaesthetic induced unconsciousness. *Neuroimage.* 2003;19:402-411.
51. Liu X, Lauer KK, Ward BD, Li SJ, Hudetz AG. Differential effects of deep sedation with propofol on the specific and nonspecific thalamocortical systems: a functional magnetic resonance imaging study. *Anesthesiology.* 2013;118:59-69.
52. Lee U, Ku S, Noh G, Baek S, Choi B, Mashour GS. Disruption of frontal-parietal communication by ketamine, propofol and sevoflurane. *Anesthesiology.* 2013;118:1264-1275.
53. Goodale MA. Transforming vision into action. *Vision Res.* 2011;51:1567-1587.
54. Hudetz AG, Vizuete JA, Imas OA. Desflurane selectively suppresses long-latency cortical neuronal response to flash in rat. *Anesthesiology.* 2009;111:231-239.
55. Murphy C, Krause B, Banks M. Selective effects of isoflurane on cortico-cortical feedback afferent responses in murine non primary neocortex. *Br J Anaesth.* 2019;123:488-496.
56. Suzuki M, Larkum ME. General anaesthesia decouples cortical pyramidal neurons. *Cell.* 2020;180:666-676.
57. Roberts JA, Gollo LL, Abeyurriya RG, Roberts G, Mitchell PB, Woolrich MW, et al. Metastable brain waves. *Nat Commun.* 2019;10:1056.
58. Beim Graben P, Jimenez-Marin A, Diez I, Cortes JM, Desroches M, Rodrigues S. Metastable resting state brain dynamics. *Front Comput Neurosci.* 2019;13:62.
59. Hudson AE. Metastability of neuronal dynamics during general anaesthesia: time for a change in our assumptions? *Front Neural Circuits.* 2017;11:58.
60. Li D, Vlisides PE, Kelz MB, Avidan MS, Mashour GA. Dynamic cortical connectivity during general anaesthesia in healthy volunteers. *Anesthesiology.* 2019;130:870-884. doi: 10.3389/fncir.2017.00058.
61. Sigl JC, Chamoun NG. An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J Clin Monitor Comput.* 1994;10:392-404.
62. Tasbihgou SR, Vogels MF, Absalom AR. Accidental awareness during general anaesthesia-a narrative review. *Anaesthesia.* 2018;73:112-122.
63. Myles PS, Leslie K, McNeil J, et al. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the be aware randomized controlled trial. *Lancet.* 2004;363:1757-1763.
64. Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, et al. Anaesthesia awareness and the bispectral index. *N Engl J Med.* 2008;358:1097-1108.
65. Avidan MS, Jacobson E, Glick D, et al. Prevention of intraoperative awareness in high-risk surgical population. *N Engl J Med.* 2011;365:591-600.
66. Liang T, Wu F, Wang B, Mu F. PRISMA: accuracy of response entropy and bispectral index to predict the transition of consciousness during sevoflurane anaesthesia. *Medicine.* 2021;100:e25718.
67. Fahy B, Chau D. The technology of processed electroencephalogram monitoring devices for assessment of depth of anaesthesia. *Anesth Analg.* 2018;126:111-117.
68. Hagihira S, Takashina M, Mori T, Ueyama H, Mashimo T. Electroencephalographic bicoherence is sensitive to noxious stimuli during isoflurane or sevoflurane anaesthesia. *Anesthesiology.* 2004;100:818-825.
69. Purdon PL, Pavone KJ, Akeju O, Smith AC, Sampson AL, Lee J, et al. The ageing brain: age-dependent changes in the electroencephalogram during propofol and sevoflurane general anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2015;115:i46-i57.
70. Faivre N, Arzi A, Lunghi C, Salomon R. Consciousness is more than meets the eye: a call for a multisensory study of subjective experience. *Neurosci Conscious.* 2017;2017:nix003.