



Recibido: 06-03-2026
Aceptado: 02-04-2026

Más allá de la CAM: titulación anestésica al efecto cortical con electroencefalograma

Beyond MAC: effect-guided anesthetic titration using electroencephalography

Dr. Ricardo Serna-Muñoz,^{*‡} Dr. José de Jesús Jaramillo-Magaña^{*.§}

Citar como: Serna-Muñoz R, Jaramillo-Magaña JJ. Más allá de la CAM: titulación anestésica al efecto cortical con electroencefalograma. Rev Mex Anestesiología. 2026; 49 (3): 176-186. <https://dx.doi.org/10.35366/123594>

Palabras clave:

electroencefalografía,
anestesia general,
profundidad anestésica,
concentración alveolar
mínima, farmacocinética.

Keywords:

electroencephalography,
general anesthesia,
anesthetic depth,
minimum alveolar
concentration,
pharmacokinetics.

RESUMEN. La concentración alveolar mínima (CAM) es una métrica poblacional útil para la potencia de anestésicos inhalados, pero se relaciona con inmovilidad y no garantiza inconsciencia. La práctica moderna añade incertidumbre, ya que la fracción espirada final puede no reflejar la exposición arterial ni cerebral cuando existe heterogeneidad de ventilación/perfusión ($\dot{V}/\dot{Q}$), *shunt*, espacio muerto o cambios hemodinámicos; por tanto, la titulación basada sólo en gases puede subestimar o sobrestimar el efecto en el encéfalo. En anestesia balanceada, opioides y bloqueo neuromuscular disocian inmovilidad de hipnosis, lo que refuerza la necesidad de monitorizar el efecto cortical. El electroencefalograma (EEG), en forma cruda y procesada, permite estimar de forma continua el estado cortical y reducir extremos de exposición, como brote-supresión iatrogénico, asociado con desenlaces adversos. El texto propone reencuadrar el objetivo anestésico más allá de la CAM: integrar CAM, farmacocinética pulmón-sangre-cerebro y lectura del EEG (índices y métricas espectrales) para una titulación al efecto, con foco en seguridad y variabilidad interindividual.

ABSTRACT. Minimum alveolar concentration (MAC) is a useful population metric of inhaled anesthetic potency, yet it primarily predicts immobility and does not ensure unconsciousness. Real intraoperative physiology challenges end-tidal assumptions: ventilation-perfusion heterogeneity, shunt, dead space, and hemodynamic variability can decouple end-tidal concentration from arterial and brain partial pressures, leading to under- or overestimation of cortical effect. In balanced anesthesia, opioids and neuromuscular blockade further dissociate immobility from hypnosis, increasing the risk of inadequate cortical suppression despite apparent clinical stability. Electroencephalography (EEG), both raw and processed, offers continuous monitoring of cortical dynamics and supports effect-guided titration. Avoiding iatrogenic burst suppression is clinically relevant given its association with adverse outcomes. This manuscript argues for reframing anesthetic goals beyond MAC by integrating MAC-based context, lung-blood-brain pharmacokinetics, and EEG-derived indices and spectral metrics to individualize dosing, minimize extremes of exposure, and improve patient safety across heterogeneous surgical populations.

* Departamento de
Anestesiología del Centro
Médico ABC. Ciudad
de México, México.

‡ ORCID:
0009-0003-7026-727X
§ ORCID:
0009-0001-5463-029X

Correspondencia:

Dr. Ricardo Serna-Muñoz
E-mail:
serna.971@gmail.com

Abreviaturas:

BIS = *Bispectral Index* (índice bispectral)
CAM = concentración alveolar mínima
DSA = *Density Spectral Array* (matriz de densidad espectral)
EEG = electroencefalograma
 F_{Et} = fracción espirada del anestésico
FOOF = *Fitting Oscillations & One-Over-F*
(oscilaciones de ajuste y uno-sobre-F)
pEEG = electroencefalograma procesado
SEF = *Spectral Edge Frequency* (frecuencia de borde espectral)
SNC = sistema nervioso central
TCI = perfusión controlada por objetivo
TIVA = *Total Intravenous Anesthesia* (anestesia total intravenosa)
 $\dot{V}/\dot{Q}$ = ventilación/perfusión
VMD = *Variational Mode Decomposition*

Tras la demostración pública de anestesia con éter atribuida a William T. G. Morton, el estado cerebral bajo anestesia se infería por medio de marcadores indirectos, primero por la conducta del paciente y, posteriormente, por signos clínicos como respuestas autonómicas y reflejas^(1,2). La introducción clínica de los bloqueadores neuromusculares en 1942 modificó esa lógica, al suprimir el movimiento como señal principal, lo que impulsó estrategias para preservar una vía mínima de comunicación motora, como la técnica del antebrazo aislado^(3,4).

Ante la ausencia de una medida directa del estado de consciencia, se desarrollaron conceptos operativos como la concentración alveolar mínima (CAM), una métrica de potencia para anestésicos inhalados definida por la probabilidad de inmovilidad ante un estímulo nociceptivo^(5,6). Sin embargo, la CAM es un parámetro estadístico vinculado a inmovilidad y no garantiza inconsciencia, la cual constituye un componente esencial del estado anestésico, junto con inmovilidad y control autónomo^(6,7).

En paralelo, surgió una vía alternativa: la anestesia intravenosa. El tiopental, incorporado a la práctica clínica en la década de 1930, permitió una inducción de inicio rápido y favoreció esquemas intravenosos más allá del bolo único⁽⁸⁻¹⁰⁾. Con el tiempo, la disponibilidad de hipnóticos IV con perfiles farmacocinéticos favorables para titulación, como el propofol, desde finales de los años 70, y su combinación con opioides, hizo factible el mantenimiento de la anestesia con agentes intravenosos (TIVA), con recuperación rápida; en población pediátrica, se ha descrito menor agitación a la emersión con propofol en comparación con anestesia inhalada con sevoflurano⁽¹¹⁻¹³⁾. La formalización farmacocinética de la administración mediante equipos de perfusión dio lugar al concepto de perfusión controlada por objetivo o TCI (*Target Controlled Infusion*), asociado al desarrollo histórico de la titulación guiada por modelos para alcanzar concentraciones plasmáticas o de sitio efector objetivo^(14,15).

Tanto la CAM como los modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD) usados en TCI ofrecen promedios poblacionales y sustitutos indirectos del efecto, pero no aportan una lectura continua del estado cortical de un paciente específico. Esta limitación adquiere relevancia en TIVA, donde no existe un equivalente fisiológico directo a la fracción espirada o a la concentración al final de la espiración para inferir exposición cerebral, lo que refuerza la utilidad de señales neurofisiológicas como electroencefalograma (EEG) para estimar el efecto hipnótico cortical^(7,16).

Esta limitación impulsó la búsqueda de un monitor directo del sitio efector para superar la incertidumbre clínica. La correlación entre la actividad eléctrica cerebral y la administración de medicamentos fue documentada de manera inicial por Gibbs en 1937⁽¹⁷⁾, y años después, en la década de 1950, Faulconer y Bickford la formalizaron; sin embargo, su aplicación clínica permaneció restringida por la dificultad de interpretar trazos de EEG crudos en tiempo real⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Fue hasta la década de 1990 que el avance en el procesamiento digital de señales permitió condensar algoritmos complejos en índices simplificados, como el índice bispectral, introducido en 1994, lo cual facilitó el uso de estos monitores^(20,21).

Determinar el estado de consciencia en el período transoperatorio representa un reto debido al carácter subjetivo de la consciencia, definida como experiencia en primera persona, mientras que el análisis clínico y científico se apoya

en observaciones desde la tercera persona⁽²²⁾. Se han descrito dominios de la consciencia, como discriminación del entorno, integración, atención, reportabilidad, acceso a estados internos y control deliberado, con depresión desigual entre pacientes y entre agentes anestésicos. Estudios recientes proponen tres ejes con utilidad clínica (consciencia interna, conectividad con el mundo y respuesta al estímulo), lo que permite entender que la ausencia de respuesta puede coexistir con experiencias internas o con cierta conexión al entorno⁽²³⁾.

A pesar de estas dificultades, la anestesia general ofrece un modelo útil para estudiar la consciencia, ya que permite inducir y revertir estados de desconexión de forma reproducible y bajo condiciones controladas. La evidencia sugiere que la pérdida de consciencia no corresponde a un apagado global del encéfalo, sino a una disrupción de la integración y del acceso a redes de orden superior; puede persistir procesamiento sensorial sin integración suficiente para sostener una experiencia unificada y para permitir reportabilidad⁽²⁴⁾. Por ello, la ausencia de respuesta no equivale a inconsciencia. Este panorama obliga a titular los anestésicos con base en sustitutos neurofisiológicos y conductuales, con el objetivo de reducir al mínimo la probabilidad de consciencia conectada.

En la práctica y la enseñanza de la anestesiología contemporánea, la titulación de fármacos al efecto clínico constituye un pilar que busca individualizar el manejo. Un fin razonable de la titulación consiste en abolir la consciencia conectada al entorno, dado que la reactividad ante estímulos suele desaparecer primero. Aun así, persiste la aplicación de esquemas de dosis ponderales estandarizados como si fueran predictores suficientes para una población diversa⁽²⁵⁾. Esta confianza en dosis fijas ignora que factores como la edad, comorbilidades, fragilidad e interacciones farmacológicas modifican la sensibilidad individual, lo que puede derivar en estados de infradosificación o de sobredosificación, con repercusión hemodinámica y deterioro cognitivo postoperatorio.

Existe evidencia sobre la heterogeneidad farmacodinámica entre la población quirúrgica. Estudios de modelado poblacional han corroborado que la concentración necesaria para alcanzar un objetivo clínico específico presenta una variabilidad interindividual significativa que no es explicable de manera única por las variables antropométricas estándar como el peso o la edad⁽²⁶⁾. Tal dispersión en la sensibilidad del sistema nervioso central implica que cualquier régimen de dosificación estático genera niveles dispares del efecto de los fármacos en el sitio efector.

DEFINICIÓN, DETERMINACIÓN, SEMÁNTICA Y PROPIEDADES DE LA CONCENTRACIÓN ALVEOLAR MÍNIMA

Eger y su equipo definieron la CAM como la concentración alveolar mínima en estado estable que produce inmovilidad

en el 50% de los animales y humanos tras la aplicación de un estímulo nocivo^(5,6,27). Su determinación se originó en modelos animales, en los que se inducía anestesia sólo con el agente en estudio y se mantenía constante la fracción espirada del anestésico (F_{Et}) durante al menos 15 minutos^(5,28,29). Después, se aplicaba un estímulo doloroso, ya fuera mediante pinza en la cola o corriente eléctrica, por un máximo de un minuto, y se registraba una respuesta cuantitativa según hubiera o no movimiento de cabeza, torso o extremidades; la rigidez, la tos y la hiperventilación no se consideraban criterios válidos⁽⁵⁾. Si no había movimiento, la F_{Et} se reducía en 20%; si había movimiento, se incrementaba en 20%, y el proceso se repetía una o dos veces, hasta identificar la mayor F_{Et} que no evitaba el movimiento y la menor F_{Et} que sí lo evitaba. El punto medio entre ambas, llamado *midway* por Eger, correspondía al CAM de ese animal⁽⁵⁾.

Este procedimiento se conoce como técnica de encuadre o *bracketing technique*. Al aplicarse en un grupo, permite estimar la concentración mediana al final de la espiración, lo que produce inmovilidad en el 50% de los sujetos de una especie, además de aportar una estimación de su variabilidad^(5,6). En humanos, la determinación se realiza con una sola observación por paciente durante la incisión quirúrgica inicial, tras asegurar estabilidad de la F_{Et} por 15 minutos^(5,29). Si no hay respuesta al estímulo nocivo, al siguiente sujeto se le administra una F_{Et} menor; si sí hay respuesta, se utiliza una F_{Et} mayor, de acuerdo con el método *up-and-down*^(5,28).

Cada respuesta se registraba como 0 o 1 de acuerdo al movimiento, frente a la F_{Et} , para construir una relación cuantitativa concentración-respuesta⁽³⁰⁾. Mediante regresión logística, se obtiene una curva sigmoidea que describe la probabilidad de ausencia de movimiento en función de la F_{Et} ⁽³⁰⁾. El punto medio de esa curva corresponde a una probabilidad del 50% de no movimiento, de modo que la CAM también puede entenderse como una concentración efectiva 50 (EC50) para inmovilidad^(6,30). Aunque la técnica de encuadre y la técnica cuantitativa difieren en metodología, ambas conducen a estimaciones equivalentes de CAM^(29,30).

La metodología con la que se definió la CAM en el estudio de Eger y su equipo revela que se trata de un concepto probabilístico y no de un umbral absoluto, lo que tiene implicaciones directas para la seguridad clínica^(6,31). De ahí surge el debate sobre si la «M» del acrónimo debe entenderse como «mínima» o «mediana»^(29,31). En realidad, cuando se usa la técnica de encuadre, la CAM no representa una dosis mínima individual, sino la mediana de una serie de valores observados; del mismo modo, con la técnica cuantitativa se estima la concentración efectiva 50 de la población^(5,6,30,31). En ambos casos, lo que se obtiene es una concentración mediana^(5,6,30).

Esta distinción no es sólo semántica. Interpretar la CAM como una dosis mínima puede crear una falsa sensación de seguridad, ya que a esa concentración, por definición, el

50% de los pacientes aún presentará respuesta motora ante el estímulo quirúrgico^(6,30,31). Además, aunque la CAM predice con utilidad la inmovilidad, su capacidad para garantizar inconsciencia es limitada⁽³²⁾. Asumir que inmovilidad motora equivale a hipnosis cortical ignora que ambos efectos dependen de sitios neuroanatómicos distintos dentro del sistema nervioso central⁽³²⁾.

Con el objetivo de clarificar esta confusión, Antognini y Schwartz emplearon un modelo experimental en seis cabras anestesiadas con isoflurano⁽³³⁾. El protocolo inició con la determinación de la concentración requerida para suprimir el movimiento tras un estímulo doloroso en la pezuña⁽³³⁾. Después, mediante disección cervical y el uso de ligaduras selectivas, el equipo aisló la perfusión del encéfalo; esto permitió el drenaje del retorno venoso hacia un oxigenador de burbuja y la infusión de sangre oxigenada a la carótida externa, de modo que el isoflurano sólo ingresó al organismo por el circuito extracorpóreo tras la suspensión de la administración pulmonar⁽³³⁾. Con este esquema, el encéfalo recibía una exposición intensa, mientras el resto del organismo y la médula espinal permanecían con una carga de fármaco menor⁽³³⁾. Bajo esa condición, el requerimiento de isoflurano para impedir el movimiento no disminuyó; por el contrario, aumentó de 1.2% (CAM de isoflurano 1.15%) antes del *bypass* a 2.9% durante la perfusión cefálica preferencial, y regresó a valores cercanos al basal tras restablecer la circulación normal⁽³³⁾. Estos hallazgos refuerzan la distinción que sostiene que el CAM describe un desenlace de inmovilidad con determinantes espinales y no puede usarse como sustituto del componente hipnótico-cortical^(31,33).

El empleo de la CAM como referente único es insuficiente para individualizar el manejo anestésico. Dicha insuficiencia es más evidente en la anestesia multimodal o general balanceada, pues los opioides reducen de manera eficaz las respuestas autonómicas y, como consecuencia, ocurre una alteración en la relación entre la concentración del agente y la respuesta motora⁽⁷⁾. Bajo este esquema, un paciente puede permanecer inmóvil y cumplir con el objetivo tradicional de la CAM, pero mantener un estado de consciencia conectada o incluso despertar durante la operación, si no se cuenta con una medición directa de la actividad cerebral. Por lo tanto, cobra sentido integrar el monitoreo de EEG para titular las dosis administradas en tiempo real y asegurar que la actividad cortical sea la adecuada para el contexto fisiológico del paciente. Es indispensable separar conceptualmente la potencia global anestésico-analgésica (relacionada con inmovilidad y tolerancia al estímulo nocivo) del efecto hipnótico cortical (relacionado con el estado de consciencia), ya que ambas dimensiones pueden disociarse en la anestesia general balanceada.

Se ha propuesto extender el concepto de CAM a combinaciones farmacológicas mediante la fracción de CAM

equivalente (*eMAC fraction*), un indicador único de potencia normalizado a CAM derivado de modelos de interacción entre fármacos, con la adición de opioides y benzodiacepinas que, en teoría, reducirían la CAM necesaria para el mantenimiento anestésico. En un estudio de factibilidad, este enfoque mostró mejor capacidad que el índice bispectral (BIS, por sus siglas en inglés) para discriminar la probabilidad de inmovilidad ante un estímulo nocivo estandarizado, mientras que la predicción de respuestas autonómicas fue más limitada⁽³²⁾. En términos prácticos, esto ayuda a ordenar el problema: la *eMAC fraction* se aproxima a un «CAM para anestesia balanceada», mientras que el BIS funciona como un marcador de efecto cortical. La implicación no es sustituir uno por otro, sino entender que responden a problemas diferentes: *eMAC* puede ayudar a contextualizar la potencia global anestésico-analgésica en técnicas balanceadas, y el EEG a determinar si la hipnosis cortical es adecuada, especialmente cuando la inmovilidad puede lograrse con opioides y/o bloqueo neuromuscular pese a hipnosis insuficiente^(20,21).

FARMACOCINÉTICA PULMÓN-CEREBRO: ¿POR QUÉ LA CONCENTRACIÓN ESPIRADA NO EQUIVALE AL EFECTO CEREBRAL?

La farmacocinética de los agentes inhalados se rige por el establecimiento de gradientes de presión parcial entre el compartimento alveolar, el torrente sanguíneo y el tejido cerebral. La captación del fármaco está condicionada por la solubilidad en sangre, el gasto cardíaco y la diferencia de presión alvéolo-arterial^(29,34,35). Cualquier alteración en el gasto cardíaco, la función pulmonar o el flujo sanguíneo cerebral modifica la farmacocinética de estos agentes. Bajo esta lógica, la igualdad en el valor de la fracción espirada entre dos individuos no garantiza una exposición arterial o cerebral idéntica. Este fenómeno es comparable a la modificación de la farmacocinética en anestésicos intravenosos en presencia de insuficiencia hepática o renal, donde los cambios en el aclaramiento, la distribución y la unión proteica transforman el perfil del fármaco^(29,34,35).

El modelo de intercambio gaseoso de Riley y Cournand, propuesto en 1949, simplificó el pulmón en tres compartimentos teóricos: una unidad ideal de intercambio, un espacio muerto y un cortocircuito absolutos. Su valor histórico y didáctico radica en permitir el cálculo de ineficiencias ventilatorias y perfusorias bajo el supuesto de fenómenos estables y regionales⁽³³⁾. Sin embargo, evidencia reciente muestra que este modelo puede subestimar el espacio muerto alveolar hasta en 41.3% en anestésicos inhalados, en parte porque lo trata como una variable anatómica fija, cuando en realidad es un fenómeno funcional y dinámico, cuyo impacto aumenta con agentes de baja solubilidad, como los anestésicos volátiles⁽¹⁶⁾.

En el entorno intraoperatorio, este supuesto de uniformidad pierde validez. La anestesia general favorece atelectasias, variaciones del gasto cardíaco y redistribución regional de la perfusión, de modo que la relación ventilación/perfusión ($\dot{V}/\dot{Q}$) deja de comportarse como un valor único y pasa a ser una distribución heterogénea^(36,37). En este contexto, los modelos homogéneos tienen menor capacidad descriptiva, y el modelo de Riley resulta insuficiente para explicar la cinética de los agentes inhalados y para sostener una titulación anestésica basada sólo en el analizador de gases^(16,29).

Cuando existe heterogeneidad $\dot{V}/\dot{Q}$ importante, como en obesidad o enfermedad obstructiva, la fracción espirada puede elevarse de forma espuria, mientras que la concentración arterial y cerebral del anestésico es menor de la esperada^(16,29). Durante la emersión, los compartimentos con baja perfusión pueden actuar como reservorios y prolongar el despertar. Por ello, como se muestra en la *Figura 1*, la F_{Et} puede sobreestimar la exposición cerebral cuando coexisten ineficiencias de intercambio gaseoso y determinantes hemodinámicos, por lo que el efecto clínico final debe interpretarse en el órgano diana^(16,29).

La práctica anestésica debe orientarse a la evaluación directa del efecto en el sistema nervioso central (SNC). Desde el punto de vista farmacocinético, cualquier interferencia o alteración en la vía pulmón-sangre-cerebro alterará el efecto clínico en el SNC⁽⁷⁾. La monitorización basada en el electroencefalograma ofrece una herramienta viable para estimar el efecto de los fármacos de manera más directa e independiente de las posibles alteraciones en la cinética de gases⁽¹⁶⁾. Este enfoque permite una administración anestésica ajustada a la necesidad individual, lo cual favorece la seguridad del paciente y la prevención de complicaciones en el postoperatorio^(38,39).

¿POR QUÉ ES IMPORTANTE MONITORIZAR EL CEREBRO?

Existe una disparidad en la respuesta del anestesiólogo ante las alteraciones detectadas en el monitoreo de diversos órganos vitales. Un descenso en la tensión arterial o en la saturación de oxígeno motiva una intervención inmediata para restaurar la estabilidad fisiológica. Sin embargo, la supresión de la actividad eléctrica cerebral no suele recibir el mismo nivel de atención clínica. Durante la inducción y el mantenimiento anestésico, el patrón de brote-supresión causado por la administración farmacológica se identifica frecuentemente; sin embargo, este hallazgo pocas veces motiva un ajuste en el esquema anestésico.

La evidencia disponible vincula el brote-supresión iatrogénico con resultados clínicos desfavorables que se asocian con un mayor riesgo de delirio postoperatorio⁽⁴⁰⁾ y un incremento en la mortalidad⁽⁴¹⁾. Este fenómeno se fundamenta en un modelo neurofisiológico donde la disminución crítica en

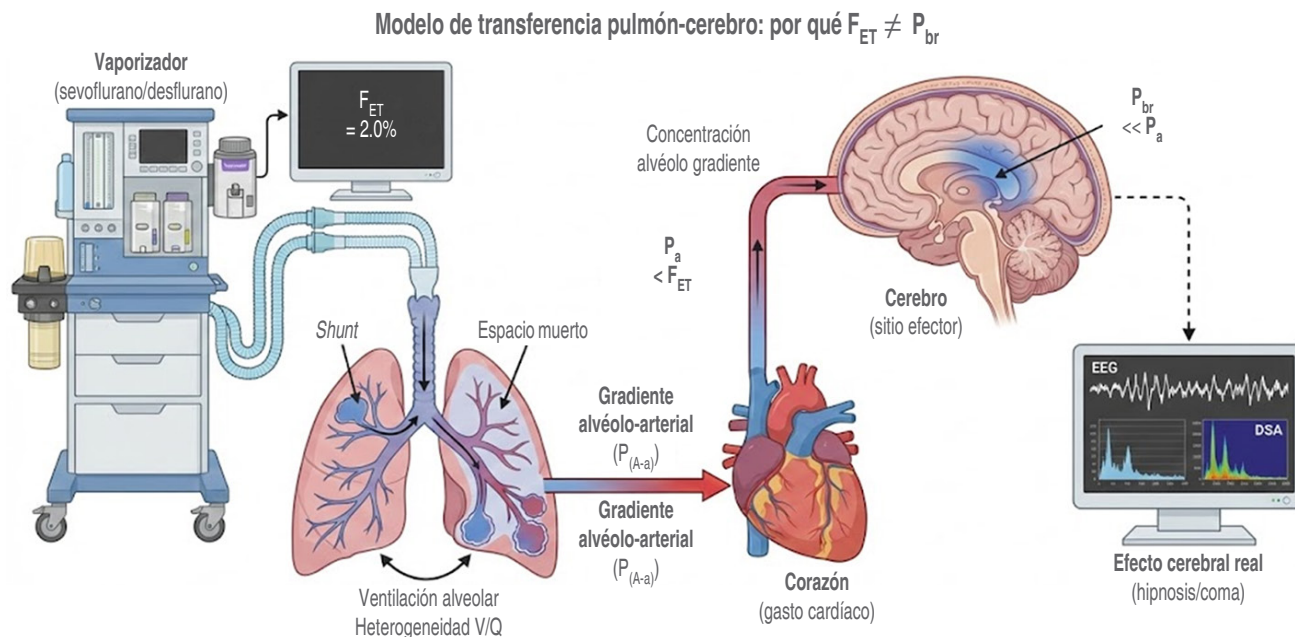


Figura 1: Representación esquemática de la cinética de transferencia de los agentes anestésicos volátiles, desde el vaporizador hasta el sitio efector cerebral. El diagrama ilustra la disociación crítica entre la fracción espirada final (F_{ET}) y la presión parcial cerebral (P_{br}).

La concentración espirada (F_{ET}) sobreestima la presión cerebral (P_{br}), debido a la ineficiencia del intercambio gaseoso (ventilación/perfusión [V/Q], shunt) y factores hemodinámicos. El monitoreo de electroencefalograma es esencial para evaluar el efecto en el órgano diana. (Basado en: Peyton PJ⁽¹⁶⁾ y Hendrickx JFA, et al.⁽²⁹⁾)

P_a = presión arterial.

la producción de adenosín trifosfato activa canales de potasio que conducen a la hiperpolarización neuronal⁽³⁹⁾. Por lo tanto, el silencio eléctrico no es una respuesta pasiva, sino una manifestación de que el consumo metabólico cerebral ha superado la disponibilidad de sustratos energéticos⁽³⁹⁾.

A pesar de esto, la práctica anestésica global ha sido lenta en aplicar al sistema nervioso el mismo rigor que se emplea en el monitoreo de otros órganos. No se gestionaría una insuficiencia respiratoria severa sin gasometría arterial, ni un choque circulatorio sin monitorización de la presión arterial; no obstante, en el caso del cerebro, de manera histórica se ha aceptado trabajar sin monitorización directa. El EEG proporciona un registro continuo de la actividad cortical, lo cual facilita al anestesiólogo el ajuste de dosis en límites establecidos. Esta práctica evita la supresión profunda y asegura el control efectivo sobre los componentes de la consciencia, cuya abolición es necesaria durante el acto anestésico⁽⁴²⁾.

El análisis de grandes cohortes ha descrito la denominada paradoja de la titulación de fármacos: cuando un agente se administra con un esquema flexible hacia un objetivo de efecto, el análisis poblacional muestra una correlación inversa entre la exposición y el efecto medido^(25,43). Bajo este paradigma, la respuesta del paciente actúa como la variable que determina la dosis necesaria; por lo tanto, la dosis deja de ser un predictor fiable del estado anestésico real⁽⁴⁴⁾.

La anestesia general puede equipararse con un estado de coma reversible por inducción farmacológica que requiere la convergencia de inconsciencia, inmovilidad y control de las respuestas del sistema nervioso autónomo⁽⁷⁾. Debido a que la supresión de las respuestas autonómicas por medio de un agente único conlleva una depresión hemodinámica severa, la estrategia contemporánea se fundamenta en la anestesia multimodal⁽⁷⁾. Bajo este esquema, la inconsciencia destaca como un parámetro sin posibilidad de evaluación fiable a través de indicadores autonómicos tradicionales, por lo que la monitorización con base en el electroencefalograma resulta necesaria para la cuantificación directa de la actividad cerebral y la seguridad en la precisión del estado hipnótico⁽⁴²⁾.

ELECTROENCEFALOGRAMA PROCESADO

El índice biespectral o BIS, aprobado inicialmente en 1996, fue el primer monitor basado en EEG promovido para guiar la titulación de hipnóticos. Desde 2004, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) respaldó su uso para reducir el riesgo del despertar intraoperatorio; desde entonces, este tipo de monitorización se ha popularizado. Su objetivo es titular el componente hipnótico de la anestesia general^(45,46).

En la práctica actual, esta tendencia se refleja en el uso de EEG procesado, el cual, mediante algoritmos propietarios,

traduce señales corticales complejas en escalas adimensionales de 0 a 100. Estos índices son útiles como aproximación operativa, pero insuficientes como definición fisiológica del estado hipnótico, por lo que su adopción rutinaria sigue siendo heterogénea y dependiente de la disponibilidad, pese al respaldo de algunos organismos de seguridad del paciente en escenarios seleccionados^(20,21,47,48).

Auditorías y encuestas del Reino Unido sugieren que su uso limitado obedece a varios factores: la percepción de que los anestésicos actuales ofrecen un amplio margen de seguridad con una recuperación rápida, la baja incidencia del despertar intraoperatorio con recuerdo explícito, la falta de consenso sobre el impacto clínico de la sobredosificación, y las limitaciones técnicas y logísticas de la monitorización cerebral disponible^(49,50).

Una crítica frecuente al EEG procesado es la discordancia entre un índice aparentemente adecuado y la aparición de movimiento o respuesta inesperada. Sin embargo, como ocurre con otros monitores en anestesia, su valor debe entenderse como el de un sustituto imperfecto. Al igual que la presión arterial, no equivale de forma exacta a perfusión tisular; el EEG debe interpretarse dentro del contexto fisiológico, farmacológico y clínico del paciente.

Desde el punto de vista clínico, el beneficio del BIS depende del comparador. En el ensayo B-Aware, una estrategia guiada por BIS redujo la incidencia de despertar intraoperatorio con recuerdo explícito frente a la práctica rutinaria basada en signos clínicos, lo que respaldó su uso como monitor adicional cuando el control de la exposición anestésica era menos estructurado⁽⁵¹⁾. Sin embargo, cuando se comparó con un protocolo explícito guiado por concentración espirada de anestésico, como en B-Unaware, no mostró superioridad para prevenir *awareness*⁽⁵²⁾. Esta interpretación coincide con la revisión Cochrane, que sugiere beneficio frente a signos clínicos, pero no una ventaja consistente frente a estrategias guiadas por CAM⁽⁵³⁾.

A ello se suma una limitación conceptual importante: el BIS no mide consciencia. La señal que analiza es frontal, parcial y procesada mediante un algoritmo propietario, por lo que no refleja de forma unívoca la transición entre hipnosis, amnesia y experiencia consciente^(52,53). Así, un BIS dentro del rango objetivo puede coexistir con estados clínicos heterogéneos y mantener valores entre 40 y 60, pero no elimina por sí sólo el riesgo de recuerdo explícito^(52,53). Además, la relación entre BIS y CAM es inestable. En algunos reportes, para obtener un BIS de 35 fue necesario variar la exposición anestésica desde 0.25 hasta 2.75 veces la CAM, lo que pone en evidencia la amplia variabilidad entre pacientes y el riesgo de guiar la anestesia con un sólo número⁽⁵⁴⁾.

Otra debilidad relevante es su susceptibilidad a artefactos por electromiografía facial que pueden elevar falsamente el

índice y favorecer aumentos injustificados del anestésico, cuando la conducta correcta sería mejorar el control nociceptivo o verificar la calidad de la señal^(55,56).

El problema se invierte con el bloqueo neuromuscular: al disminuir la actividad electromiográfica, el BIS puede descender incluso en sujetos despiertos, como se ha demostrado en voluntarios conscientes. Este hallazgo conlleva una advertencia central: en pacientes con bloqueo neuromuscular, un BIS bajo puede resultar falsamente tranquilizador; no excluye *awareness*, si se interpreta como sustituto de hipnosis^(57,58).

Además de estas limitaciones conceptuales, ciertos patrones de EEG asociados a depresión cortical excesiva se han vinculado de forma consistente con desenlaces adversos, entre ellos emersión prolongada, *delirium* postoperatorio y peor rendimiento cognitivo, un efecto que parece más marcado en pacientes vulnerables como los adultos mayores o aquellos con mayor fragilidad^(39,40,59).

También se ha señalado un sesgo frecuente de interpretación: igualar un índice numérico no equivale a igualar un estado neurofisiológico, ya que un mismo valor, por ejemplo, un BIS cercano a 50, puede corresponder a exposiciones hipnóticas y dinámicas corticales distintas según la edad, el agente anestésico y el contexto de analgesia y estímulo quirúrgico^(60,61).

Por ello, una recomendación práctica es desplazar el foco desde perseguir un valor fijo hacia evitar supresión excesiva, e interpretar el electroencefalograma procesado (pEEG), idealmente junto con el EEG crudo, dentro del contexto clínico, farmacológico y quirúrgico del paciente⁽⁶²⁾.

MÉTRICAS ADICIONALES A LOS ÍNDICES DEL ELECTROENCEFALOGRAMA PROCESADO

Las limitaciones mencionadas resaltan la necesidad de abandonar la lectura del número de pEEG como parámetro único y transitar hacia una interpretación de otros parámetros de monitorización del EEG. Esta transición es el siguiente paso en la individualización del manejo anestésico⁽⁶³⁾. La limitación de los algoritmos propietarios se agrava en poblaciones con fragilidad o edad avanzada, donde la disminución en la potencia de la oscilación alfa frontal induce a los dispositivos al reporte de valores elevados^(63,64). Este fenómeno, conocido como la paradoja de la edad, deriva con frecuencia en una administración excesiva de fármacos con el fin de titular el rango de 40-60; tal práctica conlleva el riesgo de inestabilidad hemodinámica e incremento en la incidencia de complicaciones y efectos adversos relacionados con la actividad cortical suprimida^(63,64).

El análisis de la matriz de densidad espectral (DSA, por sus siglas en inglés) permite visualizar la potencia de las oscilaciones mediante algoritmos que descomponen la señal eléctrica de EEG en frecuencias simples para determinar

la energía presente en cada rango de hertz (Hz) a lo largo del registro⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾. Para construir esta matriz, el monitor procesa segmentos cortos de electroencefalograma crudo llamados épocas⁽⁶⁵⁾. El *software* calcula el espectro de potencia de cada época y lo representa como una columna de píxeles codificada por color, de modo que, al apilar columnas sucesivas, se obtiene una representación tiempo-frecuencia que permite reconocer patrones asociados a estados cerebrales (por ejemplo, estabilidad, transiciones o brote-supresión)^(39,68) —a diferencia de una matriz de densidad convencional, que se estructura como un mapa de calor continuo donde el color resume la potencia por frecuencia. La *Figura 2* ilustra una visualización tipo *joyplot* en la que se muestran espectros superpuestos de múltiples épocas; esta vista privilegia la morfología espectral (picos, ensanchamiento de bandas y desplazamientos), pero no facilita comparar cambios finos entre épocas y tiene menor intuición inmediata de densidad que el DSA clásico⁽⁶⁵⁾.

Las métricas espectrales incluyen la frecuencia de borde espectral 95 (SEF95), definida como el límite donde se concentra el 95% de la potencia del espectro, y la frecuencia mediana. El uso de estas métricas debe realizarse con cautela técnica. Evidencia reciente identifica un error de diseño persistente en monitores como el BIS, donde la activación de filtros de pantalla altera el cálculo numérico del SEF95. Este filtro puede provocar una elevación falsa de la SEF95 de hasta el 30%. En consecuencia, el monitor indica de forma errónea una actividad de alta frecuencia compatible con el estado de vigilia, a pesar de la presencia de un patrón de brote-supresión⁽⁶⁸⁾.

Estudios recientes sugieren que existen patrones electroencefalográficos con desempeño elevado que diferencian la consciencia de la inconsciencia durante la anestesia^(69,70). En un estudio, un modelo entrenado con seis rasgos derivados del EEG, frecuencia de borde espectral (SEF), razón beta y cuatro bandas de energía espectral alcanzó una exactitud promedio de 92.2% para clasificar estados anestésicos, con una latencia de sólo 1 segundo⁽⁷¹⁾.

La razón beta y el cociente alfa/delta son métricas espectrales derivadas del EEG que resumen el predominio relativo de actividad rápida (beta) y el balance entre la potencia en alfa (≈ 8 -12 Hz) y delta (≈ 0 -4 Hz); por ello, pueden describir cambios en la organización del EEG durante la anestesia. En la *Figura 3* se presentan estas métricas junto con estimadores adicionales tales como la entropía y la tasa de brote-supresión; la imagen muestra la relación entre las variaciones en la energía por bandas o la complejidad, y los cambios en el estado anestésico.

El índice *Depth of Anesthesia (DoA index)* es un valor continuo derivado del EEG que busca aproximar el efecto hipnótico cortical. Para obtenerlo, la señal se registra, se divide en ventanas cortas, se filtra para reducir artefactos y

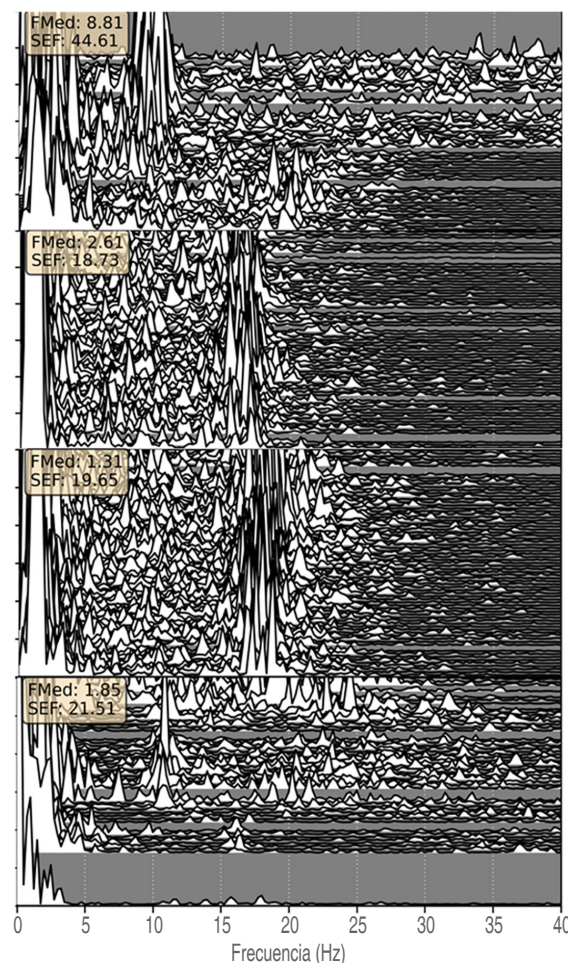


Figura 2: Evolución temporal del espectro de potencia del electroencefalograma (EEG) (0-40 Hz) en ventanas consecutivas («joyplot»). Cada trazo corresponde al espectro de una época de EEG; la superposición de espectros permite identificar cambios dinámicos en la distribución de potencia por bandas. En cada panel se muestran métricas espectrales resumidas: frecuencia mediana (FMed) y frecuencia de borde espectral (SEF). Imagen generada con el analizador de EEG del Dr. J. J. Jaramillo; reproducida con autorización/cortesía del autor.

se analizan rasgos simples y reproducibles como la distribución de potencia por frecuencias y medidas de regularidad o complejidad, por ejemplo, entropía o Lempel-Ziv. Después, estos rasgos se combinan mediante un modelo entrenado para generar un único valor interpretable en serie temporal⁽⁷¹⁻⁷⁴⁾. A diferencia del BIS, que también traduce el EEG a un número, pero mediante un algoritmo propietario no auditable en su totalidad, un *DoA index* abierto especifica qué rasgos utiliza y cómo los integra^(72,75,76). Esa transparencia es una ventaja, aunque su desempeño depende de decisiones metodológicas como la duración de la ventana, las variables seleccionadas y el estándar contra el cual fue calibrado o validado^(71,73,77). Por

ello, ningún índice debe interpretarse como medidor directo de consciencia, sino como un marcador del efecto cortical de los fármacos que debe integrar el contexto clínico y, cuando sea posible, el EEG crudo^(72,75,78). Como se resume en la **Figura 3**, el *DoA index* se deriva del EEG frontal mediante preprocesamiento, extracción de rasgos espectrales y de complejidad, y un modelo de aprendizaje automático⁽⁷⁰⁾. Este flujo metodológico y computacional explícito se detalla de manera secuencial en la **Figura 4**, donde se ilustra el análisis de complejidad de la señal a través del algoritmo Lempel-Ziv y la densidad espectral de potencia. En este sentido, los autores

señalan que un flujo computacional explícito puede alcanzar alta correlación con BIS, con menor carga computacional que otros enfoques más profundos⁽⁷⁰⁾.

Otra línea de análisis separa el espectro del EEG en componentes oscilatorios y aperiódicos. Herramientas como FOOOF (*Fitting Oscillations & One-Over-F*) permiten descomponer la señal en ritmos definidos, como alfa o theta, y una actividad de fondo con patrón 1/f, descrita a partir de dos parámetros: el *offset* y el exponente^(79,80). En una cohorte quirúrgica, Widmann y su equipo observaron que el exponente aumenta al pasar de vigilia a anestesia y que varias métricas espectrales discriminan mejor entre ambos estados tras separar el componente aperiódico⁽⁸¹⁾. De forma complementaria, Dragovic y asociados mostraron mediante FOOOF y VMD (*Variational Mode Decomposition*) que propofol y anestésicos inhalados generan firmas espectrales distintas: los fluranos se asocian con una inclinación 1/f más pronunciada y mayor actividad theta, mientras que propofol muestra un pico alfa en frecuencia central más alta⁽⁷⁶⁾. Desde el punto de vista clínico, esto sugiere que un único valor numérico o una misma SEF puede equiparar estados corticales diferentes según el agente anestésico utilizado⁽⁸¹⁾.

LA SOBRESIMPLIFICACIÓN DE LA ANESTESIOLOGÍA

La práctica contemporánea enfrenta un desafío ontológico derivado de la sobresimplificación del acto anestésico, a menudo reducido a la administración técnica de anestésicos volátiles o a la ejecución de maniobras de la vía aérea. Esta simplificación despoja a la especialidad de su complejidad neurofisiológica y perpetúa el uso del concepto de planos de anestesia, una estructura que resulta indefendible en la actualidad.

La noción de planos o profundidad anestésica posee una vaguedad conceptual y carece de una definición con aceptación universal; aquello que tuvo una clasificación histórica como niveles de profundidad constituye, en la realidad, una transición de estados neurobiológicos sin una jerarquía lineal. El intento de segmentación de esta transición en etapas artificiales ignora la naturaleza de la supresión cortical.

Utilizar la terminología de planos actúa como un impedimento para el progreso científico y la colaboración con disciplinas como las neurociencias, la investigación clínica y la medicina traslacional. El uso de un lenguaje descriptivo del siglo pasado dificulta la incorporación de marcadores de conectividad cerebral al plano de la teoría. Por ello, se requiere la sustitución de dichos esquemas rudimentarios por métodos de monitorización directa de la consciencia que reflejen la complejidad neurobiológica actual.

Organismos y grupos internacionales han emitido recomendaciones cada vez más explícitas sobre el uso rutinario del electroencefalograma, con especial énfasis en pacientes

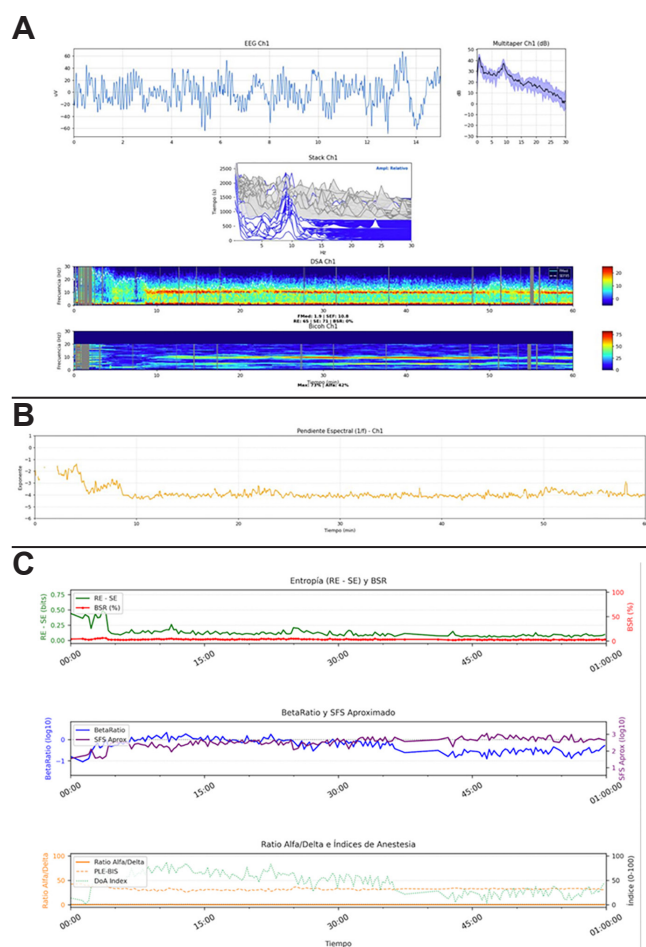


Figura 3: Representación multimodal de la señal electroencefalográfica y sus métricas derivadas durante anestesia general. **A)** Electroencefalograma (EEG) crudo, espectro de potencia, apilamiento espectral, espectrograma de densidad espectral y bicoherencia. **B)** Evolución temporal de la pendiente espectral aperiódica 1/f. **C)** Tendencias de métricas derivadas del EEG y estimadores de profundidad anestésica, entre ellas la diferencia de entropías (RE-SE), la tasa de brote-supresión (BSR), *ratio* beta, un estimador espectral aproximado, el cociente alfa/delta y diversos índices de anestesia. Imagen generada con el analizador de EEG del Dr. J. J. Jaramillo; reproducida con autorización/cortesía del autor.

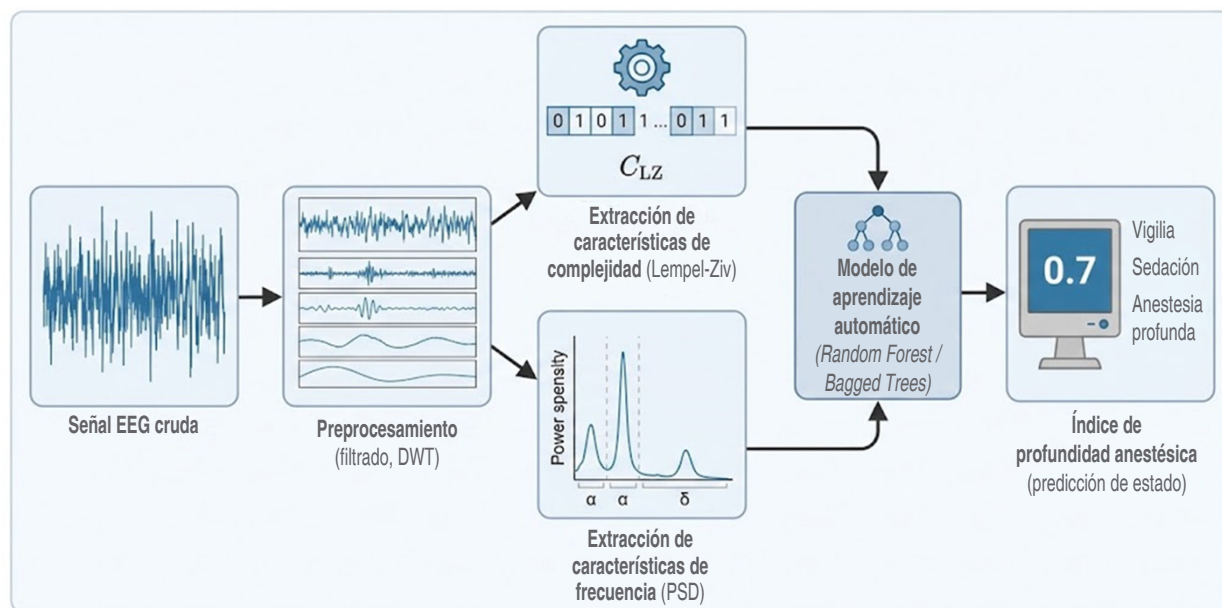


Figura 4: Flujo metodológico para la monitorización de la profundidad anestésica mediante técnicas de aprendizaje automático y procesamiento digital de señales. El proceso integra el preprocesamiento de la señal de electroencefalograma (EEG) cruda a través de la transformada de onda discreta para la descomposición en subbandas de frecuencia específicas.

DWT = transformada discreta de wavelet. PSD = densidad espectral de potencia.

Análisis de complejidad de la señal electroencefalográfica. Extracción de características no lineales (complejidad) y espectrales para la clasificación del estado anestésico mediante aprendizaje automático. (Basado en: Li T, et al⁽⁷³⁾).

con riesgo de complicaciones neurológicas, sin dejar atrás el reconocimiento de las limitaciones y consideraciones técnicas de estos dispositivos⁽⁸²⁻⁸⁵⁾.

Diversos autores plantean que la trayectoria lógica hacia una anestesia de precisión es desplazar la titulación desde tasas de infusión hacia el dominio de concentraciones objetivo mediante perfusión controlada por objetivo (TCI), guiada por monitorización objetiva del efecto cortical con EEG. Esta estrategia facilitaría una titulación fundamentada en modelos farmacocinéticos que tratan de adaptarse a la variabilidad interindividual⁽⁸⁶⁾.

La visión prospectiva para 2050 anticipa monitores sensibles al contexto (edad, comorbilidades y estrategia anestésica) y una integración progresiva de sistemas de circuito cerrado (*closed-loop*) que ajusten de manera continua la administración del hipnótico/analgésico con base en análisis de EEG y nocicepción, apoyados por sistemas de soporte a la decisión con inteligencia artificial, conectados al expediente clínico.⁽⁸⁷⁾

La selección del agente y la técnica anestésica deben mantener un carácter contextual; existen ventajas potenciales de los agentes volátiles en escenarios específicos y una vulnerabilidad ante el desabasto si la práctica depende de un sólo fármaco. En consecuencia, la adopción de TCI y de la automatización debe ser gradual, realista y centrada tanto en el paciente como en el entorno^(82,86,87).

Ante estas limitaciones, el progreso hacia una anestesiología basada en la precisión exige al menos integrar la monitorización de la actividad eléctrica cerebral como componente esencial intraoperatorio en la anestesia general^(42,63,65).

CONCLUSIONES

En conclusión, el objetivo anestésico debería encuadrarse más allá de la CAM: un parámetro útil como referencia, pero que no captura de manera fiable la exposición efectiva del encéfalo ni garantiza, por sí sola, un estado de inconsciencia consistente entre pacientes. Desde esta perspectiva, el EEG, tanto en su forma cruda como procesada, no debe figurar como un sustituto simplista de la consciencia, sino como una ventana fisiológica al efecto cortical de los hipnóticos. Esta herramienta aporta información con utilidad clínica para individualizar la titulación y evitar extremos de exposición, con especial relevancia en escenarios de vulnerabilidad alta.

Lejos de proponer el abandono de los marcadores tradicionales, el enfoque sugiere su integración técnica. La propuesta central es su incorporación en un esquema fisiológico que incluya el análisis de la calidad de la señal, el agente empleado y el contexto clínico. El monitoreo cerebral actúa como una herramienta complementaria, la cual carece de la

capacidad para sustituir el juicio clínico en la búsqueda de una anestesia segura.

REFERENCIAS

- Chaturvedi R, Gogna RL. Ether day: an intriguing history. *Med J Armed Forces India*. 2011;67:306-308.
- Guedel AE. Inhalation anesthesia: a fundamental guide. New York: The Macmillan Company; 1937.
- Griffith HR, Johnson GE. The use of curare in general anesthesia. *Anesthesiology*. 1942;3:418-421.
- Russell IF. Fourteen fallacies about the isolated forearm technique, and its place in modern anaesthesia. *Anaesthesia*. 2013;68:677-681.
- Eger EI, Saidman LJ, Brandstater B. Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency. *Anesthesiology*. 1965;26:756-763.
- Aranake A, Mashour GA, Avidan MS. Minimum alveolar concentration: ongoing relevance and clinical utility. *Anaesthesia*. 2013;68:512-522.
- Egan TD. Are opioids indispensable for general anaesthesia? *Br J Anaesth*. 2019;122:e127-e135.
- Dundee JW. Fifty years of thiopentone. *Br J Anaesth*. 1984;56:211-213.
- Wood Library-Museum of Anesthesiology. Thiopental [Internet]. Schaumburg (IL): Wood Library-Museum of Anesthesiology; [cited 2026 Feb 14].
- Jarman R. History of intravenous anaesthesia with ten years' experience in the use of pentothal sodium. *Postgrad Med J*. 1946;22:311-318.
- Kay B, Rolly G. I.C.I. 35868, a new intravenous induction agent. *Acta Anaesthesiol Belg*. 1977;28:303-316.
- Langley MS, Heel RC. Propofol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and use as an intravenous anaesthetic. *Drugs*. 1988;35:334-372.
- Xiao Y, Jin X, Zhang Y, Huang T, Zhou L, Gao J. Efficacy of propofol for the prevention of emergence agitation after sevoflurane anaesthesia in children: a meta-analysis. *Front Surg*. 2022;9:1031010.
- Nora FS. Total intravenous anesthesia as a target-controlled infusion: an evolutive analysis. *Rev Bras Anestesiol*. 2008;58:179-192.
- Struys MMRF, De Smet T, Glen JI, Vereecke HEM, Absalom AR, Schnider TW. The history of target-controlled infusion. *Anesth Analg*. 2016;122:56-69.
- Peyton PJ. Accuracy of two-compartment modeling of gas exchange with ventilation-perfusion mismatch in inhalational anesthesia. *Anesthesiology*. 2025;142:829-843.
- Gibbs FA, Gibbs EL, Lennox WG. Effect on the electroencephalogram of certain drugs which influence nervous activity. *Arch Intern Med (Chic)*. 1937;60:154-166. doi: 10.1001/archinte.1937.00180010159012.
- Martin JT, Faulconer A Jr, Bickford RG. Electroencephalography in anesthesiology. *Anesthesiology*. 1959;20:359-376. doi: 10.1097/00000542-195905000-00017.
- Faulconer A Jr, Bickford RG. Electroencephalography in anesthesiology. Springfield (IL): Charles C Thomas; 1960.
- Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology*. 1998;89:980-1002. doi: 10.1097/00000542-199810000-00023.
- Sigl JC, Chamoun NG. An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J Clin Monit*. 1994;10:392-404. doi: 10.1007/BF01618421.
- Schurger A. Consciousness explained or described? *Neurosci Conscious*. 2022;2022:niac001. doi: 10.1093/nc/niac001.
- Jiang Y, Sleight J. Consciousness and general anesthesia: challenges for measuring the depth of anesthesia. *Anesthesiology*. 2024;140:313-328.
- Mashour GA. Anesthesia and the neurobiology of consciousness. *Neuron*. 2024;112:1553-1567.
- Egan TD. The drug titration paradox: something obvious finally becomes clear. *Br J Anaesth*. 2022;128:e217-e219.
- Elefeld DJ, Colin P, Absalom AR, Struys MMRF. Pharmacokinetic-pharmacodynamic model for propofol for broad application in anaesthesia and sedation. *Br J Anaesth*. 2018;120:942-959.
- Lobo SA, Ojeda J, Dua A, et al. Minimum alveolar concentration. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026.
- Dixon WJ. The up-and-down method for small samples. *J Am Stat Assoc*. 1965;60:967-978. doi: 10.1080/01621459.1965.10480843.
- Hendrickx JFA, De Wolf AM. End-tidal anesthetic concentration: monitoring, interpretation, and clinical application. *Anesthesiology*. 2022;136:985-996. doi: 10.1097/ALN.0000000000004218.
- Sonner JM. Issues in the design and interpretation of minimum alveolar anesthetic concentration (MAC) studies. *Anesth Analg*. 2002;95:609-614. doi: 10.1097/00000539-200209000-00021.
- Enlund M. Be aware of minimum alveolar concentration (MAC), or beware of MAC—is there a magic number that can seduce you? *J Oral Maxillofac Anesth*. 2025;4:10. doi: 10.21037/joma-25-13.
- Antognini JF, Carstens E. Macroscopic sites of anesthetic action: brain versus spinal cord. *Toxicol Lett*. 1998;100-101:51-58. doi: 10.1016/S0378-4274(98)00164-7.
- Antognini JF, Schwartz K. Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. *Anesthesiology*. 1993;79:1244-1249.
- Zhang H, Zhang J, Li X, et al. Feasibility study of an indicator of equivalent potency of multiple anesthetics normalized by minimum alveolar concentration derived from response surface models. *Anesth Analg*. 2026;142:541-550. doi: 10.1213/ANE.0000000000007514.
- Riley RL, Courmand A. Ideal alveolar air and the analysis of ventilation-perfusion relationships in the lungs. *J Appl Physiol*. 1949;1:825-847. doi: 10.1152/jappl.1949.1.12.825.
- Mapleson WW. Circulation-time models of the uptake of inhaled anaesthetics and data for quantifying them. *Br J Anaesth*. 1973;45:319-334.
- Da X, Li X, Dong A, et al. Effect of electroencephalogram-guided anesthesia on postoperative delirium in older adults after surgery: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2025;16:1638282.
- Lin CY. Uptake of anaesthetic gases and vapours. *Anaesth Intensive Care*. 1994;22:358-373.
- Gertler R, Joshi GP. Modern understanding of intraoperative mechanical ventilation in normal and diseased lungs. *Adv Anesth*. 2010;28:15-33.
- Scaramuzzo G, Karbing DS, Ball L, et al. Intraoperative ventilation/perfusion mismatch and postoperative pulmonary complications after major noncardiac surgery: a prospective cohort study. *Anesthesiology*. 2024;141:693-706.
- Jegar AM, Walline MC, Goldstein PA, et al. Is electroencephalographic burst-suppression good, bad, or indifferent for brain health? *Context Matters*. *Anesth Analg*. 2025. doi: 10.1213/ANE.0000000000007739.
- Fritz BA, Kalarickal PL, Maybrier HR, et al. Intraoperative electroencephalogram suppression predicts postoperative delirium. *Anesth Analg*. 2016;122:234-242. doi: 10.1213/ANE.0000000000000989.
- Watson PL, Shintani AK, Tyson R, Pandharipande PP, Pun BT, Ely EW. Presence of electroencephalogram burst suppression in sedated, critically ill patients is associated with increased mortality. *Crit Care Med*. 2008;36:3171-3177. doi: 10.1097/CCM.0b013e318186b9ce.
- Rasulo FA, Hopkins P, Lobo FA, et al. Processed electroencephalogram-based monitoring to guide sedation in critically ill adult patients: recommendations from an international expert panel-based consensus. *Neurocrit Care*. 2023;38:296-311. doi: 10.1007/s12028-022-01565-5.
- Schnider TW, Minto CF, Filipovic M. The drug titration paradox: correlation of more drug with less effect in clinical data. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;110:401-408. doi: 10.1002/cpt.2162.
- Schnider TW, Minto CF, Luginbühl M, Egan TD. The drug titration paradox: more drug does not correlate with more effect in individual clinical data. *Br J Anaesth*. 2022;129:861-867. doi: 10.1016/j.bja.2022.05.036.
- Food and Drug Administration. 510(k) Premarket notification: K963644. Bispectral Index (BIS). Silver Spring (MD): FDA; 1996.

48. Food and Drug Administration. 510(k) Premarket notification: K040183. BIS monitoring system; clearance statement referencing reduction of awareness with recall (510(k) K030267 cleared Jan 13, 2004). Silver Spring (MD): FDA; 2004.
49. Hajat Z, Ahmad N, Andrzejowski J. The role and limitations of EEG-based depth of anaesthesia monitoring in theatres and intensive care. *Anaesthesia*. 2017;72:1433-1447.
50. Checketts MR, Alladi R, Ferguson K, et al. Recommendations for standards of monitoring during anaesthesia and recovery 2015: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Anaesthesia*. 2016;71:85-93.
51. Pandit JJ, Cook TM, Jonker WR, O'Sullivan E, editors. NAP5: Accidental awareness during general anaesthesia. Chapter 20: Depth of anaesthesia monitoring. London: Royal College of Anaesthetists; 2014.
52. Lau K, Matta B, Menon DK, Absalom AR. Attitudes of anaesthetists to awareness and depth of anaesthesia monitoring in the UK. *Eur J Anaesthesiol*. 2006;23:921-930.
53. Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MT. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363:1757-1763. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16300-9.
54. Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, et al. Anesthesia awareness and the bispectral index. *N Engl J Med*. 2008;358:1097-1108. doi: 10.1056/NEJMoa0707361.
55. Lewis SR, Pritchard MW, Fawcett LJ, Punjasawadwong Y. Bispectral index for improving intraoperative awareness and early postoperative recovery in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;9:CD003843. doi: 10.1002/14651858.CD003843.pub4.
56. Whitlock EL, Villafranca AJ, Lin N, et al. Relationship between bispectral index values and volatile anesthetic concentrations during the maintenance phase of anesthesia in the B-Unaware trial. *Anesthesiology*. 2011;115:1209-1218. doi: 10.1097/ALN.0b013e3182395dcb.
57. Bruhn J, Bouillon TW, Shafer SL. Electromyographic activity falsely elevates the bispectral index. *Anesthesiology*. 2000;92:1485-1487. doi: 10.1097/00000542-200005000-00042.
58. Chan MTV, Gin T, Kwok R, et al. Performance of the bispectral index during electrocautery. *Br J Anaesth*. 2012;108:588-594. doi: 10.1093/bja/aer473.
59. Messner M, Beese U, Romstock J, Dinkel M, Tschakowsky K. The bispectral index declines during neuromuscular block in fully awake persons. *Anesth Analg*. 2003;97:488-491.
60. Schuller PJ, Newell S, Strickland PA, Barry JJ. Response of bispectral index to neuromuscular block in awake volunteers. *Br J Anaesth*. 2015;115:i95-i103.
61. Pawar N, Furtado M, Baker R, et al. Burst suppression during general anesthesia and postoperative delirium: a review. *Front Aging Neurosci*. 2022;13:777518.
62. Mourisse J, Lerou J, Struys M, Zwarts M, Booij L. Multi-level approach to anaesthetic effects produced by sevoflurane or propofol in humans: I. BIS and blink reflex. *Br J Anaesth*. 2007;98:737-745. doi: 10.1093/bja/aem104.
63. Diz JC, Del Río R, Lamas A, et al. Analysis of pharmacodynamic interaction of sevoflurane and propofol on BIS using a response surface model. *Br J Anaesth*. 2010;104:733-739.
64. Berger-Estilita J, Saxena S, Gisselback M. Advancing electroencephalography education in anesthesiology. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2025;38:576-583.
65. Kaiser HA, Zindel J, Schmid A, et al. Comorbidity-dependent changes in alpha and broadband power of the electroencephalogram during general anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2020;125:e478-e487. doi: 10.1016/j.bja.2020.07.043.
66. Ni K, Gillinov AM, McKhann GM, et al. Paradox of age: older patients receive higher age-adjusted minimum alveolar concentration fractions but display higher bispectral index values. *Anesth Analg*. 2019;129:e140-e142.
67. Purdon PL, Sampson A, Pavone KJ, Brown EN. Clinical electroencephalography for anesthesiologists: part I. *Anesthesiology*. 2015;123:937-960.
68. Romagnoli S, Lobo FA, Picetti E, Rasulo FA, Robba C, Matta B. Non-invasive technology for brain monitoring: definition and meaning of the principal parameters for the International PRACTice On TEchnology neuro-moniToring group (I-PROTECT). *J Clin Monit Comput*. 2024;38:827-845.
69. Hight D, Kreuzer M, Ugen G, et al. Five commercial 'depth of anaesthesia' monitors provide discordant clinical recommendations in response to identical emergence-like EEG signals. *Br J Anaesth*. 2023;130:536-545.
70. Abel JH, Badgeley MA, Meschede-Krasa B, et al. Machine learning of EEG spectra classifies unconsciousness during GABAergic anesthesia. *PLoS One*. 2021;16:e0246165. doi: 10.1371/journal.pone.0246165.
71. Hight D, Kaiser HA, Schuller PJ. A display filter alters SEF95 calculation in the BIS monitor: a persistent design flaw with clinical and research implications. *Anesthesiology*. 2026;144:234-236. doi: 10.1097/ALN.00000000000005762.
72. Saadeh W, Khan FH, Altaf MAB. Design and implementation of a machine learning based EEG processor for accurate estimation of depth of anesthesia. *IEEE Trans Biomed Circuits Syst*. 2019;13:658-669. doi: 10.1109/TBCAS.2019.2921875.
73. Li T, Huang Y, Wen P, Li Y. Accurate depth of anesthesia monitoring based on EEG signal complexity and frequency features. *Brain Inform*. 2024;11:28.
74. Palanca BJA, Mashour GA, Avidan MS. Processed electroencephalogram in depth of anesthesia monitoring. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009;22:553-559.
75. Zhang XS, Roy RJ, Jensen EW. EEG complexity as a measure of depth of anesthesia for patients. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2001;48:1424-1433.
76. Dragovic SZ, Ostertag J, Baumann N, et al. Spectral differences of anesthetic agents: addressing fundamental problems with new methods. *Anesth Analg*. 2026;142:249-260.
77. Nguyen-Ky T, Wen PP, Li Y. Consciousness and depth of anesthesia assessment based on Bayesian analysis of EEG signals. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2013;60:1488-1498.
78. Roche D, Mahon P. Depth of anesthesia monitoring. *Anesthesiol Clin*. 2021;39:477-492. doi: 10.1016/j.anclin.2021.04.004.
79. Bowdle TA. Depth of anesthesia monitoring. *Anesthesiol Clin*. 2006;24:793-822.
80. Donoghue T, Haller M, Peterson EJ, et al. Parameterizing neural power spectra into periodic and aperiodic components. *Nat Neurosci*. 2020;23:1655-1665. doi: 10.1038/s41593-020-00744-x.
81. Widmann S, Ostertag J, Zinn S, et al. Aperiodic component of the electroencephalogram power spectrum reflects the hypnotic level of anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2025;134:392-401. doi: 10.1016/j.bja.2024.09.027.
82. Bruhn J, Myles PS, Sneyd R, Struys MMR. Depth of anaesthesia monitoring: what's available, what's validated and what's next? *Br J Anaesth*. 2006;97:85-94.
83. Nimmo AF, Absalom AR, Bagshaw O, et al. Guidelines for the safe practice of total intravenous anaesthesia (TIVA): joint guidelines from the Association of Anaesthetists and the Society for Intravenous Anaesthesia. *Anaesthesia*. 2019;74:211-224.
84. Klein AA, Meek T, Allcock E, et al. Recommendations for standards of monitoring during anaesthesia and recovery 2021: guideline from the Association of Anaesthetists. *Anaesthesia*. 2021;76:1212-1223.
85. Council CA. APSF-endorsed statement on revising recommendations for patient monitoring during anesthesia. *APSF Newsletter*. 2022;37:7-8.
86. American Society of Anesthesiologists Task Force on Intraoperative Awareness. Practice advisory for intraoperative awareness and brain function monitoring: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Intraoperative Awareness. *Anesthesiology*. 2006;104:847-864.
87. Laferriere-Langlois P, Morisson L, Jeffries S, Duclos C, Espitalier F, Richeb P. Depth of anesthesia and nociception monitoring: current state and vision for 2050. *Anesth Analg*. 2024;138:295-307.