

# Interrelaciones entre el Sevorano y el Índice Biespectral

Dr. José J. Jaramillo-Magaña

Ciudad de México

jaramillo@neuroanestesiologia.org

\* Departamento de Neuroanestesiología

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

Los anestésicos generales producen un efecto dosis dependiente sobre el electroencefalograma (EEG), ocasionando un incremento en el poder combinado con una disminución en la frecuencia promedio del EEG. Se han usado varios parámetros derivados del EEG para describir los efectos que se relacionan con los anestésicos. La mayoría de los parámetros se basan sobre el análisis espectral del EEG tales como la frecuencia del borde espectral al 95% (SEF) frecuencia media y poder relativo. El análisis espectral transforma un segmento de mediciones del EEG a un grupo de números en el dominio de la frecuencia (espectro de poder). Por ejemplo, el SEF es la mayor frecuencia en el EEG determinada por el percentil del 95% de la densidad de poder espectral.

Un parámetro novedoso derivado del EEG es el llamado Índice Biespectral (BIS), el cual está basado parcialmente sobre el análisis biespectral del EEG. En contraste al análisis espectral, el análisis biespectral retiene la información de la interdependencia de las frecuencias. Tal análisis ayuda a determinar la información acerca del estado hipnótico o componentes sedantes de la anestesia general contenidos en el EEG. El BIS está basado sobre una combinación de parámetros en el dominio del tiempo, dominio de la frecuencia y subparámetros espectrales de segundo orden. Este parámetro está optimizado por una base de datos que correlaciona niveles de hipnosis o sedación definidos en una escala que va del 100 (despierto) al 0 (EEG isoelectrico).

Estudios recientes indican que el BIS se correlaciona adecuadamente con el metabolismo cerebral y con hipnosis o sedación, pérdida de conciencia, ausencia de recuerdo y de la memoria.

Para los anestésicos i.v. se ha observado un retardo o histéresis entre las concentraciones sanguíneas y el efecto anestésico, en particular para mediciones derivadas del EEG tales como SEF y BIS. Para los anestésicos inhalados, se ha reconocido y modelado un efecto fisiológico entre el retardo entre las concentraciones al final de la espiración y las concentraciones cerebrales. El análisis cuantitativo de la histéresis proporciona información sobre la velocidad de inicio y salida de la acción anestésica. Después de haber considerado la histéresis, la determinación subsecuente de las interrelaciones concentración – efecto capacita la comparación de la potencia de los anestésicos.

Se han analizado las interrelaciones entre las concentraciones de sevoflurano e isoflurano al final de la espiración con el BIS y SEF, usando una combinación de un compartimiento efector y un modelo de Emax sigmoideo inhibitorio. Este método es similar a aquellos que estudian la influencia de los anestésicos intravenosos y opioides sobre índices del EEG. Estos estudios indican que el modelo describe las interrelaciones de FET-BIS adecuadamente

y tienen alto poder predictivo; la velocidad de inicio y salida del efecto anestésico como se define de acuerdo al parámetro vida media de eliminación del compartimiento efector ( $t_{ke0}$ ), no difieren entre el sevorano e isoflurano, los valores de la  $t_{ke0}$  derivados del BIS fueron mayores que los obtenidos del SEF y el isoflurano fue dos veces tan potente como el sevoflurano (potencia definida por el parámetro IC50, MAC).

Otros autores han estudiado las interrelaciones dinámicas entre las concentraciones al final de la espiración y el BIS, se ha descrito una  $t_{ke0}$  de cerca de 4.6 minutos, la cual es 30% mayor que la estimada en otros estudios. Esto puede explicarse por varias razones. Las interrelaciones entre FET-BIS se han analizado usando datos obtenidos durante cirugía (desde la inducción hasta la recuperación), con opioides administrados durante el procedimiento, sólo tres transiciones de sevoflurano al final de la espiración se aplicaron y el retardo FET-BIS se cuantificó por medio de un análisis no paramétrico (ej: no se especificó la función matemática que gobierna las interrelaciones concentración-efecto).

Los valores idénticos de la  $t_{ke0}$  para el sevorano e iso indican tiempos similares de entrada-salida para ambos agentes cuando las concentraciones al final de la espiración se usan como puntos de referencia.

El retardo entre las el efecto sobre el EEG y las concentraciones medidas del anestésico al final de la espiración usados como punto de referencia depende de varios factores:

el tiempo necesario para el muestreo de las concentraciones al final de la espiración, proceso y transmisión.

el gradiente de la concentración alveolar medido - final de la espiración causado por el espacio muerto fisiológico y el uso de mascarilla durante la inducción (la eliminación de este factor podría incrementar la  $t_{ke0}$ ).

las concentraciones del gradiente alveolo-arterial causadas por cortos circuitos pulmonares (eliminación de este factor podría disminuir la  $t_{ke0}$ )

el gasto cardiaco que aporta el anestésico al cerebro.

tiempo de lavado hacia dentro y fuera del compartimiento cerebral (este factor depende del volumen cerebral, FSC, coeficiente de partición cerebro sangre).

dinámica cerebral cortico subcortical.

cálculo de los parámetros del EEG por el monitor.

La vida media de equilibrio ( $t$ ) para el lavado dentro-fuera del cerebro (factor 5), está determinada por:

Donde  $V_{br}$  es el volumen cerebral,  $br$  el FSC,  $IT/G$  el coeficiente de partición gas/cerebro y el  $1B/G$  el coeficiente de partición sangre/gas.

Usando datos de la literatura se ha calculado un  $t_{1/2}$  de 1.7 minutos para isoflurano y uno de 2.1 para el sevoflurano. Ya que los factores 1 - 4 y 7 afectan el valor de  $t_{ke0}$  en dirección opuesta y el efecto global de todos estos factores sobre  $t_{ke0}$  es relativamente menor, los valores más pequeños de  $t_{1/2}$  comparados con los valores de la  $t_{ke0}$  medidos en otros estudios indican la importancia del factor 6 para las interrelaciones farmacodinámicas del FET-BIS y FET-SEF y del factor 7 para las interrelaciones FET-BIS.

Esto sugiere que tanto para BIS y SEF, aparte del retardo debido al lavado dentro y fuera del cerebro, hay un retardo adicional entre la concentración anestésica cerebral y el efecto en el EEG. La dinámica neuronal o relacionada con receptores puede ser la causa de este retardo. La diferencia de la  $t_{ke0}$  derivada del BIS y el SEF están parcialmente relacionadas a las diferencias en el tiempo necesario para determinar estos índices. Se ha especulado que el BIS toma en cuenta, además de la lentificación o incremento en el EEG, las interacciones entre los generadores neuronales córtico subcorticales.

El FSC difiere mucho en diferentes áreas del SNC, y también la respuesta a los anestésicos puede no ser uniforme dentro del cerebro. Estas diferencias pueden resultar en menor captación del anestésico en áreas subcorticales (comparadas con la corteza) y consecuentemente, las interacciones córtico subcorticales pueden cambiar relativamente lentas en respuesta a cambios en las concentraciones arteriales de los anestésicos. Esto puede ocasionar un retardo fisiológico mayor en el tiempo de respuesta del BIS a cambios en la concentración anestésica. En contraste, el SEF puede responder inmediatamente a las concentraciones anestésicas cerebrales ya que este parámetro del EEG es más independiente de las interrelaciones córtico subcorticales.

Es interesante hacer notar que los valores de la  $t_{ke0}$  del isoflurano y sevoflurano están en el mismo rango que la de propofol (3.5 min) pero mayores que la del alfentanil (1.1 minutos, todos derivados del BIS).

Para SEF y BIS, la relación de sevoflurano  $IC_{50}$  a isoflurano  $IC_{50}$  es aproximadamente de 2. Esto está de acuerdo con los hallazgos de que la proporción del sevoflurano MAC-despierto a isoflurano MAC despierto es igual a 2. MAC despierto es la concentración umbral que previene o permite la respuesta verbal durante la recuperación de la anestesia. Estas observaciones indican una diferencia de potencia de un factor de 2 entre estos dos anestésicos con respecto a sus propiedades hipnóticas o sedantes. Es de interés notar que la proporción del MAC del sevoflurano al MAC del isoflurano es 2. El MAC es una medida de respuesta motora a un estímulo nocivo el cual es mediado primariamente por vías espinales. Si las observaciones anteriores de una relación de potencia anestésica similar para efectos a sitios espinales y supraespinales se relacionan con diferentes modos moleculares de acción anestésica en estos distintos sitios, necesita mayores estudios.

Los modelos de PK/PD reflejan y predicen con cierta aproximación los cambios en el EEG que ocurren en respuesta a los anestésicos inhalatorios. Los análisis de validación muestran que los valores predictivos de los modelos que analizan el BIS son muy adecuados. Sin embargo, pueden existir ciertas desviaciones que se relacionan

directamente con fenómenos de excitación inducida por el anestésico, estímulos nocivos, estímulos auditivos, o simplemente con activación de alta frecuencia del EEG o presencia de brotes – supresión del EEG.

Por otro lado, altas concentraciones de anestésicos inhalatorios incrementan el flujo sanguíneo cerebral. El valor de la  $t_{ke0}$  es menor a altos niveles de FSC y viceversa. Así pues una  $t_{ke0}$  dependiente de la concentración anestésica parece más apropiada que un parámetro que es concentración independiente.

Parece ser una propiedad de los hipnóticos y los anestésicos generales causar excitación y desinhibición antes de depresión y a concentraciones superiores a 1.5 MAC un 10 – 30 % de pacientes pueden desarrollar brotes supresión, esto puede ocasionar una caída en los valores del BIS de 30 a 0 - 10 durante 30 – 60 segundos. Para reducir la variabilidad en el BIS residual que ocurre por la excitación se ha incorporado el espectro del electromiograma (SEMG) en todos los modelos farmacodinámicos, sin embargo es importante aclarar que en la mayoría de las circunstancias los modelos no reconocen la combinación farmacológica y los resultados que arrojan, siempre (en su mayoría), corresponden a evaluación de fármacos únicos en anestesia y no a la combinación de los mismos para la inducción y mantenimiento de la anestesia.

#### Referencias

1. Katoh T, Suzuki A, Ikeda K: Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane. *ANESTHESIOLOGY* 1998;88:642–50 ( Resumen )
2. Stanski DR, Hudson RJ, Homer TD, Saidman LJ, Meathe E: Pharmacodynamical modeling of thiopental anesthesia. *J Pharmacokin Biopharm* 1984;12:223–40 ( Resumen )
3. Sigl JC, Chamoun NG: An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J Clin Monit* 1994;10:392–404 ( Resumen )
4. Rampil IJ: A primer for EEG signal processing in anesthesia. *ANESTHESIOLOGY* 1998;89:980–1002 ( Comentarios )
5. Glass PS, Bloom M, Kears L, Rosow C, Sebel P, Manberg P: Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997;86:836–47 ( Resumen )
6. Rosow C, Manberg PJ: Bispectral index monitoring. *Anesthesiol Clin North Am* 1998;2:89–107
7. Kears LA, Rosow C, Zaslavsky A, Connors P, Dershwitz M, Denman W: Bispectral analysis of the encephalogram predicts conscious processing of information during propofol sedation and hypnosis. *Anesthesiology* 1998;88:25–34 ( Resumen )
8. Alkire MT: Quantitative EEG correlations with brain glucose metabolic rate during anesthesia in volunteers. *Anesthesiology* 1998;89:323–33 ( Resumen )
9. Scott JC, Ponganis KV, Stanski DR: EEG quantitation of narcotic effect: The comparative pharmacodynamics of fentanyl and alfentanil. *Anesthesiology* 1985;62:234–41 ( Resumen )
10. Billard V, Gambus PL, Chamoun N, Stanski DR, Shafer SL: A comparison of spectral edge, delta power, and bispectral index as EEG measures of alfentanil, propofol and midazolam drug effect. *Clin Pharmacol Ther* 1997;61:45–58 ( Resumen )
11. Eger II EI: *Anesthetic Uptake and Action*. Baltimore, Williams

& Wilkins, 1974, pp 85–6

12. Billard V, Plaud B, Boulay G, Bocquet R, Debaene B: Monitoring induction and maintenance of sevoflurane anesthesia by bispectral analysis of EEG: preliminary report (abstract). *Anesthesiology* 1996;85:A352

13. Fisher DM, Wright PMC: Are plasma concentration values necessary for pharmacodynamic modeling of muscle relaxants? *Anesthesiology* 1997;86:567–75

14. Sheiner LB, Stanski DR, Vozeh S, Miller RD, Ham J: Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: application to d-tubocurarine. *Clin Pharmacol Ther* 1979;25:358–71

15. Scott JC, Cooke JE, Stanski DR: Electroencephalographic quantitation of opioid effect: Comparative pharmacodynamics of fentanyl and sufentanil. *Anesthesiology* 1991;74:34–42 (Resumen)

16. Egan TD, Minto CF, Hermann DJ, Barr J, Muir KT, Shafer SL: Remifentanyl versus alfentanil: Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1996;84:821–33 (Resumen)

17. Barhorst AJ, Roos JP: Solution of nonlinear least squares problems: Numerical results with Marquardt-type algorithms, COMPSTAT 1978, Proceedings in Computational Statistics. Edited by Corsten LCA, Hermans J. Wien, Physica-Verlag, 1978, pp 37–47

18. Fiset P, Mathers L, Engstrom R, Fitzgerald D, Brand SC, Hsu F, Shafer SL: Pharmacokinetics of computer-controlled alfentanil administration in children undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 1995;83:944–55 (Resumen)

19. Eubank RL: Spline Smoothing and Nonparametric Regression. New York, Marcel Dekker, 1988, p 29

20. Katoh T, Saguro Y, Kimura T, Ikeda K: Cerebral awakening concentration of sevoflurane and isoflurane predicted during slow and fast alveolar washout. *Anesth Analg* 1993;77:1012–7

21. Otsuka T, Wei L, Acuff VR, Shimizu A, Pettigrew KD, Patlak CS, Fenstermacher JD: Variation in local cerebral blood flow response to high-dose pentobarbital sodium in the rat. *Am J Physiol* 1991;261:H110–20

22. Mapleson WW: Effect of age on MAC in humans: A meta-analysis. *Br J Anaesth* 1996;76:179–85 (Resumen)

23. Rampil IJ, Mason P, Singh H: Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat. *Anesthesiology* 1993;78:707–12 (Resumen)

24. Kuroda Y, Murakami M, Tsuruta J, Murakami T, Sakabe T: Blood flow velocity of middle cerebral artery during prolonged anesthesia with halothane, isoflurane and sevoflurane in humans. *Anesthesiology* 1997;87:527–32

25. Seifert HA, Blouin RT, Conard PF, Gross JB: Sedative doses of propofol increase beta activity of the processed electroencephalogram. *Anesth Analg* 1993;76:976–8 (Resumen)

26. Dutta S, Matsumoto Y, Gothgen NU, Ebling WF: Concentration-EEG effect relationship of propofol in rats. *J Pharm Sci* 1997;86:37–43

27. Tanner G: Pharmacokinetics of inhalational anesthetics: a three-compartment linear model. *Anesth Analg* 1982;61:587–94 (Resumen)

28. Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI II, Weiskopf RB, Liu J, Laster M, Taheri S, Peterson NA: Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans. *Anesth Analg* 1991;72:316–24

29. Kaisti KK, Metsähonkala L, Teräs M, Oikonen V, Aalto S, Jääskeläinen S, Hinkka S, Scheinin H: Effects of Surgical Levels of Propofol and Sevoflurane Anesthesia on Cerebral Blood Flow in Healthy Subjects Studied with Positron Emission Tomography. *Anesthesiology* 2002; 96:1358–70 (Texto completo PDF)

30. Yli-Hankala A, Vakkuri A, Särkelä A, Särkelä ; Lindgren L, Korttila K, Jäntti V. Epileptiform Electroencephalogram during Mask Induction of Anesthesia with Sevoflurane. *Anesthesiology* 1999; 91:1596–1603 (Texto completo PDF)