

# Efectos de la Sedación Producida por la Asociación del Midazolam y la Cetamina S(+) sobre las Variables Electroencefalográficas

Rogean Rodrigues Nunes, TSA <sup>1</sup>, Sara Lúcia Cavalcante, TSA <sup>2</sup>, Suyane Benevides Franco <sup>3</sup>

**Resumen:** Nunes RR, Cavalcante SL, Franco SB – Efectos de la Sedación Producida por la Asociación del Midazolam y la Cetamina S(+) sobre las Variables Electroencefalográficas.

**Justificativa y objetivos:** La cetamina S(+) es importante en la modulación del dolor en pacientes quirúrgicos. Este trabajo tuvo el objetivo de evaluar la relación entre los niveles de sedación producidos por las bajas dosis de cetamina S(+), como también las variables del EEG: BIS, SEF 95%, pEMG, tasa de supresión y presencia de brote-supresión.

**Método:** Treinta pacientes de los dos sexos, con una franja etaria entre los 25 y los 50 años, que fueron distribuidos aleatoriamente en tres grupos. El grupo G1 (10) recibió cetamina S(+) - 0,050 mg.kg<sup>-1</sup>; el grupo G2 (10), cetamina S(+) - 0,125 mg.kg<sup>-1</sup> y el grupo G3(10), cetamina S(+) - 0,250 mg.kg<sup>-1</sup>. En todos los grupos, la cetamina S(+) fue administrada por vía venosa. Todos los pacientes recibieron 0,08 mg.kg<sup>-1</sup> de midazolam por vía venosa 10 minutos antes de la administración de cetamina S(+). En cada grupo fueron evaluados dos momentos: M1: antes de la administración de la cetamina S(+); y M2: después de la administración de la cetamina S(+). En los tres grupos, se evaluaron los niveles de sedación y las variables del EEG: BIS, SEF 95%, pEMG, la tasa de supresión y la presencia de brote-supresión, antes y después de la inyección de cetamina S(+). Se utilizó ANOVA para medidas repetidas y valor de p ajustado para comparaciones múltiples por el test de Tukey.

**Resultados:** Se registró una disminución en las puntuaciones de la escala de alerta sedación en los tres grupos en los momentos M2. Las variables del EEG arrojaron una variación significativa en los tres grupos al comparar los momentos M1 y M2 tanto en la pEMG como en el BIS (p < 0,05).

**Conclusiones:** Los niveles de sedación se correlacionan de manera significativa con el aumento de la dosis de cetamina S(+). Sin embargo, los valores elevados del BIS pueden haberse reflejado en el aumento de la pEMG inducida por la cetamina S(+).

**Descriptores:** ANALGÉSICOS: Cetamina; MONITORIZACIÓN: índice bispectral; SEDACIÓN: profunda; TÉCNICAS DE MEDICIÓN, eletroencefalografía.

[Rev Bras Anesthesiol 2011;61(3): 164-167] ©Elsevier Editora Ltda.

## INTRODUCCIÓN

El índice bispectral (BIS), es una señal procesada y derivada de múltiples análisis bispectrales del electroencefalograma, siendo validado para la utilización con la mayoría, tanto de agentes inhalatorios como venosos <sup>1</sup>. Esa técnica descompone el electroencefalograma y cuantifica el nivel de sincronización de la señal, asociando otros dos parámetros: la amplitud y la frecuencia, y trayendo como resultado una descripción más completa del complejo electroencefalográfico. La cetamina S(+), a pesar de desempeñar un importante papel en

la modulación del dolor en el intraoperatorio, postoperatorio y en la terapéutica de los fenómenos nociceptivos de naturaleza crónica, (aspecto importante en la conducta actual en pacientes quirúrgicos y oncológicos) <sup>2</sup>, no presenta una correlación validada con las variaciones en el BIS.

Los agentes anestésicos barbitúricos, propófol, etomidato y benzodiazepínicos producen una reducción dosis dependiente en el flujo sanguíneo cerebral y en la tasa de metabolismo cerebral (efectos bien correlacionados con el BIS <sup>3</sup>). El objetivo de este estudio, fue evaluar la relación existente entre la sedación producida por la asociación de midazolam y las bajas dosis de cetamina S(+), como también las variables electroencefalográficas: BIS, potencia electromiográfica (pEMG), análisis espectral (SEF 95%), tasa de supresión y presencia de brote-supresión.

## MÉTODO

Después de la aprobación del Comité de Ética de la Institución y de la obtención del Consentimiento Informado, participaron en el estudio 30 pacientes adultos, de los dos sexos, con edades entre los 25 y los 50 años, estado físico ASA I,

Recibido del Hospital São Lucas, Fortaleza, Ceará, Brasil.

1. Máster y Doctor en Medicina, Terminando el Postgrado en Ingeniería Clínica; Director Clínico del Hospital São Lucas, Fortaleza, CE

2. Profesora Doctora de la Facultad de Medicina de la Universidad Federal de Ceará (UFC)

3. Graduándose en Medicina (UFC)

Artículo sometido el 9 de agosto de 2010.

Aceptado para su publicación el 7 de diciembre 2010.

Dirección para correspondencia:

Dr. Rogean Rodrigues Nunes

Avenida Comendador Francisco de Francesco di Ângelo, 1185-casa  
Dunas

60181500 – Fortaleza, CE, Brasil

E-mail: rogean@fortalnet.com.br

índice de masa corporal entre 21 y 26 kg.m<sup>-2</sup>, programados para operaciones por elección, independientemente del porte quirúrgico, y sometidos a bloqueo regional unilateral de los miembros superiores, entre julio a agosto de 2009. Quedaron fuera del protocolo los pacientes que estaban usando medicamentos que, a sabiendas, afectan la actividad electroencefalográfica. A los pacientes se les ubicó electrónicamente de modo aleatorio, no encubiertos y en tres grupos. En el grupo G1 (10 pacientes), recibieron cetamina S(+) en dosis de 0,050 mg.kg<sup>-1</sup>; en el grupo G2 (10 pacientes), recibieron cetamina S(+) en dosis de 0,125 mg.kg<sup>-1</sup>; y en el G3 (10 pacientes), recibieron cetamina S(+) en dosis de 0,250 mg.kg<sup>-1</sup>. En todos los grupos, la cetamina S(+) se administró por vía venosa en quirófano durante un intervalo de 20 segundos antes de la realización del bloqueo del plexo braquial. Todos los pacientes recibieron, por vía venosa y en quirófano, 0,08 mg.kg<sup>-1</sup> de midazolam 10 minutos antes de la inyección de cetamina S(+). El nivel de sedación se evaluó antes de la administración de la cetamina S(+) - (M1) y dos minutos después del término de la administración de la cetamina S(+) (M2), utilizando la siguiente escala de alerta-sedación (Figura 1) <sup>4</sup>:

- 5 – respuesta inmediata cuando el paciente es llamado por su nombre. Habla normal, expresión facial normal y ojos abiertos sin caída de los párpados;
- 4 – respuesta letárgica cuando el paciente es llamado por su nombre, habla lenta, expresión facial relajada y ojos empañados o con una discreta expresión facial;
- 3 – respuesta apenas cuando el paciente es llamado por su nombre en voz alta o repetidas veces. Habla con una pronunciación indefinida, incomprensible, expresión facial relajada y ojos empañados con ptosis;
- 2 – respuesta apenas a estímulos táctiles, habla con pocas palabras comprensibles;
- 1 – no responde a estímulos táctiles.

En todos los pacientes se utilizó el catéter nasal con flujo de O<sub>2</sub> de 1 L.min<sup>-1</sup>. El electroencefalograma (EEG), procesado fue utilizado para monitorizar continuamente la actividad eléctrica del sistema nervioso, usando un monitor BIS A-2000, versión XP<sup>®</sup>, con electrodos posicionados en un montaje bipolar unilateral: FPz (referencia-electrodo 1), FP1 (tierra virtual-electrodo 2), AF7 (componente electromiográfico para la generación de la señal del BIS-electrodo 4) y FT9 (componente no electromiográfico para la generación de la señal del BIS-electrodo 3) <sup>5</sup>, siendo realizado el test de impedancia automático y el funcionamiento considerado adecuado después de que cada electrodo testado presentase una impedancia por debajo de 7,5 k .

Los siguientes parámetros electroencefalográficos fueron anotados: BIS (índice bispectral), frecuencia de borde espectral 95% (SEF 95%), potencia electromiográfica (pEMG) y tasa de supresión de brotes. Variables como presión arterial no invasiva, frecuencia cardíaca y saturación periférica de O<sub>2</sub> fueron anotadas en todos los pacientes en los momentos M1 y M2. Los datos electroencefalográficos obtenidos se analizaron, usando ANOVA para medidas repetidas y el valor de p ajustado para comparaciones múltiples por el test de Tukey,

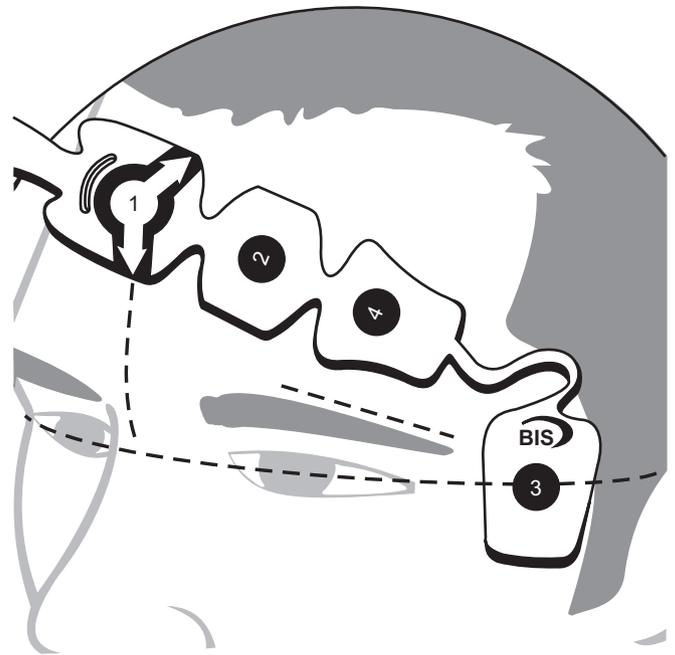


Figura 1 – Sensor con Cuatro Electrodos.

teniendo en cuenta como significativo un valor de p inferior al 5%. También se recurrió al análisis del coeficiente de correlación de clases de Spearman ( $r_s$ ) para determinar la corrección entre pEMG y los niveles de alerta sedación.

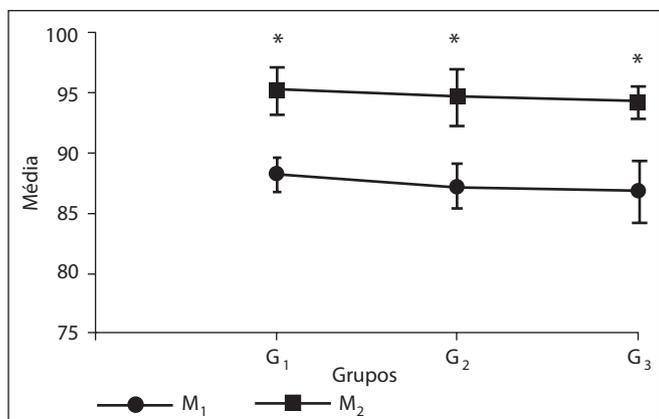
## RESULTADOS

Los valores de los niveles de sedación (escala de alerta sedación), (mediana) y de las variables electroencefalográficas (promedio y desviación estándar), antes y después de la administración de la cetamina S(+), aparecen en la Tabla I.

Tabla I – Niveles de Sedación (OAA/S) y Variables Electroencefalográficas (promedio ± DP) antes y después de la inyección de Cetamina S(+)

	G1 (n = 10)	G2 (n = 10)	G3 (n = 10)
OAA/S			
M1	4	4	4
M2	3	2	1
BIS			
M1	88,3 ± 1,42	87,2 ± 1,81	86,8 ± 2,53
M2	95,2 ± 1,99*	94,7 ± 2,31*	94,3 ± 1,34*
SEF 95%			
M1	25,8 ± 2,20	25,3 ± 2,50	24,6 ± 2,27
M2	26,1 ± 2,13	25,2 ± 2,39	25,8 ± 2,20
pEMG			
M1	35,3 ± 2,36	35,1 ± 2,13	34,9 ± 1,10
M2	41,3 ± 1,06*,**	46,2 ± 1,14*,**	52,5 ± 1,84*,**

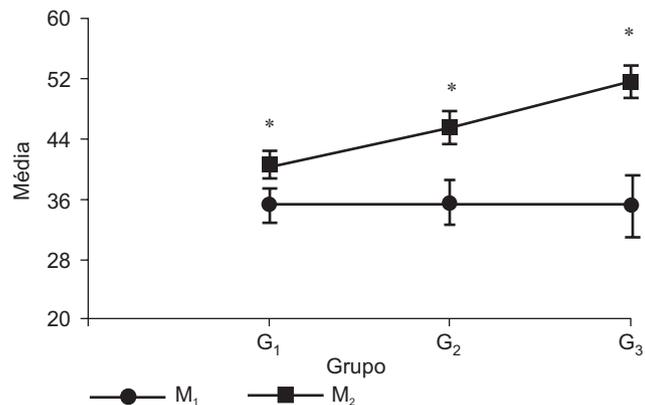
G1: 0,050 mg.kg<sup>-1</sup>; G2: 0,125 mg.kg<sup>-1</sup>; G3: 0,250 mg.kg<sup>-1</sup>; \*p < 0,05, comparado con los valores antes de la administración de la cetamina S(+)- análisis del BIS y pEMG intragrupo; \*\* p < 0,05, comparando los valores en los momentos; M2: Análisis de la pEMG intergrupos.



**Figura 2** – Promedios de BIS por Grupos.  
\*  $p < 0,05$  en G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub> y G<sub>3</sub>, comparando M1 y M2 en análisis intragrupo.

Los resultados mostraron una reducción dosis dependiente en las puntuaciones de la escala de alerta sedación en todos los grupos después de la cetamina S(+) –  $p < 0,05$ , cuando se les comparó con los momentos intragrupos (G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub> y G<sub>3</sub>), antes y después de la cetamina S(+). En la evaluación intergrupo, y solamente en el M2, fueron vistas diferencias estadísticas significativas en todos los grupos. Pero los valores de BIS, que se mantuvieron por debajo de 90 (promedio), antes de la administración de la cetamina S(+), aumentaron a valores por encima de 90 (promedio) en todos los grupos en M2, no habiendo entonces diferencias estadísticamente relevantes entre los grupos en ese momento.

No se observaron variaciones en las amplitudes que representasen una tasa de supresión diferente a cero, ni la presencia de ningún episodio de brote-supresión. El análisis de la potencia electromiográfica mostró una correlación negativa en todos los grupos comparando las variaciones del nivel de alerta sedación ( $r_s < 0$ ). Se comprobaron elevaciones significativas en la potencia electromiográfica con el aumento de las dosis de cetamina S(+) en todos los grupos ( $p < 0,05$ ).



**Figura 3** – Promedios de pEMG (dB) por Grupos.  
\*  $p < 0,05$  en G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub> y G<sub>3</sub> comparando M1 y M2 en análisis intragrupo.

Los valores de las presiones arteriales sistólica y diastólica, frecuencia cardíaca y saturación periférica de O<sub>2</sub> no presentaron variaciones clínicamente significativas.

## DISCUSIÓN

El análisis electroencefalográfico procesado es un método útil para identificar la función anormal cerebral, conciencia, inconciencia, sueño y coma, que pueden ser rápidamente identificados por el EEG. El Índice Bispectral (BIS), que es el resultado del procesamiento digital del electroencefalograma, ha sido utilizado como monitor de adecuación anestésica frente a los agentes anestésicos que activan o aumentan la actividad de los receptores tipo A ácido gamaminobutírico (GABA-A). Relatos previos indican sin embargo, que la cetamina posee efectos negativos sobre esos receptores, resaltando su acción sobre los receptores n-metil-d-aspartato (NMDA). La activación de los receptores tipo NMDA aumenta más la liberación de la norepinefrina que la acetilcolina, mientras que en los tipos GABA-A predomina más la acetilcolina, aunque los dos neurotransmisores se conocen como sustancias generadoras de la vigilia. También existe la hipótesis de que los agentes anestésicos actúen sobre esas neuronas promotoras de la vigilia y que la anestesia general sea el resultado, no solamente de la inhibición, sino también de la superexcitación de esas neuronas. Por lo tanto, existe la hipótesis de que la cetamina, agente anestésico tipo NMDA, pueda producir anestesia por superexcitación central<sup>1,6</sup>. La cetamina, aisladamente, no reduce los valores del BIS incluso cuando los pacientes están inconscientes. Hirota y col.<sup>7</sup> demostraron que la administración adicional de cetamina (0,4 mg.kg<sup>-1</sup> por hora por 20 minutos) aumenta el BIS de  $44,1 \pm 0,7$  para  $58,6 \pm 1,4$  durante la anestesia venosa total con propofol y fentanil. Sin embargo, no se hallaron trabajos que relacionen la potencia electromiográfica y los valores de BIS después de la utilización de la cetamina. En ese estudio, se observó la correlación lineal negativa entre la escala de alerta sedación y la administración de cetamina S(+). No hubo correlación entre el valor del BIS y los niveles de sedación después de la utilización de la cetamina S(+) (Tabla I). No se observó diferencia significativa en el análisis intragrupo de las variables SEF al 95%. La cetamina induce a un estado cataléptico que viene acompañado de nistagmo, dilatación pupilar, salivación, lagrimeo, movimiento espontáneo de los miembros y aumento global del tono muscular<sup>8</sup>, lo que podría aumentar la actividad electromiográfica facial, resultando en el aumento de los valores del BIS, ya que la electromiografía facial está incorporada al algoritmo de ese indicador, siendo utilizado un electrodo específico que está posicionado en AF7.

Concluyendo, el estudio mostró que los niveles de sedación después de la administración de bajas dosis de cetamina S(+) se correlacionaron con las variaciones en la potencia de la actividad electromiográfica (elevaciones) proporcionando así, una elevación en los valores del BIS, pues ese incorpora tal actividad en su algoritmo.

Este estudio podrá convertirse en una nueva perspectiva para el análisis de la actividad electroencefalográfica frente a la utilización de la cetamina, al mantener el control de los brotes electromiográficos de la musculatura facial.

## REFERENCIAS

01. Hiroka K – Special cases: ketamine, nitrous oxide and xenon. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2006;20:69-79.
02. De Koch M, Lavand'Homme P, Waterloos H – “Balanced analgesia” in the perioperative period: is there a place for ketamine? *Pain*, 2001;92:373-380.
03. Patel PM, Drummond JC – Cerebral Physiology and the Effects of Anesthetics and Techniques, em: Miller RD - *Miller's Anesthesia*, 6<sup>th</sup> Ed, New York, Elsevier/Churchill-Livingstone, 2005;813-857.
04. Cavalcante SL, Nunes RR – Avaliação dos parâmetros derivados do eletroencefalograma durante administração de diferentes concentrações de óxido nitroso. *Rev Bras Anesthesiol*, 2003;53:1-8.
05. Johansen JW – Update on bispectral index monitoring. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2006;20:81-99.
06. Kubota T, Hirota K, Yoshida H et al. – Effects of sedatives on norepinephrine release from the medial prefrontal cortex in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 1999;146:335-338.
07. Hirota K, Kubota T, Ishihara H et al. – The effects of nitrous oxide and ketamine on the bispectral index and 95% spectral edge frequency during propofol-fentanyl anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*, 1999;16:779-783.
08. Brunton LL, Parker KL – *Goodman & Gilman's: Manual of Pharmacology and Therapeutics*, 11<sup>th</sup> Ed, New York, McGraw-Hill, 2008;231-232.