



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRÁN**

**“INCIDENCIA DE DESPERTAR INTRAOPERATORIO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA:

**DRA SILVIA RODRÍGUEZ DÍAZ
RESIDENTE DE ANESTESIOLOGIA**

**DR SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**DR ERNESTO TERÁN MARTINEZ
ASESOR DE TESIS:**

**DR VICTOR MANUEL ACOSTA NAVA
JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA**

CIUDAD DE MEXICO

JULIO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICION SALVADOR
ZUBIRÁN**

“INCIDENCIA DE DESPERTAR INTRAOPERATORIO EN EL INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN”

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ANESTESIOLOGIA

PRESENTA:

DRA SILVIA RODRIGUEZ DIAZ
RESIDENTE DE ANESTESIOLOGIA

DR SERGIO PONCE DE LEON ROSALES
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR ERNESTO TERÁN MARTINEZ
ASESOR DE TESIS

DR VICTOR ACOSTA NAVA
JEFE DEL SERVICIO DE ANENSTESIOLOGIA

CIUDAD DE MEXICO

JULIO 2016

CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS	3
MARCO TEORICO	4
CONCEPTO GLOBAL DE DESPERTAR INTRAOPERATORIO	5
EPIDEMIOLOGÍA	6
NEUROBIOLOGÍA DEL DESPERTAR TRANSANESTÉSICO	8
CLÍNICA DEL DESPERTAR TRANSANESTÉSICO	9
FACTORES DE RIESGO	10
COMPLICACIONES TARDÍAS, SECUELAS	12
MÉTODOS INSTRUMENTALES	13
DAÑO PSICOLÓGICO RELACIONADO	16
CONSECUENCIAS MÉDICO – LEGALES	16
PREVENCIÓN	17
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	18
HIPÓTESIS	19
JUSTIFICACIÓN	20
OBJETIVOS	19
OBJETIVO GENERAL	19
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
METODOLOGÍA:	20
IMPLICACIONES ÉTICAS:	24
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	25
RESULTADOS	27
DISCUSIÓN	35
CONCLUSIÓN	37
LIMITACIÓN DEL ESTUDIO	37
BIBLIOGRAFÍA	38

AGRADECIMIENTOS:

Agradezco a Dios por brindarnos la oportunidad de ser profesionales y especialistas y así contribuir con la ciencia.

A mi esposo, compañero y amigo que me apoya en mis proyectos de vida.

A mis padres y hermanas que hacen posible que mis proyectos se cumplan, y me brindan su apoyo y cariño.

A mi tutor que aparte de ser mi maestro es mi amigo, por sus enseñanzas y apoyo.

MARCO TEORICO

Despertar intraoperatorio se define como el recuerdo espontaneo postoperatorio de un evento que ocurrió durante la anestesia general, situaciones en las cuales el paciente describen los acontecimientos que se han producido realmente durante la cirugía (1), va desde los sueños, recuerdo de eventos específicos, parálisis y dolor (9). Segunda causa de ansiedad en el paciente (15).

El despertar intraoperatorio implica, no solo conciencia, sino memoria, de la cual se apoya para hacerse presente en el periodo post-anestésico. (37) Parámetro relevante e íntimamente relacionado con el despertar es la memoria, que puede ser dividida operacionalmente en dos categorías: (37)

1.- Memoria explícita o consciente: que consiste en la recuperación intencionada de informaciónn previa.

2. Memoria implícita o inconsciente: recolección inconsciente de experiencias previas.

La memoria explícita se subclasifica en memoria episódica que hace referencia a la memoria a largo plazo de eventos personales, asociada con lugares y contexto específicos. Y memoria semántica que hace referencia a situaciones conocidas o cotidianas comunes entre los individuos, como los nombres de los objetos o de lugares. de procedimiento, que es aquella que ayuda a mejorar habilidades adquiridas (andar en bicicleta). Y memoria “priming” que se manifiesta cuando el intervalo de respuesta es reducido por exposición previa a estímulos repetidos.

Muchos estudios de despertar intraoperatorio se dirigen hacia el entendimiento de la memoria explícita episódica.

Una de las acciones más importantes de los anestésicos generales es el bloqueo de la memoria. Anestésicos intravenosos e inhalatorios causan bloqueo de la memoria a dosis considerablemente más bajas que las requeridas para pérdida de movilidad. La relativa resistencia de la memoria para eventos auditivos con el uso de anestésicos inhalados es de particular interés, pacientes que experimentaron despertar intraoperatorio frecuentemente describen percepciones auditivas o voces. ⁽³⁸⁾

Las regiones del cerebro que contribuyen a formar memoria explícita episódica han sido mapeadas en pacientes humanos, tal es el caso del paciente "HM" cuyos lóbulos temporales fueron resecados quirúrgicamente. ⁽³⁷⁾ A nivel del hipocampo, el mecanismo para almacenar memoria a largo plazo es por medio de un aumento en la transmisión de sinapsis excitatorias, conocido como potenciación a largo plazo (PLP). Hay evidencia que demuestra una fuerte correlación entre el bloqueo de PLP por drogas neurodepresivas (incluyendo anestésicos) y daño en la memoria.

CONCEPTO GLOBAL DE DESPERTAR INTRAOPERATORIO

El despertar intraoperatorio es definido como el recuerdo espontáneo de un evento ocurrido durante la anestesia general ⁽²⁾. Descrito también como la adquisición o formación de memoria explícita durante la anestesia general ⁽⁵⁾. Sin embargo, la memoria implícita también parece influir en el comportamiento posterior, ya que al no ser manejado por la consciencia, podría generar un mayor impacto emocional. Es un problema que cada vez recibe mayor atención por parte de los anesthesiólogos, incluso, por parte de los pacientes.

⁽³⁾

El término “despertar” durante la anestesia, como es usado en la literatura anestésica, implica que durante un periodo no definido de anestesia general, el cerebro es activado por estímulos que son almacenados en la memoria para emerger posteriormente como recuerdos explícitos. ⁽¹⁾

En revistas médicas y textos de anestesiología del idioma inglés, el fenómeno en cuestión es denominado “awareness”, que se traduce al castellano como conciencia. ^(1,2)

Pacientes que experimentan despertar, recordarán tal experiencia durante un estado de anestesia inadecuada o sub-óptima, ⁽¹⁾ y lo harán, tal vez como algo desagradable, incómodo, doloroso e incluso cierta proporción de pacientes son susceptibles de desarrollar serias secuelas psicológicas, incluyendo el trastorno por estrés post-traumático. ^(1,3)

EPIDEMIOLOGÍA

El problema afecta a 20.000-40.000 pacientes al año, es decir, 100-200 pacientes diario (1).

El miedo de despertar intraoperatorio se produce en más del 50% de los pacientes sometidos a cirugía, y es la principal fuente de ansiedad relacionada con los procedimientos planeado (21).

La incidencia de episodios despertar intraoperatorio en los niños parece ser ligeramente más alta que en la población adulta, alcanzando el 0,8% (22,35).

En 2012, se publicó un gran ensayo clínico aleatorizado de 30.000 personas, donde se demostró que, en pacientes anestesiados sin el uso de monitoreo instrumental,

y sin el uso de monitoreo de CAM la incidencia de despertar intraoperatorio es casi cinco veces más alta (7).

Estudios multicéntricos han establecido y aceptado una incidencia de despertar intraoperatorio durante la anestesia general de aproximadamente 1-2 por 1000 casos (0.1% a 0.2%) llegando hasta 1% en algunas series. ⁽⁴⁾ Si lo llevamos a números totales, en Alemania 8,000-16,000 pacientes pueden experimentar despertar intraoperatorio cada año y 30 a 50 % desarrollarán sus consecuencias (15). En Estados Unidos de Norteamérica, donde se dispone de una información epidemiológica más completa, ocurren entre 20,000 a 40,000 episodios al año. Sin embargo, datos de estudios retrospectivos más recientes sugieren que la incidencia actual puede ser tan baja como 0.0068%, ^(1,19) el punto a considerar en las estadísticas anteriores, es que son modelos retrospectivos, en los que no se buscó el evento de manera intencionada durante la visita post-anestésica.

El primer estudio de incidencia de despertar intraoperatorio fue reportado por Hutchinson en 1960. Brice y colaboradores iniciaron la era actual de la investigación en despertar transanestésico y describieron un instrumento para detectarlo. Usando una modificación de ésta entrevista se han hecho estudios multicéntricos en Estados Unidos de Norteamérica y Europa. El estudio de Sandin y colaboradores ⁽⁴⁾ informaron 19 eventos de despertar en 11,875 anestесias. Mientras que Sebel y colaboradores ⁽¹⁾ estudiaron siete centros hospitalarios en estados Unidos e informaron 25 eventos de despertar en 19, 575 anestесias (0.13%). Los estudios anteriores sugieren que la incidencia del despertar durante una anestesia es aproximadamente 1 o 2 casos en 1000 anestесias en población general. Y en los pacientes de alto riesgo es 10 veces más común (1 caso en 100). ⁽³⁷⁾

Errando y colaboradores en el 2008 y Xu en el 2009 informaron incidencias de 1 en 100 y 1 en 250 anestésias respectivamente. ⁽³²⁾ En Gran Bretaña, entre 1-67 demandas judiciales presentadas a la Autoridad de Litigios Servicio Nacional de Salud en los años 1995-2007, 161 demandas se referían a anestesia general, incluyendo 99 casos de despertar intraoperatorio durante anestesia general y dificultades en la respiración durante el cirugía. La indemnización media era de 32.000 libras. (16)

NEUROBIOLOGÍA DEL DESPERTAR TRANSANESTÉSICO

El cerebro es el órgano blanco más importante en la anestesia general. Hay evidencia en modelos animales y en humanos que sugieren que la inconsciencia inducida por la anestesia se asocia con la inhibición selectiva de la actividad fronto-parietal (en sentido anterior – posterior). ⁽³⁹⁾

La evidencia actual sugiere que la anestesia general induce inconsciencia a través de la interrupción de la síntesis de información en la corteza. Hay pérdida de la conexión funcional del sistema tálamo-cortical, que es consistente con la hipótesis del “switch talamocortical” del mecanismo de la anestesia general. ⁽³⁹⁾

El fenómeno en cuestión, como hecho traumático importante, genera una disregulación en el sistema autonómico. En pacientes que desarrollan trastorno por estrés postraumático se ha visto que los índices de cortisol en el momento de producirse el trauma psíquico, son menores a los esperados, lo que genera un predominio del sistema nervioso simpático. Esto explicaría las alteraciones en el aprendizaje del evento, en el que los recuerdos del evento se codifican junto a fenómenos de distrés, esto provocaría perpetuación de los síntomas y cambios biológicos secundarios. También existe evidencia

de mayor reactividad de receptores alfa 2 adrenérgicos, mayor reactividad de la amígdala y región paralímbica anterior frente a estímulos relacionados con el trauma, menor respuesta del cíngulo anterior y áreas orbitofrontales (generando efectos a largo plazo en la estructura y función cerebral) y disminución del volumen del hipocampo. ⁽³⁹⁾

Los agentes utilizados para la anestesia general es probable que tengan efectos principalmente en los centros subcorticales reguladores del sueño (19,35)

Aunque el sueño fisiológico es sustancialmente diferente de la anestesia general, el mecanismo implicados es el mismo, al igual que algunas de las características. El ciclo de el sueño y el de despertar intraoperatorio está regulada por los núcleos situados en la protuberancia, mesencéfalo y el hipotálamo (36).

El probable efectos de los anestésicos en sensaciones implican la inhibición de cortico-hipotalámico y cortico-corticales. Por otro lado, su impacto sobre la memoria explícita está asociada con efectos en el hipocampo, circunvolución, lóbulo temporal, y ocasionalmente en la corteza prefrontal y la neocorteza. (39)

CLÍNICA DEL DESPERTAR TRANSANESTÉSICO

Durante la anestesia general, no hay comunicación verbal entre el paciente y el anestesiólogo, por lo que éste suele basar sus decisiones en algunos signos clínicos como la abolición del reflejo palpebral, ausencia de respuesta a la orden verbal, ausencia de movimientos y monitorización hemodinámica, todos ellos predictores de baja correlación con el nivel de profundidad anestésica real. Cuando no se obtiene el nivel de profundidad

adecuado, el paciente puede presentar diversos grados de percepción. La gran mayoría de los pacientes tienen percepciones auditivas, pudiendo en algunos casos relatar con absoluta claridad y certeza hechos que ocurrieron en el quirófano. En menor medida, los pacientes pueden presentar dolor o parálisis, generando mayor ansiedad y pánico, los que a su vez son los principales determinantes del desarrollo de trastornos psiquiátricos posteriores y de fijación de la memoria. (1,21, 24, 27)

La audición es la última percepción que se pierde durante la inducción en la anestesia, y el primero en ser restaurado después de la recuperación. Por lo tanto, es la forma de sensación más frecuente de despertar intraoperatoria 48-100% de despertar intraoperatorio. (24)

Otras sensaciones reportados por los pacientes incluyen debilidad o parálisis, incapacidad para moverse o respirar, una sensación de disnea (48%), el miedo, el pánico, y una sensación de muerte inminente.

El dolor durante la cirugía es la experiencia más dramática en este contexto. Se ha informado por 10-28% de los pacientes que experimentaron un despertar intraoperatorio. (1,21,27)

FACTORES DE RIESGO

Diversos factores de riesgo se han identificado, entre el tipo de anestesia, el tipo de cirugía y las condiciones específicas y/o comorbilidades del paciente. (6) Sin embargo, todos ellos traen como consecuencia un inadecuado plano de profundidad anestésica, entendido éste como el nivel de hipnosis durante la anestesia general, que condiciona el desarrollo de recuerdos intraoperatorios. (5)

Un factor crítico es el uso de fármacos bloqueadores de la unión neuromuscular. Cuando los relajantes musculares no eran usados durante la anestesia general, los

pacientes podían moverse y la ausencia de movimiento sugería que el paciente se encontraba correctamente anestesiado. (32)

Otro factor de riesgo es el uso de técnicas de “Anestesia Ligera”, particularmente en anestesia cardiaca sin agentes hipnóticos, modalidades que son usadas de manera intencional para prevenir las consecuencias hemodinámicas de las altas concentraciones de agentes intravenosos e inhalados. Entre las condiciones anteriores, podemos citar la cirugía cardiaca, cirugía de trauma y cirugía obstétrica bajo anestesia general. En éste último caso, se pueden llegar a usar dosis bajas de anestésicos para minimizar la depresión del recién nacido y el riesgo de sangrado uterino excesivo debido a hipotonía uterina inducida por agentes halogenados. (28,27)

Factores de riesgo relacionados al paciente incluyen los consumos crónicos de alcohol, antiepilépticos, opioides y benzodiazepinas debido a la tolerancia e inducción enzimática que producen (relacionado con altos requerimientos anestésicos). (28, 29, 34)

Sexo femenino (77%) ya que se ha demostrado que las mujeres se recuperan más rápido de una anestesia que los hombres. (34)

Poca reserva cardiovascular o estados físicos 4 y 5 de la ASA (baja tolerancia para una anestesia adecuada). Además del antecedente de despertar durante una anestesia. (28)

Anestésicos inhalados: Una concentración mínima alveolar de 0.5 se asocia con una incidencia de despertar intraoperatorio de 1% (10).

Aumento de la demanda de agentes de inhalación en pelirrojo pacientes con mutaciones de melanocortina-1 del receptor) [33]. Errores en la titulación del de agentes inhalado (94%), errores en el tratamiento médico (43%).

El despertar intraoperatorio es más común (en el 2% de los casos) cuando la anestesia se mantuvo con óxido nitroso por sí sola (30), el uso adicional de los opiáceos en dosis únicas no cambia este porcentaje (31). La anestesia total intravenosa (TIVA) se asocia con una incidencia más elevada de despertar intraoperatorio 4,4 veces mayor en comparación con la anestesia general combinada con bajas dosis de opioides. (26) La anestesia general con relajantes musculares, es la causa más común de despertar intraoperatorio cuando ocurren durante las intubaciones difíciles (4% de los casos) [32].

A manera de resumen, podemos dividirlos en tres grandes grupos:

1. Dependientes del paciente: edad, sexo, uso crónico de drogas, escasa reserva cardiovascular, etc.
2. Dependientes del procedimiento: anestesia para cirugía cardíaca, de trauma, obstétrica, etc.
3. Dependientes de la anestesia: uso de relajantes neuromusculares, falla del equipo, anestesia superficial, inducción de secuencia rápida, etc.

COMPLICACIONES TARDÍAS, SECUELAS, SINDROME DE ESTRÉS

POSTRAUMÁTICO

Las consecuencias a largo plazo de un episodio de despertar intraoperatorio varían. Algunos pacientes no tiene ninguna discapacidad a largo plazo, mientras que otros desarrollan problemas psicológicos que pueden ser severos y persistentes. (14)

La incidencia secuelas psicológicas para despertar intraoperatorio varía ampliamente 0% -78%. (18,12,20)

Las secuelas de despertar intraoperatorio pueden ser transitorias, e incluyen la irritabilidad, la ansiedad, la depresión, el miedo o trastornos del sueño (insomnio, pesadillas) (20).

La forma más grave de perturbación es trastorno de estrés postraumático postraumático (TEPT), que se desarrolla después de un período de latencia que van desde varias semanas a varios meses. Los pacientes que presentan despertar intraoperatorio pueden desarrollar en un 4-56 % trastorno de estrés postraumático (TEPT) (11, 12, 13, 14). El cual puede ocurrir hasta después de dos años.

Por supuesto es variable, sin embargo, en la mayoría de los casos, los síntomas suelen remitir. La incidencia del trastorno de estrés postraumático se estima en 4-40% de los casos de despertar intraoperatorio (14).

El cuadro clínico de trastorno de estrés postraumático: ansiedad, irritabilidad, trastornos del sueño, pesadillas, trastornos depresivos, pensamientos suicidas ocasionales y la reexperimentación de eventos traumáticos. Si no se diagnostican y no se tratan, puede conducir a cambios en la personalidad permanentes a largo plazo. La intervención terapéutica temprana después de la detección de despertar intraoperatorio puede reducir el riesgo del trastorno de estrés postraumático (25).

MÉTODOS NO INSTRUMENTALES (POSTOPERATORIOS)

Dado que se identifican episodios despertar intraoperatorio al finalizar la anestesia, su evaluación es retrospectiva. Deben utilizarse cuestionarios especiales.

Brice y colaboradores en 1970 iniciaron de manera formal la investigación del despertar intraoperatorio y describieron un instrumento para detectarlo, el cual se ha usado en Estados Unidos y en Europa en múltiples estudios.

Para la detección del “awareness”, el método validado es el cuestionario de Brice que consiste en las siguientes 5 preguntas:

1. ¿Qué es lo último que recuerda antes de dormir?
2. ¿Qué es lo primero que recuerda al despertar?
3. ¿Recuerda algo entre el momento de dormirse y despertar?
4. ¿Tuvo algún sueño durante el procedimiento?
5. ¿Qué es lo más desagradable que recuerda de su anestesia y su cirugía?

Estas preguntas deben ser meticulosamente realizadas durante el post operatorio inmediato y en la visita post-anestésica que realiza el anesthesiólogo. La razón de ello es que más de 50% de los episodios de despertar transanestésico no se identifican inmediatamente, sino que son detectadas en evaluaciones posteriores. (19, 44,45)

CLASIFICACIÓN DEL DESPERTAR.

INSTRUMENTO DE MICHIGAN

En el año 2010, Mashour y colaboradores desarrollaron una clasificación con el objetivo de facilitar futuros estudios de incidencia. En dicho instrumento de clasificación se incluyen 6 categorías de acuerdo a información específica proporcionada por el paciente.

Instrumento de Clasificación de Despertar de Michigan

Clase 0	Sin despertar
Clase 1	Percepciones auditivas aisladas
Clase 2	Percepciones táctiles (manipulación quirúrgica o tubo endotraqueal)
Clase 3	Dolor
Clase 4	Parálisis (sensibilidad sin poder moverse, hablar o respirar)
Clase 5	Parálisis y dolor

Se incluye la letra “D” para distrés, que incluye reportes por parte del paciente de miedo, ansiedad, sofocación, sensación de muerte inminente.

La presente clasificación permite, además de facilitar el estudio de casos de despertar intraoperatorio, tener un excelente grado de concordancia inter-observador. ⁽⁴⁵⁾

DAÑO PSICOLÓGICO RELACIONADO

Después de experimentar un despertar intraoperatorio, algunos pacientes han desarrollado trastorno por estrés post-traumático, que es considerado como la

consecuencia más deletérea. Además, también se pueden presentar algunos síntomas como depresión, ataques de ansiedad, desordenes del sueño, “flashbacks” del despertar, pesadillas o terrores nocturnos y miedo a futuros procedimientos anestésicos ^(1,7,8,20,21,22,27)

CONSECUENCIAS MÉDICO – LEGALES

Cierto porcentaje de pacientes que experimentaron despertar transanestésico inician algún tipo de acción legal contra los anestesiólogos.

La Sociedad Americana de Anestesiólogos (A.S.A. American Society of Anesthesiologists) cuenta con una base de datos de pacientes que tuvieron despertar intraoperatorio, la cual muestra un aumento progresivo de quejas que van de 1% en 1971 hasta 3% en el año 2001, año en el que se reportaron ganancias en acciones legales a favor de los pacientes que van de 1,000 a 600,000 dólares americanos. ⁽²⁵⁾.

Casos de despertar transanestésico, especialmente aquellos en los que hay evidencia de recuerdos explícitos, son difíciles de defender desde el punto de vista legal.

REGISTRO Y SEGUIMIENTO DE CASOS

Para entender mejor la perspectiva del paciente, la A.S.A. en conjunto con la universidad de Washington, inició en el 2007 el registro de despertar transanestésico, ⁽³³⁾

en donde se da seguimiento a todos los casos informados y se cuenta también con grupos de apoyo y un sitio en línea en donde se puede encontrar información para pacientes y anestesiólogos. (www.awaredb.org) ^(8,25,33)

PREVENCIÓN

Existen innumerables medidas pre y transanestésicas que nos limitan la probabilidad de que el paciente experimente un despertar transanestésico y /o recuerdos explícitos. Ghoneim y colaboradores las resumen de la siguiente manera: ^(8,27)

1. Considerar pre-medicación con amnésicos.
2. Administrar dosis adecuadas de agentes inductores.
3. Evitar relajación muscular, a menos que sea estrictamente necesario.
4. Suplementación de N₂O y opioides a agentes volátiles usados por lo menos a 0.6 CAM.
5. Administrar por lo menos 0.8 – 1.0 CAM cuando se use únicamente el agente volátil.
6. Uso de amnésicos cuando la “Anestesia Ligera” sea el único régimen anestésico tolerado por el paciente.
7. Revisar la disponibilidad y correcta administración de agentes anestésicos.
8. Informar al paciente acerca de la posibilidad de despertar intraoperatorio.
9. Auto-educación acerca del despertar transanestésico.
10. Considerar el uso de monitores de hipnosis para casos específicos.

Existe evidencia suficiente para establecer que las estrategias para prevenir el despertar transanestésico en pacientes bajo anestesia general están plenamente justificadas. ⁽³⁶⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

DETECCIÓN

En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Dr. Salvador Zubirán” considerado un hospital vanguardista, se realizan aproximadamente 4,100 cirugías al año. En la actualidad desconocemos la incidencia de despertar intraoperatorio (DIO) y factores asociados a nuestra población; por lo cual surge la necesidad de investigar dicha incidencia y determinar los factores de riesgo relacionados, a fin de identificar a los pacientes susceptibles, con la finalidad de implementar de forma prospectiva y controlada intervenciones oportunas para prevenirlo.

JUSTIFICACIÓN

El presente estudio pretende encontrar una incidencia global del fenómeno de despertar intraoperatorio (DIO) para iniciar una línea de investigación.

Las consecuencias de presentar DIO pueden ser catastróficas para el paciente y la sociedad.

Múltiples estudios han reportado el impacto que tiene el despertar intraoperatorio en la calidad de vida de los pacientes, sumado al incremento en el costo, uso de recursos médicos y el retraso en la incorporación a las actividades diarias.

HIPOTESIS

El despertar intraoperatorio es una complicación que se presenta en los pacientes post-operados del Instituto, existen factores demográficos, quirúrgicos y anestésicos que determinan su aparición.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Conocer la incidencia de despertar intraoperatorio asociados en pacientes adultos sometidos a anestesia general para cualquier tipo de cirugía en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Objetivos Específicos.

1. Identificar factores de riesgo que favorezcan la presencia de despertar intraoperatorio.
2. Objetivar la utilidad de la visita postanestésica para identificar complicaciones anestésicas.

DISEÑO DEL ESTUDIO

METODOLOGÍA:

Estudio clínico longitudinal prospectivo, observacional

El registro consiste en incluir a los pacientes post-operados del Instituto que fueron programados para cualquier tipo de procedimiento quirúrgico bajo anestesia general, que acepten participar respondiendo un cuestionario.

Se aplicará la entrevista de BRICE modificada en 4 ocasiones a cada paciente.

- ❖ Dentro de las primeras 6 hrs posteriores a la emersión anestésica
- ❖ 24 hrs después del evento anestésico
- ❖ 48 hrs después del evento anestésico
- ❖ 15 días después del evento anestésico (vía telefónica)

En caso de salir positivo se aplicara un segundo cuestionario (cuestionario de Michigan) para clasificar el despertar intraoperatorio. El cuestionario incluirá un aviso de privacidad para la protección de los datos personales y el consentimiento informado, con una ficha de datos generales y algunos antecedentes de despertar intraoperatorio, en el cuestionario se evaluarán la probabilidad de presentar despertar intraoperatorio, así como clasificarlo, efectos adversos asociados y la satisfacción del manejo intrahospitalario. Se les solicitara por vía escrita su aprobación para realizarles posteriormente una llamada telefónica después de quince días. La información completa del paciente se obtendrá a partir del expediente clínico y la hoja de registro anestésico. La aplicación de la primera encuesta se llevara a cabo en el área de cuidados pos anestésicos, en las primeras 24 a 48 hrs posteriores al procedimiento quirúrgico. Posteriormente se contactaran vía telefónica a los pacientes que aceptaron participar y se les aplicará nuevamente los

cuestionarios. En caso de no responder a la primera llamada, se realizará un segundo intento, en caso de no encontrar al paciente, este será eliminado. Al realizar la llamada telefónica y lograr contactar al paciente, se le explicará de forma breve y en lenguaje coloquial, en que consiste el cuestionario y nuevamente de forma verbal se solicitará su autorización para su participación, y en el caso de que acepte, se le realizará el cuestionario. Únicamente se incluirán entrevistas al paciente, nunca se registrarán datos proporcionados de familiares o amigos.

El entrevistador (alguno de los investigadores del proyecto) será el encargado de registrar las respuestas del paciente. En caso de que el paciente manifieste despertar intraoperatorio o probables secuelas del mismo, se le citará a la clínica de psiquiatría del Instituto Nacional de Nutrición, quien evaluará clínicamente de forma completa la intensidad y características del evento, así mismo le otorgará al paciente algún tipo de manejo y/o terapéutica. Se encargará del seguimiento necesario para su alivio.

El tamaño de la muestra para una incidencia de 13.3% (IC95 19 a 33%) es de 150 pacientes del Instituto, a los cuales se les realice algún procedimiento quirúrgico que requiera hospitalización de mínimo 24 hrs.

Tamaño de la muestra

Se analizaron los pacientes sometidos a cirugía de cualquier tipo bajo anestesia general balanceada, del periodo comprendió entre Marzo del 2016 y Julio de 2016. En este periodo se identificó a 150 pacientes.

Criterios De Selección

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes sometidos a cualquier procedimiento quirúrgico bajo anestesia general
- ASA 1-4
- El paciente debe otorgar su consentimiento

Criterios de exclusión:

- No aceptar participar
- Incapacidad para contestar el cuestionario.
- Alteración neurológica o psiquiátrica que impida la correcta evaluación postoperatoria.
- Paciente que ingresa intubado o con sedación.
- Daño cerebral

Criterios de eliminación:

- Paciente que requiere ventilación mecánica postoperatoria por más de 48 hrs.
- Defunción durante el perioperatorio.
- No contestar la encuesta vía telefónica.

Recolección de datos

- Se realizarán encuestas por los residentes de anestesiología del INNSZ, previa prueba piloto.
- Se identificará mediante el cuestionario de BRICE la presencia de despertar intraoperatorio y se clasificará según el instrumento de Michigan.

Límite de tiempo y espacio.

El estudio se realizó durante el periodo de Marzo de 2016 a Julio de 2016, con la obtención de los datos de la base de datos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Desenlaces y Variables

Variables/Desenlaces secundarios

1. Dentro de este estará medir variables quirúrgicas, anestésicas y posquirúrgicas asociadas al desarrollo de despertar intraoperatorio, en el cuestionario que se investigara las siguientes variables

Preanestésicas:

1. Sexo
2. ASA
3. Antecedente de haber presentado despertar intraoperatorio

Anestésicas

1. Tipo de anestesia: se clasifica en anestesia general balanceada, anestesia total intravenosa, anestesia combinada (anestesia general más **anestesia neuroaxial**).
2. **Dosis** de medicamentos utilizados durante la anestesia

Post quirúrgicas:

1. Probabilidad de despertar intraoperatorio (cuestionario de BRICE)
2. Presencia de despertar intraoperatorio y clasificarlo: (Cuestionario de Michhigan)

IMPLICACIONES ÉTICAS:

El presente estudio, se fundamenta en las investigaciones previas realizadas en otros países. Se contempló de acuerdo a los lineamientos éticos de la declaración de Helsinki, las pautas para una buena práctica clínica. Como los de índole nacional: la constitución política de los Estados Unidos Mexicanos: artículo 4, párrafo 4, la ley general de salud (título 5to: artículos 98 a 103), reglamento de la ley general de salud, reglamento de la ley general de salud en materia de prestación del servicio de atención médica, como el reglamento de la comisión federal para protección de riesgos sanitarios (COFEPRIS): Artículo 14, fracción 8, así como la norma oficial Mexicana del expediente clínico 004.

ANALISIS ESTADISTICO:

Se llevó a cabo por medio de software Stata 13.0 y se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión para el caso de las variables cuantitativas; y frecuencias tanto absolutas como relativas, para variables cualitativas.

Para explorar los factores de riesgo que influyen en el despertar intraoperatorio para ella se utilizó la prueba de diferencias de medida t-student.

Para la estadística descriptiva.

- Para variables cuantitativas.
 - a) Medidas de tendencia central: media, mediana, moda.
 - b) Medidas de dispersión: desviación estándar y rangos.
- Para variables cualitativas.
 - a) Porcentajes, proporciones o tasas.

Para la estadística inferencial, variables categóricas que se presentaron como frecuencias y porcentajes, para su comparación se utilizó:

- CHI cuadrada (CHI^2).
- ANOVA

Los resultados fueron expresados como media + desviación estándar (DS) para variables continuas, y frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas. La diferencia entre los grupos fue examinada por significancia estadística a través del uso de t-student. La prueba de Levene se utilizó para examinar si las variaciones demográficas de los grupos comparados eran similares, con base en los resultados de esta prueba, las variaciones fueron empleadas para el cálculo de los valores de P. La Chi-cuadrada de Pearson con corrección de Yates o la prueba exacta de Fisher (cuando fue apropiado) se emplearon para comparar variables categóricas.

ORGANIZACIÓN

- Materiales

Expedientes clínicos

Hojas de recolección de datos

Equipo de computación y papelería

Programa estadístico.

- Presupuesto y financiamiento

Los recursos humanos y materiales, los costos de papelería, la elaboración de fotocopias e impresión de tesis se llevaron a cabo por los investigadores.

Los expedientes clínicos fueron proporcionados por el archivo clínico de la institución. Para este estudio no se contó con el apoyo de ningún laboratorio u otro particular.

RESULTADOS:

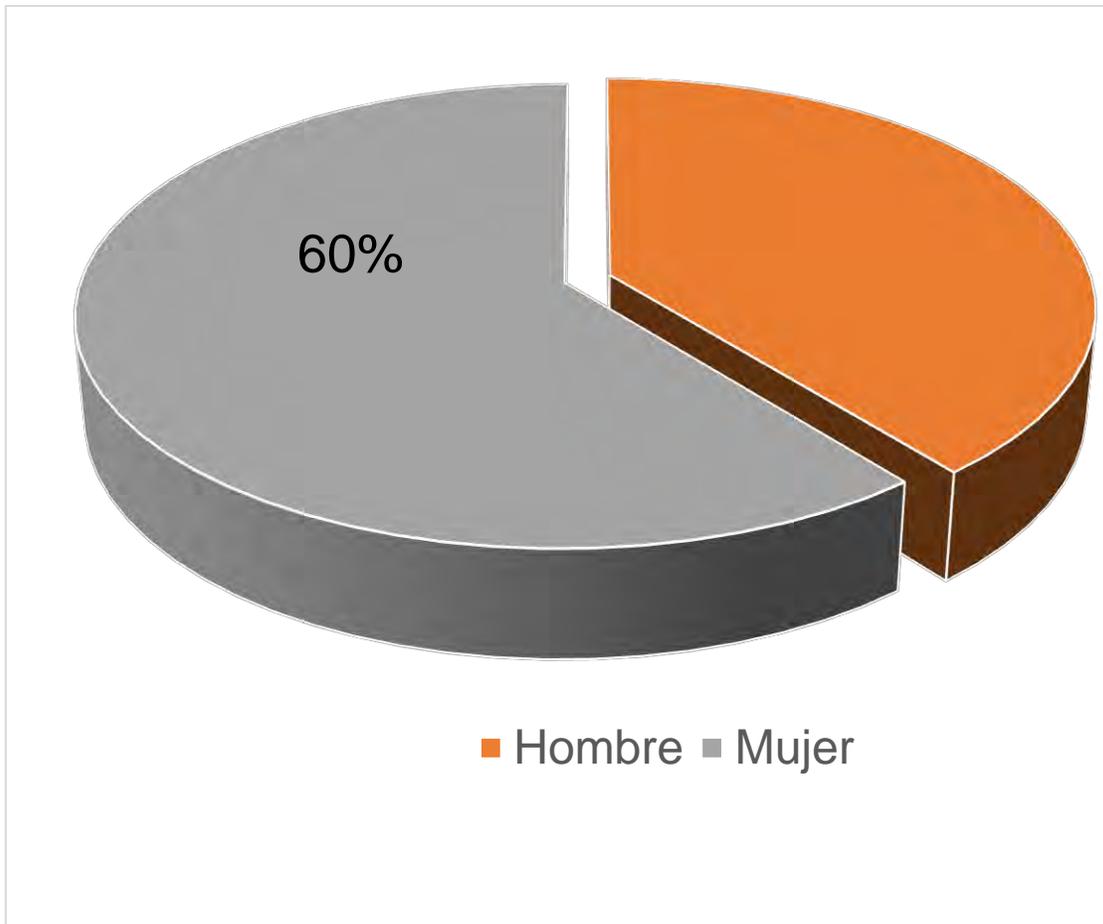
Durante el periodo comprendido entre Marzo de 2016 a Julio 2016, de los cuales 150 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión.

Dentro de las características generales encontramos 58 pacientes (39%) eran hombres y 82 pacientes (61%) mujeres; (figura1).

Tabla 1.

Variable	Total de observaciones	Frecuencia relativa	Frecuencia absoluta
Genero			
Hombre	150	39%	58
Mujer	150	60%	90
Laparoscopia	150	13%	20
Urgencia	150	8%	12
Bis	150	1%	1
Uso de Benzodiazepinas	150	23%	34
Presentdistrs	150	1%	1

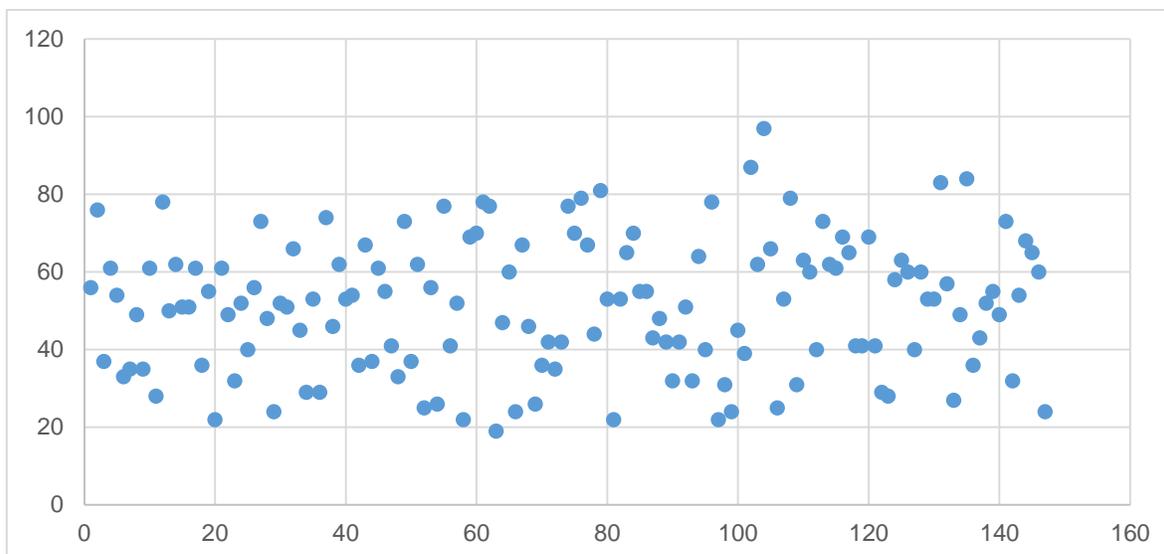
Figura 1. Distribución por sexo



La edad media son 51 años, como edad mínima 19 años y máxima de 91 años. (figura2).

Figura 2. Edad

Variable	Media	Mínimo	Máximo
Edad	51	19.00	97.00



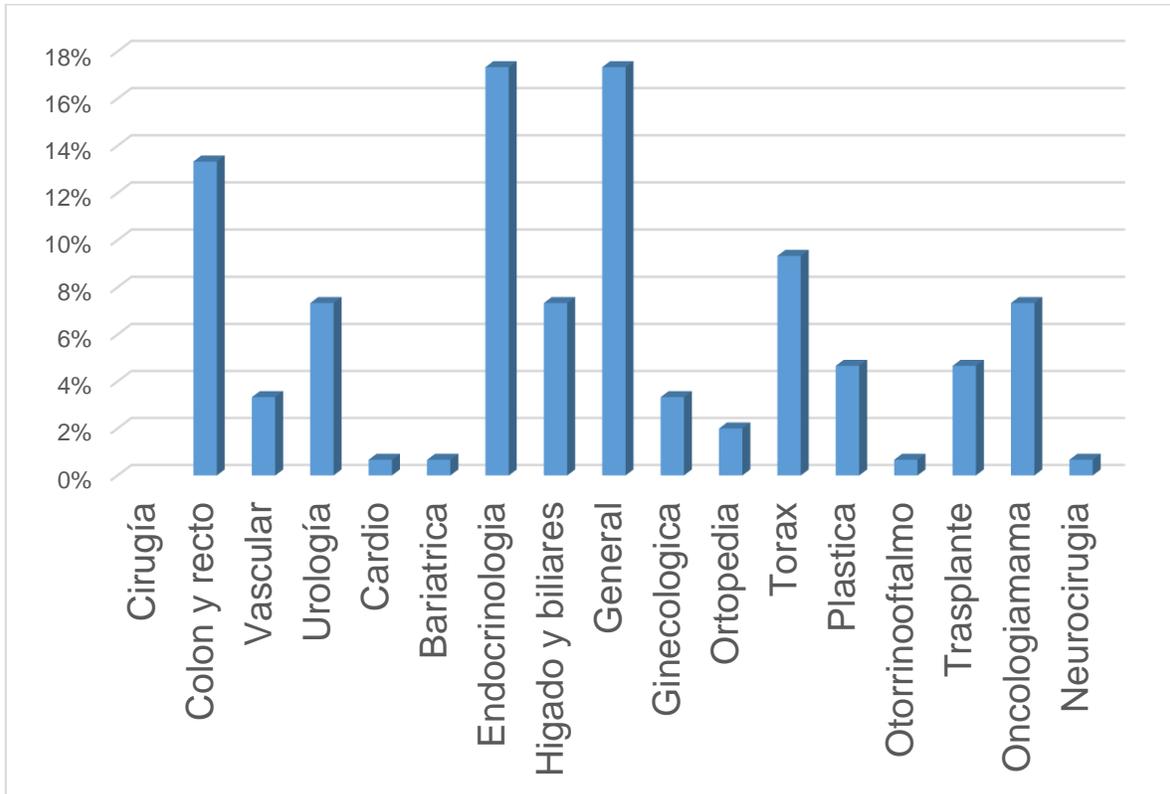
Se practican diferentes cirugías, se observa que de los 150 pacientes fueron sometidos a cirugía de endocrinología 26 pacientes (17%), y cirugía general 26 (17%), cirugía de colon y recto 20 pacientes (13%). (tabla 2) (figura 3).

Tabla 2.

Cirugía	Total de observaciones	Frecuencia Relativa	Frecuencia absoluta
Colon y recto	150	13%	20
Vascular	150	3%	5
Urología	150	7%	11
Cardio	150	1%	1
Bariátrica	150	1%	1
Endocrinología	150	17%	26
Higado y biliares	150	7%	11
General	150	17%	26
Ginecológica	150	3%	5
Ortopedia	150	2%	3
Torax	150	9%	14
Plástica	150	5%	7

Otorrinooftalmo	150	1%	1
Trasplante	150	5%	7
Oncologiamama	150	7%	11
Neurocirugia	150	1%	1

Figura 3. Tipo de cirugía



De las cirugías en que los pacientes presentaron despertar intraoperatorio se observó en cirugía de endocrinología (33%), oncología (33%), y colon y recto (33%). (Tabla 3)

Tabla 3.

Variables	
-----------	--

Observaciones	Observaciones	Frecuencia relativa	Frecuencia absoluta	Observaciones	Frecuencia relativa	Frecuencia absoluta	P, Chi cuadrada. 0.05
Tuvo despertar intraoperatorio				No tuvo despertar intraoperatorio			
Cirugía							
Colon y recto	3	33%	1	147	13%	19	0.30
Vascular	3	0%	0	147	3%	5	0.75
Urología	3	0%	0	147	7%	11	0.62
Cardio	3	0%	0	147	1%	1	0.89
Bariátrica	3	0%	0	147	1%	1	0.89
Endocrinología	3	33%	1	147	17%	25	0.46
Higado y biliares	3	0%	0	147	7%	11	0.62
General	3	0%	0	147	18%	26	0.42
Ginecológica	3	0%	0	147	3%	5	0.75
Ortopedia	3	0%	0	147	2%	3	0.80
Torax	3	0%	0	147	10%	14	0.57
Plástica	3	0%	0	147	5%	7	0.70
Otorrinofaríngeo	3	0%	0	147	1%	1	0.89
Trasplante	3	0%	0	147	5%	7	0.70
Oncología	3	33%	1	147	7%	10	0.08
Neurocirugía	3	0%	0	147	1%	1	0.89

En nuestro Instituto se realiza más Anestesia general que Total intravenosa en un 79%, 119 pacientes de los 150 se administró anestesia general balanceada. (tabla 4)

Tabla 4.

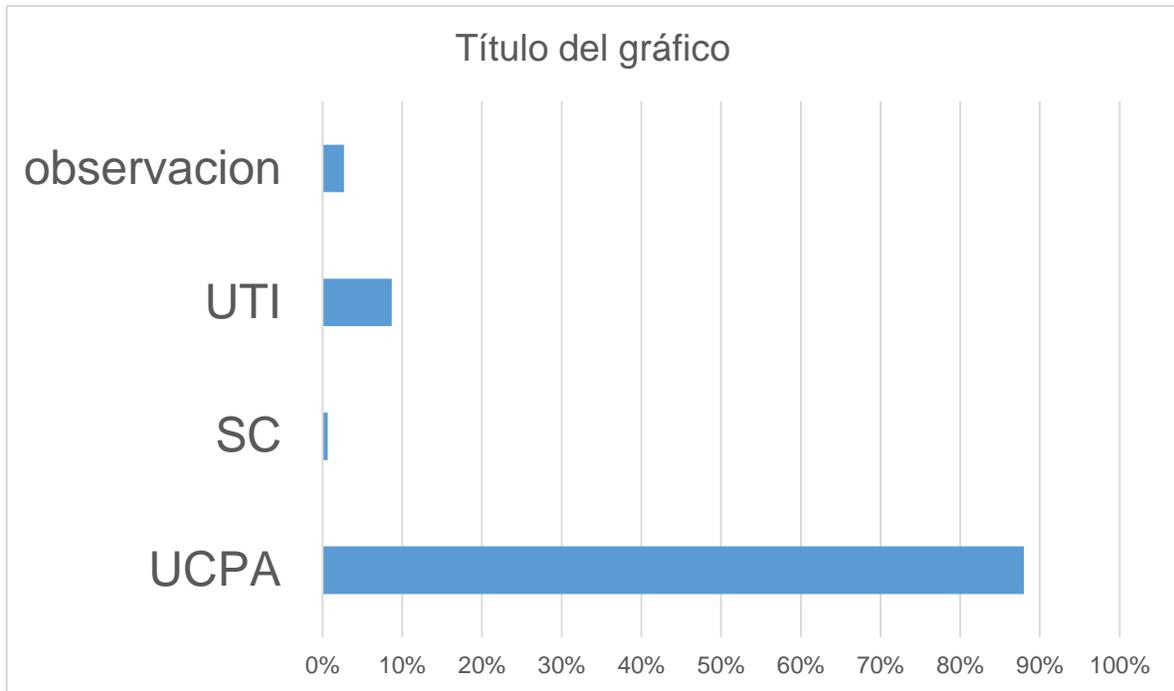
Tipo de anestesia	Total de observaciones	Frecuencia Relativa	Frecuencia absoluta
AGB	150	79%	119
TIVA	150	4%	6
Combinada	150	17%	25

Los pacientes ingresan con mayor frecuencia a cuidados post anestésicos (UCPA), 132 pacientes (88%), pero se someten a cirugía paciente muy críticos que son los que egresan a terapia intensiva (UTI), o pacientes semicríticos a observación y pisito, áreas que son llamadas así pero son para este tipo de pacientes críticos. (Tabla 5, Figura 4)

Tabla 5.

Egreso			
UCPA	150	88%	132
SC	150	1%	1
UTI	150	9%	13
observacion	150	3%	4

Figura 4. Egreso del paciente



De los pacientes que presentaron despertar intraoperatorio 1 se encontraba en clase 4 un (2%).

Tabla 6.

Escala de Michigan			
Clase 1	150	1%	2
Clase 4	150	1%	1
Despertar intraoperatorio	150	2%	3

Tabla 7.

Variable	Media	Mínimo	Máximo	Desviación Estándar
Edad	51	19.00	97.00	16.83
Talla	2	1.34	1.78	0.09
IMC	26	17.00	60.00	5.39

Duración				
min	217	20.00	556.00	117.81
ASA	2	1.00	4.00	0.59
BIS %	40%	40%	40%	---
CAM	1	0.70	1.10	0.10
Dosis de				
BZD	3	2.00	5.00	1.11

De los pacientes que presentaron despertar intraoperatorio un 33% egreso a observación por ser un paciente crítico.

Tabla 8.

Egreso	Con DIO			Sin DIO			
UCPA	3	67%	2	147	88%	130	0.25
SC	3	0%	0	147	1%	1	0.89
UTI	3	0%	0	147	9%	13	0.59
observacion	3	33%	1	147	2%	3	0.00
Inhalado							

Se presentó mayor despertar intraoperatorio, en pacientes de edades entre 19 y 35 años, con una desviación estándar de 8.5, y una prob de t-student de 0.02, se podría asociar la talla con una p de 0.05, pero faltan ingresar más pacientes.

Tabla 9.

Variables	Tuvo despertar intraoperatorio				No tuvo despertar intraoperatorio				
	Media	Mínimo	Máximo	Desviación Estándar	Media	Mínimo	Máximo	Desviación Estándar	Pob. t-student (0.05)
Edad	28.67	19.00	35.00	8.50	51.74	22.00	97.00	16.65	0.02
Talla	1.72	1.71	1.74	0.02	1.62	1.34	1.78	0.09	0.05
IMC	25.30	21.30	32.49	6.24	25.75	17.00	60.00	5.40	0.89
Duración min					216.58	20.00	556.00	117.81	---
ASA	2.00	2.00	2.00	0.00	2.35	1.00	4.00	0.59	0.31
BIS %					40.00	40.00	40.00	---	---
CAM	0.90	0.80	1.10	0.17	0.90	0.70	1.10	0.10	0.95
Dosis de BZD	4.00	4.00	4.00		3.29	2.00	5.00	1.14	---

DISCUSIÓN:

El despertar intraoperatorio es definido como el recuerdo espontáneo de un evento ocurrido durante la anestesia general ⁽²⁾.

El despertar intraoperatorio implica, no solo conciencia, sino memoria, de la cual se apoya para hacerse presente en el periodo post-anestésico. ⁽³⁷⁾ Parámetro relevante e íntimamente relacionado con el despertar es la memoria, que puede ser dividida operacionalmente en dos categorías: ⁽³⁷⁾

Estudios multicéntricos han establecido y aceptado una incidencia de despertar intraoperatorio durante la anestesia general de aproximadamente 1-2 por 1000 casos (0.1% a 0.2%) llegando hasta 1% en algunas series. ⁽⁴⁾

Errando y colaboradores en el 2008 y Xu en el 2009 informaron incidencias de 1 en 100 y 1 en 250 anestесias respectivamente. ⁽³²⁾ En Gran Bretaña, entre 1-67 demandas judiciales presentadas a la Autoridad de Litigios Servicio Nacional de Salud en los años 1995-2007, 161 demandas se referían a anestesia general, incluyendo 99 casos de despertar intraoperatorio durante anestesia general y dificultades en la respiración durante la cirugía. La indemnización media era de 32.000 libras. (16)

Diversos factores de riesgo se han identificado, entre el tipo de anestesia, el tipo de cirugía y las condiciones específicas y/o comorbilidades del paciente. (6) Sin embargo, todos ellos traen como consecuencia un inadecuado plano de profundidad anestésica, entendido éste como el nivel de hipnosis durante la anestesia general, que condiciona el desarrollo de recuerdos intraoperatorios. (5)

Entre las condiciones anteriores, podemos citar la cirugía cardiaca, cirugía de trauma y cirugía obstétrica bajo anestesia general. En éste último caso, se pueden llegar a usar dosis bajas de anestésicos para minimizar la depresión del recién nacido y el riesgo de sangrado uterino excesivo debido a hipotonía uterina inducida por agentes halogenados. (28,27)

Factores de riesgo relacionados al paciente incluyen los consumos crónicos de alcohol, antiepilépticos, opioides y benzodicepinas debido a la tolerancia e inducción enzimática que producen (relacionado con altos requerimientos anestésicos). (28, 29, 34). El paciente que presentó despertar intraoperatorio con Clase de Michigan 4, tenía antecedente de consumo crónico de alcohol y drogas ilícitas.

Sexo femenino (77%) ya que se ha demostrado que las mujeres se recuperan más rápido de una anestesia que los hombres. (34). En nuestro estudio se encontró mayor incidencia en pacientes masculinos.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO:

La muestra solo fueron 150 paciente, pero se observa que a pesar de ser mas pequeña la muestra tenemos mayor incidencia de despertar intraoperatorio que lo reportado en la literatura.

CONCLUSIONES

En el INNSZ se tiene una incidencia de despertar intraoperatorio mayor que la reportada en a literatura pero falta más muestra, se observa una incidencia de 2%, y se observa que esos pacientes que presentaron se pre medicaron con benzodiacepinas. Y de la muestra total de los 150 pacientes 23% se premédica. Cirugía de urgencia sigue siendo factor para presentar despertar intraoperatorio.

BIBLIOGRAFIA

- 1 *Sebel PS, Bowdle TA, Ghoneim MM, et al.*: The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter United States study. *Anesth Analg* 2004; 99: 833–839.
- 2.- *Samuelsson P, Brudin L, Sandin RH*: Intraoperative dreams reported after general anaesthesia are not early interpretations of delayed awareness. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52: 805–809.
- 3.-*Brice DD, Hetherington RR, Utting JE*: A simple study of awareness and dreaming during anaesthesia. *Br J Anaesth* 1970; 42: 535–542.
23. *Ghoneim MM, Block RI, Dhanaraj VJ, Todd MM, Choi WW, Brown CK*: Auditory evoked responses and learning and awareness during general anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 133
- 4,- *Sandin RH, Enlund G, Samuelsson P, Lennmarken C*: Awareness during anaesthesia: a prospective case study. *Lancet* 2000; 355: 707–711.
- 5.- *Errando CL, Sigl JC, Robles M, et al.*: Awareness with recall during general anaesthesia: a prospective observational evaluation of 4001 patients. *Br J Anaesth* 2008; 101: 178–185.
- 6.- *Morimoto Y, Nogami Y, Harada K, Tsubokawa T, Masui K*: Awareness during anesthesia: the results of a questionnaire survey in Japan. *J Anesth* 2011; 25: 72–77.
7. *Mashour GA, Shanks A, Tremper KK, et al.*: Prevention of intraoperative awareness with explicit recall in unselected surgical population: a randomized comparative effectiveness trial. *Anesthesiology* 2012; 117: 717–725.
8. *Szostakiewicz K et al.*: *Intraoperative awareness during general anaesthesia: results of an observational study. Anaesthesiology Intensive Therapy* 2014, vol. 46, no 1, 23–28
9. *Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MTV*. *Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. Lancet* 2004;363:1757–6
10. Lyons G, Macdonald R. Awareness during Caesarean section. *Anaesthesia* 1991;46:62–4

11. Samuelsson P, Brudin L, Sandin R: Late psychological symptoms after awareness among consecutively included surgical patients. *Anesthesiology* 2007; 106: 26–32.
12. Osterman JE, Hopper J, Heran WJ, Keane TM, van der Kolk BA: Awareness under anesthesia and the development of posttraumatic stress disorder. *Gen Hosp Psychiatry* 2001; 23: 198-204.
13. Lennmarken C, Bildfors K, Enlund G, Samuelsson P, Sandin R: Victims of awareness. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 229–231.
14. Leslie K, Chan MT, Myles PS, Forbes A, McCulloch TJ: Posttraumatic stress disorder in aware patients from the B-aware trial. *Anesth Analg* 2010; 110: 823–828.
15. Bischoff P, Rundshagen I: Awareness under general anesthesia. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108: 1–7.
16. Mihai R, Scott S, Cook TM: *Litigation related to inadequate anaesthesia: and analysis of claims against the NHS in England 1995-2007*. *Anaesthesia* 2009; 64: 829–835.
17. Blacher RS: General surgery and anesthesia: the emotional experiences, in: *The psychological experiences of surgery* (Ed.: Blacher RS), John Wiley, New York 1987: 1–25
18. Lopez U, Habre W, Van der Linden M, Iselin-Chaves I. *Intra-operative awareness in children and post-traumatic stress disorder*. *Anaesthesia* 2008;63:474 – 81
19. Orser BA, Saper CB: Multimodal anesthesia and systems neuroscience: the new frontier. *Anesthesiology* 2008; 109: 948–950.
20. Samuelsson P, Brudin L, Sandin R. *Late psychological symptoms after awareness among consecutively included surgical patients*. *Anesthesiology* 2007;106:26 –32
21. McCleane GJ, Cooper RC: The nature of preoperative anxiety. *Anaesthesia* 1990; 45: 153–155.
22. Davidson AJ, Huang GH, Czarnecki C: Awareness during anesthesia in children: a prospective cohort study. *Anesth Analg* 2005;100: 653–661.
23. Malviya S, Galinkin JL, Bannister CF, et al.: The incidence of intraoperative awareness in children: childhood awareness and recall evaluation. *Anesthesia and analgesia* 2009;109: 1421–1427.
24. Schwender D, Kuntze-Kronawitter H, Dietrich P: Conscious awareness during general anaesthesia: Patients' perceptions, emotions, cognition and reactions. *Br J Anesth* 1998; 80: 133–139.
25. Bennett HL: Treating psychological sequelae of awareness. *American Society of Anesthesiologists Newsletter* 1994; 58: 12–15.

26. *Messina AG*: Anaesthetic interventions for prevention of awareness during surgery: a Cochrane review. *Br J Anaesth* 2012; 108: 352P.
99: 833–839.
27. *Jones JG*: Perception and memory during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1994; 7331–7337
28. ECRI. Awareness during anesthesia. *HRC Risk Analysis. Surgery and Anesthesia* 4.3 2000; 4: 1–7.
29. *Spitellie PH, Holmes MA, Domino KB*: Awareness during anesthesia. *Anesthesiol Clin North America* 2002; 20: 555–570.
30. *Utting JE*: Awareness: clinical aspects. In: *Consciousness, awareness and pain in general anaesthesia* (Ed.: Rosen M, Lunn JN)., Butterworths, London 1987: 171–179.
31. *Ghoneim MM, Dhanaraj VJ, Block RI, Todd MM, Choi WW, Brown CK*: The auditory evoked responses and learning and awareness during general anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2000; 44: 133–143.
32. *Errando CL, Sigl JC, Robles M*: Awareness with recall during general anaesthesia: a prospective observational evaluation of 4001 patients. *Br J Anaesth* 2008;101: 178–185
33. *Liem EB, Suleman MI, Doufas AG, et al.*: Anesthetic requirements is increased in redheads. *Anesthesiology* 2004; 101: 279–283patients. *Br J Anaesth* 2008;101: 178–185.
34. *Domino KB, Posner KL, Caplan RA, Cheney FW*: Awareness during anesthesia: A closed claims analysis. *Anesthesiology* 1999; 90: 1053–1061.
35. *Franks NP*: General anaesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 370–386.
36. *Vanini G, Baghdoyan HA, Lydic R*: Relevance of sleep neurobiology for cognitive neuroscience and anesthesiology, in: *Consciousness, awareness, and anesthesia* (Ed.: Mashour GA), Cambridge University Press, New York 2010; 1–23.
37. *Twersky RS, Hartung J, Berger BJ, McClain J, Beaton C*: Midazolam enhances anterograde but not retrograde amnesia in pediatric patients. *Anesthesiology* 1993; 78: 51–55.
38. *Bulach R, Myles P, Russnak M*: Double-blind randomized controlled trial to determine extent of amnesia with midazolam given immediately before general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2005; 94: 300–305
39. *Mashour GA, Orser BA, Avidan MS*: Intraoperative awareness. From neurobiology to clinical practice. *Anesthesiology* 2011; 114: 1218–1233