



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE  
ISSSTE

MONITOREO DE LA PROFUNDIDAD ANESTÉSICA GUIADA POR ÍNDICE  
BIESPECTRAL EN TRASPLANTE RENAL

TESIS  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
ANESTESIOLOGO

PRESENTA:  
CARLOS ALBERTO NEMPEQUE MORALES

TUTOR O TUTORES PRINCIPALES  
ANEL OLIVARES SKEWES  
FERNANDO AGUILAR SILVA

CIUDAD DE MEXICO, JULIO DE 2019



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.

## INDICE GENERAL

<b>Título del proyecto</b>	<b>Página 1</b>
<b>Abreviaturas</b>	<b>Página 4</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>Página 5</b>
1.1. Fisiopatología de la Insuficiencia Renal Crónica	Página 5
<b>2. Marco teórico</b>	<b>Página 10</b>
<b>3. Planteamiento del problema</b>	<b>Página 16</b>
<b>4. Justificación</b>	<b>Página 17</b>
<b>5. Objetivos</b>	<b>Página 18</b>
5.1 Objetivo General	Página 18
5.2 Objetivos específicos	Página 18
<b>6. Metodología de la Investigación</b>	<b>Página 19</b>
6.1 Diseño y tipo de estudio	Página 19
6.2 Población de estudio	Página 19
6.3. Universo de trabajo	Página 19
6.4. Tiempo de ejecución	Página 19
6.5. Criterios de inclusión	Página 19
6.6. Criterios de exclusión	Página 19
6.7 Criterios de eliminación	Página 20
6.8 Tipo de muestreo no probabilístico	Página 20
6.9 Metodología para el cálculo de tamaño de la muestra	Página 20
6.10 Descripción poblacional de variables	Página 20

6.11 Técnicas y procedimientos a emplear	Página 21
6.12 Limitaciones	Página 21
<b>7. Aspectos éticos</b>	<b>Página 22</b>
<b>8. Consentimiento Informado .....</b>	<b>Página 22</b>
<b>9. Conflicto de Intereses</b>	<b>Página 22</b>
<b>10. Condiciones de bioseguridad</b>	<b>Página 22</b>
<b>11. Resultados</b>	<b>Página 23</b>
<b>12 Discusión</b>	<b>Página 25</b>
<b>13. Conclusiones</b>	<b>Página 26</b>
<b>14. Anexos</b>	<b>Página 27</b>
<b>15. Bibliografía</b>	<b>Página 29</b>

## ABREVIATURAS

American Society of Anesthesiology (ASA)

Centro Médico Nacional (C.M.N )

Concentración Alveolar Mínima (CAM)

Electroencefalograma (EEG)

Enfermedades No Trasmisibles (ENT)

Enfermedad Renal Crónica (ERC)

Despertar Intraoperatorio (DIO)

Infarto Agudo de Miocardio (IAM)

Índice de masa corporal (IMC)

Frecuencia cardiaca (F.C)

Latidos Por Minuto (LPM)

Náuseas y Vomito Posoperatorio (PONV- por sus siglas en ingles)

Número Necesario a Tratar (NNT)

Riesgo Relativo (RR)

Tasa De Filtración De Glomerular (TFG)

Proteína C Reactiva (PCR)

Oxido nítrico sintetasa endotelial (ONSe)

## 1. INTRODUCCION

El Trasplante Renal es una técnica que fue concebida por primera vez en 1933 en Ucrania, en donde Voronoy realiza un trasplante renal humano con una sobrevivencia de dos días; es hasta 1945 en Boston donde Hume realiza el primer trasplante renal exitoso. La esperanza de vida en 1954 era corta y en ese punto se parte la historia dado que Murray realizó el primer trasplante renal vivo relacionado, de un par de gemelos con posterior sobrevivencia de 2922 días (1).

Las Enfermedades No Transmisibles (ENT) se encuentran en aumento a nivel de las Américas y representan una gran carga para los sistemas de salud dado que en grupo su mortalidad se encuentra en aumento, llegando a un 70% del número de muertes totales (1). La Enfermedad Renal Crónica (ERC) es una ENT de incidencia en aumento preferentemente asociado a diabetes mellitus así como trastornos hipertensivos, se considera que la mortalidad por enfermedad renal crónica a nivel mundial ha aumentado en las dos últimas décadas en un 108.28% pasando 592.921 muertes en 1990 a 1.234.931 en 2015, la ERC pasó de ocupar el lugar 11 en 1990 con 2.84% de muertes para todas las causas (tasa de 14.77/100 000) a ocupar el tercer lugar en 2015, correspondiendo al 9% de muertes para todas las causas (tasa de 49.02/100 000), con un pico máximo para la población mexicana de 55 – 65 años según reportes publicados por Torres-Toledano et al (2). El trasplante renal es el método más efectivo para tratar la enfermedad renal crónica en estado terminal (3), mejora la supervivencia y la calidad de los pacientes (4); de la misma forma podemos decir que es el trasplante sólido más realizado a nivel mundial realidad de la cual no se aparta el Centro Médico Nacional 20 de noviembre donde se realizaron 48 trasplantes renales en el año 2018. En Estados Unidos se realizan cerca de 19.000 trasplantes renales, aun con este volumen de cirugías la lista de espera supera los 100.000 pacientes y mueren cerca de 5.000 pacientes al año esperando un donador (3).

### 1.1 Fisiopatología De La Insuficiencia Renal Crónica

La insuficiencia renal crónica está definida como una disminución en la filtración glomerular significativa y sostenida (mayor a 3 meses) la cual puede resultar de un trastorno primario o secundario. El sistema cardiovascular se ve gravemente afectado con la progresión de la enfermedad renal crónica y en el momento se considera como un factor de riesgo “no tradicional” para enfermedad cardiovascular, elevando el riesgo de Infarto Agudo de Miocardio (IAM) según datos reportados por Vashistha et al(6) en su meta análisis donde una Tasa De Filtración De Glomerular (TFG) de 90 – 60 el Riesgo Relativo (RR) era 1.21 [1.09, 1.34] (P = 0.003) y para la TFG menor de 60 el RR 1.52 [1.39, 1.67] (P < 0.00001); este aumento en el riesgo se considera mediado por el aumento del estrés oxidativo asociado a la disminución

de eliminación de solutos urémicos que lleva consigo el deterioro de la tasa de filtración glomerular.(6)

En inicio se considera que no se detectaran cambios en la función renal hasta que se vea afectada al menos dos tercios del total de nefronas, esto conlleva a un aumento en la presión hidrostática del remanente funcional llevando a hiperfunción por nefrona; con el paso del tiempo esto se traduce en hipertrofia, y cambios estructuralmente nocivos en el ambiente local que llevan al deterioro progresivo característico de esta entidad. A nivel hepático se evidencia una disminución en la producción de en la síntesis de Apoproteína AI (APO – AI) y disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL) que además de su efecto antioxidante protege el endotelio de estados pro inflamatorios; de la misma forma hay un aumento en la concentración de lipoproteínas de baja densidad (LDL) por disminución de su metabolismo. Este cambio en la relación LDL/HDL asociado a la presencia de micro albuminuria la cual favorece la extravasación transcapilar de albumina, aumento en la expresión de factor de Von Willebrand es un estado proinflamatorio que lleva a disfunción endotelial. El ácido úrico normalmente aumentado en los pacientes con enfermedad renal crónica por disminución en su excreción, propicia un estado pro trombótico al aumentar el recambio plaquetario y mayor producción de disfunción endotelial. La insuficiencia renal crónica lleva consigo un aumento en las concentraciones séricas de la Proteína C Reactiva (PCR), la cual está asociada a un aumento de la morbimortalidad en este tipo de pacientes; a nivel microvascular la PCR se ha asociado a un aumento en la expresión de moléculas de adhesión celular como la proteína quimiotáctica de monocitos -1 (MCP-1) que atrae a leucocitos para que pasen la barrera endotelial, de la misma forma aumenta la expresión de endotelina – 1 cuya función es la vasoconstricción, proliferación celular, y extravasación celular de leucocitos, limitando la expresión de la óxido nítrico sintetasa endotelial (ONSe). La micro albuminuria, es evidenciada al disminuir la masa total de nefronas funcionales, lo cual lleva a tres procesos, el primero es un aumento del factor beta transformador de crecimiento que produce en inicio hipertrofia de las células tubulares y posterior transformación a mioblastos, el segundo un aumento en la expresión del colágeno tipo IV y consecuente fibrogenesis, por último el aumento de la expresión de citosinas proinflamatorias, vasoactivas con aumento en la proliferación de fibroblastos mediadas por la activación de la vía del factor nuclear kappa B llevando a un deterioro progresivo de la función renal del paciente. En los pacientes diabéticos la hiperglucemia lleva a un aumento de la PCR, glucohemoglobina, IL- 6, FNT- alfa, IL-18; en el paciente hipertenso se evidencia una disfunción endotelial asociada a la sobre estimulación del sistema Renina Angiotensina Aldosterona mediante los receptores AT-I (Angiotensina-I) que conllevan a vasoconstricción, proliferación celular y mayor estrés por reactantes oxidativos. Las especies reactivas de oxígeno están

aumentada en el paciente renal llevando a disfunción endotelial y oxidación de las partículas de LDL con aumento de su receptor a nivel endotelial, con detrimento de la función y expresión de la ONSe. Con el descenso progresivo de la TFG se evidencia una alteración de las funciones productoras del riñón, esto dado por la disminución de la producción de la eritropoyetina con la consecuente producción de anemia, disminución de la 1,25-OH-vitamina D, la cual lleva a una alteración de la homeostasis del calcio-fosforo, con aumento de la calcificación de la capa media vascular, con proliferación de la íntima en un ambiente protrombotico. En su etapa más avanzada va a afectar los grandes vasos ocasionando un aumento de las presiones centrales con posterior advenimiento de Hipertrofia Ventricular Izquierda. La sobrecarga hídrica asociado a la inadecuada remodelación cardiaca lleva a la presentación de falla cardiaca en principio diastólica con posterior deterioro de la fracción de eyección (7)(8). Pese a que el trasplante renal aumenta la sobrevida de los pacientes y disminuye la mortalidad cardiaca asociada a la IRC (9), en los pacientes pos trasplantados los cambios a nivel cardiovascular confieren un aumento en la morbimortalidad, siendo la etiología cardiaca la principal causa de muerte y la insuficiencia cardiaca la principal causa de hospitalización. ([https://www.usrds.org/2011/view/v2\\_07.asp](https://www.usrds.org/2011/view/v2_07.asp))

Desde la utilización del éter para inducir un estado apropiado para un evento quirúrgico en 1846 se considera la anestesia general como una condición inducida a través de medicamentos, con rasgos específicos de fisiológicos y de comportamiento así como estabilidad en diferentes órganos y sistemas; se podría considerar como un estado comatoso reversible inducido por medicamentos. El manejo anestésico de los pacientes se divide en tres escenarios, la inducción, el mantenimiento y la emersión. En la inducción tenemos un paciente despierto con actividad eléctrica alfa en Electroencefalograma (EEG), con la administración de nuestro medicamento inductor (usualmente activador de receptor GABAa) el EEG cambia conforme cambia la actitud del paciente, podemos ver un paciente colaborador, tranquilo y fácilmente persuadible, de la misma forma aumenta la actividad beta. Posterior a esta etapa conforme nos adentramos en el estado anestésico observamos como los pacientes presentan una reacción paradójica. Se llama reacción paradójica al estado en el cual el paciente se muestra combativo, eufórico ó disfórico con lenguaje incoherente. El aumento progresivo de las dosis desencadena una disminución en la respiración, disociación y posteriormente se produce apnea, de la misma forma se pierde la capacidad del lenguaje y el tono muscular. Los reflejos oculocefalicos, corneal y palpebral desaparecen, el único que permanece es el fotomotor. El mantenimiento anestésico es la etapa en la cual el anestesiólogo utiliza una combinación de agentes hipnóticos, halogenados, relajantes neuromusculares, opiodes, agentes cardiovasculars así como soporte ventilatorio y térmico. Cuando el estado de anestesia es inadecuado ante el estímulo

quirúrgico se puede evidenciar un aumento en la frecuencia cardíaca o la presión arterial lo cual le indica al anestesiólogo un nivel de percepción al dolor así como un probable despertar. Otros signos que podemos observar en un paciente en quien el nivel de anestesia es inadecuado es la transpiración, cambio en el tamaño pupilar, lagrimeo, tono muscular, movimientos, cambio en EEG. El plano anestésico en el cual se llevan la mayoría de procedimientos quirúrgicos de acuerdo al EEG es en la fase 2 y 3. La emersión es un proceso pasivo que depende de diferentes factores entre ellos la fisiología del paciente dosis de medicamentos y farmacocinética de los mismos, con aumento progresivo de reflejos así como de funciones básicas, se evidencia un retroceso en las fases del EEG(10).

El sistema BIS fue introducido a la práctica anestésica en 1994, con el objetivo de determinar la profundidad anestésica, dosificación anestésica guiada por el paciente y evitar episodios de despertar transoperatorio dado las consecuencias para el paciente y los sistemas de salud(11); la escala de medición es de 0 – 100(escala sin unidades) en donde 100 representa un estado de alerta y cero representa ausencia de actividad cortical, un adecuado plano anestésico se encuentra en el rango de 40 – 60.(12)

El despertar intraoperatorio (DIO) es una falla en los objetivos anestésicos – inconciencia, amnesia, analgesia y aquinesia – en el momento tiene la atención clínica dado que un episodio de estos puede traer como consecuencias la presencia de terrores nocturnos, “flashbacks”, ansiedad, disturbios del sueño, miedo a futuras anestесias, tendencias a evitar la atención médica necesaria, trastorno de estrés postraumático. Wang et al(13) realiza una clasificación del despertar intraoperatorio, por el método de descubrimiento así como las consecuencias clínicas del mismo.

El movimiento visto en los pacientes con DIO usualmente es un arco reflejo sin embargo otros signos pueden verse en los pacientes, dado que una gran cantidad puede estar bajo efectos de relajante neuromuscular, podemos ver sudoración cambios pupilares activación simpática, aunque cabe anotar que no son signos patognomónicos y otras entidades durante el transquirurgico pueden darnos estos signos. Tasbihgou et al(14) en la revisión que realiza considera que la incidencia de este evento va de 1: 600 pacientes a 1:17000 paciente según la referencia y la población a estudiar; sin embargo, el método más utilizado para la detección es el cuestionario modificado de Brice(15). El estudio NAP5 evidencio que las interfaces del manejo anestésico era el momento en donde más se presentaban episodios de DIO, de la misma forma se describían como factores de riesgo la aplicación de relajante neuromuscular previo al inductor, así como el bloqueo neuromuscular residual con cierre prematuro de infusiones, inducción de secuencia rápida, obesidad, manejo difícil de vía aérea, género femenino, joven, historia previa de DIO, cirugía de emergencia, cirugía de tórax, cirugía cardíaca. El manejo del

anestesiólogo para prevenir esta complicación asociada a la anestesia, según lo descrito por Pandit et al(16) es la disminución en la utilización de los bloqueadores neuromusculares, de la misma forma si se requieren, uso de tren de cuatro con el fin de disminuir el bloqueo residual. De la misma forma refiere que el marcaje correcto de las jeringas es indispensable para evitar accidentes de sobredosificación o cambio de medicación.

## 2. MARCO TEÓRICO

Los eventos adversos durante el periodo transanestésico son igual de antiguos a la práctica anestésica y desde sus inicios el anestesiólogo ha buscado la forma de monitorizar el estado de profundidad anestésica, desde 1997 el sistema BIS fue aprobado por la FDA se han reportado varios estudios en los cuales se debate la utilidad y la mejoría en la incidencia de efectos adversos

En el año 2003 Recart et al realizo un estudio prospectivo, aleatorizado con 90 pacientes en el cual determina el beneficio del uso de la monitorización con índice biespectral en pacientes sometidos a cirugía abdominal laparoscópica, encontrando una disminución en la cantidad de gas anestésico utilizado en la monitorización con BIS ( $3.9 \pm 0.6$  vol % versus  $4.7 \pm 0.7$  vol %(control),  $P < 0.01$ ), disminución en el tiempo de emersión anestésica ( $6 \pm 4$  versus  $11 \pm 10$  min(control)) y del tiempo en sala de recuperación ( $80 \pm 47$  versus  $108 \pm 58$  min,  $P < 0.05$ ) sin presentarse episodios de despertar intraoperatorio muy probablemente asociado al tamaño de la muestra utilizada, dada la rara frecuencia con que ocurre este evento; sin embargo, en este acercamiento vemos como se disminuye el tiempo y el consumo(17)

En 2004 Myles y colaboradores realizaron el estudio B-Aware el cual era un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con un grupo paralelo realizado con 2463 pacientes mayores de 18 años, quienes presentaban factores de riesgo para despertar intraoperatorio, el objetivo consistía en demostrar la utilidad del monitoreo BIS en la incidencia del despertar intraoperatorio; se escogieron dos grupos, el primero en donde la anestesia era guiada por el BIS y el segundo la anestesia se guiada por el manejo convencional; los resultados demostraron una disminución en el despertar intraoperatorio en el grupo guiado por BIS 2 Vs 11 pacientes OR 0.18; IC 95% 0.02–0.84;  $p=0.022$  con una reducción absoluta del riesgo del 74% con un NNT 138 (95% IC 77 – 641); por lo cual los autores recomiendan el uso rutinario del monitoreo BIS en pacientes de alto riesgo quirúrgico o con factores de riesgo para despertar intraoperatorio(18). Posteriormente Leslie y colegas en 2005 realizan una revisión de los resultados de este estudio, cuyo objetivo es demostrar una disminución en los tiempos de extubación, de recuperación (cierre de herida hasta la apertura ocular) y de alta de la unidad de cuidados posoperatorios. Los resultados confirmaban que la monitoria BIS disminuía el tiempo de apertura ocular HR (cociente de riesgo) 1.21 (1.07-1.36)  $P: 0.002$ , el cual era mejor en las pacientes mujeres, con cirugías de corta duración y con clasificación ASA baja (I – II); De la misma forma, el tiempo de estancia en la unidad de cuidados posoperatorios disminuía en el grupo guiado por BIS HR 1.13 (1.01-1.28)  $P: 0.04$ , teniendo en cuenta que además de los factores mencionados anteriormente se encuentra

favorable el mantener unas adecuadas cifras tensionales y contar con una adecuado estado cardiovascular ( $FEVI \geq 40\%$ )(19).

Avidan y colaboradores en 2008 realizaron un estudio clínico, prospectivo, ciego, aleatorizado, en 1941 pacientes mayores de 18 años con factores de alto riesgo para despertar intraoperatorio definidos como es el uso de benzodiazepinas, anticonvulsivantes, cocaína, fracción de eyección menor al 40%, historia de despertar intraoperatorio y vía aérea difícil con ASA IV – V, enfermedad pulmonar terminal, estenosis aortica, consumo de licor; aleatorizados en dos grupos, el primer grupo la anestesia era guiada con monitoreo BIS, y el segundo grupo la anestesia era guiada por la concentración al final de la expiración del gas anestésico, el objetivo era demostrar una disminución en la incidencia del despertar intraoperatorio en los pacientes de alto riesgo monitorizados con el BIS. La incidencia de despertar intraoperatorio fue de 0.21 % (IC 95% 0.08 - 0.53) sin diferencia entre los dos grupos, con igual número de casos (dos), sin disminución en el consumo de anestésicos por lo cual concluyen que el costo adicional generado por la monitoria BIS con el objetivo de disminuir el despertar intraoperatorio no tiene un soporte clínico.(20) Posteriormente, en 2011 el doctor Avidan y colaboradores decidieron realizar otro estudio prospectivo, aleatorizado, con un solo ciego(evaluador), en pacientes de alto riesgo de despertar intraoperatorio, con una muestra mayor en esta ocasión de 5413 pacientes, aleatorizada a dos grupos, en el cual a uno se administraba la anestesia guiada por monitoreo BIS y el control se aplicaba anestesia guiado por la concentración del gas anestésico al final de la expiración, sin embargo, no demostró beneficio del monitoreo BIS comparado con la anestesia guiada por concentración, con un NNT 3333 para evitar un episodio de despertar intraoperatorio en pacientes de alto riesgo reafirmando lo dicho en 2008.(21)

En 2011 Zhang y colaboradores realizaron un estudio clínico controlado, multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, doble ciego, cuyo objetivo era evaluar el efecto del monitoreo BIS en los pacientes sometidos a anestesia total intravenosa dado que se considera que la anestesia total intravenosa es un factor de riesgo alto para despertar intraoperatorio con incidencias que llegan hasta el 1%, para lo cual obtuvieron una muestra de 5228 pacientes mayores de 18 años, sin diferencias estadísticas entre los grupos; se confirmaron 19 casos de despertar intraoperatorio 0.14 % en el grupo guiado por BIS y 0.65% en el grupo no monitorizado  $P=0.002$ ,  $OR=0.21$ , IC 95%: 0.07–0.63, con una disminución de la incidencia del 78%; de la misma forma se logró demostrar una disminución en el posible despertar intraoperatorio el cual se presentó en 29 pacientes 8 (0.3%) en el grupo guiado por BIS y 21 (0.9%) en el grupo no monitorizado  $P < 0.01$ ; concluyendo de esta manera que la anestesia guiada por BIS disminuye la incidencia de estos eventos adversos. (22)

Mashour y colegas en 2012 realizaron un estudio clínico prospectivo, aleatorizado. Controlado, de efectividad comparativa con 18,836 pacientes los cuales se dividieron inicialmente en dos grupos, anestesia guiada por concentración, y anestesia guiado por BIS, sin embargo se presentaron disfunción de algunos sistemas BIS, obteniendo un tercer grupo el cual no tendría intervención(control); Los resultados no evidenciaron un aumento en la presentación de los casos de despertar intraoperatorio entre los grupos vigilados [grupo de concentración anestésica: 11/9,376 ó 0.12% (IC 95% 0.07–0.21%) vs grupo BIS 8/9,460 ó 0.08% (IC 95% 0.04–0.16%)] p : 0.48; con una incidencia total de 19/18,836 ó 0.1%; sin embargo, observaron que el grupo no intervenido presentaba un aumento del despertar intraoperatorio de forma significativa elevando el riesgo 4.7 veces más que en los grupos monitorizados (IC 95%: 1.7–13.1; P : 0.001;), lo cual va de la mano con lo reportado por el doctor Myles(18); de la misma forma se determinó que no disminuía el tiempo de estancia en recuperación de forma significativa y reafirma que no se disminuye el consumo de anestésicos entre los dos grupos estudiados.(23). Por otro lado Perseca y colegas en el mismo año realizaron un estudio clínico prospectivo, controlado, aleatorizado, con un solo ciego, en 40 pacientes mayores de 18 años, ASA II – III, sometidos a anestesia general para cirugía abdominal, cuyo objetivo es determinar si la anestesia guiada por BIS disminuye el tiempo de extubación y el consumo de anestésicos contra la anestesia convencional; los resultados obtenidos evidenciaban un mayor grado de profundidad anestésica en los pacientes no monitorizados con BIS p <0.05, de la misma forma el tiempo de emersión fue menor en el grupo monitorizado con BIS 17.5 min vs 75 min, p <0.001, esto sin mostrar una diferencia en el consumo de anestésicos por ambos grupos. Al reinterrogar los pacientes no se evidencian presencia de despertar intraoperatorio o recuerdos sugestivos del mismo probablemente en relación al número de pacientes como se ha mencionado previamente.(24)

Hong Yu y colaboradores en 2013 realizan un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado, donde compara el mantenimiento anestésico de desflorane más el monitoreo BIS más el calentamiento activo versus un mantenimiento diferente con/sin monitoreo BIS, con/sin calentamiento activo, en cirugías abdominales de duración superior a 3 horas pero menores a 5 horas, para el cual reclutaron 70 pacientes distribuyéndolos 1:1 en el grupo de observación : control, encontrando disminución en el tiempo de extubación  $8.8 \pm 8.5$  vs  $14.7 \pm 13.7$  min, P = 0.035; apertura ocular  $8.4 \pm 8.6$  vs  $14.4 \pm 13.4$  min, P = 0.028; respuesta a comandos  $8.2 \pm 8.5$  vs  $14.4 \pm 13.0$  min, P = 0.022 y principalmente una disminución en el tiempo Controlado por Anestesia que se define como la suma del tiempo de intubación más el tiempo de extubación mas el tiempo de salida del quirófano de  $23.8 \pm 11.4$  vs  $32.7 \pm 15.4$  min, P = 0.009; concluyendo que la anestesia con desflorane guiada por BIS

y calentamiento térmico mejora la eficiencia de la sala de operaciones disminuyendo los tiempos anestésicos. (25)

Debido a los resultados de estudios previos, en 2014 se realiza una revisión sistemática por el grupo Cochrane en donde desean averiguar si la introducción de la monitoria BIS a la práctica anestésica es capaz de reducir la incidencia de despertar intraoperatorio, el consumo de anestésicos, así como disminuir los tiempos de anestesia y el costo asociado; posterior a la revisión sistemática se incluyen 34 artículos los cuales resultan significativos para determinar los objetivos de los mismos, encontrando una disminución en el riesgo de despertar intraoperatorio en pacientes de alto riesgo monitorizados con BIS vs la anestesia convencional (OR) 0.24, IC 95% 0.12 a 0.48); de la misma forma no se encuentra diferencia entre la anestesia guiada por BIS vs la anestesia guiada por la concentración del anestésico al final de la expiración; los tiempos se disminuyen en la anestesia guiada por BIS: tiempo de apertura ocular con 2557 pacientes analizados, 1.93 min IC 95% - 2.70 a -1.16; respuesta a órdenes verbales con 777 pacientes analizados, 2.73 min, IC 95% -3.92 a -1.54; tiempo de extubación con 1501 pacientes analizados, 2.62 min, IC 95% -3.46 a - 1.78; y el tiempo de orientación con 373 pacientes analizados, 3.06 min, IC 95% -3.63 a -2.50; por lo tanto en esta revisión sistemática concluyen que el monitoreo BIS es adecuado y de la misma forma beneficioso con respecto a los tiempos anestésicos(26).

En 2016 Gaszynskil y colaboradores realizaron un estudio prospectivo aleatorizado, ciego, con 120 pacientes obesos que fueron llevados a cirugías laparoscópicas, en donde se intenta establecer el riesgo de despertar intraoperatorio en pacientes monitorizados con BIS durante la anestesia general endovenosa basada en propofol versus inhalatoria basada en sevoflorane, encontrado un aumento en los requerimientos de anestésicos en paciente obesos, de la misma forma, se observó un aumento del BIS con riesgo de despertar intraoperatorio en ambas cohortes sin lograr determinar un beneficio claro de uno u otro régimen anestésico o del monitoreo con BIS.(27)

Dada la controversia vista en estudios anteriores Rogelio y colaboradores en 2017 realizan un meta-análisis en donde evalúan el estado anestésico medido por BIS comparado con los parámetros clínicos en pacientes mayores de 18 años sometidos a diferentes tipos de cirugía, con un total de 10761 pacientes en donde 5668 se encontraban en el grupo de intervención y 5093 se encontraban en el grupo control, encontrando una reducción en el tiempo de extubación de 0.81 min IC 95% [-1.36, -0.38] (P=.0006), orientación en tiempo y espacio de 3.76 min IC 95% [-4.55, -2.97] (P<.00001), egreso del área de operación en 4.89 min IC 95% [-5.95, -3.83] P<0.00001), egreso del área de recuperación 22.35 min IC 95% [-31.01, -13.69] (P<0.00001) y disminución en la incidencia de Nauseas y Vomito Posoperatorio

(PONV- por sus siglas en ingles) en un 12% IC 95% [-0.22, -0.01] (P=0.03); concluyendo así que el costo asociado al uso del BIS se ve recompensado por los beneficios que él provee, asociado a la disminución de eventos adversos.(28)

Gelfand y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo entre 2013 – 2014 cuyo objetivo era la caracterización de los pacientes que utilizaron BIS durante el evento quirúrgico, la muestra total fue de 42181 pacientes, concluyendo que entre los factores relacionados con el pacientes, el uso de BIS aumenta directamente con la edad, con la Clasificación del ASA [ ASA II OR 1.47 (IC 95% 1.34–1.62) P <0.001; ASA III OR 2.59 (IC 95% 2.35–2.87) P<0.001; ASA IV OR 3.65 (IC 95% 3.16 – 4.22) P <0.001; ASA V OR 3.17 (IC 95% 1.64–6.13) P : 0.001; y los extremos de Índice de masa corporal (IMC) [BMI ≤ 19.9 (OR 1.20, IC 95% 1.10–1.30; p< 0.001) - BMI ≥ 35 (OR 1.41, IC 95% 1.33–1.50; p<0.001)], en caso de anestesia general, el uso de TIVA [OR 5.91 (IC 5.45–6.42) P< 0.001] aumenta el uso de BIS así como el uso de BNM de larga acción [OR 2.44 (IC 95% 2.30–2.58) P< 0.001]. El uso del BIS es de amplio uso en cirugías de emergencia OR 1.19 (IC 95% 1.06–1.33) P< 0.004 así como en cirugías cardiovasculares (OR 2.81, IC 95% 2.39–3.30; p< 0.001) y de tórax (OR 2.19, IC 95% 1.92–2.50; p< 0.001)(29).

Otra de las hipótesis que soportaban el uso del BIS sobretodo en pacientes mayores o con fragilidad, es la incidencia de delirio posoperatorio y basados en esto, en el 2019 el grupo encabezado por el doctor Wildes realizo un estudio unicentrico, pragmático, doble ciego y aleatorizado en pacientes mayores a 60 años denominado ENGAGES por sus siglas en inglés, con el objetivo específico de determinar si la reducción de la cantidad de anestésicos, así como los tiempos de supresión en el monitoreo BIS, disminuía la incidencia de delirio posoperatorio, 1232 pacientes divididos en dos grupos, un grupo de anestesia usual, y el grupo observado (anestesia guiada por BIS); se evidencio una disminución de la Concentración Alveolar Mínima (CAM) 0.69 vs 0.80; diferencia de - 0.11 [IC 95%, -0.13 a -0.10], tiempo acumulado de supresión en EEG 7 vs 13 minutos; diferencia de -6.0 [IC 95%, -9.9 a -2.1] a favor del monitoreo con BIS; de la misma forma el tiempo de duración de BIS < 40: 32 min vs 60 min con una diferencia de -28.0 [IC 95%, -38.0 a -18.0]; la incidencia de delirio posoperatorio no disminuyo de forma significativa entre los dos grupos 26% (BIS) vs 23% (usual), diferencia de 3.0% [IC 95%, -2.0% a 8.0%], P = 0.22; como efectos indeseables se destacó la presencia de movimientos intraoperatorios los cuales fueron superiores en el grupo guiado por BIS 22.3 % vs 15.4% diferencia 6.9% [IC 95% 2.5% - 11.4%] P 0.002; por lo anterior concluyen que el monitoreo BIS no proporciona una diferencia con respecto a la incidencia de delirio posoperatorio sin embargo si se pueden evidenciar eventos indeseables como el movimiento intraoperatorio. En este estudio no se evidenciaron casos de despertar intraoperatorio.(30).

En el momento no se cuenta con literatura que describa el comportamiento del BIS así como complicaciones transoperatorias en pacientes receptores de trasplante renal ortotópico.

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La cirugía de trasplante renal es considerada una cirugía de alto riesgo anestésico, esto secundario a que se deben tener condiciones especiales en el receptor del órgano, con el fin de disminuir la incidencia de rechazo renal, lo cual es un costo elevado de carácter social y económico en el sistema de salud; para obtener estas metas (cifras tensionales, presión venosa central) es necesario reducir la concentración de medicamentos anestésicos al mínimo (en ocasiones en rangos subterapéuticos), lo cual aumenta el riesgo de despertar intraoperatorio y/o movimientos transoperatorios; sabiendo esto el monitoreo con índice Bispectral y su adecuada interpretación se vuelve de vital importancia con el fin de disminuir la incidencia de complicaciones transanestésicas. ¿Cuál es el promedio de BIS transoperatorio en el paciente receptor de trasplante renal?

#### **4. JUSTIFICACIÓN**

La cirugía de trasplante renal es considerada una cirugía de alto riesgo anestésico, se pretende establecer cuál es el promedio de Índice Bispectral con el fin de prevenir el despertar transoperatorio en pacientes receptores de órganos renales; y conocer el punto de mayor riesgo de despertar.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1 GENERAL**

Determinar el promedio de BIS en el paciente receptor de trasplante renal ortotópico, realizado en el C.M.N 20 de Noviembre

### **5.2 ESPECIFICOS**

5.2.1. Determinar el periodo de mayor riesgo de despertar transoperatorio por BIS en cirugía de trasplante renal ortotópico en el C.M.N 20 de Noviembre

5.2.2. Determinar el monitoreo del paciente receptor de cirugía trasplante renal ortotópico en el C.M.N 20 de Noviembre.

## **6. METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION**

### **6.1 Diseño y Tipo de Estudio**

Retrospectivo observacional descriptivo abierto transversal

### **6.2 Población de estudio**

Expedientes de pacientes adultos sometidos a cirugía de trasplante renal ortotópico en los meses de enero de 2018 a diciembre de 2018 en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

### **6.3 Universo de Trabajo**

Expediente de pacientes adultos sometidos a cirugía de trasplante renal en los meses de enero de 2018 a diciembre de 2018 en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

### **6.4 Tiempo de Ejecución**

La investigación se realiza en el centro médico nacional 20 de noviembre en el periodo de junio del 2019 hasta julio del 2019.

### **6.5 Criterios de Inclusión**

6.5.1. Expediente de pacientes adultos programados para cirugías de trasplante renal ortotópico de donador vivo relacionado o de origen cadavérico

6.5.2. Edad de 18 a 75 años.

6.5.3. Manejo anestésico con anestesia general, combinada.

6.5.4. Monitoreo con índice bispectral

6.5.5. ASA I-III

6.5.6. Pacientes de sexo femenino y masculino.

6.5.7. Pacientes que tengan consignado en el expediente hospitalario las notas anestésicas y quirúrgicas.

6.5.8. Pacientes monitorizados con BIS

### **6.6. Criterios de Exclusión**

6.6.1. Pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos concomitantes

6.6.2. Pacientes embarazadas

6.6.3. Paciente con IMC  $\geq 35$

6.6.4. Pacientes con cirugía laparoscópica o asistida por robot.

#### 6.7 Criterios de Eliminación

6.7.1. Paciente que fallezca durante el procedimiento quirúrgico.

6.7.2. Pacientes que no cuenten con expediente clínico en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

#### 6.8. Tipo de muestreo no probabilístico

Muestreo no probabilístico por conveniencia. La muestra se toma de un corte de expedientes del periodo de enero del 2018 a diciembre del 2018 utilizando criterios de inclusión y exclusión

#### 6.9 Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra

No aplica para el tipo de protocolo. La muestra se toma de un corte de expedientes del periodo de enero del 2018 a diciembre del 2018.

#### 6.10. Variables

Variable	Clasificación	Descripción	Indicador
Edad	Cuantitativa continua	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de una persona hasta la fecha actual	Número de años cumplidos
Género	Cualitativa nominal dicotómica	Sexo	1. Masculino 2. Femenino
Presión Arterial Media	Cuantitativa de intervalo	Es la media aritmética de los valores de las presiones sistólica y diastólica, $PAM = \frac{2(PD) + PS}{3}$ .	1. Hipotensión: TAM $<60$ mm Hg. 2. Normotensión: TAM 60 - 110 3. Hipertensión: TAM $>110$ mm Hg.

Frecuencia cardiaca	Cuantitativa de intervalo	Número de contracciones o pulsaciones del corazón por unidad de tiempo.	1. Bradicardia: <60 lpm. 2. F.C normal: 60 – 110 lpm 2. Taquicardia: >100 lpm
Gas anestésico	Cuantitativa de intervalo	Concentracion alveolar minima	1. < 0.7 2. 0.7 – 1.3 3. > 1.3
Índice biespectral	Cuantitativa intervalo	Es la medición de la profundidad anestésica	1. 0 – 40 2. 40 – 60 3. 60 – 90 4. 90 – 100
Movimientos transoperatorio	Cualitativa nominal dicotómica	presencia	1. Si 2. No

#### 6.11. Técnicas y procedimientos a emplear.

Debido a las características de este estudio retrospectivo analítico, para obtener información se realizó revisión bibliográfica, y la recolección de datos se realiza a partir de expedientes Clínicos y registros con manejo estadístico y se formarán bases de datos informatizadas de los pacientes sometidos a cirugía de receptor de trasplante renal en el periodo de enero del 2018 a diciembre del 2018. El principal instrumento para el registro y la integración de los datos es Microsoft Excel. En la técnica del procesamiento de los datos y el análisis se utilizarán medidas de resumen para datos cualitativos y cuantitativos.

#### 6.12. Limitaciones:

El tamaño de la muestra es pequeña para la incidencia de eventos adversos durante el transanestésico, pérdida de datos en el expediente físico, sangrado superior al permisible durante el transanestésico, el no registro de datos requeridos y/o pérdida de monitoreo en el periodo de mayor riesgo anestésico.

## 7. Aspectos Éticos

Para respetar la ética en el proyecto se tomaron en cuenta los siguientes aspectos:

Confidencialidad: se garantiza la absoluta discreción con las informaciones obtenidas y se mantuvo el secreto profesional en todo su desarrollo.

Anonimato: para la realización de la base de datos se obvió todo elemento de identificación personal.

Factibilidad: su ejecución fue posible porque su costo de realización fue bajo y se contó con los recursos materiales y humanos para llevarlo a cabo.

Competencia: el tutor es especialista en Anestesiología por lo que tiene la capacidad para realizar el estudio.

Declaración de Helsinki y manual de buenas prácticas clínicas

Estudio con riesgo menor al mínimo según la Secretaría de Salud

No se aplica consentimiento informado solo se analizarán expedientes clínicos.

## 8. Consentimiento informado. Anexo 1

## 9. Conflicto de intereses

No existe ningún conflicto de intereses por parte de los investigadores

## 10. Consideraciones de Bioseguridad

Solo se analizarán Expedientes Clínicos

## 11. RESULTADOS

Se realizó una búsqueda sistemática de los expedientes de pacientes sometidos a trasplante Renal Ortotopico durante el año 2018, encontrando 47 procedimientos; posterior a la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión se toma como muestra susceptible al estudio 36 pacientes, se excluyeron 9 pacientes por falta de datos o ausencia de monitoreo BIS.

De los 36 pacientes se encontró que el 66.7% de la población eran hombres y el 33.3% eran mujeres.

### GENERO

	Frecuencia	Porcentaje
MASCULINO	24	66.7
FEMENINO	12	33.3
Total	36	100.0

De la muestra analizada se evidenció que la media de la edad era 37.9 años con una desviación Estándar de 12.5 años logrando una muestra heterogénea; de la misma forma podemos observar que los pacientes se encuentran hemodinamicamente estables (PAM 74.44 – FC 82.92), con BIS previo al despinzamiento de la arteria Renal dentro de los parámetros de seguridad. Posterior al despinzamiento arterial se evidencia la elevación del BIS (BIS 2) fuera del rango de seguridad.

### FRECUENCIAS

	N	Mínima	Máxima	Media	Desviación Estándar
EDAD	36	22	70	37.47	12.585
PAM	36	55	88	74.44	12.376
FC	36	55	90	82.92	6.893
BIS 1	36	40	65	47.92	4.506
BIS 2	36	44	78	64.22	13.780

Podemos observar que no hay diferencias estadísticamente significativas con el uso de sevoflurano vs desflurano en cuanto al BIS reportado. Con respecto a los

parámetros hemodinámicos observamos que existe una diferencia estadísticamente significativa con respecto a la frecuencia cardiaca manejada con desflurano FC 84.46 vs sevoflurano 79.8 con p: 0.026; sin diferencia en la PAM manejada entre ambos grupos.

#### HALOGENADO Y ESTABILIDAD HEMODINAMICA

HALOGENADO	N	Mean	Std. Deviation	T TEST. P:
PAM DESFLURANO	24	76.38	12.151	0.405
SEVOFLURANO	12	70.58	12.420	
FC DESFLURANO	24	84.46	4.482	0.026
SEVOFLURANO	12	79.83	9.675	
BIS 1 DESFLURANO	24	48.33	5.164	0.162
SEVOFLURANO	12	47.08	2.778	
BIS 2 DESFLURANO	24	63.50	14.587	0.060
SEVOFLURANO	12	65.67	12.485	

observamos que el tener una PAM inferior a 60 mm HG posterior al despinzamiento de la arteria renal, se asocia a una elevación del valor del BIS 2, el cual se encuentra en rango de riesgo y es estadísticamente significativo.

#### PAM CON RESPECTO BIS

PAM	N	Media	Desviación estandar	T. TEST P:
BIS 1 >= 60	25	48.32	5.105	0.152
< 60	11	47.00	2.683	
BIS 2 >= 60	25	61.24	13.694	0.041
< 60	11	71.00	11.908	

## 12. DISCUSION

La incidencia de despertar intraoperatorio como complicación asociado a la anestesia es cerca del 0.4% en cirugías y pacientes de alto riesgo, en el momento no se cuenta con trabajos de despertar transoperatorio en cirugía de trasplante renal.

Posterior a la búsqueda realizada se encontraron 47 pacientes pos operados de trasplante renal, se evidencio que el 76.5% de los procedimientos se realizó el monitoreo adecuado de la profundidad anestésica con el uso del BIS; en este grupo de pacientes no se observó movimientos transoperatorios, lo cual dado el tamaño de la muestra es esperable y concordante con la literatura descrita a la fecha. La demografía vista concuerda con lo descrito, dado que, la edad media reportada es de 37 años con un predominio en el sexo masculino 66.7%.

El gas halogenado utilizado no demostró cambios significativos en la estabilidad hemodinámica de los pacientes, quienes en promedio se presentaron hemodinamicamente estables lo cual va de la mano con lo reportado a la fecha, aunque cabe resaltar, la diferencia estadísticamente significativa con respecto a la frecuencia cardiaca del desflorano sobre el sevoflorane, siendo esta menor con el sevoflorane 84.46 vs 79.83 p: 0.02.

Con respecto a la profundidad anestésica manejada, aunque no resultó significativo el cambio del BIS, se evidencia que el despinzamiento de la arteria renal conlleva a un aumento en el valor registrado en promedio 47.9 vs 64.2; tener un valor superior a 60 ha sido demostrado previamente como un factor de riesgo para despertar intraoperatorio, de la misma forma este cambio no se ve afectado por el halogenado utilizado previo o posterior al despinzamiento arterial. Llama la atención que los pacientes con tendencia a la hipotensión (< 60 mm Hg) posterior al despinzamiento de la arteria renal tenían un promedio de BIS más elevado (BIS 71) lo cual resulta estadísticamente significativo P: 0.041.

### **13. CONCLUSIONES**

De nuestro estudio podemos concluir que por las condiciones de los pacientes y el tipo de cirugía, se debe catalogar este procedimiento anestésico como de alto riesgo, en el cual todos los pacientes deberían ser monitorizados con sistema BIS; el halogenado utilizado no influencia sobre el resultado anestésico, sin embargo podemos inferir que el ingresar al periodo de reperfusión renal puede ser un factor de riesgo para despertar transoperatorio con promedio de BIS superior al manejado previamente y que pacientes con cifras tensionales bajas en este periodo podrían presentar mayor incidencia de despertar transoperatorio.

## **ANEXO 1**

Título del proyecto de investigación: Monitoreo de la profundidad anestésica guiada por índice biespectral en trasplante renal

Número de registro:

El presente aviso de privacidad tiene como objetivo informarles sobre el tratamiento que se les da a sus datos personales cuando los mismos son recabados, utilizados y almacenados.

Investigador responsable de recabar sus datos personales de su uso y protección:

Nombre: Carlos Alberto Nempeque Morales

Domicilio: Calle Monosabio 29

Teléfono: 5586163883

Correo electrónico: canempequem@hotmail.com

Su información será utilizada con la finalidad de contactarle en caso de que no existan datos suficientes en el expediente o estos no seas claros. Estos datos son considerados como sensibles de acuerdo a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares.

Es importante que usted sepa que todo el equipo de investigación que colabora en este estudio se compromete a que todos los datos proporcionados por usted serán tratados bajo medida de seguridad y garantizando siempre su confidencialidad. En el caso de este protocolo las medidas que se tomarán para ello serán: género, edad, información sobre el procedimiento quirúrgico, tensión arterial media, frecuencia cardiaca, uso de BIS y Halogenado durante el transoperatorio.

Los datos que usted nos proporcione no serán compartidos con otras instancias o instituciones, y únicamente serán usados por el equipo de investigadores para este proyecto.

Usted tiene derecho de acceder, rectificar y cancelar sus datos personales, así como de oponerse al manejo de los mismos o anular el consentimiento que nos haya otorgado para el fin, presentando la carta escrita dirigida a la investigadora responsable: Dr. Carlos Alberto Nempeque Morales, o con la presidente del comité de ética en investigación del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

**DECLARACION DE CONFORMIDAD:** Manifiesto estar de acuerdo con el tratamiento que se dará a mis datos personales.

NOMBRE Y FIRMA DEL SUJETO DE INVESTIGACION O PACIENTE:

FECHA:

## 14. BIBLIOGRAFIA

1. Sood, A., Menon, M., The Gift of life: New opportunities from renal Transplantation. (2018), European Association of Urology, 73, 282-283.
2. Etienne CF. (2018) Advancing the economics of noncommunicable diseases in the Americas. *Revista Panamericana de Salud Publica*, 42, e94
3. Torres-Toledano, M., Granados, V., López, L.R., (2017) Carga de la enfermedad renal crónica en México. *Revista Medica Instituto Mexicano del Seguro Social*, 55 (2), 118-23.
4. Mittel, A.M., Wagener, G., (2017), Anesthesia for Kidney and Pancreas Transplantation, *Anesthesiology Clinics*, 35, 439 -52.
5. Ricaurte, L., Vargas, J., Lozano, E., Diaz, L., Anesthesia and Kidney Transplantation. *Transplantation Proceedings*, 45, 1386-1391
6. Vashistha, V., Lee, M., Wu, Y.L., Kaur, S., Ovbiagele, B., (2016), Low glomerular filtration rate and risk of myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis, *International Journal of Cardiology*, 15, (223), 401-409.
7. Gonzales, I., Casanova, C., Escobar, C., Garcia, A., Pereira, J., Prieto, E., Tejero, C., Romero (2008) Enfermedad cardiovascular y función renal. Mecanismos patogénicos, *revista española de cardiología*, 8, 10E-21E.
8. Boffa, J.-J., Cartery, C., (2015) Insuficiencia renal crónica o enfermedad renal crónica. *EMC – Tratados de Medicina*, 19,(3), 1-8.
9. Pilmore, H., Dent, H., Chang, S., McDonald, S. P., & Chadban, S. J. (2010). Reduction in Cardiovascular Death After Kidney Transplantation. *Transplantation*, 89(7), 851–857.
10. Brown, E. N., Lydic, R., & Schiff, N. D. (2010). General Anesthesia, Sleep, and Coma. *New England Journal of Medicine*, 363(27), 2638–2650.
11. Baha, A., & Simon, S. (2019). *Essentials of Equipment in Anaesthesia, Critical Care and Peri-Operative Medicine* (5th ed., pp. 169-171). China: Elsevier.
12. Roberts, J., Custalow, C., & Thomsen, T. (2019). *Roberts And Hedges' Clinical Procedures In Emergency Medicine And Acute Care* (7th ed., p. 600). Philadelphia: Elsevier.

13. Wang, M., Messina, AG., Rusell, IF.,(2012), The Topography of Awareness: Classification of intra-operative cognitive states. *Anesthesia*, 67, 1197-201
14. Tasbihgou, S. R., Vogels, M. F., & Absalom, A. R. (2017). Accidental awareness during general anaesthesia - a narrative review. *Anaesthesia*, 73(1), 112–122.
15. Brice DD, Hetherington RR, Utting JE. A simple study of awareness and dreaming during anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 1970; 42: 535–42
16. Pandit, J. J., Andrade, J., Bogod, D. G., Hitchman, J. M., Jonker, W. R., Lucas, N., ... Rangasami, J. (2014). 5th National Audit Project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia: summary of main findings and risk factors † ‡. *British Journal of Anaesthesia*, 113(4), 549–559.
17. Recart, A., Gasanova, I., White, P. (2003). The effect of cerebral monitoring on recovery after general anesthesia: a comparison of the auditory evoked potential and bispectral index devices with standard clinical practice. *Anesthesia and analgesia*, 97(6), 1667 - 74.
18. Myles, P., Leslie, K., McNeil, J., Forbes, A., & Chan, M. (2004). Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *The Lancet*, 363(9423), 1757–1763.
19. Leslie, K., Myles, PS., Forbes, AM., Chan, MTV., Short, TG., Swallow S., (2005). Recovery from bispectral index-guided anaesthesia in a large randomized controlled trial of patients at high risk of awareness. *Anaesthesia and Intensive Care*, 33(4), 443 - 51.
20. Avidan, M. S., Zhang, L., Burnside, B. A., Finkel, K. J., Searleman, A. C., Selvidge, J. A., Evers, A. S. (2008). Anesthesia Awareness and the Bispectral Index. *New England Journal of Medicine*, 358(11), 1097–1108.
21. Avidan, M. S., Jacobsohn, E., Glick, D., Burnside, B. A., Zhang, L., Villafranca, A., Mashour, G. A. (2011). Prevention of Intraoperative Awareness in a High-Risk Surgical Population. *New England Journal of Medicine*, 365(7), 591–600.
22. Zhang, C., Xu, L., Ma, YQ., Sun, YX., Li, YH., Zhang, L., Feng, CS., Luo, B., Zhao, ZL., Guo, JR. (2011) Bispectral index monitoring prevent awareness during total intravenous anesthesia: a prospective, randomized, double-blinded, multi-center controlled trial. *Chinese Medical Journal*, 124(22), 3664 – 3669.
23. Mashour, G.A., Shanks, A., Tremper, K.K., Kheterpal, S., Turner, C.R., Ramachandran, S.K., Avidan, M.S. (2012). Prevention of Intraoperative Awareness with Explicit Recall in an Unselected Surgical Population. *Anesthesiology*, 117(4), 717–725.

24. Perseca, J., Persecb, Z., Kopljarc, M., Sojcica, N., Husedzinovica I., (2012) Effect of bispectral index monitoring on extubation time and analgesic consumption in abdominal surgery: a randomised clinical trial. *Swiss Medical Weekly*, 142: w13689.
25. Yu, H., Zhang, L., Ma, Y., & Yu, H. (2018). Early postoperative recovery in operating room after desflurane anesthesia combined with Bispectral index (BIS) monitoring and warming in lengthy abdominal surgery: a randomized controlled study. *BMC Anesthesiology*, 18(1).
26. Punjasawadwong, Y., Phongchiewboon, A., Bunchungmongkol, N., Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 6.
27. Gaszyński, T., Wieczorek A., (2016), A comparison of BIS recordings during propofol-based total intravenous anaesthesia and sevoflurane-based inhalational anaesthesia in obese patients. *Anaesthesiology Intensive Therapy*, 48(4):239-247.
28. Oliveira, C. R. D., Bernardo, W. M., & Nunes, V. M. (2017). Benefit of general anesthesia monitored by bispectral index compared with monitoring guided only by clinical parameters. Systematic review and meta-analysis. *Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition)*, 67(1), 72–84.
- 29.
30. Gelfand, M.E., Gabriel, R.A., Gimlich, R., Beutler, S.S., & Urman, R. D. (2016). Practice patterns in the intraoperative use of bispectral index monitoring. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 31(2), 281–289.
31. Wildes, T.S., Winter, A.C., Maybrier, H. R., Mickle, A.M., Lenze, E.J., Stark, S., Avidan, M.S. (2016). Protocol for the Electroencephalography Guidance of Anesthesia to Alleviate Geriatric Syndromes (ENGAGES) study: a pragmatic, randomised clinical trial. *BMJ Open*, 6(6), e011505.