

11202



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
DIRECCION CORPORATIVA DE ADMINISTRACION
SUBDIRECCION CORPORATIVA DE SERVICIOS MEDICOS
HOSPITAL CENTRAL NORTE
PETROLEOS MEXICANOS

"CALIDAD DE LA ANESTESIA GENERAL EVALUANDO
MEMORIA Y RECUERDO TRANSANESTESICO EN
PACIENTES CON Y SIN MIDAZOLAM "

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN

A N E S T E S I O L O G I A

P R E S E N T A :

DRA. ANA MARIA ARREDONDO MARTINEZ

ASESORES:

DR. RAMON TOMAS MARTINEZ SEGURA
DR. ARTURO SILVA JIMENEZ
DR. JUAN HERBERTO MUÑOZ CUEVAS



m341549

2005



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.

PROTOCOLO DE INVESTIGACION

AUTOR

**DRA. ANA MARIA ARREDONDO
MARTINEZ**

**ESPECIALIDAD
ANESTESIOLOGIA**

TITULO

**“CALIDAD DE LA ANESTESIA
GENERAL EVALUANDO MEMORIA Y
RECUERDO TRANSANESTESICO EN
PACIENTES CON Y SIN MIDAZOLAM “**





DR. JAIME ELOY ESTEBAN VAZ

Director del Hospital Central Norte de PEMEX.


DR. ROBERTO LONDAIZ GÓMEZ

Jefe de Enseñanza del Hospital Central Norte de PEMEX.




DR. ARTURO SILVA JIMÉNEZ

Profesor Titular del Curso de Especialización en Anestesiología, Jefe del Servicio de Anestesiología del Hospital Central Norte de PEMEX y Asesor de Tesis.



DR. R. TOMAS MARTÍNEZ SEGURA

Asesor de Tesis y Profesor Adjunto al Curso de Especialización en Anestesiología del Hospital Central Norte de PEMEX.



DR. JUAN HEBERTO MUÑOZ CUEVAS

Asesor de Tesis y Jefe del Servicio de Anestesiología del Hospital General de México.

AGRADECIMIENTOS:

A Dios, por haberme dejado vivir, por haber iluminado mi camino para seguir adelante.

A mi papá Gabriel y a mi mamá María de la Luz, por lo que ahora soy, por darme la vida, por su amor, por el dolor, por las sonrisas, por el sufrimiento, por el regaño y por el aliento.

A mi hermana María de Jesús por sus palabras de apoyo en todo momento.

A mi jefe del servicio de anestesiología el Dr. Arturo Silva Jiménez.

A mis maestros el Dr. Castillo, Dra. Paredes, Dr. Opalín, Dr. Morales, Dr. Berra, Dr. Valdés, Dr. Alonso, Dr. Olvera, Dr. Urbieta y Dr. Ocampo, por todas sus enseñanzas.

A mi amigo el Dr. Ramón Tomás Martínez Segura por haber confiado en mí mucho antes de que yo misma lo hiciera.

Muy en especial al Dr. Juan Heberto Muñoz Cuevas, con respeto y con amor, por todo el apoyo recibido incondicionalmente en todo momento.

INDICE

- I. TITULO DE LA INVESTIGACIÓN
- II. ANTECEDENTES
 - II.1. Marco teórico conceptual
- III. JUSTIFICACIÓN
- IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
- V. HIPÓTESIS
- VI. OBJETIVOS
 - VI.1. Objetivo General
 - VI.2. Objetivos particulares
- VII. MATERIAL Y METODOS
 - VII.1. Diseño de estudio
 - VII.2. Universo de trabajo
 - VII.3. Criterios de selección
 - VII.4. Criterios de inclusión
 - VII.5. Criterios de exclusión
 - VII.6. Criterios de eliminación.
- VIII. PROCEDIMIENTO
- IX. RESULTADOS
- X. DISCUSION
- XI. BIBILOGRAFIA

I. TITULO DE LA INVESTIGACION

CALIDAD DE LA ANESTESIA GENERAL
EVALUANDO MEMORIA Y RECUERDO
TRANSANESTÉSICO EN PACIENTES
CON Y SIN MIDAZOLAM

II. ANTECEDENTES

II.1. MARCO TEORICO CONCEPTUAL.

La finalidad de un procedimiento anestésico es llevarse a cabo un acto quirúrgico, proporcionar al paciente un estado caracterizado por hipnosis, amnesia, analgesia, evitar el movimiento como respuesta al estímulo nociceptivo y reducir la respuesta metabólica al trauma, facilitando así la intervención del cirujano.

Para conseguir estos objetivos debemos emplear diferentes fármacos anestésicos a dosis adecuadas para obtener los efectos deseados, evitar la acumulación y los efectos indeseables.

Así el estado anestésico adecuado se basa en la administración de los diferentes fármacos, destinados a cumplir un objetivo específico, interactuando con varios sistemas biológicos, activando receptores específicos para obtener un efecto clínico en el sitio de acción en relación a la dosis, concentración, volumen, tiempo y velocidad de administración, así como utilizar herramientas para monitoreo transanestésico de parámetros como relajación muscular, hipnosis y en el futuro la analgesia.

Desde 1937, Guedel publicó una descripción de los signos clínicos para definir la profundidad anestésica que aparecían en la anestesia por éter. Definía 4

estadios, basándose en diversos signos físicos tales como el tono muscular, los patrones respiratorios y los cambios oculares. En el primer estadio, el paciente presentaba sedación, analgesia y amnesia incompleta. En el segundo, una situación de excitación, pérdida de conciencia y somnolencia. En el tercero era posible la cirugía y constaba a su vez de cuatro planos progresivos. El último se asociaba a parálisis respiratoria.¹

Artusio en 1954, amplió la descripción del estado I de Guedel en tres planos: en el primero, el paciente carecía de analgesia y amnesia; en el segundo, habría analgesia parcial con amnesia total, y el último, la analgesia y amnesia eran totales, aunque el enfermo sería capaz de responder a estímulos verbales.¹

El plano o estado anestésico se refiere a la profundidad anestésica, tradicionalmente se había considerado que era la inconciencia inducida por anestésicos durante el cual el paciente no percibe estímulos nocivos, era un fenómeno de todo o nada, por esto que cuando la anestesia se maneja con un solo fármaco no es posible medir y explicar los eventos que suceden.²

El estado anestésico es el resultado de la interacción de fármacos que representa la suma de acciones de cada medicamento empleado para un objetivo específico de acuerdo a los mecanismos moleculares de las acciones de los mismos agentes anestésicos utilizados.

Para obtener un adecuado estado anestésico uno de los componentes corticales es la hipnosis y uno de los subcorticales es la antinocicepción que se logra con analgésicos opioides tales como el fentanil que es un opioide agonista, potente, sintético, derivado de la 4 anilino piperidina, que se une a receptores MOP del cerebro y de médula espinal que va a bloquear los canales de Calcio sensibles al voltaje en la terminal nerviosa presináptica, evitando la despolarización celular y activa los canales de potasio y con ello su salida de la célula postsináptica, hiperpolarizando la célula, disminuyendo así su excitabilidad y teniendo como efecto la analgesia, siendo uno de los principales componentes de la anestesia, indispensable para llevar a cabo un evento quirúrgico.

3

Cuando hablamos de conciencia, nos referimos al estado de alerta del individuo en relación con el medio que lo rodea.

En 1949 Moruzzi y Mogoun descubren algunas regiones en formación reticular del cerebro, localizado en la porción rostral del tallo cerebral, la cual al estimularse producía una activación generalizada no específica de la corteza cerebral llamándola SISTEMA RETICULAR ACTIVADOR ASCENDENTE (SRAA), que transmitía efectos difusos fisiológicos a la corteza cerebral que afectaban el EEG. La estimulación producía desincronización difusa del EEG siendo evidente que la conciencia se asociaba a efectos de estimulación de SRAA en hemisferios cerebrales donde los estados de inconciencia resultaban en la destrucción selectiva de la formación reticular.

La corteza se inerva recíprocamente con la formación reticular, con lo que modifica su actividad actuando en el mecanismo de retroalimentación del cerebro anterior para regular esa información, ya que hay conexión entre SRAA y sistema límbico siendo este el sustrato anatómico de la conciencia.

La conciencia esta basada en la integridad fisiológica del SRAA que interactúa conectando vías mayores somáticas y sensoriales con estructuras diencefálicas y corteza en ambos hemisferios, por lo tanto, las alteraciones de la conciencia se asocian a lesiones primarias o secundarias de este sustrato anatómico o por acción de fármacos que modifiquen la captación de neurotransmisores.⁴

En la conciencia existen muchos componentes (atención, percepción, memoria, orientación, emoción, instinto, pensamiento, etc.) por lo que debemos recordar que todo paciente en estado de alerta tiene estas funciones, con el hecho de pensar que la inconciencia es un fenómeno del todo o nada se corre el riesgo de presentar despertar transoperatorio, que puede ser causa de demanda y alteraciones neuropsiquiátricas por parte del paciente.^{5,6}

Los pacientes que están concientes durante la anestesia pueden presentar memoria implícita y explícita. La memoria implícita es la información retenida en la memoria que no se acompaña de recuerdos concientes y la memoria explícita es la información que es concientemente recordada. Así el paciente que recuerda eventos durante anestesia y

refiere tener conocimiento de comentarios o sensaciones desagradables tiene memoria explícita. Sin embargo aquellos que no tienen conocimiento conciente de lo que ocurrió en el transoperatorio pueden mostrar evidencia de memoria implícita.⁷

Eger y colaboradores, sugieren que se requiere de 0.75% de Concentración Alveolar Mínima para abolir la memoria durante la anestesia.⁸ En los pacientes sin estímulo quirúrgico la conciencia puede aparecer a 0.45% de Concentración Alveolar Mínima.⁹

Existen fármacos como las benzodiazepinas que poseen efectos ansiolíticos, sedantes, anticonvulsivos, producen amnesia, sueño y en cierto grado relajación muscular, dentro de este grupo tenemos el midazolam que es el fármaco a quien se le atribuye ser el agente con propiedades significativas para amnesia, en especial refiriéndose a la amnesia anterograda.¹⁰

El midazolam sobre el Sistema Nervioso Central a concentraciones plasmáticas bajas muestra un efecto ansiolítico y anticonvulsivante a 50 mcg/kg de peso, conforme alcanza dosis medias produce sedación y amnesia 75 a 150 mcg/kg de peso, logrando hipnosis a concentraciones altas de 150 a 200 mcg/kg de peso.

Cuando se alcanza el 20% ocupado de los receptores se produce efecto amnésico, entre el 30 el 50% se logra sedación y por arriba del 50% de receptores ocupados se obtiene el efecto hipnótico.^{11, 12}

El midazolam es efectivo para producir amnesia, se estima que la dosis amnésica es una décima de la dosis hipnótica, cuando se administran 5 mg se produce amnesia durante 20 minutos en el 90% de los pacientes ¹³

Se considera que el midazolam cuenta con una vida media alfa de 3 minutos y una vida media beta de 30 minutos, su mecanismo de acción es la potenciación del neurotransmisor inhibitor del SNC, el GABA, la ocupación de los receptores por el midazolam impide que la gabamodulina, bloquee la acción del GABA. La acción del GABA así facilitada favorece la entrada celular de cloro y la hiperpolarización, de la membrana quedando inhibida la transmisión en el SNC.

Esta benzodiazepina conserva las respuestas de los potenciales evocados somatosensoriales y auditivos, la perturbación en el EEG permanece 2 a 3 horas y no se alcanza un trazo isoeléctrico en el EEG. ¹⁴

El efecto amnesiante del midazolam precede y dura mas que la hipnosis y la sedación y aunque el efecto es evidente no debe de confiarse totalmente para el despertar transoperatorio, sobre todo cuando las dosis son subterapéuticas o bien cuando existen otros factores como la tolerancia del paciente. ¹⁴

El mecanismo fisiológico del midazolam es consistente, en vista de que es útil para el bloqueo de la memoria implícita, en donde se ha referido que el midazolam puede provocar una amnesia efectiva alterando el recuerdo del interrogatorio de la memoria implícita (escala de memoria de Weschler) que

consiste en una asociación de palabras en donde los pacientes que recibieron midazolam solo el 15% recordaron la lista de palabras en comparación con el 85% de los pacientes que recibieron solución salina como placebo ¹⁵

Un hecho importante es la presencia del Despertar Transoperatorio (DTO), durante un acto anestésico, que lleva acompañando al anestesiólogo durante más de un siglo. El 16 de octubre de 1846, el Dr. H.J. Bigelow, demostró al público una anestesia general en donde el paciente experimento un DTO.

En 1961, Meyer y Blander describieron una serie de enfermos que sufrieron DTO, en intervenciones de cirugía cardíaca y que padecieron el Síndrome de Estrés Postraumático. ¹⁶

Una aportación muy interesante fue la de Jones y Konieczko en 1986, considerando la conciencia en términos de despertar (momento en el que se interrumpe el sueño) y recuerdo, sugirieron la existencia de 4 niveles de conciencia propios de la anestesia general, en relación con la profundidad anestésica.

El estadio I, existe Despertar Transoperatorio (DTO) con recuerdo explícito; el paciente es capaz de responder órdenes verbales y puede, posteriormente, recordar la información adquirida durante la anestesia.

El estadio II, consiste en el episodio de DTO sin recuerdo explícito. El paciente podría responder a órdenes verbales, pero carece de la formación de

memoria explícita, aunque la memoria implícita de los sucesos intraoperatorios estaría presente.

En el estadio III, el paciente sería incapaz de responder a órdenes verbales, pero registra la información presente durante el acto anestésico y se podría recuperar mediante exploraciones específicas de la memoria implícita.

El estadio IV, se caracteriza por ausencia de DTO y de recuerdo, explícito e implícito, siendo propio de adecuadas concentraciones de anestésicos.¹⁷

Se reconocen algunas posibles causas de episodios de DTO:

- Error humano y/o fallo en los sistemas de administración de fármacos.
- Durante la administración de bloqueadores neuromusculares de larga duración junto a agentes intravenosos de acción corta.
- Por una anestesia insuficiente en pacientes con una buena relajación muscular.
- Errores derivados del tratamiento anestésico insuficiente con anestésicos inhalados, agotamiento del gas anestésico en los vaporizadores, calibración inadecuada, fugas en los circuitos de ventilación o fallos del respirador que origina diluciones inadecuadas del anestésico, por deterioro del equipo de las máquinas de anestesia.¹⁴
- Fallos en la administración de anestésicos intravenosos, bien por insuficiente dosificación, al existir errores de cálculo de las dosis, malfuncionamiento de los sistemas o de las vías venosas por las que se administran los diversos

fármacos, por confusión al usar los anestésicos, o por anomalías en los sistemas de infusión.¹⁸

- Imposibilidad para realizar una técnica anestésica adecuada en pacientes en mal estado general, como ocurre, en el paro cardiorrespiratorio, hipovolemia severa, pacientes politraumatizados, urgencias obstétricas, situaciones en las que los pacientes presentan inestabilidad hemodinámica, secundaria a acidemia, hipotensión, anemia severa, e hipotermia; que en conjunto suelen reducir los requerimientos anestésicos. Desgraciadamente la inestabilidad hemodinámica concomitante favorece a la anestesia superficial, incrementando la incidencia de DTO.¹⁹

El episodio del DTO, suele asociarse a maniobras dolorosas o traumáticas, simultáneamente se perciben conversaciones y ruidos del entorno del quirófano, debido a que la percepción auditiva es el último sentido en ser abolido por el estado anestésico, y el primero en aparecer en el periodo de recuperación. Tras ello, aparece la angustia provocada por la parálisis motora.²¹

Moerman y colaboradores presentan los recuerdos más frecuentes de los pacientes como son: sonidos, parálisis, dolor a la instrumentación de la vía aérea, percepción visual, dolor durante la cirugía, ansiedad, pánico e impotencia.⁵

Tras un periodo de latencia que no suele ser inferior a tres o cuatro días, algunos de los pacientes que han sufrido episodios de DTO, relatan sus experiencias al personal médico, siendo una característica habitual el ser remisos a dar detalles, porque en muchos casos

atribuyen el tener recuerdos tan vívidos y reiterativos a un borde de la locura, los enfermos se muestran recelosos, temerosos y desconcertados.

La depresión es común, al igual que los pensamientos obsesivos de muerte, encontrándolos extraños a un trato habitual, acompañándose también de trastornos del sueño, agitación e incluso llegan a presentar cuadros de síndromes neuróticos traumáticos caracterizados por irritabilidad y ansiedad generalizada, pesadillas de repetición, presentimiento de muerte, dificultad de parte de los pacientes a discutir los síntomas.

Este grave cuadro referido por los pacientes, precisa de tratamiento especializado ya que es invalidante para la vida de relación cotidiana, a este cuadro se le ha llamado como "síndrome de estrés postraumático" (SSPT).²²

Las pautas para el tratamiento del SSPT son:

- Detección: seguimiento postoperatorio con entrevistas que mejoran la relación médico-paciente, dirigida a evaluar la calidad del procedimiento anestésico, insistiendo en sensaciones de dolor, despertar transoperatorio, inmovilidad, incapacidad de comunicación, etc.
- Explicación: en caso de reportar secuelas psicológicas, escuchar y comprender las necesidades del paciente, tratando de explicar el fenómeno,

ofreciendo toda la información que requiera el paciente y/o sus familiares.

- Evaluación: si el paciente esta internado requiere de visitas periódicas y en pacientes externos se requiere de control con citas y/o asistencia vía telefónica, asociando el apoyo por psicólogos o psiquiatras para un tratamiento de mayor duración.²⁰

La incapacidad para poder prever el DTO, con métodos convencionales, sugiere la necesidad de utilizar métodos directos de medición de la actividad cerebral transoperatoria como la electroencefalografía procesada (sombra espectral), índice biespectral, índice del estado del paciente, narcotrend, potenciales evocados auditivos y entropía.²³

A niveles ligeros de sedación, el estado de hipnosis puede valorarse utilizando métodos clínicos, como observación de signos clínicos o respuesta del paciente a la voz y al tacto entre otros. Este enfoque es adecuado para algunas situaciones, pero no para pacientes que se encuentran incapacitados temporalmente para poder responder como aquellos sometidos a anestesia general, motivo por el cual se han utilizado diferentes herramientas para el monitoreo clínico de la actividad cerebral y la hipnosis.

El electroencefalograma (EEG), muestra cambios acordes al estado hipnótico del paciente, en varios proyectos, se han investigado diversas maneras de automatizar el análisis EEG para crear una medida o un índice indicativo de estos cambios favorables para

mantener un estado de hipnosis profundo durante el transanestésico.²⁴

Las nuevas tecnologías como el índice Biespectral (BIS), se ha desarrollado específicamente para medir la hipnosis. El BIS es una tecnología moderna que ofrece un algoritmo derivado de señales estocásticas del EEG, las cuales es una suma armónica de funciones que integran las bases para identificar la señal eléctrica de la actividad cerebral, es una escala numérica que va de 0 a 100. El 100 representa una EEG en estado de despierto y el cero, el silencio eléctrico completo (silencio cortical).²⁵

Básicamente consiste en un cálculo cuyo principio es cuantificar las intersecciones entre las diferentes componentes sinusoidales de un trazado de EEG y diferenciar un sistema lineal, en el que las ondas son independientes unas de otras, de otro no lineal donde las ondas son dependientes en si es una relación del espectro y del cambio de fase o coherencia de las diferentes frecuencias²⁶

El interés de este tipo de análisis radica en la evidencia de variaciones, más específicas, del trazo del EEG en el curso de una anestesia.

El valor del BIS radica en su capacidad para cuantificar cambios en el estado electrofisiológico del cerebro durante la anestesia; mide el estado del cerebro, no la concentración de un fármaco en particular. Se correlaciona bien con varios objetivos clínicos de hipnosis, para varios regímenes anestésicos. La capacidad de medir estos objetivos

es mejor que la evaluación de los signos clínicos usuales.²⁷

Así el BIS se utiliza para monitorizar el componente hipnótico, con el ahorro de agentes anestésicos, gracias a la titulación de la hipnosis, logrando una recuperación mas rápida y reduciendo los costos; también se utiliza para prevenir el despertar transoperatorio, su uso es adecuado en poblaciones de pacientes que requieren una titulación adecuada del efecto anestésico debido a sus características especiales ya comentadas.

Debemos de ser cautelosos al hablar de BIS como un predictor de respuesta ya que el BIS es un número derivado de los datos del EEG de los 15 a 30 segundos precedentes. Realmente mide el estado del cerebro justo antes de la lectura. Bajo condiciones de estado estable, un valor dado de BIS predice la respuesta que sigue a dar una orden verbal o la formación de memoria.

Los que utilizan este dispositivo para titular una adecuada hipnosis en la anestesia deben de tener en cuenta que para un régimen anestésico en particular el valor del BIS oscila entre 40 a 60, que indica un rango adecuado de hipnosis en los pacientes y los valores adecuados variará también entre diferentes agentes anestésicos.²⁸

Se ha desarrollado el monitoreo de potenciales evocados auditivos, que también permite evaluar la respuesta electroencefalográfica relacionada a la estimulación del SNC y su integración con los

medicamentos que proveen hipnosis y pérdida de la conciencia, siendo incluso utilizado en asociación con el BIS, para ofrecer una monitorización mas adecuada de la pérdida de la conciencia.²⁹

Con la tecnología moderna como la entropía, que es la monitorización del componente de la hipnosis y analgesia, se cuenta con una nueva herramienta para proporcionar una adecuado plano anestésico, es una señal del EEG medida con electrodos frontales, aparece un componente significativo de electromiografía (EMG), creado por la actividad muscular que puede reflejar que el paciente esta respondiendo a algunos estímulos externos como puede ser un estímulo doloroso y por lo tanto falta de analgesia.

La información recogida tiene en cuenta dos indicadores de la entropía, uno sobre el rango de frecuencia dominante del EEG y otra sobre el rango de frecuencia de la EMG. La entropía de estado incluye la parte del espectro en la que domina el EEG y en consecuencia refleja el estado cortical del paciente y la entropía de respuesta en la que se incluye la parte del espectro en la que el EEG es dominante y también aquella parte en la que el dominante es el EMG por lo tanto nos reflejara la parte subcortical que es la nocicepción. Esto representa el plano anestésico en el cual el anestesiólogo tiene al paciente durante el acto anestésico.³⁰

III. JUSTIFICACIÓN

Debido a que se han reportado pacientes con presencia de memoria durante la anestesia general y por consiguiente lo que se llama despertar transoperatorio, que puede ser causa de demandas y de alteraciones neuropsiquiátricas por parte del paciente, integrando lo que se llama síndrome de estrés postraumático, debe ser detectado y manejado oportunamente para evitar secuelas permanentes en el paciente.

Debido a todo lo anterior nos vemos en la necesidad de utilizar herramientas modernas para monitorización transanestésica como el BIS, que nos refleja el estado hipnótico del paciente y de una manera indirecta la profundidad anestésica, con lo que podemos evitar la presencia de recuerdos y memoria.

Esto es de gran importancia para nuestro manejo anestésico y también para evitar demandas a nuestra institución por los pacientes que tuvieron memoria de eventos desagradables durante el transanestésico.

El interés de este estudio radicó en explorar la memoria por medio de una grabación contenida en unos audífonos que se le colocaron al paciente sometido a anestesia general, utilizando monitores modernos como el BIS para conocer el estado hipnótico del paciente, proporcionando a cada uno de ellos lo necesario para obtener un adecuado estado anestésico; también el realizar una entrevista dirigida a conocer la presencia de despertar transoperatorio

así como de un interrogatorio dirigido a la calidad del evento anestésico evaluado por el paciente, ofrecido por parte del personal de anestesiología y conjuntando todo esto, diagnosticar y dar seguimiento a los casos que hayan sido reportados.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Evaluar la presencia de memoria y despertar transoperatorio, conocer la utilidad del BIS en pacientes sometidos a anestesia general, medicados con y sin midazolam para evitar el despertar transoperatorio y la presencia del síndrome de estrés postraumático.

V. HIPOTESIS

Es efectiva la monitorización del BIS, en pacientes sometidos a anestesia general, medicados con y sin midazolam para evaluar la profundidad de hipnosis en relación con la memoria y despertar transoperatorio para evitar el síndrome de estrés postraumático.

VI. OBJETIVOS

VI.1. OBJETIVO GENERAL:

Evaluar la calidad del evento anestésico en los procedimientos quirúrgicos que se realizan bajo anestesia general en los pacientes medicados con y sin midazolam, por medio de la hipnosis a través del BIS, en función del proceso de la memoria y la incidencia de presentar recuerdo y despertar transoperatorio, evitando la presencia del síndrome de estrés postraumático.

VI. 2. OBJETIVOS PARTICULARES:

- Conocer la incidencia de memoria y despertar transoperatorio.
- Conocer si el BIS es un método adecuado para medir la profundidad de la hipnosis en la anestesia general.
- Conocer si el midazolam es un fármaco adecuado para profundizar la hipnosis en relación con el monitoreo del BIS.
- Conocer si el fentanil influye en el estado hipnótico del paciente monitorizado con BIS.
- Conocer la calidad del evento anestésico evaluado por el paciente.

VII. MATERIAL Y METODOS

VII.1. DISEÑO DE ESTUDIO.

El tipo de estudio es prospectivo, comparativo, experimental y longitudinal.

VII.2. UNIVERSO DE TRABAJO.

Se estudiaron 50 pacientes adultos, derechohabientes del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, sometidos a anestesia general, en un periodo comprendido de los meses de marzo a agosto del 2004, los pacientes fueron seleccionados de una forma aleatoria para utilizar midazolam en el grupo de estudio.

VII.3. CRITERIOS DE SELECCION

- Pacientes derechohabientes del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos sometidos a cirugía electiva bajo anestesia general.

VII.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes del género masculino o femenino.
- Pacientes de edad de 18 a 70 años.
- Pacientes con estado físico ASA I, II Y III.
- Pacientes con peso corporal entre 40 y 100 kg.
- Pacientes ubicados en tiempo, lugar y persona.
- Pacientes con consentimiento informado.

VII.5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con estado físico ASA IV o más.
- Pacientes que recibieron ketamina.
- Pacientes con tratamiento psiquiátrico.
- Pacientes con alteración del lenguaje
- Pacientes con alteración de la audición
- Pacientes que de antemano se conoce que ingresarán a la UCI.
- Pacientes pediátricos.

VII.6. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

- Pacientes que tuvieron que salir OIT de quirófano.
- Pacientes que presentaron hemorragia masiva en el transoperatorio.

VIII. PROCEDIMIENTO

Previa elaboración de protocolo y permiso del Comité de ética e investigación del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos y firmando consentimiento informado por escrito, se desarrolló el presente estudio de investigación.

El día previo a la cirugía se realizó una visita preanestésica a los pacientes que ya estaban hospitalizados, o bien el paciente se captaba en la unidad de cuidados postanestésicos (UCPA) si el paciente era ambulatorio, para darles a conocer el procedimiento anestésico a seguir y determinar si eran elegidos para el estudio, en caso positivo se obtuvo la carta de consentimiento informado.

Para evitar un sesgo en la información al paciente, no se le informó sobre la colocación de una grabación durante el procedimiento anestésico, el cual no representa ningún riesgo para la salud del enfermo.

En la UCPA, previo al evento anestésico quirúrgico, el anestesiólogo tratante (médico de base o residente de la especialidad de anestesiología que participa en el estudio), se presentan con el paciente, dándole su respectivo nombre. A ningún paciente se le dio medicación preanestésica. Posteriormente pasa el paciente a quirófano y se les realiza su monitoreo de rutina (TA, ECG, SpO₂ y TNM) y el BIS que consiste en colocar una banda adhesiva en el área frontal del paciente que tiene 3 electrodos, que se conecta a la pantalla del monitor especial del BIS, y antes de

recibir cualquier medicación se toma el valor basal de los signos vitales (FC y TA) y el BIS. Se forman dos grupos: el primer grupo recibe un placebo como ansiolisis que consistió en dos centímetros de solución salina al 0.9%, y al segundo grupo se le administra Midazolam a dosis de 75 mcg/kg de peso, después de haber tomado el valor basal del BIS, se procede a realizar inducción, se administra analgesia con citrato de fentanil de acuerdo a su peso (3 – 4 mcg/kg de peso), bloqueo neuromuscular con cisatracurio a 100 mcg/kg de peso e hipnosis con propofol a 2 mg/kg de peso, tomando registros de las constantes vitales y BIS, posteriormente se realiza IOT, y se conecta al circuito semicerrado bajo el mando de ventilación mecánica controlada ciclada por volumen, administrando para su mantenimiento Oxígeno a 3 lt/min mas un agente halogenado como isoflurano, sevoflurano o desflurano a la concentración que requirieron y citrato de fentanil en forma de bolos o en infusión continua, registrándose los parámetros mencionados, posteriormente de tener el paciente en plano anestésico profundo y habiendo pasado 10 minutos de mantener el valor del BIS entre 40 y 60, se le coloca al paciente unos audifonos con una narración de un cuento infantil que dura aproximadamente un minuto en donde se repite constantemente 5 palabras: piedra, cama, naranja, luna y pan y repitiéndoselo una segunda vez y después de éste, una lista de 10 palabras que son: papa, pasa, paco, pera, pepe, pesa, pico, pisa, poca y poro, que también se les vuelve a repetir, tomando nuevamente los registros del BIS y signos vitales durante y después de la narración, posteriormente al termino de la cirugía y durante la emersión se toman

registros de BIS y signos vitales, también en la extubación y en el minuto cero que se considera ser el minuto desde la extubación hasta la salida del paciente del quirófano. Llegando el paciente a la UCPA se toman sus registros de sus parámetros vitales y BIS. Para este estudio el evento anestésico fue registrado durante 10 fases (1.basal, 2.inducción, 3.intubación, 4.mantenimiento, 5.narración, 6.postnarración, 7.emersión, 8.extubación, 9.minuto cero, 10. UCPA).

Cuando el paciente se encuentra todavía en la UCPA, antes de valorar su alta, y encontrándose orientado en tiempo, lugar y persona, se valoró la memoria explícita por medio de un cuestionario de 5 preguntas, otro que valora la memoria implícita por asociación de ideas, que constó de 4 preguntas en relación al cuento infantil y a la lista de palabras.

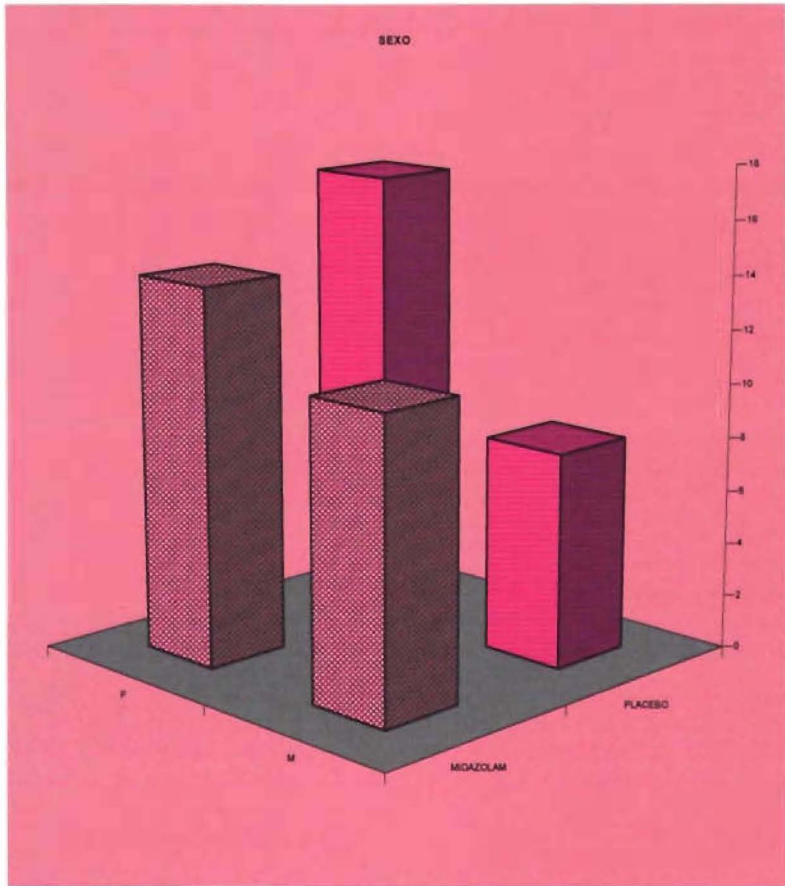
Se realiza otro cuestionario dirigido a la evaluación de la calidad del evento anestésico por el paciente, que se les realizó 24 horas posteriores a su cirugía, a algunos pacientes se les realizó en el hospital y a otros por vía telefónica, si los pacientes ya habían egresado.

La entrevista y la recolección de datos de datos fueron realizadas por el residente que participó en el evento anestésico, con una hoja de recolección de datos diseñada para el estudio.

XII. RESULTADOS

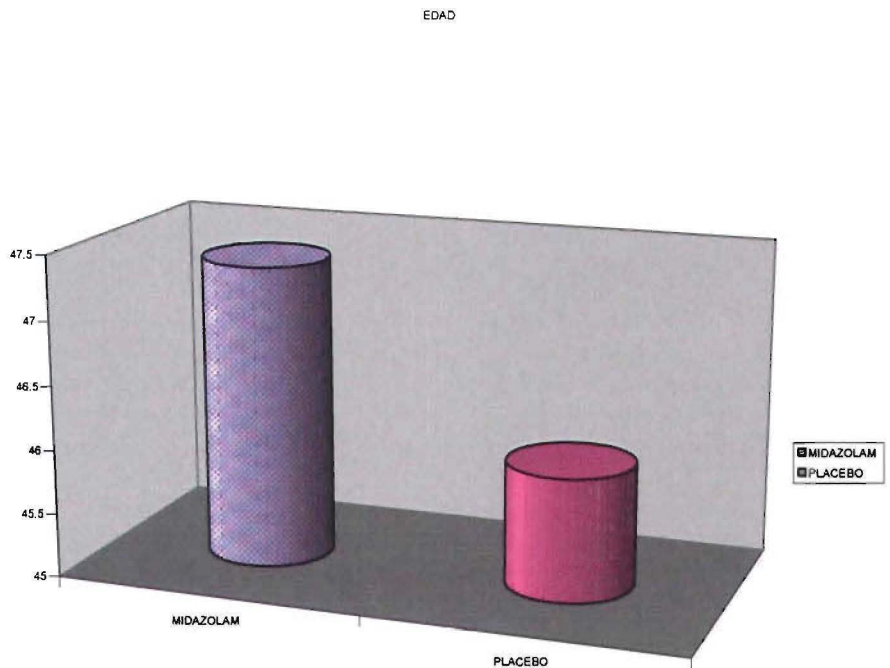
El presente estudio se basó en dos muestras de pacientes, cada una con 25 personas. Un grupo fue denominado de estudio a cuyos pacientes se les medicó con midazolam y el otro fue el grupo control a quienes se les administró placebo. La composición por sexo del grupo de estudio fue de 14 (56%) mujeres y de 11 (44%) hombres. La correspondiente distribución en el grupo placebo fue de 17 (68%) mujeres y de 8 (32%) hombres. La composición de hombre y mujeres fue homogénea en ambos grupos ($p = 0.56$, gráfica 1)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



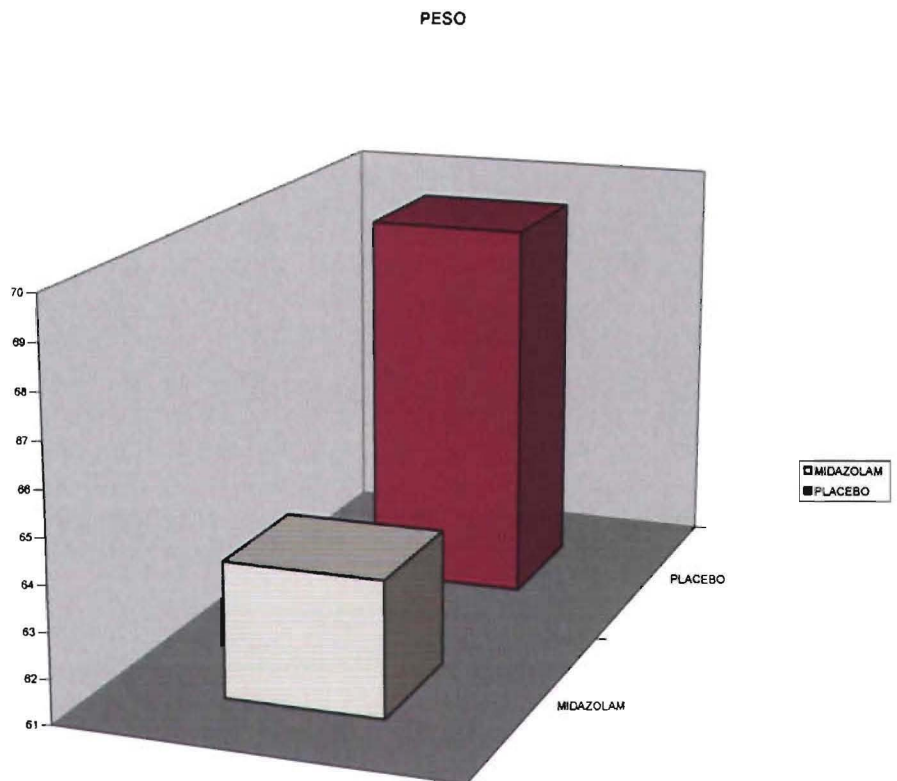
GRAFICA 1: DISTRIBUCION POR SEXO.

LA EDAD de los pacientes para el grupo de estudio fue de 47.4 ± 14.63 años en un rango de 21 a 70 años. La edad de los pacientes del grupo control correspondió a 45.96 ± 14.90 años, en un rango 19 a 69 años. La prueba de inferencia Kruskal – Wallis reveló que no había diferencia estadísticamente significativa ($H = 0.097$, $p = 0.75$, gráfica 2).



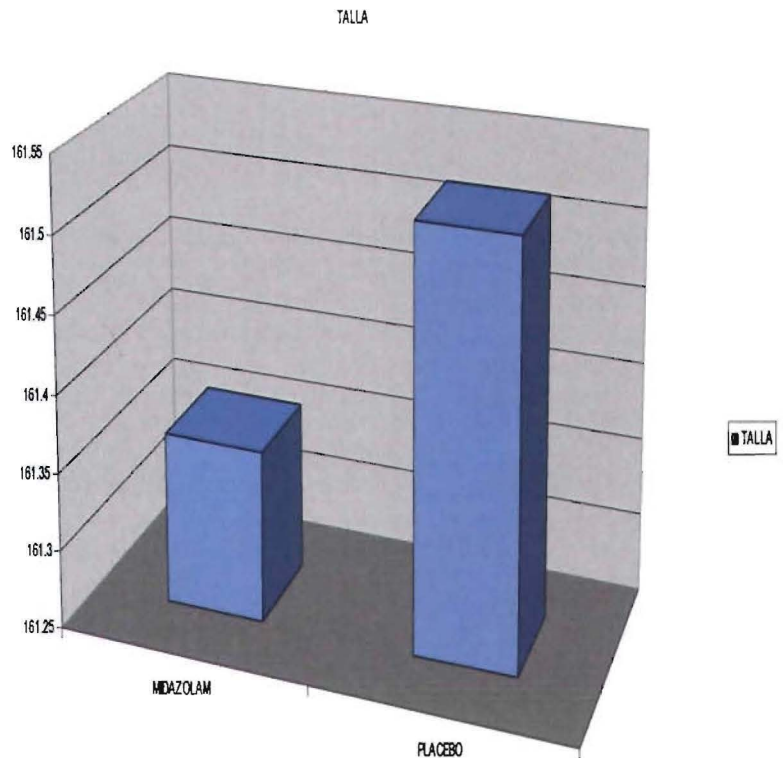
GRAFICA 2: DISTRIBUCION POR EDAD

EL PESO (kg) de los pacientes para el grupo de estudio fue de 64.00 ± 12.00 kg con un rango de 40 a 80 kg. El peso de los pacientes del grupo control correspondió a 69.48 ± 15.41 kg. en un rango 40 a 99 kg. La prueba de inferencia reveló que no había diferencia estadísticamente significativa ($H = 1.459$, $p = 0.227034$, grafica 3)



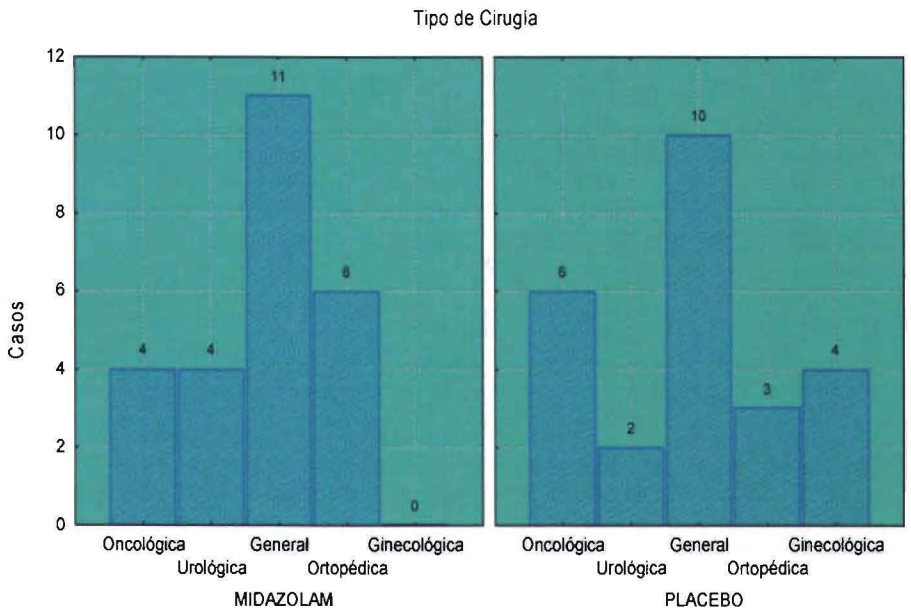
GRAFICA 3: DISTRIBUCION POR PESO.

LA TALLA (cm) de los pacientes para el grupo de estudio fue de 161.36 ± 8.82 cm, en un rango de 148 a 175 cm. La talla de los pacientes del grupo control correspondió a 161.520 ± 10.24 cm, en un rango 149 a 180 cm. La prueba se mostró sin diferencia estadísticamente significativa ($H = 0.042$, $p = 0.837787$, grafica 4).



GRAFICA 4: DISTRIBUCION POR TALLA

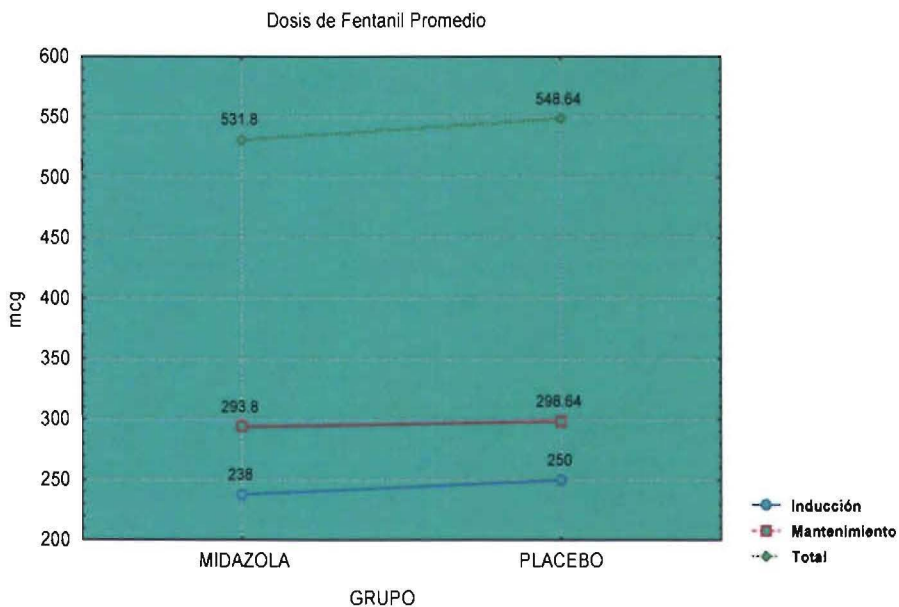
Los pacientes fueron sometidos a 5 tipos de cirugía: Oncológica (20%), Urológica (12%), General (42%), Ortopédica (18%) y Ginecológica (8%). La proporción del tipo de cirugía en ambos grupos estuvo en proporciones iguales. ($p = 0.19077$ y gráfica 5)



GRAFICA 6: MUESTRA TIPOS DE CIRUGIA POR ESPECIALIDADES.

FASE DE INDUCCION. La dosis promedio de Fentanil en esta fase para el grupo de estudio fue de 238 ± 52.60 y para el grupo control fue de 250 ± 52.04 .

La prueba de inferencia Kruskal – Wallis reveló que no había diferencia estadísticamente significativa ($H = 0.442$, $p = 0.516006$, gráfica 6).

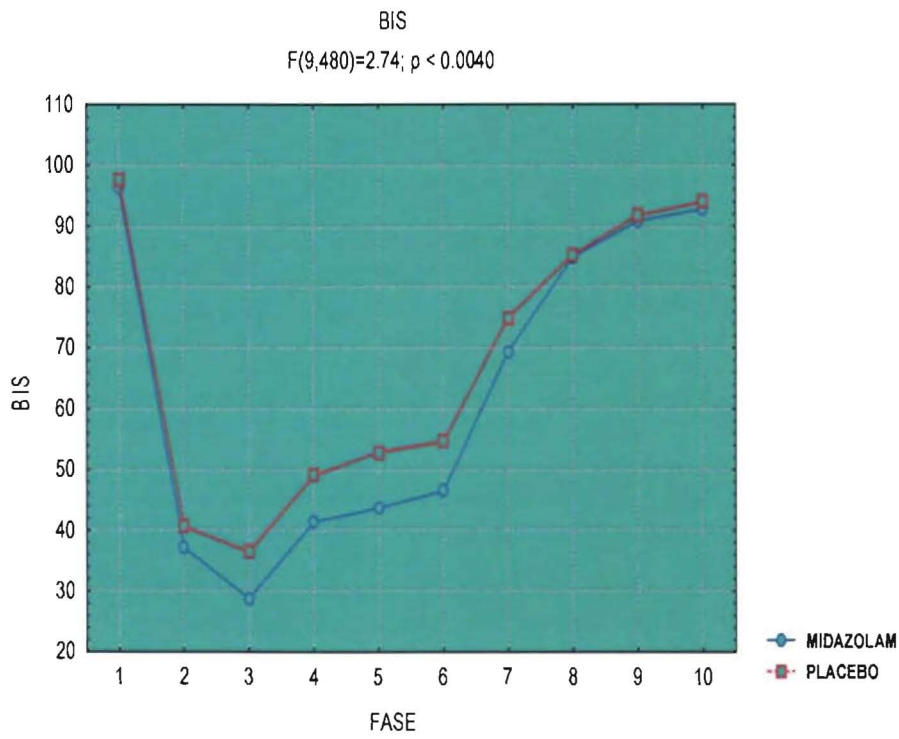


GRAFICA 6: MUESTRA LA DOSIS DE FENTANIL.

FASE DE MANTENIMIENTO. La dosis promedio de Fentanil en esta fase para el grupo de estudio fue de 293.8 ± 255.14 mcg y para el grupo control fue de 298.64 ± 244.78 mcg

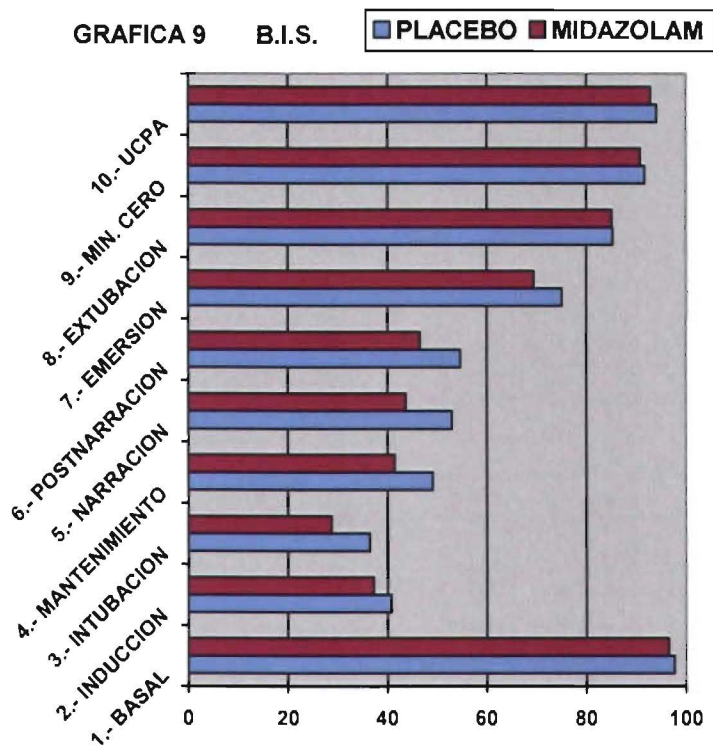
La prueba reveló que no había diferencia estadísticamente significativa ($H = 0.055$, $p = 0.814507$, gráfica 6).

SIGNOS VITALES Y BIS. Fueron diez momentos de observación: 1.Basal, 2.Inducción, 3.Intubación, 4.Mantenimiento, 5.Narración, 6.Postnarración, 7.Emersión, 8.Extubación, 9.Minuto cero, 10.Área de recuperación, en los cuales se midieron frecuencia cardíaca (FC), Tensión Arterial Sistólica (TAS), Tensión Arterial Diastólica (TAD) e Índice Biespectral (BIS). El resumen de medidas estadísticas en los diez momentos se presenta las gráficas 7 y 8, para los grupos de estudio y control respectivamente. Los cambios observados en los signos vitales fueron los esperados en función del tiempo.

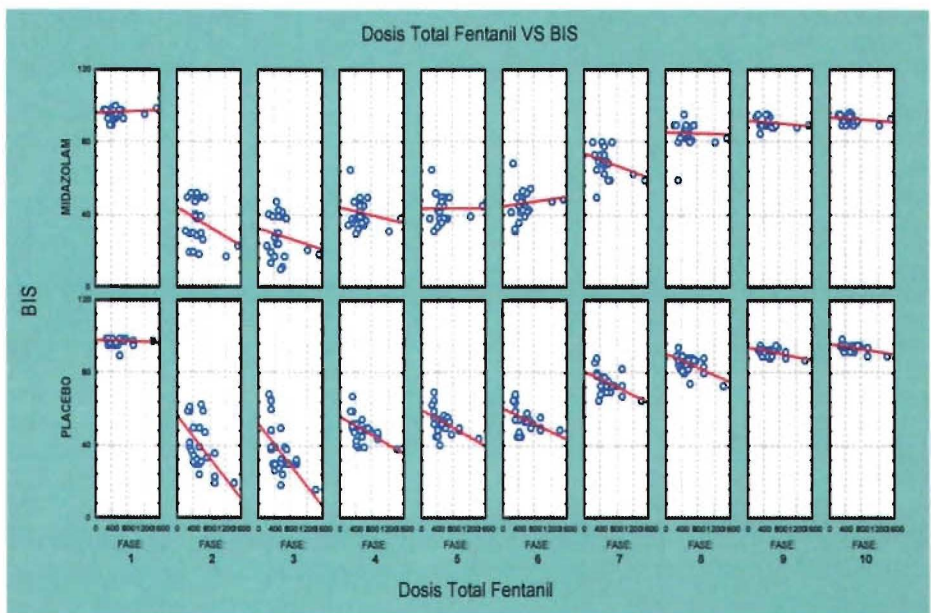


GRAFICA 7: COMPORTAMIENTO DEL BIS.

El comportamiento del Índice Biespectral (BIS) se dio de la siguiente manera: fue significativamente menor ($p < 0.0040$) para el grupo de estudio a partir de la fase de intubación, manteniéndose esta situación hasta el momento de la emersión. Posterior a esta fase, ambos grupos mantuvieron un comportamiento similar.



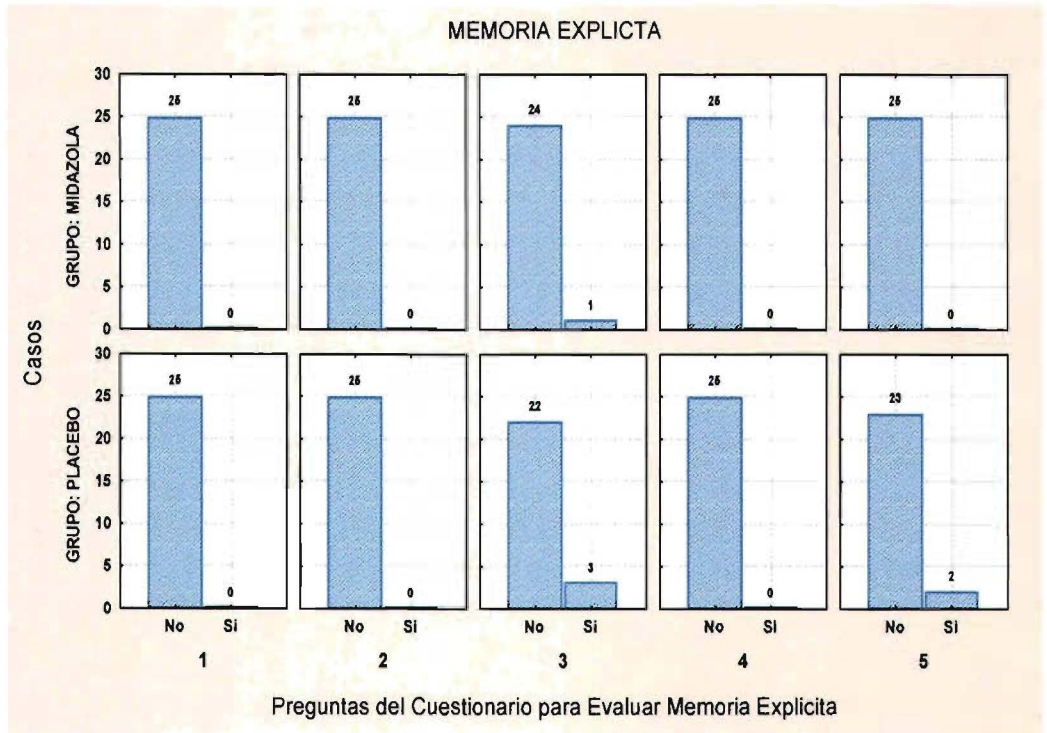
Asimismo se analizó la correlación entre dosis total de fentanil y el valor del Índice Biespectral en cada uno de los diez momentos de observación así como su comparación entre ambos grupos. (Gráfica 9). El análisis de regresión en cada fase de comparación revela la relación inversa entre Fentanil total y BIS en transcurso de las fases de inducción a extubación (Fase 8).



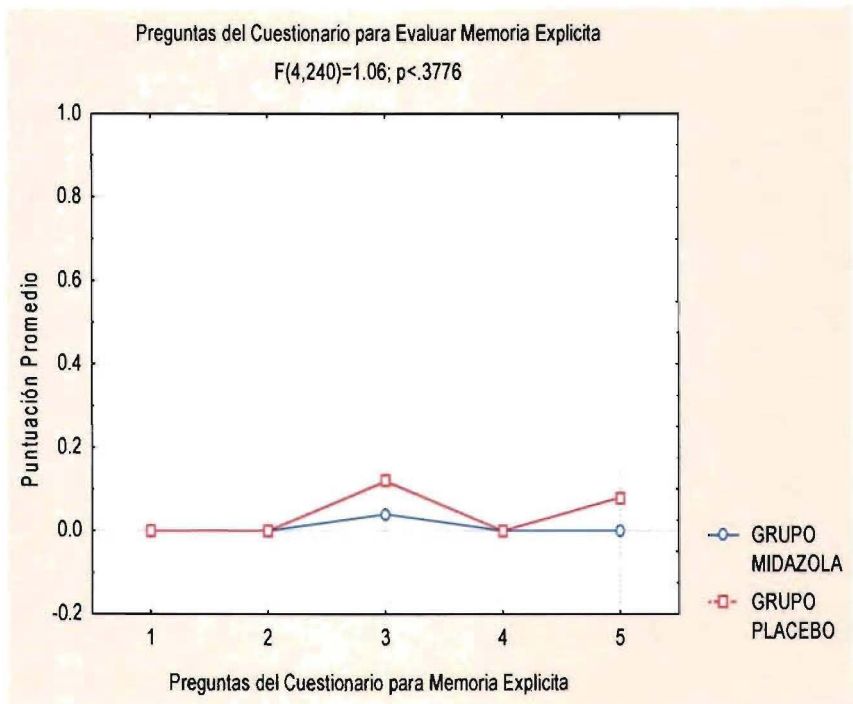
GRAFICA 9: CORRELACION INVERSA FENTANIL-BIS

MEMORIA EXPLICITA.

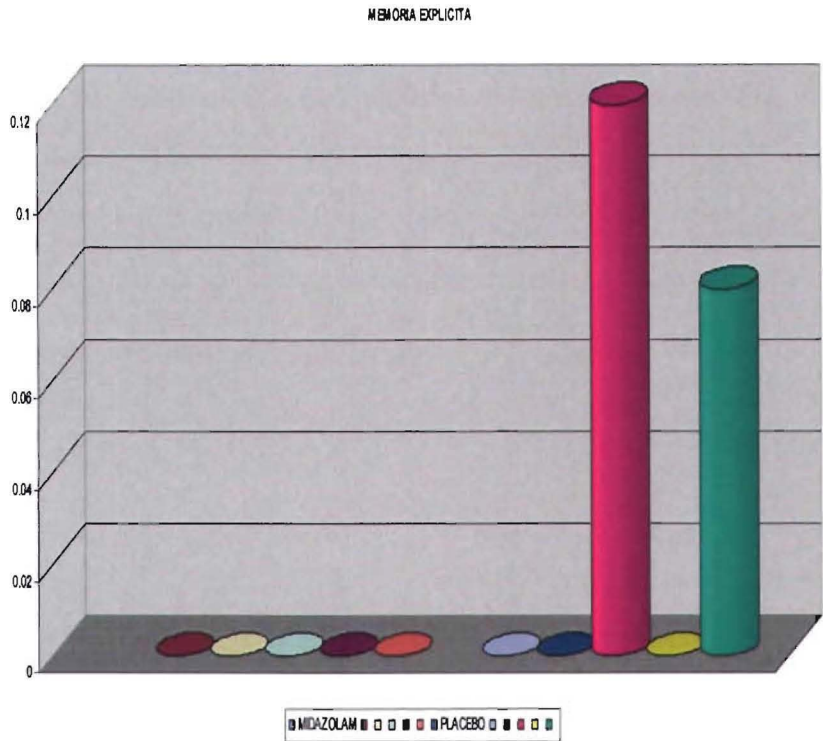
Fue valorada a través de la aplicación de un cuestionario de cinco preguntas, cada una de las cuales estaba dirigida a medir el recuerdo de hechos concientes del pasado inmediato. A cada ítem del cuestionario se le dio un puntaje de uno, si la respuesta era positiva y cero si la respuesta era negativa. De esta manera se integró una calificación global entre cero y cinco. Estas puntuaciones se compararon entre ambos grupos. La puntuación promedio (mediana) para el grupo Midazolam fue de 0 puntos, en un rango de 0 a 1; y para el grupo placebo, este valor promedio (mediana) fue de 0, en un rango de 0 a 2. La prueba de inferencia Kruskal – Wallis reveló una diferencia no estadísticamente significativa ($H = 2.21$, $p = 0.1439$). Gráficas 10, 11, 12 y 13.



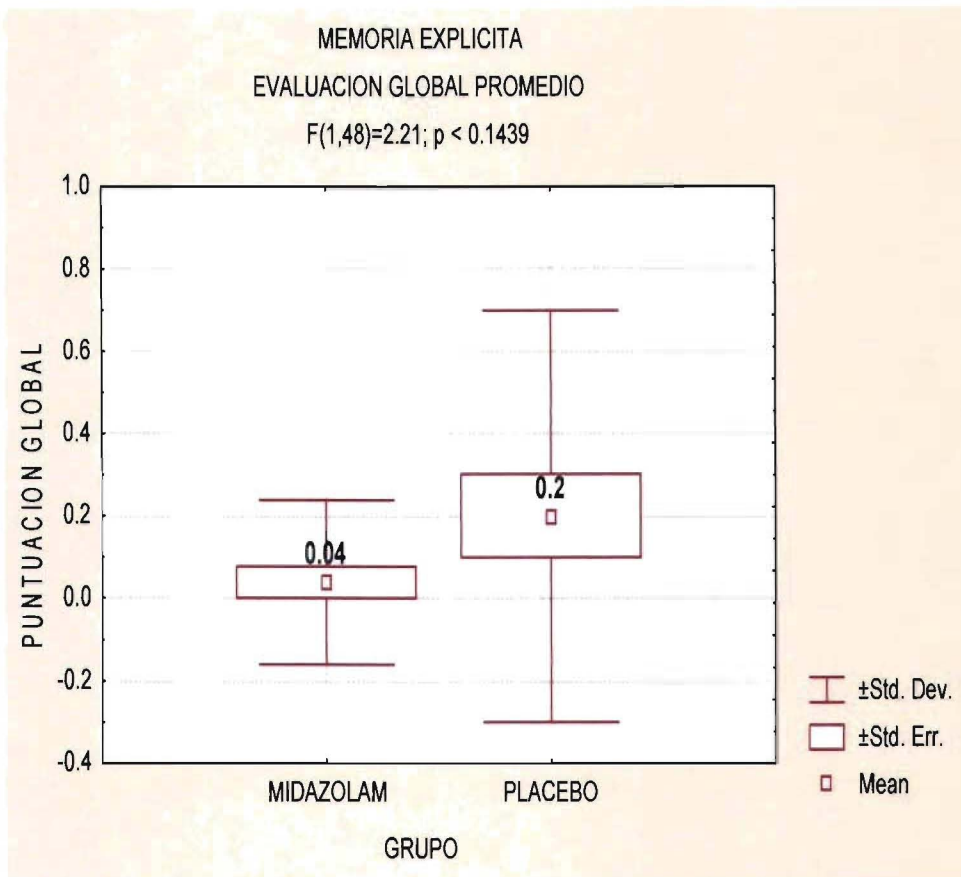
GRAFICA 10: CUESTIONARIO PARA MEMORIA EXPLICTA.



GRAFICA 11: MEMORIA EXPLICITA.



GRAFICA 12: EVALUACION COMPARATIVA.

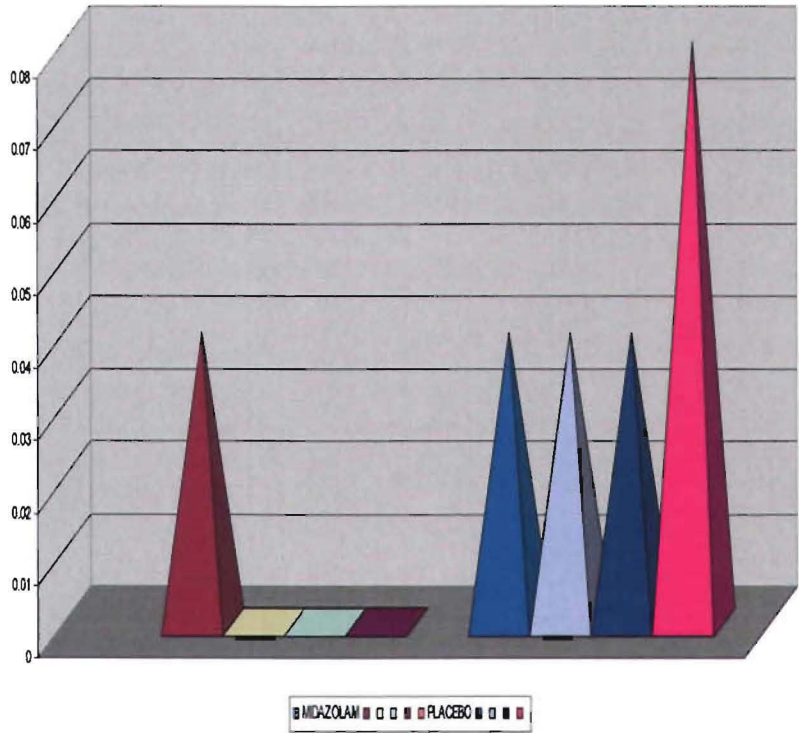


GRAFICA 13: PROMEDIO MEMORIA EXPLICITA

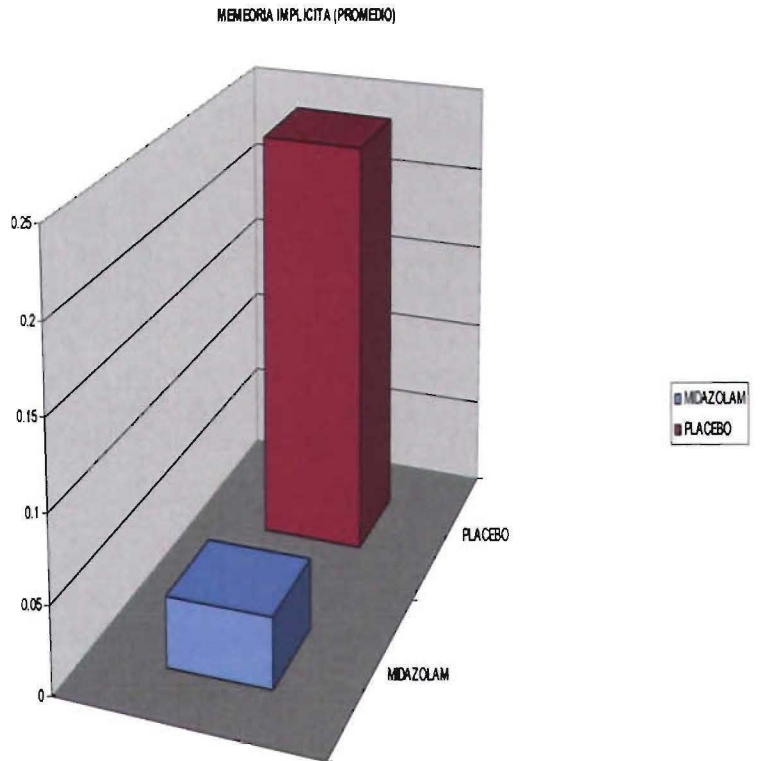
MEMORIA IMPLICITA

Fue valorada a través de la aplicación de un cuestionario de cuatro preguntas, cada una de las cuales estaba dirigida a medir el recuerdo de la narración (cuento infantil y lista de palabras) fases donde ha quedado demostrado que BIS estuvo por debajo de 60. A cada ítem del cuestionario se le dio un puntaje de uno, si la respuesta era positiva y cero si la respuesta era negativa. De esta manera se integró una calificación global entre cero y cuatro. Estas puntuaciones se compararon entre ambos grupos. La puntuación promedio (mediana) para el grupo Midazolam fue de 0 puntos, en un rango de 1 a 1; mientras que para el grupo placebo, este valor promedio (mediana) fue también de 0, en un rango de 0 a 4. La prueba de inferencia Kruskal – Wallis reveló una diferencia no estadísticamente significativa ($H = 1.107$, $p = 0.292777$). Gráfica 14, 15 y 16.

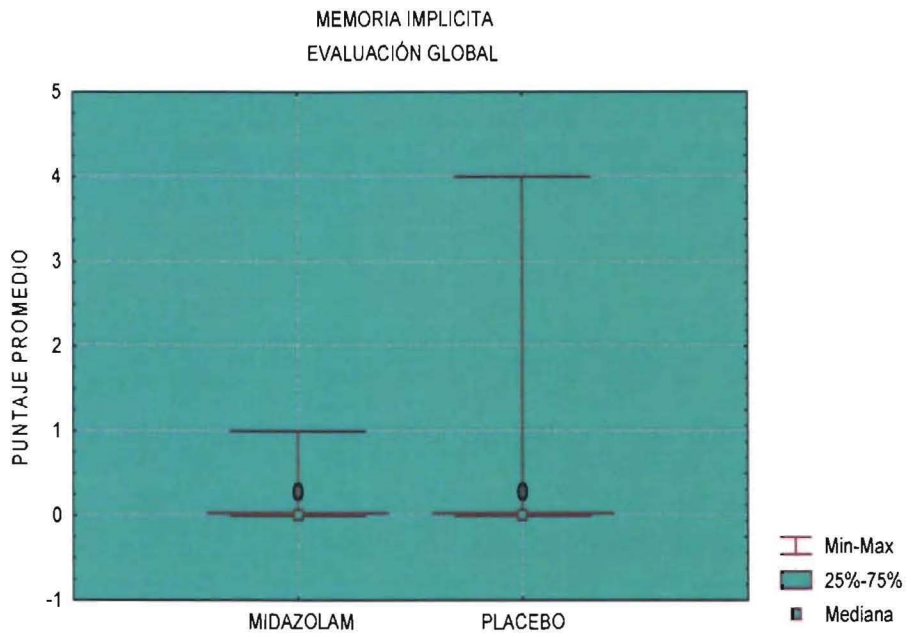
MEMORIA IMPLICITA



GRAFICA 14: MEMORIA IMPLICITA EN AMBOS GRUPOS



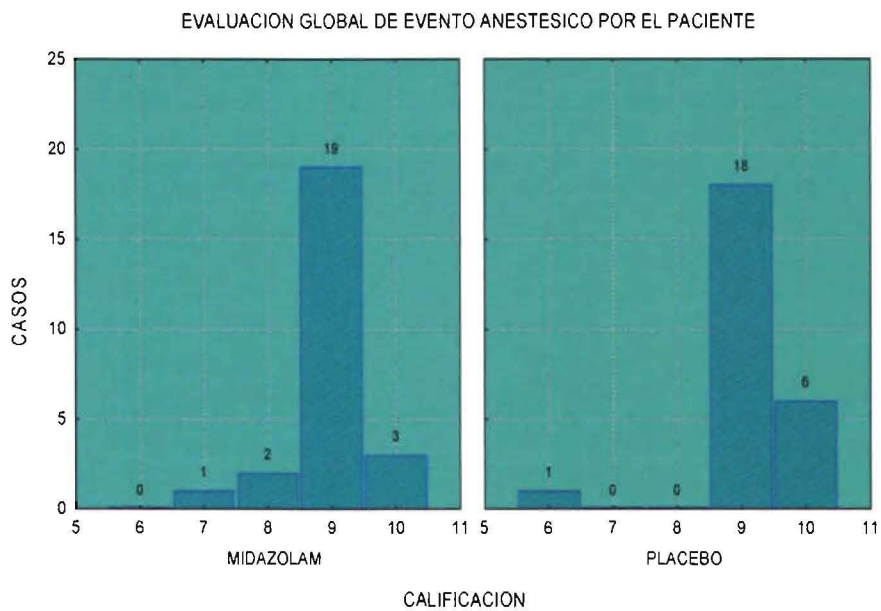
GRAFICA 15: MEMORIA IMPLICITA EN AMBOS GRUPOS



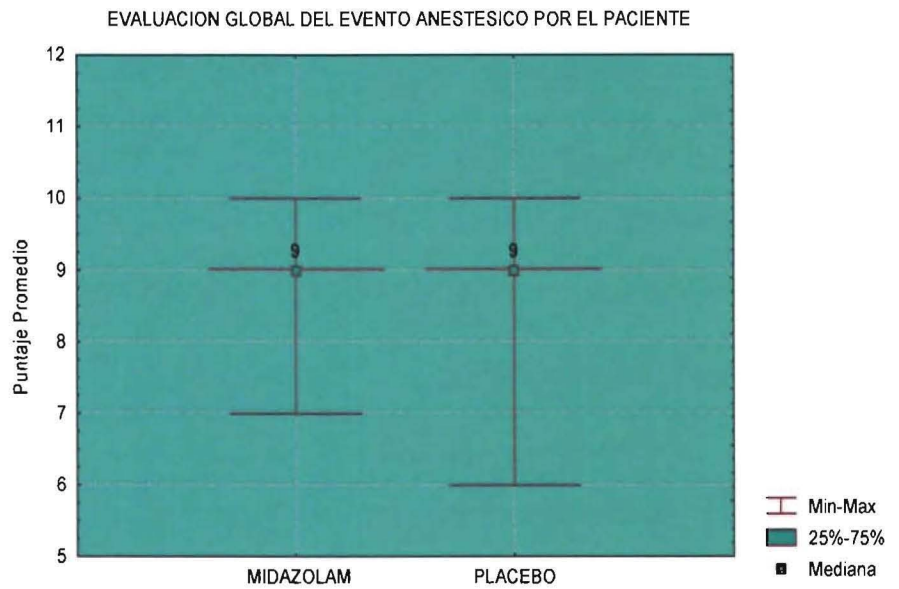
GRAFICA 16: MEMORIA IMPLICITA.

CALIDAD DEL EVENTO ANESTESICO EVALUADO POR EL PACIENTE.

Fue valorada a través de la aplicación de un cuestionario de cuatro preguntas, cada una de las cuales estaba dirigida a medir la calidad de la atención del evento anestésico. Cada ítem del cuestionario se le dio un puntaje diferente, de acuerdo a la trascendencia del componente del evento anestésico. De esta manera se integró una calificación global entre cero y diez. Estas puntuaciones se compararon entre ambos grupos. La puntuación promedio (mediana) para el grupo Midazolam fue de 9 puntos, en un rango de 7 a 10; y también para el grupo placebo, este valor promedio (mediana) fue de 9, en un rango de 6 a 10. La prueba de inferencia reveló no haber diferencia estadísticamente significativa ($H = 1.829$, $p = 0.176228$). Gráfica 17 y 18.



GRAFICA 17: CUESTIONARIO PARA EVALUAR LA CALIDAD DEL EVENTO ANESTESICO



GRAFICA 18: PROMEDIOS DE LA EVALUACION.

METODOS ESTADISTICOS

Estadística descriptiva:

- ❖ Medidas de resumen estadístico (media, mediana y moda.
- ❖ Medidas de dispersión (rango, desviación estándar y percentiles).
- ❖ Tablas de contingencia bivariada
- ❖ Gráficas de barras, de dispersión.

Estadística Inferencial:

- ❖ Pruebas de independencia Ji – Cuadrada: No corregida, Mantel – Haenszel, Corregida y Exacta de Fisher.
- ❖ Análisis de varianza Paramétrico de uno y dos factores
- ❖ Prueba de homogeneidad de Bartlett
- ❖ Prueba de Bondad de ajuste de Kolmogorov - Smirnov
- ❖ Análisis de regresión lineal

X. DISCUSION.

En el presente estudio, se concluyó que la calidad de la anestesia general evaluando memoria y recuerdo transanestésico es buena ya que en este estudio no se reportaron casos de memoria explícita y aunque no tuvimos significancia estadística para memoria implícita se registró un caso en el grupo placebo. Un paciente relacionó las palabras con el cuento y lo pudo complementar al interrogarlo y este no presentó memoria explícita, lo que apoya el hecho de que los pacientes sometidos a anestesia general tienen la capacidad de escuchar y aprender³², por lo que se concluye que en nuestro sistema hospitalario tenemos incidencia de memoria implícita en el paciente sometido a anestesia general de un 2%, y no tuvimos para despertar transoperatorio; esto se encuentra en acorde con lo reportado por Aitkenhead³¹, Ghonheim³² y González³³. Este hecho puede pasar desapercibido por el anestesiólogo y así dar pauta para proceder a una demanda médico-legal.

Así mismo se concluye que el BIS es una herramienta útil y adecuada para el monitoreo transanestésico para la hipnosis ya que este nos refleja de una manera indirecta el flujo sanguíneo cerebral que estará dado por los fármacos y que de alguna manera nos muestra la profundidad anestésica del paciente ya que nos mostró una diferencia estadísticamente significativa.

Para los pacientes que se medicaron con midazolam se demostró que el BIS tiene una tendencia a cifras mas bajas que en pacientes a quienes no se les administró midazolam, lo que nos refleja que BIS es de utilidad para calcular nuestras dosis hipnóticas.

Concluimos que el midazolam es un buen fármaco, ideal para usar como complemento del acto anestésico, para profundizar la hipnosis, evitar la memoria, recuerdo transanestésico, DTO y SSPP.

Se demostró que durante el mantenimiento anestésico a mayor dosis de fentanil tenemos un valor inferior del BIS, por lo que tiene una correlación inversa el fentanil con el BIS y más bajo aún en pacientes que se medicaron con midazolam.

Y los resultados de las encuestas para conocer la evaluación del evento anestésico por el paciente no tuvieron significancia estadística ya que en ambos grupos fue igual.

Es obligación del anesthesiólogo ofrecer al paciente un evento anestésico que controle la respuesta al trauma, englobando todos los componentes de la anestesia, auxiliándose de tecnología moderna para que brinde un rango de seguridad para cada paciente.

Es por esto que se deben tomar en cuenta algunas estrategias a considerar para tratar de disminuir la incidencia de esta complicación:

- Llevar a cabo un chequeo meticuloso de la máquina de anestesia y mantener el quirófano cerrado en

calma con el mínimo ruido posible antes y durante el acto anestésico.

- Utilizar agentes anestésicos con cualidades amnésicas como medicación o complemento de la técnica anestésica.
- El uso cuidadoso de bloqueadores neuromusculares y su monitoreo adecuado cuando sean empleados según las necesidades de cada paciente y tipo de cirugía.
- Administrar los agentes inhalados a una concentración mayor de 0.8 CAM, teniendo especial énfasis en su monitoreo en los gases respiratorios.
- Monitorización de índice bispectral, índice del estado del paciente, narcotrend, potenciales evocados o incluso entropía.
- Continuar con la rutina intravenosa de inducción de anestesia y/o infusiones y/o bolos complementarios de acuerdo al perfil farmacológico del agente y el dispositivo de administración de fármacos.
- Al emplear mezclas no hipóxicas, asociar N2O/Opioide y suplementar con agente inhalado o intravenoso en infusión.
- Evitar comentarios a cerca del paciente anestesiado y con mayor razón si son negativos o frívolos.
- Integrar en el consentimiento informado la explicación de posibilidad de despertar transoperatorio como uno de los riesgos del procedimiento anestésico.
- Realizar evaluaciones mediante entrevista postoperatoria para detectar la posibilidad de memoria explícita y actuar preventivamente para evitar secuelas del síndrome de estrés postraumático ²⁰.

XI. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Torri, G. The pharmacological control of general anaesthesia. Actualizaciones en anestesiología y reanimación, 1993;3(4):141-145.
- 2.- Bahl CP. Consciousness during apparent surgical anaesthesia. A case report. Br J Anaesth 1968;40:289-291.
- 3.- Shibutani K. Accuracy of pharmacokinetic models for predicting plasma fentanyl concentrations in lean and obese surgical patients. Anesthesiology,2004;101:603-613
- 4.- Plets C. Anatomical substrate of consciousness. Eur Jour Anesth 1998;15(17):4-5.
- 5.- Moerman N. Awareness and recall during general anaesthesia. Anesthesiology 1993;79:454-464.
- 6.- Liu WHD. Incidence of awareness with recall during general anesthesia. Anesthesia 1991;46:435-437.
- 7.- Andrade J. Comparing the effects of stimulation and propofol infusion rate on implicit and explicit memory formation. Br J Anaesth 2001;86:189-195.

- 8.- Eger EI 2d. Clinical pharmacology of nitrous oxide: an argument for its continued use. *Anesth Analg* 1990;71:575-585.
- 9.- Chortkoff BS. Subanesthetic concentrations of isoflurane suppress learning as defined by the category example task. *Anesthesiology* 1993;79:16-22.
- 10.- Hennessy MJ. Comparison of the amnesic effects of midazolam and diazepam. *Psychopharmacology* 1991;103(4):545-550.
- 11.- White PF. Sedative infusions during local and regional anesthesia: a comparison of midazolam and propofol. *J Clin Anesth* 1991;3:32-39
- 12.- Greenberg PC. Técnicas de sedación. Manual de anestesia ambulatoria. Twersky SR. Ed. Harcourt Brace de España SA. 1996 pp 319-382.
- 13.- Yeally D. Intranasal midazolam as a sedative for children during laceration repair. *Am J Emerg Med* 1992;10:584-587.
- 14.- Carrasco MS. Anestesia intravenosa. Monitorización de la profundidad anestésica intravenosa. p. 95-119.
- 15.- Vasselis R. The comparative amnesic effects of midazolam, propofol, thiopental and fentanyl at equisedative concentrations. *Anesthesiology* 1997;87:749-764.

- 16.- Blacher RS. Awareness during surgery. *Anesthesiology* 1984;61(1):1-2.
- 17.- Jones JG. Hearing and memory in anaesthetised patients. *Br Med J* 1986;292:1291-1293.
- 18.- Sandin R. Awareness during total IV anaesthesia. *Br J Anaesth* 1993;71(6):782-787.
- 19.- Gittia H. Dependence of explicit and implicit memory on hypnotic state in trauma patients. *Anesthesiology* 1999;90:670-680.
- 20.- Muñoz JH. Conciencia, memoria y despertar transoperatorio. *Rev Mex Anest* 2004;27(1)s100-s103.
- 21.- Struys M. Performance of the ARX derived auditory evoked potential index as an indicator of anesthetic depth. *Anesthesiology* 2002;96:806-816.
- 22.- Macleod AD. Awareness during anaesthesia and posttraumatic stress disorder. *Anaesth Inten Care* 1992;20(3):378-382.
- 23.- Schmidt GN. Narcotrend, bispectral index and classical EEG variables during emergence from propofol/remifentanyl anaesthesia. *Anesth Analg* 2002;95:1324-1330.
- 24.- Sebel PS. A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect. *Anesth Analg* 1997;84:891-899.

- 25.- Drover D. Patient state index. *Anesthesiology* 2002;97(1):82-88.
- 26.- Newfield P. Neuroanesthesiology. Neurophysiological monitoring. 3a. ed p34-52.
- 27.- Rosow C. Biespectral index monitoring. *Anesthesiol Clin North Am* 2001;19:947-966.
- 28.- Jaggi P. Use of an anesthesia cerebral monitor biespectral index to assess burst supresión in pentobarbital coma. *Pediatric Neurology* 2003;28(3):1352-1358.
- 29.- Recart A. The effect of cerebral monitoring on recovery after general anesthesia: a comparison of the auditory evoked potential and biespectral index decives with standard clinical practice. *Anesth Analg* 2003;97:1667-1674.
- 30.- Special entropy. www.datex-ohmeda.es.
- 31.- Ghoneim MM. Learning and consciousness during general anesthesia. *Anesthesiology* 1992;76:279-305.
- 32.- Aitkenhead AR. Awareness during anaesthesia: what should the patient be told? *Anaesthesia* 1990;45:351-352.

33.- Gonzalez ML. Memoria explícita e implícita en anestesia general. Rev Med Hosp. Gen Mex 2000;63(4):241-246.