



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MEXICO
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
ANESTESIOLOGIA

**“DISFUNCION COGNITIVA POSTOPERATORIA EN PACIENTES
ADULTOS JOVENES SOMETIDOS A CIRUGIA ELECTIVA BAJO
ANESTESIA GENERAL”**

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICO

PRESENTADO POR **JOSE MIGUEL CARRASCO PEREZ**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA

DIRECTORAS DE TESIS:
DRA. JESSICA MAGALI ROSAS SALDIVAR

CIUDAD DE MÉXICO

- 2019 -



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



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

SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
ANESTESIOLOGÍA

**“DISFUNCIÓN COGNITIVA POSTOPERATORIA EN PACIENTES
ADULTOS JÓVENES SOMETIDOS A CIRUGÍA ELECTIVA BAJO
ANESTESIA GENERAL”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICO

PRESENTADO POR **JOSÉ MIGUEL CARRASCO PÉREZ**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA

DIRECTORAS DE TESIS:
DRA. JESSICA MAGALI ROSAS SALDÍVAR

- 2019 -

Disfunción cognitiva postoperatoria en pacientes adultos jóvenes
sometidos a cirugía electiva bajo anestesia general

Autor: José Miguel Carrasco Pérez

Vo. Bo.

Dra. Herlinda Morales López



Profesor Titular del Curso de Especialización en Anestesiología

Vo. Bo.

Dr. Federico Miguel Lazcano Ramírez



SECRETARÍA DE SALUD
SEDESA

CIUDAD DE MÉXICO

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN
E INVESTIGACIÓN

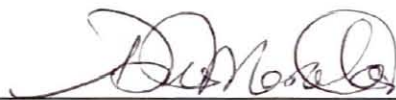
Director de Educación e Investigación

Disfunción cognitiva postoperatoria en pacientes adultos jóvenes
sometidos a cirugía electiva bajo anestesia general

Autor: José Miguel Carrasco Pérez

Vo. Bo.

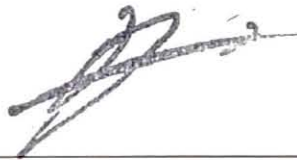
Dra. Herlinda Morales López



Profesor Titular del Curso de Especialización en Anestesiología

Vo. Bo.

Dr. Federico Miguel Lazcano Ramírez





SECRETARÍA DE SALUD
SEDESA

CIUDAD DE MÉXICO

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN
E INVESTIGACIÓN

Director de Educación e Investigación

Dedicatorias y agradecimientos

A cada persona que ha creído en mí.

A mi familia que siempre me han apoyado e impulsado a seguir adelante y llegar hasta el lugar en el que estoy.

A mi asesora quien hizo ver la importancia de ser mejor, con el ejemplo y con el apoyo.

Índice

<i>Introducción</i>	1
<i>Material y método</i>	16
<i>Resultado</i>	21
<i>Discusión</i>	27
<i>Conclusiones</i>	29
<i>Referencias bibliográficas</i>	30

Resumen.

Objetivo: Describir la disfunción cognitiva postoperatoria en adultos jóvenes sometidos a cirugía electiva bajo anestesia general realizando evaluaciones de la función neuropsicológica por medio de la prueba NEUROPSI®.

Material y métodos: Se realizó un estudio cuasi experimental, en un grupo de 30 pacientes; programados para cirugía electiva sometidos a anestesia general; se les aplicó la primera toma de la prueba NEUROPSI® en el momento de la valoración preanestésica y se les asignó un puntaje.

Se colocó monitorización no invasiva incluyendo Índice biespectral (BIS). Se utilizó el manejo anestésico con anestesia general balanceada con un protocolo de inducción establecido. Se infiltró el área quirúrgica con Bupivacaína 0.5%.

Se les dio seguimiento citándolos en la consulta externa a los 7 y 30 días posteriores a la cirugía y se les aplicó la evaluación de NEUROPSI®.

Resultados: Se obtuvo T de Student comparando el control previo con los controles a los 7 y 30 días posteriores al evento quirúrgico. Control previo a evento quirúrgico comparado con 7 días: gl: 58; Tc: 0.630578643; p: 0.05; Tt: 2.0. Control previo a evento quirúrgico comparado con 7 días: gl: 58; Tc: 0.000176897; p: 0.05; Tt: 2.0

Conclusión: No existe diferencia estadísticamente significativa entre los puntajes obtenidos en la prueba de control y la misma prueba a los 7 y 30 días.

Palabras claves:

Disfunción cognitiva postoperatoria, anestesia general balanceada

Introducción

Más de 300 millones de procedimientos complejos y muy dolorosos se realizan anualmente. Para alcanzar el nivel de inconsciencia e insensibilidad al dolor durante diversas intervenciones, los cerebros humanos están siendo sometidos a una variedad de fármacos, solos o en combinaciones. [1]

La anestesia general es un proceso reversible provocado por fármacos y compuesto por cinco estados fisiológicos y conductuales: inconsciencia, amnesia, analgesia, inmovilidad y protección neurovegetativa. [2]

Se ha demostrado que la monitorización intraoperatoria del electroencefalograma procesado (EEG), como el índice biespectral (BIS), facilita la titulación de la administración de fármacos anestésicos. El monitor BIS incorpora el dominio del tiempo, el dominio de la frecuencia y el análisis biespectral de EEG sin procesar señales. Esto se muestra como un número adimensional que oscila entre 0 (EEG isoelectrico) y 100 (totalmente despierto), para indicar la profundidad de la anestesia. Se considera que un paciente está en un plano hipnótico adecuado cuando el BIS marca entre 60 y 40 durante la cirugía, mientras que los valores por debajo de 40 indican un plano anestésico profundo, con el riesgo de presentar brotes de supresión de actividad eléctrica. Por tanto, el mantenimiento de valores de BIS en ese intervalo durante la anestesia general previene el despertar intraoperatorio y permite una reducción de la administración de agentes hipnóticos entre 11% y 27%, asociado a mejores perfiles de recuperación temprana y una educación anestésica más rápida. [2, 3, 4]

La anestesia general balanceada (AGB) hace referencia al uso concomitante de varios fármacos para alcanzar un adecuado plano anestésico, normalmente se utilizan fármacos intravenosos para la inducción, así como halogenados para el mantenimiento. [5, 6]

Se cree que los efectos de la anestesia general son temporales y desaparecen a medida que los medicamentos son eliminados del organismo. Sin embargo, hay pruebas sólidas de experimentos con animales que sugieren que las dosis estándar de anestésicos de rutina pueden producir problemas de aprendizaje y de memoria duraderos que persisten durante semanas o meses después de la exposición anestésica. [3] Los resultados a largo plazo de esta práctica se investigan activamente y se analizan en una variedad de estudios preclínicos y clínicos. [1]

El funcionamiento cerebral está claramente alterado inmediatamente después de una anestesia e intervención quirúrgica, como manifiesta una disminución del nivel de consciencia y una alteración de la atención, la memoria, el tiempo de reacción y comportamiento. [7, 8] No estando claro, el tiempo en el que retorna el funcionamiento cerebral a la normalidad tras una anestesia general. [7]

El deterioro cognitivo postoperatorio puede clasificarse en dos categorías principales: el delirium y la disfunción cognitiva postoperatoria (DCPO). [9] La DCPO se manifiesta con alteraciones en la función cognitiva y se caracteriza por alteraciones en la memoria, concentración, comprensión del lenguaje e integración social, asociada con un evento quirúrgico. [10, 11]

La DCPO es un deterioro de la cognición que ocurre semanas o meses después de la cirugía y la anestesia. Este marco de tiempo es una de las principales distinciones entre DCPO y el delirio postoperatorio; el delirio postoperatorio ocurre de horas a días (típicamente 24-72 horas) después de la cirugía, mientras que la DCPO se mide de semanas a meses después de la cirugía y la anestesia.

[12]

Debido a su presentación generalmente sutil, a menudo se pasa por alto. El trastorno puede afectar dominios aislados de la cognición, como la memoria verbal, la memoria visual, la comprensión del lenguaje, la abstracción visoespacial, la atención o la concentración. Puede tener un impacto significativo en la vida de los pacientes. La DCPO, afecta después de que los agentes anestésicos hayan sido eliminados del cuerpo. [13]

La fisiopatología de la DCPO es compleja y multifactorial. Los principales mecanismos involucrados en su génesis son:

- 1) Encefalopatía metabólica
- 2) Intoxicación por drogas (especialmente anticolinérgico)
- 3) Anestésicos y otros fármacos
- 4) Hipoglucemia
- 5) Respuesta al estrés quirúrgico
- 6) Respuesta inmuno-hormonal
- 7) Hipoxemia
- 8) Hipotensión [10, 11]

El cerebro responde a diferentes mecanismos de lesión cerebral primaria y/o secundaria con una respuesta inflamatoria y la liberación de diferentes mediadores de inflamación dentro de los que destacan factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), interleucina 1 beta (IL 1 β) e interferón gamma (IFG), los que pueden inducir alteración en la cinética de neurotransmisores [14].

Existe un desequilibrio en la síntesis, liberación e inactivación de neurotransmisores (dopamina, ácido gamma-aminobutírico (GABA) y acetilcolina) que modulan el control de la función cognitiva y comportamiento. La dopamina incrementa la actividad de las neuronas, el GABA y la acetilcolina disminuyen la excitabilidad neuronal. Este desequilibrio resulta en una inestabilidad neuronal y de neurotransmisión. Por lo tanto, el exceso de dopamina y la depleción de acetilcolina son los problemas principales en la fisiopatogenia del delirium y de la DCPO. La serotonina, hiperfunción de las endorfinas y el incremento de la actividad neuroadrenérgica central son otros mediadores involucrados.

El factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) y somatotatina también son importantes reguladores de la función cognitiva.

La barrera hematoencefálica (BHE) es un importante mecanismo de protección neuronal, entre sus funciones destaca el limitar el paso de citocinas y diversos fármacos al parénquima cerebral. La disfunción de la BHE favorece el paso de los mediadores de inflamación, lo que permite el reclutamiento de células inflamatorias en el intersticio cerebral. [10,11]

El proceso quirúrgico anestésico produce una respuesta inflamatoria secundaria, que aumenta los niveles de mediadores inflamatorios que favorecen el daño tisular y la respuesta adrenal al estrés, esta respuesta tiene su máximo entre 6 a 24 horas posterior a la cirugía, normalizándose de los 2 a los 4 días; pudiendo jugar un papel importante en el proceso de enfermedades neurodegenerativas.

[8, 16]

La disfunción del lóbulo frontal en el postoperatorio precipita el desarrollo de DCPO, lo que es debido a: 1) Alteración de neurotransmisores involucrados en el mantenimiento de la conciencia y la atención a diferentes niveles (prefrontal, cíngulo y corteza parietal, actividad del sistema reticular, y tálamo), 2) pérdida de la función y actividad eléctrica y 3) incremento de la presión intracraneal. Las lesiones del hemisferio derecho son más proclives a asociarse a delirium, debido a que en el hemisferio dominante se encuentra el proceso de atención.

Los bloqueadores colinérgicos centrales y algunos agentes anticolinérgicos reducen la perfusión en la corteza frontal y ocasionan delirium. La dependencia al alcohol se asocia con atrofia del lóbulo frontal, hipometabolismo, anormalidades bioquímicas y microestructurales, por lo que es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de delirium postoperatorio y de DCPO. La hipoxia disminuye el metabolismo oxidativo cerebral y resulta en una disminución, generaliza en la síntesis de neurotransmisores, principalmente la acetilcolina.

La causa de las alteraciones cognitivas peroperatorias no es específica como tal, más bien se debe considerar como multifactorial. [10, 11, 15]

En los últimos años, la DCPO ha recibido una atención creciente en la literatura, y varios factores fisiopatológicos y caminos han sido propuestos, incluyendo los anestésicos y respuesta inflamatoria al trauma quirúrgico. Los estudios en animales sugieren que los anestésicos generales son un posible factor patogénico de la DCPO como cerebro daño celular, apoptosis y disminución de habilidades cognitivas después de una exposición prolongada. [16]

El proceso quirúrgico anestésico produce una respuesta inflamatoria secundaria que aumenta los niveles de mediadores inflamatorios que favorecen el daño tisular y la respuesta adrenal al estrés; esta respuesta puede jugar un papel importante en el proceso de enfermedades neurodegenerativas.

El tipo de procedimiento quirúrgico puede ser un riesgo de DCPO y los procedimientos cardiovasculares, ortopédicos y de emergencia son los tipos de mayor riesgo. [8]

Las drogas usadas para producir anestesia general no inducirían daño cerebral permanente después de una sola exposición en un adulto. Si este fuera el caso, uno esperaría ver una diferencia entre la anestesia general y anestesia regional con respiración espontánea y sedación solamente. [17]

La anestesia general como un factor de riesgo para el desarrollo de DCPO o demencia son consistentes con los experimentos realizados en animales, así como con otras publicaciones clínicas. [4, 8] Aunque los estudios en humanos no son concluyentes, los datos actuales sugieren que la anestesia per se puede ser un factor importante en el resultado cognitivo adverso después de la cirugía. [3]

Los agentes anestésicos afectan la liberación de neurotransmisores del sistema nervioso central (SNC). Por lo tanto, podrían dañar el proceso de memoria. El cerebro es el órgano diana de los medicamentos anestésicos. Se ha creído comúnmente que los efectos de tales agentes no sobreviven a su acción farmacológica. Parece que los cambios neurológicos a largo plazo pueden seguir a la administración de fármacos anestésicos. Los estudios en animales sugieren que incluso la exposición breve a un agente volátil puede alterar las proteínas en el cerebro. Esto continúa siendo cierto incluso después de que la droga ha sido eliminada del cuerpo. [13]

Aunque los hipnóticos son potentes moduladores de GABA y glutamato, llegando a causar un desequilibrio significativo en su funcionamiento, en concentraciones y combinaciones clínicamente relevantes, son potencialmente dañinos para las células neuronales, por lo tanto, se ha llegado a sugerir que son potencialmente nocivos. [1]

Los agentes anestésicos son importantes modificadores de la función cognitiva. La ketamina y los agonistas GABA, alteran la translocación de proteínas Bax en las membranas mitocondriales implicadas en la neuroapoptosis, lo que resulta en elevación en la permeabilidad de las membranas, activación de la caspasa 3 y la cascada neuroapoptótica. El isofluorano induce la activación de la caspasa-3 y apoptosis de una manera dosis dependiente. [10, 11, 15] El proceso anestésico es un factor fundamental en los mecanismos de daño que acentúan las manifestaciones de Alzheimer, el delirium postoperatorio y la DCPO, además de

ser un potencial mecanismo patogénico para el desarrollo de demencia a largo plazo. [10, 11]

La exposición a fármacos anestésicos puede desencadenar apoptosis de células del SNC, tanto gliales como neuronales, que llegan a producir daño cerebral. Hay estudios que relacionan la exposición a anestesia general en edad temprana con un déficit del desarrollo cognitivo, incluyendo retraso en el lenguaje y en la adquisición de algunas habilidades matemáticas. [18]

La duración de la anestesia podría ser un factor de riesgo significativo, no se han presentado pruebas de influencias cognitivas duraderas independientemente del agente anestésico o del enfoque anestésico. [1] El impacto neurológico (toxicidad o protección) puede depender de los efectos de dosis y tiempo. [8]

El Sevoflurano reduce la actividad neuronal y la tasa metabólica cerebral, aumentando el flujo sanguíneo cerebral (FSC), por su efecto vasodilatador y puede causar robo intracerebral. Deprime la función ventilatoria, disminuye la contractilidad miocárdica y las resistencias vasculares periféricas. [18,19]

Los anestésicos inhalatorios pueden tener efectos sostenidos en el aprendizaje o la memoria. Varios estudios en animales han demostrado que la anestesia general con anestésicos inhalatorios puede aumentar el riesgo potencial de DCPO y demencia. Los anestésicos generales inhalados podrían tener potenciales efectos duales (promoción versus protección) sobre la neurotoxicidad asociada a la demencia, que dependen de la concentración y / o la duración. [8]

Aunque los anestésicos volátiles se han usado ampliamente por la comunidad de los anestesiólogos, no existen estudios metodológicamente fuertes que

investiguen su interacción con el deterioro cognitivo de los pacientes sometidos a cirugía y anestesia. [15] Los anestésicos generales inhalados podrían tener neurotoxicidad y podrían contribuir a la aparición de y al desarrollo de más demencia. [8] La recuperación de funciones cognoscitivas y psicomotoras parece ser más rápida y más completa con el uso de Sevofluorano. Los efectos de la anestesia del Sevofluorano sobre DCPO son menores que con anestesia intravenosa con propofol. La recuperación parece ser más rápida después de Sevofluorano/fentanilo que después de propofol/remifentanilo. La inducción y el mantenimiento con el Sevofluorano proporcionan recuperación más rápida sin depresión adicional de funciones cognoscitivas postoperatorias. [15]

La proteína S100B es una proteína fijadora de calcio que se encuentra en células del SNC formando parte de la estructura de los astrocitos y de las células de Schwann, que se eleva en pacientes que presentan daño cerebral. [20] La proteína S100B es uno de los marcadores séricos más precisos de daño cerebral. En pacientes con daño cerebral se eleva y actúa como factor neuroapoptótico. Un amplio número de publicaciones proponen a la proteína S100B como uno de los marcadores séricos más precisos de daño cerebral y relacionan directamente la concentración de proteína S100B sérica con la intensidad del daño cerebral. El incremento de la concentración de la proteína S100B sérica tras la exposición a los fármacos anestésicos puede indicar daño cerebral. No se puede establecer una relación de daño cerebral con un determinado fármaco, sino con la anestesia general en su conjunto. La dosis total de fentanilo puede provocar daño cerebral dependiente de la dosis total utilizada en la anestesia general. El tiempo de

exposición a los fármacos anestésicos no aumentó la intensidad del daño cerebral. Esto puede ser indicativo de que el daño cerebral se origine en la fase de inducción a la anestesia general. La administración de Sevoflurano puede alterar la actividad electroencefalográfica del paciente. El daño cerebral causado por la anestesia general puede ser debido a las alteraciones fisiopatológicas producidas por los fármacos anestésicos en el SNC, como la disminución del FSC y del metabolismo cerebral, y a las producidas a nivel cardiorrespiratorio, como la depresión de la función respiratoria y la disminución de la contractilidad miocárdica y de las resistencias vasculares periféricas. La posibilidad de que la exposición a fármacos anestésicos produzca daño cerebral plantea la necesidad de un tratamiento preventivo con protectores neuronales a todos los pacientes que sean sometidos a anestesia general. [18]

El aumento del tiempo de exposición a Sevoflurano se relacionó con un mayor descenso de la proteína S100B sérica, por lo que el Sevoflurano podría tener un efecto antiapoptótico o neuroprotector en el SNC a concentraciones bajas (2,5-3,5%) cuanto más tiempo estuvo el paciente anestesiado, el daño cerebral producido por la anestesia fue menor, lo que indicaba que un aumento del tiempo de exposición a los fármacos anestésicos podría tener un efecto protector. [20]

Otros medicamentos utilizados con frecuencia durante los procedimientos anestésicos alteran la neurotransmisión colinérgica, lo que favorece el desarrollo de delirium y DCPO; dentro de éstos destacan, el atracurio y su producto metabólico laudanosido que activan receptores colinérgicos muscarínicos. La morfina antagoniza los receptores colinérgicos muscarínicos M1, M2 y M3, el

fentanilo es un antagonista competitivo del receptor M3 y el remifentanilo no altera significativamente la liberación de acetilcolina. [10, 11]

Los analgésicos, corticoesteroides y benzodiacepinas pueden tener efectos importantes sobre la función cognitiva [7, 8, 12]

La anestesia guiada por BIS redujo el riesgo de DCPO a los 3 meses después de la cirugía en un 31%.

El monitoreo BIS con titulación cuidadosa de anestésicos debe prevenir la anestesia profunda no intencional. [3, 4]

Grandes dosis de anestésico, un bajo valor medio de BIS durante la cirugía, un largo período de anestesia profunda (BIS <40) y el aumento de la edad siguen siendo significativos en un análisis multivariable para DCPO.

Bajos niveles de neurotransmisores como la acetilcolina, dopamina y serotonina, con una mayor expresión de mediadores proinflamatorios, inducen disfunción cognitiva. Las citocinas están involucradas en el proceso de envejecimiento cerebral y, a su vez, amplifican y prolongan la respuesta inflamatoria cerebral. [10, 11]

Los pacientes con problemas cognitivos deben someterse a un examen cuidadoso del estado mental. La evaluación neuropsicológica (pruebas psicométricas) puede ser útil en situaciones difíciles; las evaluaciones clínicas repetidas a lo largo del tiempo a menudo son la herramienta más útil. [21]

La evaluación de la función cognitiva en el perioperatorio es fundamental para su diagnóstico. [10, 11]

Del 72% de pacientes que presentan decremento cognitivo persistente sólo 6% presenta deterioro leve; es importante investigar el nivel educativo, la sintomatología y una historia reciente de alteración cognoscitiva. [15]

Debido a la amplia variabilidad en las capacidades cognitivas humanas normales, las mediciones basales de la función cognitiva antes de la cirugía/anestesia son un componente crítico al evaluar a los pacientes con DCPO. [12]

La evaluación neuropsicológica es un examen amplio de las funciones cognitivas, conductuales y emocionales que pueden resultar alteradas después de un daño cerebral. [22] Se considera que el examen neuropsicológico es fundamental no solamente en la búsqueda y descripción de posibles anomalías asociadas con un daño cerebral, sino también en el análisis de la topografía y extensión del proceso patológico, en la posible evolución y en las medidas terapéuticas. [23]

Las pruebas utilizadas para la detección de la DCPO, a diferencia de muchas de las empleadas en la evaluación clínica, deben ser sensibles a los cambios pequeños. [7]

La elección de las herramientas de evaluación y las medidas de resultado son crucialmente importantes en la capacidad de capturar la neurotoxicidad del desarrollo inducida por la anestesia. [1]

En muchas condiciones se considera que el examen neuropsicológico se debe realizar no sólo una vez, sino también repetirse posteriormente una o varias veces en el tiempo.

Para la selección de pruebas que serán utilizadas durante la evaluación, es necesario que estas cumplan criterios psicométricos de adecuada confiabilidad y

validez para describir las habilidades e inhabilidades cognoscitivas de un individuo.

Es importante tomar en cuenta la educación y la edad para hacer una interpretación de los resultados. La evaluación en un idioma diferente y personas con valores y culturas diferentes (inclusive en actividades de la vida diaria) afecta los resultados. [23]

La evaluación neuropsicológica es demandada y necesaria en investigaciones que impliquen, por ejemplo, algún tipo de neurocirugía, de psicofarmacología o cuando se quiere determinar la existencia de alteraciones neuropsicológicas como síntomas de alguna enfermedad.

El número de instrumentos disponibles en castellano son la batería Luria-DNA, del Test Barcelona Revisado y la batería de cribaje NEUROPSI. [22]

La batería neuropsicológica breve en español NEUROPSI incluyen medidas para evaluar dominios específicos que se ven alterados diferencialmente ante algún daño cerebral. Incluye ítems que son relevantes para los individuos de habla hispana y pueden ser aplicadas a personas analfabetas y de baja escolaridad. Los dominios cognoscitivos que abarca son: orientación, atención y concentración, lenguaje, memoria, funciones ejecutivas, lectura, escritura y cálculo. La administración de esta prueba toma aproximadamente 25 o 30 minutos y se obtienen 26 puntajes. El puntaje máximo total es 130.

La confiabilidad test-retest es de 0.89 para el puntaje total. La confiabilidad para las subpruebas va de 0.89 a 1.0.

La interpretación de los resultados obtenidos son dos: 1) interpretación cuantitativa y 2) interpretación cualitativa.

Está validada en población de habla hispana. [23, 24, 25, 26]

De acuerdo con las últimas estadísticas publicadas en la página de la Secretaría de Salud de México, en 2015 se otorgaron 3, 610, 747 procedimientos quirúrgicos, de los cuales 1, 636, 820 fueron otorgados en hospitales de la secretaría de salud; y 441, 778 en el distrito federal en todas las instituciones de salud, para las cuales se requirió algún tipo de anestesia.

Del 1 de octubre del 2017 al 30 de noviembre del 2017 en el Hospital General Balbuena se otorgaron 427 procedimientos anestésicos; de los cuales 260 fueron bajo anestesia general; de dichos procedimientos 81 fueron electivos; tan sólo 46 pacientes tenían entre 18 y 40 años de edad, y de ellos 27 se clasificaron como ASA 1.

La DCPO está presente y es reconocida como una entidad que se presenta posterior a un procedimiento anestésico-quirúrgico; las alteraciones cognitivas tienen una incidencia mayor en los extremos de la vida, pero existen pocos estudios en población de adultos jóvenes.

Existen resultados contradictorios cuando se estudia anestesia general balanceada, la disfunción cognitiva y el daño cerebral.

A pesar de contar con evidencia científica, desde hace mucho tiempo, de que la disfunción cognitiva postoperatoria es una entidad que requiere especial atención y que aún en la actualidad contando con marcadores bioquímicos, tales como la proteína S100B y el lactato cerebral, faltan estudios para determinar cuál es el

origen de dicho problema; si bien la mayoría de la literatura afirma que es multifactorial, gran parte de ella coincide en que el actuar del anesthesiologo, en específico de los medicamentos utilizados durante el mantenimiento transanestésico, es importante para el desarrollo de la misma. El impacto de la disfunción cognitiva postoperatoria es a diferentes niveles, tanto en la vida diaria como a nivel social y económico para los pacientes que llegan a presentarla. En México no se encontró un registro de esta complicación postanestésica en adultos jóvenes y por lo tanto no es posible determinar cómo afecta a los pacientes que son sometidos a un procedimiento electivo con anestesia general. El propósito del estudio fue describir la disfunción cognitiva postoperatoria en adultos jóvenes sometidos a cirugía electiva bajo anestesia general realizando evaluaciones de la función neuropsicológica por medio de la prueba NEUROPSI®.

Material y Método

Previa revisión y aprobación del comité de bioética en investigación del Hospital General Balbuena; se realizó un estudio cuasi experimental, en un grupo de 30 pacientes.

Se identificaron a los usuarios programados para cirugía electiva que fueron sometidos a anestesia general; previo al evento quirúrgico se les realizó una visita preanestésica para evaluar si cumplían con los siguientes criterios de inclusión

- Cirugía electiva
- ASA I-II
- Sexo masculino
- Sexo femenino
- Edad entre 18 y 40 años
- Escolaridad entre 5 y 9 años
- Índice de masa corporal (IMC) entre 18.5 y 30 Kg/m²
- Procedimiento bajo Anestesia General
- Sin antecedentes de toxicomanías

A quienes se les explicó detalladamente en qué consistía el estudio y se les invitó a participar en el mismo; a los que aceptaron se les dio a firmar el consentimiento informado.

Se excluyeron aquellos pacientes que tuvieran las siguientes condiciones:

- Cirugía de urgencia

- Pacientes menores de 18 años y mayores 40 años
- Escolaridad diferente a la de los criterios de inclusión
- ASA \geq II
- Índice de masa corporal \geq 30Kg/m²
- Antecedente de toxicomanías
- Ingesta de algún medicamento al momento del estudio

Se manejaron las variables descritas en la siguiente tabla

VARIABLE / CATEGORÍA	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN
Sexo	Control	Características genóticas del individuos, relativas a su papel reproductivo	Cualitativa Nominal	Masculino Femenino
Edad	Control	Tiempo transcurrido desde el momento del nacimiento hasta la fecha del estudio.	Cuantitativa Discreta	18 a 60 años
Índice de Masa Corporal (IMC)	Control	Razón del peso en kilogramos entre el cuadrado de la estatura en metros	Cuantitativa continua	Clasificación internacional
Escolaridad	Control	Años de estudio	Cuantitativa discreta	5-9 años
Sevofluorano	Independiente	Cantidad administrada de halogenado al paciente	Cuantitativa Continua	mL
Propofol	Independiente	Cantidad administrada de Propofol al paciente	Cuantitativa discreta	mg
Fentanilo	Independiente	Cantidad administrada de Fentanilo al paciente	Cuantitativa discreta	mcg

PAM max	Control	Presión Arterial media máxima durante el periodo transanestésico	Cuantitativa discreta	mmHg
PAM min	Control	Presión Arterial media mínima durante el periodo transanestésico	Cuantitativa discreta	mmHg
SpO2 max	Control	Saturación de Oxígeno máxima durante el periodo transanestésico	Cuantitativa discreta	%
SpO2min	Control	Saturación de Oxígeno mínima durante el periodo transanestésico	Cuantitativa discreta	%
BISmax	Control	Índice Biespectral máximo durante el periodo transanestésico	Cuantitativa discreta	%
BISmin	Control	Índice Biespectral mínimo durante el periodo transanestésico	Cuantitativa discreta	%
NEUROPS I®	Dependiente	Puntaje obtenido en la prueba a los 0, 7 y 30 días	Cuantitativa Discreta	0-130

A los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y que aceptaron participar en el estudio se les aplicó la primera toma de la prueba NEUROPSI® en el momento de la valoración preanestésica con una duración de entre 20 y 35 minutos; se les asignó un puntaje que oscilaba entre 0 y 130 puntos de acuerdo con el manual de aplicación de NEUROPSI® y se registró en la hoja de recolección de datos.

Se corroboró adecuado funcionamiento de máquina de anestesia previo al ingreso a quirófano del paciente; se colocó monitorización no invasiva que consistía en Índice biespectral (BIS), cardioscopía con electrocardiografía; oximetría de pulso con pletismografía; esfigmomanómetro para medición de

tensión arterial y capnografía. Se realizó la intubación orotraqueal con técnica estéril. Se utilizó el manejo anestésico con anestesia general balanceada con un protocolo de inducción establecido con los siguientes fármacos: citrato de fentanilo 4mcg/kg, rocuronio 600 mcg/kg y propofol en bolo hasta obtener un BIS <60 y >40 (1-2 mg/kg) vía intravenosa. El mantenimiento transanestésico se dio con Sevoflurano y fentanilo en bolos, para mantener un adecuado grado de hipnosis y analgesia, se estableció mediante BIS manteniéndolo entre 40 y 60, según los requerimientos de cada paciente.

Se infiltró el área quirúrgica con Bupivacaína 0.5% por el cirujano previa incisión quirúrgica, como tratamiento adyuvante analgésico, del mismo modo se les administró Metamizol 20mg/kg IV y Paracetamol 15mg/kg IV, así como Dexametasona 4mg IV como coadyuvante para náusea y vómito postoperatorio (NVPO).

Se realizó el registro de cada procedimiento quirúrgico en hoja transanestésica de la institución y hoja de recolección de datos. Se anotó el tipo de anestesia, duración de la anestesia, signos vitales máximos y mínimos transanestésicos de presión arterial media (PAM), SpO2 e Índice biespectral, dosis de Sevoflurano, Propofol y Fentanilo, así como las eventualidades.

Se mantuvo índice biespectral entre 40 y 60; las concentraciones plasmáticas de fentanilo oscilaron entre 3 y 7 ng/mL; se mantuvo la PAM entre 60 y 100 mmHg

Saliendo de la sala quirúrgica se trasladó al paciente a la unidad de cuidados postanestésico (UCPA), donde se monitorizaron los signos vitales, se interrogó la presencia de dolor mediante la Escala Verbal Análoga (EVERA) y la presencia de NVPO.

Se ocupó material desechable y estéril (Jeringas, agujas, circuito anestésico, cal sodada, equipo de perfusión en el caso de la anestesia total intravenosa); medicamentos nuevos y se desechó el sobrante; se lavó y esterilizó la hoja del laringoscopio posterior a cada laringoscopia.

Se les dio seguimiento citándolos en la consulta externa a los 7 y 30 días posteriores a la cirugía y se les aplicó la evaluación de NEUROPSI®.

Los resultados obtenidos se concentraron en una hoja digital del programa Excel Profesional Plus 2016 y SPSS versión 25; en donde se analizaron y graficaron los datos.

Se aplicó T de Student a los resultados de NEUROPSI en la toma basal y a los 7 y 30 días.

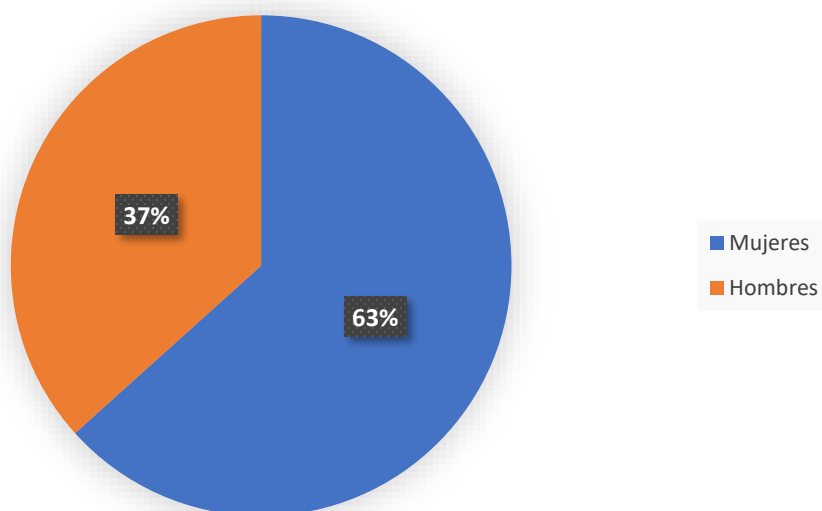
Resultados

Se estudió un total de 30 pacientes, ninguno se eliminó del estudio, de los cuales 63.3% (19) eran mujeres y 36.6% (11) hombres, con una edad media de 32.17 ± 4.202 años, con un rango de 22 a 38 años e IMC con una media de 26.99 ± 2.53 kg/m^2 (Tabla 1, Gráfica 1).

Tabla 1. Descripción general de la población por medias y rangos.		
	Media	Rango
Edad (años)	32.17	22 – 38
Talla (cm)	1.6	1.47 - 1.8
Peso (kg)	69.19	53 - 90
IMC (kg/m^2)	26.98	22.03 - 29.97
IMC: índice de masa corporal		

Fuente. Servicio de Anestesiología del Hospital General Balbuena 2018.

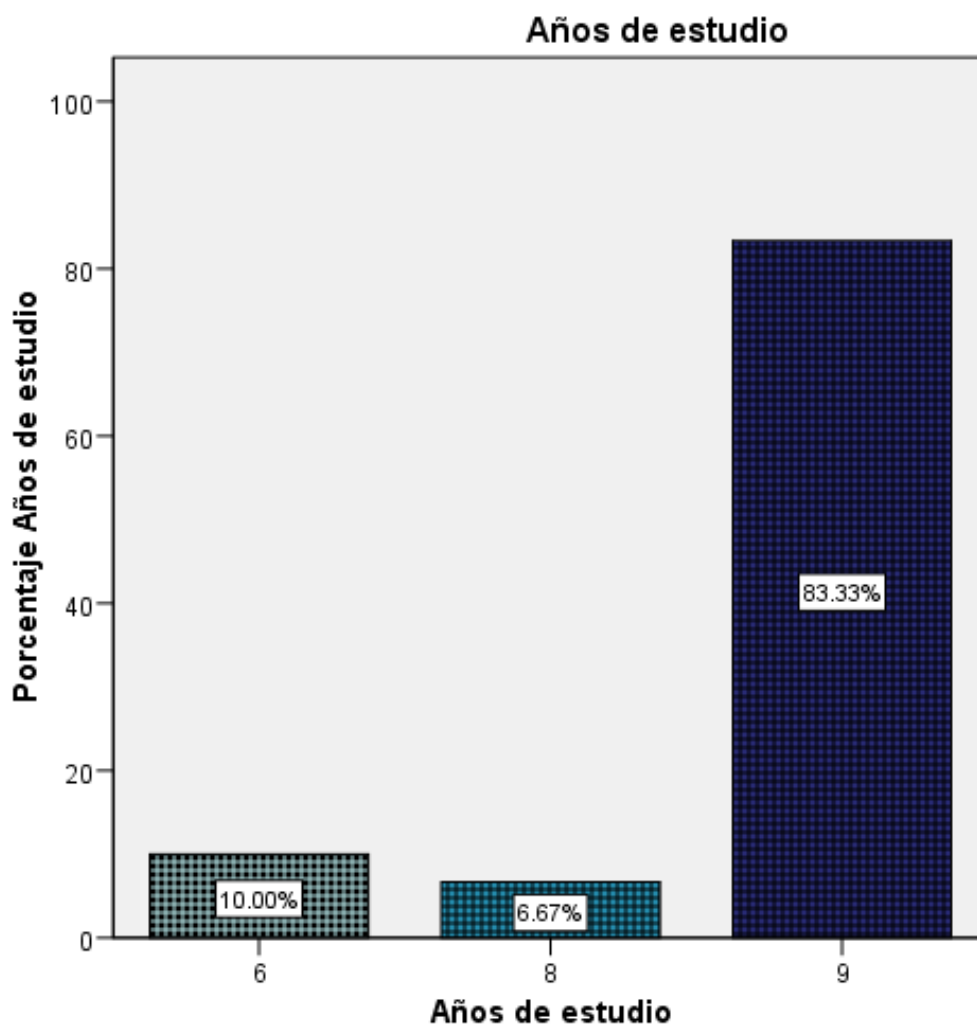
Gráfica 1. Distribución del sexo en porcentaje.



Fuente. Servicio de Anestesiología del Hospital General Balbuena 2018.

La escolaridad media fue de 8.633 ± 0.9279 años, con un rango de 6 a 9 años, distribuyéndose su mayoría, un 83.33% (25) de los pacientes en 9 años, que significa terminada secundaria (Gráfica 2).

Gráfica 2. Distribución de los años de estudios de los pacientes en porcentaje.



Fuente. Servicio de Anestesiología del Hospital General Balbuena 2018.

Se aplicó la prueba NEUROPSI ® compuesta por 8 áreas cognitivas de orientación; atención y concentración; codificación; lenguaje; lectura; escritura; funciones ejecutivas y funciones de evocación, con puntaje acumulativo de 130, previo al evento quirúrgico, a los 7 y 30 días posteriores a la cirugía.

En la siguiente tabla se describen los puntajes medios obtenidos por cada área previos al evento quirúrgico, así mismo se aplicó la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, obteniendo $p < 0.05$, lo que determina los datos obtenidos que no siguen una distribución normal. (Tabla 2).

Tabla 2. Descripción de los puntajes obtenidos por área cognoscitiva en la prueba NEUROPSI® previa evento quirúrgico

	Mínimo	Máximo	Media	DE	KS	p
Orientación	5	6	5.97	0.183	0.5390	0.010
Atención y concentración	21	24	22.43	0.935	0.212	0.010
Codificación	15	17	16.07	0.691	0.272	0.010
Lenguaje	18	19	18.47	0.507	0.354	0.010
Lectura	1	3	2.47	0.819	0.409	0.010
Escritura	2	2	2.00	0.000	NA	NA
Funciones ejecutivas	15	18	15.80	0.997	0.287	0.010
Funciones de evocación	25	26	25.70	0.466	0.440	0.010
Total	102	114	108.90	2.325	0.216	0.010

Fuente. Servicio de Anestesiología del Hospital General Balbuena 2018.

Durante la primera prueba los puntajes oscilaron entre 102 y 114 puntos, con una media de $108.9 \pm 2.325.$, presentando una prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, de 0.216 con una p 0.010,

La siguiente tabla se describe los puntajes medios obtenidos por cada área a los 7 días posteriores a la cirugía, así mismo se aplicó la prueba de normalidad, obteniendo $p < 0.05$. (Tabla 3).

Tabla 3. Descripción de los puntajes obtenidos por área cognoscitiva en la prueba NEUROPSI® a los 7 días posteriores a la cirugía.

	Mínimo	Máximo	Media	DE	KS	P
Orientación	6	6	6.00	0.000	NA	NA
Atención y concentración	21	25	22.67	1.061	0.302	0.010
Codificación	15	17	15.97	0.669	0.287	0.010
Lenguaje	18	19	18.50	0.509	0.337	0.010
Lectura	1	3	2.37	0.718	0.311	0.010
Escritura	2	2	2.00	0.000	NA	NA
Funciones ejecutivas	13	18	15.90	1.322	0.270	0.010
Funciones de evocación	25	28	25.77	.774	0.315	0.010
Total	106	113	109.17	1.859	0.202	0.010

Fuente. Servicio de Anestesiología del Hospital General Balbuena 2018.

Durante la segunda prueba los puntajes oscilaron entre 106 y 113 puntos, con una media de 109.17 ± 1.859 , presentando una prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, de 0.202 con una p 0.010.

La siguiente tabla se describe los puntajes medios obtenidos por cada área a los 30 días posteriores a la cirugía, aplicando la prueba de normalidad. (Tabla 4).

Tabla 4. Descripción de los puntajes obtenidos por área cognoscitiva en la prueba NEUROPSI® a los 30 días posteriores a la cirugía.

	Mínimo	Máximo	Media	DE	KS	P
Orientación	6	6	6.00	0.000	NA	NA
Atención y concentración	22	25	23.10	1.029	0.224	0.010
Codificación	15	17	16.00	0.695	0.267	0.010
Lenguaje	18	19	18.60	0.498	0.389	0.010
Lectura	2	3	2.57	0.504	0.372	0.010
Escritura	2	2	2.00	0.000	NA	NA
Funciones ejecutivas	16	18	17.13	1.008	0.372	0.010
Funciones evocación de	25	28	25.90	0.712	0.377	0.010
Total	109	116	111.30	1.803	0.266	0.010

Fuente. Servicio de Anestesiología del Hospital General Balbuena 2018.

Durante la tercera prueba aplicada los puntajes oscilaron entre 109 y 116 puntos, con una media de 111.30 ± 1.803 , presentando una prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, de 0.266 con una p 0.010,

Se realizó un estudio multivarianza de comparación de ANOVA con mediciones repetidas, es decir, que se tiene una muestra de 30 participantes con tres mediciones cada uno en distintos momentos, dándonos un total de 90 observaciones, esto nos da un panorama de si existe o no una variación en la muestra y entre cada participante, no encontrando una diferencia significativa que

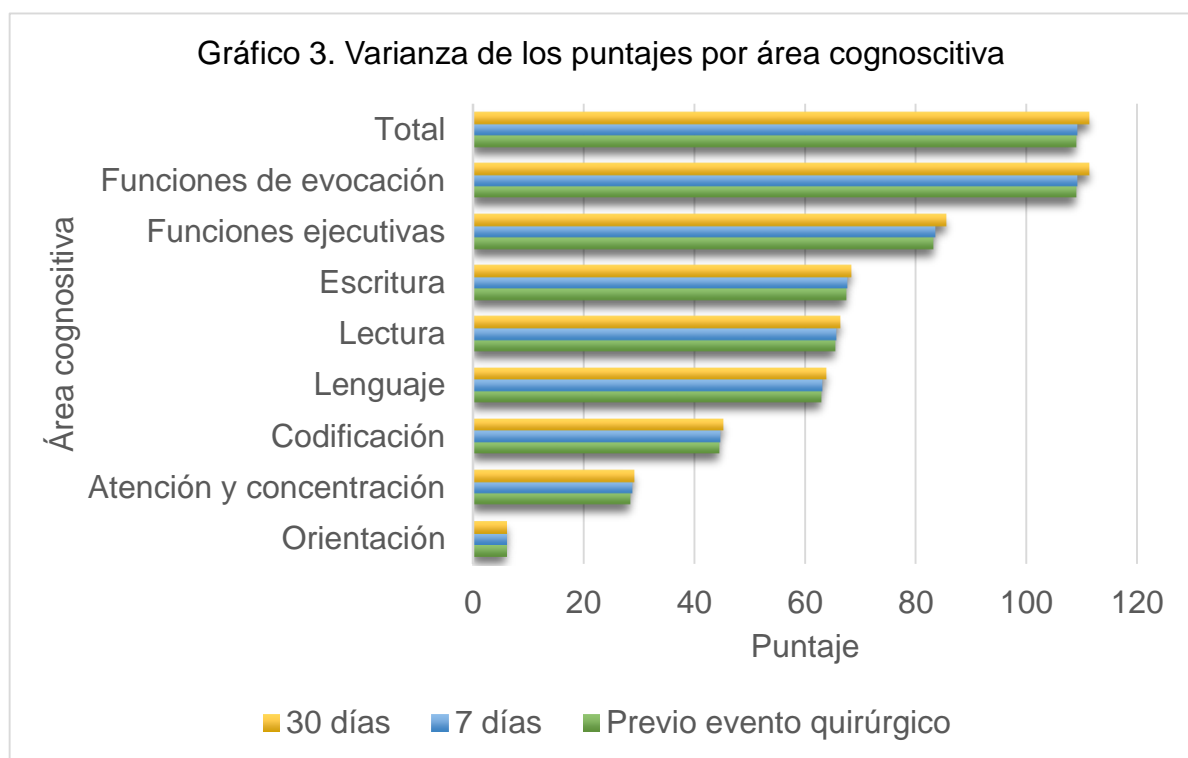
nos hable de un deterioro cognitivo en ninguna de las comparaciones entre los pacientes. (Tabla5).

Tabla 5. Análisis multivarianza ANOVA de los puntajes totales obtenidos en la prueba de NEUROPSI® previo al evento quirúrgico, 7 y 30 días posteriores a la cirugía.

	Partial SS	df	MS	F	Prob>F
NEUROPSI® 1/7	156.7	29	5.4034483	3.86	0.0069
NEUROPSI® 1/30	156.7	29	5.4034483	2.99	0.0261
NEUROPSI® 7/30	156.7	29	3.454023	2.88	0.0303

Fuente. Servicio de Anestesiología del Hospital General Balbuena 2018.

A continuación, se ilustra el comportamiento por área cognoscitiva en las diferentes pruebas aplicadas de 3 evaluaciones de NEUROPSI®, observando una varianza mínima en cada uno de los puntajes, (Gráfica 3).



Fuente. Servicio de Anestesiología del Hospital General Balbuena 2018.

Discusión.

Cowie P, Baxter A, McCormack J. definen la anestesia general como un proceso reversible provocado por fármacos y compuesto por cinco estados fisiológicos y conductuales: inconsciencia, amnesia, analgesia, inmovilidad y protección neurovegetativa.

Chan MTV, et. al. refieren que los efectos de la anestesia general son temporales y desaparecen a medida que los medicamentos son eliminados del organismo. Sin embargo, hay pruebas sólidas de experimentos con animales que sugieren que las dosis estándar de anestésicos de rutina pueden producir problemas de aprendizaje y de memoria duraderos que persisten durante semanas o meses después de la exposición anestésica.

Lewis MC señala que, debido a su presentación sutil se pasa por alto y que el trastorno puede afectar dominios aislados de la cognición, como la memoria verbal, la memoria visual, la comprensión del lenguaje, la abstracción visoespacial, la atención o la concentración, por lo tanto, puede tener un impacto significativo en la vida de los pacientes y afecta mucho después de que los agentes anestésicos hayan sido eliminados del cuerpo.

Dokkedal U, et. al.; Moyce Z, et. al.; Chen C-W, et. al.; mencionan por separado que estudios en animales sugieren que los anestésicos generales son un posible factor patogénico de la DCPO como cerebro daño celular, apoptosis y disminución de habilidades cognitivas después de una exposición prolongada.

Mesa Suárez P, et. al. refiere que la exposición a anestesia general en edad temprana estaría relacionada con un déficit del desarrollo cognitivo, incluyendo retraso en el lenguaje y en la adquisición de algunas habilidades matemáticas.

Jevtovic-Todorovic V. y Chen C-W, et. al. mencionan que la duración de la anestesia podría ser un factor de riesgo significativo, pero no se han presentado pruebas de influencias cognitivas duraderas independientemente del agente anestésico o del enfoque anestésico.

Finalmente, Chen C-W, et. al. sugieren que los anestésicos generales inhalados podrían tener potenciales efectos duales (promoción versus protección) sobre la neurotoxicidad asociada a la demencia, que dependen de la concentración y / o la duración.

Conclusiones

Con base a los datos obtenidos concluimos que no existe diferencia estadísticamente significativa entre los puntajes obtenidos en la prueba de control y la misma prueba a los 7 y 30 días; inclusive se observa un incremento en los puntajes obtenidos en la segunda prueba posterior al procedimiento quirúrgico, esto debido probablemente al fenómeno de aprendizaje de la prueba por aplicar el test en repetidas ocasiones.

Comparando nuestros resultados con la bibliografía consultada observamos que tal y como lo mencionan los autores no parece haber cambios significativos en la cognición después de la anestesia general balanceada, estos resultados sugieren que la anestesia general es segura en los pacientes con las características de éste estudio.

Por otro lado la muestra de pacientes es muy pequeña y el tiempo de seguimiento muy corto, habrá que realizar más estudios en muestras más grandes y por periodos de tiempo más grandes, para poder concluir si la anestesia general balanceada tiene impacto directo en la cognición.

Referencias bibliográficas.

1. Jevtovic-Todorovic V. General Anesthetics and Neurotoxicity. *Anesthesiology Clinics*. 2016; 34(3):439-51.
2. Cowie P, Baxter A, McCormack J. Total intravenous anaesthesia in children: a practical guide. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2016;17(6):303-7.
3. Chan MTV, Cheng BCP, Lee TMC, Gin T, CODA Trial Group. BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2013;25(1):33-42.
4. Moyce Z, Rodseth RN, Biccard BM. The efficacy of peri-operative interventions to decrease postoperative delirium in non-cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*. 2014;69(3):259-69.
5. Cecil RL, Goldman L, Schafer AI. Goldman-Cecil *Tratado de medicina interna*. Barcelona: Elsevier; 2016. 2617-20 p.
6. Cebreros et al. Dexmedetomidina como premedicación para disminuir el consume de opioides durante la anestesia general balanceada en colecistectomía laparoscópica. *Arch Salud Sin* 2011; 5 (3): 71-5
7. Miller RD. *Anestesia*. 8va ed. Barcelona: Elsevier; 2015. 2997-3008 p. Disfunción cognitiva y otras complicaciones a largo plazo de cirugía y anestesia
8. Chen C-W, Lin C-C, Chen K-B, Kuo Y-C, Li C-Y, Chung C-J. Increased risk of dementia in people with previous exposure to general anesthesia: A

- nationwide population-based case–control study. *Alzheimer's & Dementia*. 2014;10(2):196-204.
9. Silverstein JH, Timberger M, Reich DL. Central nervous system dysfunction after noncardiac surgery and anesthesia in the elderly. *Anesthesiology* 2007;106: 622-8.
 10. Carrillo-Esper Raúl, Medrano-del Ángel Thania. Delirium y disfunción cognitiva postoperatorios. *Revista Mexicana de Anestesiología*. 2011;34(3):211-9.
 11. Carrillo-Esper Raúl, Peña-Pérez Carlos Alberto, Gómez-Hernández Karla, Carrillo-Córdova Luis Daniel, Villena-López Elba Luz. Disfunción cognitiva postoperatoria. *Revista Mexicana de Anestesiología*. 2012; 19(3):163-9.
 12. Friese MB, Beutler S. An Update on Postoperative Delirium. *Advances in Anesthesia*. 2012;30(1):1-12.
 13. Lewis MC, Nevo I, Paniagua MA, Ben-Ari A, Pretto E, Eisdorfer S, et al. Uncomplicated general anesthesia in the elderly results in cognitive decline: Does cognitive decline predict morbidity and mortality? *Medical Hypotheses*. 2007;68(3):484-92.
 14. Arrieta Maribel, Alayon Alarcón Yenny Andrea; Hernández Jhon Jairo. Incidencia de disfunción cognitiva postoperatoria en pacientes con trauma ortopédico sometidos a múltiples procedimientos quirúrgicos bajo anestesia en el hospital militar central [Internet]. Colombia; 2014 [revisado Oct 2017; citado Nov 2017]. Disponible en:

<http://repository.unimilitar.edu.co/jspui/bitstream/10654/12183/1/DISFUNCION%20COGNITIVA%20POSTOPERATORIA.pdf>

15. Vásquez-Márquez Isidora, Castellanos-Olivares Antonio. Alteraciones cognitivas y postoperatorio en el paciente geriátrico. *Revista Mexicana de Anestesiología*. 2011;34(S1): S183-9.
16. Dokkedal U, Hansen TG, Rasmussen LS, Mengel-From J, Christensen K. Cognitive Functioning after Surgery in Middle-aged and Elderly Danish Twins. *Anesthesiology*. 2016;124(2):312-21.
17. Guay J. General anaesthesia does not contribute to long-term post-operative cognitive dysfunction in adults: A meta-analysis. *Indian Journal of Anaesthesia*. 2011;55(4):358.
18. Mesa Suárez P, Santotoribio JD, Ramos Ramos V, González García MÁ, Pérez Ramos S, Portilla Huertas D, et al. Daño cerebral postanestesia general. *Medicina Clínica*. 2016;146(9):384-8.
19. Kalimeris K, Kouni S, Kostopanagiotou G, Nomikos T, Fragopoulou E, Kakisis J, et al. Cognitive Function and Oxidative Stress After Carotid Endarterectomy: Comparison of Propofol to Sevoflurane Anesthesia. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2013;27(6):1246-52.
20. Ramos Ramos V, Mesa Suárez P, Santotoribio JD, González García MÁ, Muñoz Hoyos A. Efecto neuroprotector del sevoflurano en anestesia general. *Medicina Clínica*. 2017;148(4):158-60.

21. B Larson Eric. Evaluation of cognitive impairment and dementia. Up to Date [Internet]. 2017; [consultado Sep 2017]; Disponible en: <https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx>
22. Pérez García Miguel. *La evaluación neuropsicológica*. 16a ed. España: Formación continua a distancia; 2012.
23. Ardilla Alfredo, Ostrosky Feggy. *Guía para el diagnóstico neuropsicológico* [Internet]. México; 2012. [revisado Oct 2017; citado Nov 2017]. Disponible en: http://ineuro.cucba.udg.mx/libros/bv_guia_para_el_diagnostico_neuropsicologico.pdf
24. Ardila, A., Ostrosky-Solis, F., Rosselli, M. & Gomez, C. (2000). Age related cognitive decline during normal aging: The complex effect of education. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 15: 495-514.
25. Pawlowski, J, De Mattos Pimenta Parente, Ma, Ruschel Bandera, D. Fiabilidad del Instrumento de Evaluación Neuropsicológica Breve Neupsilin. *Avances en Psicología Latinoamericana* [Internet]. 2013 [revisado Oct 2017; citado Nov 2017]; 31(1):62-70. Recuperado de: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=79928610005>
26. Ostrosky-Solis FA Alfredo; Rosselli, Mónica. *NEUROPSI: Evaluación neuropsicológica breve en español*. México: Manual Moderno; 1997. Ostrosky-Solis FA Alfredo; Rosselli, Mónica. *NEUROPSI: Evaluación neuropsicológica breve en español*. México: Manual Moderno; 1997.