



Revista Colombiana de Anestesiología

Colombian Journal of Anesthesiology

www.revcolanest.com.co



Revisión

Uso de monitorización cerebral para el despertar intraoperatorio



Karina Castellon-Larios^{a,*}, Byron R. Rosero^a, María Claudia Niño-de Mejía^b y Sergio D. Bergese^c

^a MD, Departamento de Anestesiología, The Ohio State Wexner Medical Center, Columbus, OH, EE. UU.

^b MD, Departamento de Neuroanestesia, Hospital Universitario Fundación Santafé de Bogotá, Bogotá, Colombia

^c MD, Departamento de Neurocirugía, The Ohio State Wexner Medical Center, Columbus, OH, EE. UU.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 1 de abril de 2014

Aceptado el 27 de septiembre de 2015

On-line el 12 de diciembre de 2015

Palabras clave:

Monitores de conciencia

Despertar intraoperatorio

Anestesia

Recuerdo mental

Literatura de revisión como asunto

R E S U M E N

Introducción: El índice de monitorización biespectral (BIS) fue introducido en Norteamérica en 1994 y aprobado por la FDA en 1996 con el objetivo de medir el nivel de conciencia realizando un análisis algorítmico del electroencefalograma durante la anestesia general.

Esta novedad permitió que tanto el cirujano como el anestesiólogo tuvieran una percepción más objetiva de la profundidad anestésica. El algoritmo está basado en diferentes parámetros del electroencefalograma, incluyendo tiempo, frecuencia y onda espectral. Esto provee un número no dimensional, que varía desde 0 hasta 100, siendo los niveles óptimos entre 40 y 60.

Objetivos: Realizar un análisis de las ventajas y limitaciones del manejo anestésico con el monitor de análisis biespectral, específicamente en el manejo y prevención del despertar intraoperatorio.

Metodología: Se realizó una revisión no sistemática de la literatura disponible en PubMed entre los años 2001-2015, utilizando palabras clave como «BIS», «biespectral monitoring», monitorización cerebral, despertar intraoperatorio, «recall» e «intraoperative awareness».

Resultados: Se encontraron un total de 2.526 artículos, de los cuales solo se tomaron en cuenta aquellos que contenían información tanto de monitorización biespectral como de despertar intraoperatorio. Un total de 68 artículos fueron utilizados para esta revisión.

Conclusión: En la anestesia guiada por BIS se han documentado menores complicaciones postoperatorias inmediatas, como la incidencia de náuseas/vómitos, dolor y delirium, además de prevenir el despertar intraoperatorio y sus complicaciones.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia. Departamento de Anestesiología, The Ohio State University Wexner Medical Center, Doan Hall N411, 410 W. 10th Avenue, Columbus OH 43210.

Correo electrónico: karina.castellonlarios@osumc.edu (K. Castellon-Larios).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rca.2015.09.004>

0120-3347/© 2016 Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

The use of cerebral monitoring for intraoperative awareness

A B S T R A C T

Keywords:

Consciousness monitors
Intraoperative awareness
Anesthesia
Mental recall
Review literature as topic

Introduction: the bispectral index monitoring system (BIS) was introduced in the United States in 1994 and approved by the FDA in 1996 with the objective of measuring the level of consciousness through an algorithm analysis of the electroencephalogram during general anesthesia.

This novelty allowed both the surgeon and the anesthesiologist to have a more objective perception of anesthesia depth. The algorithm is based on different electroencephalogram parameters, including time, frequency, and spectral wave. This provides a non-dimensional number, which varies from zero to 100; with optimal levels being between 40 and 60.

Objectives: Perform an analysis of the advantages and limitations of the anesthetic management with the bispectral index monitoring, specifically for the management and prevention of intraoperative awareness.

Methodology: A non-systematic review was made from literature available in PubMed between the years 2001-2015, using keywords such as "BIS", "bispectral monitoring", "monitorización cerebral", "despertar intraoperatorio", "recall" and "intraoperative awareness".

Results: A total of 2526 articles were found, from which only the ones containing both bispectral monitoring and intraoperative awareness information were taken into consideration. A total of 68 articles were used for this review.

Conclusion: BIS guided anesthesia has documented less immediate postoperative complications such as incidence of postoperative nausea/vomit, pain and delirium. It also prevents intraoperative awareness and its complications.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La medición de la profundidad anestésica siempre ha sido una necesidad sustancial, incluso desde los inicios de la anestesia con éter, en 1847.

Actualmente el índice bispectral (BIS) es el equipo de monitorización de la profundidad anestésica utilizado con mayor frecuencia. Tiene como objetivo, basado en un algoritmo matemático, medir el nivel de conciencia por medio del electroencefalograma (EEG) del paciente durante la anestesia general, para así evaluar sus efectos directos a nivel cerebral¹.

Entre las ventajas de su uso está la titulación anestésica basada en la actividad cerebral, con la cual se disminuye la incidencia de despertar intraoperatorio (DI) y el consumo anestésico; lo que conlleva una rápida recuperación^{2,3}.

Los valores del BIS se relacionan con la actividad EEG; la onda beta (β) se relaciona con despertar y BIS entre 100 a 80, en el estado de sedación con anestesia general el rango está entre 60 a 40, la anestesia profunda se refleja con ondas delta (δ) y un rango de 40 a 20 en el monitor BIS, la supresión de descargas en un rango de 0 a 20 y una línea isoelectrica del encefalograma da un valor de 0 en el monitor⁴⁻⁷.

En el metaanálisis realizado por Punjasawadwong et al. se comparó el uso del BIS con el cuidado anestésico estándar, a fin de determinar si había una reducción en el consumo de anestésicos, tiempo de recuperación, incidencia de DI y costos hospitalarios. Se tomaron en cuenta 12 estudios, 4.056 pacientes, y se demostró que el uso del BIS disminuye el nivel de propofol en 1,3 mg/kg/h, la concentración alveolar mínima (CAM) en 0,17, el tiempo de extubación en 3,05 min, el

tiempo de recuperación en la unidad de cuidados postanestésicos en 6,83 min y el DI en un 65,4%⁸. Posteriormente, en la actualización de este estudio, se obtuvo como resultado una equivalencia en la reducción de DI, al comparar la profundidad anestésica guiada por la monitorización por BIS con la guiada por la concentración de gas anestésico al final del volumen corriente⁹.

Monk et al. investigaron la relación entre el manejo de la anestesia y la mortalidad a un año después de la cirugía no-cardiovascular, descubriendo un aumento del 24,4% en la mortalidad por cada hora en la cual los valores del BIS eran menores a 45 ($p=0,0121$)¹⁰. Así mismo, Leslie et al., en el estudio «B-Aware», demostraron que cuando los valores del BIS no disminuían a menos de 40 por más de 5 min existía un aumento en la supervivencia a los 30 días¹¹. La importancia de la monitorización de la profundidad anestésica con BIS no ha sido muy explorada. En estudios como «B-Unaware» y «BAG-RECALL», realizados en pacientes que fueron sometidos a cirugía cardiaca, se demostró una probable asociación entre valores bajos de BIS y la mortalidad a mediano plazo, pero esto no estaba asociado con un aumento de la dosis total de anestésicos^{12,13}.

Uno de los estudios retrospectivos más importantes en Estados Unidos fue desarrollado por Sessler et al., en el cual se investigó la relación entre la duración de la estancia hospitalaria y la mortalidad en 30 días en pacientes que presentaban una «triple baja», en valores de presión arterial media (<75 mm Hg), BIS (<45) y CAM ($<0,8$).

De 24.120 pacientes incluidos en el estudio un 6% presento «triple baja» durante la cirugía. Dichos pacientes tuvieron una hospitalización prolongada y aumentó 2 veces la mortalidad, concluyendo que la mortalidad a los 30 días aumentaba

cuando la duración de la «triple baja» era mayor de 30 min¹⁴. Aunque posteriormente los resultados de este estudio fueron cuestionados por Kertai et al.¹⁵, la «triple baja» continúa siendo motivo de discusión¹⁶⁻¹⁸.

En cirugías cardiovasculares la monitorización de la profundidad anestésica es un reto para el anestesiólogo. El uso del bypass cardiopulmonar (BCP) predispone al paciente a presentar DI por diferentes razones: durante el BCP la presión arterial es determinada por la bomba de circulación extracorpórea y el paciente carece de frecuencia cardiaca, por lo que la profundidad anestésica es difícil de correlacionar¹⁹.

La profundidad anestésica monitorizada con BIS durante la cirugía cardiaca no parece tener un impacto significativo en reducción de los tiempos de extubación, estancia en UCI y estancia hospitalaria^{20,21}. De igual manera, el uso de la anestesia total intravenosa (TIVA) produce cambios en la farmacocinética, aumentando el riesgo de complicaciones. El uso de monitores de la actividad cerebral se vuelve imprescindible en estas circunstancias²².

Otra de las ventajas al utilizar BIS es la posible reducción del delirio y deterioro cognitivo postoperatorio, tanto inmediato (una semana) como tardío (3 meses)²³⁻²⁵.

Objetivos

Realizar un análisis de las ventajas y limitaciones del manejo anestésico con el monitor de análisis biespectral, específicamente en el manejo y prevención del despertar intraoperatorio.

Metodología

Se realizó una revisión no sistemática de la literatura disponible en PubMed entre los años 2001-2015, utilizando palabras clave como «BIS», «bisppectral monitoring», monitorización cerebral, despertar intraoperatorio, «recall» e «intraoperative awareness».

Despertar intraoperatorio

Memoria es la capacidad de retener y revivir impresiones, o de reconocer experiencias previas. Se caracteriza por presentar 4 etapas: codificación, consolidación, almacenamiento y recuperación. En orden temporal los estímulos sensoriales son convertidos en memoria (codificación), seguido por la transferencia de memoria de corto plazo a una memoria de largo plazo, más estable antes de su ingreso en áreas neocorticales (consolidación), posteriormente la memoria está representada por una red de neuronas interconectadas a través de

la neocorteza, uniéndose para almacenar, y finalmente su recuperación^{26,27}.

Existen 2 tipos de memoria, las cuales han sido estudiadas ampliamente: la memoria explícita (también conocida como memoria controlada o declarativa), la cual requiere de estructuras en el lóbulo medio temporal, como el hipocampo y estructuras corticales, esenciales para la formación, reorganización, consolidación y almacenamiento²⁸⁻³⁰.

Por otro lado, la memoria implícita (también llamada automática o no-declarativa), que se refiere a los cambios de comportamiento o de la respuesta a estímulos sin conocimiento o recuerdo del contexto en el que se presentaron^{28,29}. Comprende múltiples áreas cerebrales: cerebelo, estriado y mesencéfalo. La amígdala modula el aprendizaje emocional en la corteza y el hipocampo, siendo necesaria para el almacenamiento y recuperación de recuerdos (fig. 1)^{26,31}.

Los anestésicos no afectan a la memoria implícita, pero se cree que influyen en la memoria explícita durante la anestesia general, usualmente ocasionado por un nivel anestésico inadecuado³². El mecanismo molecular por el cual los anestésicos afectan a la memoria y al aprendizaje aún es un tema de estudio, su efecto a nivel de los receptores γ -aminobutírico tipo A (GABA_A) parece inhibir y bloquear el proceso normal de la memoria^{26,33}.

El DI se define como la experiencia y el recuerdo específico de una percepción sensorial durante la cirugía³⁴. Los pacientes pueden recordar eventos intraoperatorios espontáneamente o posterior a preguntas específicas sobre el evento, y este recuerdo puede ocurrir inmediatamente después de la cirugía o días después de la cirugía³⁵. El primer caso documentado fue en 1950 por Winterbottom^{36,37}. La incidencia actual es motivo de debate, debido a diferencias metodológicas en los estudios realizados y a la amplia variedad de percepciones reportadas por pacientes^{38,39}. Sin embargo, la incidencia presentada en el 5.º Proyecto Nacional de Auditoría del Colegio Real de Anestesiólogos del Reino Unido (NAP5) es de 1:19.000⁴⁰.

En pacientes con alto riesgo de DI, así como en pacientes sometidos a TIVA, la incidencia puede ser tan alta como del 1%^{41,42}. La anestesia obstétrica es la subespecialidad con mayor incidencia de DI, algunos de los factores de riesgo atribuidos a esto son: uso de tiopental, la inducción rápida, la dificultad en el manejo de la vía aérea, la obesidad, los casos urgentes y los casos realizados por personal en entrenamiento, entre otros^{43,44}.

El DI representa el 2% de las demandas de la base de datos *Closed Claims* de la Sociedad Americana de Anestesia (ASA)⁴⁵. En una serie de entrevistas se demostró que más del 50% de los pacientes expresaron temor de «despertar durante la cirugía», el 65% de los que experimentaron esta complicación no se lo

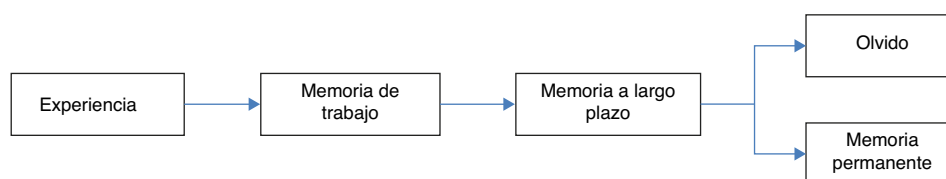


Figura 1 – Esquema de la memoria.

expresaron a su anestesiólogo o no tuvieron la oportunidad de hacerlo^{46,47}.

Pandit et al. estudiaron 153 casos de DI durante anestesia general. El 47% de los casos se presentaron durante la inducción anestésica, el 30% durante la cirugía y el 23% antes de la recuperación⁴⁸. Las percepciones sensoriales más comúnmente reportadas son auditivas (70%) y táctiles (72%), mientras que las reacciones emocionales se presentaron en un 65% de los casos ($p < 0,05$)⁴⁷. El DI puede dejar como consecuencia un trastorno de estrés postraumático hasta en un 71% de la población, presentándose entre 2 h o 30 días luego del evento^{49,50}.

Causas principales

Entre las causas más importantes de DI se encuentran:

1) Subdosificación anestésica a las necesidades del paciente^{34,51}. La incidencia de DI es del 0,10% en ausencia de relajantes neuromusculares, comparada con 0,18% en presencia de estos⁵². Esto se relaciona con una dosis anestésica inadecuada, ya que los pacientes pueden permanecer paralizados, pero conscientes, ya que la concentración anestésica necesaria para bloquear la respuesta motora es mucho mayor a la requerida para bloquear la memoria explícita^{30,53}. Sin embargo, su eliminación muchas veces no resulta factible, ya que la relajación muscular es importante para el proceso quirúrgico⁵⁴.

2) La resistencia del paciente a la anestesia, la edad, el uso de tabaco, la obesidad, el uso crónico de anfetaminas, el alcohol y los opioides pueden hacer que el paciente requiera un aumento de la dosis de anestésicos^{51,55}.

3) Problemas mecánicos que resulten en una entrega de anestésico inadecuada: bloqueo de la vía endovenosa, un cilindro de gas vacío o atrapamiento de aire en el ventilador⁵⁵.

4) Pacientes con baja reserva fisiológica y bajo requerimiento anestésico.

El uso de medicamentos como benzodiazepinas preoperatorias podría ayudar, al inhibir la formación de memoria anterógrada⁵⁶. Su uso aún debe ser estudiado²⁹.

Diagnóstico

Encuestas y entrevistas como el «protocolo de Brice modificado» (PBM) evalúan las características de los eventos que ocurren antes, durante y después de la anestesia y son útiles para el diagnóstico del DI⁵⁷. Diferentes estudios han encontrado una incidencia de DI de 79%, entre el 33-50% y 28% en la unidad de cuidado postanestésico, 7 y 14 días después del procedimiento respectivamente, resaltando la importancia de su evaluación, incluso semanas después del evento anestésico.

El diagnóstico de DI se puede subdividir en 6 categorías (tabla 1). Su clasificación es importante para prevenir secuelas a largo plazo, como el trastorno de estrés postraumático, que se manifiesta usualmente como alteraciones en el patrón de sueño, pesadillas recurrentes, *flashbacks* y ansiedad^{49,58,59}.

Tabla 1 – Clasificación del despertar intraoperatorio según Mashour

Clase	Significado
0	No despertar intraoperatorio
1	Percepciones auditivas aisladas
2	Percepciones táctiles (manipulación quirúrgica, tubo endotraqueal)
3	Dolor
4	Parálisis (sensación de incapacidad para moverse, hablar o respirar)
5	Parálisis y dolor
D	Distrés (ansiedad, sofocación, sensación de fatalidad o muerte inminente)

Fuente: autor.

Factores de riesgo

Existen diferentes características que pueden hacer a un determinado individuo más susceptible al DI: el sexo femenino, el uso de medicamentos anticonvulsivantes, $ASA \geq 4$, fracción de eyección $> 40\%$, historia previa de DI, difícil intubación, cirugía cardiovascular, tabaquismo y consumo de alcohol (tabla 2)^{13,34,35}. Avidan et al. seleccionaron pacientes con estos factores de riesgo, posteriormente aleatorizados a anestesia guiada por BIS o CAM. El DI fue evaluado con el PBM, a las 72 h y a los 30 días postextubación. Sus resultados demostraron que más pacientes del grupo BIS mostraron DI, pero estas diferencias no fueron clínicamente significativas ($p = 0,98$)¹³.

El estudio «B-aware» («estar consciente») también estudió pacientes con alto riesgo de presentar DI. El cuidado perioperatorio y el uso de anestésicos no fue modificado. Los pacientes podían ser monitorizados con BIS durante la cirugía, o según el protocolo estándar de cada hospital. Un cuestionario previamente estructurado se ejecutó a las 2-6 h, 24-36 h y 30 días posquirúrgicos⁶⁰. Una reducción del 82,2% (IC 95%: 17-98%) de DI se observó en los pacientes con anestesia guiada por BIS. De los 2 pacientes que tuvieron DI los rangos registrados en el monitor variaron entre 55-82, por lo que se concluyó que la vigilancia constante del monitor es vital⁶⁰.

En contraste con los resultados anteriores, el estudio B-Unaware no encontró ninguna diferencia en la incidencia de DI en 1.941 pacientes con alto riesgo de presentarlo¹².

Muchos otros estudios se han realizado proponiendo el mismo tipo de abordaje con el PBM, en los cuales no se ha demostrado diferencia entre el grupo de anestesia guiada por BIS y el manejado con el protocolo estándar⁶¹. A pesar de ello, lograron demostrar que el PBM, como herramienta para el diagnóstico de DI es superior a cualquier otra medida ($p < 0,0001$)⁶².

La incidencia de DI durante TIVA también ha sido estudiada^{56,63}. En diversos estudios la profundidad de la anestesia guiada por el valor de la CAM ha demostrado tener una baja incidencia de DI^{13,34}. Por el contrario, en TIVA la concentración plasmática a la cual el 50% de los pacientes no responde a la incisión quirúrgica en la piel (CP_{50}) no es práctica clínicamente, y no puede efectuarse en tiempo real^{9,64}. Esta es cuantificada por modelos farmacológicos, mediante bombas de infusión, aplicaciones para dispositivos móviles o

Tabla 2 – Factores de riesgo para despertar intraoperatorio

Error o fallo en la administración de la anestesia	Error humano (anestesiólogo) Error en el uso del equipos Error del equipo Intubación difícil Hipovolemia Tipo de cirugía Cardíaca Obstétrica Traumatológica
Uso de bloqueadores neuromusculares	Mala interpretación de los cambios producidos en el BIS Abolición de signos fisiológicos de DI (movimiento)
Aumento de los requerimientos anestésicos	Paciente femenino Paciente joven o pediátrico Obesidad Uso crónico de alcohol Abuso de opioides o benzodiacepinas Tabaquismo Uso de inductores del citocromo P450 3A Efavirenz Nevirapine Barbitúricos Carbamazepina Glucocorticoides Fenitoína Rifampicina Hierba de San Juan
Antecedente de despertar intraoperatorio TIVA	Secuelas Estrés postraumático Inadecuada monitorización de la actividad cerebral Inadecuada monitorización de la concentración plasmática de anestésico Error en la administración de los anestésicos Oclusión o infiltración del acceso venoso

Fuente: autor.

nomogramas. Al comparar BIS (grupo A) con el manejo estándar (grupo B) y realizar el PBM al primer y cuarto día postoperatorio 4 pacientes del grupo A presentaron DI (0,14%), mientras que 15 pacientes del grupo B presentaron DI (0,65%). La TIVA guiada por BIS presentó una disminución de la incidencia de DI en un 78%⁶⁵.

Prevención

Existen 3 aspectos básicos necesarios para prevenir el DI: a) observar al paciente: los signos clínicos como algún tipo de movimiento, sudoración, lagrimeo, etc.; b) la monitorización intraoperatoria convencional: los signos vitales y su relación con el sistema nervioso simpático traduciéndose en un aumento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca; y c) la monitorización de la función cerebral⁶⁶.

Existen también múltiples sugerencias para disminuir significativamente el DI:

1) Premedicar a los pacientes con fármacos que posean efecto sedativo y que ayuden a disminuir su incidencia (por ejemplo benzodiacepinas), en particular con anestesia

superficial o de poca duración. Estos medicamentos bloquean la memoria anterógrada y los procesos cognitivos de manera proporcional a la dosis y velocidad de administración. Una dosis oral de 0,2-0,3 mg/kg 1 h antes de la cirugía puede dar estos resultados^{29,40}.

2) Dar dosis anestésicas adecuadas en el momento de la inducción, inmediatamente después de la intubación endotraqueal, e incluso cuando se realiza la primera incisión quirúrgica.

3) Evitar o reducir el uso de bloqueadores neuromusculares, para lograr valorar de manera objetiva el área motora del paciente⁴⁰.

4) Durante el mantenimiento de la anestesia general con agentes volátiles se sugiere mantener una CAM mayor o igual a 0,7%³⁴.

5) En pacientes obstétricas, con traumatismo severo o de difícil intubación el uso de medicamentos amnésicos y opioides deberá ser considerado^{40,67}.

6) Debe realizarse un chequeo periódico de los equipos utilizados para la administración de anestesia, así como la permeabilidad de los accesos venosos^{40,68}.

7) Discutir con el paciente de la posibilidad de presentar DI, sobre todo si tiene más de un factor de riesgo, evitando problemas legales en el futuro^{40,68}.

8) Conocer la farmacocinética, farmacodinamia y el proceso de biodisponibilidad del anestésico con el que se está trabajando⁶⁸.

Conclusiones

La controversia que existe en los múltiples estudios que se han realizado deja aún mucho campo por ser estudiado en cuanto a este complejo tema de la monitorización intraoperatoria. Lo que es cierto es que se ha visto un claro avance en el campo de la medicina al introducir este método para guiar anestesia, el cual no solo ayuda al paciente como individuo, mejora sus resultados y minimiza sus complicaciones postoperatorias, sino también da un claro avance en la maximización de recursos en las redes hospitalarias, aminora gastos y disminuye tasas de morbilidad por intervenciones quirúrgicas.

Es de tomar en cuenta a la hora de hacer las evaluaciones pre anestésicas todos los factores de riesgo que presenta un individuo que lo hacen más susceptible al DI, o si ha experimentado dicho acontecimiento anteriormente para tomar medidas preventivas y efectivas con miras a evitar esta complicación.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Bard JW. The BIS monitor: A review and technology assessment. *AANA J.* 2001;69:477-83.
2. Shepherd J, Jones J, Frampton G, Bryant J, Baxter L, Cooper K. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of depth of anaesthesia monitoring (E-Entropy, Bispectral Index and Narcotrend): A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2013;17:1-264.
3. Li TN, Li Y. Depth of anaesthesia monitors and the latest algorithms. *Asian Pac J Trop Med.* 2014;7:429-37.
4. Ellerkmann RK, Soehle M, Kreuer S. Brain monitoring revisited: What is it all about? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2013;27:225-33.
5. Bottros MM, Palanca BJ, Mashour GA, Patel A, Butler C, Taylor A, et al. Estimation of the bispectral index by anaesthesiologists: An inverse turing test. *Anesthesiology.* 2011;114:1093-101.
6. Jung JY, Cho CB, Min BM. Bispectral index monitoring correlates with the level of consciousness in brain injured patients. *Korean J Anesthesiol.* 2013;64:246-50.
7. NICE. Depth of anaesthesia monitors. Bispectral Index (BIS), E-Entropy and Narcotrend-Compact M. 2012; NICE diagnostics guidance 6 (November 2012).
8. Punjasawadwong Y, Boonjeungmonkol N, Phongchiewboon A. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;CD003843.
9. Punjasawadwong Y, Phongchiewboon A, Bunchungmongkol N. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;6:CD003843.
10. Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg.* 2005;100:4-10.
11. Leslie K, Myles PS, Forbes A, Chan MT. The effect of bispectral index monitoring on long-term survival in the B-aware trial. *Anesth Analg.* 2010;110:816-22.
12. Kertai MD, Pal N, Palanca BJ, Lin N, Searleman SA, Zhang L, et al. Association of perioperative risk factors and cumulative duration of low bispectral index with intermediate-term mortality after cardiac surgery in the B-Unaware Trial. *Anesthesiology.* 2010;112:1116-27.
13. Avidan MS, Jacobsohn E, Glick D, Burnside BA, Zhang L, Villafranca A, et al. Prevention of intraoperative awareness in a high-risk surgical population. *N Engl J Med.* 2011;365:591-600.
14. Sessler DI, Sigl JC, Kelley SD, Chamoun NG, Manberg PJ, Saager L, et al. Hospital stay and mortality are increased in patients having a "triple low" of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anaesthesia. *Anesthesiology.* 2012;116:1195-203.
15. Kertai MD, White WD, Gan TJ. Cumulative duration of "triple low" state of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anaesthesia is not associated with increased mortality. *Anesthesiology.* 2014;121:18-28.
16. Stapelfeldt WH. Duration of hypotension (still) matters. *Anesthesiology.* 2015;122:470.
17. Kertai MD, White WD, Gan TJ. In reply. *Anesthesiology.* 2015;122:471.
18. Myles PS. Untangling the triple low: Causal inference in anaesthesia research. *Anesthesiology.* 2014;121:1-3.
19. Kertai MD, Whitlock EL, Avidan MS. Brain monitoring with electroencephalography and the electroencephalogram-derived bispectral index during cardiac surgery. *Anesth Analg.* 2012;114:533-46.
20. Vance JL, Shanks AM, Woodrum DT. Intraoperative bispectral index monitoring and time to extubation after cardiac surgery: Secondary analysis of a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol.* 2014;14:79.
21. Villafranca A, Thomson IA, Grocott HP, Avidan MS, Kahn S, Jacobsohn E. The impact of bispectral index versus end-tidal anaesthetic concentration-guided anaesthesia on time to tracheal extubation in fast-track cardiac surgery. *Anesth Analg.* 2013;116:541-8.
22. Miyake W, Oda Y, Ikeda Y, Tanaka K, Hagihira S, Iwaki H, et al. Effect of remifentanyl on cardiovascular and bispectral index responses following the induction of anaesthesia with midazolam and subsequent tracheal intubation. *J Anesth.* 2010;24:161-7.
23. Chan MT, Cheng BC, Lee TM, Gin T, Group CT. BIS-guided anaesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2013;25:33-42.
24. Soehle M, Dittmann A, Ellerkmann RK, Baumgarten G, Putensen C, Guenther U. Intraoperative burst suppression is associated with postoperative delirium following cardiac surgery: A prospective, observational study. *BMC Anesthesiol.* 2015;15:61.
25. Short TG, Leslie K, Chan MT, Campbell D, Frampton C, Myles P. Rationale and design of the balanced anaesthesia study: A prospective randomized clinical trial of two levels of anaesthetic depth on patient outcome after major surgery. *Anesth Analg.* 2015;121:357-65.
26. Wang DS, Orser BA. Inhibition of learning and memory by general anaesthetics. *Can J Anaesth.* 2011;58:167-77.
27. Colciago A, Casati L, Negri-Cesi P, Celotti F. Learning and memory: Steroids and epigenetics. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015;150:64-85.
28. Lequeux PY, Hecquet F, Bredas P. Does anaesthetic regimen influence implicit memory during general anaesthesia? *Anesth Analg.* 2014;119:1174-9.
29. Mashour GA, Avidan MS. Pharmacologic approaches to the prevention of intraoperative awareness. *Expert Rev Neurother.* 2011;11:611-3.
30. Nunes RR, Porto VC, Miranda VT, de Andrade NQ, Carneiro LM. Risk factor for intraoperative awareness. *Rev Bras Anesthesiol.* 2012;62:365-74.
31. Sebel PS, Bowdle TA, Ghoneim MM, Rampil IJ, Padilla RE, Gan TJ, et al. The incidence of awareness during anaesthesia: A multicenter United States study. *Anesth Analg.* 2004;99:833-9.
32. Flouda L, Pandazi A, Papageorgiou C, Perrea D, Krepi E, Kostopanagiotou G. Comparative effects of sevoflurane and propofol based general anaesthesia for elective surgery on memory. *Arch Med Sci.* 2013;9:105-11.
33. Zurek AA, Yu J, Wang DS, Haffey SC, Bridgewater EM, Penna A, et al. Sustained increase in alpha5GABAA receptor function impairs memory after anaesthesia. *J Clin Invest.* 2014;124:5437-41.
34. Avidan M, Mashour GA. Awareness with recall following general anaesthesia. *UpToDate.* 2014.
35. Rule E, Reddy S. Awareness under general anaesthesia. *Br J Hosp Med (Lond).* 2014;75:573-7.
36. Winterbottom EH. Insufficient anaesthesia. *Br Med J.* 1950;1:247.
37. Kotsovolis G, Kominos G. Awareness during anaesthesia: How sure can we be that the patient is sleeping indeed? *Hippokratia.* 2009;13:83-9.
38. Pandit JJ, Cook TM, Jonker WR, O'Sullivan E, National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists and the Association of Anaesthetists of Great Britain, Ireland. A national survey of anaesthetists (NAP5 baseline) to estimate an annual incidence of accidental awareness during general anaesthesia in the UK. *Br J Anaesth.* 2013;110:501-9.
39. Mashour GA, Wang LY, Turner CR, Vandervest JC, Shanks A, Tremper KK. A retrospective study of intraoperative

- awareness with methodological implications. *Anesth Analg*. 2009;108:521-6.
40. Pandit JJ, Andrade J, Bogod DG, Hitchman JM, Jonker WR, Lucas N, et al. 5th National Audit Project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia: Summary of main findings and risk factors. *Br J Anaesth*. 2014;113:549-59.
 41. Kent CD, Domino KB. Awareness: Practice, standards, and the law. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2007;21:369-83.
 42. Morimoto Y, Nogami Y, Harada K, Tsubokawa T, Masui K. Awareness during anesthesia: the results of a questionnaire survey in Japan. *J Anesth*. 2011;25:72-7.
 43. Cook TM, Pandit J, Bogod D, Lucas N, Plaat F. The obstetric RSI. *Br J Anaesth*. 2015;115:325.
 44. Nasser LS, Babatunde S. The obstetric rapid sequence induction: Time for a change? *Br J Anaesth*. 2015;115:324-5.
 45. Metzner J, Posner KL, Lam MS, Domino KB. Closed claims' analysis. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2011;25:263-76.
 46. Avidan MS, Mashour GA. Prevention of intraoperative awareness with explicit recall: making sense of the evidence. *Anesthesiology*. 2013;118:449-56.
 47. Samuelsson P, Brudin L, Sandin RH. Late psychological symptoms after awareness among consecutively included surgical patients. *Anesthesiology*. 2007;106:26-32.
 48. Pandit JJ, Cook TM, Jonker WR, O'Sullivan E, National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists and the Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. A national survey of anaesthetists (NAP5 Baseline) to estimate an annual incidence of accidental awareness during general anaesthesia in the UK. *Anaesthesia*. 2013;68:343-53.
 49. Aceto P, Perilli V, Lai C, Sacco T, Ancona P, Gasperin E, et al. Update on post-traumatic stress syndrome after anesthesia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17:1730-7.
 50. Largest ever study of awareness during general anaesthesia identifies risk factors and consequences for patients, including long-term psychological harm. *J Perioper Pract*. 2014;24:218.
 51. Chung HS. Awareness and recall during general anesthesia. *Korean J Anesthesiol*. 2014;66:339-45.
 52. Sandin RH, Enlund G, Samuelsson P, Lennmarken C. Awareness during anaesthesia: A prospective case study. *Lancet*. 2000;355:707-11.
 53. Vivien B, Di Maria S, Ouattara A, Langeron O, Coriat P, Riou B. Overestimation of bispectral index in sedated intensive care unit patients revealed by administration of muscle relaxant. *Anesthesiology*. 2003;99:9-17.
 54. Linstedt U, Haecker KG, Prengel AW. Light levels of anaesthesia after relaxation for tracheal intubation-comparison of succinylcholine and cis-atracurium. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56:762-9.
 55. Ghoneim MM, Block RI, Haffarnan M, Mathews MJ. Awareness during anesthesia: Risk factors, causes and sequelae: A review of reported cases in the literature. *Anesth Analg*. 2009;108:527-35.
 56. Errando CL, Sigl JC, Robles M, Calabuig E, Garcia J, Arocas F, et al. Awareness with recall during general anaesthesia: a prospective observational evaluation of 4,001 patients. *Br J Anaesth*. 2008;101:178-85.
 57. Enlund M. TIVA, awareness, and the Brice interview. *Anesth Analg*. 2006;102:967.
 58. Mashour GA, Esaki RK, Tremper KK, Glick DB, O'Connor M, Avidan MS. A novel classification instrument for intraoperative awareness events. *Anesth Analg*. 2010;110:813-5.
 59. Mashour GA, Wang LY, Esaki RK, Naughton NN. Operating room desensitization as a novel treatment for post-traumatic stress disorder after intraoperative awareness. *Anesthesiology*. 2008;109:927-9.
 60. Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MT. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: The B-Aware randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363:1757-63.
 61. Mashour GA, Shanks A, Tremper KK, Kheterpal S, Turner CR, Ramachandran SK, et al. Prevention of intraoperative awareness with explicit recall in an unselected surgical population: A randomized comparative effectiveness trial. *Anesthesiology*. 2012;117:717-25.
 62. Mashour GA, Kent C, Picton P, Ramachandran SK, Tremper KK, Turner CR, et al. Assessment of intraoperative awareness with explicit recall: A comparison of 2 methods. *Anesth Analg*. 2013;116:889-91.
 63. Xu L, Wu AS, Yue Y. The incidence of intra-operative awareness during general anesthesia in China: A multi-center observational study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009;53: 873-82.
 64. Irwin MG, Hui TW, Milne SE, Kenny GN. Propofol effective concentration 50 and its relationship to bispectral index. *Anaesthesia*. 2002;57:242-8.
 65. Zhang C, Xu L, Ma YQ, Sun YX, Li YH, Zhang L, et al. Bispectral index monitoring prevent awareness during total intravenous anesthesia: A prospective, randomized, double-blinded, multi-center controlled trial. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124:3664-9.
 66. Niño-de Mejía MC, Hennig JC, Cohen D. El despertar intraoperatorio en anestesia, una revisión. *Rev Mex Anest*. 2011;34:274-85.
 67. Cascella M. Anesthesia awareness. Can midazolam attenuate or prevent memory consolidation on intraoperative awakening during general anesthesia without increasing the risk of postoperative delirium? *Korean J Anesthesiol*. 2015;68:200-2.
 68. American Society of Anesthesiologists Task Force on Intraoperative A. Practice advisory for intraoperative awareness and brain function monitoring: A report by the American Society of Anesthesiologists task force on intraoperative awareness. *Anesthesiology*. 2006;104: 847-864.