



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

DELIRIUM Y BIS

BIS AND DELIRIUM

Autor/es

Miguel Solé Sabau

Director/es

Ana María Pascual Bellosta

Facultad de Medicina
Curso 2018/2019



ÍNDICE

1.	RESUMEN	2
2.	INTRODUCCIÓN.....	3
2.1	Epidemiología	3
2.2	Definición de Delirium	4
2.3	Importancia del Delirium	5
2.3.1	DELIRIUM Y COSTE SANITARIO.....	5
2.3.2	DELIRIUM Y DEMENCIA	5
2.3.3	DELIRIUM Y MORTALIDAD	6
2.4	Diagnóstico del Delirium.....	6
2.5	Factores de riesgo.....	9
2.5.1	FACTORES DE SUSCEPTIBILIDAD INDIVIDUAL	9
2.5.2	FACTORES PRECIPITANTES	10
2.6	Fisiopatología	10
2.6.1	HIPÓTESIS ANESTÉSICA	11
2.6.2	HIPÓTESIS NEUROINFLAMATORIA	11
2.6.3	OTROS MECANISMOS.....	12
2.7	Estrategias de Prevención	12
2.8	Manejo Terapéutico.....	14
2.8.1	TRATAMIENTO ETIOLÓGICO.....	14
2.8.2	MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS.....	15
2.8.3	MEDIDAS FARMACOLÓGICAS.....	15
2.9	Profilaxis farmacológica prequirúrgica	16
2.9.1	ANTIPICÓTICOS.....	16
2.9.2	ANTICOLINÉRGICOS.....	16
2.9.3	KETAMINA	16
2.9.4	DEXMEDETOMIDINA	17
2.9.5	PARACETAMOL.....	17
2.10	Delirium y Anestesia General	17
3.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	19
4.	MATERIAL Y MÉTODOS	19
5.	REVISIÓN SISTEMÁTICA.....	20
6.	RESULTADOS: Metaanálisis	26
7.	DISCUSIÓN	28
8.	CONCLUSIONES	31
9.	BIBLIOGRAFÍA	32

1. RESUMEN

El Delirium, también conocido como Síndrome Confusional Agudo, es una complicación postoperatoria frecuente y grave que se ha asociado a un incremento de la morbimortalidad a corto y a largo plazo, pérdida de autonomía, prolongación de la estancia hospitalaria, a un aumento del coste sanitario o a un incremento del riesgo de sufrir deterioro cognitivo o demencia, entre otras. Numerosas organizaciones de salud han reconocido la prevención del Delirium Postoperatorio como una prioridad de salud pública.

En los últimos años, varios estudios observacionales han relacionado los niveles de profundidad anestésica durante la cirugía, medidos mediante un monitor (BIS), con el desarrollo de esta complicación. Se ha planteado la hipótesis de que la administración de la anestesia guiada mediante BIS, manteniendo unos determinados niveles de hipnosis, pueda disminuir el riesgo de desarrollar Delirium Postoperatorio. En base a esa sugerencia, se han publicado numerosos ensayos clínicos con el fin de comprobar dicha hipótesis.

El objetivo de esta revisión es analizar la última evidencia científica actual disponible acerca de la efectividad de la anestesia guiada mediante BIS para la reducción del Delirium Postoperatorio y realizar un metaanálisis de los ensayos clínicos publicados con el objetivo de obtener conclusiones actualizadas basadas en la evidencia.

Palabras Clave: Delirium, BIS, anestesia, complicaciones, postoperatorio.

1.1 Abstract

Delirium, also known as Acute Confusional Syndrome, is a frequent and serious postoperative complication that has been associated with an increase in short and long-term morbidity and mortality, loss of autonomy, prolongation of hospital stay, an increase in health care costs or an increased risk of suffering cognitive deterioration or dementia, among others. Numerous health organizations have recognized the prevention of postoperative Delirium as a public health priority.

In recent years, several observational studies have linked anaesthetic depth levels during surgery, measured with a monitor (BIS), with the development of this complication. It has been hypothesized that the administration of anaesthesia guided by BIS, maintaining certain levels of hypnosis, may reduce the risk of developing postoperative Delirium. Based on this suggestion, numerous clinical trials have been published in order to verify this hypothesis.

The objective of this review is to analyse the current scientific evidence available about the effectiveness of anaesthesia guided by BIS for the reduction of postoperative Delirium and perform a meta-analysis of clinical trials in order to obtain conclusions based on the evidence.

Keywords: Delirium, BIS, anaesthesia, complications, postoperative.

2. INTRODUCCIÓN

El Delirium, también conocido como Síndrome Confusional Agudo, es una de las complicaciones más frecuentes en el periodo postoperatorio. Este síndrome afecta especialmente a la población anciana ya que en este grupo etario existen una serie de factores de vulnerabilidad que predisponen a desarrollar esta complicación, como la mayor incidencia de deterioro cognitivo leve o demencia, mayor número de comorbilidades o la polifarmacia. ⁽¹⁾

El Delirium Postoperatorio surge cuando, sobre un paciente con algún factor de riesgo de vulnerabilidad, aparece un factor precipitante. La probabilidad de desarrollar este síndrome tras la exposición a un factor estresante es mayor cuanto más vulnerable sea el paciente.

Este cuadro se asocia a un aumento de la morbimortalidad, pérdida de la autonomía funcional, incremento del riesgo de sufrir demencia e incremento del tiempo de estancia hospitalaria y del coste sanitario. A pesar de todo ello, sigue siendo una entidad infradiagnosticada. Un estudio publicado en la revista "The Lancet" en 2014, estimó que únicamente entre el 12 y 35% de los Delirium que ocurrían en el entorno hospitalario eran diagnosticados adecuadamente. ⁽²⁾

A pesar de que se han descrito múltiples factores precipitantes, la realización de una intervención quirúrgica es uno de los más importantes. El entorno quirúrgico es uno de los escenarios donde más frecuentemente se desarrolla esta complicación. Cada año se realizan en el mundo más de 230 millones de cirugías, de las cuales más de 80 millones son llevadas a cabo en Europa. En la actualidad, existe un creciente aumento de la actividad quirúrgica en pacientes de edad avanzada, cuya mayor fragilidad tanto física como cognitiva los hace más vulnerables. Por ello, en los últimos años se ha incrementado de la incidencia de este síndrome.

2.1 EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia global del Delirium es difícil de establecer. Esto se debe a las diferentes cifras obtenidas según el entorno estudiado. En un metaanálisis de 26 estudios, se describió una incidencia de entre 5 y 50% de Delirium Postoperatorio en pacientes sometidos a artroplastia de cadera, y de entre un 3 y 30% en pacientes intervenidos de cirugía electiva, sin tener en cuenta su edad. ⁽¹⁾ Otra revisión encontró una incidencia de Delirium en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas no cardiológicas de un 13 a 50%. En el contexto de cirugía cardíaca la incidencia era de un 11 a 46%.

En pacientes hospitalizados no quirúrgicos, se describió una incidencia de un 11 a un 14%. Las cifras ascendían a un 20-30% si se estudiaba la unidad de geriatría. En la unidad de cuidados intensivos, la incidencia de esta complicación fue de un 20 a 82 %, según el estado de los pacientes. ⁽²⁾

No obstante, la incidencia real está probablemente infraestimada. La mayoría de los estudios que han estudiado la incidencia del Delirium excluían pacientes ya diagnosticados de deterioro cognitivo o demencia, por lo que las cifras mencionadas reflejan únicamente los casos ocurridos durante el ingreso, sin incluir los pacientes que ya presentaban Delirium en el momento que iban a ser ingresados.

Si sumamos los casos prevalentes a los incidentes, obtenemos unas cifras globales de Delirium de un 29-64% en total. ⁽²⁾ A pesar de que la prevalencia del Delirium en la comunidad es muy baja (1-2%), en el momento del ingreso asciende las cifras se sitúan entre un 18 y 35%.

De todos estos aspectos se deduce la importancia de estudiar en profundidad esta complicación con el objetivo de poder llevar a cabo una serie de estrategias de prevención, diagnóstico precoz y manejo adecuado del cuadro.

2.2 DEFINICIÓN DE DELIRIUM

Según la definición del “Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales”, en su quinta edición (DSM-V), podemos definir el Delirium como un síndrome neurocognitivo que se caracteriza por una alteración en el nivel de consciencia y atención, produciendo un cambio en la función cognitiva basal del paciente que no puede ser explicado por otra causa. Éste cuadro aparece de manera aguda o subaguda y con un curso característicamente fluctuante. ⁽³⁾

De manera práctica, los síntomas más característicos del Delirium se pueden englobar en cinco grandes grupos:

- **Déficits cognitivos:** alteraciones en la memoria, pensamiento abstracto o comprensión, desorientación, distorsiones perceptivas, etc.
- **Déficits atencionales:** alteración en la conciencia y disminución de la capacidad de concentración.
- **Alteraciones de los ritmos circadianos:** alteración del ciclo sueño-vigilia y sueño fragmentado.
- **Alteraciones emocionales:** ansiedad, irritabilidad, agresividad o miedo.
- **Manifestaciones psicomotoras:** estados de agitación o catatonía.

En todo Delirium existe una alteración de la consciencia y una alteración de la atención. Sin embargo, el tipo de manifestaciones psicomotoras que presente el paciente permitirán clasificar el Delirium en distintos subtipos: hipoactivo, hiperactivo y mixto.

En el **Delirium hiperactivo** el paciente presenta hiperactivación psicomotora, hipervigilancia y agitación, mientras que en el **Delirium hipoactivo** el paciente se encuentra somnoliento, enlentecido, apático, y con una gran disminución del nivel de alerta.

El Delirium hiperactivo es un cuadro llamativo, por lo que habitualmente resulta sencillo de reconocer y diagnosticar. Sin embargo, el Delirium hipoactivo pasa a menudo desapercibido. Este subtipo es además el más frecuente globalmente, y todavía es más común si se analiza únicamente la edad geriátrica (65%). La dificultad que entraña su diagnóstico produce un retraso en su diagnóstico y manejo terapéutico, por lo que presenta peor pronóstico. ⁽⁴⁾

Es importante distinguir el **Delirium Postoperatorio** de otra complicación neuropsiquiátrica también relacionada con el acto quirúrgico, la **Disfunción Cognitiva Postoperatoria**. Ésta se define como una disminución del estado cognitivo del paciente respecto a su estado basal. Sin embargo, a diferencia del Delirium, ocurre a partir de los 30 días tras un procedimiento quirúrgico.

2.3 IMPORTANCIA DEL DELIRIUM

Actualmente se considera el Delirium como un indicador de Calidad del servicio hospitalario. A pesar de que el Delirium se trate de un cuadro transitorio y reversible, su aparición se ha asociado a numerosas complicaciones, entre las que destacan un incremento de la morbimortalidad a corto y largo plazo, un riesgo elevado de sufrir deterioro cognitivo futuro o demencia, prolongación del tiempo de estancia hospitalaria o pérdida de autonomía del paciente. Numerosos estudios han analizado el impacto que supone la aparición de esta complicación, tanto a nivel individual en términos de salud como a nivel económico.⁽⁵⁾

- **DELIRIUM Y COSTE SANITARIO**

Un estudio estadounidense analizó a un grupo de 841 pacientes hospitalizados por diversas causas. De todos ellos, 109 desarrollaron Delirium. En el grupo que desarrolló Delirium se observó un incremento del coste sanitario durante la estancia hospitalaria de más de dos veces y media respecto al grupo control. Si extrapolamos los datos a nivel nacional, el Delirium supondría un coste anual en América de 164 mil millones de dólares estadounidenses.⁽⁶⁾ En Europa, el coste del Delirium combinando 18 países, ascendería a 182 mil millones de euros anuales.⁽⁷⁾⁽⁸⁾

Un estudio canadiense, publicado en 2015, mostró que, en una serie de pacientes con fractura de cadera, los pacientes que desarrollaron Delirium Postoperatorio prolongaron su estancia una semana más respecto a los que no lo desarrollaron. Así mismo, se incrementaron los costes del ingreso en más de 8.000 dólares respecto al grupo control.⁽⁹⁾

- **DELIRIUM Y DEMENCIA**

Durante mucho tiempo, se ha considerado el Delirium Postoperatorio como una complicación asociada a un factor desencadenante pero que era totalmente reversible, sin producir cambios significativos a largo plazo.

Sin embargo, actualmente se considera que los pacientes que han sufrido dicha complicación tienen un riesgo elevado de sufrir deterioro cognitivo a largo plazo y de desarrollar demencia en un futuro.

La demencia y el Delirium están relacionados de manera bidireccional. Así como el Delirium es un factor predisponente para sufrir deterioro cognitivo posterior y demencia, la demencia también es un factor de riesgo importante de sufrir Delirium Postoperatorio. Además, la aparición de un Delirium en un paciente que ya padecía demencia produce un empeoramiento del curso clínico y del pronóstico de estos pacientes.

En 2010 se publicó en la revista JAMA un metaanálisis que incluyó a 3000 pacientes que sufrieron dicho cuadro clínico, a los cuales se les siguió al alta durante más de 20 meses. El antecedente de un Delirium fue un factor de riesgo independiente que se asoció a un riesgo elevado de mortalidad, a institucionalización y a un aumento de la incidencia de demencia en un futuro (Odds Ratio de 12.5).⁽¹⁰⁾

Un estudio de 2014 siguió a un grupo de pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados

Intensivos. Se determinó que el grupo que sufrió Delirium durante el ingreso, tenía un **63% de riesgo de sufrir demencia** en los años siguientes, frente al 8% de los pacientes que no sufrió Delirium. ⁽¹¹⁾

En un estudio prospectivo de 2018, se observó que de los pacientes que habían sufrido Delirium perioperatorio tras una cirugía traumatológica por fractura de cadera, el 31% habían desarrollado demencia a los 3 años. ⁽¹²⁾

- **DELIRIUM Y MORTALIDAD**

Resulta difícil estudiar el Delirium Postoperatorio de manera aislada como factor de riesgo independiente de mortalidad. Esto se debe a la existencia de diversos factores de confusión: muchos de los factores de riesgo asociados al desarrollo del Delirium son así mismo factores de riesgo independientes de mortalidad: edad avanzada, gran carga de comorbilidad, existencia de disfunción cognitiva preexistente o el tipo de procedimiento quirúrgico.

Existen numerosos estudios realizados en diferentes entornos quirúrgicos que concluyen que la aparición de un Delirium Postoperatorio aumenta de manera significativa la mortalidad a corto y largo plazo de los pacientes.

En 2017 se publicó un metaanálisis que trató de determinar la magnitud de esta asociación de manera independiente, Se revisaron 34 estudios con un total de 7738 pacientes. Los criterios de inclusión fueron pacientes mayores de 18 años intervenidos de cirugía general no cardiológica. De todos ellos, el 21,5% de los pacientes desarrolló Delirium Postoperatorio. Además, se comprobó que existían diferencias significativas de mortalidad entre el grupo que desarrolló Delirium (21,8%) y el que no sufrió dicha complicación (8,7%). ⁽¹³⁾

2.4 DIAGNÓSTICO DEL DELIRIUM

El Delirium supone una complicación que conlleva un gran impacto tanto a nivel individual como poblacional. Por ello, resulta necesaria la elaboración de numerosos protocolos y estrategias de prevención y manejo que hayan demostrado eficacia y resulten sencillas de aplicar en el contexto asistencial. Para que esto sea posible, es imprescindible realizar en primer lugar un adecuado diagnóstico.

A pesar de que numerosos grupos de investigación se encuentran trabajando en proyectos enfocados en describir biomarcadores asociados a este trastorno, todavía no se ha descrito ningún marcador lo suficientemente preciso para poder realizar un diagnóstico precoz y seguro de este trastorno. ⁽²⁾

El diagnóstico del Delirium es exclusivamente clínico. Se basa en la aparición en un paciente, normalmente con factores de riesgo, de una serie de alteraciones cognitivas o perceptivas, entre las cuales debe existir siempre alteración de la consciencia y de la atención. Estas alteraciones no deben estar asociadas a un síndrome demencial ya presente en el paciente. El cuadro clínico debe aparecer en un periodo corto de tiempo, generalmente horas o días, y cursar característicamente de manera fluctuante. Sin embargo, en numerosas ocasiones el trastorno cursa de manera silente, especialmente en el caso del Delirium Hipoactivo, por lo que puede resultar complicado de diagnosticar. ⁽³⁾

Debido a la complejidad diagnóstica existente, en los últimos años se han desarrollado numerosas herramientas clínicas con el fin de servir de soporte al personal sanitario en el diagnóstico del cuadro.

Existen numerosas herramientas validadas para el diagnóstico de Delirium. Entre las pruebas disponibles más utilizadas, se encuentran el “Confusion Assessment Method” (CAM), el el “Nursing Delirium Screening Scale” (NuDESC) o el “Delirium Symptom Interview” (DSI). Estas escalas han sido estandarizadas y validadas. Además, están diseñadas para que puedan ser aplicadas de manera rápida en pocos minutos. Sin embargo, como desventaja, tienen una baja sensibilidad cuando el personal hospitalario no ha recibido una formación específica en su aplicación.

Un estudio multicéntrico midió el acuerdo entre expertos al evaluar de forma independiente a 167 pacientes grabados en vídeo durante el periodo Postoperatorio. Tras la visualización de las distintas grabaciones, los expertos diagnosticaron o no de Delirium basándose en la utilización de la Escala del Delirium Revisada- 98 (DRS-R-98). Este estudio mostró un desacuerdo considerable entre expertos (Kappa 0,61), lo que reflejó la dificultad que existe en el diagnóstico de esta entidad. ⁽¹⁴⁾

Además, el Delirium es un trastorno infradiagnosticado. Un estudio comprobó como existía una baja sensibilidad ^(47%) en el screening diario del Delirium efectuado por el servicio de enfermería en Unidades de Cuidados Intensivos. ⁽¹⁵⁾

El CAM ha sido validado como uno de los instrumentos más fiables y útiles para la detección de Delirium. Además, ha sido adaptado a los criterios diagnósticos del DSM. ⁽¹⁶⁾ A diferencia de otras escalas, el cuestionario CAM ha demostrado su utilidad tanto para la detección del Delirium Hiperactivo como para el subtipo Hipoactivo, a menudo infradiagnosticado. ⁽¹⁷⁾ Existen algunas variantes de esta escala que se adaptan a la unidad donde se encuentre ingresado el paciente. En el caso de la Unidad de Cuidados Intensivos, la variante existente es el “Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit” (CAM-ICU).

La potencia de esta herramienta diagnóstica se ve incrementada sustancialmente si se lleva a cabo una formación específica del personal sanitario que se va a encargar de aplicarlos. Un reciente estudio publicado en 2018 en la BMJ midió el acuerdo entre observadores expertos en la detección de Delirium Postoperatorio tras haber recibido una formación en el uso de esta herramienta, encontrando un **alto porcentaje de concordancia** (Kappa=0,88) y una **elevada sensibilidad y especificidad (72% y 99%)**. ⁽¹⁸⁾

La escala CAM se basa en una entrevista estructurada con el paciente, en la cual se evalúan la capacidad de atención, orientación temporo-espacial y memoria. También se valora la capacidad del paciente de reconocer síntomas asociados al Delirium. ⁽¹⁹⁾ Tras la entrevista, se comprueba la presencia de 12 características sugerentes del Delirium. La presencia de los cuatro primeros síntomas es diagnóstica de Delirium:

- **Presencia de un cambio agudo respecto a su nivel cognitivo basal o fluctuación.**
- **Alteración de la capacidad de atención.**
- **Pensamiento desorganizado.**
- **Alteración del nivel de la conciencia.**

- Deterioro de la memoria.
- Desorientación.
- Trastornos de la percepción.
- Ideación delirante.
- Agitación psicomotriz.
- Retraso psicomotor.
- Alteración del ciclo sueño vigilia.
- Comportamiento inadecuado.

En muchas ocasiones, el Delirium viene precedido de una fase prodrómica, caracterizada por alteraciones en el descanso nocturno, inquietud, irritabilidad o nerviosismo. Por ello, es importante el reconocimiento de estos síntomas con el objetivo de realizar un diagnóstico precoz del cuadro clínico.

Uno de los aspectos más importantes es que para poder aplicar correctamente las escalas es fundamental conocer el **estado previo** del paciente. El diagnóstico de Delirium implica un cambio en el estado cognitivo basal del paciente no explicable por otras causas. En el caso de no conocer la situación basal de un paciente que muestra un estado de agitación o confusión, se debe asumir que el paciente presenta un Delirium y actuar en consecuencia.

Existen varias herramientas que permiten realizar una evaluación cognitiva en el paciente hospitalizado, lo que permite conocer su estado basal previo al diagnóstico de Delirium. Este debe ser realizado en el momento del ingreso en pacientes con factores de riesgo de presentar un Delirium. Algunas de las más utilizadas son:

- “Mini Mental State Examination” (MMSE)
- “Montreal Cognitive assessment” (MOCA)
- “Confusion Assessment Method” (CAM).

- **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

En el diagnóstico diferencial es preciso incluir otras causas de deterioro adquirido de las funciones superiores, tal como enfermedades psiquiátricas agudas que cursen con agitación o estupor, enfermedades neurológicas o cuadros demenciales preexistentes. Sin embargo, en ocasiones, la dificultad radica en el solapamiento de varios cuadros en un mismo paciente. Uno de los casos más frecuentes es la aparición, en un paciente diagnosticado previamente de demencia, de un cuadro de Delirium. (2)

Resulta complicado discernir si las manifestaciones clínicas de un paciente obedecen a un Delirium hipoactivo o a una demencia preexistente. En estos casos, la anamnesis a familiares y la valoración de informes previos pueden resultar de gran utilidad para realizar un diagnóstico correcto. En caso de no disponer de dicha información, se recomienda que se diagnostique al paciente de Delirium y se aplique el protocolo de manejo de este. (20)

El Delirium es un cuadro orgánico, por lo que existe siempre una causa subyacente que ha producido su precipitación. En muchas ocasiones resulta precipitado por una complicación postquirúrgica, como una infección, un sangrado o una retención aguda de orina. Por ello, es necesario realizar pruebas complementarias para descartar un posible Delirium secundario a una complicación potencialmente tratable.

Las pruebas recomendadas son la realización una analítica sanguínea con bioquímica sérica, hemograma, enzimas hepáticas y albúmina sérica, un sedimento urinario y en caso de sospecha de infarto agudo de miocardio, un electrocardiograma. ⁽²¹⁾

Otras pruebas más específicas, como la punción lumbar o las pruebas de imagen cerebral, deben solicitarse únicamente cuando existe una alta sospecha de complicaciones neurológicas.

⁽²¹⁾

2.5 FACTORES DE RIESGO

- **FACTORES DE SUSCEPTIBILIDAD INDIVIDUAL**

La etiología del Delirium es **multifactorial**. El Delirium es la consecuencia final de una compleja interacción de factores de susceptibilidad individual y factores precipitantes.

El Delirium Postoperatorio se presenta con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada y con múltiples comorbilidades, especialmente si el paciente presenta cierto grado de deterioro cognitivo previo o demencia. Otros factores descritos son: déficit sensorial, antecedentes de Delirium, deterioro funcional, consumo en exceso de alcohol, depresión, antecedentes de ictus o accidente isquémico transitorio. ⁽²⁾

Uno de los factores que presentan una mayor fuerza de asociación con el desarrollo de Delirium Postoperatorio es la **presencia de demencia ya conocida**. En un estudio en pacientes adultos en los que se les iba a realizar una cirugía ortopédica, la incidencia de Delirium Postoperatorio aumentó de manera global de un 32% en los adultos sin demencia previa hasta un 100% en el grupo con demencia previa. ⁽²²⁾

La relación entre la presencia de deterioro cognitivo y el desarrollo de Delirium no solo se ha puesto en evidencia en el caso de la demencia. La presencia previa de un **deterioro cognitivo leve**, sin que este condicione una dificultad severa para la realización de las actividades de la vida diaria, también se ha asociado fuertemente a la aparición de Delirium Postoperatorio.

Un estudio mostró que en pacientes adultos que iban a ser sometidos a una cirugía ortopédica, un déficit en la capacidad de atención de más de una desviación estándar respecto al grupo control incrementaba el riesgo de sufrir Delirium Postoperatorio de 4 a 5 veces. ⁽²³⁾

Otro factor de riesgo fundamental es la **edad avanzada** del paciente. El envejecimiento produce una disminución fisiológica de la reserva cerebral y de las capacidades cognitivas, lo que acarrea un aumento de la fragilidad y susceptibilidad a factores estresantes, además, disminuye el flujo sanguíneo cerebral, la densidad cerebral, se produce una pérdida neuronal y una alteración de los sistemas de traducción intracelulares. También existen una serie de cambios en los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de fármacos, lo que puede producir una alteración de las concentraciones séricas del fármaco produciendo con más facilidad intoxicaciones y efectos secundarios. ⁽⁴⁾

Se ha comprobado, que la incidencia del Delirium respecto a la población general comienza a incrementarse en mayor medida a partir de los 65 años. Con 75 años, un paciente tiene 4 veces más riesgo de sufrir Delirium que el resto de la población (incluyendo los pacientes entre 65 y

75 años).⁽²⁾ La edad avanzada predispone al desarrollo de la forma hipoactiva del Delirium, la cual se asocia a un peor pronóstico.⁽²⁴⁾

Por último, las **comorbilidades** del paciente se consideran otro de los factores fundamentales de vulnerabilidad para presentar la complicación. El riesgo del paciente se incrementa si el paciente presenta patologías como diabetes, anemia, enfermedad cerebrovascular, cardiopatía isquémica o enfermedad de Párkinson. Existen una serie de escalas que permiten evaluar la carga de enfermedad que presenta un paciente en el momento de la cirugía. Las escalas más utilizadas para medir la carga de comorbilidad son la “escala ASA”, el “Charlson Comorbidity Index” (CCI) y el “Clínical Impairment Assessment Score” (CIAS).⁽²⁵⁾

- **FACTORES PRECIPITANTES**

En un paciente con factores de vulnerabilidad, la presencia algún factor precipitante puede desencadenar el cuadro de Delirium. La lista de factores precipitantes es inabarcable, cualquier situación que produzca un estrés orgánico es susceptible de desencadenar el cuadro.

En relación con el procedimiento quirúrgico, existen una serie de factores relacionados con la aparición de Delirium Postoperatorio.⁽²¹⁾

- **En relación con el acto quirúrgico:** se ha visto asociado a la duración de la cirugía, presencia de hipotensión, disminución del gasto cardiaco o la presencia de shock, temperatura intraoperatoria, uso de benzodiacepinas, transfusión sanguínea, entre otros.
- **En relación con la anestesia:** se ha relacionado con el tipo de anestesia, profundidad anestésica y duración.
- **Factores Postoperatorios:** Hipoxemia, shock cardiogénico, hematocrito bajo, albúmina baja, infección, fallo hepático o riñón, intubaciones prolongadas o uso de benzodiacepinas

Tanto la presencia de dolor Postoperatorio como el exceso de uso de analgesia se han asociado a la aparición de Delirium Postoperatorio. Otros factores precipitantes son la presencia de hipotermia en la sala de recuperación o la disminución de la glucemia relacionada con el ayuno prequirúrgico.⁽²⁵⁾ La cirugía de emergencia también incrementa el riesgo de Delirium Postoperatorio respecto a la cirugía electiva.⁽²⁶⁾

En cuanto al tipo de intervención, existen una serie de procedimientos quirúrgicos en los que existe un riesgo superior para el desarrollo de esta complicación.⁽²¹⁾

- Fractura de cadera (35 a 65%)
- Cirugía de aneurisma de aorta abdominal infrarrenal (33 a 54%)
- Cirugía cardiaca de revascularización mediante bypass coronario (37-52%)
- Cirugía vascular periférica: (30-48%)
- Cirugía abdominal (5 a 51%)

2.6 FISIOPATOLOGÍA

El Delirium es un estado confusional agudo que implica una disfunción orgánica cerebral difusa que produce alteraciones en la atención y el nivel de consciencia.

Independientemente de cuál sea el factor precipitante, en la patogenia del Delirium existe una alteración en la síntesis, funcionamiento, disponibilidad y regulación de la actividad cerebral, que aparece de manera brusca sobre un sujeto predispuesto, y produce unos cambios neurocognitivos que desencadenan este síndrome.

Se han descrito numerosos cambios en el funcionamiento de los neurotransmisores y sus receptores en el tejido cerebral. Las alteraciones más frecuentemente descritas implican un exceso de dopamina, noradrenalina o glutamato, junto con un descenso de la acetilcolina. ⁽²⁷⁾

- **HIPÓTESIS ANESTÉSICA**

Diversos estudios sugieren que varios agentes anestésicos volátiles tienen capacidad para producir un debilitamiento de las uniones endoteliales (tight-junctions) de la barrera hematoencefálica. Esto puede producir un aumento de su permeabilidad a los mediadores inflamatorios y citocinas presentes en el plasma. ⁽²⁹⁾

El paso de plasma y mediadores de la inflamación a través de la barrera hematoencefálica precipitaría la aparición de una serie de autoanticuerpos reactivos contra el tejido neuronal, además de un aumento de la concentración de péptido amiloide soluble en el tejido cerebral (A β 42). Este péptido, al ser internalizado en las neuronas mediante endocitosis, podría producir degeneración y muerte neuronal, de una manera similar a lo que ocurre en la enfermedad de Alzheimer. ⁽²⁸⁾

Sin embargo, en la última década numerosos estudios han mostrado que tanto el incremento de los niveles de péptido amiloide, de proteína Tau, así como el aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, se producen exclusivamente cuando la anestesia general se asocia a un acto quirúrgico. Así pues, la exposición anestésica aislada no produciría dichas alteraciones. ^{(28) (31) (32)}

- **HIPÓTESIS NEUROINFLAMATORIA**

Esta hipótesis sugiere que el principal causante del Delirium Postoperatorio es el acto quirúrgico, independientemente del uso de agentes anestésicos. La agresión quirúrgica produciría una respuesta inflamatoria mediante la activación de la inmunidad innata, la cual desencadenaría una liberación de mediadores de la inflamación (IL-1, TNF-alfa, IL-6, IFN alfa/beta, PGE2). Esta cascada inflamatoria provocaría una afectación tanto en el sistema nervioso periférico como en el sistema nervioso central. ⁽⁴⁾

Se ha comprobado que una respuesta inflamatoria a nivel periférico, ya sea una infección sistémica, un acto quirúrgico o un traumatismo, pueden producir un aumento de citoquinas proinflamatorias como TNF-alfa, IL-1B, IL-8 o IL-6 en distintas zonas del córtex cerebral o en el hipocampo. Además, diversos estudios han demostrado que estos mediadores también se asocian a un incremento de proteína precursora de amiloide, a una hiperfosforilación de la proteína tau y a la pérdida de algunas funciones cognitivas. Todas estas alteraciones se han asociado de manera directa con el desarrollo de un Delirium Postoperatorio. ⁽³³⁾

Varios estudios indican que, durante los estados inflamatorios, se produce una adherencia de los leucocitos a las células endoteliales de la barrera hematoencefálica, produciendo una

disrupción de las adhesiones celulares y un incremento de la permeabilidad endotelial, produciendo edema intersticial. Esta situación podría producir una disminución de la perfusión y difusión de oxígeno, además de una infiltración de leucocitos y citocinas proinflamatorias en el interior del sistema nervioso central, produciendo isquemia y apoptosis neuronal. ⁽⁴⁾

Existe una relación compleja entre el sistema nervioso periférico y el sistema nervioso central: a nivel periférico, las citocinas otros mediadores inflamatorios activan diversas vías nerviosas, entre las que se encuentran las descritas en la porción aferente del nervio vago. Esta activación estimularía el núcleo del tracto solitario desde donde se activarían diversas vías dirigidas hacia el núcleo parabraquial, la médula ventrolateral, y los núcleos hipotalámicos paraventriculares y supraópticos. Finalmente, este estímulo conllevaría una serie de alteraciones en el funcionamiento cognitivo que podrían predisponer al desarrollo de un Delirium Postoperatorio. ⁽²⁸⁾

Esta teoría sostiene que los episodios de neuroinflamación de origen sistémico inducen una disfunción neuronal aguda, la cual se manifiesta en forma de Delirium Postoperatorio. Cuando esta neuroinflamación ocurre de manera repetida, las alteraciones, inicialmente reversibles, se vuelven irreversibles, conduciendo a una disfunción permanente. Esta se podría manifestar como Deterioro Cognitivo Postoperatorio a largo plazo o Demencia. ⁽²⁾

Este modelo explica por qué no se han demostrado diferencias significativas en cuanto a la incidencia del Delirium Postoperatorio para una misma intervención entre los pacientes que recibieron una anestesia general con gases inhalados y los pacientes intervenidos mediante anestesia locorregional asociada a sedación profunda con Propofol. ⁽³⁴⁾

- **OTROS MECANISMOS**

Se ha comprobado que en una cirugía también existe una liberación endógena de diversas hormonas del estrés, como los glucocorticoides. Estas moléculas pueden producir cambios en el funcionamiento cognitivo y aumentar el riesgo de desarrollar esta complicación. ⁽⁴⁾

También existe una alteración de la liberación de estas moléculas en diversos trastornos del ritmo circadiano y alteraciones del sueño-vigilia, por lo que una corrección de estos factores predisponentes podría reducir el riesgo de desarrollar esta complicación. Además, los glucocorticoides exógenos son uno de los fármacos más asociados al desarrollo de Delirium. ⁽²⁾

2.7 ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN

El Delirium es trastorno infradiagnosticado, que puede producir a largo plazo una serie de consecuencias en el paciente como pérdida de la autonomía, el deterioro cognitivo permanente o el aumento de la mortalidad. Por tanto, es necesario el desarrollo de estrategias encaminadas a una adecuada prevención, diagnóstico precoz y manejo eficaz. ⁽²¹⁾

De todas las medidas existentes orientadas a reducir la incidencia del cuadro, así como a prevenir como complicaciones derivadas del mismo, la intervención más útil es la prevención primaria sobre pacientes predispuestos. ⁽³⁵⁾

Recientemente se han realizado varias revisiones sistemáticas para comprobar la efectividad

de las intervenciones multicomponente para la prevención y tratamiento del Delirium. Se demostró una reducción significativa de la incidencia de Delirium en los pacientes en los que se realizó una intervención multidisciplinar a su llegada al entorno hospitalario. No obstante, una vez el cuadro estaba establecido, el tratamiento multidisciplinar no mostró diferencias en cuanto a la duración o severidad del cuadro. ^{(40) (41)}

Es necesario enfatizar en el reconocimiento de los factores de riesgo de los pacientes para poder averiguar qué pacientes son más susceptibles de desarrollar Delirium y poder adoptar una serie de medidas de prevención. ⁽⁴⁰⁾

- **RECOMENDACIONES DE LA GUÍA NICE.**

En 2010, el “National Institute for Health and Care Excellence” (NICE) elaboró una Guía de Práctica Clínica orientada a la prevención y manejo del Delirium. La guía fue actualizada a fecha de octubre de 2018. En esta guía se proponen una serie de **recomendaciones basadas en la evidencia** disponible para tratar de reducir la tasa de incidencia del Delirium. ⁽³⁶⁾

1) Reconocimiento precoz del paciente de riesgo:

En cualquier paciente que vaya a ser hospitalizado, es necesario investigar la presencia alguno de los siguientes factores de riesgo. La presencia de cualquiera de estos factores otorga al paciente un riesgo elevado de sufrir Delirium.

- Edad superior a 65 años.
- Presencia de déficit cognitivo o demencia. Ante la sospecha clínica, se debe utilizar una herramienta validada y estandarizada que permita medir la función cognitiva del paciente, como el “Mini Mental State Examination” (MMSE).
- Fractura de cadera.
- Enfermedad grave que ponga en riesgo la salud del paciente.

2) Diagnóstico precoz: screening diario.

Una vez se ha identificado a los pacientes de riesgo, es necesario realizar una adecuada vigilancia de estos pacientes e investigar acerca de los síntomas de Delirium, con el fin de realizar un diagnóstico precoz.

En el momento del ingreso, se recomienda preguntar al paciente o a cuidadores acerca de cambios agudos o fluctuaciones en el comportamiento del paciente: confusión, irritabilidad, agitación, disminución de la atención, alucinaciones, alteraciones del sueño, disminución de la cooperación en tareas sencillas, entre otras.

Además, es necesario investigar acerca de la presencia de síntomas característicos del Delirium hipoactivo, ya que se trata de un subtipo habitualmente menos diagnosticado y que se asocia a un peor pronóstico. Los síntomas incluyen: dificultad para concentrarse, habla lenta, disminución de la movilidad o cambios en el apetito.

Se recomienda realizar una reevaluación diaria durante el periodo del ingreso acerca para detectar la aparición de cualquiera de estos síntomas.

3) Confirmación del Delirium.

En caso de identificar alguno de estos cambios en el comportamiento, es necesario realizar una entrevista clínica sistemática con la aplicación de una escala validada para confirmar o descartar el proceso de Delirium, como el “Confusion Assessment Method” (CAM). En caso de que el paciente se encuentre ingresado en la UCI o esté en el periodo Postoperatorio, se puede aplicar la escala CAM-ICU.

Además, la guía NICE también recoge una serie de recomendaciones basadas en la evidencia que se deben aplicar en pacientes con factores de riesgo de desarrollar un Delirium. La aplicación de estas medidas ha demostrado reducir un tercio la incidencia del Delirium.

- Recomendaciones ambientales
 - Medidas higiénicas del sueño.
 - Uso de relojes y calendarios.
 - Evitar el uso de contenciones mecánicas.
 - Evitar los cambios de habitación o de planta de hospitalización.
 - Protocolo de prevención de caídas.
- Recomendaciones clínicas:
 - Control del dolor.
 - Prevención de la deshidratación.
 - Prevención del estreñimiento.
 - Retirar medicamentos que no resulten imprescindibles.
 - Mantener sondas y catéteres el tiempo estrictamente necesario
 - Movilización precoz tras la cirugía.
 - Control de la saturación de oxígeno.
 - Diagnóstico y tratamiento precoz de las infecciones
 - En caso de insomnio refractario a medidas habituales, se debe evaluar el manejo farmacológico del insomnio.
- Recomendaciones Cognitivas
 - Explicar al paciente los procedimientos que se le van a hacer.
 - Ayudar al paciente a orientarse en tiempo y espacio.
 - Estimulación cognitiva.
 - Permitir el acompañamiento familiar o de amigos.

2.8 MANEJO TERAPÉUTICO

El Delirium está considerado como una urgencia médica, por lo que el tratamiento debe ser instaurado de manera precoz.

- **TRATAMIENTO ETIOLÓGICO**

En numerosas ocasiones, el Delirium es la primera manifestación clínica de un trastorno orgánico subyacente, como por ejemplo una retención aguda de orina o una infección. Por lo tanto, en caso de conocerse la alteración orgánica que ha provocado el desencadenamiento del cuadro, debe realizarse un tratamiento etiológico orientado a resolver la causa del Delirium. En muchas ocasiones, el tratamiento de la causa revierte la situación de Delirium sin necesidad de tratamiento farmacológico.

No obstante, en muchas ocasiones no existe un factor etiológico único fácilmente identificable, sino que el trastorno se desencadena como resultado de la confluencia de numerosas causas.

- **MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS.**

En todos los casos de Delirium, es necesario llevar a cabo una serie de medidas no farmacológicas que faciliten la recuperación del paciente.

Es necesario orientar al paciente en tiempo y espacio, explicándole dónde se encuentra, qué día de la semana es, cuáles los motivos de su ingreso y mostrándole su función como profesional sanitario. Puede resultar eficaz involucrar en el cuidado del paciente a familiares, amigos o cuidadores, de manera que el paciente se sienta en un entorno lo más familiar posible. Los traslados de habitación deben ser evitados en la medida de lo posible.

- **MEDIDAS FARMACOLÓGICAS**

Si existe agitación con riesgo para el propio paciente o terceras personas, se debe considerar en primer lugar el uso de técnicas verbales y no verbales. En caso de no ser suficientes, debe plantearse el tratamiento farmacológico.

La medicación sedante se utiliza como tratamiento sintomático. A pesar de que no existe consenso global en cuanto al tratamiento farmacológico del Delirium, diversas guías de práctica clínica publicadas recomiendan el uso de antipsicóticos como tratamiento farmacológico de primera línea, con un grado de recomendación B. ^{(25) (36)}

Respecto al Delirium Hiperactivo, a pesar de que existen numerosos tipos de antipsicóticos, se prefieren los de tipo incisivo sobre los sedantes. Son de elección el haloperidol, la risperidona o el aripiprazol, ya que tienen una menor afectación cardiovascular o respiratoria. ⁽³⁶⁾

El haloperidol es un antipsicótico típico utilizado en episodios de agitación psicomotriz tanto por vía oral como parenteral. Es relativamente seguro y se cuenta con suficiente experiencia de uso. Como efectos secundarios, de debe estar alerta de la aparición de síndrome extrapiramidal y prolongación del intervalo QTc del electrocardiograma.

Otros grupos de antipsicóticos más sedantes, como la clorpromazina, olanzapina o quetiapina, podrían producir un aumento de riesgo de hipotensión o de efectos anticolinérgicos, los cuales podrían aumentar la confusión y empeorar el cuadro. Existe una excepción, en el caso de pacientes con enfermedades extrapiramidales, la quetiapina sería el fármaco de elección. ⁽³⁷⁾

En cuanto subtipo de Delirium Hipoactivo, los antipsicóticos atípicos producen un menor número de efectos secundarios que los antipsicóticos típicos. La risperidona es principal fármaco de este grupo. Destacan además el aripiprazol y la ziprasidona. ⁽³⁸⁾

El uso de benzodiazepinas es controvertido, puesto que, a pesar de la efectividad inicial para controlar el cuadro, producen un aumento de confusión diurna y pueden producir un síndrome de abstinencia con su retirada. Por lo tanto, estos fármacos se reservan para situaciones de Delirium asociado a síndrome de abstinencia de hipnóticos o sedantes, Delirium Tremens o síndrome neuroléptico maligno, donde son los fármacos de primera elección. ⁽³⁹⁾

En caso de que el Delirium no se resuelva, se debe reevaluar la presencia de causas subyacentes, o considerar el diagnóstico de demencia.

2.9 PROFILAXIS FARMACOLÓGICA PREQUIRÚRGICA

El Delirium es una complicación frecuente en el periodo Postoperatorio y que tiene implicaciones en el pronóstico inmediato y tardío de los pacientes. Por ello, en los últimos años se han llevado a cabo numerosos estudios tratando de utilizar diversos fármacos como profilaxis de esta complicación.

- **ANTIPSICÓTICOS**

Muchas de las teorías fisiopatológicas del Delirium sostienen que, a través de una serie de alteraciones orgánicas, el resultado final es un aumento de la actividad dopaminérgica cerebral, además de una disminución de la actividad colinérgica. ⁽⁴⁾ Los antipsicóticos basan su acción farmacodinámica en una disminución de la actividad dopaminérgica, por lo que se han intentado utilizar en las estrategias de prevención primaria del desarrollo de este síndrome.

A pesar de varios ensayos clínicos publicados recientemente han concluido que el uso de antipsicóticos profilácticos podría reducir la incidencia de Delirium significativamente, la gran heterogeneidad de los estudios, así como su calidad, dificulta la generalización de los resultados. Además, en muchos de los ensayos clínicos no se ha realizado una adecuada aleatorización o enmascaramiento. ^{(42) (43) (44)}

Por lo tanto, en las últimas Guías de Práctica Clínica se desaconseja el uso de estos fármacos debido a la falta de evidencia suficiente. ⁽²⁵⁾ No obstante, en su vertiente terapéutica una vez ha aparecido el cuadro clínico, siguen siendo los fármacos recomendados de primera elección.

- **ANTICOLINÉRGICOS**

También se han tratado de utilizar los inhibidores de la acetilcolinesterasa en la prevención primaria del Delirium Postoperatorio, ya que, al aumentar la disponibilidad de la acetilcolina en la hendidura sináptica, podrían mejorar la función cognitiva y disminuir la incidencia de Delirium.

A pesar de haber realizado numerosos estudios evaluando fármacos como la rivastigmina, donezepilo o citicolina, no se ha logrado evidenciar una superioridad de alguno de ellos respecto al placebo. Por lo tanto, no se recomienda su uso como tratamiento preventivo para el Delirium Postoperatorio. ^{(45) (46) (47)}

- **KETAMINA**

Durante los últimos años, se han realizado numerosos estudios para investigar la utilidad de esta sustancia en la profilaxis del Delirium. Recientemente ha sido publicado el estudio PODCAST, un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, con 1360 pacientes, en el que se trató de probar la efectividad de la administración de una dosis subanestésica de ketamina previa al acto quirúrgico. Se investigó la disminución de la incidencia del Delirium y la severidad del dolor. El estudio **no encontró diferencias significativas** en la incidencia del Delirium entre el grupo que recibió ketamina y el que recibió placebo. Además, la ketamina produjo una tasa superior de alucinaciones postoperatorias y pesadillas. ⁽⁴⁸⁾

- **DEXMEDETOMIDINA**

La dexmedetomidina ha sido recientemente uno de los fármacos más estudiados en relación con la prevención de Delirium Postoperatorio.

La dexmedetomidina, a diferencia de otros fármacos hipnóticos como Propofol, benzodiacepinas u otros fármacos agonistas de los receptores GABA, no interfiere con los patrones de sueño fisiológicos y carece de efectos anticolinérgicos significativos. Este fármaco ha demostrado ser un ahorrador de opioides, los cuales se han asociado al desarrollo de Delirium. Por último, la administración de dexmedetomidina produce menor depresión respiratoria y una menor respuesta inflamatoria que el resto de los fármacos.

Hasta ahora, varias revisiones sistemáticas publicadas mostraban resultados dispares en cuanto a la administración dexmedetomidina y el Delirium Postoperatorio. Sin embargo, recientemente se ha publicado un metaanálisis de 10 ensayos clínicos aleatorios evaluando a un total de 1387 pacientes que iban a ser sometidos a una cirugía cardíaca. En este estudio se observó que la administración de dexmedetomidina perioperatoria reducía la incidencia de Delirium Postoperatorio. No obstante, el grupo que recibió dexmedetomidina también mostró mayor incidencia de bradicardia postoperatoria.

Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en la incidencia de hipotensión, duración de la ventilación mecánica o tiempo de ingreso hospitalario. ⁽⁴⁹⁾

- **PARACETAMOL**

En estudio publicado en febrero de 2019, en pacientes sometidos a cirugías cardiológicas, la administración de paracetamol intravenoso combinado con Propofol o dexmedetomidina mostró una reducción significativa de la incidencia de Delirium Postoperatorio en comparación con el grupo que recibió placebo.

Los posibles mecanismos serían el ahorro de opioides y la disminución del dolor. No obstante, el hecho de que se trate de pacientes de cirugía cardíaca impide la generalización de los hallazgos al resto de cirugías, por lo que es necesario la realización de nuevos estudios en pacientes no cardiológicos. ⁽⁵²⁾

- **RECOMENDACIONES EN LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA**

Actualmente, las Guías de Práctica Clínica no recomiendan la administración profiláctica de ningún fármaco como profilaxis primaria del Delirium Postoperatorio. La medida más efectiva para su prevención es la realización de una estrategia no farmacológica mediante un abordaje multimodal.

2.10 DELIRIUM Y ANESTESIA GENERAL

La anestesia general ha sido considerada durante mucho tiempo como el principal factor precipitante de Delirium Postoperatorio. Actualmente, esta creencia cada día está más cuestionada. Un ensayo clínico publicado en 2010 estudió a una serie de pacientes que iban a ser intervenidos quirúrgicamente de fractura de cadera. Para ello se aleatorizó a los pacientes

en dos grupos. El primer grupo fue intervenido mediante anestesia general mientras que el otro grupo fue intervenido con anestesia regional y sedación. El estudio demostró que no existían diferencias significativas en cuanto a la incidencia de Delirium entre ambos grupos. ⁽³⁴⁾

Recientemente ha sido publicado un metaanálisis donde se trató de determinar los factores perioperatorios asociados a la aparición de Delirium y la eficacia de distintas medidas orientadas a disminuir la incidencia de este cuadro clínico. Se seleccionaron un total de 1376 estudios, de los cuales finalmente 29 fueron incluidos en el metaanálisis. ⁽⁵³⁾

Respecto a la técnica anestésica, no se encontraron diferencias significativas entre la anestesia inhalada y la endovenosa. Además, en este metaanálisis también se comparó las técnicas de anestesia general respecto a la anestesia regional con sedación, sin encontrar tampoco diferencias significativas entre ellas.

No obstante, hubo un factor relacionado con la anestesia que sí se asoció significativamente a la aparición de Delirium: **la profundidad anestésica**. El grupo que recibió una anestesia más profunda mostró una mayor incidencia de Delirium respecto al grupo que recibió anestesia superficial. ⁽⁵³⁾

- **DETERMINACIÓN DE LA PROFUNDIDAD ANESTÉSICA**

Existen varios métodos para realizar una medida de la profundidad anestésica. Uno de los métodos más utilizados es la monitorización de la profundidad anestésica mediante un electroencefalograma procesado. Uno de los aparatos más utilizados es el **Índice Bispectral (BIS®)**. Esta herramienta, mediante una serie de electrodos colocados en el paciente a nivel frontotemporal, calcula a través de un algoritmo el nivel de consciencia del paciente, mostrando un número entre 0 y 100, el cual se correlaciona con la profundidad anestésica.

Esta tecnología se desarrolló en la década de los noventa, con el fin de disminuir el riesgo de despertar intraoperatorio. Además, se ha utilizado para tratar de optimizar la dosificación de la anestesia e incluso se ha intentado relacionar su utilización con una disminución del tiempo de estancia en la unidad de recuperación postquirúrgica. Actualmente, se recomienda el uso de esta tecnología en anestesia total intravenosa, y en pacientes con riesgo elevado de despertar intraoperatorio. ⁽⁵⁴⁾

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

El hecho de que la profundidad anestésica se haya mostrado como un factor de riesgo para la aparición de Delirium Postoperatorio ha planteado la hipótesis de que la utilización de un electroencefalograma procesado (monitor BIS) durante la anestesia general podría ayudar a optimizar los niveles de profundidad anestésica durante el acto quirúrgico, reduciendo así el riesgo de desarrollar Delirium Postoperatorio.

Algunos de los mecanismos de plausibilidad biológica implicados serían un menor tiempo de exposición a niveles excesivamente profundos de anestesia, reduciendo la tasa de supresiones electroencefalográficas, además de una óptima administración de medicación anestésica, evitando la administración de dosis superiores a las necesarias para el mantenimiento de esta.

Con el fin de comprobar esta hipótesis, en los últimos años se han realizado numerosos estudios tratando de comprobar la efectividad de la medida. No obstante, la gran cantidad de literatura publicada, en muchos casos discordante, dificulta la extracción de conclusiones prácticas.

El objetivo de esta revisión es analizar la última evidencia disponible acerca de la relación entre la realización de una anestesia guiada mediante monitor electroencefalográfico (BIS) y la disminución de la incidencia del Delirium Postoperatorio. Además, se realizará un metaanálisis de los ensayos clínicos publicados hasta la fecha que analizan esta asociación.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 DISEÑO

Para ello, se ha efectuado una revisión sistemática junto con la realización de un metaanálisis con el fin de agrupar la evidencia disponible y facilitar la extracción de conclusiones. Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en la base de datos Medline mediante el motor de búsqueda **Pubmed**, además de llevar a cabo una búsqueda bibliográfica en la **Cochrane Library database** y en la base de datos **EMBASE**.

En la revisión sistemática se incluyeron ensayos clínicos, estudios observacionales, Guías de Práctica Clínica y metaanálisis. Se seleccionaron los artículos publicados en los idiomas inglés, francés y español. Además, se realizó un análisis bibliográfico de los artículos incluidos para identificar potenciales artículos que cumpliesen criterios de inclusión.

4.2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

- 1) "Delirium" or "acute confusion"
- 2) " Postoperative" or "postsurgery "or "anaesthesia" or "surgery" or "surgical"
- 3) "BIS" or "Bispectral Index" "EEG" or "Depth" or "Monitoring"
- 4) "English" or "Spanish" or "French" (Language)
- 5) 1 AND 2 AND 3 AND 4

La búsqueda devolvió un total de 259 artículos. Se seleccionaron únicamente los artículos publicados en los últimos 10 años. Tras realizar un análisis de los *abstract*, se eliminaron artículos duplicados. También se eliminaron los estudios cuyo objetivo no era evaluar la aparición o no de Delirium Postoperatorio. Además, se excluyeron los artículos en los que no se analizaba la profundidad anestésica como una variable dependiente de la aparición de Delirium Postoperatorio. Finalmente, se incluyeron en la revisión 9 artículos, 2 metaanálisis, y 3 Guías de Práctica Clínica.

Para la realización del Metaanálisis, se seleccionaron únicamente los estudios que eran ensayos clínicos. Se rechazaron los estudios observacionales, ensayos clínicos no aleatorizados o no enmascarados, así como los artículos de revisión. Además, se seleccionaron únicamente los estudios que utilizaban el BIS como método de monitorización de la profundidad anestésica, puesto que, al ser el método utilizado en la mayoría de los ensayos clínicos publicados, permite la comparación con el resto de los estudios. Así pues, se rechazaron los estudios los que utilizaban otros métodos como es el caso de los potenciales auditivos evocados. Finalmente se obtuvieron 5 artículos que cumplieron criterios de inclusión.

5. REVISIÓN SISTEMÁTICA.

5.1 ESTUDIOS OBSERVACIONALES: PROFUNDIDAD ANESTÉSICA Y DELIRIUM POSTOPERATORIO.

En los últimos años, se han publicado una serie de estudios que han mostrado una asociación entre unos niveles elevados de profundidad anestésica y el desarrollo de Delirium Postoperatorio.

En 2010, el grupo de **Plashke et al.** realizó un estudio observacional en Alemania sobre un grupo de pacientes intervenidos de una cirugía coronaria electiva. Se evidenció que los pacientes que presentaron Delirium mostraron unos mayores niveles de profundidad anestésica que los pacientes que no presentaron dicha complicación. ⁽⁵⁵⁾

En 2014, el grupo de investigación formado por **Seo Js. et al.** comprobó que, en un grupo de pacientes neuroquirúrgicos, la presencia periodos con BIS menor a 40 durante la intervención se asoció a un mayor número de segmentos de actividad isoelectrica en el monitor electroencefalográfico, lo que se conoce como tasa de supresiones electroencefalográficas profundas. La mayor presencia de estos fenómenos se asoció a mayor incidencia de Delirium Postoperatorio. ⁽⁵⁶⁾

En 2016, el grupo de **Fritz BA et al.** realizó un estudio observacional en 727 pacientes que recibieron anestesia general. Se observó que la presencia durante la intervención de una mayor tasa de supresiones electroencefalográficas profundas medidas mediante el monitor BIS se asociaba también de manera independiente al desarrollo de Delirium Postoperatorio. También comprobó una mayor limitación funcional y mayor pérdida de independencia en ese grupo de paciente a 30 días. Además, se observó que la dosis administrada de anestésicos volátiles es un factor de riesgo para la producción de estos periodos de supresión electrocardiográfica. ⁽⁵⁷⁾

Por lo tanto, los hallazgos de estos estudios sugieren que, a unos determinados niveles de

profundidad anestésica, se suprime la actividad cerebral. La cantidad de tiempo durante la cirugía que el paciente estuviese en supresión de la actividad cerebral podría estar relacionada con el riesgo de sufrir un Delirium Postoperatorio. La utilización del BIS podría ayudar a optimizar los niveles de profundidad anestésica, disminuyendo las tasas de supresiones profundas.

5.2 ENSAYOS CLÍNICOS: MONITORIZACIÓN ANESTÉSICA Y DELIRIUM POSTOPERATORIO

- **ESTUDIO CODA. Chan MT et al.**

En 2013 el grupo de investigación formado por **Chan MT et al.** publicó el **estudio CODA**, un ensayo clínico aleatorizado con 921 ancianos que fueron sometidos a cirugías mayores no cardíacas. En un grupo se realizó una anestesia guiada por BIS, manteniendo los valores de hipnosis entre 40 y 60. En el otro grupo, el control de la profundidad anestésica se llevó a cabo mediante métodos convencionales. La proporción de pacientes ASA I, II, III y IV incluidos en el estudio fue similar. ⁽⁵⁸⁾

El grupo monitorizado mediante BIS presentó tasas significativamente inferiores de Delirium Postoperatorio (15.6% vs. 24.1%), siendo esta **diferencia significativa** (P=0.01). La administración de anestesia guiada mediante BIS se asoció a una menor administración de anestésicos volátiles, por lo que este hallazgo sería plausible biológicamente.

Además, no solo se comparó la incidencia de Delirium Postoperatorio, sino que en este estudio también se analizó la incidencia de Deterioro Cognitivo Postoperatorio. A pesar de que los niveles cognitivos una semana tras la cirugía fueron similares entre ambos grupos, se comprobó una reducción significativa de las tasas de deterioro cognitivo Postoperatorio 3 meses después del acto quirúrgico (10.2% vs.14.7%). La diferencia también fue estadísticamente significativa (P=0.025).

No obstante, el estudio CODA cuenta con varias limitaciones. La aparición de Delirium fue un resultado secundario. Además, el personal sanitario no recibió una formación específica en la utilización de las herramientas diagnósticas de Delirium. Por último, no fueron descritas las desviaciones del protocolo del estudio.

- **RADTKE ET AL.**

Ese mismo año, el grupo de investigación formado por **Radtke et al.** publicaron un ensayo clínico aleatorizado, en el cual fueron incluidos 1277 pacientes mayores de 60 años que iban a ser sometidos a una cirugía no cardiológica de una duración de la intervención superior a 60 minutos. Se excluyeron pacientes con deterioro cognitivo (Mini-Mental <24) o los que tenían antecedentes de déficits neurológicos. ⁽⁵⁹⁾

Tras la aleatorización, un grupo de pacientes recibió una anestesia guiada mediante BIS, estableciendo unos objetivos de profundidad anestésica de entre 50 y 60. La proporción de pacientes ASA I, II, III y IV fue similar.

El grupo monitorizado mediante BIS presentó una menor incidencia de Delirium que el grupo control (16% vs 21,4%. p=0,036). La tasa de supresiones profundas (episodios de BIS<20) se mostró como un factor de riesgo independiente de desarrollo Delirium Postoperatorio. Sin

embargo, la anestesia guiada por BIS no modificó la incidencia de Deterioro Cognitivo Postoperatorio a 3 meses.

Como limitaciones, el estudio fue detenido antes de tiempo debido a la escasez de fondos. Además, en el grupo que recibió anestesia guiada mediante BIS se informaron desviaciones del protocolo puesto que, en 141 pacientes incluidos en el grupo control, los investigadores desenmascararon los valores del BIS en algún momento de la cirugía. Si se realiza un estudio estrictamente por protocolo, en el que se incluyen en el grupo de anestesia guiada mediante BIS a los pacientes inicialmente incluidos en el grupo control, pero que fueron desenmascarados, la asociación entre la monitorización del BIS y la aparición de Delirium Postoperatorio no resulta estadísticamente significativa (17,2% vs 21,9%. $p=0,053$).

- **JILDENSTAL ET AL.**

En 2012, el grupo de **Jildenstal et al.** realizó un estudio comparativo entre un grupo en el que la anestesia general fue monitorizada mediante el uso de potenciales evocados auditivos, en lugar de utilizar el monitor BIS, y otro grupo control. El ensayo clínico únicamente incluyó a pacientes clasificados como ASA I y II.

La proporción de Delirium Postoperatorio fue del 0% en el grupo intervencionista y de un 12.5% en el grupo control, sin embargo, la diferencia no resultó significativa. ($p = 0,48$). Este estudio contaba con un pequeño número de pacientes, además de que la utilización de los potenciales evocados en lugar del monitor BIS dificulta la comparación con otros estudios.⁽⁶⁰⁾

- **WHITLOCK ET AL.**

En 2014, el grupo de investigación formado por **Whitlock et al.** publicó un ensayo clínico comparativo entre un grupo que recibió anestesia guiada por BIS (BIS 40 a 60) y un grupo control, en el cual el control de la profundidad anestésica se llevó a cabo utilizando un objetivo de concentración de gas anestésico al final de la espiración (end-tidal) de 0.7 a 1.3. La muestra se compuso de pacientes de cirugía torácica o cirugía cardíaca.

La incidencia de Delirium Postoperatorio fue de 18.8% en el Grupo BIS y 28.0% en el grupo control. No obstante, la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.058$). En este estudio, la mayoría de los pacientes fueron clasificados como ASA IV.⁽⁶¹⁾

- **SIEBER F ET AL.**

En 2010, el grupo de investigación formado por **Sieber F et al.** llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado en pacientes sometidos a cirugía de cadera con anestesia raquídea y sedación.

En este ensayo ambos grupos recibieron una anestesia monitorizada mediante BIS, sin embargo, se establecieron en cada uno de los dos grupos los niveles de profundidad anestésica en los que se debían situar los pacientes durante la intervención. Por lo tanto, se realizó una aleatorización de manera que un grupo de pacientes recibiría una sedación superficial (niveles de BIS mayores a 80), mientras que el otro grupo recibiría unos niveles de sedación más profunda (niveles de BIS entre 50 y 80).

En este ensayo clínico se comprobó cómo los pacientes que recibieron una **sedación más**

profunda presentaron una **mayor incidencia** de **Delirium Postoperatorio** (40%) respecto a los pacientes con una sedación más superficial (19%). (P=0.02) Además, en los pacientes que recibieron sedación superficial y aun así presentaron Delirium, éste fue menos intenso y de menor duración. ⁽³⁴⁾

Este estudio difiere de los anteriores ya que se designó un objetivo de BIS numéricamente más bajo para el grupo control. Con esto difiere del resto de estudios, en los cuales no existía un control de la profundidad anestésica en el grupo control mediante monitor, por lo que los niveles de profundidad anestésica no necesariamente tenían que ser inferiores que en el grupo de intervención. Este hecho podría explicar un aumento de la magnitud del efecto de la intervención.

5.3 METAANÁLISIS PUBLICADOS.

Los ensayos clínicos mencionados difieren sustancialmente en cuanto a calidad, tamaño muestral, intervención o metodología de medición de profundidad anestésica. Además, los resultados son discordantes entre los distintos estudios. Por lo tanto, estos factores han propiciado la publicación de una serie de revisiones sistemáticas y metaanálisis con el fin de extraer conclusiones y realizar recomendaciones orientadas a la práctica clínica:

- **COCHRANE: Punjasawadwong ET AL.**

En 2018 se publicó un metaanálisis en la biblioteca Cochrane con el objetivo de agrupar la evidencia existente hasta la actualidad en cuanto a la efectividad de la anestesia guiada por monitor respecto a la reducción de la incidencia de Delirium Postoperatorio. ⁽⁶²⁾

En este metaanálisis se incluyeron seis ensayos clínicos aleatorizados, con un total de casi 3000 participantes mayores de 60 años que fueron sometidos a una intervención quirúrgica. En un grupo de pacientes se realizó una monitorización de la profundidad anestésica durante la intervención, mientras que en el grupo control se utilizó las técnicas convencionales de control de profundidad anestésica.

Los resultados mostraron una incidencia de Delirium de 21,3% en el grupo control, mientras que la incidencia en el grupo que recibieron anestesia guiada mediante monitor BIS la incidencia fue de un 15,3%, siendo **la diferencia significativa**. Además, también se encontró una disminución del Deterioro Cognitivo Postoperatorio a los tres meses de un 9% a un 6,4%, siendo la diferencia significativa.

Sin embargo, los hallazgos fueron clasificados en la publicación como de calidad moderada, por lo que los investigadores sugerían la publicación de nuevos ensayos clínicos con el fin de mejorar la calidad de la evidencia.

- **MACKENZIE KK ET AL.**

En 2018, el grupo de trabajo de MacKenzie KK et al. publicó un metaanálisis en el que se incluyeron cinco ensayos clínicos, con un tamaño muestral de 2654 pacientes. En comparación con otros estudios realizados, los ensayos clínicos incluidos en el metaanálisis tuvieron en cuenta el estado cognitivo de los pacientes antes de la intervención.

Los resultados mostraron que la monitorización de la profundidad anestesia durante la intervención quirúrgica se asoció a un 38% de reducción de riesgo de desarrollar Delirium Postoperatorio respecto al grupo control, siendo la diferencia estadísticamente significativa. (OR:0,62. $p < 0.001$).⁽⁶³⁾

5.4 GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA PUBLICADAS

Basándose en los ensayos clínicos publicados, se han desarrollado varias Guías de Práctica Clínica para tratar de agrupar toda la evidencia disponible y poder establecer una serie de recomendaciones orientadas a la práctica clínica.

Algunas de las Guías de Práctica Clínica más relevantes son la publicadas por la **European Society of Anesthesiologists**, la publicada por el **UK's National Institute for Health and Care Excellence** (guía NICE), y la guía de práctica clínica de la **American Geriatrics Society**.^{(64) (65) (66)}

En estas guías se recomendó la realización de una anestesia basada en la monitorización electroencefalográfica en los pacientes que presenten un riesgo elevado de Delirium Postoperatorio.

No obstante, la evidencia de estas recomendaciones está basada en ensayos clínicos y metaanálisis de calidad moderada, en los cuales se han cometido numerosos sesgos. Por ello, es necesario la realización de un mayor número de ensayos clínicos y de mayor calidad, con el fin de poder ofrecer recomendaciones sólidas.

En 2018 se publicó un estudio que comprobó cómo la mayoría de los anestesiólogos del Reino Unido no siguen esta recomendación.⁽⁶⁷⁾

5.5 Estudio ENGAGES: 2019

En febrero de 2019 sido publicado el estudio ENGAGES (Electroencephalography Guidance of Anesthesia to Alleviate Geriatric Syndromes). Debido a su reciente publicación, no se encuentra incluido en los metaanálisis ni en las Guías de Práctica clínica anteriormente mencionadas.

En este ensayo clínico aleatorizado, el tamaño muestral fue de 1232 pacientes mayores de 60 años que iban a ser sometidos a una cirugía mayor electiva bajo anestesia general. Este estudio, a diferencia de los demás, cuenta con un diseño robusto que le confiere una adecuada validez interna ya que, al ser valorado objetivamente mediante la herramienta para evaluar el riesgo de sesgos propuesta por la Colaboración Cochrane, obtuvo un riesgo clasificado como muy bajo de cometer sesgos.⁽⁶⁸⁾

Durante el ensayo clínico, los pacientes fueron asignados al azar a uno de los dos brazos del estudio. En un grupo se realizó una anestesia en la que se monitorizó la profundidad anestésica mediante BIS mientras que, en el otro grupo, se evaluó la profundidad anestésica según la concentración en el aire espirado de agente anestésico, lo que constituye la intervención habitual.

La variable principal que se estudió fue la incidencia de Delirium Postoperatorio en los 5 días posteriores a la cirugía. Como variables secundarias se incluyeron: la dosis media recibida

de agente anestésico, la duración de la hipotensión intraoperatoria, el estado de alerta en el procedimiento quirúrgico y la mortalidad “Confusion Assessment Method scale” (CAMs). A diferencia de otros estudios publicados, el personal encargado de la realización del screening diario de la aparición de Delirium Postoperatorio recibió una formación específica con el objetivo de mejorar su detección.

Tras la publicación de los resultados, **no se encontraron diferencias significativas** en la incidencia de Delirium Postoperatorio entre ambos grupos. En el grupo de la anestesia monitorizada mediante BIS el Delirium se produjo en el 26% de los pacientes (157 de 604), mientras que en el grupo control el evento sucedió en el 23% de los pacientes (140 de 609).

Sin embargo, el grupo en el que se monitorizó la profundidad anestésica mediante el BIS presentó una reducción de un 46% de la tasa de supresiones electrocardiográficas profundas respecto al grupo control. Además, la utilización del BIS se asoció a una menor exposición al agente anestésico volátil (reducción del 14%) respecto al grupo control.

Un hallazgo no esperado por los investigadores fue la existencia de una **disminución de la mortalidad postoperatoria** en el grupo que había recibido anestesia guiada por EEG. En el grupo monitorizado, la mortalidad fue de 4 de 614 pacientes (<1%), mientras que, en el grupo no monitorizado, la mortalidad fue de 19 de 618 (>3%), siendo la diferencia significativa. Sin embargo, debido a no es un objetivo primario del estudio, sino secundario, no se puede descartar que se trate de un hallazgo casual, por lo que no se pueden extraer conclusiones firmes respecto a esta asociación. No obstante, debe ser objeto de estudio en futuros ensayos clínicos.

En cuanto a los episodios de hipotensión intraoperatoria, no se encontraron diferencias en la duración de los episodios de hipotensión entre ambos grupos, sin embargo, el grupo control recibió mayores dosis de fenilefrina para controlar la tensión arterial respecto al grupo control (2.02mg y 1.37mg).

En este estudio, los investigadores han sugerido como una posible hipótesis que pudiese explicar la disminución de la mortalidad en el grupo monitorizado mediante BIS la mayor utilización de fenilefrina en el grupo control para controlar la tensión arterial. No obstante, se trata únicamente de una hipótesis que podrá ser aceptada o rechazada en un futuro mediante la realización de nuevos ensayos clínicos. ⁽⁶⁹⁾.

6. RESULTADOS: Metaanálisis.

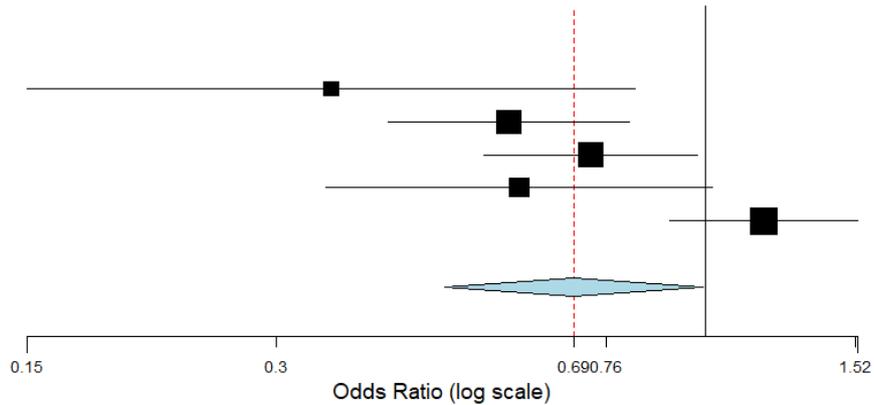
Los resultados del reciente estudio ENGAGES (68) contrastan con algunos de los estudios publicados hasta la fecha. Además, debido a la reciente publicación de este ensayo clínico, no se encuentra todavía incluido en las Guías de Práctica Clínica ni en los metaanálisis publicados hasta la actualidad.

Por ello, con el fin de extraer conclusiones, se ha realizado un metaanálisis de los ensayos clínicos publicados hasta la fecha que evaluaban la utilidad de la monitorización de la profundidad anestésica mediante el BIS durante el acto anestésico y la reducción del Delirium Postoperatorio.

Para ello, se han seleccionado en el metaanálisis únicamente los ensayos clínicos aleatorizados, rechazando estudios de cohortes y artículos de revisión. Se han obtenido 6 resultados, de los cuales **un estudio ha sido rechazado** (60) puesto que, en el grupo de intervención, la anestesia se había guiado mediante potenciales evocados auditivos en lugar del Índice Bispectral (BIS).

ENSAYO CLÍNICO	MUESTRA	GRUPO DE INTERVENCIÓN	GRUPO CONTROL	RESULTADOS (ODDS RATIO)
Sieber et al. 2010 (34)	Cirugía de cadera. Anestesia raquídea con sedación.	57 pacientes. Sedación superficial. Niveles de BIS >80.	57 pacientes. Sedación profunda. Niveles de BIS entre 50-80.	0,35 (0,15-0,82)
Chan et al. 2013 (estudio CODA) (58)	Cirugía electiva no cardiaca en mayores de 60 años.	450 pacientes. Anestesia guiada mediante BIS.	452 pacientes. Control anestésico habitual.	0.580 (0.415-0.809)
Radtke et al. 2013 (59)	Cirugía electiva no cardiaca en mayores de 60 años.	575 pacientes. Anestesia guiada mediante BIS.	580 pacientes. Control anestésico habitual.	0.728 (0.541-0.98)
Whitlock et al. 2014 (61)	Cirugía electiva torácica y cardiaca	149 pacientes. Anestesia guiada mediante BIS.	161 pacientes. Anestesia guiada mediante concentración alveolar tidal.	0.60 (0.35-1.02)
Wildes TS et al. 2019 (68) (Estudio ENGAGES)	Cirugía Mayor electiva no cardiaca en mayores de 60 años.	604 pacientes. Anestesia guiada mediante BIS.	609 pacientes. Control anestésico habitual.	1.177 (0.905, 1.529)

Finalmente se incluyeron cinco ensayos clínicos con un tamaño muestral de 3964 pacientes, de los cuales 1778 recibieron anestesia guiada mediante BIS y 1802 pacientes recibieron los cuidados habituales. Se efectuó un metaanálisis de efectos aleatorios, debido a la heterogeneidad de los estudios ($I^2=76,49\%$, p de heterogeneidad= $0,002$).



Estudios	Estimate (95% C.I.)	Eventos/Grupo BIS	Eventos/Control
Sieber et al. 2010	0.353 (0.152, 0.822)	11/57	23/57
Chan et al. 2013	0.580 (0.415, 0.809)	70/450	109/452
Radtke et al. 2013	0.728 (0.541, 0.979)	95/575	124/580
Whitlock et al. 2014	0.597 (0.349, 1.020)	28/149	45/161
Wildes TS et al. (ENGAGES) 2019	1.177 (0.905, 1.529)	157/604	140/609
Overall ($I^2=76.49\%$, $P=0.002$)	0.694 (0.485, 0.993)	361/1835	441/1859

Los resultados del metaanálisis fueron los siguientes: Odds Ratio 0,694 (IC95%: 0,485-0,993), con un nivel de significación de $p=0,046$. Por lo tanto, **existen diferencias significativas** entre la utilización del BIS y el desarrollo de Delirium Postoperatorio.

7. DISCUSIÓN

El Delirium Postoperatorio es una complicación frecuente y grave. El aumento de la actividad quirúrgica sobre una población cada vez más envejecida ha producido un incremento de su incidencia en la última década. La aparición de este cuadro clínico se asocia a una peor evolución en los pacientes, así como a un incremento del gasto sanitario. ⁽²⁾

La monitorización de la profundidad anestésica mediante el BIS durante el acto quirúrgico había sido clásicamente utilizada con el fin de prevenir el despertar intraoperatorio. Sin embargo, tras la publicación de una serie de estudios observacionales en la última década en los cuales se describía la profundidad anestésica como un factor de riesgo de desarrollo de Delirium Postoperatorio, se ha sugerido la hipótesis de que la utilización del BIS durante la anestesia general podría contribuir a reducir la incidencia de esta complicación. ^{(55) (56) (57)}

Numerosos estudios han tratado de comprobar esta hipótesis ^{(34) (58) (59) (61) (68)}. Sin embargo, resulta difícil extraer conclusiones firmes debido a diversos factores:

En primer lugar, el diagnóstico de Delirium es clínico. En la actualidad no existe ningún marcador o prueba objetiva que permita realizar un diagnóstico de Delirium con certeza. Por lo tanto, las herramientas disponibles están basadas en entrevistas sistematizadas sujetas a una gran variabilidad interobservador, por lo que existe un elevado grado de subjetividad.

En segundo lugar, existe una dificultad sobreañadida al comparar los resultados de los distintos estudios, ya que el algoritmo que utiliza el dispositivo BIS para calcular la profundidad anestésica ha sufrido cambios a lo largo del tiempo. Por otro lado, el BIS es únicamente una de las múltiples tecnologías disponibles en la actualidad para medir la profundidad anestésica durante la cirugía, existiendo otras como los potenciales evocados auditivos.

Por último, a pesar de que numerosos ensayos clínicos han tratado de evaluar la relación existente entre el Delirium Postoperatorio y el BIS, muchos de ellos cuentan con errores en el enmascaramiento o en la aleatorización. Estos estudios, según la “herramienta para evaluar el riesgo de sesgo en los ensayos clínicos propuesta por la Colaboración Cochrane”, tienen objetivamente un riesgo intermedio o elevado de haber cometido sesgos.

A pesar de estos aspectos, diversos organismos como la American Geriatric Society (AGS), la European Society of Anesthesiologists (ESA) o el UK's National Institute for Health and Care Excellence siguen recomendando la utilización de la monitorización de la profundidad anestésica durante la cirugía con el fin de reducir la incidencia de Delirium Postoperatorio. No obstante, las Guías de Práctica Clínica elaboradas por estos organismos calificaban la calidad de las recomendaciones como moderada, a la par que sugerían la realización de nuevos ensayos clínicos que aportasen evidencia de mayor calidad. ^{(64) (65) (66)}

Uno de los primeros ensayos clínicos que analizó la prevención del Delirium Postoperatorio mediante el BIS fue el estudio CODA, publicado en 2013. Este trabajo mostró una reducción de un 8,6% de la incidencia de Delirium en el grupo de anestesia guiada mediante BIS, no obstante, se trata de un hallazgo secundario en el estudio. Además, el screening realizado a los pacientes para comprobar la aparición de Delirium únicamente se llevó a cabo una vez cada día. En cuanto al personal que evaluaba la aparición o no de Delirium Postoperatorio, tampoco se realizó una

formación específica en la utilización de las herramientas diagnósticas. A pesar de ello, el tamaño muestral fue adecuado, ya que incluyó a 921 pacientes que fueron sometidos a cirugías mayores no cardíacas. Además, la proporción de pacientes clasificados como ASA I, II, III y IV fue similar.⁽⁵⁸⁾

El estudio de Radtke et al, realizado ese mismo año, mostró una reducción absoluta de un 4,9% de la incidencia de Delirium en el grupo de anestesia guiada mediante BIS. El tamaño muestral también fue adecuado, con 1277 pacientes. La proporción de pacientes ASA I, III y IV también fue similar. Sin embargo, hubo desviaciones del protocolo y 141 pacientes fueron desenmascarados en algún momento del estudio. El estudio fue detenido antes de tiempo debido a escasez de fondos.⁽⁵⁹⁾

En febrero de 2019, el equipo de Wildes TS et al publicó el estudio ENGAGES. Este ensayo clínico ha sido calificado mediante la “escala objetiva de la Colaboración Cochrane” como un estudio con muy bajo riesgo de sesgos. En este estudio se llevó a cabo una formación específica del personal evaluador para la correcta utilización de las herramientas diagnósticas, en concreto la “Confusion Assessment Method scale” (CAM), reduciendo así la variabilidad entre los observadores en el diagnóstico del Delirium.⁽⁶⁸⁾

En este ensayo clínico, con un tamaño muestral de 1232 pacientes, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la aparición de Delirium Postoperatorio entre el grupo que recibió una anestesia monitorizada mediante BIS y el grupo control. Por lo tanto, los resultados del estudio ENGAGES contrastan con los resultados de los últimos ensayos clínicos mencionados, los cuales afirmaban que el uso del BIS era eficaz para reducir la tasa de Delirium.

No obstante, a pesar de que el estudio ENGAGES tenga bajo riesgo de sesgos, también cuenta con varias limitaciones. Se trata de un estudio realizado en un único centro, lo que compromete a su validez externa. Sin embargo, en la actualidad está siendo realizado paralelamente otro estudio multimodal (ENGAGES Canadá), cuyos resultados podrán corregir este defecto. Además, durante la realización del estudio ENGAGES se llevó a cabo una intervención en ambas ramas del estudio orientada a la prevención del Delirium Postoperatorio, incluyendo un abordaje multimodal, que ha sido demostrado como eficaz en la prevención de este síndrome. A pesar de que esta intervención fue independiente de la asignación del grupo de tratamiento, es posible que esto haya contribuido a reducir de manera global la incidencia de Delirium, lo que quizás haya influido en los resultados del estudio.

En este estudio también se ha encontrado una diferencia significativa en cuanto a la mortalidad, siendo menor en el grupo de la anestesia guiada mediante BIS. Esto ha sido un hallazgo inesperado para los investigadores. A pesar de que los autores de la publicación sugieren que pueda estar relacionado con una menor necesidad de utilización de vasoconstrictores para controlar los episodios de hipotensión, deberán realizarse nuevos estudios con el fin de comprobar si esta relación es real o se trata de un hallazgo casual.

Uno de los objetivos de este trabajo ha sido actualizar la evidencia disponible, por lo que hemos realizado un metaanálisis en el que se han incluido una serie de ensayos clínicos aleatorizados y adecuadamente enmascarados que analizaban la utilidad de la anestesia monitorizada mediante BIS para la prevención del Delirium Postoperatorio. En este metaanálisis

se ha incluido el reciente estudio ENGAGES, por lo que se ha podido evaluar su grado de impacto sobre la evidencia previamente existente.

Para ello, se han incluido 5 ensayos clínicos aleatorizados, con un tamaño muestral de 3964 pacientes. Se ha realizado un metaanálisis de efectos aleatorios, puesto que los estudios eran heterogéneos entre sí ($I^2=76,49\%$). El resultado ha sido que realización de una anestesia guiada mediante BIS se asocia a una reducción significativa de la incidencia de Delirium Postoperatorio ($p=0,046$).

Por lo tanto, los resultados del presente metaanálisis sugieren continuar con la utilización del BIS durante la anestesia general con la intención de prevenir la aparición del Delirium Postoperatorio, tal como recomendaban las últimas Guías de Práctica Clínica.

No obstante, en comparación con los otros metaanálisis que habían sido publicados previamente, la inclusión del reciente ENGAGES en este trabajo ha provocado que el nivel de significación estadística disminuya, encontrándose relativamente cerca del límite de confianza (0,05).

Los ensayos clínicos que vayan a ser publicados en los próximos años serán cruciales para establecer de manera concluyente la utilidad o no del BIS en la prevención del Delirium Postoperatorio. Además, la publicación de estos estudios planteará nuevas hipótesis que deberán ser comprobadas, tal como ha ocurrido con la reducción de la mortalidad observada en el estudio ENGAGES.

Además, la mayoría de los estudios actuales evalúan a pacientes mayores de 60 años que van a recibir una anestesia general mediante gases inhalados. Por lo tanto, es necesaria la realización de un mayor número de ensayos clínicos de calidad, adecuadamente aleatorizados y enmascarados que, además de aportar un mayor grado de evidencia a las recomendaciones actuales, evalúen otros escenarios.

En la actualidad, el mantenimiento de la anestesia general no se limita a la utilización de agentes volátiles inhalados, sino que existen otras modalidades anestésicas entre las cuales se encuentra la anestesia total intravenosa. Estas nuevas formas de anestesia también deberían ser incluidas en los futuros ensayos clínicos, además de incorporar un rango más amplio de pacientes, como los sujetos menores de 60 años y con distintos grados de comorbilidades.



8. CONCLUSIONES

1. El Delirium Postoperatorio es un cuadro frecuente y grave, a menudo infradiagnosticado. Se asocia a una peor evolución y pronóstico de los pacientes, además de a un incremento del coste sanitario.
2. Las últimas Guías de Práctica Clínica de las principales Sociedades de Anestesiología y de Geriátrica recomiendan la utilización del BIS para la prevención del desarrollo de Delirium Postoperatorio.
3. La herramienta diagnóstica más apropiada para el diagnóstico del Delirium es la escala CAM. La formación específica del personal sanitario en su uso mejora la sensibilidad y especificidad de esta herramienta.
4. Ningún fármaco administrado antes de la cirugía ha demostrado ser eficaz en la prevención del Delirium Postoperatorio.
5. La estrategia que se ha mostrado más eficaz en la prevención del delirium es la realización de un abordaje multimodal no farmacológico los pacientes que presentan factores de riesgo.
6. En el estudio ENGAGES, publicado recientemente, no se han encontrado diferencias significativas entre la utilización del BIS y el desarrollo de Delirium Postoperatorio. Sin embargo, cuenta con limitaciones en la validez externa.
7. En nuestro metaanálisis, la anestesia guiada mediante BIS se ha visto asociada a una disminución significativa del riesgo de desarrollar Delirium Postoperatorio.
8. La presencia de sesgos en los estudios, así como la heterogeneidad de los mismos crea la necesidad de realización de nuevos ensayos clínicos con el fin de poder establecer conclusiones firmes.

9. BIBLIOGRAFÍA

- 1) Bruce AJ, Ritchie CW, Blizzard R. The incidence of Delirium associated with orthopedic surgery: a meta-analytic review. *Int Psychogeriatr*. 2007;19(2):197-214.
- 2) Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet*. 2014;383(9920):911–922.
- 3) Adamis D, Meagher D, Rooney S, Mulligan O, McCarthy G. A comparison of outcomes according to different diagnostic systems for delirium (DSM-5, DSM-IV, CAM, and DRS-R98). *Int Psychogeriatr*. 2018;30(4):591-596.
- 4) Maldonado JR. Delirium pathophysiology: An updated hypothesis of the etiology of acute brain failure. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018;33(11):1428-1457
- 5) Kennedy M, Enander RA, Tadiri SP et al. Delirium risk prediction, healthcare use and mortality of elderly adults in the Emergency Department. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62:462-469.
- 6) Leslie DL, Marcantonio ER, Zhang Y, Leo-Summers L, Inouye SK. One-year health care costs associated with Delirium in the elderly population. *Arch Intern Med* 2008;168:27-32.
- 7) Inouye SK, Marcantonio ER, and Metzger ED. Doing Damage in Delirium: The Hazards of Antipsychotic Treatment in Elderly Persons. *Lancet Psychiatry*. 2014; 1(4):312–315.
- 8) Shubert M, Schürch R, Boettger S, García D, Schwarz, Bettex D. A hospital-wide evaluation of delirium prevalence and outcomes in acute care patients - a cohort study. *BMC Health Serv Res*. 2018;18:550.
- 9) Zywił MG, Hurley RT, Perruccio AV, Hancock-Howard RL, Coyte PC, Rampersaud YR. Health Economic Implications of Perioperative Delirium in Older Patients After Surgery for a Fragility Hip Fracture. *J Bone Joint Surg Am*. 2015;97:829-836.
- 10) Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF, Kalisvaart KJ, Eikelenboom P, vanGool WA, Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *JAMA*. 2010;304:443-51.
- 11) Pandharipande PP, Girard TD, Ely EW. Long term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med*. 2014;370:185–186.
- 12) Olofsson B, Persson M, Bellelli G, Morandi A, Gustafson Y, Stenvall M. Development of dementia in patients with femoral neck fracture who experience postoperative Delirium-A three-year follow-up study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018;33(4):623-632.
- 13) Hamilton GM, Wheeler K, Di Michele J. A systematic review and meta-analysis examining the impact of incident postoperative Delirium on mortality. *Anesthesiology*. 2017;127(1):78-88.



- 14) Numan T, van den Boogaard M, Kamper AM. Recognition of Delirium in postoperative elderly patients: a multicenter study. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(9):1932-1938
- 15) Van Eijk MM, van den Boogaard M, van Marum RJ. Routine use of the confusion assessment method for the intensive care unit: A multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184(3):340–344.
- 16) van Velthuisen EL, Zwakhalen SM, Warnier RM, Mulder WJ, Verhey FR, Kempen GI. Psychometric properties and feasibility of instruments for the detection of Delirium in older hospitalized patients: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2016;31(9):974-989.
- 17) Adamis D, Sharma N, Whelan PJ, Macdonald AJ. Delirium scales: a review of current evidence. *Aging Ment Health.* 2010;14(5):543-555.
- 18) Maybrier HR, Mickle AM, Escallier KE. Reliability and accuracy of Delirium assessments among investigators at multiple international centres. *BMJ Open* 2018;8(11):e023137.
- 19) Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of Delirium. *Ann Intern Med.* 1990;113(12):941–948.
- 20) Marcantonio ER. In the clinic: Delirium. *Ann Intern Med* 2011;154(11).
- 21) Rudolph JL, Marcantonio ER. Review articles: postoperative Delirium: acute change with long-term implications. *Anesth Analg.* 2011;112(5):1202–1211.
- 22) Wacker P, Nunes PV, Cabrita H, Forlenza OV. Postoperative Delirium is associated with poor cognitive outcome and dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2006;21(4):221-227.
- 23) Lowery DP, Wesnes K, Ballard CG. Subtle attentional deficits in the absence of dementia are associated with an increased risk of post - operative Delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2007;23(6)390-394.
- 24) Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV. Motor subtypes of postoperative Delirium in older adults. *Arch Surg* 2011;146(3):295-300.
- 25) Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, Sanders RD, Audisio R, Borozdina A. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensusbased guidelines on postoperative Delirium. *Eur J Anaesthesiol.* 2017;34(4):192-214.
- 26) Ansaloni L, Catena F, Chattat R. Risk factors and incidence of postoperative Delirium in elderly patients after elective and emergency surgery. *Br J Surg.* 2010;97(2):273-280.
- 27) Maldonado JR. Acute Brain Failure: Pathophysiology, Diagnosis, Management, and Sequelae of Delirium. *Crit Care Clin.* 2017;33(3):461-519.



- 28) Cortese GP, Burger C. Neuroinflammatory challenges compromise neuronal function in the aging brain: postoperative cognitive Delirium and Alzheimer's disease. *Behav Brain Res.* 2017;322.
- 29) Dong Y, Zhang G, Zhang B. The common inhalational anesthetic sevoflurane induces apoptosis and increases beta-amyloid protein levels. *Arch Neurol.* 2009;66(5):620-631.
- 30) Fodale V, Quattrone D, Trecroci C. Alzheimer's disease and anaesthesia: implications for the central cholinergic system. *Br J Anaesth* 2006;97(4):445-452.
- 31) Berger M, Nadler JW, Friedman A. The effect of propofol versus isoflurane anesthesia on human cerebrospinal fluid markers of Alzheimer's disease: results of a randomized trial. *J Alzheimers Dis.* 2016;52(4):1299-1310.
- 32) Xu X, Zhang Q, Tian X, Wang G. Sevoflurane anesthesia induces neither contextual fear memory impairment nor alterations in local population connectivity of mPFC LFPs networks in aged rats. *Fundam Clin Pharmacol.* 2016;30(4):338-346.
- 33) Cerejeira J, Firmino H, Vaz-Serra A, Mukaetova EB. The neuroinflammatory hypothesis of Delirium. 2010;119(6):737-754.
- 34) Sieber FE, Zakriya KJ, Gottschalk A, Blute MR, Lee HB, Rosenberg PB, Mears SC. Sedation depth during spinal anesthesia and the development of postoperative Delirium in elderly patients undergoing hip fracture repair. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(1):18-26.
- 35) Z. Moyce, R. N. Rodseth, B. M. Biccand. The efficacy of perioperative interventions to decrease postoperative Delirium in non-cardiac surgery: a systematic review and metaanalysis. *Anaesthesia.* 2014;69(3):259-69.
- 36) Young J, Murthy L, Westby M. Diagnosis, prevention, and management of Delirium: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010;341:c3704
- 37) Hawkins SB, Bucklin M, Muzyk AJ. Quetiapine for the treatment of Delirium. *J Hosp Med.* 2013;8(4):215-220.
- 38) Boettger S, Breitbart W. An open trial of aripiprazole for the treatment of Delirium in hospitalized cancer patients. *Palliat Support Care.* 2011;9(4):351-357.
- 39) Safavynia SA, Arora S, Pryor KO, García PS. An update on postoperative Delirium: Clinical features, neuropathogenesis, and perioperative management. *Curr Anesthesiol Rep.* 2018;8(3):252-262.
- 40) Oberai T, Laver K, Crotty M, Killington M, Jaarsma R. Effectiveness of multicomponent interventions on incidence of Delirium in hospitalized older patients with hip fracture: a systematic review. *Int Psychogeriatr.* 2018;30(4):481-492.



- 41) Martinez F, Tobar C, Hill N. Preventing Delirium: Should non-pharmacological, multicomponent interventions be used? A systematic review and meta-analysis of the literature. *Age Ageing*. 2015;44(2):196-204.
- 42) Kishi T, Hirota T, Matsunaga S, Iwata N. Antipsychotic medications for the treatment of Delirium: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(7):767-774
- 43) Teslyar P, Stock VM, Wilk CM. Prophylaxis with antipsychotic medication reduces the risk of postoperative Delirium in elderly patients: a meta-analysis. *Psychosomatics*. 2013;54(2):124-131.
- 44) Vochteloo AJ, Moerman S, van der Burg BL. Delirium risk screening and haloperidol prophylaxis program in hip fracture patients is a helpful tool in identifying high-risk patients, but does not reduce the incidence of Delirium. *BMC Geriatr*. 2011;11:39.
- 45) M. Gamberini, D. Bolliger, G.A. Lurati Buse, C.S. Burkhart, M. Grapow, A. Gagneux. Rivastigmine for the prevention of postoperative Delirium in elderly patients undergoing elective cardiac surgery—a randomized controlled trial. *Crit Care Med*. 2009;37(5):1762-1768.
- 46) B. Liptzin, A. Laki, J.L. Garb, R. Fingerroth, R. Krushell. Donepezil in the prevention and treatment of post-surgical Delirium *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005;13(12):1100-1106.
- 47) Sampson EL, Raven PR, Ndhlovu PN, Vallance A, Garlick N, Watts J et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil hydrochloride for reducing the incidence of postoperative Delirium after elective total hip replacement. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22(4):343-349.
- 48) Avidan MS, Maybrier HR, Abdallah AB, Jacobsohn E, Vlisides PE, Pryor KO et al. Intraoperative ketamine for prevention of postoperative Delirium or pain after major surgery in older adults: an international, multicentre, double-blind, randomised clinical trial. *Lancet*. 2017;390(10091):267-275.
- 49) Wu M, Liang Y, Dai Z, Wang S. Perioperative dexmedetomidine reduces Delirium after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Anesth*. 2018;50:33-42.
- 50) Deiner S, Luo X, Lin HM. Intraoperative infusion of dexmedetomidine for prevention of postoperative Delirium and cognitive dysfunction in elderly patients undergoing major elective noncardiac surgery: a randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2017;152(8):e171505.
- 51) Kim JA, Ahn HJ, Yang M, Lee SH, Jeong H, Seong BG. Intraoperative use of dexmedetomidine for the prevention of emergence agitation and postoperative Delirium in thoracic surgery: a randomized controlled trial. *Can J Anesth*. 2019;66(4):371-379.



- 52) Subramaniam B, Shankar P, Shaefi S, Mueller A, O'Gara B, Banner-Goodspeed V. Effect of Intravenous Acetaminophen vs Placebo Combined With Propofol or Dexmedetomidine on Postoperative Delirium Among Older Patients Following Cardiac Surgery The DEXACET Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(7):686-696.
- 53) Z. Moyce, R. N. Rodseth, B. M. Biccard. The efficacy of perioperative interventions to decrease postoperative Delirium in non-cardiac surgery: a systematic review and metaanalysis. *Anaesthesia* 2014;69(3):259-269.
- 54) Gao WW, He YH, Liu L, Yuan Q, Wang YF, Zhao B. BIS Monitoring on Intraoperative Awareness: A Meta-analysis. *Curr Med Sci*. 2018;38(2):349-353.
- 55) Plaschke K, Fichtenkamm P, Schramm C, Hauth S, Martin E, Verch M, et al. Early postoperative Delirium after open-heart cardiac surgery is associated with decreased bispectral EEG and increased cortisol and interleukin-6. *Intensive Care Med*. 2010;36(12):2081-2089.
- 56) Seo JS, Park SW, Lee YS, Chung C, Kim YB. Risk factors for Delirium after spine surgery in elderly patients. *J Korean Neurosurg Soc*. 2014;56(1):28-33.
- 57) Fritz BA, Kalarickal PL, Maybrier HR, Muench MR, Dearth D, Chen Y et al. Intraoperative Electroencephalogram Suppression Predicts Postoperative Delirium. *Anesth Analg*. 2016;122(1):234-242.
- 58) Chan MT, Cheng BC, Lee TM, Gin T, Group CT. BIS-guided anesthesia decreases postoperative Delirium and cognitive decline. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2013;25(1):33-42.
- 59) Radtke FM, Franck M, Lendner J, Krüger S, Wernecke KD, Spies CD. Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of postoperative Delirium but not postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth*. 2013;110:98-105.
- 60) Jildenstal P, Hallen J, Rawal N, Bergggen L. Does depth of anesthesia influence postoperative cognitive dysfunction or inflammatory response following major ENT surgery? *J Anesth Clin Res*. 2012;3:220.
- 61) Whitlock EL, Torres BA, Lin N, Helsten DL, Nadelson MR, Mashour GA, Avidan MS. Postoperative Delirium in a substudy of cardiothoracic surgical patients in the BAG-RECALL clinical trial. *Anesth Analg*. 2014;118(4):809-817.
- 62) Punjasawadwong Y, Chau-In W, Laopaiboon M, Punjasawadwong S, Pin-On P. Processed electroencephalogram and evoked potential techniques for amelioration of postoperative Delirium and cognitive dysfunction following non-cardiac and non neurosurgical procedures in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5:CD011283
- 63) MacKenzie KK, Britt-Spells AM, Sands LP, Leung JM. Processed electroencephalogram monitoring and postoperative Delirium: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology*. 2018;129(3):417-427.



- 64) Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F.. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative Delirium. *Eur J Anaesthesiol.* 2017;34(4):192-214.
- 65) Smith D, Andrzejowski J, Smith A. Certainty and uncertainty: NICE guidance on 'depth of anaesthesia' monitoring. *Anaesthesia.* 2013;68(10):1000-1005.
- 66) American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older Adults. American Geriatrics Society abstracted clinical practice guideline for postoperative Delirium in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(1):142-150.
- 67) Kemp H, Marinho S, Cook TM. An observational national study of anaesthetic workload and seniority across the working week and weekend in the UK in 2016: the 6th National Audit Project. *Br J Anaesth.* 2018;121(1):134-145.
- 68) Wildes TS, Mickle AM, Ben Abdallah A. Effect of electroencephalography-guided anesthetic administration on postoperative Delirium among older adults undergoing major surgery: the ENGAGES randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;321(5):473-483.
- 69) Abbott TEF, Pearse RM, Archbold RA. A prospective international multicentre cohort study of intraoperative heart rate and systolic blood pressure and myocardial injury after noncardiac surgery: results of the VISION study. *Anesth Analg.* 2018;126(6):1936-1945.