



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Delirium Postoperatorio tras Anestesia General **Postoperative Delirium after General Anaesthesia**

Autora:

Cristina López Esbec

Directora:

Ana María Pascual Bellosta

Codirector:

Javier Martínez Ubieto

Facultad de Medicina

Curso 2021/2022



ÍNDICE

1. RESUMEN	3
1.1 ABSTRACT	3
2. INTRODUCCIÓN	4
2.1 DEFINICIÓN DE DELIRIUM	5
2.2 EPIDEMIOLOGÍA	6
2.3 FISIOPATOLOGÍA	7
2.4 FACTORES DE RIESGO	8
2.5 IMPACTO	10
MORTALIDAD	11
CALIDAD DE VIDA	11
GASTOS SANITARIOS	11
DEMENCIA	12
2.6 DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	12
DIAGNÓSTICO	12
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	14
2.7 PREVENCIÓN	15
MEDIDAS PREOPERATORIAS	15
MEDIDAS INTRAOPERATORIAS	16
MEDIDAS POSTOPERATORIAS	16
2.8 MANEJO TERAPÉUTICO	18
2.9 DELIRIUM Y COVID-19	20
2.10 DELIRIUM Y ANESTESIA GENERAL	21
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	22
4. MATERIAL Y MÉTODOS	22
5. REVISIÓN SISTEMÁTICA	23
5.1 ESTUDIOS OBSERVACIONALES	23
5.2 ENSAYOS CLÍNICOS	24
5.3 METAANÁLISIS	28
6. RESULTADOS: metaanálisis	30
7. DISCUSIÓN	32
8. CONCLUSIONES	35
9. BIBLIOGRAFÍA	36



1. RESUMEN

El Delirium Postoperatorio es una complicación frecuente y potencialmente grave en los pacientes añosos sometidos a intervenciones quirúrgicas bajo anestesia general. Su aparición se ha asociado con un peor pronóstico a corto y a largo plazo, aumento de reingresos, mayor mortalidad, peor calidad de vida al alta, mayor riesgo de depresión y ansiedad, aumento del riesgo de desarrollar deterioro cognitivo o demencia e incremento de los gastos sanitarios. Actualmente, las estrategias de prevención con un enfoque multimodal son el método más eficaz para disminuir la incidencia del Delirium Postoperatorio.

Numerosos estudios observacionales y ensayos clínicos han analizado la relación entre los niveles de profundidad anestésica controlados con un monitor BIS y el desarrollo de Delirium Postoperatorio. Se ha planteado la hipótesis de que la administración de anestésicos controlada con un monitor BIS, manteniendo un nivel de hipnosis óptimo, puede disminuir el riesgo de desarrollar esta complicación.

El objetivo principal de esta revisión es analizar la evidencia científica existente hasta la fecha acerca de la efectividad de la monitorización de la profundidad anestésica mediante el BIS en la reducción de la incidencia del Delirium Postoperatorio. Además, se realizará un metaanálisis de los ensayos clínicos publicados recientemente con el objetivo de obtener conclusiones firmes basadas en la evidencia.

1.1 ABSTRACT

Postoperative Delirium is a frequent and potentially serious complication in elderly patients undergoing surgery under general anaesthesia. Its appearance has been associated with a worse prognosis in short and long-term, increased readmissions, higher mortality, worse quality of life at discharge, higher risk of depression and anxiety, higher risk of developing cognitive impairment or dementia and increased health care costs. Nowadays, prevention strategies with a multicomponent approach are the most effective method to reduce the incidence of Postoperative Delirium.

Several observational studies and clinical trials have analyzed the relationship between anaesthetic depth levels controlled with a BIS monitor and the development of Postoperative Delirium. It has been hypothesized that the administration of anaesthetics controlled with a BIS monitor, maintaining an optimal level of hypnosis, may reduce the risk of developing this complication.

The main objective of this review is to analyze the existing scientific evidence to date about the effectiveness of anaesthetic depth monitoring with BIS in reducing the incidence of Postoperative Delirium. In addition, a meta-analysis of recently published clinical trials will be conducted with the aim of obtaining firm evidence-based conclusions.



2. INTRODUCCIÓN

El delirium se define como un trastorno neuropsiquiátrico agudo caracterizado por alteraciones fluctuantes de la atención, la conciencia y la cognición. La presencia de factores predisponentes (edad avanzada, comorbilidades, deterioro cognitivo o funcional...) junto a factores desencadenantes hace que los pacientes sean susceptibles de desarrollar este cuadro¹.

Los porcentajes de población entre 75-84 años y mayores de 85 años están en constante aumento debido a la mejora de la calidad de vida, los cuidados sanitarios, la alimentación y la educación. Se estima que el 50% de los pacientes de edad avanzada se someten, al menos, a un procedimiento quirúrgico. Los cambios que acompañan al envejecimiento influyen en la capacidad de lidiar con el daño, la cirugía y la anestesia².

Debido a que la edad avanzada es un factor de riesgo conocido para el delirium postoperatorio, este incremento en la edad de los pacientes que se someten a cirugía acentúa la importancia sobre este tema³.

El delirium postoperatorio es una complicación común en pacientes quirúrgicos de edad avanzada, siendo el riesgo especialmente alto en aquellos con deterioro cognitivo o demencia⁴.

Está asociado con peores resultados perioperatorios, como el aumento de la estancia hospitalaria, complicaciones, gastos sanitarios y menor probabilidad de alta hospitalaria. También se asocia con peores resultados a largo plazo, tales como reingresos hospitalarios, menor supervivencia global, empeoramiento cognitivo y del estado funcional, así como de la calidad de vida⁵.

Cuanto más largo y grave es el episodio de delirium, más graves y frecuentes son las secuelas, por ello es esencial detectar y tratar el delirium de forma precoz⁶. A pesar de ello, el delirium está ampliamente infradiagnosticado, con menos de la mitad de los casos detectados en el hospital⁷. Las tasas de delirium no reconocido, definido como un delirium diagnosticado por un evaluador experto después de que el diagnóstico no fuera hecho por el médico y las enfermeras a cargo del paciente, osciló entre 55% y 70% en los años 2000-2001 y seguía rondando el 60% en 2015.⁸

Actualmente, las opciones de tratamiento para el delirium ya establecido son limitadas y no parecen reducir el riesgo de mortalidad y morbilidad asociadas al delirium postoperatorio⁹.

Sin embargo, antes de su debut, el delirium se considera prevenible en el 30-40 % de los casos, lo que acentúa la importancia de la prevención primaria. Esto puede conseguirse identificando y abordando los factores de riesgo.¹

2.1 DEFINICIÓN DE DELIRIUM

El Delirium, también llamado Síndrome Confusional Agudo, es definido por el DSM-V como un trastorno neurocognitivo caracterizado por la alteración de la atención y la conciencia, que se desarrolla en un breve periodo de tiempo, tiende a fluctuar a lo largo del día y que no es explicado por otro trastorno preexistente.¹⁰

Más concretamente, los criterios diagnósticos son los siguientes:

A. Alteración en la atención (por ejemplo: capacidad disminuida para dirigir, centrar, mantener o desviar la atención) y conciencia (reducción de la orientación en el espacio)

B. La alteración se desarrolla en un periodo breve de tiempo (normalmente de horas a pocos días), representa un cambio del estado basal de atención y conciencia, y tiende a fluctuar su gravedad a lo largo del día.

C. Una alteración adicional de la esfera cognitiva (déficit de memoria, desorientación, lenguaje, capacidad visoespacial, o percepción)

D. Las alteraciones en los criterios A y C no son mejor explicadas por otro trastorno neurocognitivo preexistente, establecido o en evolución y no ocurre en el contexto de una reducción severa del nivel de estimulación, como el coma

E. Hay evidencia con la historia clínica, exploración física o pruebas de laboratorio de que la alteración es una consecuencia fisiológica directa de otra condición médica, intoxicación por sustancias o abstinencia (por ejemplo: debido a abuso de drogas o a medicamentos), o exposición a una toxina, o es debido a múltiples etiologías.

Tabla 1. Criterios diagnósticos DSM-V

Según su forma de presentación, existen diferentes formas de delirium:

- **Hiperactivo:** el individuo presenta un nivel hiperactivo de la actividad psicomotora que puede acompañarse de labilidad emocional, agitación, y/o negación a cooperar al cuidado sanitario. Suele ser reconocido con mayor frecuencia. Es el más frecuente (65%)¹¹
- **Hipoactivo:** el individuo presenta un nivel hipoactivo de la actividad psicomotora que puede acompañarse de lentitud y letargia que se acerca al estupor. Suele ser más frecuente en personas mayores.
- **Mixto:** el individuo presenta un nivel de actividad psicomotora normal, aunque la atención y la conciencia están alteradas. También incluye a individuos cuyo nivel de actividad fluctúa rápidamente.

Los pacientes pueden alternar entre estos estados rápidamente.

El delirium se asocia frecuentemente a **alteraciones del ciclo sueño-vigilia**. Esto puede incluir agitación nocturna, dificultad para conciliar el sueño, excesiva somnolencia a lo largo del día, o vigilia durante la noche. En algunos casos puede ocurrir la inversión completa del ciclo sueño-vigilia.

Las personas con delirium pueden mostrar **alteraciones emocionales** como ansiedad, miedo, depresión, irritabilidad, ira, euforia y apatía. Puede haber cambios impredecibles de una emoción a otra. Estos comportamientos son especialmente prevalentes por la noche.

Respecto a la **evolución**, en entornos hospitalarios el delirium suele durar alrededor de una semana, pero algunos síntomas persisten incluso después de ser dados de alta. El reconocimiento e intervención precoces normalmente acortan la duración del cuadro. Puede progresar a estupor, coma, convulsiones o muerte, particularmente en aquellos que no son tratados.

El **delirium postoperatorio** es una forma de delirium que se manifiesta en pacientes que se han sometido a procedimientos quirúrgicos y anestesia, normalmente entre los días 3 y 5 después de la operación.¹²

Puede ocurrir desde los 10 minutos posteriores al despertar de la anestesia hasta que el paciente es dado de alta del hospital. Normalmente es identificado en la unidad de recuperación post anestésica (URPA). La forma más frecuente de presentación es la hipoactiva.¹³

2.2 EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia del delirium es de 1-2% en la población general, aumentando hasta el 14% en personas de 85 o más años. Es particularmente prevalente entre personas mayores hospitalizadas, ocurriendo en un 20-60%.¹⁴

Su prevalencia en pacientes no quirúrgicos es del 10-24%, y afecta al 37-46% de la población sometida a cirugía.¹²

En un metaanálisis de 33 estudios realizado en 2020 en pacientes médicos hospitalizados, se encontró una prevalencia de delirium del 23%.⁷

El **delirium postoperatorio** es común, y la prevalencia aumenta según la gravedad de la agresión quirúrgica¹³. Las tasas varían ampliamente, desde un 9 a un 87% dependiendo de la edad de los pacientes y el tipo de cirugía¹². La prevalencia pasa de tener bajos porcentajes en pacientes en buenas condiciones médicas que se someten a cirugías menores electivas, a ser igual o mayor al 20% en pacientes de alto riesgo que se someten a cirugía mayor, especialmente cuando es en situaciones urgentes⁷. Hasta el 40% de los pacientes de edad avanzada desarrollan delirium después de una cirugía de cadera.¹⁵

En una revisión sistemática sobre el riesgo de desarrollo de delirium en pacientes sometidos a **bypass coronario**, la prevalencia fue de 24%. También es común en los pacientes después de sufrir un **ictus**, según una revisión sistemática realizada en 2019 con 32 estudios, que encontró una prevalencia del 25%. En **cuidados paliativos**, una revisión sistemática de 42 estudios realizada en 2019 notificó una prevalencia de 4-12% en la comunidad, 9-57% en pacientes hospitalizados y 6-74% en pacientes ingresados en unidades de cuidados paliativos, con una prevalencia grupal de 35%. Otra revisión encontró que la prevalencia de delirium asciende a 59-88% entre los pacientes paliativos ingresados durante las semanas próximas a su muerte⁷.

De acuerdo con el DSM-V, la incidencia de delirium postoperatorio en **cirugía no cardiaca** está entre 15-54% dependiendo del método de screening utilizado. La incidencia en los pacientes en cuidados intensivos se eleva hasta el 70-80% durante su estancia. En los pacientes sometidos a cirugía cardiaca, la incidencia está entre 26-52%.¹³

La prevalencia de delirium es alta en pacientes críticos; una revisión sistemática de estudios de Norteamérica, Sudamérica, Europa y Asia mostró una prevalencia grupal de 31'8% en pacientes ventilados y no ventilados en la **Unidad de Cuidados Intensivos**. La prevalencia de delirium en pacientes ventilados mecánicamente está generalmente entre 50-70%.⁷

De acuerdo con una revisión sistemática publicada en *Lancet* que recoge literatura médica sobre el delirium, las tasas de incidencia más altas se alcanzaron en las Unidades de Cuidados Intensivos y en los entornos postoperatorios y paliativos. Debido a que muchos de estos estudios excluían a pacientes con trastornos cognitivos o demencia de base, la incidencia real está probablemente subestimada.¹⁶

2.3 FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología del delirium es multifactorial y está en constante evolución debido a la investigación de complejas interacciones que derivan en este fenómeno. Muchos mecanismos han sido propuestos, entre ellos la lesión neuronal mediada por inflamación, disfunción endotelial resultando en el aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, alteración del equilibrio de neurotransmisores, y ciertas intervenciones farmacológicas.¹⁷

Todas estas hipótesis no son exclusivas entre ellas, sino que deberían considerarse complementarias.¹⁵

HIPÓTESIS NEUROINFLAMATORIA

Según esta teoría, el delirium es una manifestación del sistema nervioso central como respuesta a una enfermedad sistémica que ha cruzado la barrera hematoencefálica.

Los procesos de inflamación periférica (infecciones o cirugía) inducen la activación de células del parénquima cerebral, lo que hace que se liberen citoquinas inflamatorias y otros mediadores inflamatorios (PCR, IL-6, TNF-alfa, IL-1RA, IL-10 y IL-8). Esto deriva en una disfunción neuronal y sináptica, que se manifiesta con los síntomas típicos del delirium.

Estudios han sugerido que algunos agentes anestésicos (sevoflurano e isoflurano) pueden causar una marcada disrupción de la barrera hematoencefálica, conllevando a un aumento en su permeabilidad¹¹. Esto facilita que células del sistema inmune, citoquinas y otros productos neuroinflamatorios penetren en el parénquima¹⁵.

HIPÓTESIS DE LOS NEUROTRANSMISORES

Como ya se ha mencionado anteriormente, la cirugía provoca la liberación de marcadores inflamatorios psicoactivos que pueden contribuir al desarrollo de delirium junto con otros mecanismos, como puede ser el de los neurotransmisores.¹³

SISTEMA COLINÉRGICO: la acetilcolina es un modulador importante de la respuesta inflamatoria, ya que disminuye la liberación de citoquinas inflamatorias¹⁷. Los fármacos anticolinérgicos (atropina, antidepresivos tricíclicos, benzodiazepinas) incrementan el riesgo de delirium, al igual que los AINES y los opioides. Cambios metabólicos como la hipoxia o la hipoglucemia pueden alterar la actividad colinérgica y hacer al individuo propenso a desarrollar delirium⁶. Un estudio observacional en pacientes con cirugía cardíaca mostró que los pacientes con delirium postoperatorio tenían niveles más bajos de acetilcolinesterasa, tanto preoperatorios como postoperatorios. Esa baja actividad de la acetilcolinesterasa se considera un factor de riesgo independiente para el desarrollo de delirium postoperatorio. Esto también ha sido demostrado en un estudio observacional en pacientes de edad avanzada sometidos a cirugía no cardíaca⁴.

SISTEMA DOPAMINÉRGICO: los agonistas de los receptores D1 y D2 aumentan el riesgo de delirium. Entre ellos: L-dopa, agonistas dopaminérgicos, bupropion y cocaína.

SISTEMA SEROTONINÉRGICO: la serotonina puede inhibir la transmisión colinérgica por medio de la activación de la vía dopaminérgica, favoreciendo por tanto la aparición del delirium.

SISTEMA GABAÉRGICO: el GABA es el principal neurotransmisor inhibitor del sistema nervioso central. Tanto su exceso como su disminución han sido asociados con el delirium.¹⁷

HIPÓTESIS DEL ESTRÉS OXIDATIVO

Bajo determinadas circunstancias, como por ejemplo durante una cirugía, el cerebro es muy vulnerable al daño del estrés oxidativo, derivando probablemente a la disfunción neuronal.

La neopterina es sintetizada por monocitos, macrófagos, microglía y células dendríticas, y puede aumentar la citotoxicidad de las especies reactivas de oxígeno, aumentando los efectos citocidas de la respuesta inmune celular. Estudios han mostrado que los niveles de neopterina se elevan en pacientes con delirium postoperatorio.¹⁵

Así mismo, en un grupo sometido a cirugía cardíaca, aquellos que desarrollaron delirium postoperatorio tenían cifras más bajas de saturación de oxígeno cerebral, tanto preoperatoriamente como durante la operación.

HIPÓTESIS DEL ESTRÉS MEDIADO POR GLUCOCORTICOIDES

En circunstancias normales el estrés activa al eje hipotalámico-hipofisario-adrenal que, finalmente, provocará la secreción de ACTH. Esto promueve la secreción de glucocorticoides por parte de la corteza suprarrenal.¹¹

Estudios han demostrado que los pacientes que experimentan delirium postoperatorio tienen niveles elevados de cortisol postoperatorio. Con el paso del tiempo, los niveles altos de glucocorticoides alteran la capacidad de las neuronas para sobrevivir las agresiones metabólicas, llevando así a una vulnerabilidad de las neuronas, también conocido como "respuesta aberrante al estrés".¹⁵

HIPÓTESIS DE LA ALTERACIÓN DEL SUEÑO

Sugiere que las alteraciones del ritmo circadiano, las fases normales del sueño y las variaciones en la exposición a la luz natural pueden acarrear alteraciones en la estructura fisiológica del sueño y eso puede contribuir al desarrollo de delirium.

Algunos estudios sobre los niveles en suero de melatonina demuestran que la secreción circadiana de melatonina se encuentra alterada en los pacientes que desarrollan delirium.¹⁸

2.4 FACTORES DE RIESGO

El desarrollo de delirium depende de una compleja interacción entre pacientes vulnerables con múltiples factores predisponentes y la exposición a factores precipitantes¹⁶.

FACTORES PREDISPONENTES

Son intrínsecos al paciente, ya están presentes en el periodo preoperatorio y determinan la vulnerabilidad a las agresiones¹². Generalmente se consideran predictores del delirium.

Cuanta menor vulnerabilidad de base presente el sujeto, tendrá mayor resistencia al delirium. Sin embargo, a mayor vulnerabilidad, es más fácil desarrollar delirium incluso con pequeñas agresiones.

La **edad avanzada** es un buen predictor de delirium. Un paciente mayor de 65 años podría desarrollar delirium al exponerse sólo a uno o dos factores precipitantes, mientras que con esos mismos precipitantes, pacientes más jóvenes podrían no desarrollarlo¹⁹. Por ejemplo, una persona joven y sana puede desarrollar delirium después de sufrir una sepsis grave, fallo respiratorio y someterse a ventilación mecánica en la UCI; sin embargo, un paciente de edad avanzada y frágil con deterioro cognitivo puede desarrollar delirium por tomar una dosis baja de paracetamol con difenhidramina para dormir.²⁰

Así mismo, también es un factor predisponente importante la presencia de **deterioro cognitivo preexistente**, trastornos psiquiátricos o **antecedentes de delirium**^{17 21 22}. El factor de riesgo independiente más frecuentemente identificado en diversos estudios es el deterioro cognitivo preexistente²³. Es necesaria una evaluación exhaustiva antes de una cirugía, ya que cualquier deterioro cognitivo previo al ingreso en el hospital es un factor de riesgo independiente para desarrollar deterioro cognitivo a largo plazo.¹⁹

Los pacientes con cambios microestructurales de la sustancia blanca en el cerebelo, hipocampo y tálamo también presentan mayor riesgo de delirium postoperatorio.¹⁷

Muchos estudios han identificado la **depresión** como un factor de riesgo para el desarrollo de delirium después de una cirugía.²³

Tiene gran importancia la presencia de otras **comorbilidades** médicas como apnea del sueño, infarto, diabetes, abuso de alcohol e ictus o AIT previos entre otros¹⁷. Aquellos con múltiples comorbilidades tienen un riesgo más elevado. Existe evidencia sólida de que una puntuación elevada en la escala ASA es también un factor de riesgo.^{22 23}

FACTORES PRECIPITANTES

Son alteraciones agudas o eventos que inician el delirium. Son modificables y están asociados a la hospitalización¹².

De estos factores modificables, dos son especialmente importantes en el manejo de pacientes con alto riesgo de delirium postoperatorio: el buen manejo del **dolor** y la precaución en el uso de **sedantes y/o analgésicos**, ya que ambos se han asociado con aumento de riesgo de delirium postoperatorio.¹⁷

Mientras que los opioides pueden desencadenar delirium, un dolor incontrolable también puede desencadenarlo.

Durante la operación, los anestésicos inhalados alteran la actividad eléctrica del cerebro y han sido asociados con depósitos de amiloide y apoptosis. Los fármacos de inducción y las benzodiazepinas tienen propiedades cognitivas que pueden desencadenar un delirium.

La sedación postoperatoria debe ser minimizada, y la analgesia debe administrarse racionalmente siguiendo cuidadosamente los protocolos diseñados para minimizar la exposición sistemática a opioides con propiedades psicoactivas.²³

Otros factores precipitantes son los **fármacos**, **cirugía** (el tipo y la duración), **anemia**, **enfermedad aguda**, agudización de una enfermedad crónica y **deshidratación**.^{20 24}. También las **infecciones**; por ejemplo, una causa identificable de delirium en pacientes de edad avanzada es la infección del tracto urinario asociada al uso de catéter.

CIRUGÍA	INCIDENCIA DE DELIRIUM (%)
Aneurisma de aorta abdominal (infrarrenal)	33-55
Abdominal	5-51
Cataratas	4
Cirugía de revascularización con bypass coronario	37-52
Cirugía electiva ortopédica	9-15
Cabeza y cuello (cirugía mayor)	17
Fractura de cadera	35-65
Enfermedad vascular periférica	30-48
Urológica	4-7

Tabla 2. Incidencia de delirium postoperatorio según tipo de cirugía²³

Nuevas evidencias sugieren que una gran proporción de pacientes hospitalizados con **COVID-19**, a causa de un síndrome respiratorio agudo manifiestan cambios mentales y neurológicos; parte de estos cambios podría ser el delirium agudo.²⁰

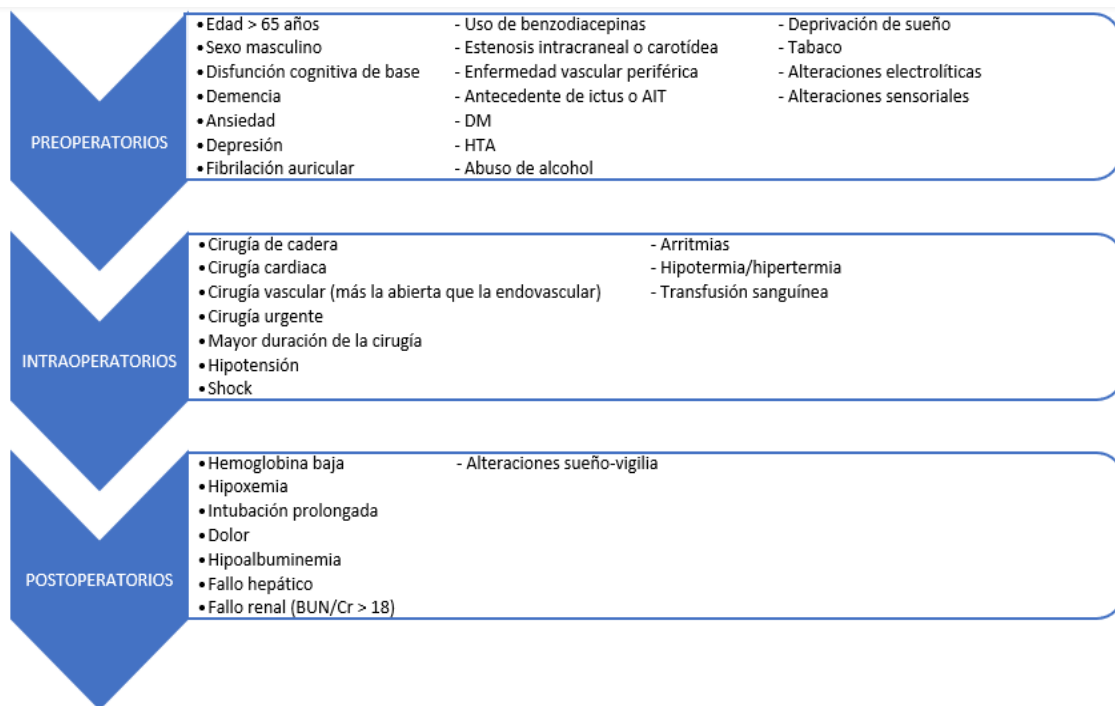


Figura 1. Principales factores de riesgo del delirium postoperatorio

2.5 IMPACTO

El delirium está asociado con peores resultados perioperatorios incluyendo hospitalización prolongada, complicaciones, aumento de los gastos sanitarios, y menos probabilidades de alta a domicilio. Entre los efectos **a corto plazo** se incluyen las caídas, neumonía aspirativa, angustia o aumento de mortalidad⁷. También está asociado a peores resultados **a largo plazo** incluyendo aumento de reingresos y supervivencia global disminuida, así como deterioro cognitivo, del estado funcional y de la calidad de vida².

El delirium afecta tanto a la función cognitiva como a la salud mental, deteriorando la calidad de vida y la recuperación funcional de los pacientes tras su enfermedad.⁷

MORTALIDAD

El delirium está asociado con una mortalidad a 30 días del 7-10%, en comparación con un 1% en aquellos pacientes sin delirium⁴.

Un reciente metaanálisis mostró que el delirium durante la hospitalización multiplica por dos el riesgo de ser institucionalizado tras el alta, así como la mortalidad y el aumento del riesgo de demencia hasta 10 veces.¹²

Un metaanálisis que incluyó casi 3.000 pacientes que fueron seguidos una media de 22.7 meses, demostró que el delirium estaba independientemente asociado con riesgo de muerte incrementado.²⁴

El 25% de todos los pacientes de edad avanzada hospitalizados con delirium mueren entre los 3-4 meses posteriores al diagnóstico, pero solo una parte de esta mortalidad puede ser explicada por las enfermedades subyacentes⁶.

CALIDAD DE VIDA

La aparición de delirium es considerada un marcador de la calidad de los cuidados hospitalarios y de la seguridad del paciente.²⁵

Aquellos pacientes que desarrollan delirium durante el ingreso en una UCI médica o quirúrgica mostraron peor calidad de vida al alta que aquellos que no desarrollaron delirium. Esta disminución de la calidad de vida después del delirium puede atribuirse a su papel en el desarrollo de disfunción neurocognitiva y empeoramiento de la salud mental.

El delirium también se ha asociado con mayor riesgo de depresión, ansiedad y trastorno de estrés postraumático, y estas morbilidades están asociadas con disminución de la calidad de vida.⁷

GASTOS SANITARIOS

Además del impacto personal comentado previamente, los efectos económicos del delirium son significativos. Se estima un gasto adicional en Estados Unidos de 150 billones de dólares al año. Además, con el impacto de la pandemia del COVID-19, estos gastos seguramente habrán aumentado.²²

Algunas de las repercusiones sobre los costes y la mortalidad se deben a la asociación del delirium con otras complicaciones postoperatorias como caídas, úlceras por presión, infección del tracto urinario, dificultades respiratorias, infarto de miocardio y fibrilación auricular.¹²

El delirium conlleva mayor tiempo de enfermería por cada paciente, gastos hospitalarios más altos por día y mayor duración de estancia hospitalaria. La carga económica resultante es sustancial, con gastos adicionales atribuibles al delirium estimados en 2.500 dólares por paciente **por hospitalización**. Además, tras el alta hospitalaria se acumulan más gastos debido a la mayor necesidad de cuidados a largo plazo, cuidados adicionales en el domicilio y servicios de rehabilitación.

En un estudio se observaron los gastos durante el año entero posterior al episodio de delirium, y se estimó que es responsable de un gasto adicional de entre 60.000 y 64.000 dólares por paciente **por año**.²⁵

DEMENCIA

Un episodio de delirium puede indicar vulnerabilidad en el cerebro, con reserva cognitiva disminuida y riesgo aumentado de futura demencia; además, un episodio de delirium puede llevar a atención médica un deterioro cognitivo no reconocido previamente.¹⁶

Existe evidencia de que el delirium postoperatorio puede derivar en una mayor probabilidad de disfunción cognitiva postoperatoria, disfunción cerebral prolongada, demencia prematura, y aceleración del deterioro cognitivo en los pacientes con Alzheimer¹³. En pacientes con enfermedad de Alzheimer preexistente, el desarrollo de delirium durante la hospitalización está asociado con mayor deterioro cognitivo, institucionalización y mortalidad.⁷

El delirium y la demencia coexisten frecuentemente, y la demencia preexistente es un factor de riesgo para el desarrollo de delirium. Así mismo, una creciente evidencia sugiere que el delirium conduce a deterioro cognitivo permanente y demencia.

En 263 pacientes con enfermedad de Alzheimer, el delirium se asoció con la duplicación de la tasa de deterioro cognitivo durante el año posterior al ingreso hospitalario y deterioro acelerado que persistió durante los 5 años de seguimiento. En un estudio de 553 personas de 85 años o más, se mostró que el delirium aumentaba el riesgo de demencia.

Por lo tanto, la evidencia sugiere fuertemente que el delirium contribuye o es un mediador, o ambas, para el deterioro cognitivo permanente.¹⁶

2.6 DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

DIAGNÓSTICO

El delirium es un estado confusional agudo con síntomas que aumentan y disminuyen durante el curso de la enfermedad. Debido a que es un síndrome complejo con presentación clínica variable, se debe tener un alto índice de sospecha para detectarlo precozmente. Ya que el delirium representa un cambio agudo o subagudo del estado de base, es importante conocer el **estado cognitivo basal** de cada paciente para poder identificar el cambio.²⁶

Ya que cada vez es más evidente que el delirium se asocia con peores resultados e incremento de los gastos sanitarios, su diagnóstico a tiempo es crucial para prevenir las complicaciones a largo plazo¹². A pesar de que el reconocimiento del delirium puede mejorar los resultados de éste, el 50-75 % de los casos de delirium no se diagnostican o se diagnostican mal²⁷. Por ello, la posibilidad de delirium debería considerarse en cualquier paciente hospitalizado con confusión y en los pacientes de alto riesgo con confusión en cualquier escenario. Cuando exista duda, siempre es mejor descartar primero el delirium que atribuir la confusión a una alteración crónica subyacente como la demencia y, por tanto, errar en el diagnóstico de delirium²⁰.

La **evaluación clínica** exhaustiva se considera el Gold Standard para el diagnóstico de delirium, ya que no hay un estudio clínico o biomarcador con alta sensibilidad y especificidad¹⁸. Las pruebas de laboratorio, técnicas de imagen cerebral y EEG no son sustitutos de la historia clínica y la exploración física. Sin embargo, pueden ser útiles para identificar las posibles causas del delirium y los factores contribuyentes que son corregibles, especialmente si las pruebas son seleccionadas basándonos en la historia clínica y la exploración física²⁰.

Los criterios actuales de referencia para el diagnóstico son los expuestos en el **DSM-V** (*Tabla 1*) y los de la Clasificación Internacional de Enfermedades (**CIE-10**) de la Organización Mundial de la Salud¹⁶. En investigación y en la práctica clínica los criterios de DSM-V son los que se usan

más a menudo, posiblemente porque los del CIE-10 son más restrictivos⁷. Sin embargo, para usar el estándar de referencia, DSM-V, es necesario tener gran entrenamiento¹⁹.

Se han desarrollado múltiples herramientas de screening validadas con alta sensibilidad y especificidad, incluyendo el "Confusion Assessment Method" y el "4AT", que mejoran la detección de delirium por los profesionales sanitarios¹⁸.

El instrumento más usado para la identificación del delirium es el CAM ("Confusion Assessment Method") (tabla 3), validado en estudios de alta calidad incluyendo a más de 1.000 pacientes con sensibilidad del 94%, especificidad del 89% y alta concordancia entre evaluadores¹⁶.

Característica 1	Inicio agudo y curso fluctuante A menudo se obtiene gracias a algún miembro de la familia o una enfermera. ¿Hay evidencia de un cambio agudo en el estado mental de base del paciente? ¿El comportamiento cambió a lo largo del día, tiende a ir y venir, o aumenta y disminuye la gravedad?
Característica 2	Inatención ¿El paciente ha tenido dificultad para mantener la atención, se distrae fácilmente, o tiene dificultad para seguir una conversación?
Característica 3	Pensamiento desorganizado ¿El pensamiento del paciente ha sido desorganizado o incoherente, como por ejemplo con conversaciones sin sentido o irrelevantes, ideas ilógicas, o un cambio impredecible de un tema a otro?
Característica 4	Alteración del nivel de conciencia Esta característica muestra cualquier respuesta diferente a "alerta" en la siguiente pregunta: en conjunto, ¿cómo valorarías el nivel de consciencia del paciente? (alerta, vigilante, letárgico, estupor o coma)
El diagnóstico de delirium requiere la presencia de las características 1 y 2, y la 3 o 4.	

Tabla 3. CAM (Confusion Assessment Method)²⁸

El "bcAM" o "Brief CAM" es una variante diseñada y validada para el uso en urgencias⁷.

El "FAM-CAM" ("Family Confusion Assessment Method") se ha desarrollado para identificar síntomas de delirium mediante información de la familia o cuidadores¹⁶.

El **4AT** o "**4 'As' Test**" es otra herramienta de screening desarrollada porque, a pesar de que existen muchas herramientas de screening fiables y válidas, ninguna parecía tener todas las características importantes en una atención rutinaria, no especialista: brevedad (< 2 minutos), sin necesidad de formación especial, fácil de realizar (incluida en alteraciones en la vista o el oído), no requiere respuestas físicas, permite la evaluación en pacientes "inestables" (con somnolencia o agitación graves) e incorpora un screening general²⁷.

En un metaanálisis de 17 estudios sobre la exactitud de las diferentes pruebas diagnósticas (n=3.701), el 4AT mostró una sensibilidad y especificidad del 88%. En un ensayo clínico aleatorizado, el 4AT mostró una sensibilidad más alta y una especificidad similar al CAM⁷.

Este test evalúa 4 ítems: nivel de alerta, el estado cognitivo con un breve test que evalúa la orientación (edad, fecha y lugar de nacimiento y año actual), atención (pedir que diga los meses del año el sentido inverso) y la evaluación del cambio agudo o fluctuación del estado mental. Según la puntuación en cada uno de los ítems, el resultado oscilará entre 0 y 12. Una puntuación ≥ 4 indica posible delirium y/o deterioro cognitivo²⁷.

Existen diferentes escalas que pueden evaluar la **gravedad** del delirium, entre ellas se encuentran “Delirium Detection Scale” (DDS) y “Memorial Delirium Assessment Scale” (MDAS)¹³.

Respecto a la detección del delirium en pacientes ingresados en **UCI**, una revisión sistemática que incluyó 36 estudios analizó cinco métodos de evaluación de delirium. El CAM-ICU y el ICDSC (“Intensive Care Delirium Screening Checklist”) fueron los que mostraron mayor validez y fiabilidad.

El **CAM-ICU** consta de los mismos ítems que el CAM, con la diferencia de que la atención y el pensamiento desorganizado se evalúan usando test cognitivos breves en el paciente encamado y entrevistas con preguntas de sí/no. En un metaanálisis de 9 estudios con 969 pacientes, esta prueba tuvo una sensibilidad del 80% y una especificidad del 96%.

El **ICDSC** contiene 8 características: nivel de conciencia, inatención, desorientación, psicosis, cambios psicomotores, cambios en el habla o el humor, alteraciones del ciclo sueño-vigilia y fluctuación de los síntomas. Cada ítem se valora con 0 (no presente) o 1 (presente) al final de cada turno de enfermería. Puntuaciones ≥ 4 son consideradas indicativas de delirium. En un metaanálisis de 4 estudios con 361 pacientes, esta prueba mostró una sensibilidad del 74% y una especificidad del 82%.⁷

Una vez diagnosticada la presencia de delirium, es importante conocer el desencadenante si éste no se ha identificado previamente en la anamnesis y la exploración física, ya que resulta determinante para iniciar un tratamiento dirigido.

Mediante una analítica sanguínea (glucemia, iones, perfil renal, perfil hepático, proteínas, estudio tiroideo y hemograma), una analítica de orina con urocultivo, un electrocardiograma y una radiografía de tórax se llega al diagnóstico etiológico en la mayoría de los pacientes. Otras pruebas como el electroencefalograma, pruebas de imagen cerebral o punción lumbar sólo se llevarán a cabo en determinados casos ante la presencia de complicaciones neurológicas²⁹.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La historia clínica, la exploración física y las pruebas de laboratorio ayudan a distinguir el delirium de otras causas de deterioro cognitivo global como la demencia, la depresión y la psicosis funcional.

La **demencia** tiene un inicio gradual, dura más de un mes, normalmente es progresiva y no está asociada a disminución del nivel de alerta hasta el estadio terminal. Además, la demencia predispone para desarrollar delirium; el deterioro cognitivo repentino o de las capacidades funcionales en un paciente con demencia, sugiere que se ha desarrollado un delirium.³⁰

Es importante saber si la presencia de confusión se debe a una demencia, un delirium o ambas. Para determinarlo, el médico debe investigar el estado basal del paciente, bien por documentación previa o por información de la familia o conocidos. Un cambio agudo y fluctuante en el estado basal sugiere delirium. Además, es importante saber que el diagnóstico de un trastorno neurocognitivo no puede hacerse durante el episodio de delirium.²⁰

La **depresión** puede imitar a un delirium hipoactivo. Enlentecimiento del habla, humor apático y alteraciones en los test cognitivos pueden ocurrir en ambas entidades. Sin embargo, la alteración de la conciencia y la variabilidad presentes en el delirium están ausentes en pacientes con depresión.

Una **psicosis aguda** puede simular un delirium hiperactivo. Sin embargo, las alucinaciones tienden a ser auditivas, los delirios son más sistemáticos y la fluctuación de los síntomas es muy característica del delirium y no de la psicosis. Además, el EEG suele ser normal en pacientes con psicosis en comparación con la actividad lenta observada en pacientes con delirium.

La **ansiedad** también puede imitar a un delirium hiperactivo. Es frecuente en pacientes hospitalizados, particularmente en el periodo postoperatorio y en la UCI, donde el miedo al dolor, la incapacidad y la muerte pueden ser exacerbados por las alteraciones sensoriales, privación de sueño, dolor y medicamentos.³⁰

Características	Delirium	Demencia
Inicio	Agudo, en un periodo de horas o días	Gradual, en meses o años
Curso	Fluctuante	Estable
Inatención	Presente	Ausente*
Alteración del nivel de activación cerebral	Normalmente presente	Típicamente ausente*
Pensamiento desorganizado	Puede estar presente	Típicamente ausente*
Alteración del ciclo sueño-vigilia	Presente	Típicamente ausente*
Alteraciones perceptivas y alucinaciones	Pueden estar presentes	Típicamente ausentes*
¿El deterioro es reversible?	Normalmente reversible	Irreversible
*Pueden estar presentes en pacientes con demencia en estadios terminales		

Tabla 4. Diagnóstico diferencial entre Delirium y Demencia³¹

2.7 PREVENCIÓN

El delirium, definido como un trastorno agudo de la atención y la conciencia, es un síndrome clínico común, que amenaza a la vida y que a menudo es prevenible en personas mayores. Tiene importantes implicaciones para el individuo, la familia, la comunidad y el sistema de salud.⁸

La prevención es la estrategia más efectiva para reducir la morbilidad, mortalidad y los costes sanitarios asociados con el delirium.¹⁸

MEDIDAS PREOPERATORIAS

- **Evitar la polimedicación.** La polimedicación está asociada con la edad avanzada y la presencia de múltiples comorbilidades, y ambas cosas incrementan el riesgo de delirium postoperatorio. Además, la polifarmacia por sí misma es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de delirium en las personas de edad avanzada.
- **Evitar el ayuno prolongado (> 6 horas).** El ayuno prolongado deriva en deshidratación y uso innecesario de fluidos intravenosos. Un estudio de cohortes encontró que el ayuno prolongado es un factor de riesgo independiente para el delirium postoperatorio.
- **Evaluación geriátrica integral.** Bastantes estudios han demostrado que puede reducir el riesgo de delirium postoperatorio. Esto se atribuye a la mejor identificación de los pacientes con factores de riesgo, y el inicio de un manejo multimodal de estos factores en pacientes de alto riesgo.
- **Manejo del dolor preoperatorio.** El dolor preoperatorio se asocia con 1,5 a 3 veces más riesgo de delirium postoperatorio⁴.



MEDIDAS INTRAOPERATORIAS

- **Monitorización de la profundidad anestésica.** Muchos estudios han investigado la asociación entre la monitorización de la profundidad anestésica medida con EEG procesado (BIS) y el delirium postoperatorio. Los metaanálisis mostraron que la monitorización de la profundidad anestésica se asocia un riesgo significativamente más bajo de delirium postoperatorio.
- Uso de un **régimen de analgesia multimodal ahorrador de opioides.** El uso de opioides ha sido asociado con un riesgo aumentado de delirium postoperatorio.
- Uso de **paracetamol y AINES.** Estos fármacos podrían prevenir el delirium postoperatorio debido a una disminución directa de la neuroinflamación.
- **Dexmedetomidina.** Es un agonista adrenérgico α_2 . En un metaanálisis de 18 ensayos clínicos se encontró que la administración intraoperatoria y postoperatoria reducen significativamente la incidencia de delirium postoperatorio.
- Acto quirúrgico. Incidencias mayores de delirium postoperatorio se han encontrado en cirugías más complejas. Las cirugías mínimamente invasivas han mostrado una reducción del dolor postoperatorio, del estrés y de la inflamación.
- Elección del tipo de anestesia. Estudios observacionales no han demostrado diferencias significativas entre la anestesia inhalada y la intravenosa, pero la calidad de la evidencia actual es muy baja⁴.

MEDIDAS POSTOPERATORIAS

➤ *NO FARMACOLÓGICAS*

Debido a que el delirium es típicamente multifactorial, las estrategias de prevención que se dirigen a múltiples factores de riesgo son las más efectivas. Entre estas, una de las más importantes es el **"Hospital Elder Life Program"**¹⁸. Es un modelo basado en la evidencia que se ha implantado por todo el mundo. Su objetivo es prevenir el deterioro funcional y cognitivo en pacientes de edad avanzada hospitalizados. Algunas de sus intervenciones son: reorientación, actividades terapéuticas, reducir el uso y las dosis de fármacos psicoactivos, movilización precoz, promoción del sueño, mantener una adecuada nutrición e hidratación y proveer de gafas de ver y audífonos cuando sea necesario.^{9 16 32}

El programa hace screening de 6 factores de riesgo de delirium en todos los pacientes de edad avanzada (deterioro cognitivo, privación del sueño, inmovilización, deterioro visual, deterioro auditivo y deshidratación). Las intervenciones dirigidas hacia estos factores se llevan a cabo por un equipo interdisciplinario con una enfermera especializada en geriatría, especialistas entrenados y voluntarios. El programa comenzó como un modelo de investigación para prevenir el delirium en pacientes mayores hospitalizados, y su efectividad fue demostrada en un ensayo clínico³³. Además, en un reciente metaanálisis demostró reducción significativa de la incidencia de delirium, de los costes sanitarios y del riesgo de caídas.⁹

Los objetivos iniciales del programa eran: 1) Mantener la funcionalidad cognitiva y física durante la hospitalización, 2) Maximizar la independencia del paciente al alta, 3) Evaluar la transición del hospital a casa y 4) Prevenir reingresos no planeados ³³.

En 2013 este modelo se adaptó a la guía NICE. Algunas de las intervenciones añadidas basadas en esta guía fueron la prevención de infección, el manejo del estreñimiento, el dolor y la hipoxia ³². Otras recomendaciones de la **guía NICE (2019)** son asegurar que los pacientes con riesgo de delirium son atendidos por un equipo de profesionales familiarizados con la persona, proporcionar una atención multimodal por un equipo entrenado y competente en la prevención del delirium, abordar el deterioro cognitivo y/o desorientación, abordar la deshidratación, abordar la inmovilización, revisar los fármacos pacientes polimedicados, abordar la desnutrición, abordar los deterioros sensoriales y promover una buena higiene del sueño ³⁴.

Las estrategias de prevención son igual de importantes en las **Unidades de Cuidados Intensivos**. Muchas medicaciones usadas para conseguir el grado de sedación y analgesia necesarios para la ventilación mecánica son deliriogénicas; entre ellas las benzodiazepinas, propofol y opioides. La interrupción diaria de la sedación ha demostrado ser segura y reducir la duración de la ventilación mecánica y el tiempo de estancia en la UCI. ¹⁸

El **ABCDEF** usado en la UCI también ha sido asociado con la mejora de las funciones cerebrales y disminución de delirium ^{7 13}

La Universidad de Utah en 2020 publicó algunos **consejos sencillos** para prevenir el delirium en pacientes hospitalizados: orientación del paciente, abrir cortinas y encender luces, gafas de ver y audífonos si son necesarios, ejercicio para mantenerse activo, ejercitar la mente con puzzles o juegos, mantener el contacto social (si no es con visitas presenciales puede ser por medio de videollamadas o email), disminuir las siestas y evitar las pastillas para dormir ³⁵.

➤ FARMACOLÓGICAS

ANTIPSIKÓTICOS

El uso de antipsicóticos para la prevención del delirium sigue generando controversia. En pacientes postoperatorios existen tres metaanálisis y todos apoyan el uso de antipsicóticos para reducir la incidencia de delirium. Cuando el uso de antipsicóticos es estudiado en una población más homogénea y con alto riesgo para el desarrollo de delirium, la profilaxis con antipsicóticos parece ser útil. A pesar de esto, es necesario llevar a cabo más investigaciones y debido a la ausencia de evidencia firme, **no se recomienda de rutina** el uso de antipsicóticos con este propósito. ¹⁸

Una revisión Cochrane evaluó los antipsicóticos profilácticos para la prevención del delirium en pacientes hospitalizados y estos no mostraron un claro beneficio. ⁸

Una revisión sistemática comparando antipsicóticos con placebo o con otros fármacos antipsicóticos (1ª generación vs 2ª generación), concluyó que la evidencia no apoya el uso de haloperidol ni de antipsicóticos de 2ª generación para la prevención del delirium. ⁷ Igualmente, un reciente ensayo clínico investigó la eficacia de la quetiapina en la prevención del delirium en pacientes de edad avanzada hospitalizados; los resultados mostraron que la quetiapina profiláctica no reduce la incidencia de delirium. ³⁶

KETAMINA

Un ensayo clínico aleatorizado comparó el uso de ketamina en bolo y placebo. Los pacientes que recibieron ketamina tuvieron una incidencia de delirium de 3% frente al 31% de los pacientes que recibieron placebo²⁶. Un ensayo clínico que se encuentra en fase IV, estudia la posibilidad de prevención del delirium con la combinación de posibles agentes preventivos como el haloperidol y la ketamina. Se han realizado tres ramas de estudio: ketamina, haloperidol y la combinación de ambos. Ninguno fue significativamente superior a placebo para la prevención del delirium postoperatorio.³⁷

DEXMEDETOMIDINA

Agonista α 2-adrenérgico que ha demostrado reducir la incidencia de delirium. Tiene propiedades sedantes y analgésicas, lo cual permite una reducción de la exposición a medicamentos deliriogénicos como benzodiazepinas u opioides.

MELATONINA

Hormona producida por la glándula pineal que ayuda a mantener los ritmos circadianos y a regular el sueño, cuya alteración es un factor de riesgo conocido para el delirium. Un reciente metaanálisis evaluó el efecto preventivo de los suplementos de melatonina y mostró una tendencia a disminuir la incidencia de delirium¹⁸. El ramelteon, agonista sintético y altamente selectivo del receptor de melatonina, también parece ser efectivo en la reducción del riesgo de delirium postoperatorio⁴.

DEXAMETASONA

Un metaanálisis de tres ensayos de cirugía cardíaca mostró que altas dosis de dexametasona se asocian con una reducción moderada (20%) de la incidencia de delirium postoperatorio. Sin embargo, no está clara la seguridad de una dosis tan alta de dexametasona en pacientes no cardiológicos⁴.

2.8 MANEJO TERAPÉUTICO

El manejo del delirium postoperatorio no es muy diferente al del delirium general. El tratamiento inmediato de los factores precipitantes y los síntomas es importante para reducir la duración del delirium.¹⁹

El tratamiento es complejo, ya que incluye múltiples aspectos. Este **enfoque multimodal** puede resumirse en: identificar los desencadenantes, corregir las alteraciones fisiológicas, tratar los síntomas del delirium incluyendo la agitación, comunicarse con el paciente y los cuidadores, y evaluar los riesgos actuales y futuros derivados del delirium. El enfoque no farmacológico es un enfoque multimodal que puede incluir el uso de fármacos para tratar algunos aspectos del síndrome del delirium, como por ejemplo la agitación grave. En la práctica, el **tratamiento multimodal** (que puede involucrar tratamiento farmacológico) es la base en el delirium.⁷

Por tanto, el enfoque no farmacológico es la piedra angular del tratamiento del delirium. El consuelo verbal, la tranquilidad aportada por personal sanitario y la presencia de un acompañante son medidas preferibles a la terapia farmacológica. Lo primero y lo más importante es la **identificación y tratamiento de los procesos subyacentes**, así como eliminación y reducción de aquellos factores contribuyentes asociados. Dentro de estos factores se incluyen fármacos psicoactivos, alteraciones electrolíticas, dolor grave, hipoxemia, anemia grave, infecciones, alteraciones sensoriales o inmovilización significativa.

Los fármacos psicoactivos son una de las causas reversibles más importantes del delirium²⁰. Para minimizar el uso de fármacos psicoactivos, puede usarse un protocolo del sueño no farmacológico que incluye un vaso de leche caliente o té, música relajante y un masaje de espalda. El protocolo ha demostrado ser efectivo y en un estudio demostró reducir el uso de fármacos para dormir de 54% a 31% en el entorno hospitalario²⁵.

También son importantes los **factores ambientales**. La habitación debe estar bien iluminada durante el día y oscura por la noche. Intervenciones para mejorar la orientación y reducir la privación sensorial como relojes, calendarios, y usar gafas de ver y audífonos si los necesitan. Debe animarse a la familia a visitar al paciente y a proporcionarle orientación y tranquilidad²⁴. Las sujeciones físicas deben evitarse porque conllevan mayor inmovilización, aumento de agitación, mayor riesgo de herirse y alargamiento del delirium. Así mismo, se debe proporcionar un ambiente tranquilo y con el mínimo ruido que permita un sueño ininterrumpido por la noche, lo cual es crucial en el manejo del delirium.²⁵

Como hemos visto, antes de iniciar el tratamiento sintomático del delirium, es importante tratar los factores precipitantes. Sin embargo, el tratamiento de muchos factores precipitantes, como los antibióticos para la sepsis o la reducción de la carga de nitrógeno en los pacientes con encefalopatía hepática, no tienen un efecto inmediato en los síntomas del delirium. Por eso, en pacientes agitados, el tratamiento sintomático a menudo es indispensable.³⁸

Algunos ensayos clínicos han estudiado el uso de **fármacos** para su tratamiento. Mientras que estos pueden reducir la agitación y las alteraciones del comportamiento asociadas con el delirium, no hay evidencia de que sean efectivos mejorando los resultados del delirium. El enfoque farmacológico no está apoyado por las guías actuales o por la evidencia, es decir, no hay consenso de que el delirium diagnosticado deba ser tratado con uno o más fármacos.⁷

Respecto a los **antipsicóticos**, las guías de la Sociedad Médica de Cuidados Críticos y el Colegio Americano de Medicina de Cuidados Críticos recomiendan el **haloperidol** como el fármaco preferido.³⁸ La **quetiapina** se recomienda para el delirium y las alucinaciones en enfermedad de Parkinson por la baja incidencia de efectos extrapiramidales⁶. El uso de antipsicóticos tiene tres principales efectos adversos: alargamiento del QT (riesgo de muerte súbita por *Torsades de Pointes*), síntomas extrapiramidales, y aumento de la mortalidad en pacientes mayores con demencia.¹⁸

Las **benzodiazepinas** se asocian con el desarrollo de delirium. Su uso puede ir seguido de reacciones paradójicas como confusión o agitación. Sin embargo, estos fármacos siguen siendo el tratamiento de elección para el delirium por síndrome de abstinencia al alcohol; de hecho, en estos casos el haloperidol se recomienda solo como terapia complementaria.

La **dexmedetomidina** ha mostrado beneficios en la disminución de la agitación asociada al delirium, además de acortar el tiempo de ventilación mecánica y la estancia en la UCI.^{18 38}

Recomendaciones de la **guía NICE (2019)** para el manejo del delirium son³⁴:

- En personas diagnosticadas con delirium, identificar y tratar la causa o la combinación de causas subyacentes
- Asegurar una comunicación y reorientación efectivas (explicando dónde está la persona, quién es, y cuál es tu papel) y proporcionar tranquilidad. Involucrar a la familia, amigos y cuidadores. Proporcionar un ambiente adecuado.

- Si las personas con delirium están agitadas o suponen un riesgo para su propia salud o la de otras personas, usar técnicas verbales y no verbales para desescalar la situación.
- Si una persona con delirium está agitada o supone un riesgo para ella misma o para los demás y las técnicas verbales y no verbales no son efectivas, considerar dar haloperidol por un corto periodo de tiempo (≤ 1 semana). Empezar con la dosis mínima y valorar.
- Usar los fármacos antipsicóticos con cuidado o directamente no usarlos en personas con enfermedades como Parkinson o demencia de cuerpos de Lewy.
- Si el delirium no se resuelve: reevaluar en busca de causas subyacentes, hacer seguimiento y evaluar una posible demencia

2.9 DELIRIUM Y COVID-19

La gravedad y la fisiopatología de la enfermedad por COVID-19 sugiere que este virus podría ser particularmente deliriogénico. El delirium es una complicación común en estos pacientes y ha demostrado estar asociado con un mayor riesgo de mortalidad. Un reciente estudio de cohortes retrospectivo analizó la asociación entre la gravedad de la infección y la presencia de delirium durante la hospitalización, así como la asociación entre la edad y la presencia de delirium. Los resultados mostraron que aquellos pacientes con una infección más grave tenían más probabilidades de desarrollar delirium que aquellos con una infección más leve. Además, el delirium fue más común en personas de edad avanzada (>65 años).³⁹

El delirium en pacientes con COVID-19 tiene muchas etiologías posibles incluyendo alteraciones metabólicas, respiratorias y cardiovasculares debidas a los efectos del SARS-CoV-2. Recientemente se ha llevado a cabo un estudio observacional retrospectivo en el que la población de estudio fueron 600 pacientes hospitalizados por COVID-19 entre abril de 2020 y septiembre de 2021. Un total de 61 pacientes (10.2% de la muestra) desarrollaron delirium durante su estancia en el hospital. Los pacientes que desarrollaron delirium eran más mayores, con mayor frecuencia de enfermedad cardiovascular, demencia, enfermedad renal crónica y presentaron síntomas más graves de la enfermedad que aquellos que no desarrollaron delirium. Respecto a los datos de laboratorio obtenidos en el día del ingreso, los niveles de Dímero-D, LDH y PCR fueron significativamente más altos en los pacientes que desarrollaron delirium posteriormente. Además, la duración del ingreso fue significativamente más larga en los pacientes que desarrollaron delirium, así como la mortalidad.⁴⁰

Estudios de cohortes acerca del COVID-19 sugieren que el uso de benzodiazepinas para la sedación de los pacientes en la UCI se está extendiendo, con el 86% de los pacientes recibiendo midazolam y una prevalencia de 65% de delirium en un estudio de una cohorte francesa de 58 pacientes con COVID-19. Las razones exactas por las que los pacientes con COVID-19 parecen desarrollar fenotipos graves de delirium no están claras, pero algunas posibles razones incluyen la invasión directa del sistema nervioso central, inducción de mediadores inflamatorios del sistema nervioso central, efectos secundarios del fallo orgánico sistémico, efecto de estrategias de sedación, ventilación mecánica prolongada, inmovilización y otros factores con consecuencias desafortunadas, incluyendo el aislamiento social y la cuarentena sin la familia.⁷

La hospitalización de pacientes con COVID-19 ha supuesto retos adicionales en la prevención del delirium, ya que los métodos de prevención estándar requieren interacción frecuente. Los equipos de protección individual (EPI), el aislamiento y las interacciones limitadas en los pacientes con COVID-19 suponen una dificultad añadida. Los pacientes pueden tener deterioros cognitivos de base y problemas de memoria que se agravan con las consecuencias negativas del aislamiento, nuevas medicaciones y la infección por sí misma.⁴¹

2.10 DELIRIUM Y ANESTESIA GENERAL

Respecto al tipo de anestesia, la administración regional tiene capacidad de manejar el dolor de forma efectiva y reducir los requerimientos sistémicos de agentes anestésicos y analgésicos, en comparación con la anestesia general. Una revisión sistemática mostró que la técnica anestésica no influye en la incidencia del delirium postoperatorio o en la supervivencia. Actualmente no hay evidencia suficiente para recomendar una técnica anestésica sobre la otra con el objetivo de reducir la incidencia del delirium postoperatorio.⁴²

Cuando se ha comparado la anestesia total intravenosa (**TIVA**) con el desflurano, no se han encontrado diferencias en las tasas de delirium¹⁷. Se sabe que la anestesia inhalada y la intravenosa inducen hipnosis mediante diferentes dianas moleculares, y existen estudios que sugieren que la anestesia inhalada puede inducir o exacerbar la neuroinflamación. Sin embargo, los estudios observacionales no han mostrado diferencias significativas respecto a la incidencia de delirium postoperatorio. Igualmente, un metaanálisis encontró que no había diferencias significativas para el riesgo de delirium entre la anestesia inhalada y la intravenosa; aunque la calidad de la evidencia actual es baja⁴.

La elección del agente inhalado tampoco parece afectar al delirium postoperatorio, ya que no se han encontrado diferencias entre sevoflurano y desflurano.

Sin embargo, mientras que la elección del anestésico no tiene impacto sobre el delirium postoperatorio, la **profundidad anestésica** sí que la tiene. El uso de electroencefalograma procesado (BIS) de forma intraoperatoria se asoció con menos episodios de anestesia profunda y, consecuentemente, con menos delirium postoperatorio.¹⁷

Ya que el objetivo de los fármacos anestésicos es la supresión de la consciencia, la interpretación del electroencefalograma es fundamental. La **Sociedad Europea de Anestesiología** recomienda en sus últimas guías sobre el delirium postoperatorio la monitorización de la profundidad anestésica con la intención de reducir los efectos adversos de los agentes anestésicos y la incidencia del delirium (**Nivel A**).

El **BIS** o "**Bispectral Index**" es un método para monitorizar la profundidad de la anestesia usando el electroencefalograma procesado, permitiendo la reducción de las dosis de anestésicos⁴³. Este sistema utiliza un sensor desechable de cuatro electrodos colocados en la frente del paciente para medir la actividad eléctrica en cerebro. Un algoritmo procesa la información del electroencefalograma y calcula un número entre 0 (ausencia de actividad eléctrica en el cerebro) y 100 (completamente despierto). Esto proporciona una medida directa de la respuesta del paciente a los anestésicos. El rango ideal durante la anestesia general es 40-60.⁴⁴ Los periodos de supresión del EEG se han asociado con mayor incidencia de delirium postoperatorio⁴³.

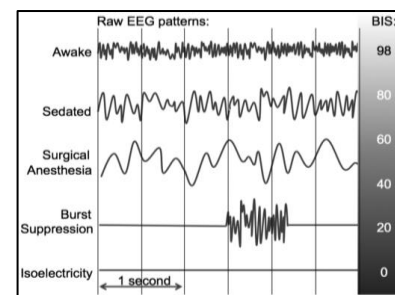


Figura 2. Patrones del BIS (BIS 98 paciente despierto; BIS 70-80 paciente sedado; BIS 40-60 anestesia quirúrgica; BIS 20 supresión electroencefalográfica; BIS 0 línea isoeletrica)⁴⁶

Previos metaanálisis han confirmado que la anestesia guiada por electroencefalograma reducía el riesgo de delirium postoperatorio. Sin embargo, un ensayo clínico publicado recientemente mostró resultados discordantes en donde no existía evidencia convincente que apoyara que la administración de anestésicos guiada con electroencefalograma prevenga el delirium postoperatorio.^{45 46}

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La profundidad anestésica excesiva ha demostrado ser un factor de riesgo importante para el desarrollo de Delirium Postoperatorio. Por esto mismo, se ha planteado la hipótesis de que el uso de un sistema de monitorización con electroencefalograma procesado (BIS) durante la anestesia general podría ayudar a obtener unos niveles óptimos de profundidad anestésica. De esta manera podría reducirse el riesgo de desarrollar Delirium Postoperatorio.

Al controlar el nivel de profundidad anestésica, se consiguen reducir los episodios de anestesia profunda, disminuyendo las supresiones electroencefalográficas. Además, este sistema de monitorización también evita la administración y la exposición a una cantidad excesiva de agentes anestésicos, que muchas veces no es necesaria y que puede resultar perjudicial para el organismo.

Para comprobar esta hipótesis se han realizado diversos estudios en los últimos años. Sin embargo, el hecho de que los resultados sean en muchas ocasiones discordantes dificulta la extracción de conclusiones.

El objetivo de esta revisión es exponer la evidencia más reciente y las conclusiones obtenidas sobre la monitorización de la profundidad anestésica utilizando el monitor BIS y la disminución de Delirium Postoperatorio. Además, también se llevará a cabo un metaanálisis con los ensayos clínicos publicados hasta la fecha.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

A propósito de analizar el efecto que tiene el uso del BIS en la reducción del delirium postoperatorio, se ha llevado a cabo una revisión sistemática y un posterior metaanálisis.

Se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed, Cochrane Library Database y EMBASE durante los meses de febrero y de marzo de 2022. La estrategia de búsqueda utilizada fue la siguiente:

1. Delirium OR "acute confusion"
2. Postoperative OR postsurgery
3. Anaesthesia OR "general anaesthesia"
4. BIS OR "bispectral index" OR EEG OR "electroencephalography guided"
5. Spanish OR English (Language)
6. 1 AND 2 AND 3 AND 4 AND 5

La búsqueda arrojó un total de 155 resultados. Al restringir esta búsqueda a los últimos 10 años, se obtuvieron un total de 141 resultados. Tras la lectura de los abstract, se eliminaron los que aparecían duplicados y aquellos en los que el objetivo no era la evaluación de la aparición de Delirium Postoperatorio. También se eliminaron aquellos estudios en los que la profundidad anestésica se midiera con un monitor diferente al BIS.

Finalmente se eligieron 19 artículos: 3 estudios observacionales, 9 metaanálisis y 7 ensayos clínicos.

Para la realización del metaanálisis se seleccionaron únicamente los Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA).

5. REVISIÓN SISTEMÁTICA

5.1 ESTUDIOS OBSERVACIONALES

En 2014, **Seo et al.**⁴⁷ publicaron un estudio realizado en pacientes mayores de 60 años sometidos a cirugía de columna. Se excluyeron aquellos con tumores, infecciones o problemas cognitivos conocidos. Finalmente, 70 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. De acuerdo con los datos extraídos de este estudio: la aparición de delirium postoperatorio aumentó significativamente cuando se detectaban periodos en los que el índice BIS era menor a 40. Estos valores indican mayor exposición a anestesia profunda y están asociados con supresión del EEG, lo cual es un hallazgo típico en pacientes con delirium.

En 2018, **Fritz et al.**⁴⁸ publicaron un estudio de cohortes retrospectivo que incluyó 618 pacientes sometidos a cirugía electiva y que posteriormente fueron ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos. La incidencia global de delirium postoperatorio fue del **26%** (162 pacientes de los 618 que se estudiaron). La incidencia de delirium postoperatorio fue significativamente más alta en pacientes con mayor sensibilidad a anestésicos inhalados. Esta alta sensibilidad a anestésicos inhalados puede medirse de 2 formas: por el número de supresiones en el EEG y por la probabilidad de valores bajos de BIS.

Cuando se utilizó el número de supresiones del EEG para medir la sensibilidad a los anestésicos inhalados, se observó que la incidencia de delirium postoperatorio era significativamente más alta en el grupo con alta sensibilidad en comparación con otros pacientes (35% vs 17%, respectivamente, con $\chi^2 = 26$, $P < 0.0001$). Además, la duración de estas supresiones del EEG no se asoció con mayor riesgo de delirium postoperatorio.

Sin embargo, cuando se utilizaron los valores bajos del BIS para determinar la mayor sensibilidad a los anestésicos inhalados, no se observaron diferencias significativas entre aquellos con alta sensibilidad y el resto de los pacientes (28% vs 24%, respectivamente, con $\chi^2 = 1.20$, $P = 0.27$).

En 2021, **Wright et al.**⁴⁹ plantearon la teoría de que los niveles bajos de BIS en respuesta a dosis relativamente bajas de anestésicos podrían ser un marcador de baja resistencia del cerebro a los efectos sedativos/hipnóticos. Así mismo, esta baja resistencia medida por electroencefalograma procesado podría servir de marcador para identificar a pacientes con riesgo elevado de delirium postoperatorio. Por esto mismo, desarrollaron un índice de resistencia a la anestesia inhalada, basándose en los valores del BIS y en la concentración de anestésicos inhalados ajustada por la edad (aaMAC). Definieron el **DARS** (Duke Anaesthesia Resistance Scale):

$$DARS = \left(\frac{1}{2.5 - aaMAC} \right) BIS$$

De esta fórmula se puede deducir que un DARS elevado podría deberse a un valor elevado del BIS y/o a un aaMAC elevado. Al contrario, un DARS bajo podría deberse a un valor bajo del BIS y/o a un aaMAC pequeño.

Una puntuación baja en el DARS es indicativa de una menor actividad cerebral (BIS más bajo) a la que sería esperada para una determinada dosis de anestésico inhalado (aaMAC), indicando una baja resistencia a la anestesia.

Mientras que ni el BIS ni el aaMAC por separado fueron predictores del riesgo de delirium postoperatorio, el DARS mostró tener un alto valor predictivo.

El 50% de los pacientes con DARS < 27.0 desarrollaron delirium postoperatorio, mientras que solo el 12-22% de los pacientes con DARS > 27 lo desarrollaron. El DARS podría permitir la identificación de los pacientes que tienen un riesgo elevado de desarrollar delirium postoperatorio, y de esta manera optimizar la prevención y el manejo terapéutico. Sin embargo, los pacientes que desarrollen el delirium debido a factores precipitantes postoperatorios (dolor, privación de sueño...) no tendrían porqué mostrar DARS < 27; por ello no sorprende que la sensibilidad de este parámetro sea solo del 50%.

5.2 ENSAYOS CLÍNICOS

- **CHAN ET AL. (CODA)** ⁵⁰

En enero de 2013 publicaron un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y doble ciego. El objetivo era comprobar el efecto que tenía la monitorización con BIS sobre la incidencia de Deterioro Cognitivo Postoperatorio. Para ello incluyeron a 921 pacientes de edad avanzada (≥ 60 años) que se sometían a cirugía mayor no cardiaca. Finalmente, 12 pacientes fueron excluidos del grupo de intervención y 7 pacientes fueron excluidos del grupo de control debido a cancelación de la cirugía o por haberse administrado anestesia únicamente regional.

En el grupo de **intervención** (n=450), la dosis de anestésico se calculó utilizando el monitor BIS, manteniendo unos valores de 40-60 durante todo el proceso. En el grupo de **control** (n=452), se ajustó la anestesia según los parámetros clínicos convencionales: tensión arterial y latidos por minuto. El delirium se diagnosticó siguiendo los criterios del **CAM** (Tabla 3). Fue evaluado diariamente todas las mañanas tras la cirugía.

Los **resultados** mostraron que, en el grupo monitorizado con BIS, menos pacientes desarrollaron delirium durante la hospitalización, en comparación con el grupo con manejo convencional (**15.6% vs 24.1%, P < 0.001**) con un Reducción Absoluta del Riesgo (**RAR**) del 8.6 % (95% CI, 3.4-13.7). Además, también se demostró que la monitorización con BIS redujo la cantidad de anestésicos inhalados un 29.7 % (95% CI, 25.9-32.8; P < 0.001).

Respecto al Deterioro Cognitivo Postoperatorio (DCPO), al evaluarlo pasada una semana de la cirugía no se observaron diferencias entre ambos grupos. Sin embargo, cuando se evaluó pasados tres meses, las tasas de DCPO se redujeron en el grupo monitorizado con BIS, en comparación con el grupo control (10.2% vs 14.7%; OR ajustada 0.67; 95% CI, 0.32-0.98; P = 0.025).

Como **debilidad** en este estudio, destaca que la aparición de Delirium Postoperatorio es un resultado secundario, ya que el objetivo principal del estudio era evaluar el efecto del BIS sobre el Deterioro Cognitivo Postoperatorio. Además, tampoco podrían generalizarse los resultados, ya que se incluyeron sólo pacientes ancianos sometidos a cirugía mayor no cardiaca.

- **RADTKE ET AL.** ⁵¹

En marzo de 2013 publicaron un ensayo clínico prospectivo aleatorizado. El objetivo era evaluar si la monitorización de la profundidad anestésica en pacientes de edad avanzada reduce la incidencia de delirium postoperatorio, en comparación con el manejo convencional. Para ello incluyeron 1277 pacientes mayores de 60 años que iban a someterse a anestesia general por cirugía electiva > 60 minutos. Finalmente, se excluyeron algunos pacientes debido a incumplimiento de criterios, cancelación de la cirugía, falta de consentimiento, anestesia únicamente regional, muerte o motivos desconocidos.

En el grupo de **intervención** (n=575), los anestesistas tenían permitido usar el BIS para controlar la profundidad anestésica. En el grupo **control** (n=580), los anestesistas no podían ver el monitor BIS (cegados). El delirium se diagnosticó siguiendo los criterios del **DSM-IV**. Fue evaluado dos veces al día (una vez por la mañana y otra por la noche), desde el primer día postoperatorio hasta el séptimo.

Los **resultados** mostraron que, globalmente, el 18.8% de los pacientes desarrollaron delirium. El desarrollo de delirium postoperatorio fue menor en el grupo controlado con BIS, en comparación con el grupo control que lo tenían cegado (**16.7% vs 21.4%, P=0.036**). Respecto al Deterioro Cognitivo Postoperatorio, al evaluarlo el séptimo día tras la cirugía, tendió a incrementar en el grupo control, en comparación con el grupo que utilizó el BIS (23.9% vs 18.1%, P = 0.062). Sin embargo, al evaluarlo a los tres meses no se encontraron diferencias significativas.

Como **debilidad** en este estudio, 141 pacientes del grupo control (cegado) se desenmascararon en algún momento de la operación. Estos pacientes se analizaron con un enfoque por intención de tratar, ya que aun así la mayoría recibieron predominantemente anestesia con BIS cegado. Si se hubiera realizado un análisis por protocolo incluyendo a estos 141 pacientes en el grupo controlado con BIS, el estudio no mostraría diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0.053$).

- **WHITLOCK ET AL.** ⁵²

En abril de 2014 publicaron un ensayo clínico prospectivo aleatorizado. El objetivo era determinar si existen diferencias en la aparición de delirium postoperatorio entre pacientes cuya anestesia fue controlada con BIS y pacientes cuya anestesia se controló mediante la concentración de gases anestésicos al final de la espiración ("End-Tidal Anaesthetic Concentration" o ETAC). Se incluyeron 310 pacientes sometidos a cirugía torácica y/o cardíaca.

En el grupo de **intervención** (n=149), la administración de anestesia se guiaba por unos valores del BIS de 40-60. En el grupo de **control** (n=161), se controlaba con la ETAC con unos valores de 0.7-1.3, ajustados por edad. El delirium se diagnosticó siguiendo los criterios **CAM-ICU**. Fue evaluado dos veces al día, desde el primer día postoperatorio hasta el décimo.

Los **resultados** mostraron que la incidencia de delirium postoperatorio en la UCI fue menor en los pacientes controlados con BIS, en comparación con los guiados con ETAC (**18.8% vs 28%**). Sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa (**P=0.058**).

Dentro de las **debilidades** de este estudio se encuentran su pequeño tamaño y la ausencia de una evaluación formal de trastornos cognitivos preexistentes.

- **ZHOU ET AL.**⁵³

En octubre de 2018, publicaron un ensayo clínico aleatorizado doble ciego. El objetivo era evaluar los efectos de la monitorización con BIS sobre el nivel de alerta, la orientación, el estado cognitivo y el CAM. Para ello incluyeron 81 pacientes (edad entre 65 y 75 años) sometidos a anestesia general intravenosa para una cirugía de cáncer de colon.

En el grupo de **intervención** (n=41), la administración de anestesia fue guiada por unos valores BIS de 40-60. En el grupo de **control** (n=40), la administración de anestesia fue controlada por la experiencia clínica y los cambios hemodinámicos. El delirium se diagnosticó siguiendo los criterios **CAM** (Tabla 3). Fue evaluado una vez al día (por la mañana), desde el día uno postoperatorio hasta el quinto.

Los **resultados** mostraron que la incidencia de delirium postoperatorio durante los primeros 5 días tras la cirugía fue significativamente más bajo en el grupo controlado con BIS, en comparación con el grupo controlado por métodos convencionales (**17% vs 27.5%, P<0.0001**).

Dentro de las **limitaciones** de este estudio se encuentran su pequeño tamaño, el breve periodo de seguimiento (sólo 5 días) y que el delirium fue evaluado únicamente por la mañana (típicamente su aparición es por la tarde-noche).

- **WILDES ET AL. (ENGAGES)**⁴⁶

En 2019, publicaron un ensayo clínico aleatorizado doble ciego. El objetivo era comprobar si la anestesia guiada con electroencefalograma procesado disminuye la incidencia de delirium postoperatorio. Para ello incluyeron 1232 pacientes (edad \geq 60 años) sometidos a cirugía electiva con anestesia general inhalada.

En el grupo de **intervención** (n=604), la administración de anestesia fue guiada por unos valores BIS de 40-60. En el grupo de **control** (n=609), el control de la anestesia se realizó con los métodos convencionales, teniendo cegado el monitor BIS. El delirium se diagnosticó con los criterios **CAM (Tabla 3)**; en aquellos pacientes incapacitados para hablar, se usó el **CAM-ICU**. Fue evaluado una vez al día, desde el día uno postoperatorio hasta el quinto.

Los **resultados** mostraron que la incidencia de delirium postoperatorio entre los días 1 y 5 fue mayor en el grupo guiado por BIS, en comparación con el grupo control (**26% vs 23%**), siendo las diferencias no significativas (**p=0.22**). Además, la tasa de mortalidad a los 30 días fue menor en el grupo controlado con BIS, en comparación con el grupo control (0.7% vs 3.1%).

Dentro de las **limitaciones** más importantes de este estudio se encuentran: 1) La dificultad para diagnosticar el delirium al no tener biomarcadores que lo corroboren, 2) La posibilidad de que al ser un trastorno fluctuante podría ocurrir en el intervalo entre dos evaluaciones, y 3) Los resultados podrían no ser aplicables a anestesia general por vía intravenosa.

- **KUNST ET AL.** ⁵⁴

En 2019, publicaron un ensayo clínico aleatorizado, simple ciego. El objetivo era comprobar si la optimización de la profundidad anestésica (BIS) y de la oxigenación del cerebro en pacientes de edad avanzada reducía la incidencia de Deterioro Cognitivo Postoperatorio y Delirium Postoperatorio. Para ello incluyeron 82 pacientes (edad \geq 65 años) sometidos a cirugía electiva de injerto de arteria coronaria en bypass cardiopulmonar.

En el grupo de **intervención** (n=42), la administración anestésica se controló según unos valores BIS de 40-60. En el grupo de **control** (n=40), la administración anestésica se controló siguiendo métodos convencionales. El delirium se diagnosticó con los criterios **CAM** (Tabla 3). Fue evaluado diariamente entre los días postoperatorios 3-5.

Los **resultados** mostraron que la incidencia de delirium postoperatorio fue menor en el grupo guiado con BIS, en comparación con el grupo controlado con métodos convencionales (**2.4% vs 20%, p=0.01**)

La principal **limitación** de este estudio es su pequeño tamaño, motivo por el que los resultados deberían ser interpretados con precaución.

- **EVERED ET AL.** ⁵⁵

En 2021, publicaron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego. El objetivo era determinar si una anestesia ligera (BIS 50) se asociaba con una menor incidencia de delirium postoperatorio, en comparación con una anestesia profunda (BIS 35). Para ello incluyeron 515 pacientes (edad \geq 60 años) sometidos a cirugía mayor con una duración igual o superior a 2 horas.

En el grupo de intervención (n=253), se llevó a cabo una anestesia más ligera (BIS 50). En el grupo de control (n=262), se llevó a cabo una anestesia más profunda (BIS 35). El delirium se diagnosticó con los criterios **CAM** (Tabla 3), y con los **CAM-UCI** en el caso de los pacientes ingresados en Unidad de Cuidados Intensivos. Fue evaluado antes dos veces al día (una por la mañana y otra por la tarde-noche), desde el primer día postoperatorio hasta el quinto, o hasta el alta.

Los **resultados** mostraron que la incidencia de delirium postoperatorio fue menor en el grupo que recibió una anestesia más ligera, en comparación con el grupo que recibió anestesia profunda (**19% vs 28%, p=0.01**). Con una reducción absoluta del riesgo (RAR) del 9.7% (95% CI: 2.3-16.8). Además, pasado un año, aquellos que recibieron una anestesia ligera (BIS 50) mostraron una función cognitiva significativamente mejor en comparación con los que recibieron anestesia profunda.

Una **limitación** de este estudio es que el diseño no llevó a cabo un control de otros factores que pueden influir en el delirium postoperatorio, tales como exposición a benzodiazepinas, fármacos anticolinérgicos, o uso de opioides. Además, es posible que las mayores concentraciones de anestésicos volátiles o el aumento de vasopresores y ionotrópicos hayan contribuido a esta diferencia, pero el estudio no está diseñado para explorar estos factores.

5.3 METAANÁLISIS

Como hemos desarrollado previamente, existen múltiples ensayos clínicos acerca de la influencia del BIS sobre la incidencia de delirium postoperatorio. Los resultados entre ellos son a veces discordantes. Por ello, a lo largo de los años, se han realizado diversos metaanálisis en un intento de agrupar la evidencia encontrada hasta la fecha y de esta manera extraer conclusiones claras.

- **Punjasawadwong et al.**⁵⁶ publicaron en 2018 un metaanálisis en la biblioteca Cochrane. Incluyó seis ensayos clínicos aleatorizados con un total de 2929 pacientes con una edad ≥ 60 años. El objetivo era determinar si el uso de electroencefalograma procesado para monitorizar las dosis de anestésicos administradas puede reducir el riesgo de delirium postoperatorio y deterioro cognitivo postoperatorio. Tres de estos estudios (2529 pacientes) demostraron que el uso de electroencefalograma procesado (BIS) para administrar una dosis óptima de anestésicos podría reducir la incidencia de delirium postoperatorio de 21.3% a 15.2%. Sin embargo, la evidencia de este metaanálisis es moderada, por lo que es necesario realizar más ensayos clínicos que mejoren la calidad de la evidencia.
- **Luo et al.**⁵⁷ publicaron en 2018 una revisión sistemática con posterior metaanálisis. Incluyó 5 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 2868 pacientes con una edad ≥ 60 años (excepto un estudio que incluyó pacientes con edades entre 18-92 años). Los resultados mostraron que la anestesia guiada por BIS o por AEP (potenciales auditivos evocados) reducía la incidencia de delirium postoperatorio, en comparación con un grupo control guiado por métodos convencionales (OR=0.51, 95% CI: 0.35-0.76).
- **Mackenzie et al.**⁵⁸ publicaron en 2018 una revisión sistemática con posterior metaanálisis. Incluyó 5 ensayos clínicos, cuatro de ellos aleatorizados. Incluyeron un total de 2654 pacientes con una edad de 60-82 años. Los resultados globales sugieren que la anestesia guiada por electroencefalograma procesado disminuye la probabilidad de desarrollar delirium postoperatorio aproximadamente un 38%, en comparación con el manejo habitual (OR:0.62, $p < 0.001$; 95% CI: 0.51-0.76).
- **Janssen et al.**¹ publicaron en 2019 una revisión sistemática con posterior metaanálisis. Incluyó 35 estudios, de los cuales 31 eran ensayos clínicos aleatorizados con un total de casi 10.000 pacientes. Un total de 19 estudios mostró una disminución significativa de la incidencia de delirium postoperatorio en comparación con el grupo control. Concretamente, aquellos en los que la intervención era la anestesia guiada por BIS mostraron resultados significativos (RR 0.71; 95% CI: 0.60-0.85).
- **Miao et al.**⁵⁹ publicaron en 2019 una revisión sistemática con posterior metaanálisis. Incluyó 9 ensayos clínicos con un total de 4023 pacientes de edad igual o superior a 60 años. Seis de ellos mostraron los resultados de delirium postoperatorio con anestesia guiada por BIS frente al manejo habitual. No mostraron diferencias significativas entre la anestesia guiada con electroencefalograma y el manejo habitual (OR: 0.69; 95% CI: 0.48-1.01) siendo la diferencia no significativa ($p=0.05$).

- **Bocskai et al.**⁶⁰ publicaron en 2020 una revisión sistemática con metaanálisis. La revisión incluyó 14 estudios, de los cuales solo 8 se incluyeron en el metaanálisis. Dentro de ellos, fueron 3 los que estudiaron la aparición de delirium postoperatorio utilizando el BIS. La muestra total fue de 2318 pacientes. Los resultados mostraron que en el grupo que usó el BIS, este prevenía la aparición de delirium postoperatorio en el primer día, en comparación con el grupo que no lo utilizó (16.1% vs 22.8%) con un RR=0.71 (95% CI: 0.59-0.85). La diferencia no fue significativa (p=0.59).
- **Sun et al.**⁴⁵ publicaron en 2020 un metaanálisis que incluyó 5 ensayos clínicos con un total de 3612 pacientes. Los resultados revelaron que los monitores basados en el electroencefalograma (BIS, potencial auditivo evocado) no tienen un efecto significativo sobre la incidencia de delirium postoperatorio, en comparación con el manejo habitual (RR=0.79, 95% CI: 0.60-1.05).
- **Shan et al.**⁶¹ publicaron en 2021 una revisión sistemática seguida de un metaanálisis. Incluyó ocho ensayos clínicos con un total de 2872 pacientes con edad > 60 años. Los resultados mostraron que la monitorización con BIS disminuía la incidencia de delirium postoperatorio, en comparación con el grupo que no lo utilizaba (OR: 1.32, 95% CI: 1.11-1.57; P=0.001). En el grupo de control la incidencia fue del 22% y en el grupo monitorizado con BIS fue del 17.7%.
- **Sumner et al.**⁶² en 2022 llevaron a cabo una revisión sistemática con posterior metaanálisis. Incluyeron 9 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 4648 pacientes. Seis de estos ensayos clínicos utilizaron el BIS en el grupo de intervención. Los resultados mostraron una incidencia global de delirium postoperatorio de 19% en el grupo monitorizado con anestesia guiada por electroencefalograma procesado y del 23.3% en el grupo con manejo habitual o anestesia más profunda (en el caso del estudio que compara varios niveles de BIS). OR=0.78; 95% CI: 0.6-1.00; p=0.054).

6. RESULTADOS: metaanálisis

Con la finalidad de extraer conclusiones, se ha llevado a cabo un metaanálisis de los Ensayos Clínicos publicados hasta la fecha sobre la utilidad que tiene la monitorización de la profundidad anestésica mediante BIS en la reducción del Delirium Postoperatorio.

Para ello se han seleccionado únicamente Ensayos Clínicos Aleatorizados.

ENSAYO CLÍNICO	MUESTRA	GRUPO INTERVENIDO	GRUPO CONTROL	OR IC 95%
Chan et al. (CODA) 2013	Cirugía electiva no cardíaca ≥ 60 años	450 pacientes. Anestesia guiada mediante BIS (40-60)	452 pacientes. Métodos convencionales (TA y latidos por minuto)	OR 0.58 (0.42-0.81)
Radtke et al. 2013	Cirugía electiva no cardíaca ≥ 60 años	575 pacientes. Anestesia guiada por BIS (40-60)	580 pacientes. Control anestésico habitual	OR 0.73 (0.54-0.98)
Whitlock et al. 2014	Cirugía electiva torácica y/o cardíaca	149 pacientes. Anestesia guiada mediante BIS (40-60)	161 pacientes. Anestesia guiada mediante concentración alveolar tidal (0.7-1.3)	OR 0.60 (0.35-1.02)
Zhou et al. 2018	Cirugía de carcinoma colorrectal 65-75 años	41 pacientes. Anestesia guiada mediante BIS (40-60)	40 pacientes. Manejo habitual (experiencia clínica y cambios hemodinámicos)	OR 0.54 (0.19-1.58)
Wildes et al. (ENGAGES) 2019	Cirugía mayor electiva en ≥ 60 años	604 pacientes. Anestesia guiada mediante BIS (40-60)	609 pacientes. Anestesia guiada por métodos convencionales.	OR 1.18 (0.91-1.53)
Kunst et al. 2019	Cirugía electiva de injerto de arteria coronaria en bypass cardiopulmonar en ≥ 65 años	42 pacientes. Anestesia guiada mediante BIS (40-60)	40 pacientes. Anestesia guiada por métodos convencionales.	OR 0.10 (0.01-0.82)
Evered et al. 2022	Cirugía mayor electiva en ≥ 60 años	253 pacientes. Anestesia guiada con un valor BIS = 50	262 pacientes. Anestesia guiada con un valor BIS = 35	OR 0.58 (0.38-0.88)

Tabla 5. Resumen de los ensayos clínicos incluidos en el metaanálisis

Finalmente se incluyeron siete ensayos clínicos con un tamaño muestral total de 4258 pacientes, de los cuales 2114 recibieron anestesia guiada con BIS (valores 40-60) y 2144 recibieron el manejo habitual (o un valor BIS de 35 en el caso de Evered et al.).

Se llevó a cabo mediante el programa *RevMan5*, con el método estadístico del inverso de la varianza y un análisis de efectos aleatorios, dada la heterogeneidad de los estudios ($I^2=69%$, p de heterogeneidad=0.003).

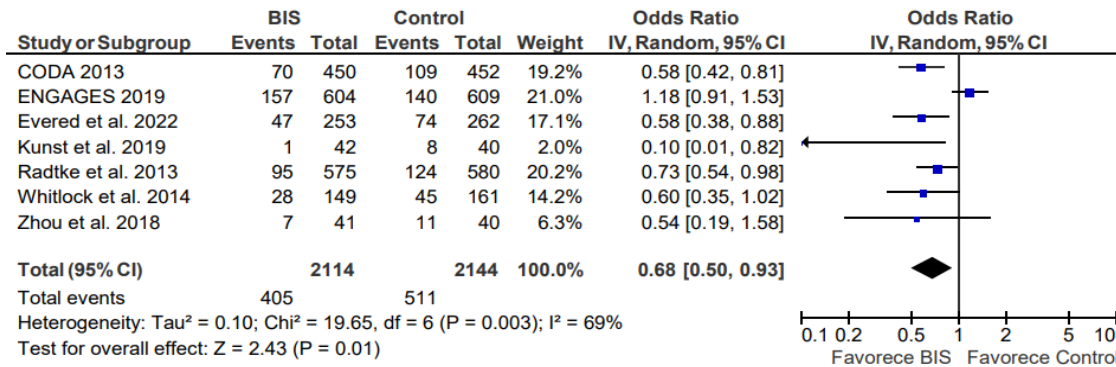


Figura 3. Resultados del metaanálisis de ensayos clínicos

Los resultados de este metaanálisis fueron: OR 0.68 (IC95%: 0.50-0.93), con un nivel de significación de **p=0,01**. Por lo tanto, **existen diferencias significativas** entre la monitorización anestésica mediante el BIS y el grupo control para la disminución de la incidencia de Delirium Postoperatorio.

7. DISCUSIÓN

El Delirium Postoperatorio es un trastorno neuropsiquiátrico de carácter agudo y fluctuante que suele manifestarse entre el primer y el segundo día postoperatorios. Se trata de una complicación frecuente y grave que supone unos peores resultados y un mayor gasto sanitario. Debido a que la edad avanzada es un factor de riesgo conocido para su desarrollo, el incremento de la esperanza de vida poblacional hace que cada vez más pacientes añosos se sometan a cirugías. Este hecho hace que en los últimos años haya aumentado la incidencia de Delirium Postoperatorio.^{1,3,5}

Actualmente las opciones para el manejo terapéutico del Delirium ya establecido son muy limitadas. El pilar fundamental es la prevención. Varios estudios asociaron la profundidad anestésica con el riesgo de desarrollar Delirium Postoperatorio. En base a esto, se empezó a investigar el papel que tiene la monitorización intraoperatoria de la profundidad anestésica mediante BIS en la reducción de la incidencia de Delirium Postoperatorio. Así mismo, también se han propuesto la dexmedetodimina, la melatonina, el paracetamol o los AINES como posibles métodos preventivos.^{4,9}

Múltiples ensayos clínicos han estudiado la asociación entre la profundidad anestésica y la incidencia de Delirium Postoperatorio. Sin embargo, la extracción de conclusiones resulta difícil. Parte de esta dificultad se debe a que el diagnóstico del delirium es clínico, lo cual hace que haya una alta subjetividad y variabilidad interobservador. Además, no todos los estudios utilizan el mismo método para medir la profundidad anestésica intraoperatoria. También cabe destacar que el tamaño muestral de los estudios es, por lo general, pequeño. Por último, algunos de los estudios poseen errores de enmascaramiento o aleatorización.

Sin embargo, la Sociedad Europea de Anestesiología recomienda en sus últimas guías sobre el delirium postoperatorio la monitorización de la profundidad anestésica con la intención de reducir los efectos adversos de los agentes anestésicos y la incidencia del delirium (Nivel A)⁴³.

Uno de los primeros ensayos clínicos que investigó el efecto de la monitorización de la profundidad anestésica utilizando el BIS sobre la incidencia de Delirium Postoperatorio fue el **estudio CODA (2013)**, que supone un peso del 19.2% en este metaanálisis con un tamaño muestral de 921 pacientes. Este trabajo llevado a cabo por *Chan et al.* mostró una reducción del 8.6% en la incidencia de Delirium Postoperatorio en el grupo que midió la profundidad anestésica utilizando el BIS, en comparación con el grupo que midió la profundidad anestésica con parámetros clínicos convencionales (tensión arterial y latidos por minuto). La diferencia fue estadísticamente significativa, $p < 0.001$. La aparición de Delirium Postoperatorio se trata de un resultado secundario, ya que el principal objetivo era evaluar la aparición de Deterioro Cognitivo Postoperatorio. El screening para el diagnóstico de delirium sólo se llevó a cabo una vez al día por la mañana. El personal no tenía una formación específica para identificar el delirium.⁵⁰

En ese mismo año, *Radtke et al.* llevaron a cabo un ensayo clínico que supone un peso del 20.2% en este metaanálisis, con un tamaño muestral total de 1277 pacientes. Mostró una reducción del 4.7% en la incidencia de Delirium Postoperatorio en el grupo que midió la profundidad anestésica utilizando el BIS, frente al grupo que tenía el monitor BIS cegado. La diferencia fue estadísticamente significativa, $p = 0.036$. Sin embargo, 141 pacientes del grupo control se desenmascararon en algún momento de la operación y fueron analizados con un enfoque por intención de tratar. Además, el estudio finalizó de forma precoz debido a la falta de presupuesto.⁵¹

En 2014, **Whitlock et al.** llevaron a cabo un ensayo clínico que tiene un peso del 14.2% en este metaanálisis. Mostró una reducción del 9.2% en la incidencia de Delirium Postoperatorio en el grupo cuya profundidad anestésica fue monitorizada con el BIS, en comparación con el grupo cuya profundidad anestésica se monitorizó con la concentración de gases anestésicos al final de la espiración (“End-Tidal Anaesthetic Concentration”). El tamaño muestral fue pequeño ($n=310$) y las diferencias no fueron estadísticamente significativas, $p = 0.058$.⁵²

En 2018, **Zhou et al.** publicaron un ensayo clínico que tiene un peso del 6.3% en este metaanálisis. Este estudio mostró una reducción del 10.5% en la incidencia de Delirium Postoperatorio en el grupo cuya profundidad anestésica fue monitorizada con el BIS, en comparación con el grupo cuya profundidad anestésica se monitorizó según la experiencia clínica y los cambios hemodinámicos. Las diferencias fueron estadísticamente significativas, $p < 0.0001$. El tamaño muestral fue muy pequeño ($n=81$). El seguimiento únicamente duró 5 días. Además, el screening para la detección del delirium sólo se llevó a cabo una vez al día por la mañana; esto es una limitación, ya que la aparición es típicamente por la tarde-noche.⁵³

En el año 2019 se publicó el ensayo clínico que posee el mayor peso de este metaanálisis (21%). Se trata del estudio **ENGAGES**, con un tamaño muestral de 1232 pacientes. A diferencia de todos los ensayos comentados previamente, este estudio no encontró diferencias significativas entre la monitorización de la profundidad anestésica con el BIS, en comparación con aquellos en los que se utilizaron métodos convencionales y tenían el monitor BIS cegado. El screening para la detección del delirium sólo se llevó a cabo una vez al día; si a este hecho le añadimos el carácter fluctuante del delirium, puede ser que algunos casos ocurran en el intervalo entre dos evaluaciones y no sean diagnosticados. Además, una limitación importante en este estudio es que fue realizado en un único centro, lo cual dificulta su validez externa.

Sin embargo, este estudio sí que mostró una reducción de la mortalidad a los 30 días del 2.4% en el grupo que fue controlado con BIS.⁴⁶

En ese mismo año, **Kunst et al.** publicaron un ensayo clínico que supone un peso del 2% en este metaanálisis. Mostró una reducción del 17.6% en la incidencia de Delirium Postoperatorio en el grupo monitorizado con BIS, en comparación con el grupo que se monitorizó con métodos convencionales. La diferencia fue estadísticamente significativa, $p=0.01$. El tamaño muestral fue muy pequeño ($n=82$), por lo que los resultados de este ensayo deben ser interpretados con precaución.⁵⁴

Por último, en el año 2021, **Evered et al.** publicaron un ensayo clínico que supone un peso del 17.1% en este metaanálisis, con un tamaño muestral de 515 pacientes. Mostró una reducción del 9% en la incidencia de Delirium Postoperatorio en el grupo cuyos valores BIS fueron de 50, en comparación con el grupo cuyos valores BIS se mantuvieron en torno a 35 (sedación más profunda). Las diferencias fueron estadísticamente significativas, $p=0.01$.

Además, este estudio también mostró que, pasado un año, aquellos pacientes que recibieron una anestesia ligera (BIS 50) mostraron una función cognitiva significativamente mejor en comparación con los que recibieron anestesia profunda.

Como limitación de este estudio encontramos que el diseño no llevó a cabo un control de otros factores que pueden influir en el desarrollo de Delirium Postoperatorio. Además, también es posible que las mayores concentraciones de anestésicos o el aumento de vasopresores y ionotrópicos hayan contribuido a la diferencia entre ambos grupos.⁵⁵



El objetivo de este trabajo ha sido actualizar la evidencia existente hasta la fecha. Para ello, se ha llevado a cabo un metaanálisis que ha incluido ensayos clínicos aleatorizados publicados en los últimos diez años y que estudiaban la utilidad de monitorización de la profundidad anestésica mediante BIS para la prevención del Delirium Postoperatorio.

Este metaanálisis ha incluido 7 ensayos clínicos aleatorizados, con un tamaño muestral total de 4258 pacientes. Se ha llevado a cabo un análisis de efectos aleatorios, ya que los estudios eran heterogéneos entre sí ($I^2=69\%$). Como resultado hemos obtenido que la monitorización de la profundidad anestésica mediante el BIS se asocia a una reducción significativa de la incidencia de Delirium Postoperatorio ($p=0.01$).

Con los resultados del presente metaanálisis podemos secundar la recomendación de las últimas guías de la Sociedad Europea de Anestesiología, que recomiendan la monitorización de la profundidad anestésica con la intención de reducir los efectos adversos de los agentes anestésicos y la incidencia del Delirium.

La mayor parte de los ensayos clínicos existentes y, concretamente, todos los incluidos en el presente metaanálisis, incluyen únicamente a pacientes mayores de 60 años que han recibido anestesia general inhalada. Por este motivo, es necesario que en futuros ensayos clínicos aleatorizados y enmascarados se evalúe el efecto de la monitorización con BIS en un rango más amplio de pacientes. Así mismo, también debería estudiarse este efecto con el uso de otras modalidades de anestesia general, como la anestesia intravenosa total o TIVA (“Total Intravenous Anaesthesia”).

8. CONCLUSIONES

1. El Delirium Postoperatorio es una complicación frecuente y potencialmente grave en los pacientes añosos sometidos a intervenciones quirúrgicas bajo anestesia general. Su aparición se asocia a un peor pronóstico y a un incremento de los gastos sanitarios.
2. Diversas hipótesis han sido propuestas como posibles mecanismos fisiopatológicos del Delirium Postoperatorio, debiendo considerarse complementarias entre sí y no excluyentes.
3. La Sociedad Europea de Anestesiología recomienda en sus últimas guías sobre el Delirium Postoperatorio la monitorización de la profundidad anestésica con la intención de reducir los efectos adversos de los agentes anestésicos y la incidencia del Delirium Postoperatorio.
4. El método diagnóstico más utilizado para el Delirium Postoperatorio es el CAM y su variante CAM-ICU en el caso de pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos.
5. Ningún fármaco administrado previamente a la cirugía ha demostrado prevenir el desarrollo de Delirium Postoperatorio.
6. Se ha observado que la administración intraoperatoria de dexmedetomidina, AINES, paracetamol o melatonina podrían relacionarse con una disminución en la incidencia de Delirium Postoperatorio, al intervenir en su fisiopatología.
7. Las estrategias de prevención basadas en un enfoque multimodal son consideradas hoy en día el método disponible más eficaz para reducir la incidencia de Delirium Postoperatorio.
8. La situación actual de pandemia debido al SARS-CoV-2 podría haber aumentado la incidencia de Delirium, ya que la gravedad de la infección y su fisiopatología sugieren que este virus podría ser deliriogénico. Además, esta situación ha dificultado las estrategias preventivas del Delirium, ya que se requiere interacción frecuente con el paciente.
9. Tras la realización de un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados, se observa que el uso del BIS para monitorizar la profundidad anestésica se ha asociado a una disminución significativa del riesgo de desarrollar Delirium Postoperatorio.
10. Debido a la heterogeneidad de los estudios actuales, la presencia de sesgos, y el tamaño muestral de los mismos, se considera necesaria la realización de nuevos estudios para poder establecer conclusiones firmes.

9. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Janssen TL, Alberts AR, Hooft L, Mattace-Raso F, Mosk CA, van der Laan L. Prevention of postoperative delirium in elderly patients planned for elective surgery: systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging*. 2019 Jun 19;14:1095-1117. doi: [10.2147/CIA.S201323](https://doi.org/10.2147/CIA.S201323). PMID: 31354253; PMCID: PMC6590846.
- ² Kotekar N, Shenkar A, Nagaraj R. Postoperative cognitive dysfunction - current preventive strategies. *Clin Interv Aging*. 2018 Nov 8;13:2267-2273. doi: [10.2147/CIA.S133896](https://doi.org/10.2147/CIA.S133896). PMID: 30519008; PMCID: PMC6233864.
- ³ Scholz AF, Oldroyd C, McCarthy K, Quinn TJ, Hewitt J. Systematic review and meta-analysis of risk factors for postoperative delirium among older patients undergoing gastrointestinal surgery. *Br J Surg*. 2016 Jan;103(2):e21-8. doi: [10.1002/bjs.10062](https://doi.org/10.1002/bjs.10062). Epub 2015 Dec 16. PMID: 26676760.
- ⁴ Jin Z, Hu J, Ma D. Postoperative delirium: perioperative assessment, risk reduction, and management. *Br J Anaesth*. 2020 Oct;125(4):492-504. doi: [10.1016/j.bja.2020.06.063](https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.06.063). Epub 2020 Aug 11. PMID: 32798069.
- ⁵ Li YW, Li HJ, Li HJ, Zhao BJ, Guo XY, Feng Y, Zuo MZ, Yu YP, Kong H, Zhao Y, Huang D, Deng CM, Hu XY, Liu PF, Li Y, An HY, Zhang HY, Wang MR, Wu YF, Wang DX, Sessler DI; Peking University Clinical Research Program Study Group. Delirium in Older Patients after Combined Epidural-General Anesthesia or General Anesthesia for Major Surgery: A Randomized Trial. *Anesthesiology*. 2021 Aug 1;135(2):218-232. doi: [10.1097/ALN.0000000000003834](https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003834). PMID: 34195765.
- ⁶ Iglseeder B, Frühwald T, Jagsch C. Delirium in geriatric patients. *Wien Med Wochenschr*. 2022 Jan 10:1-8. doi: [10.1007/s10354-021-00904-z](https://doi.org/10.1007/s10354-021-00904-z). Epub ahead of print. PMID: 35006521; PMCID: PMC8744373.
- ⁷ Wilson JE, Mart MF, Cunningham C, Shehabi Y, Girard TD, MacLulich AMJ, Slooter AJC, Ely EW. Delirium. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Nov 12;6(1):90. doi: [10.1038/s41572-020-00223-4](https://doi.org/10.1038/s41572-020-00223-4). Erratum in: *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Dec 1;6(1):94. PMID: 33184265.
- ⁸ Oh ES, Fong TG, Hshieh TT, Inouye SK. Delirium in Older Persons: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*. 2017 Sep 26;318(12):1161-1174. doi: [10.1001/jama.2017.12067](https://doi.org/10.1001/jama.2017.12067). PMID: 28973626; PMCID: PMC5717753.
- ⁹ Vlisides P, Avidan M. Recent Advances in Preventing and Managing Postoperative Delirium. *F1000Res*. 2019 May 1;8:F1000 Faculty Rev-607. doi: [10.12688/f1000research.16780.1](https://doi.org/10.12688/f1000research.16780.1). PMID: 31105934; PMCID: PMC6498743.
- ¹⁰ American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edn. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.
- ¹¹ Maldonado JR. Delirium pathophysiology: An updated hypothesis of the etiology of acute brain failure. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018 Nov;33(11):1428-1457. doi: [10.1002/gps.4823](https://doi.org/10.1002/gps.4823). Epub 2017 Dec 26. PMID: 29278283.
- ¹² Whitlock EL, Vannucci A, Avidan MS. Postoperative delirium. *Minerva Anestesiol*. 2011 Apr;77(4):448-56. PMID: [21483389](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21483389/); PMCID: PMC3615670.



- ¹³ Janjua MS, Spurling BC, Arthur ME. Postoperative Delirium. 2022 Jan 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: [30521252](#).
- ¹⁴ Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008 Jul;63(7):764-72. doi: [10.1093/gerona/63.7.764](#). PMID: 18693233; PMCID: PMC2917793.
- ¹⁵ Gamberale R, D'Orlando C, Brunelli S, Meneveri R, Mazzola P, Foti G, Bellani G, Zatti G, Munegato D, Volpato S, Zurlo A, Caruso G, Andreano A, Valsecchi MG, Bellelli G. Study protocol: understanding the pathophysiologic mechanisms underlying delirium in older people undergoing hip fracture surgery. *BMC Geriatr*. 2021 Nov 4;21(1):633. doi: [10.1186/s12877-021-02584-1](#). PMID: 34736422; PMCID: PMC8567587.
- ¹⁶ Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet*. 2014 Mar 8;383(9920):911-22. doi: [10.1016/S0140-6736\(13\)60688-1](#). Epub 2013 Aug 28. PMID: 23992774; PMCID: PMC4120864.
- ¹⁷ Rengel KF, Pandharipande PP, Hughes CG. Postoperative delirium. *Presse Med*. 2018 Apr;47(4 Pt 2):e53-e64. doi: [10.1016/j.lpm.2018.03.012](#). Epub 2018 Apr 19. PMID: 29680484.
- ¹⁸ Thom RP, Levy-Carrick NC, Bui M, Silbersweig D. Delirium. *Am J Psychiatry*. 2019 Oct 1;176(10):785-793. doi: [10.1176/appi.ajp.2018.18070893](#). PMID: 31569986.
- ¹⁹ Oh ST, Park JY. Postoperative delirium. *Korean J Anesthesiol*. 2019 Feb;72(1):4-12. doi: [10.4097/kja.d.18.00073.1](#). Epub 2018 Aug 24. PMID: 30139213; PMCID: PMC6369344.
- ²⁰ Mattison MLP. Delirium. *Ann Intern Med*. 2020 Oct 6;173(7):ITC49-ITC64. doi: [10.7326/AITC202010060](#). PMID: 33017552.
- ²¹ Bilotta F, Lauretta MP, Borozdina A, Mizikov VM, Rosa G. Postoperative delirium: risk factors, diagnosis and perioperative care. *Minerva Anesthesiol*. 2013 Sep;79(9):1066-76. Epub 2013 Mar 19. PMID: [23511351](#).
- ²² Bramley P, McArthur K, Blayney A, McCullagh I. Risk factors for postoperative delirium: An umbrella review of systematic reviews. *Int J Surg*. 2021 Sep;93:106063. doi: [10.1016/j.ijvsu.2021.106063](#). Epub 2021 Aug 16. PMID: 34411752.
- ²³ Rudolph JL, Marcantonio ER. Review articles: postoperative delirium: acute change with long-term implications. *Anesth Analg*. 2011 May;112(5):1202-11. doi: [10.1213/ANE.0b013e3182147f6d](#). Epub 2011 Apr 7. PMID: 21474660; PMCID: PMC3090222.
- ²⁴ Marcantonio ER. Delirium in Hospitalized Older Adults. *N Engl J Med*. 2017 Oct 12;377(15):1456-1466. doi: [10.1056/NEJMcp1605501](#). PMID: 29020579; PMCID: PMC5706782.
- ²⁵ Fong TG, Tulebaev SR, Inouye SK. Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2009 Apr;5(4):210-20. doi: [10.1038/nrneurol.2009.24](#). PMID: 19347026; PMCID: PMC3065676.
- ²⁶ Schenning KJ, Deiner SG. Postoperative Delirium in the Geriatric Patient. *Anesthesiol Clin*. 2015 Sep;33(3):505-16. doi: [10.1016/j.anclin.2015.05.007](#). Epub 2015 Jul 7. PMID: 26315635; PMCID: PMC4555984.



- ²⁷ Bellelli G, Morandi A, Davis DH, Mazzola P, Turco R, Gentile S, Ryan T, Cash H, Guerini F, Torpilliesi T, Del Santo F, Trabucchi M, Annoni G, MacLulich AM. Validation of the 4AT, a new instrument for rapid delirium screening: a study in 234 hospitalised older people. *Age Ageing*. 2014 Jul;43(4):496-502. doi: [10.1093/ageing/afu021](https://doi.org/10.1093/ageing/afu021). Epub 2014 Mar 2. Erratum in: *Age Ageing*. 2015 Jan;44(1):175. PMID: 24590568; PMCID: PMC4066613.
- ²⁸ 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 Dec 15;113(12):941-8. doi: [10.7326/0003-4819-113-12-941](https://doi.org/10.7326/0003-4819-113-12-941). PMID: 2240918.
- ²⁹ Delirium o síndrome confusional agudo [Internet]. *Amf-semfyc.com*. 2022. Available from: <https://amf-semfyc.com/web/article/1472>
- ³⁰ Teresa A. Rummans, Jonathan M. Evans, Lois E. Krahn, Kevin C. Fleming. Delirium in Elderly Patients: Evaluation and Management. *Mayo Clinic Proceedings*, Volume 70, Issue 10, 1995, Pages 989-998, ISSN 0025-6196, <https://doi.org/10.4065/70.10.989>.
- ³¹ Han JH, Suyama J. Delirium and Dementia. *Clin Geriatr Med*. 2018 Aug;34(3):327-354. doi: [10.1016/j.cger.2018.05.001](https://doi.org/10.1016/j.cger.2018.05.001). PMID: 30031420.
- ³² Tammy T. Hsieh, Tinghan Yang, Sarah L. Gartaganis, Jirong Yue, Sharon K. Inouye. Hospital Elder Life Program: Systematic Review and Meta-analysis of Effectiveness. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, Volume 26, Issue 10, 2018, Pages 1015-1033, ISSN 1064-7481, <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2018.06.007>.
- ³³ Inouye SK, Bogardus ST Jr, Baker DI, Leo-Summers L, Cooney LM Jr. The Hospital Elder Life Program: a model of care to prevent cognitive and functional decline in older hospitalized patients. *Hospital Elder Life Program. J Am Geriatr Soc*. 2000 Dec;48(12):1697-706. doi: [10.1111/j.1532-5415.2000.tb03885.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2000.tb03885.x). PMID: 11129764.
- ³⁴ Guidance | Delirium: prevention, diagnosis and management | Guidance | NICE [Internet]. *Nice.org.uk*. NICE; 2010. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg103/chapter/1-Guidance#interventions-to-prevent-delirium>
- ³⁵ Preventing Delirium in the Hospital [Internet]. Available from: <https://medicine.utah.edu/internalmedicine/geriatrics/files/eng-preventing-delirium-in-the-hospital.pdf>
- ³⁶ Thanapluetiwong, S., Ruangritchankul, S., Sriwannopas, O. *et al*. Efficacy of quetiapine for delirium prevention in hospitalized older medical patients: a randomized double-blind controlled trial. *BMC Geriatr* **21**, 215 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12877-021-02160-7>
- ³⁷ Hollinger A, Rüst CA, Riegger H, Gysi B, Tran F, Brügger J, Huber J, Toft K, Surbeck M, Schmid HR, Rentsch K, Steiner L, Siegemund M. Ketamine vs. haloperidol for prevention of cognitive dysfunction and postoperative delirium: A phase IV multicentre randomised placebo-controlled double-blind clinical trial. *J Clin Anesth*. 2021 Feb;68:110099. doi: [10.1016/j.jclinane.2020.110099](https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2020.110099). Epub 2020 Oct 22. PMID: 33120302.
- ³⁸ Steiner LA. Postoperative delirium. part 2: detection, prevention and treatment. *Eur J Anaesthesiol*. 2011 Oct;28(10):723-32. doi: [10.1097/EJA.0b013e328349b7db](https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e328349b7db). PMID: 21912241.



- ³⁹ LaHue SC, Escueta DP, Guterman EL, Patel K, Harrison KL, Boscardin WJ, Douglas VC, Newman JC. COVID-19 severity and age increase the odds of delirium in hospitalized adults with confirmed SARS-CoV-2 infection: a cohort study. *BMC Psychiatry*. 2022 Feb 28;22(1):151. doi: [10.1186/s12888-022-03809-2](https://doi.org/10.1186/s12888-022-03809-2). PMID: 35227231; PMCID: PMC8883244.
- ⁴⁰ Kurahara Y, Matsuda Y, Tsuyuguchi K, Tokoro A. Delirium in Patients with COVID-19 in Japan. *Intern Med*. 2022 Feb 26. doi: [10.2169/internalmedicine.9013-21](https://doi.org/10.2169/internalmedicine.9013-21). Epub ahead of print. PMID: 35228428.
- ⁴¹ Radhakrishnan NS, Mufti M, Ortiz D, Maye ST, Melara J, Lim D, Rosenberg EI, Price CC. Implementing Delirium Prevention in the Era of COVID-19. *J Alzheimers Dis*. 2021;79(1):31-36. doi: [10.3233/JAD-200696](https://doi.org/10.3233/JAD-200696). PMID: 33252073; PMCID: PMC7968103.
- ⁴² Swarbrick CJ, Partridge JSL. Evidence-based strategies to reduce the incidence of postoperative delirium: a narrative review. *Anaesthesia*. 2022 Jan;77 Suppl 1:92-101. doi: [10.1111/anae.15607](https://doi.org/10.1111/anae.15607). PMID: 35001376.
- ⁴³ Zugni N, Guadrini L, Rasulo F. Noninvasive neuromonitoring in the operating room and its role in the prevention of delirium. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2021 Jul;35(2):191-206. doi: [10.1016/j.bpa.2020.09.006](https://doi.org/10.1016/j.bpa.2020.09.006). Epub 2020 Sep 30. PMID: 34030804.
- ⁴⁴ Overview | Depth of anaesthesia monitors – Bispectral Index (BIS), E-Entropy and Narcotrend-Compact M | Guidance | NICE [Internet]. Nice.org.uk. NICE; 2012 [cited 2022 Mar 11]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg6>
- ⁴⁵ Sun Y, Ye F, Wang J, Ai P, Wei C, Wu A, Xie W. Electroencephalography-Guided Anesthetic Delivery for Preventing Postoperative Delirium in Adults: An Updated Meta-analysis. *Anesth Analg*. 2020 Sep;131(3):712-719. doi: [10.1213/ANE.0000000000004746](https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004746). PMID: 32224720.
- ⁴⁶ Wildes TS, Winter AC, Maybrier HR, Mickle AM, Lenze EJ, Stark S, Lin N, Inouye SK, Schmitt EM, McKinnon SL, Muench MR, Murphy MR, Upadhyayula RT, Fritz BA, Escallier KE, Apakama GP, Emmert DA, Graetz TJ, Stevens TW, Palanca BJ, Hueneke R, Melby S, Torres B, Leung JM, Jacobsohn E, Avidan MS. Protocol for the Electroencephalography Guidance of Anesthesia to Alleviate Geriatric Syndromes (ENGAGES) study: a pragmatic, randomised clinical trial. *BMJ Open*. 2016 Jun 15;6(6):e011505. doi: [10.1136/bmjopen-2016-011505](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011505). Erratum in: *BMJ Open*. 2016 Jun 27;6(6):e011505corr1. PMID: 27311914; PMCID: PMC4916634.
- ⁴⁷ 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 Jul;56(1):28-33. doi: [10.3340/jkns.2014.56.1.28](https://doi.org/10.3340/jkns.2014.56.1.28). Epub 2014 Jul 31. PMID: 25289122; PMCID: PMC4185316.
- ⁴⁸ Fritz BA, Maybrier HR, Avidan MS. Intraoperative electroencephalogram suppression at lower volatile anaesthetic concentrations predicts postoperative delirium occurring in the intensive care unit. *Br J Anaesth*. 2018 Jul;121(1):241-248. doi: [10.1016/j.bja.2017.10.024](https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.10.024). Epub 2018 Jan 17. PMID: 29935578; PMCID: PMC6200110.
- ⁴⁹ Cooter Wright M, Bunning T, Eleswarpu SS, Heflin MT, McDonald SR, Lagoo-Deenadlayan S, Whitson HE, Martinez-Cambor P, Deiner SG, Berger M. A Processed Electroencephalogram-Based Brain Anesthetic Resistance Index Is Associated With Postoperative Delirium in Older Adults: A Dual Center Study. *Anesth Analg*. 2022 Jan 1;134(1):149-158. doi: [10.1213/ANE.0000000000005660](https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005660). PMID: 34252066; PMCID: PMC8678136.

- ⁵⁰ Chan MT, Cheng BC, Lee TM, Gin T; CODA Trial Group. BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2013 Jan;25(1):33-42. doi: [10.1097/ANA.0b013e3182712fba](https://doi.org/10.1097/ANA.0b013e3182712fba). PMID: 23027226.
- ⁵¹ 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 Jun;110 Suppl 1:i98-105. doi: [10.1093/bja/aet055](https://doi.org/10.1093/bja/aet055). Epub 2013 Mar 28. PMID: 23539235.
- ⁵² 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 Apr;118(4):809-17. doi: [10.1213/ANE.000000000000028](https://doi.org/10.1213/ANE.000000000000028). PMID: 24413548; PMCID: PMC4012920.
- ⁵³ Zhou Y, Li Y, Wang K. Bispectral Index Monitoring During Anesthesia Promotes Early Postoperative Recovery of Cognitive Function and Reduces Acute Delirium in Elderly Patients with Colon Carcinoma: A Prospective Controlled Study using the Attention Network Test. *Med Sci Monit.* 2018 Oct 31;24:7785-7793. doi: [10.12659/MSM.910124](https://doi.org/10.12659/MSM.910124). PMID: 30378591; PMCID: PMC6354643.
- ⁵⁴ Kunst G, Gauge N, Salaunkey K, Spazzapan M, Amoako D, Ferreira N, Green DW, Ballard C. Intraoperative Optimization of Both Depth of Anesthesia and Cerebral Oxygenation in Elderly Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery-A Randomized Controlled Pilot Trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020 May;34(5):1172-1181. doi: [10.1053/j.jvca.2019.10.054](https://doi.org/10.1053/j.jvca.2019.10.054). Epub 2019 Nov 9. PMID: 31882381.
- ⁵⁵ Evered LA, Chan MTV, Han R, Chu MHM, Cheng BP, Scott DA, Pryor KO, Sessler DI, Veselis R, Frampton C, Sumner M, Ayeni A, Myles PS, Campbell D, Leslie K, Short TG. Anaesthetic depth and delirium after major surgery: a randomised clinical trial. *Br J Anaesth.* 2021 Nov;127(5):704-712. doi: [10.1016/j.bja.2021.07.021](https://doi.org/10.1016/j.bja.2021.07.021). Epub 2021 Aug 28. PMID: 34465469; PMCID: PMC8579421.
- ⁵⁶ Punjasawadwong Y, Boonjeungmonkol N, Phongchiewboon A. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Oct 17;(4):CD003843. doi: [10.1002/14651858.CD003843.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003843.pub2). Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;6:CD003843. PMID: 17943802.
- ⁵⁷ Luo C, Zou W. Cerebral monitoring of anaesthesia on reducing cognitive dysfunction and postoperative delirium: a systematic review. *J Int Med Res.* 2018 Oct;46(10):4100-4110. doi: [10.1177/0300060518786406](https://doi.org/10.1177/0300060518786406). Epub 2018 Jul 17. PMID: 30014748; PMCID: PMC6166333.
- ⁵⁸ MacKenzie KK, Britt-Spells AM, Sands LP, Leung JM. Processed Electroencephalogram Monitoring and Postoperative Delirium: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesiology.* 2018 Sep;129(3):417-427. doi: [10.1097/ALN.0000000000002323](https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002323). PMID: 29912008; PMCID: PMC6092196.
- ⁵⁹ Miao M, Xu Y, Sun M, Chang E, Cong X, Zhang J. BIS index monitoring and perioperative neurocognitive disorders in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res.* 2020 Dec;32(12):2449-2458. doi: [10.1007/s40520-019-01433-x](https://doi.org/10.1007/s40520-019-01433-x). Epub 2019 Dec 20. PMID: 31863318.



- ⁶⁰ Bocskai T, Kovács M, Szakács Z, Gede N, Hegyi P, Varga G, Pap I, Tóth I, Révész P, Szanyi I, Németh A, Gerlinger I, Karádi K, Lujber L. Is the bispectral index monitoring protective against postoperative cognitive decline? A systematic review with meta-analysis. PLoS One. 2020 Feb 13;15(2):e0229018. doi: [10.1371/journal.pone.0229018](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229018). PMID: 32053678; PMCID: PMC7018011.
- ⁶¹ Shan W, Chen B, Huang L, Zhou Y. The Effects of Bispectral Index-Guided Anesthesia on Postoperative Delirium in Elderly Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. World Neurosurg. 2021 Mar;147:e57-e62. doi: [10.1016/j.wneu.2020.11.110](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.11.110). Epub 2020 Dec 9. PMID: 33307265.
- ⁶² Sumner M, Deng C, Evered L, Frampton C, Leslie K, Short T, Campbell D. Processed electroencephalography-guided general anaesthesia to reduce postoperative delirium: a systematic review and meta-analysis. Br J Anaesth. 2022 Feb 16:S0007-0912(22)00014-9. doi: [10.1016/j.bja.2022.01.006](https://doi.org/10.1016/j.bja.2022.01.006). Epub ahead of print. PMID: 35183345.