

Berta Pérez Otal

# Neuromonitorización de la profundidad anestésica mediante BIS y su implicación en la incidencia del delirio postoperatorio

Director/es

Martinez Ubieto, Javier  
Pascual Bellosta, Ana María

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

© Universidad de Zaragoza  
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



**Universidad**  
Zaragoza

Tesis Doctoral

**NEUROMONITORIZACIÓN DE LA PROFUNDIDAD  
ANESTÉSICA MEDIANTE BIS Y SU IMPLICACIÓN  
EN LA INCIDENCIA DEL DELIRIO  
POSTOPERATORIO**

Autor

**Berta Pérez Otal**

Director/es

Martinez Ubieto, Javier  
Pascual Bellosta, Ana María

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**  
**Escuela de Doctorado**

Programa de Doctorado en Medicina

2022





**Universidad**  
Zaragoza

**TESIS DOCTORAL**

**“Neuromonitorización de la profundidad anestésica mediante BIS y su implicación en la incidencia del delirio postoperatorio”**



**Universidad Zaragoza**

**Autora:**

**BERTA PÉREZ OTAL**

**Directores:**

**Dra. ANA PASCUAL BELLOSTA**

**Dr. JAVIER MARTÍNEZ UBIETO**

**Zaragoza, 2018-2021**



**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**  
**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA,**  
**GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA FACULTAD**  
**DE MEDICINA**



**Universidad Zaragoza**

**TESIS DOCTORAL**

**“Neuromonitorización de la profundidad  
anestésica mediante BIS y su implicación en  
la incidencia del delirio postoperatorio”**

**BERTA PÉREZ OTAL**

**ZARAGOZA, 2021**





La Dra Dña. Ana María Pascual Bellosta y el Dr. D. Javier Martínez Ubieta, Profesores Asociados del Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Zaragoza,

HACEN CONSTAR:

Que la tesis doctoral titulada “Neuromonitorización de la profundidad anestésica mediante BIS y su implicación en la incidencia del delirio postoperatorio” de Dña. Berta Pérez Otal, se ha realizado bajo nuestra dirección en el Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, desarrollando una metodología científica correcta y que concluye con resultados de interés.

Por todo ello consideramos que se encuentra en condición óptima para su presentación y defensa pública ante el Tribunal designado, cumpliendo los requisitos de calidad científica.

Zaragoza, Abril de 2021

Fdo. Dra Dña. Ana María Pascual Bellosta y Dr. D. Javier Martínez Ubieta.



*A mis padres y mi hermana,  
el pilar fundamental de mi vida.*

# AGRADECIMIENTOS

Quisiera dar las gracias a todas aquellas personas que de alguna manera han contribuido a la realización de este trabajo.

A mi familia y mi futura sobrina, por hacerme feliz cada día, por su amor, paciencia y apoyo incondicional durante toda mi vida, todo lo que soy es gracias a vosotros.

A la Dra. Dña. Ana Pascual Bellosta, directora de la tesis, por su confianza, apoyo en la realización de este proyecto y todo lo enseñado a lo largo de estos años.

Al Dr. D. Javier Martínez Ubieto, director de la tesis, por su paciencia infinita, confianza, apoyo y disposición en la realización del trabajo y por todo lo aprendido en estos años.

Al Dr. D. Javier Longás Valien, tutor de la tesis, por su apoyo y estímulo en la realización del trabajo.

Al Dr. D. Jorge Ojeda Cabrera, por su colaboración y ayuda en el desarrollo de esta tesis doctoral en materia estadística.

A todos mis compañeros y amigos del Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapia del Dolor del Hospital Miguel Servet por su ayuda y apoyo incondicional para la realización de este trabajo en todo momento y por todo lo que he aprendido de ellos en este tiempo de trabajo juntos.

A todos los residentes y amigos del Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapia del Dolor del Hospital Miguel Servet y en especial a Marimar Pérez, Fernando Carbó, Alejandro Lucas y Lucía Tardós por su ayuda en la realización de este trabajo y todo el tiempo compartido tanto dentro como fuera del Hospital en estos 4 años y los venideros.

A todos aquellos familiares, amigos y compañeros que de una u otra forma han hecho posible el desarrollo de esta Tesis Doctoral. Gracias.

# ÍNDICE

## 1. INTRODUCCIÓN

1.1. EL ENVEJECIMIENTO POBLACIONAL .....	2
1.2. LAS COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS POSTOPERATORIAS .....	4
1.3. EL DELIRIO POSTOPERATORIO.....	7
1.3.1. DEFINICIÓN.....	7
1.3.2. RELEVANCIA .....	8
1.3.3. CLASIFICACIÓN .....	10
1.3.4. FISIOPATOLOGÍA.....	14
1.3.5. INCIDENCIA .....	17
1.3.6. DIAGNÓSTICO .....	19
1.3.7. CURSO CLÍNICO .....	24
1.3.8. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL .....	25
1.3.8.1. EL DETERIORO COGNITIVO POSTOPERATORIO.....	26
1.3.9. FACTORES DE RIESGO .....	29
1.3.9.1. POBLACIÓN EN RIESGO .....	31
1.3.9.2. FACTORES PREDISPONENTES .....	35
1.3.9.3. FACTORES PRECIPITANTES .....	39
1.3.10. LA ANESTESIA Y SU RELACIÓN CON EL DESARROLLO DE DELIRIO POSTOPERATORIO .....	40

1.3.11.	MANEJO DEL DELIRIO POSTOPERATORIO .....	43
1.3.11.1.	PREVENCIÓN .....	44
1.3.11.2.	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO .....	52
1.3.11.3.	MONITORIZACIÓN NEUROLÓGICA INTRAOPERATORIA Y SU RELACIÓN CON EL DESARROLLO DE DELIRIO POSTOPERATORIO .....	55
1.3.12.	PRONÓSTICO .....	58

## 2. RAZÓN E HIPÓTESIS DE PARTIDA DE TRABAJO

### 3. OBJETIVOS

3.1.	OBJETIVO PRINCIPAL.....	65
3.2.	OBJETIVOS SECUNDARIOS .....	65

### 4. HIPÓTESIS DEL TRABAJO

4.1.	HIPÓTESIS DEL TRABAJO.....	68
4.2.	DEFINICIÓN DE LAS HIPÓTESIS PRINCIPALES .....	68

### 5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1.	BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....	70
5.2.	ÁMBITO GEOGRÁFICO Y POBLACIÓN A ESTUDIO .....	72
5.3.	DISEÑO DEL ESTUDIO .....	72

5.4.	DURACIÓN DEL ESTUDIO.....	72
5.5.	OBTENCIÓN DE LOS DATOS .....	73
5.6.	CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	74
5.6.1.	CONSENTIMIENTOS E INFORMACIÓN AL PACIENTE .....	75
5.6.2.	CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS .....	7;Error! Marcador no definido.5
5.7.	POBLACIÓN PARTICIPANTE .....	76
5.8.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN .....	77
5.9.	CRONOGRAMA DE INVESTIGACIÓN .....	77
5.10.	METODOLOGÍA Y PLAN DE TRABAJO.....	80
5.11.	VARIABLES ANALIZADAS.....	84
5.11.1.	DATOS DE FILIACIÓN:.....	84
5.11.2.	DATOS ANTROPOMÉTRICOS .....	84
5.11.3.	VARIABLES PREOPERATORIAS .....	85
5.11.4.	VARIABLES INTRAOPERATORIAS .....	88
5.11.5.	VARIABLES POSTOPERATORIAS.....	93
5.11.6.	VARIABLES 30 DÍAS DESPUÉS DE LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA ....	96
5.12.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	96
5.12.1.	PROGRAMA ESTADÍSTICO .....	96
5.12.2.	ESTUDIO ESTADÍSTICO.....	97
5.12.2.1.	ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA: SÍNTESIS DE DATOS.....	97
5.12.2.2.	ESTADÍSTICA INFERENCIAL: CONTRASTE DE HIPÓTESIS .....	98

## 6. RESULTADOS

6.1.	HOMOGENEIDAD DE LA MUESTRA .....	101
6.2.	ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....	101
6.2.1.	VARIABLES PREOPERATORIAS .....	103
6.2.1.1.	VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS .....	103
6.2.1.2.	CLASIFICACIÓN ASA Y COMORBILIDADES: ANTECEDENTES PERSONALES RESPIRATORIOS, CARDIOVASCULARES, NEUROPSIQUIÁTRICOS Y ENDOCRINOLÓGICOS .....	104
6.2.1.3.	ANTECEDENTES DE CONSUMO DE FÁRMACOS .....	106
6.2.2.	VARIABLES INTRAOPERATORIAS .....	107
6.2.2.1.	CARACTERÍSTICAS QUIRÚRGICAS .....	107
6.2.3.	VARIABLES POSTOPERATORIAS .....	109
6.2.3.1.	DELIRIO POSTOPERATORIO A LAS 24 Y A LAS 72 HORAS. ....	109
6.3.	ESTADÍSTICA INFERENCIAL: ESTUDIOS COMPARATIVOS ENTRE VARIABLES .....	111
6.3.1.	DELIRIO POSTOPERATORIO Y VARIABLES PREOPERATORIAS .....	111
6.3.2.	DELIRIO POSTOPERATORIO Y VARIABLES QUIRÚRGICAS .....	114
6.3.3.	DELIRIO POSTOPERATORIO Y NEUROMONITORIZACIÓN MEDIANTE BIS.....	121
6.3.4.	DELIRIO POSTOPERATORIO Y VARIABLES INTRAOPERATORIAS .....	125
6.3.4.1.	PREMEDICACIÓN Y DESARROLLO DE DPO .....	127
6.3.4.2.	FÁRMACOS HIPNÓTICOS Y EL DESARROLLO DE DPO .....	128



6.3.4.3.	NECESIDAD DE FÁRMACOS VASOPRESORES Y DESARROLLO DE DPO.....	129
6.3.4.4.	CATÉTERES INTRAVASCULARES Y EL DESARROLLO DE DPO ...	130
6.3.4.5.	DELIRIO POSTOPERATORIO Y NECESIDAD DE TRANSFUSIÓN PREVIA O POSTERIOR A LA CIRUGÍA.....	133
6.3.4.6.	EL DELIRIO POSTOPERATORIO Y VARIABLES BIOQUÍMICAS.....	134
6.3.4.7.	EL DELIRIO POSTOPERATORIO Y CONSTANTES HEMODINÁMICAS.....	135
6.3.5.	EL DELIRIO POSTOPERATORIO Y EL MANEJO DEL DOLOR.....	135
6.3.6.	DELIRIO POSTOPERATORIO Y VARIABLES POSTOPERATORIAS .....	142
6.3.6.1.	DELIRIO POSTOPERATORIO Y COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS .....	142
6.3.6.2.	SEGUIMIENTO A LOS 30 DÍAS.....	145

## 7. DISCUSIÓN

7.1.	DISCUSIÓN SOBRE EL TEMA DEL TRABAJO .....	149
7.1.1.	SOBRE LA INCIDENCIA DEL DELIRIO POSTOPERATORIO .....	151
7.2.	DISCUSIÓN SOBRE EL MATERIAL .....	154
7.2.1.	SOBRE LA POBLACIÓN A ESTUDIO .....	154
7.2.1.1.	DATOS DEMOGRÁFICOS .....	155
7.2.1.1.1.	EDAD.....	155
7.2.1.1.2.	SEXO.....	157
7.2.1.1.3.	PESO, TALLA E INDICE DE MASA CORPORAL.....	157

7.2.1.1.4. ASA.....	157
7.2.1.1.5. TOMA DE FÁRMACOS Y COMORBILIDADES.....	159
7.3. DISCUSIÓN SOBRE LOS RESULTADOS .....	161
7.3.1. SOBRE LAS VARIABLES PREOPERATORIAS .....	161
7.3.1.1. SOBRE LA ANEMIA PREOPERATORIA Y EL SANGRADO INTRAOPERATORIO .....	162
7.3.2. SOBRE LAS VARIABLES INTRAOPERATORIAS .....	163
7.3.2.1. SOBRE VARIABLES QUIRÚRGICAS .....	163
7.3.2.1.1. TIPO Y MAGNITUD DE LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA.....	163
7.3.2.1.2. CARÁCTER DE LA INTERVENCIÓN.....	165
7.3.2.1.3. TIEMPO QUIRÚRGICO.....	165
7.3.2.2. SOBRE EL DELIRIO POSTOPERATORIO Y LOS FÁRMACOS ANESTÉSICOS .....	166
7.3.2.2.1. SOBRE LA PREMEDICACIÓN ANESTÉSICA.....	166
7.3.2.2.2. FÁRMACOS HIPNÓTICOS Y MANTENIMIENTO ANESTÉSICO....	167
7.3.2.3. DISCUSIÓN SOBRE LA PROFUNDIDAD ANESTÉSICA Y EL DELIRIO POSTOPERATORIO .....	168
7.3.3. SOBRE VARIABLES POSTOPERATORIAS .....	172
7.3.3.1. SOBRE EL MANEJO ADECUADO DEL DOLOR POSTOPERATORIO.....	172
7.3.3.2. SOBRE LA PROFUNDIDAD ANESTÉSICA Y LA MORTALIDAD.....	174
7.3.3.3. SOBRE EL DELIRIO POSTOPERATORIO Y LA ESTANCIA HOSPITALARIA .....	175

## 8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

## 9. CONCLUSIONES

## 10. ANEXOS

10.1. ANEXO 1: ABREVIATURAS .....	183
10.2. ANEXO 2: CRONOGRAMA DE INVESTIGACIÓN .....	184
10.3. ANEXO 3: CLASIFICACIÓN DE RIESGO ASA .....	185
10.4. ANEXO 4: CONSENTIMIENTO INFORMADO .....	186
10.5. ANEXO 5: APROBACIÓN CEICA .....	191
10.6. ANEXO 6: CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS.....	192
10.7. ANEXO 7: LISTADO DE TABLAS .....	194
10.8. ANEXO 8: LISTADO DE FIGURAS .....	198

## 11. BIBLIOGRAFÍA

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. EL ENVEJECIMIENTO POBLACIONAL

Se estima que en el año 2050 la cifra de adultos mayores de 60 años supondrá más de una quinta parte de la población mundial (22%), lo que equivaldría a unos 2000 millones de habitantes.<sup>1</sup> Los pacientes mayores de 65 años presentan un mayor número de comorbilidades y requieren más servicios médicos que la población de menor edad.<sup>2</sup> Según el National Hospital Discharge Survey (NHDS)<sup>3</sup> estos pacientes constituyen un 12% de la población pero son los responsables del 40% de las consultas médicas y del 48% de los ingresos hospitalarios.

En Europa, el porcentaje de personas de al menos 65 años varía actualmente del 12% en países “jóvenes” como Irlanda, al 21% en otros países como Alemania e Italia. Hay tasas más altas por población de procedimientos quirúrgicos y no quirúrgicos, tanto para pacientes hospitalizados como ambulatorios, entre los ancianos en comparación con otros grupos de edad.<sup>4</sup>

Con el paso del tiempo, esto tendrá un gran impacto en la demanda de servicios de salud, especialmente en el caso de intervenciones quirúrgicas. En un país similar al nuestro como Italia, el 38% de los pacientes que se someten a cirugía tiene al menos 65 años de edad mientras que en EE. UU., este porcentaje aumenta hasta el 50%.<sup>2</sup>

Los estudios sugieren que debido a ello y al aumento de población de edad avanzada, en Europa en 2020 el 55% del total de las intervenciones quirúrgicas se realizará en pacientes mayores de 65 años.<sup>5</sup> Este aumento se verá acompañado de un incremento también de las complicaciones postoperatorias específicas de pacientes de este rango de edad como serían, entre otras, las de tipo neurológico como el delirio y el deterioro cognitivo postoperatorios.<sup>6</sup>

Si bien la edad en sí misma no predice la supervivencia de un paciente, la aparición de comorbilidades y la necesidad de cirugías urgentes si son indicadores más potentes. Tanto los médicos cirujanos como los anestesiólogos deben ser conscientes de los problemas específicos presentes en esta población para proporcionar la atención adecuada llegando a plantear en algunos casos intervenciones quirúrgicas con objetivos paliativos, no curativos.

Se dispone de pocos datos sobre los resultados quirúrgicos en los ancianos frágiles siendo definido este término como "un estado de reserva fisiológica reducida asociada con mayor susceptibilidad a la discapacidad". Todos estos pacientes tienen significativamente disminuidas las reservas fisiológicas, presentan un estado nutricional deficiente, comorbilidades y discapacidades mentales y físicas que pueden afectar a la respuesta a la intervención quirúrgica.<sup>7</sup>

En cuanto a la aparición de complicaciones tras una intervención quirúrgica, las alteraciones cognitivas siguen siendo a día de hoy una de las complicaciones más frecuentes en el periodo postoperatorio. Existe evidencia significativa de que muchos pacientes quirúrgicos mayores experimentan una disminución transitoria en la función cognitiva tras ser sometidos a una intervención quirúrgica.

Aunque todavía no existe consenso en cuanto al grado, la duración y el mecanismo de la disfunción cognitiva, existe la necesidad de proporcionar evidencia clínica para mejorar la práctica clínica. Estas alteraciones ocurren con mayor frecuencia en los pacientes descritos: ancianos frágiles y de mayor edad y se manifiestan principalmente de 3 formas: delirio del despertar anestésico, delirio postoperatorio (DPO) y deterioro cognitivo postoperatorio (DCPO).<sup>1</sup>

Por todo lo anteriormente descrito, la realización de una intervención quirúrgica en pacientes ancianos, y sobre todo aquel subgrupo catalogado como anciano frágil, supone un reto en la atención médica del anestesiólogo tanto a nivel del manejo anestésico como en la evolución y cuidados perioperatorios.

Por ello, definir con precisión los factores de riesgo implicados en la aparición de complicaciones neurológicas tiene un papel de gran importancia y ayudaría tanto a cirujanos como a anestesiólogos a detectar a aquellos pacientes especialmente vulnerables sobre los que convendría incrementar los cuidados perioperatorios con el fin de minimizar la incidencia de estas afecciones.

## 1.2. LAS COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS POSTOPERATORIAS

Existe la creencia generalizada de que los efectos de la anestesia general son temporales y que estos desaparecen totalmente en cuanto los fármacos utilizados son metabolizados y posteriormente eliminados por nuestro organismo.

Sin embargo en las últimas décadas, numerosos estudios se han realizado con el objetivo de intentar evidenciar los cambios cognitivos que afectan a los pacientes, y más particularmente a los ancianos, tras ser sometidos a un acto quirúrgico y anestésico, demostrando que los efectos farmacológicos y fisiológicos de los mismos persisten mucho más allá de la intervención quirúrgica en sí.

Las regiones específicas del cerebro involucradas en el procesamiento de la función cognitiva (El hipocampo, la ínsula, la amígdala y la corteza prefrontal, principalmente) están influenciadas por la anestesia. La inhibición de la actividad neural en las redes corticales y talamocorticales provocada por el efecto de la concentración sedante de fármacos anestésicos, produce amnesia y déficit de atención. La historia natural de estos cambios neurológicos aún requiere más investigación, y aunque los cambios cognitivos se han identificado hasta 7 años después, las asociaciones causales siguen siendo poco claras, en parte debido a las limitaciones metodológicas de trabajos previos.

Por el momento, los estudios realizados sobre el tema han confirmado que el deterioro cognitivo está asociado con el aumento de la edad, un menor coeficiente intelectual o una combinación de estos. También se han asociado como factores predictores significativos e independientes del aumento de mortalidad postoperatoria: el tiempo de hipnosis profunda, la dosis total de anestésicos utilizados y la presencia de hipotensión intraoperatoria.<sup>8,9</sup>

Además, hay evidencia en estudios realizados con animales de que las dosis de anestésicos que se usan de rutina pueden afectar al aprendizaje a largo plazo y tener consecuencias en nuestra capacidad de memoria que persisten semanas e incluso meses después del acto anestésico.<sup>10</sup>

Otros estudios han demostrado que una exposición prolongada a la fármacos anestésicos induce una neurotoxicidad a nivel neuronal que puede conducir a la aparición de delirio postoperatorio y deterioro cognitivo.<sup>11,12</sup>

Para intentar evitar el déficit cognitivo a largo plazo causado por la neurotoxicidad de los fármacos anestésicos utilizados, varios estudios clínicos han demostrado que la titulación anestésica guiada por potenciales evocados auditivos y monitores de profundidad anestésica reduce la exposición anestésica y disminuye el riesgo de disfunción cognitiva postoperatoria.<sup>13,14</sup>

Todos estos estudios muestran asociaciones que sugieren que el manejo anestésico intraoperatorio puede afectar a los resultados postoperatorios durante periodos de tiempo más largos que los previamente considerados.

Sin embargo, no todos los estudios correlacionan la profundidad anestésica con la aparición de complicaciones neurológicas y por el momento en lo que todos coinciden es que la anestesia se comporta como un importante factor de riesgo en la aparición de efectos adversos cognitivos.<sup>15</sup>

Si bien existe una concienciación generalizada entre el personal sanitario encargado de los cuidados de pacientes recién operados hacia las complicaciones cardiovasculares y pulmonares, así como la detección de dolor y la aparición de náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO),<sup>16</sup> se presta menos atención a la aparición de efectos secundarios neurológicos durante el postoperatorio entre los que se encuentran los cuadros de agitación, delirio postoperatorio y deterioro cognitivo postoperatorios entre otros.<sup>1</sup>

A pesar de la evidente importancia de los sistemas nerviosos central y periférico, podría argumentarse que en el periodo perioperatorio se ha ignorado sistemáticamente la función neural justificando esta afirmación mediante el hecho de que no existe un monitor estándar para el cerebro u otras estructuras neuronales durante la cirugía y la anestesia.

Esto es más sorprendente teniendo en cuenta el hecho de que estas estructuras codifican los objetivos terapéuticos primarios anestésicos mientras que los monitores estándar para los sistemas cardiovascular y respiratorio se han utilizado de forma rutinaria durante décadas. En otras palabras, tradicionalmente nos hemos centrado menos en lo que podría



decirse que es el sistema fisiológico más importante del cuerpo, compuesto por órganos que son los más difíciles de curar o reemplazar si están dañados.<sup>17</sup>

Un estudio de Jildenstal et al<sup>1</sup> realizado en Suecia en 2014 sobre 1086 anestesiólogos y enfermeros de quirófano evidenció que solo el 69% llevaba a cabo estrategias perioperatorias con la finalidad principal de prevenir la aparición de efectos secundarios neurológicos postoperatorios. La edad avanzada, la cirugía mayor y los antecedentes personales de accidente cerebrovascular previo fueron considerados los factores de riesgo principales para la aparición de estos eventos mientras que cuando se preguntó acerca del riesgo de aparición de efectos secundarios neurológicos debidos únicamente a la anestesia proporcionada, solo un 9% y un 10% del personal de enfermería y anestesiólogos preguntados contestaron afirmativamente.

En cuanto al manejo postoperatorio del delirio, el 89% del personal sanitario encuestado afirmó haber pautado analgésicos, el 33% ansiolíticos mientras que el 54% recetaron ambas drogas para el tratamiento de este cuadro neurológico. Solo el 3% respondió estar familiarizado con el uso del cuestionario CAM (Confusion Assessment Method) para puntuar el grado de delirio y un 65% del total de los encuestados reconoció que los efectos secundarios postoperatorios formaban parte de un área descuidada en cuanto a la atención anestésica se refería.<sup>1</sup>

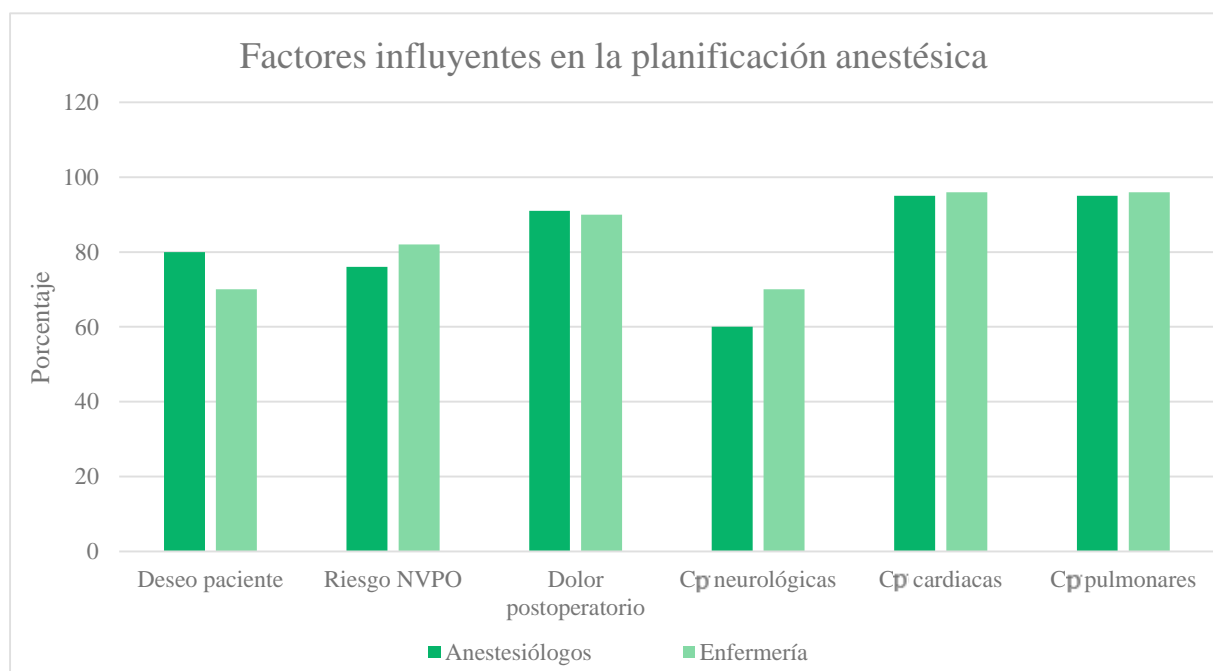


Figura 1: Factores más influyentes en el personal sanitario para la planificación anestésica preoperatoria.<sup>1</sup>

Al contrario de los resultados arrojados por el estudio comentado, la importancia de las complicaciones neurológicas no es nada despreciable pues los pacientes que presentan estas afecciones requieren una mayor necesidad de cuidados postoperatorios, un aumento de la estancia hospitalaria y una disminución de su calidad de vida.

Además hay evidencia de que estas complicaciones neurológicas se encuentran interrelacionadas. El delirio postoperatorio está asociado con un aumento en la incidencia de deterioro cognitivo tanto a corto plazo (primeros meses postcirugía) como a largo plazo (1 año después)<sup>18</sup> e incluso asociado con demencia hasta 5 años después de la aparición del cuadro de delirio postoperatorio. Además, el DPO se ha asociado con el trastorno de estrés postraumático hasta 3 meses después de la cirugía.<sup>19</sup>

El colectivo más susceptible de presentar este tipo de complicaciones son ancianos y niños en edad preescolar,<sup>20</sup> por ello estos grupos de edades son sobre los que hay que prestar mayor atención, aplicar protocolos que disminuyan la incidencia de complicaciones postoperatorias y realizar evaluaciones del estado neurológico más frecuentes durante en el periodo postoperatorio.

## 1.3. EL DELIRIO POSTOPERATORIO

### 1.3.1. DEFINICIÓN

De acuerdo con los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales en su quinta edición (DSM-5),<sup>6</sup> podríamos definir el delirio como una alteración aguda del estado de consciencia de inicio rápido caracterizado por una fluctuación en el nivel de alerta con disminución de la atención y alteración en los niveles de consciencia tras un estrés psicológico. La gravedad de estas características varía según los pacientes y puede fluctuar durante minutos o horas.

Esta entidad es una complicación frecuente después de una intervención quirúrgica, con una incidencia que varía entre el 10% y el 70%, según el tipo de procedimiento.<sup>15</sup>

De manera práctica, los síntomas más característicos del delirio se pueden organizar en cinco grandes grupos:<sup>21</sup>

- **Déficits cognitivos:** Alteraciones en la memoria, pensamiento abstracto o comprensión, desorientación, distorsiones perceptivas, etc.
- **Déficits de atención:** Alteración en la conciencia y disminución de la capacidad de concentración.
- **Alteraciones de los ritmos circadianos:** Alteración del ciclo sueño-vigilia y sueño fragmentado.
- **Alteraciones emocionales:** Ansiedad, irritabilidad, agresividad o miedo.
- **Manifestaciones psicomotoras:** Estados de agitación e hiperactividad o hipoactividad y catatonía.

### 1.3.2. RELEVANCIA

Cada año se realizan más de 230 millones de procedimientos quirúrgicos en todo el mundo, de los cuales más de 80 millones ocurren en Europa y un tercio de todas estas intervenciones se realiza sobre personas mayores de 65 años.

En Europa, la tasa de mortalidad hospitalaria hasta un máximo de 60 días es del 3% después de la cirugía electiva y casi el 10% después de la cirugía de emergencia.<sup>22</sup> Además de la mortalidad, hay que prestar especial atención a la aparición de deficiencias cognitivas postoperatorias como el delirio postoperatorio y la disfunción cognitiva postoperatoria pues suponen una enorme carga para las personas y la sociedad.

Históricamente, el delirio postoperatorio no ha sido un motivo principal de preocupación para los anestesiólogos dado que sus manifestaciones clínicas generalmente surgen cuando los pacientes ya no se encuentran bajo su cuidado directo. Sin embargo este no es motivo para permitir su olvido pues se trata de una complicación frecuente y grave que

puede aparecer después de intervenciones de cirugía mayor aumentando la morbilidad, la mortalidad y la aparición de otras complicaciones en el paciente postoperado.<sup>23</sup>

Los pacientes que experimentan delirio postoperatorio precisan una estancia más prolongada en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), más días de ventilación mecánica y un incremento global de la duración de la estancia hospitalaria, que se traduce en un aumento de más del 30% en los costes hospitalarios durante el ingreso.<sup>1,5</sup> En personas hospitalizadas con delirio, los costes medios por día de ingreso son 2,5 veces mayores respecto a los de una persona que no sufra esta entidad.<sup>24</sup>

El delirio postoperatorio además es un factor de riesgo para la aparición de otras complicaciones neurológicas como es el trastorno de estrés postraumático, el cual se presenta con una incidencia de hasta el 12% en pacientes que sufren delirio en el periodo postoperatorio.<sup>19</sup> El delirio también puede estar asociado con la aparición de deterioro cognitivo, disminución de la independencia funcional y un mayor riesgo de demencia en los pacientes que lo sufren.<sup>19,25</sup>

Un estudio realizado en pacientes mayores intervenidos de fractura de cadera mostró que la aparición de complicaciones neurológicas en cualquier momento durante la estancia hospitalaria, como el deterioro cognitivo y el delirio preoperatorios, son factores de riesgo de mal resultado funcional 12 meses después de la cirugía. Además la presencia de cualquier tipo de deterioro cognitivo antes del ingreso hospitalario fue un factor de riesgo independiente para el deterioro cognitivo a largo plazo.

Las complicaciones no se limitan exclusivamente al ingreso hospitalario, dado que incluso después del alta hospitalaria, los pacientes que experimentan delirio postoperatorio tienen un mayor riesgo de institucionalización, carga del cuidador, coste sanitario y mortalidad.<sup>26</sup>

Podemos concluir que el delirio postoperatorio se trata de una complicación angustiante para el paciente y sus familiares además de ser una afección muy costosa para los servicios sanitarios, por lo tanto la prevención de su aparición es aconsejable para los pacientes, las familias y los servicios sanitarios.<sup>27</sup>

### 1.3.3. CLASIFICACIÓN

El delirio es sin duda una de las complicaciones postoperatorias más importantes dada su alta incidencia afectando hasta al 70% de los pacientes mayores de 60 años sometidos a intervenciones quirúrgicas mayores.<sup>15,28</sup>

Clínicamente se diferencian tres subtipos: el delirio hiperactivo, el que cursa con hipoactividad y un tercer subtipo de carácter mixto con síntomas hiperactivos e hipoactivos. Mientras que el delirio hiperactivo se caracteriza por síntomas de activación excesiva como agitación e inquietud, el delirio hipoactivo cursa con falta de respuesta e inmovilidad, es por ello que este último, con una clínica que pasa más desapercibida, suele diagnosticarse más tardíamente.<sup>29</sup>

Estos subtipos pueden catalogarse mediante la escala Riker Sedation-Agitation Scale o la escala Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) que se muestra en la siguiente tabla:

Puntos	DENOMINACIÓN	DESCRIPCIÓN	EXPLORACIÓN
+4	<b>Combativo</b>	Combativo, violento, con peligro inmediato para el personal.	Observar al paciente.
+3	<b>Muy agitado</b>	Agresivo, intenta retirarse los tubos y catéteres.	
+2	<b>Agitado</b>	Movimientos frecuentes y sin propósito; “lucha” con el ventilador.	
+1	<b>Inquieto</b>	Ansioso, pero sin movimientos agresivos o vigorosos.	
0	<b>Alerta y calmado</b>		
-1	<b>Somnoliento</b>	No está plenamente alerta, pero se mantiene (> 10 s) despierto a la llamada.	Llamar al enfermo por su nombre y pedirle que abra los ojos y nos mire.
-2	<b>Sedación leve</b>	Despierta brevemente (<10 s) a la llamada con seguimiento con la mirada.	
-3	<b>Sedación moderada</b>	Movimiento o apertura ocular a la llamada pero sin seguimiento con la mirada.	
-4	<b>Sedación profunda</b>	Sin respuesta a la llamada pero con movimiento o apertura ocular al estímulo físico.	Estimular al enfermo sacudiendo su hombro o frotando la región esternal.
-5	<b>Sin respuesta</b>	Sin respuesta a la voz ni al estímulo físico.	

**Si el valor de la RASS es -4 o -5, deténgase y reevalúe al paciente posteriormente.**

**Si el valor de la RASS es superior a -4 entonces proceda si está indicado a la valoración del delirio..**

Tabla 1: Escala Richmond Agitation Sedation Scale (RASS)

Dada su llamativa sintomatología, el delirio hiperactivo es el más fácilmente diagnosticado si bien constituye únicamente un 20% del total, mientras que el delirio hipoactivo constituye más de un 50% pero representa el subtipo más infradiagnosticado debido a sus características.<sup>30</sup>

Todos los subtipos están asociados con un mayor riesgo de mortalidad, pero para las personas con demencia, la forma hipoactiva es la más grave.<sup>31</sup> Además parece que la edad se comporta como un factor predisponente para la aparición del subtipo hipoactivo.

El peor pronóstico lo presentan también los pacientes que desarrollan el subtipo hipoactivo, posiblemente debido a una menor detección y diagnóstico por parte del personal y, en consecuencia, un retraso en el tratamiento.

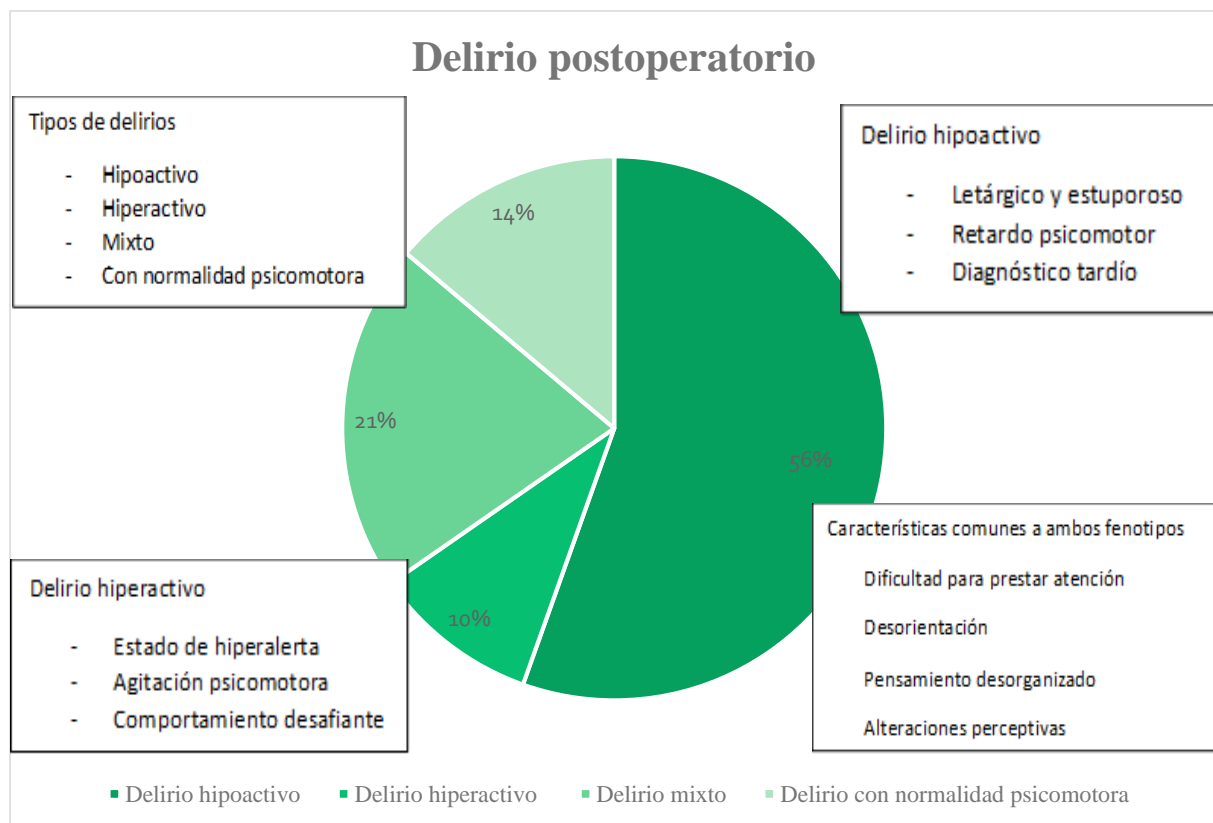


Figura 2: Signos y subtipos del delirio postoperatorio.<sup>16</sup>

Por otro lado y aunque en la actualidad no hay criterios de consenso, existe otra entidad denominada delirio subsindrómico la cual se utiliza para englobar a aquellos pacientes que presentan signos de delirio pero sin llegar a cumplir con todos los criterios de diagnóstico. El delirio subsindrómico podría considerarse como un subtipo de severidad menor de delirio o como un pródromo antes de una manifestación completa del delirio.

En 2015 se realizó un estudio de seguimiento postoperatorio a pacientes intervenidos de cirugía de cadera.<sup>32</sup> De entre todos los que desarrollaron delirio, el 62% presentó pródromos con algunas características del delirio subsindrómico horas antes del diagnóstico de delirio. Sin embargo, estas alteraciones en el comportamiento se observaron también en el 48% de aquellos que no desarrollaron delirio, lo que sugiere que estos cambios no son predictores específicos del delirio.

Por otro lado, Leung et al<sup>33</sup> realizaron una evaluación prospectiva del delirio subsindrómico en pacientes sometidos a cirugía no cardíaca. Aparte del 31% de los pacientes diagnosticados de delirio, un 27% adicional cumplía criterios de delirio subsindrómico y en estos pacientes la aparición de delirio postoperatorio en los días siguientes fue cada vez más probable según el número de características de delirio positivas durante el fase subsindrómica. Estos datos apoyan la posibilidad de que en muchos pacientes, la presencia de delirio subsindrómico pueda ayudar al diagnóstico y tratamiento precoces de delirio.

También sugiere que el delirio subsindrómico puede predecir malos resultados, pues la aparición de delirio subsindrómico en el primer día postoperatorio se asoció con estancias hospitalarias más largas y peor estado funcional en las Actividades Básicas de la Vida Diaria (ABVD) un mes después de la cirugía. Sin embargo, el tratamiento preventivo del mismo mediante antipsicóticos no ha demostrado efectividad.<sup>34</sup>



### 1.3.4. FISIOPATOLOGÍA

El delirio es difícil de prevenir o tratar etiológicamente ya que a nivel fisiopatológico, se ha demostrado la implicación de varios mecanismos de acción, que incluyen entre otros, la presencia de un desequilibrio en los neurotransmisores, neuroinflamación, disfunción endotelial, alteraciones en el metabolismo oxidativo y disponibilidad alterada de aminoácidos esenciales.<sup>35</sup>

Curiosamente, ha habido poca discusión sobre si el delirio en el período postoperatorio es distinto del delirio en otros contextos. Los medicamentos, la inflamación y las anomalías metabólicas pueden precipitar el delirio de la misma manera antes o después de la cirugía.

El delirio postoperatorio y el delirio en general, a menudo se consideran como una atenuación temporal de la función cerebral, generalmente seguida de una remisión completa. Sin embargo, existe una fuerte evidencia de que el DPO está relacionado con una morbilidad cognitiva y no cognitiva a más largo plazo, así como con una calidad de vida reducida.

Existen multitud de hipótesis acerca de posibles mecanismos etiológicos del mismo como podemos observar en la siguiente tabla:<sup>29</sup>

Hipótesis	Mecanismo	Factores de riesgo relacionados
<b>Isquemia cerebral</b>	Hipotensión, hipoxia microembolismos	Edad, hipotensión, hipoxia, lesiones previas, circulación extracorpórea, micropartículas
<b>Inflamación cerebral</b>	Neuroinflamación	Intervención quirúrgica, sepsis, distrés
<b>Disregulación de neurotransmisores</b>	Déficit colinérgico  Exceso de dopamina  El rol de serotonina y noradrenalina no está claro todavía	Edad, medicación, alteraciones metabólicas, antecedentes personales neurológicos o psiquiátricos.

Tabla 2: Fisiopatología del delirio postoperatorio.<sup>29</sup>

Se cree que la anestesia cuando acompaña a un acto quirúrgico produce un estado neuroinflamatorio que conduciría al desarrollo de complicaciones neurológicas. Diversos estudios sugieren que varios agentes anestésicos volátiles pueden producir un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica permitiendo el paso de mediadores inflamatorios y citoquinas al debilitar las uniones endoteliales (tight-junctions).

Este paso de sustancias precipitaría la aparición de anticuerpos reactivos contra el tejido neuronal y provocaría un aumento de la concentración del péptido amiloide A $\beta$ 42. Este péptido entraría por endocitosis en las neuronas produciendo degeneración y muerte neuronal mediante un mecanismo similar al de la enfermedad de Alzheimer.<sup>36</sup>

Sin embargo, estudios más recientes han demostrado que esta alteración en la permeabilidad de la membrana hematoencefálica y depósito de amiloide se produciría exclusivamente cuando la anestesia general se encuentra asociada a un acto quirúrgico. Así pues, la exposición anestésica aislada no produciría dichas alteraciones.<sup>37</sup>

Por otro lado, las elevaciones preoperatorias de IL-6 e IL-8 también se han asociado a una función cognitiva más pobre después de la intervención quirúrgica. Se cree que la neuroinflamación y el estrés oxidativo secundario a la anestesia son causados por la plasticidad interrumpida de las neuronas y la interferencia en la señalización de glutamato. Por lo tanto la necesidad del uso de agentes neuroprotectores está más que justificada.

Aunque es necesario realizar más investigaciones antes de que se puedan concluir los resultados definitivos, la lidocaína, la ketamina, los inhibidores de la Cox-2, la minociclina y la dexmedetomidina muestran actualmente el mayor potencial neuroprotector.<sup>38</sup> El uso de remifentanilo en lugar de fentanilo se correlaciona con niveles más bajos de inflamación (específicamente IL-6) en el séptimo día postoperatorio, pero no se encontró correlación entre el uso de remifentanilo y una menor incidencia de complicaciones neurológicas postoperatorias.<sup>39</sup>

Por otra parte, se ha demostrado que durante el acto quirúrgico se produce una liberación endógena de hormonas del estrés como los glucocorticoides que pueden producir cambios en el funcionamiento cognitivo y aumentar el riesgo de desarrollar complicaciones neurológicas postoperatorias.<sup>40</sup> Además, los glucocorticoides exógenos son uno de los fármacos más asociados al desarrollo de delirio.

Con tal complejidad fisiopatológica, es probable que ninguna intervención única sea la solución definitiva para la prevención del delirio postoperatorio por lo que se recomienda una visión global del paciente y un abordaje multimodal entre los diferentes servicios para disminuir su incidencia.

### 1.3.5. INCIDENCIA

El delirio postoperatorio puede ocurrir en pacientes de cualquier edad, desde niños hasta pacientes de edad avanzada. Su incidencia varía entre los diferentes grupos de edad y está influida por diferentes factores de riesgo.

Un metaanálisis compuesto por 26 estudios acerca del tema evidenciaron un amplio rango en la incidencia de este trastorno variando desde 4% hasta 53,3% en pacientes intervenidos de fractura de cadera urgente y desde un 3,6% hasta un 28,3% en el caso de cirugía programada.<sup>41</sup> Por el momento se desconoce la incidencia de delirio postoperatorio después de procedimientos quirúrgicos realizados de manera ambulatoria.<sup>42</sup>

Los datos proporcionados por la OMS sobre la prevalencia de delirio postoperatorio en Europa muestran unos resultados de 1,6% en pacientes de 60 a 64 años y hasta 43,1% en pacientes mayores de 90 años.<sup>43</sup>

La mayoría de las investigaciones sobre el delirio se han centrado en personas hospitalizadas, pero las personas institucionalizadas también están en alto riesgo, con una prevalencia de delirio de alrededor del 14% en estos entornos.<sup>44</sup>

Los pacientes ancianos, generalmente, presentan un mayor riesgo de sufrir esta afección pues ciertos factores predisponentes son más frecuentes a estas edades como la presencia de deterioro cognitivo, comorbilidades, déficits sensoriales, malnutrición, polimedicación, fragilidad, dependencia funcional...<sup>45</sup> Lo que provoca que la incidencia del delirio se incremente cada década desde los 50 años de edad como se puede observar en la siguiente figura:<sup>46</sup>

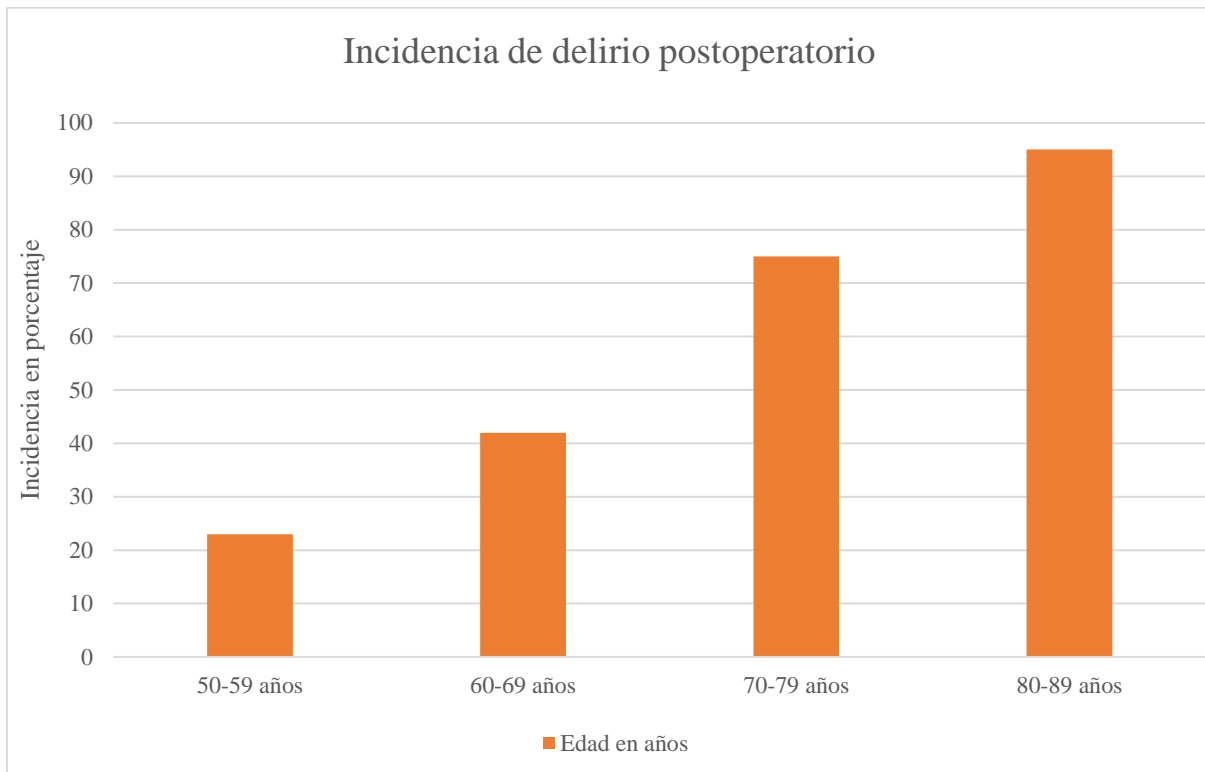


Figura 3: Incidencia de delirio postoperatorio según la edad.<sup>46</sup>

Por otra parte también parece existir un aumento de la incidencia de delirio postoperatorio en pacientes en edad preescolar (entre 5-7 años). La mayoría de estos casos son “emergence delirium”, llamados así al aparecer inmediatamente tras el despertar operatorio.<sup>20</sup>

El delirio de emergencia, la excitación postanestésica y el delirio de la unidad de atención postanestésica (PACU, por sus siglas en inglés), son términos que se han utilizado como sinónimos para describir este tipo de agitación psicomotora en el período postoperatorio inmediato. Con un rango de incidencia muy variable de entre 2 al 80% según los estudios publicados<sup>45</sup> este tipo de delirio es de común aparición en la población pediátrica, y se produce dentro de las horas posteriores al fin de administración de anestésicos, en particular del sevoflurano y del desflurano.<sup>42</sup>

Por todo lo anterior, podemos concluir que la prevalencia de delirio postoperatorio parece tener dos picos: primero, de minutos a horas después de la cirugía; Y segundo, días después.

El delirio postoperatorio se ve influido por otros factores además de la edad del paciente y el tiempo de evolución, de esta manera, su incidencia aumenta significativamente si la cirugía a la que se va a someter el paciente es de emergencia o de carácter mayor.<sup>47</sup>

Otros posibles causas que aumentan su incidencia son la presencia de alteraciones orgánicas previas como por ejemplo: Concentración baja de hemoglobina,<sup>46</sup> la disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo<sup>48</sup> o la elevación de la creatinina sérica.<sup>49</sup>

### 1.3.6. DIAGNÓSTICO

La incidencia informada de delirio en los ancianos después de la anestesia y la cirugía depende en gran medida de cómo se diagnostica y evalúa, incluida la forma en que se capacita al personal sanitario encargado de su evaluación.

En el postoperatorio de cirugía cardíaca, la incidencia de DPO documentada fue del 3%, la observada durante la atención clínica de rutina fue del 8%, aquella diagnosticada mediante el uso de entrevistas por parte de enfermería fue del 9% y mediante el uso de pruebas de estado mental diarias y la aplicación de un algoritmo de diagnóstico validado fue del 53%.<sup>50</sup>

El delirio es un síndrome clínico, y el diagnóstico depende de la evaluación basada principalmente en la anamnesis del paciente. Varios grupos de investigación se encuentran actualmente trabajando en la búsqueda de biomarcadores asociados a este trastorno, pero por el momento no se ha descrito ningún marcador lo suficientemente preciso para poder realizar un diagnóstico precoz y seguro de este trastorno.<sup>51</sup> Tampoco hay pruebas confirmadas de laboratorio, electrofisiológicas o de imagen validadas para su diagnóstico.<sup>52</sup>

El diagnóstico se basa en la aparición en un paciente que presenta generalmente factores de riesgo, de una serie de alteraciones cognitivas o perceptivas, teniendo que estar siempre presente una alteración de la consciencia y de la atención. Esta sintomatología no debe estar asociada a un cuadro de demencia ya presente de forma previa en el paciente.

Una de las maneras de llevar a cabo el diagnóstico de delirio es mediante la aplicación de los nuevos criterios revisados por el DSM-5<sup>6</sup> en su última actualización, que centra su

atención en la detección de la disminución de la consciencia e inatención. Para el diagnóstico del delirio postoperatorio se deben cumplir todos los siguientes criterios:

- A.** Alteración de la conciencia (Por ejemplo: disminución de la capacidad de prestar atención al entorno) con reducción de la capacidad para centrar, mantener o dirigir la atención.
- B.** Cambio en las funciones cognoscitivas (como deterioro de la memoria, desorientación temporoespacial, alteración del lenguaje) o presencia de una alteración perceptiva que no se explica por una demencia previa o en desarrollo.
- C.** La alteración se presenta en un corto período de tiempo (habitualmente en horas o días) y tiende a fluctuar a lo largo del día.
- D.** Las alteraciones de los criterios A y C no son debidas a otra patología concomitante.
- E.** Demostración, a través de la historia, de la exploración física o de las pruebas de laboratorio, que el delirio tiene más de una etiología (por ejemplo, más de una enfermedad médica, una enfermedad médica más una intoxicación por sustancias o por efectos secundarios de los medicamentos).

El "delirio postoperatorio" se define como aquel que ocurre en el hospital hasta una semana después de una intervención quirúrgica y que además cumple con los criterios de diagnóstico del DSM-5.

Otros factores a considerar al diagnosticar el delirio postoperatorio incluyen:

- ❖ Vulnerabilidades preexistentes no enmascaradas, por ejemplo, drogas / alcohol / demencia / delirio previo.
- ❖ Efectos persistentes de drogas y/o fármacos.
- ❖ Otras alteraciones fisiológicas que incluyen alteraciones metabólicas, hipoxia, desequilibrio electrolítico, infección, etc.

Un diagnóstico precoz es imprescindible para poder proporcionar un tratamiento lo más temprano posible que mejore el pronóstico y disminuya la duración del delirio postoperatorio. Para facilitar el mismo, se han desarrollado herramientas prácticas de detección del delirio que

permitan un diagnóstico confiable sin la necesidad de una evaluación neuropsiquiátrica completa.

La sensibilidad más alta para el diagnóstico de esta entidad se consigue con la aplicación de las escalas Nu-DESC (Nursing Delirium Screening Scale) y CAM (Confusion Assessment Method).<sup>53</sup> Sin embargo, según un reciente estudio, la sensibilidad de estos test es menor de la esperada sobre todo en el caso de la escala CAM cuando esta no es aplicada por personal sanitario debidamente entrenado y familiarizado con su uso.<sup>54</sup> En una Unidad de Recuperación Postanestésica (URPA), la sensibilidad de la escala CAM se situó entre 28 y 43%, con una especificidad de 98%, mientras que la escala Nu-DESC mostró una sensibilidad entre 32 y 95% y evidenció una especificidad de hasta el 87%.



## ESCALA CAM (Confussion Assessment Method)

### 1. INICIO AGUDO Y CURSO FLUCTUANTE

¿Existe evidencia de algún cambio agudo en el estado mental con respecto al basal del paciente? ¿La conducta anormal fluctúa durante el día, alternando períodos normales con estados de confusión de severidad variable?

### 2. DESATENCIÓN

¿Presenta el paciente dificultades para fijar la atención?(Por ejemplo: se distrae fácilmente, siendo difícil mantener una conversación con él, las preguntas deben repetirse, persevera en una respuesta previa)

### 3. PENSAMIENTO DESORGANIZADO

¿Presenta el paciente un discurso desorganizado e incoherente, con una conversación irrelevante, ideas poco claras o ilógicas, con cambios de tema de forma impredecible?

### 4. ALTERACIÓN DEL NIVEL DE CONCIENCIA

¿Qué nivel de conciencia (como capacidad de ser influido por el entorno) presenta el paciente?

- Alerta (normal)
- Vigilante (Hiperalerta, muy sensible a estímulos ambientales)
- Letárgico (inhibido, somnoliento)
- Estuporoso (es difícil de despertar)

*Para el diagnóstico de delirio son necesarios los dos primeros criterios y por lo menos uno de los dos últimos.*

Tabla 3: Escala CAM (Confussion Assessment Method)

Si el paciente cumple criterios para el diagnóstico de delirio postoperatorio, no deberá ser dado de alta de la Unidad de Recuperación Postanestésica sin la búsqueda del posible origen etiológico del mismo y el comienzo de un tratamiento sintomático. Esto es debido a que la duración y gravedad de esta entidad serán mayores cuanto más tardía sea la instauración del tratamiento del mismo.<sup>55</sup>

En el caso de pacientes intubados ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos, las herramientas de diagnóstico se basan en escalas como la ICDSC (Intensive Care Delirium Screening Checklist) o la CAM-ICU (Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit). Basándonos en esta última escala, se desarrolló la escala 3D-CAM para pacientes no intubados pertenecientes a la unidad de cuidados intensivos.<sup>56</sup>

En los últimos años se han realizado diversos estudios acerca del delirio postoperatorio y sus diferentes manifestaciones iniciales con el fin de realizar una detección precoz del mismo para pautar un tratamiento lo más temprano posible y así disminuir su duración e intensidad. Se ha evidenciado un descenso significativo en el número de parpadeos y movimientos verticales oculares por minuto acompañado de una media incrementada en la duración de los parpadeos en pacientes que posteriormente han acabado desarrollando esta afección.<sup>57</sup> Esto podría ayudar al diagnóstico temprano de los pacientes con delirio de tipo hipoactivo en los cuales el diagnóstico es más tardío debido a que su sintomatología tiende a pasar más desapercibida que en el caso de los otros subtipos.<sup>30</sup>

También se ha estudiado la utilidad del electroencefalograma (EEG) en el diagnóstico precoz de delirio postoperatorio al ser esta una técnica barata y de bajo riesgo. El EEG tiene potencial como herramienta clínica y de investigación al proporcionar medidas objetivas que evalúan las encefalopatías agudas subyacentes en el delirio. Una revisión de los principales hallazgos del EEG asociados con el delirio muestra que existen varios marcadores potenciales para la detección temprana, la intervención y la evaluación del tratamiento.

Por otra parte, a menos que la evaluación clínica revele déficits neurológicos focales después de la cirugía, las imágenes cerebrales como método de diagnóstico del delirio postoperatorio son de poca utilidad y alto coste. En contraste, el EEG es relativamente barato, tiene pocas contraindicaciones y puede ser útil para detectar encefalopatías relacionadas con alteraciones focales, actividad epiléptica no convulsiva o disfunción cerebral difusa, así como

trastornos metabólicos. A pesar de ello, en la actualidad, la utilidad clínica del EEG para diagnosticar el delirio y monitorizar su curso no está clara ni su uso se encuentra extendido.

No hay que olvidar que los pacientes pueden presentar tanto delirio como deterioro cognitivo antes de someterse a la intervención quirúrgica, por lo que se debería realizar siempre una evaluación neurológica durante el estudio preoperatorio con el fin de detectar la presencia de estas entidades. Hay que destacar que los estudios que evaluaron el delirio al ingreso, es decir, antes de la cirugía, mostraron una prevalencia nada despreciable de entre 4,4 y 35,6%.<sup>58</sup>

### 1.3.7. CURSO CLÍNICO

La aparición y la duración de los síntomas del delirio postoperatorio son muy variables. En un estudio realizado por Robinson et al<sup>46</sup> y llevado a cabo sobre pacientes mayores de 65 años e intervenidos de cirugía mayor, un 44,4% de los mismos acabaron desarrollando un cuadro de delirio.

El comienzo de la sintomatología fue de  $2,4 \pm 1,9$  días y la duración de la misma fue de  $4 \pm 5,1$  días. El cuadro clínico apareció el primer día del postoperatorio en 19 pacientes (30%), el segundo día en 30 (47%), el tercer día en 4 (4%), el cuarto día en 6 (9%), el quinto día únicamente en 1 (2%) y tardó en aparecer más de una semana en 4 del total de los pacientes estudiados (7%).<sup>46</sup>

Hay que destacar que la etiología también influye en la rapidez de aparición de la sintomatología, de esta forma en el mismo estudio citado con anterioridad, aquellos pacientes que desarrollaron el cuadro de etiología conocida: sepsis, privación alcohólica y accidente cerebrovascular, éste debutó más tardíamente ( $5,6 \pm 3,5$  días) comparado con aquellos de etiología desconocida ( $1,9 \pm 0,9$  días,  $p = 0,02$ ).

En cuanto a la duración de la sintomatología, gran parte de los déficits neurocognitivos postoperatorios suelen desaparecer gradualmente. La mayoría de los pacientes regresan a sus condiciones basales preoperatorias en los 3 – 12 meses después de la cirugía. La recuperación a largo plazo después de la cirugía es más probable en aquellos pacientes con menor número

de comorbilidades o comorbilidades menos limitantes, así como en aquellos con mayor formación académica y mayor independencia previa para la realización de las actividades básicas de la vida diaria.<sup>59</sup>

La causa de una recuperación más tardía, de 12 meses a 5 años, en aquellos pacientes intervenidos específicamente de cirugía cardíaca, es la progresión de la enfermedad cerebrovascular subyacente o de la demencia vascular, pero no parece estar asociada a la propia cirugía realizada.<sup>60</sup>

En resumen podemos concluir que el delirio es una complicación neurológica postoperatoria común que se produce pocos minutos después del despertar anestésico siendo denominado entonces delirio de emergencia, u horas o días después de la cirugía, que calificaremos entonces como delirio postoperatorio. El delirio postoperatorio se asocia con resultados deficientes y aumento de las complicaciones postoperatorias lo que debe incitar al diagnóstico precoz del mismo y a la identificación de enfermedades tratables que lo puedan desencadenar (por ejemplo, hipoglucemia, abstinencia de alcohol, actividad convulsiva, mal control del dolor, sepsis).

### 1.3.8. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Siempre que se presente una sospecha de delirio postoperatorio, hay que realizar un diagnóstico diferencial con otras potenciales patologías causantes, ya que la aparición de delirio en muchas ocasiones resulta precipitado por una complicación postquirúrgica, como una infección, un sangrado o una retención aguda de orina.

Por ello, se recomienda la realización de una exploración exhaustiva por aparatos del paciente y la solicitud de pruebas complementarias para descartar un posible delirio secundario a una complicación potencialmente tratable, al ser este una entidad orgánica. Las pruebas complementarias que debemos solicitar de rutina son:

- Una analítica sanguínea con bioquímica sérica, hemograma, enzimas hepáticas y albúmina sérica.
- Un sedimento urinario.
- En caso de sospecha de infarto agudo de miocardio: un electrocardiograma (ECG).
- Otras pruebas más específicas, como la punción lumbar o las pruebas de imagen cerebral, deben solicitarse únicamente cuando existe una alta sospecha de otras complicaciones neurológicas.<sup>50</sup>

El delirio postoperatorio presenta similitudes con otras complicaciones neurológicas que pueden debutar tras una intervención quirúrgica, de todas ellas hay que destacar el deterioro cognitivo postoperatorio que siempre debe formar parte de nuestro diagnóstico diferencial.

### 1.3.8.1. EL DETERIORO COGNITIVO POSTOPERATORIO

En 1955, Bedford ya advirtió en *The Lancet*<sup>61</sup> que las personas mayores de 50 años deberían evitar la cirugía siempre que fuera posible en vista del alto riesgo de desarrollo de deterioro cognitivo que presentaban en el periodo postoperatorio.

Esta entidad fue documentada por primera vez a finales del siglo XIX, y a pesar de su alta incidencia continúa siendo un problema poco conocido en la comunidad médica. En la actualidad, su incidencia se estima en 10-54% siendo más frecuente en pacientes mayores de 60 años.<sup>62</sup> En los últimos años, varios estudios han apoyado esta percepción evidenciando que hasta el 50% de los pacientes ancianos sometidos a cirugía bajo anestesia general experimentan un estado de deterioro cognitivo postoperatorio persistente.<sup>63</sup>

Esta patología no se encuentra perfectamente descrita ni codificada en los manuales de diagnóstico como el DSM-5 si bien se puede definir como un declive cognitivo sutil y con frecuencia transitorio que, en ocasiones, es indetectable con exámenes neuropsicológicos apropiados, cuando se compara con el reconocimiento preoperatorio.<sup>64</sup> Se trata de un deterioro prolongado de la función cognitiva que ocurre semanas o meses después de un procedimiento quirúrgico y es especialmente frecuente en la población de edad avanzada.

El deterioro cognitivo postoperatorio afecta a diferentes dominios del pensamiento como la memoria verbal, la memoria visual, funciones ejecutivas, la comprensión del lenguaje, la abstracción visoespacial, la atención, la concentración y otras funciones cognitivas.<sup>65</sup> La gravedad puede variar desde leves déficits detectados tras la realización de una prueba neuropsiquiátrica o, como se describe anteriormente, puede formar parte de un delirio clínicamente más evidente.

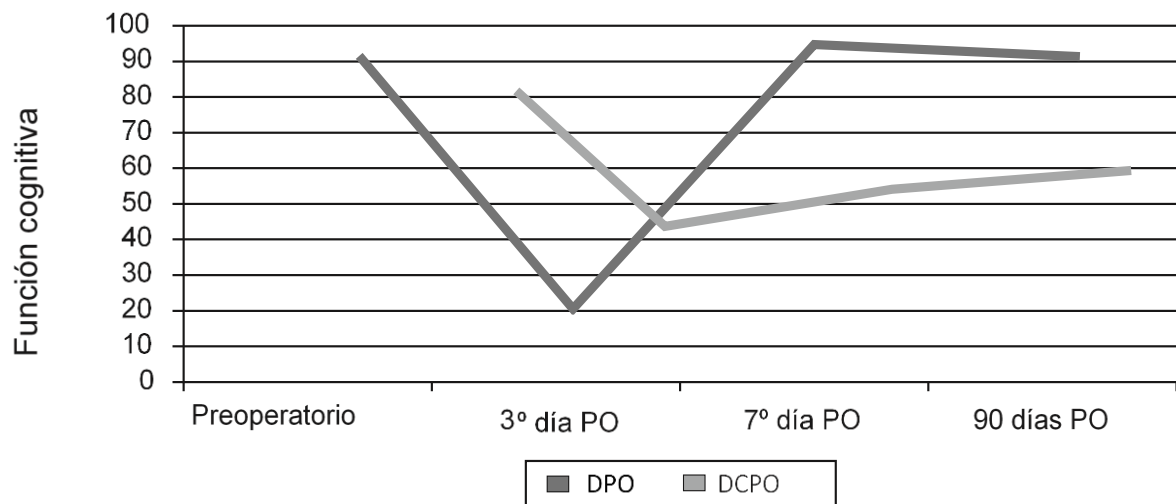
Mientras que el delirio postoperatorio tiende a ser un proceso fluctuante de la conciencia que ocurre transitoriamente, más aparente y de inicio agudo poco después de la cirugía, el DCPO es un problema en el rendimiento cognitivo más persistente en el tiempo (tabla 4).<sup>66</sup>

<b>CARACTERÍSTICAS</b>	<b>DELIRIO POSTOPERATORIO</b>	<b>DETERIORO POSTOPERATORIO COGNITIVO</b>
<i>DEBUT</i>	Horas – días	Semanas – meses
<i>INICIO</i>	Agudo	Subagudo
<i>DURACIÓN</i>	Días – semanas	Semanas – meses
<i>ATENCIÓN</i>	Alterada	Alterada
<i>CONSCIENCIA</i>	Alterada	Normal
<i>REVERSIBILIDAD</i>	Reversible	Reversible pero puede ser un proceso de larga duración

Tabla 4: Comparativa entre las características del delirio y el deterioro cognitivo postoperatorios.<sup>66</sup>

El DCPO también puede asociarse a una recuperación postanestésica más prolongada aumentando la estancia hospitalaria y los costes sanitarios. Del mismo modo, también se asocia a una pérdida de autonomía, una reducción en la calidad de vida e incluso a un aumento en la

mortalidad en el primer año tras la cirugía.<sup>67</sup> Tanto el inicio de ambas patologías como su curso clínico son característicamente diferentes como se puede observar en la figura 4:



PO: Postoperatorio; DPO: Delirio postoperatorio; DCPO: Deterioro cognitivo postoperatorio

Figura 4: Curso postoperatorio del delirio y el deterioro cognitivo postoperatorio.<sup>68</sup>

Los factores de riesgo establecidos para el desarrollo de deterioro cognitivo postoperatorio son similares a los del deterioro cognitivo leve y el delirio postoperatorio:

FACTORES DE RIESGO ESTABLECIDOS PARA DCPO	
<b>Factores preoperatorios</b>	Cirugía mayor de derivación coronaria, enfermedad pulmonar, abuso de alcohol, anormalidades electrolíticas, medicación psicoactiva, delirio preoperatorio.  Diabetes, control glucémico deficiente, baja reserva cognitiva, obesidad
<b>Factores intraoperatorios</b>	Desaturación cerebral, duración prolongada de la intervención, profundidad anestésica.
<b>Factores postoperatorios</b>	Delirio postoperatorio, infección, complicaciones respiratorias, dolor mal controlado, hematocrito bajo.

Tabla 5: Factores de riesgo establecidos para el desarrollo de DCPO.<sup>69</sup>

La fisiopatología detrás del desarrollo de DCPO se encuentra aún en estudio. Los mecanismos causales aceptados actualmente incluyen el acto anestésico, el tipo y cantidad de anestésicos utilizados, la hipoperfusión cerebral, la hiperventilación y la neuroinflamación.<sup>69</sup>

En cuanto a los factores de riesgo de deterioro cognitivo postoperatorio parece obvio afirmar en general, que las intervenciones quirúrgicas mayores y más invasivas como la cirugía abdominal, torácica, cardíaca y vascular presentan un mayor riesgo de desarrollar esta entidad que procedimientos más sencillos como aquellos realizados en cirugía ambulatoria.

Por otro lado, paradójicamente a lo que se piensa, el tipo de anestesia parece no estar significativamente asociado con el desarrollo de delirio o DCPO.<sup>70</sup> Los resultados de un reciente metaanálisis que comparó anestesia regional frente a anestesia general en pacientes mayores de 60 años intervenidos de cirugía mayor no cardíaca demostraron que no hubo diferencias significativas en la incidencia de DCPO en los 3 meses después de la cirugía.<sup>71</sup>

Sin embargo, estudios en animales han sugerido que la apoptosis celular inducida por la anestesia general en el cerebro de la rata podría estar involucrada en el desarrollo de DCPO.<sup>72</sup>

Estos hallazgos dan una idea de la importancia de ser conscientes de la mayor probabilidad de DCPO en pacientes en riesgo, incluidos los ancianos, y tomar precauciones para incluir pruebas cognitivas preoperatorias y postoperatorias, llevar a cabo una monitorización cuidadosa durante la anestesia, con control estricto de la presión arterial y tratamiento temprano de complicaciones postoperatorias a medida que vayan apareciendo.

### 1.3.9. FACTORES DE RIESGO

La identificación de factores predictivos de complicaciones es importante por varios motivos. En primer lugar, permite una estratificación de riesgo más precisa y, por lo tanto, una planificación adecuada del manejo perioperatorio. Además, la identificación de los factores modificables hace que puedan convertirse en el objetivo de intervenciones personalizadas destinadas a reducir las complicaciones postoperatorias.

A lo largo de las últimas décadas, se han realizado numerosos estudios con el fin de filiar los factores de riesgo que favorecen la aparición del delirio postoperatorio. Sin embargo



debido a la heterogeneidad en los mismos y en las herramientas utilizadas para su diagnóstico, así como la variabilidad interindividual de los pacientes estudiados, estos resultados han sido en ocasiones contradictorios.

Se han descrito un conjunto de factores predisponentes y precipitantes capaces de desencadenar un cuadro de delirio postoperatorio. Mientras que los factores predisponentes descritos son un conjunto de patologías crónicas o características del paciente y por ello difícilmente modificables, los factores precipitantes son afecciones agudas hasta cierto punto prevenibles siendo posible su detección y manejo con la finalidad de disminuir el riesgo de aparición del delirio.<sup>29</sup>

Además de estos factores precipitantes y predisponentes tenemos la posibilidad de conocer las probabilidades de desarrollar delirio durante la estancia hospitalaria mediante la aplicación de la escala “Early Prediction for Delirium” (E-PRE-DELIRIC) consistente en nueve predictores que determinan esta posibilidad con un nivel de evidencia moderado. Los predictores que conforman esta escala son:<sup>52</sup>

### Escala E-PRE-DELIRIC

1. Edad
2. Antecedentes personales de trastornos cognitivos
3. Historia de abuso de alcohol
4. Niveles alterados de urea en sangre
5. Ingreso de carácter urgente
6. Tipo, gravedad y características de la estancia hospitalaria que precisa el paciente
7. Presión arterial media
8. Uso de corticoides
9. Patología respiratoria concomitante

Tabla 6: Escala E-PRE-DELIRIC.<sup>52</sup>

### 1.3.9.1. POBLACIÓN EN RIESGO

El envejecimiento implica multitud de cambios en parámetros biológicos y funcionales que aumentan la vulnerabilidad y reducen la reserva funcional, por ello el envejecimiento a menudo se acompaña de múltiples enfermedades crónicas, discapacidad y fragilidad.

Se postuló una 'teoría del umbral del deterioro cognitivo' para explicar este fenómeno, cuya génesis coincide con los fenómenos degenerativos que ocurren con el envejecimiento. Debido a esta capacidad cerebral reducida, los pacientes mayores pueden desarrollar entidades como el delirio postoperatorio cuando se someten a un estrés fisiológico importante.<sup>73</sup>

Sin embargo, aunque la edad cronológica desempeña un papel en la predisposición del DPO, probablemente actúa como una variable sustituta del acúmulo de factores de riesgo relacionados con la edad que se expresan de manera diferente entre individuos. La suma de todos estos factores de riesgo constituye lo más importante para determinar la probabilidad de DPO ya que la multimorbilidad, más frecuente en los pacientes mayores de 65 años, reduce la capacidad de hacer frente a los esfuerzos y aumenta la vulnerabilidad global, incluido el riesgo de DPO.<sup>74</sup>

El estado funcional, también denominado sexto signo vital, es la suma de los comportamientos necesarios para realizar las actividades diarias, incluidas las funciones sociales y cognitivas. Este estado funcional se encuentra habitualmente deteriorado en el caso de los ancianos (es decir, niveles reducidos de independencia, habilidades y socialización) como resultado de las alteraciones en la marcha, pérdida de coordinación, control reducido o abolido del esfínter, desnutrición, enfermedades asociadas y / o deterioro cognitivo.

Cuando el estado funcional se encuentra deteriorado, hay una mayor incidencia de infección del sitio quirúrgico, aumento de la mortalidad y tasa de complicaciones, entre ellas las de carácter neurológico como el delirio postoperatorio. Por ello en el entorno preoperatorio, deben llevarse a cabo las medidas de rendimiento como la prueba cronometrada "Up & Go" y otras formas de evaluación geriátrica integral con el fin de identificar a estos pacientes susceptibles de complicaciones durante el postoperatorio.

Actualmente, se informa que entre el 5,8 y el 27,3% de la población europea mayor de 65 años de edad son frágiles,<sup>75</sup> porcentajes que se elevan entre el 41.8% y 50.3% para pacientes mayores sometidos intervenciones quirúrgicas electivas.

El término "fragilidad" indica una situación de reservas funcionales reducidas críticamente, que involucra múltiples sistemas de órganos. Se manifiesta con una capacidad deteriorada para hacer frente a estresores intrínsecos y ambientales y una capacidad limitada para mantener la homeostasis fisiológica y psicosocial. Se ha descubierto que la fragilidad es un factor predisponente para DPO entre pacientes quirúrgicos de edad avanzada.

Los pacientes frágiles son el colectivo más vulnerable debido a la alta incidencia en este grupo de factores de riesgo predisponentes y precipitantes que los hacen más susceptibles a desarrollar delirio postoperatorio. Los estudios publicados sobre el delirio señalaron la vejez, el deterioro cognitivo o funcional, el número de comorbilidades, el historial de caídas y privación sensorial como los factores predisponentes más importantes en este colectivo.<sup>76</sup>

Se han creado muchas escalas para la detección de pacientes frágiles, entre las que se encuentra la escala canadiense "Clinical Fragility Scale". Otra herramienta utilizada como instrumento de cribado en la población general para la detección de fragilidad es la escala FRAIL. Su aplicación rápida (se precisan menos de 2 minutos) y su facilidad en la aplicación con preguntas directas que responde el paciente sin precisar pruebas físicas ni parámetros de laboratorio, hace que sea una escala ideal para aplicar en la consulta preanestésica a todos los pacientes mayores de 65 años o en situación de riesgo:

ÍTEM	VALORACIÓN	RESPUESTA
<i>Fatiga</i>	¿Se siente cansado la mayor parte del tiempo?	Sí / No
<i>Resistencia</i>	¿Puede subir un piso de escaleras sin hacer pausas y sin ayuda?	Sí / No
<i>Ambulación</i>	¿Es capaz de caminar 100 m sin hacer pausas y sin ayuda?	Sí / No
<i>Imperativo tener más de 5 de los siguientes síntomas</i>	Artritis, diabetes, angina/infarto, hipertensión, accidente cerebrovascular, asma, bronquitis crónica, enfisema, osteoporosis, cáncer colorrectal, cáncer cutáneo, depresión/ansiedad, demencia, úlceras en las piernas	Sí / No
<i>Pérdida de peso</i>	Pérdida de peso > 5% en el último año	Sí / No

Tabla 7: Escala FRAIL.

La escala FRAIL realiza un diagnóstico de fragilidad cuando se obtienen 3 o más puntos positivos en la escala anterior. Muchos estudios han demostrado la utilización de estas escalas para la identificación del anciano frágil si bien ninguna de las existentes tiene la sensibilidad y especificidad suficientes para utilizarlo de manera universal en todos los pacientes y situaciones clínicas específicas.

Pero la valoración más ampliamente validada en la práctica clínica y con mayor grado de evidencia es la Valoración Geriátrica Integral (Comprehensive Geriatric Assessment), que evalúa aspectos clínicos, funcionales, cognitivos, sociales y nutricionales para diseñar un plan

de tratamiento y seguimiento. Es la mejor herramienta diagnóstica de la fragilidad, y permite tener una visión global y un diagnóstico situacional completo.<sup>77</sup>

Alrededor del 2% al 5% de los adultos mayores de todo el mundo viven institucionalizados, entre los que se encuentran una gran parte de pacientes frágiles. El ambiente y los sistemas de atención en estas instalaciones comparten características con los hospitales que pueden aumentar el riesgo de delirio. Muchos residentes en estas instalaciones experimentarán al menos un episodio de delirio.

Además, a medida que la población envejece, el número de población institucionalizada también se encuentra en aumento. Con los numerosos resultados adversos significativos asociados con el delirio (incluido un mayor riesgo de mortalidad y deterioro funcional), y los crecientes costos económicos que son atribuibles al mismo, es importante identificar qué intervenciones son efectivas para prevenir el delirio en este contexto. Esta evidencia ayudará a informar el desarrollo y la puesta en servicio de servicios basados en evidencia para mejorar la salud y el bienestar de este grupo vulnerable.

Otro de los grupos de edad en los cuales el delirio es una entidad frecuente tras una intervención quirúrgica es la población pediátrica. La mayoría de los casos pediátricos corresponde al subtipo de delirio de emergencia que aparece ya en la sala de recuperación postanestésica con un amplio rango de incidencia del 2 al 80%.

El delirio de emergencia en niños, cursa típicamente con agitación, patadas, ausencia de contacto visual con cuidadores o padres (con los ojos mirando hacia atrás), inconsolabilidad y falta de conciencia de los alrededores.<sup>78</sup>

Hay que realizar también en este subgrupo, un adecuado manejo del dolor postoperatorio agudo, al ser este un factor de riesgo de delirio y encontrarse todavía infratratado. Los pacientes sometidos a alguno de los tres procedimientos quirúrgicos más comúnmente realizados en niños (amigdalectomía, apendicectomía y orquidopexia) presentan dolor severo hasta el día 3 en el 44% de los casos, y hasta el 30% hasta el día 7 después de la cirugía.<sup>79</sup> Varias técnicas analgésicas, como la anestesia regional (bloqueo caudal y el bloqueo de la fascia ilíaca) o intervenciones farmacológicas intravenosas, al conseguir una disminución del dolor agudo postoperatorio, han demostrado reducir la incidencia de delirio postoperatorio en niños.

Debemos tener en cuenta los factores de riesgo precipitantes del delirio en los pacientes pediátricos como son la ansiedad, un mal control del dolor postoperatorio, edad preescolar... monitorizando la aparición de esta entidad para su diagnóstico y tratamiento tempranos, así como la aplicación de medidas preventivas para disminuir la incidencia de esta entidad de la misma forma que en el resto de rangos de edad.

### 1.3.9.2. FACTORES PREDISPONENTES

Entre los factores predisponentes no modificables del paciente, el más importante como se ha explicado con anterioridad, es la edad avanzada. Si bien el delirio postoperatorio puede aparecer a cualquier edad, los pacientes de edad avanzada son el colectivo de mayor riesgo al ser más prevalentes en este rango de edad, entidades como el deterioro cognitivo, déficits sensoriales, malnutrición, polimedicación o fragilidad.<sup>45</sup>

La presencia de un bajo estado cognitivo basal y un bajo nivel educativo se han asociado a un aumento de incidencia de delirio y deterioro cognitivo postoperatorios. Además, es más probable que ocurra un cuadro de delirio en personas con un diagnóstico ya establecido de demencia y también el desarrollo de delirio se asocia con una mayor probabilidad de deterioro cognitivo posterior y desarrollo de demencia.

Por otro lado, un alto nivel educativo y buena reserva cognitiva podrían proporcionar protección contra los cambios cognitivos a corto y largo plazo, incluida la demencia.<sup>80</sup>

Por ello, la Sociedad Americana de Geriátrica recomienda la realización de una evaluación neurológica preoperatoria óptima para pacientes geriátricos que van a ser sometidos a una intervención quirúrgica, que incorpore medidas de cognición y factores de riesgo para el delirio.

Otro de los factores predisponentes más influyentes es la presencia de comorbilidades. Estas se pueden cuantificar mediante la escala ASA evidenciándose que a mayor puntuación, mayor riesgo de sufrir un cuadro de delirio en el postoperatorio. Las comorbilidades que entrañan mayor riesgo de desarrollo de un cuadro de delirio postoperatorio son: enfermedad de Alzheimer, enfermedad cerebrovascular cerebral, diabetes mellitus, anemia, depresión, dolor crónico y trastornos de ansiedad.<sup>81</sup>

Otros factores predisponentes relacionados con el desarrollo de esta entidad son: Signos de desnutrición (evidenciados como disminución de los valores de albúmina), signos de deshidratación con alteraciones hidroelectrolíticas, insuficiencia renal, traumatismos, puntuación elevada en la escala APACHE 2 (Acute Pshysiology and Chronic Health Evaluation II score), y/o demencia presente desde el preoperatorio y otras comorbilidades.<sup>27,45,82</sup>

A nivel neurológico la presencia de deterioro cognitivo leve no solo aumenta los niveles de cortisol, también se asocia a un riesgo aumentado de sufrir delirio postoperatorio, especialmente si la cirugía a la que va a ser sometido el paciente es de carácter mayor.<sup>83</sup>

El delirio postoperatorio es especialmente frecuente durante el postoperatorio de fractura de cadera en pacientes en edad avanzada y se asocia con un mal resultado (mayor riesgo de mortalidad, institucionalización y duración de la estancia hospitalaria). En estos pacientes los factores de riesgo que han mostrado asociación significativa son el retraso quirúrgico, institucionalización y lesión renal aguda postoperatoria.<sup>84</sup>

En cuanto a la polifarmacia, resulta difícil determinar que fármacos se encuentran directamente relacionados con el desarrollo de DPO, al ser habitual el consumo de varios fármacos en pacientes que van a ser intervenidos quirúrgicamente. Por otro lado, este consumo de fármacos es considerado un indicador de comorbilidad, hecho relacionado directamente con el desarrollo de DPO.<sup>29</sup>

Sólo los fármacos con efecto anticolinérgico, antihistamínico y antipsicótico han demostrado una relación estadísticamente significativa con el desarrollo de DPO. Otros fármacos de uso común en pacientes que son intervenidos quirúrgicamente como son las estatinas, han mostrado resultados contradictorios por el momento.<sup>85</sup>

En las siguientes tablas se pueden observar un conjunto de factores de riesgo que han demostrado aumentar la incidencia de DPO en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos:

<b>VARIABLES PREOPERATORIAS</b>	<b>Delirio presente (n=64)</b>	<b>No presencia de delirio (n=80)</b>	<b>Evidencia</b>
<b>Edad (años)</b>	69 ± 0	61 ± 6	P<0,001
<b>Albúmina (g/dL)</b>	3,3 ± 0,8	3,9 ± 0,4	P<0,001
<b>Hematocrito (%)</b>	38 ± 7	44 ± 4	P<0,001
<b>Índice Barthel (estatus funcional)</b>	91 ± 11	99 ± 3	P<0,001
<b>Demencia (MMSE)</b>	2,8 ± 1,6	4,6 ± 0,7	P<0,001
<b>Comorbilidades (Índice Charlson)</b>	4,6 ± 2,4	1,8 ± 1,4	P<0,001

Tabla 8: Factores de riesgo preoperatorios para el desarrollo de delirio postoperatorio en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos.

<b>VARIABLES INTRAOPERATORIAS</b>	<b>Delirio presente (n=64)</b>	<b>No presencia de delirio (n=80)</b>	<b>Evidencia</b>
<b>Pérdida de sangre (ml)</b>	752 ± 1033	655 ± 1515	P = 0,73
<b>Tiempo (minutos)</b>	298 ± 137	282 ± 105	P = 0,44
<b>Hipotensión (Psist &lt; 90)</b>	88%	27%	P<0,001
<b>Transfusión sanguínea (unidades)</b>	1,6 ± 2,2	0,8 ± 1,4	P = 0,010

Tabla 9: Factores de riesgo intraoperatorios para el desarrollo de delirio postoperatorio en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos.



Más allá de la epidemiología básica y de los factores de riesgo aislados relacionados con el desarrollo de DPO, existen varios modelos de riesgo validados para predecir el delirio, como se muestra en la siguiente tabla:

<b>MODELOS DE RIESGO VALIDADOS PARA LA PREDICCIÓN DEL DELIRIO POSTOPERATORIO EN PACIENTES CON CIRUGÍA CARDÍACA Y NO CARDÍACA.</b>		
<b>Cirugía cardíaca<sup>86</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Historia de Accidente Cerebral Vascular ( 1 punto)</li> <li>- Escala de depresión geriátrica &gt;4 ( 1 punto)</li> <li>- Bajo nivel albúmina (1 punto)</li> <li>- MMSE 24-27 (1 punto) o MMSE &lt;24 (2 puntos)</li> </ul>	<u>Incidencia acumulada de delirio:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 puntos: 18 %</li> <li>• 1 punto: 43%</li> <li>• 2 puntos: 60%</li> <li>• ≥ 3 puntos: 87%</li> </ul>
<b>Cirugía general, ortopédica y ginecológica.<sup>87</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad mayor de 70 años</li> <li>- Abuso de alcohol</li> <li>- Bajo estado cognitivo</li> <li>- Bajo estado funcional</li> <li>- Valores anormales de sodio, potasio o glucosa</li> <li>- Cirugía torácica no cardíaca</li> <li>- Cirugía de aneurisma de aorta</li> </ul>	<u>Incidencia acumulada de delirio:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 puntos: &lt;1%</li> <li>• 1 punto: 8%</li> <li>• 2 puntos: 19%</li> <li>• ≥ 3 puntos: 45%</li> </ul>

Tabla 10: Modelos de riesgo validados para la predicción del delirio postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía cardíaca y no cardíaca. MMSE: MiniMental State Examination, Alteraciones de Sodio: Valores <130 o > 150 mmol/L, alteraciones de Potasio: <3.0 o >6.0 mmol/L y alteraciones en glucosa: <60 o >300 mg/dL.

En la cirugía cardíaca, Rudolph et al.<sup>86</sup> encontraron que cuatro factores de riesgo (bajo examen del estado mini-mental, antecedentes de accidente cerebrovascular, bajo nivel de albúmina y depresión) fueron altamente predictivos de delirio postoperatorio, y la edad también parecía ser importante. En cirugía no cardíaca,<sup>87</sup> se desarrolló un modelo de riesgo con los siguientes predictores independientes de delirio: 70 años de edad o más, abuso de alcohol,

deterioro cognitivo, deterioro físico, electrolitos anormales y tipo de cirugía (aneurisma aórtico y torácico).

La implementación de medidas en el pre y postoperatorio encaminadas a la disminución de complicaciones neurológicas postoperatorias, no exclusivamente del delirio postoperatorio, deben ser adoptadas ante toda intervención quirúrgica realizada sobre pacientes con factores de riesgo.

### 1.3.9.3. FACTORES PRECIPITANTES

Cualquier alteración aguda es capaz de desencadenar un cuadro de delirio. Varios estudios apoyan que el ingreso hospitalario es por si solo un factor precipitante del desarrollo de delirio, además cualquier tipo de intervención dentro de este ámbito como pruebas diagnósticas o quirúrgicas pueden agravar el curso del mismo.

Este riesgo está todavía más incrementado en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas ortopédicas o cardíacas.<sup>29</sup> Además existe un riesgo aumentado para el desarrollo de delirio postoperatorio en una serie de intervenciones quirúrgicas determinadas:<sup>50</sup>

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

Además se ha demostrado que los pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas de cualquier especialidad de carácter mayor o emergentes presentan un riesgo todavía mayor de sufrir esta entidad.

En cuanto al periodo postoperatorio, el ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con el estrés emocional que ello supone, se considera por si solo un factor precipitante en el desarrollo de delirio. El uso de catéteres urinarios, medidas físicas de contención y privación de sueño así como alteración en el ciclo vigilia-sueño también han demostrado ser factores precipitantes.<sup>29</sup> Por otro lado, la necesidad de ventilación mecánica prolongada así como su duración son factores relacionados con el aumento de la incidencia y la severidad de esta complicación postoperatoria.<sup>88</sup>

Los pacientes con complicaciones neurológicas postoperatorias como accidentes isquémicos cerebrales así como complicaciones respiratorias, como la neumonía postoperatoria, presentan un aumento de incidencia de delirio postoperatorio. En general la aparición de toda complicación infecciosa está relacionada con un aumento de riesgo de la aparición de DPO.<sup>29</sup>

Por otra parte, la aparición de cualquier tipo de complicación durante el postoperatorio no es sólo un factor de riesgo independiente para la aparición de delirio sino que además prolonga su duración y gravedad y retrasa la recuperación cognitiva del mismo cuando éste aparece.<sup>89</sup>

### **1.3.10. LA ANESTESIA Y SU RELACIÓN CON EL DESARROLLO DE DELIRIO POSTOPERATORIO**

El acto anestésico como etiología del delirio postoperatorio es un tema en discusión. La anestesia por sí sola no ha demostrado tener gran influencia en el desarrollo de delirio si bien ésta siempre viene acompañada de un acto quirúrgico traumático que sumado a la disfunción cerebral durante el acto anestésico sí parece aumentar el riesgo de desarrollo de delirio.

Varios estudios defienden que la anestesia locorregional sin o con la mínima sedación posible no aumenta el riesgo de aparición de delirio postoperatorio mientras que su combinación con anestesia general durante el acto quirúrgico sí que lo hace, por ello se

recomienda el uso de técnicas locorreregionales en pacientes de edad avanzada con factores predisponentes de delirio siempre que esta sea posible, en lugar de anestesia general.<sup>90</sup>

En cuanto al uso de fármacos hipnóticos durante el mantenimiento anestésico, los resultados de los estudios realizados se muestran contradictorios. Mientras que un reciente estudio<sup>91</sup> ha demostrado que aquellos pacientes en los que se mantuvo la hipnosis con sevoflurano durante la cirugía eran más propensos a desarrollar delirio y deterioro cognitivo postoperatorios en comparación con los pacientes que recibieron propofol o anestesia locorreional, dos estudios encontraron una ligera mejoría en la disfunción cognitiva temprana (< 7 días después de la cirugía) en pacientes que recibieron un anestésico volátil en comparación con propofol, pero esta diferencia no permaneció a los 3 meses después de la cirugía en un estudio con un seguimiento más largo.<sup>92</sup>

A nivel farmacológico varios fármacos de manejo habitual en la especialidad de anestesia han demostrado aumentar la incidencia de delirio postoperatorio. El uso de benzodiazepinas, anticolinérgicos así como de fármacos con efectos secundarios anticolinérgicos o antihistaminérgicos han sido asociados también con un riesgo incrementado de POD.<sup>85</sup>

Un resumen de los fármacos relacionados con el desarrollo de DPO y DCPO se muestra en la siguiente tabla:

### FÁRMACOS RELACIONADOS CON DESARROLLO DE DELIRIO Y DETERIORO COGNITIVO POSTOPERATORIOS

- OPIOIDES ANALGÉSICOS		Meperidina, fentanilo, morfina, hidromorfona,
- HIPNÓTICOS		Benzodiazepinas, barbitúricos
- ANTIHISTAMÍNICOS		Hidroxicina, dexclorfeniramina
- ANTIINFLAMATORIOS ESTEROIDEOS	NO	Naproxeno, ibuprofeno, indometacina
- Fármacos que alteran la transmisión colinérgica: ANTICOLINÉRGICOS, ANTIPARKINSONIANOS, NEUROLÉPTICOS, ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS, ANTIARRÍTMICOS IA ANTAGONISTAS H2		Atropina, escopolamina Levodopa, clozapina, clorpromacina Amitriptilina, imipramina Quinidina, procainamida Digoxina, betabloqueantes

Tabla 11: Medicación asociada con el desarrollo de delirio y deterioro cognitivo postoperatorios.

El manejo inadecuado del dolor postoperatorio también han demostrado aumentar el riesgo de la aparición de delirio postoperatorio,<sup>93</sup> por ello un correcto manejo del mismo mediante un adecuado control del estrés quirúrgico con suficiente analgesia, así como el uso intraoperatorio de opioides de vida media corta disminuyen la incidencia de delirio postoperatorio.

Por otro lado, el uso intraoperatorio de opioides de vida media larga se ha asociado con un aumento del delirio postoperatorio recomendándose el uso de fármacos de esta familia que

presenten una vida media de eliminación más breve en el caso de pacientes con varios factores de riesgo de delirio. La analgesia intraoperatoria mediante la administración de remifentanilo en perfusión continua podría disminuir la incidencia de delirio postoperatorio en comparación con la administración de bolos intravenosos de fentanilo, dado que el uso de elevadas cantidades de este último durante el acto quirúrgico, ha demostrado un aumento en la incidencia de DPO de carácter dosis-dependiente.<sup>94</sup>

A nivel perioperatorio, ciertos eventos también han sido asociados con un aumento de incidencia de delirio postoperatorio como episodios de hipotensión marcada, gran fluctuación de los valores de tensión arterial así como hipoxia en las primeras 48 horas del postoperatorio.<sup>95</sup>

La necesidad de transfusión sanguínea, debido a un sangrado agudo, así como el uso de fármacos inótrupos positivos intravenosos, también han sido descritos como factores de riesgo, siendo la necesidad de transfusión de sangre un factor de riesgo directamente proporcional de la aparición de delirio postoperatorio.<sup>96</sup>

La insuficiencia renal aguda intraoperatoria también es un factor de riesgo, sin embargo al contrario de lo que cabría esperar, un adecuado tratamiento previo a la realización de la intervención quirúrgica programada mediante hemodiálisis no previene la aparición de delirio según los estudios realizados.<sup>97</sup>

### 1.3.11. MANEJO DEL DELIRIO POSTOPERATORIO

El manejo del delirio habitualmente se ha basado en dos principios: identificar y tratar la causa médica responsable y manejar las alteraciones del comportamiento asociadas al mismo. El manejo adecuado de esta entidad se basa en los siguientes aspectos: prevención, tratamiento de las causas subyacentes, medidas de soporte y tratamiento farmacológico.

En el caso de los pacientes geriátricos, los resultados de la cirugía dependen en gran medida del nivel de atención que los pacientes reciben durante el perioperatorio. Tanto las directrices de la Asociación Estadounidense de Geriátrica (American Geriatric Association),

como las líneas de guía del Programa de Mejora de la Calidad Quirúrgica Nacional (American College of Surgeons / National Surgical Quality Improvement Guide) enfatizan en la importancia de la creación de estructuras para mejorar la calidad de la atención en la cirugía geriátrica con el objetivo de reducir las tasas de complicaciones y la mortalidad en la cirugía geriátrica mediante intervenciones multidisciplinares.<sup>98</sup>

Más del 50% de estas recomendaciones abordan el período postoperatorio. Las recomendaciones más fuertes incluyen las siguientes: intervenciones postoperatorias multicomponentes no farmacológicas por parte de un equipo interdisciplinario, manejo del dolor y evitar en la medida de lo posible medicamentos de alto riesgo. Las recomendaciones más débiles incluyen lo siguiente: comenzar un programa no farmacológico multicomponente una vez que el paciente es diagnosticado con delirio, el uso de anestesia regional para el control del dolor postoperatorio y el uso de medicamentos antipsicóticos para tratar pacientes con delirio gravemente agitados.

### 1.3.11.1. PREVENCIÓN

El delirio postoperatorio ocurre en el 17–61% de los procedimientos quirúrgicos mayores sin embargo se trata de una entidad infradiagnosticada que conlleva unas consecuencias tanto para la salud del paciente como para el sistema de atención médica en general.

Si bien la incidencia de delirio postoperatorio es alta y más de la mitad de los casos no están diagnosticados, se cree que aplicando un conjunto de medidas enfocadas a la prevención del mismo se podrían evitar hasta el 40% de los casos<sup>98</sup> lo que enfatiza la importancia de la prevención primaria.

La prevención es muy importante pues después de la aparición inicial del delirio, el tratamiento o intervención posterior al episodio tienen poco efecto sobre la gravedad, la duración o la probabilidad de recurrencia.

Las estrategias de prevención del delirio están fijadas principalmente en el manejo de los factores de riesgo modificables que presente el paciente. Es aconsejable llevar a cabo una correcta optimización del paciente, esto es una corrección de la patología y descompensaciones agudas que precise el mismo para enfrentarse al estrés quirúrgico en las mejores condiciones posibles, llegando a posponer la cirugía si ésta no es urgente. La optimización mediante un abordaje multidisciplinar tiene un beneficio adicional de preservar también la salud cerebral tras la cirugía, si bien la evidencia actual para mejorar los resultados cognitivos es escasa.

Se ha demostrado la efectividad de la consulta geriátrica perioperatoria en pacientes mayores, tanto médicos como quirúrgicos. En pacientes de cirugía de fractura de cadera,<sup>99</sup> se demostró que la realización de una consulta geriátrica perioperatoria redujo la incidencia del delirio postoperatorio del 50 al 32%. En este estudio, el 61% de los pacientes fueron vistos antes de la cirugía, a pesar de que la fractura de cadera es una cirugía no electiva. Un metaanálisis posterior de las intervenciones perioperatorias para reducir el delirio también mostró que una consulta geriátrica antes de la cirugía era una de las dos intervenciones perioperatorias asociadas con una mayor reducción del delirio.<sup>100</sup>

La actividad física y el entrenamiento muscular inspiratorio antes de una cirugía cardíaca también disminuyen las complicaciones postoperatorias disminuyendo entre otras: las tasas de neumonía postoperatoria y la estancia hospitalaria. En cirugía electiva no cardíaca no hay conclusiones sólidas sobre la eficacia de los programas de ejercicio.<sup>101</sup> Sin embargo existe una brecha en el conocimiento acerca de si los protocolos de optimización física preoperatoria pueden mejorar los resultados cognitivos. Actualmente, dos ensayos están reclutando pacientes para determinar si un programa de ejercicio físico preoperatorio o un programa de ejercicios cognitivos pueden reducir el delirio postoperatorio.<sup>102</sup>

El uso de programas educativos enfocados en el personal sanitario encargado de los cuidados postoperatorios ha demostrado ser una herramienta útil en la prevención de esta afección.<sup>103</sup> El objetivo de estos programas es aumentar los conocimientos del personal sanitario acerca de esta patología con el fin de conseguir una detección más precoz, un correcto manejo y tratamientos del mismo. Esto se consigue mediante la realización de sesiones especializadas dentro de cada servicio, la formación de pequeños grupos de reunión, el desarrollo de guías de manejo clínico en colaboración con el personal de enfermería, auxiliares, psicólogos y médicos, entre otros.



Muchas de las intervenciones sugeridas son a menudo atención médica básica (por ejemplo, mantenimiento de electrolitos, extracción del catéter urinario lo antes posible) y pueden identificarse y realizarse mediante la educación de aquellos que trabajan regularmente con estos pacientes después de la cirugía. Se podría argumentar que el único daño potencial a la educación médica geriátrica es el coste económico. Sin embargo, los estudios sugieren que la educación centrada en la geriatría y un componente de la intervención del delirio es rentable.<sup>103</sup>

Debido a la etiología multifactorial del delirio, las intervenciones preventivas del desarrollo de delirio postoperatorio deberán ser perioperatorias y multidisciplinarias. En el Reino Unido, la implementación de enfoques multimodales ya se recomienda en las directrices NICE existentes sobre cómo reconocer, prevenir y tratar el delirio.<sup>104</sup>

El “National Institute for Health and Care Excellence”(NICE) elaboró una Guía de Práctica Clínica orientada a la prevención y manejo del delirio con una serie de recomendaciones basadas en la evidencia disponible en torno a esta entidad. La mayoría de estas intervenciones se realizan durante la admisión, centrándose en la mejora de la orientación, la movilización, el estado nutricional, sentidos y sueño, en la disminución del uso de medicamentos prescindibles, dolor, ansiedad y estimulación de actividades. Algunas de las recomendaciones de la guía NICE para la prevención del delirio postoperatorio más importantes son:

1) RECONOCIMIENTO PRECOZ DEL PACIENTE EN RIESGO:

Ante todo paciente que vaya a ser sometido a una intervención quirúrgica y/o ingreso hospitalario, se debe identificar la presencia de los siguientes factores de riesgo que aumenta el riesgo de desarrollar delirio postoperatorio:

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

## 2) DIAGNÓSTICO PRECOZ: SCREENING DIARIO.

- Si bien se recomienda una adecuada vigilancia de la aparición de delirio postoperatorio en todos los pacientes hospitalizados, aquellos pacientes identificados como de riesgo, deberán ser sometidos a una vigilancia más estrecha para identificar precozmente los síntomas y realizar un diagnóstico temprano. Se recomienda realizar una reevaluación diaria durante el periodo del ingreso acerca para detectar la aparición de cualquiera de estos síntomas.
- Debemos estar especialmente atentos a la presencia de síntomas característicos del delirio hipoactivo, subtipo infradiagnosticado y con peor pronóstico en la población anciana. Los síntomas incluyen: tendencia a la letargia, dificultad para concentrarse, habla lenta, disminución de la movilidad o cambios en el apetito.
- En el momento del ingreso, se preguntará a todos los pacientes o a cuidadores acerca de cambios agudos o fluctuaciones en el comportamiento del paciente: confusión, irritabilidad, agitación, disminución de la atención, alucinaciones, alteraciones del sueño, disminución de la cooperación en tareas sencillas, entre otras.
- Si se identifica alguno de estos síntomas en los pacientes hospitalizados, se recomienda realizar una entrevista clínica con una escala validada para el diagnóstico de delirio, como la escala CAM “Confusion Assessment Method”(CAM) o la escala CAM-UCI si el paciente se encuentra ingresado en una unidad de cuidados críticos.

A nivel postoperatorio, la inmovilización y la inactividad han demostrado ser factores de riesgo de desarrollo de DPO, por ello la movilización precoz de los pacientes y la terapia ocupacional consiguen disminuir la incidencia del DPO. En el caso particular de aquellos que estén impedidos para caminar, se debe estimular mediante ejercicios de ampliación de rango de movimientos. También se recomienda la realización de fisioterapia diaria en los pacientes ingresados durante un periodo prolongado en una unidad de cuidados intensivos.

Las contenciones mecánicas en los pacientes hospitalizados aumentan tres veces más la probabilidad de delirio persistente al alta hospitalaria, además de aumentar los episodios de agitación. Una de las posibles alternativas a las mismas sería la observación constante, preferiblemente por un familiar del paciente, que además ha demostrado ser más eficaz.

Por otro lado, siempre debemos asegurar dentro de lo posible el confort del paciente, su orientación temporoespacial y el mantenimiento de un ritmo circadiano mediante habitaciones con suficiente luz natural e individuales siempre que sea posible pues estos hechos han demostrado disminuir el riesgo de delirio postoperatorio. Otras estrategias de orientación y el uso de relojes, audífonos si los requiere y herramientas de apoyo a la visión como las gafas deben ser facilitadas al paciente precozmente.<sup>29</sup>

La guía NICE también recoge una serie de recomendaciones que se deben aplicar en pacientes con factores de riesgo de desarrollo de delirio. La aplicación de estas medidas ha demostrado reducir hasta un 40% la incidencia de esta entidad:

## INTERVENCIONES PARA PREVENIR EL DELIRIUM SEGÚN FACTORES CLÍNICOS IDENTIFICADOS

### RECOMENDACIONES AMBIENTALES

- Proveer luz apropiada y señalizaciones claras.
- Uso de relojes y calendarios visibles para la persona en riesgo.
- Abordar la discapacidad sensorial al proporcionar audífonos visuales y auditivos.
- Evitar el uso de contenciones mecánicas.
- Estimular la movilización temprana postquirúrgica, fomentar la accesibilidad e independencia en la deambulación.
- Reducir ruidos al mínimo durante los períodos de descanso.
- Evitar procedimientos médicos y de enfermería durante las horas de sueño siempre que sea posible.

## RECOMENDACIONES CLÍNICAS

- Evitar deshidratación y/o estreñimiento asegurando un consumo adecuado de líquidos para prevenir deshidratación y animando a la ingesta hídrica (considerar sueroterapia iv si es necesario).
- Evaluar hipoxia y optimizar saturación de oxígeno si es necesario.
- Diagnóstico y tratamiento precoz de infecciones. Uso de procedimientos de control de infecciones.
- Utilizar solo los catéteres y dispositivos que sean estrictamente necesarios.
- Manejo apropiado del dolor y evaluación continua del mismo.
- Evitar la desnutrición y seguir guías de nutrición (NICE).
- Llevar a cabo una revisión de medicamentos para identificar medicamentos asociados con un mayor riesgo de delirio e intentar suspender aquellos innecesarios.

## RECOMENDACIONES COGNITIVAS

- Hablar con la persona en riesgo y reorientarla explicándole dónde se encuentra, quiénes somos y cuál es nuestra función.
- Introducir actividades de estimulación cognitiva (recuerdos).
- Facilitar visitas regulares de familiares y amigos.

Tabla 12: Intervenciones para prevenir el delirium según las recomendaciones de la guía NICE.<sup>104</sup>

La prevención farmacológica con haloperidol y otros neurolépticos atípicos durante el preoperatorio no ha demostrado resultados concluyentes, sin embargo el uso de antipsicóticos durante el postoperatorio si ha demostrado disminuir la incidencia del delirio. Solo en el caso concreto de las intervenciones de cirugía cardiaca, una dosis única de risperidona administrada antes de la misma, ha demostrado disminuir la incidencia de delirio postoperatorio.<sup>105</sup>

El uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa cuando el paciente ha precisado el uso de fármacos anticolinérgicos ha demostrado ser eficaz, sin embargo sustancias como el donezepilo o la rivastigmina no han demostrado resultados concluyentes como fármacos preventivos, siendo mayores los efectos secundarios en los pacientes que recibieron esta medicación que sus beneficios.

Por otra parte, dado que la privación del sueño es un factor de riesgo, se ha estudiado si el uso de melatonina de manera profiláctica conseguía atenuar la incidencia del delirio postoperatorio con resultados positivos pero no estadísticamente significativos.<sup>106</sup> La administración de ketamina durante la inducción disminuye la incidencia de delirio, probablemente debido a su efecto ahorrador de opiáceos.<sup>107</sup>

La elección del fármaco sedante también influye en la incidencia del delirio postoperatorio. El uso de benzodiazepinas ha demostrado ser un factor de riesgo,<sup>93</sup> por ello siempre que sea posible, se evitará la premedicación en pacientes con varios factores de riesgo para el desarrollo de DPO y en los casos de elevada ansiedad deberá elegirse otro fármaco para premedicar que no incremente tanto la incidencia de delirio postoperatorio. El uso de propofol como fármaco hipnótico no ha demostrado resultados concluyentes. Sin embargo la dexmedetomidina es uno de los fármacos de elección según los últimos estudios.<sup>108</sup>

La dexmedetomidina es un agonista  $\alpha$ -2 de acción central con propiedades sedantes y analgésicas que ha demostrado una gran eficacia en el manejo del dolor, agitación y delirio en pacientes en estado crítico. Este fármaco proporciona un nivel de sedación de leve a moderado con mejores resultados que la terapia de sedación con benzodiazepinas en pacientes en estado crítico. Sin embargo, la terapia con dexmedetomidina también se ha asociado con un incremento de eventos cardiovasculares adversos que incluyen hipotensión, bradicardia y asistolia y su uso en nuestro país se encuentra restringido a las unidades de Cuidados Intensivos.<sup>108</sup>

La dexmedetomidina, en comparación con propofol o benzodiazepinas, es eficaz en la prevención del delirio postoperatorio en pacientes críticos según los últimos estudios, pero no queda claro si esto ocurre por su acción directa o por ser un agente “ahorrador” de benzodiazepinas. Un reciente estudio ha sido el primero en comparar dexmedetomidina con placebo mostrando que el uso profiláctico a dosis bajas de este fármaco en mayores de 65 años

durante un ingreso postoperatorio en UCI disminuía significativamente la aparición de delirio durante los primeros 7 días postcirugía.<sup>109</sup>

En conclusión, deben crearse intervenciones perioperatorias de multidisciplinares para garantizar una disminución del delirio postoperatorio y otras complicaciones al combinar medidas higienicodietéticas y ambientales con antipsicóticos profilácticos, protocolos fastrack, anestesia guiada por BIS y el uso de dexmedetomidina, cubriendo de esta forma tanto el período preoperatorio como el postoperatorio. Todas estas intervenciones deben ser personalizadas y hechas a medida para abordar factores de fragilidad específicos (precipitantes) para cada paciente individualmente y especialmente en cirugía electiva.<sup>110</sup> Además, esta "prehabilitación" podría ser capaz de reducir otros resultados postoperatorios adversos.<sup>111</sup>

Al tratarse el delirio de un cuadro orgánico, el tratamiento etiológico conlleva en algunos casos a la resolución del mismo. Sin embargo, aunque el delirio se considera una entidad potencialmente reversible, la sintomatología puede extenderse en el tiempo pese a la corrección de la causa y los factores de riesgo llegando a hacerse permanente en pacientes de edad avanzada.

### 1.3.11.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Los fármacos recomendados para el tratamiento del delirio se presentan en la siguiente tabla:

#### TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL DELIRIO

FÁRMACOS	DOSIS	EFFECTOS ADVERSOS PRINCIPALES	COMENTARIOS
<u>ANTIPSICÓTICOS</u> <b>Haloperidol</b>	0,5-1 mg v.o. o i.m. / 12h. Valorar dosis adicional cada 4h si es necesario	Síntomas extrapiramidales ( más frecuentes si > 3 mg/día).  Alargamiento intervalo QT en el electrocardiograma.	Agente de elección. No modifica incidencia ni duración del cuadro.  No usar intravenoso pues su duración de acción es menor.  Contraindicados en insuficiencia hepática, síndrome neuroleptico maligno y síndrome extrapiramidal.
<u>ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS</u> - <b>Risperidona</b>	0,5 mg cada 12 horas	Síntomas extrapiramidales similares al uso de haloperidol o ligeramente inferiores	Asociados con un incremento de mortalidad en pacientes ancianos con demencia.

- <b>Olanzapina</b>	2,5-5 mg/ 24 horas	Alargamiento intervalo QT	
- <b>Quetiapina</b>	25 mg cada 12 horas		
<b><u>BENZODIACEPINAS</u></b>	0,5-1 mg v.o. Valorar dosis adicional cada 4 horas si es necesario	Síndrome excitatorio paradójico Depresión respiratoria Sobresedación	Fármaco de 2ª línea  Se ha asociado con prolongación de los síntomas de delirio.  Uso reservado para privación alcohólica, enfermedad de Parkinson y síndrome neuroléptico maligno
<b><u>ANTIDEPRESIVOS</u></b>	25-150 mg v.o. antes de acostarse.	Sobresedación	
- <b>Trazodona</b>			

Tabla 13: Tratamiento farmacológico del delirio.<sup>112,113</sup>

Para el manejo del delirio, clásicamente se han utilizado fármacos antipsicóticos y sedantes. Los antipsicóticos típicos reducen la agitación y las alteraciones del comportamiento secundarias a esta entidad, sin embargo no existe evidencia científica de que el uso de estos fármacos mejore el pronóstico. De hecho, los últimos estudios sugieren que el uso de estos fármacos podría aumentar la duración del delirio y el deterioro cognitivo asociado.<sup>114</sup> Por otra parte, el uso de estos fármacos se ha asociado con un mayor riesgo de mortalidad a corto plazo y de accidente cerebrovascular cuando se utiliza en pacientes con demencia.<sup>115</sup> En pacientes con enfermedad de Parkinson o similares, se desaconseja también el uso de haloperidol a altas



dosis al asociarse con una mayor incidencia de efectos secundarios, principalmente parkinsonismo.

Por lo tanto, se debería intentar disminuir el uso de estos fármacos incidiendo en otras medidas no farmacológicas, rehabilitación cognitiva, llevando a cabo un buen manejo y evaluación del dolor postoperatorio con la finalidad de acelerar la recuperación y estado funcional del paciente hospitalizado.

Como alternativa al haloperidol, el uso de antipsicóticos atípicos está aumentando en el tratamiento del delirio postoperatorio. Estos fármacos presentan un perfil más seguro que los antipsicóticos típicos, mayor eficacia y mejor tolerancia además de menores efectos secundarios: menos incidencia de síntomas extrapiramidales, menor elevación de prolactina.

De todos ellos, la olanzapina ha resultado ser útil y segura en pacientes en cuidados paliativos. Sin embargo la existencia de antecedentes de demencia, propagación al Sistema Nervioso Central (SNC) de la neoplasia, hipoxia, edad mayor de 70 años o delirio hipoactivo, se comportan como predictores de una mala respuesta a la olanzapina. Una alternativa válida en estos casos sería el uso de risperidona, la cual presenta una eficacia comparable al mismo e independiente de la gravedad de la enfermedad que subyace al enfermo.<sup>116</sup>

Otro antipsicótico atípico de uso extendido para el delirio es el aripiprazol. El aripiprazol tiene propiedades agonistas parciales de D2 y 5-HT1A y se ha utilizado con buenos resultados en el delirio, en concreto en el subtipo hipoactivo que presenta habitualmente un peor pronóstico.<sup>117</sup>

Las benzodiacepinas provocan un empeoramiento de la confusión y sedación en los pacientes con delirio y su administración aumenta el riesgo de esta entidad hasta un 20% en el caso concreto del lorazepam.<sup>118</sup> A pesar de ello su uso se encuentra extendido en este tipo de pacientes, si bien su indicación se limita a síndrome de abstinencia a alcohol o fármacos sedantes.

Como ya hemos nombrado anteriormente, el manejo inadecuado de dolor postoperatorio ha demostrado ser un factor de riesgo, por ello el correcto tratamiento del mismo así como su cuantificación y detección temprana mediante escalas como la Escala Visual Analógica (EVA) puede disminuir la incidencia de delirio postoperatorio.<sup>93,119</sup>

Sin embargo, dado que el uso de opioides de vida media larga puede ser un factor de riesgo,<sup>120</sup> la analgesia controlada por el paciente (PCA) será una buena opción en estos casos siempre que el paciente sea capaz de titular la medicación y encontrar el balance correcto entre analgesia y mínima dosis de opiáceos necesaria.<sup>121</sup> Por otro lado, la anestesia y analgesia regionales no han demostrado beneficio respecto al curso clínico del delirio postoperatorio.<sup>122</sup>

En conclusión, pese a la controversia que existe actualmente en el uso de antipsicóticos para el tratamiento del delirio postoperatorio, el haloperidol a dosis bajas (0,5 mg-1mg) continúa siendo el tratamiento más utilizado para el control de los síntomas de esta entidad. Su administración se puede realizar por vía oral, intramuscular o intravenosa, prestando especial precaución en esta última por su capacidad de alargamiento del intervalo QT y sin sobrepasar nunca los 5 mg diarios.

### **1.3.11.3. MONITORIZACIÓN NEUROLÓGICA INTRAOPERATORIA Y SU RELACIÓN CON EL DESARROLLO DE DELIRIO POSTOPERATORIO**

Como ya hemos visto, existen numerosas causas de delirio postoperatorio entre las que se encuentra la anestesia que es un factor de riesgo modificable que no debemos olvidar. La profundidad anestésica presenta diferentes efectos para los pacientes: un plano anestésico demasiado profundo dificulta la recuperación y puede amenazar la vida del paciente, por otro lado, un plano demasiado superficial puede afectar quirúrgicamente a la intervención mediante movimientos involuntarios del paciente y la aparición de despertares intraoperatorios.<sup>123</sup>

El uso de monitorización neurológica específica intraoperatoria usado con la finalidad de guiar la profundidad anestésica, ha demostrado facilitar la titulación de fármacos anestésicos y más concretamente hipnóticos, reduciendo sus dosis entre un 11 y un 27%.<sup>124</sup> Entre las herramientas que se pueden usar se encuentran el uso de Doppler transcraneal, el electroencefalograma, el NIRS (Non-invasive Cerebral Oximetry by Nearinfrared spectroscopy) o el BIS (Bispectral Index).

El mantenimiento de una perfusión cerebral adecuada es un objetivo crucial en el período perioperatorio. Se ha estudiado si el aumento de la presión arterial media (PAM) durante la cirugía podría mejorar resultados neurológicos postoperatorios. En la cirugía cardíaca, los objetivos de PAM de 80-90 mm Hg durante el bypass cardiopulmonar en un ensayo dieron como resultado menos delirio y menor disminución en las puntuaciones del examen de estado mini-mental, en comparación con los objetivos de PAM de 60-70 mmHg.<sup>125</sup> Sin embargo, en un estudio similar al comparar los objetivos de PAM de 80 frente a 50 mmHg, se observó menos morbilidad cardíaca y neurológica en el grupo con PAM alto, pero sin hallar diferencias en los resultados cognitivos a los 6 meses después de la cirugía.<sup>126</sup>

A diferencia de los objetivos genéricos de presión arterial, muchos han propuesto objetivos específicos individualizados para pacientes basados en la monitorización cerebral en tiempo real durante la intervención quirúrgica. La espectroscopia de infrarrojo cerebral (NIRS) se usa de manera rutinaria durante la cirugía cardíaca en muchas instituciones para monitorizar la saturación regional de oxígeno en los tejidos de la corteza frontal. Varios estudios observacionales han demostrado asociaciones entre disminuciones en la oxigenación regional del tejido y la aparición de delirio postoperatorio y deterioro cognitivo, pero los resultados han sido inconsistentes.<sup>127, 128</sup>

Sí se ha demostrado que la presión arterial por debajo del límite inferior de la autorregulación se asocia con otras complicaciones postoperatorias, como la aparición de lesión renal aguda, y produce un aumento de la morbimortalidad. Por otro lado, la presión arterial por encima del límite superior de la autorregulación (es decir, cierto grado de hiperperfusión) podría estar asociada con el delirio postoperatorio.

En pacientes sometidos a anestesia general monitorizando la actividad cerebral, se observó que aquellos pacientes con más supresión del EEG intraoperatoria presentaron más probabilidades de experimentar delirio. Por otra parte, la supresión de EEG se asoció con una independencia funcional reducida, pero no con cambios en la calidad de vida o la capacidad cognitiva. Los factores predictores de la supresión de EEG incluyeron una mayor concentración de anestésicos volátiles al final de la intervención y una menor dosis de opioides intraoperatorios.<sup>129</sup>

En nuestro estudio realizaremos la neuromonitorización anestésica mediante el uso del índice biespectral al ser este el monitor disponible en todos los quirófanos de nuestro centro hospitalario.

El índice biespectral (BIS) es un parámetro desarrollado a partir del análisis biespectral del electroencefalograma (EEG). Analiza el patrón de las frecuencias de las ondas cerebrales (porcentaje de frecuencias rápidas y porcentaje de frecuencias lentas) y lo convierte en un número de “profundidad de sedación” adimensional, es decir, estima el grado de actividad eléctrica cerebral.

Es un método no invasivo, ya que se obtiene mediante la aplicación de un sensor específico sobre la frente del paciente y su análisis se refleja en un monitor junto con otros parámetros útiles para comprobar la correcta valoración. El índice Biespectral es reflejado como una cifra de 0 a 100, desde la ausencia total de actividad EEG (cero), hasta una actividad de EEG normal–paciente despierto (cien). Está complementado por la visualización en el monitor de la onda del EEG de la zona frontal.<sup>130</sup>

<b>100</b>	<b>Paciente despierto</b>
<b>100-70</b>	Despierto /sedación ligera-moderada
<b>70</b>	Estado hipnótico ligero (por debajo de este rango baja probabilidad de recuerdo explícito)
<b>70-60</b>	Sedación profunda o anestesia ligera
<b>60-40</b>	<b>Valores ideales de anestesia general</b>
<b>40</b>	Hipnosis profunda
<b>40-0</b>	Anestesia profunda
<b>0</b>	Supresión EEG

Tabla 14: Significado de los valores reflejados en el monitor BIS.<sup>130</sup>

La técnica de monitorización con el índice biespectral BIS fue desarrollada fundamentalmente para controlar la hipnosis en anestesia intraoperatoria con el fin de:

- Medir de forma continua el nivel de conciencia de un paciente sometido a anestesia general o a sedación moderada-profunda.
- Evitar el despertar intraoperatorio y reducir la incidencia de recuerdo intraoperatorio
- Mejorar la administración de anestesia y la recuperación postoperatoria de la anestesia relativamente profunda.

Esta técnica es de reciente utilización para ajustar sedación a pacientes críticos sedados y analgésicos, con o sin relajación, y para monitorización del estado de conciencia en pacientes con patologías neurológicas así como para la detección precoz de muerte encefálica.<sup>130</sup>

En la figura 5 podemos observar la correcta colocación del sensor BIS que permite captar la señal electroencefalográfica del paciente.

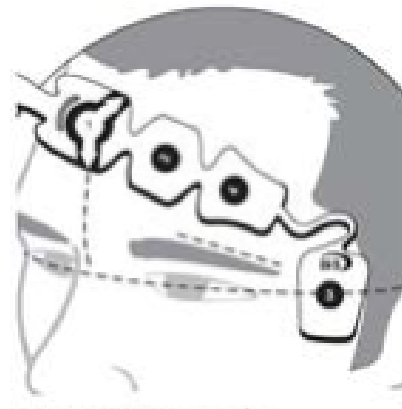


Figura 5: Colocación del monitor BIS

### 1.3.12. PRONÓSTICO

Es importante reconocer a los pacientes quirúrgicos con mayor riesgo de complicaciones neurológicas y mitigar el riesgo en el período perioperatorio basándonos en las guías actuales y nuestro juicio clínico. Aunque esta recomendación puede parecer trivial, el enfoque tradicional de la anestesiología en la monitorización cardiopulmonar y la modificación del riesgo cardíaco junto con las muchas incógnitas de la neurociencia perioperatoria ha creado condiciones que pueden conducir a una vigilancia insuficiente con respecto al estado neurológico y al daño neurológico en el período perioperatorio.

Aquellos pacientes que desarrollan un cuadro de delirio postoperatorio presentan una mayor estancia hospitalaria y en la unidad de cuidados intensivos, un aumento de institucionalización, aumento de la mortalidad en 30 días y a los 6 meses<sup>19</sup> y consecuentemente un aumento de los costes sanitarios. De hecho, la aparición de delirio el primer día del postoperatorio es el factor predictivo más importante del aumento de estancia hospitalaria. Además, después del alta, los pacientes que han desarrollado delirio durante el ingreso tienen un mayor nivel de dependencia y limitaciones en el desarrollo de las actividades básicas de la vida diaria durante los 12 meses siguientes.<sup>131</sup>

En Europa, la tasa de mortalidad hospitalaria en los primeros 60 días postoperatorios es del 3% después de una cirugía electiva y casi el 10% después de una cirugía de carácter emergente.<sup>22</sup>

La morbilidad y la mortalidad postoperatorias aumentan con la edad.<sup>132</sup> Un estudio prospectivo en pacientes mayores de 70 años sometidos a cirugía no cardíaca mostró una mortalidad postoperatoria del 31,7 %, siendo más frecuentes los antecedentes de cáncer, Estado físico ASA > 2, enfermedad neurológica, edad, la complicación pulmonar postoperatoria y la complicación renal en los pacientes que fallecieron, ergiéndose como factores predictivos independientes de disminución de la supervivencia a largo plazo.<sup>133</sup>

La mortalidad asociada con el delirio postoperatorio, en concreto, es alta, en torno al 14% y el 22% a uno y seis meses respectivamente; lo que corresponde aproximadamente al doble de la de los pacientes sin delirio. Estos hallazgos probablemente se deben en parte a la presencia de demencia concomitante y enfermedad física grave habitual en estos pacientes. Sin embargo, los estudios observacionales prospectivos que ajustaron la demencia y otros posibles factores de confusión, mostraron que el delirio es un marcador independiente de mortalidad a los 6 y 12 meses después de la hospitalización.<sup>134</sup>

Existe también una relación entre la duración del delirio y la mortalidad.<sup>134</sup> El delirio prolongado (es decir, síntomas persistentes de confusión a los seis meses) se asoció con un aumento de la mortalidad al año en comparación con aquellos cuyos síntomas se habían resuelto más rápidamente, independientemente de si los pacientes también tenían o no demencia subyacente.



## **2. RAZÓN E HIPÓTESIS DE PARTIDA DEL TRABAJO**



El delirio postoperatorio presenta una elevada incidencia en nuestro medio y se trata de una entidad infradiagnosticada a pesar de su gravedad. Los pacientes que experimentan delirio postoperatorio precisan una estancia más prolongada en la unidad de cuidados intensivos (UCI), más días de ventilación mecánica y un incremento global de la duración de la estancia hospitalaria, que se traduce en un incremento de más del 30% en los costes hospitalarios durante el ingreso. Las complicaciones no se limitan exclusivamente al ingreso hospitalario, dado que incluso después del alta hospitalaria, los pacientes que experimentan delirio postoperatorio tienen un mayor riesgo de institucionalización, muerte y demencia.

Se trata de una complicación angustiante para el paciente y sus familiares además de ser una afección muy costosa para los servicios sanitarios por lo tanto la prevención de su aparición es aconsejable para los pacientes, las familias y los servicios sanitarios. El tratamiento óptimo de estas complicaciones todavía no está claro, y la mejor opción parece ser la prevención. Es importante reconocer y trabajar los posibles factores de riesgo preoperatorios, así como informar a los pacientes de la incidencia de estas complicaciones tras la cirugía y tranquilizarlos acerca de la recuperación en la mayoría de los casos en los siguientes meses.

Además, el delirio postoperatorio es un marcador asociado a la presencia de otras complicaciones postoperatorias, y por el momento no podemos establecer una técnica anestésica preventiva salvo un manejo perioperatorio óptimo que pueda conducir a una mejor recuperación postanestésica.

La atención multidisciplinaria de estos pacientes puede mejorar el pronóstico y reducir la incidencia de estas complicaciones neurológicas. Hoy en día las estrategias de prevención debería tener un enfoque multimodal con una estrecha cooperación entre anestesiólogos, cirujanos, geriatras y miembros de la familia para promover la rehabilitación temprana y evitar la pérdida de independencia de estos pacientes.

Hasta el momento actual, los estudios relativos al delirio postoperatorio se han centrado en el aspecto fisiológico y fisiopatológico, experimental y clínico. En el aspecto epidemiológico se han limitado a evaluar la incidencia y a destacar factores de riesgo. Todos ellos han puesto en perspectiva el problema y lo han cuantificado, pero nunca se ha propuesto acciones para su eliminación y para la disminución de las complicaciones y mortalidad asociadas.

A día de hoy el delirio postoperatorio continúa siendo un problema importante de Salud pública en España. Hasta la fecha no se han introducido medidas para resolver este problema más allá de la redacción de recomendaciones o protocolos de diferentes sociedades, con escaso impacto en la práctica clínica.

Dado que se trata de complicaciones neurológicas que pueden llegar a ser graves y los estudios no han llegado a ser concluyentes, esto me ha motivado a intentar llegar a resultados concluyentes en este tema en el cual la literatura es variable.

Por ello diseñamos este estudio, con la finalidad de evidenciar la incidencia de esta entidad en nuestro medio, hallar la posible relación existente con los procedimientos habituales y elaborar un protocolo de actuación que reduzca su incidencia para disminuir sus complicaciones asociadas y abordar de manera integral tal problema de salud como es el delirio postoperatorio.

### 3. OBJETIVOS

### 3.1. OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal del presente estudio es determinar la posible relación existente entre el aumento de incidencia del delirio postoperatorio con la existencia de planos anestésicos profundos (valorados como BIS < 40) durante el periodo intraoperatorio.

### 3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Conocer la incidencia de esta complicación neurológica postoperatoria y sus subtipos, hipoactivo e hiperactivo, en pacientes mayores de 65 años tras intervenciones de cirugía mayor en un hospital de tercer nivel de nuestro medio.
2. Determinar si la aparición del mismo aumenta la incidencia de otras complicaciones postoperatorias y/o prolonga la estancia hospitalaria, tanto en la unidad de críticos como en la planta de hospitalización, de los pacientes que la sufren.
3. Identificar otros posibles factores etiológicos del delirio postoperatorio presentes en nuestro medio.
4. Objetivar los parámetros intraoperatorios que puedan estar relacionados con un aumento de la incidencia de delirio postoperatorio, incluidas concentraciones anestésicas y tiempo de supresión de electroencefalograma.
5. Conocer si existe relación estadísticamente significativa entre el uso y dosificación de alguno de los fármacos de uso habitual durante una anestesia general y la aparición de delirio postoperatorio.

6. Conocer si existe relación entre la profundidad anestésica y la aparición de eventos adversos tanto intra como postoperatorios, que incluyen entre otros complicaciones médicas postoperatorias y necesidad de reingreso.
7. Analizar la aparición de delirio postoperatorio en función del tipo de cirugía a la que va a ser sometido el paciente, especialidad quirúrgica, duración y urgencia de la misma.
8. Establecer una posible relación entre la presencia de dolor postoperatorio de difícil control y la aparición de delirio postoperatorio en alguno de sus subtipos.
9. Conocer la tasa de mortalidad en 30 días entre los grupos. También la necesidad de reingreso hospitalario o visita a urgencias por alguna complicación relacionada con la intervención quirúrgica. Conocer si estos valores se encuentran elevados en los pacientes que han sufrido delirio postoperatorio.
10. Realizar un protocolo de prevención perioperatoria del delirio postoperatorio en el Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital universitario “Miguel Servet” de Zaragoza.

## **4. HIPÓTESIS DEL TRABAJO**

## 4.1. HIPÓTESIS DEL TRABAJO

Nuestro trabajo se centra en confirmar o desechar la hipótesis siguiente: “La realización de una anestesia general evitando el máximo tiempo en planos profundos anestésicos gracias a la neuromonitorización guiada por el dispositivo BIS disminuye la incidencia de delirio postoperatorio en pacientes mayores de 65 años.” Siendo definidos los planos profundos anestésicos como aquellos correspondientes a un valor de BIS < 40.

## 4.2. DEFINICIÓN DE LAS HIPÓTESIS PRINCIPALES

- Existe relación entre la profundidad anestésica medida mediante electroencefalograma y la incidencia de delirio postoperatorio.
- Existe relación entre la aparición de delirio postoperatorio y el aumento de la estancia hospitalaria.
- Existe un aumento de la dosis de fármacos utilizados en aquellos pacientes en los cuales la profundidad anestésica es guiada según parámetros hemodinámicos en lugar de los valores del electroencefalograma.
- Existe un aumento de la mortalidad en 30 días postoperatorios en aquellos pacientes que sufren delirio postoperatorio.
- Existe relación entre la aparición de delirio postoperatorio y la aparición de mayor número de complicaciones postoperatorias.

## 5. MATERIAL Y MÉTODOS



## 5.1. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Para el abordaje del tema clínico de “Neuromonitorización de la profundidad anestésica y su implicación en la incidencia de delirio postoperatorio” se ha realizado una búsqueda bibliográfica sistemática con el fin de describir la literatura publicada hasta la actualidad.

La estrategia de búsqueda para la selección de dicha literatura ha sido mediante la utilización de las bases de datos bibliográficas médicas: MEDLINE®, Excerpta Medica Base (EMBASE) y Cochrane. Estas bases se han consultado a través del buscador PubMed, de la edición de pago de Elsevier y del buscador The Cochrane Library.

El acceso a los buscadores bibliográficos y a las publicaciones correspondientes se ha llevado a cabo mediante la herramienta C17-Catálogo Biblioteca virtual de la Biblioteca Médica del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) de Zaragoza y de la página digital del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS). Ambos sitios web se encuentran accesibles por internet.

En la búsqueda principal, el período cronológico revisado comprende desde el año 2011 hasta el año 2020. Posteriormente, en la búsqueda libre se consultaron artículos publicados con anterioridad.

## 5.2. ÁMBITO GEOGRÁFICO Y POBLACIÓN A ESTUDIO

Se trata de un estudio experimental, prospectivo, aleatorizado, doble ciego y unicéntrico de los pacientes mayores de 65 años intervenidos quirúrgicamente por diferentes especialidades quirúrgicas bajo anestesia general en el Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) de Zaragoza.

El Hospital Universitario Miguel Servet es una Institución Sanitaria perteneciente al Servicio Aragonés de Salud (SALUD), vinculado en lo docente a la Universidad de Zaragoza, que presta asistencia especializada pública al Sector Zaragoza II a la vez que desarrolla actividades con carácter de referencia para Aragón y algunas comunidades limítrofes. El Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, tiene más de 60 años de existencia, ya que abrió sus puertas en el año 1955.

Está constituido por 3 Centros: Hospital General, Hospital Materno-Infantil y Hospital de Rehabilitación, Traumatología y Quemados (HRTQ) y en la actualidad el Hospital Miguel Servet dispone de 1345 camas instaladas y tiene 28 quirófanos en funcionamiento.

El Sector Sanitario Zaragoza II presta atención sanitaria a la zona sur-oriental de la provincia de Zaragoza y gran parte de la ciudad de Zaragoza, atendiendo a una población de referencia de 397.430 habitantes (enero 2018), mayoritariamente urbana (95,21%). Además es Centro de referencia en numerosas patologías para toda la Comunidad e incluso en varias de ellas para las Comunidades limítrofes, por lo que la población que queda cubierta supera los 800.000 habitantes en total.

En el ámbito quirúrgico, en este hospital se llevan a cabo multitud de intervenciones quirúrgicas cada año de todas las especialidades. En el año 2018 se realizaron 42.178 intervenciones quirúrgicas de las cuales 27.210 fueron realizadas bajo la supervisión de un anestesiólogo.

Los procedimientos anestésicos y quirúrgicos que se recogen en esta tesis se efectuaron en los quirófanos del Edificio Multifuncional del Hospital Universitario Miguel Servet.

### 5.3. DISEÑO DEL ESTUDIO

Tras la obtención del dictamen favorable a nuestro proyecto de investigación por parte del Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (en Acta N° 13/2019) correspondiente, comenzamos la realización de nuestro estudio.

Hemos llevado a cabo un estudio experimental, prospectivo, aleatorizado, doble ciego y unicéntrico con el fin de obtener evidencia suficiente que nos ayude a aceptar o rechazar las hipótesis propuestas.

Se han incluido una selección total de 200 pacientes mayores de 65 años que iban a ser sometidos a una intervención quirúrgica bajo anestesia general. Este grupo lo componen pacientes que han aceptado su participación en el estudio y cumplían con los criterios de inclusión en el mismo, de entre todos los pacientes que iban a ser intervenidos de cirugía mayor en el Hospital Universitario “Miguel Servet”, hospital de tercer nivel dependiente del Servicio Aragonés de Salud y hospital de referencia del Sector Sanitario Zaragoza II (España).

### 5.4. DURACIÓN DEL ESTUDIO

Este estudio se ha llevado a cabo durante los años 2018 al 2020, incluyendo en este período el seguimiento de la evolución de los pacientes hasta cumplir 30 días tras la realización de la intervención quirúrgica.

El periodo de reclutamiento ha comprendido 6 meses (15 de julio de 2019 hasta el 15 de enero de 2020) durante los cuales se han incluido, de manera consecutiva, todos aquellos pacientes que han cumplido los criterios de inclusión de la población a estudio.

El seguimiento posterior de la evolución del paciente durante 30 días y la recogida de datos se han realizado tras el procedimiento quirúrgico, durante el mismo periodo de tiempo del reclutamiento.

## 5.5. OBTENCIÓN DE LOS DATOS

El método de selección de participantes se realizó dentro del intervalo de tiempo establecido y mediante muestreo no probabilístico de casos consecutivos, entre todos aquellos pacientes que cumplían los criterios de inclusión. Además, los pacientes fueron debidamente informados acerca del estudio y aceptaron participar en el estudio firmando el Consentimiento Informado que se les administró y explicó con detalle previamente. No se encontró ninguna abstención ni negativa a la inclusión en el trabajo.

Los datos recogidos durante la valoración preanestésica y los parámetros analíticos perioperatorios han sido recopilados en cuadernos de recogida de datos (CRD) y posteriormente se incorporaron a una base de datos creada en el programa informático Excel (compatibilidad Office 2013).

La recogida de información se llevó a cabo durante los períodos preoperatorio, intraoperatorio y postoperatorio, en ella se incluyeron datos básicos del paciente, datos clínicos y analíticos, datos anestésicos y relativos al procedimiento quirúrgico, complicaciones, etc., que posteriormente fueron evaluados y analizados.

Las fuentes de datos de información que se han utilizado durante todo el periodo del estudio fueron:

- Historia clínica del paciente: tanto en formato físico en papel como la Historia Clínica Electrónica (HCE) que puede ser consultada desde la Intranet del Hospital Universitario Miguel Servet.
- Protocolo preanestésico, rellenado durante la consulta de preanestesia.
- Parámetros analíticos y bioquímicos recogidos durante el periodo perioperatorio.
- El propio paciente.

## 5.6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio se ha realizado en todo momento de acuerdo a los principios éticos de la Declaración de Helsinki para las investigaciones médicas establecidos en el Convenio del Consejo Europeo relativo a los derechos humanos y la biomedicina en la Declaración Universal de la Unesco sobre genoma humano y los derechos humanos, así como los requisitos establecidos por la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética.<sup>135</sup>

Para la realización del estudio fue necesario obtener la aceptación por parte del Comité de Ética Asistencial (CEA) del Hospital Universitario “Miguel Servet” previamente al inicio del mismo. Se requirió también el dictamen favorable por parte del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) obtenido de la misma manera en su reunión del día 03/07/2019, en Acta N° 13/2019 (Anexo 5).

El estudio diseñado pretende observar y analizar los resultados de la aplicación de medidas que puedan influir en la incidencia del delirio postoperatorio para poder crear un protocolo que disminuya la incidencia del mismo y las complicaciones que le acompañan. El diseño del mismo y las actuaciones a tomar no entrañaban un riesgo adicional para el paciente postoperado ni afectaban a la calidad de los cuidados postoperatorios que los pacientes intervenidos tanto de uno como otro grupo han recibido.

En todos los casos, los pacientes han sido debidamente informados de las características y finalidad del estudio para que pudieran decidir voluntariamente su participación en el mismo. En el caso de que aceptasen participar, se obtenía el consentimiento informado previa inclusión en el estudio (Anexo 4), respondiendo a todas las dudas y preguntas que la participación pudiera suponer al paciente, así como aquellas derivadas de la práctica habitual en la Anestesiología y Reanimación que pudieran ser relevantes en cada caso concreto.

Los pacientes podían abandonar el estudio en cualquier momento sin que ello afectase a los cuidados intra y postoperatorios que precisaban ni a la calidad de las atenciones recibidas. Concluía de esta forma su seguimiento postoperatorio. Ningún paciente ha decidido abandonar el estudio en ningún momento del mismo.

Los datos han sido recogidos de forma anónima, anotando el número de historia del paciente con el fin de poder realizar un seguimiento posterior de su evolución tras la intervención quirúrgica y recoger los parámetros de supervivencia así como la necesidad de reingresos en los 30 días siguientes a la misma.

### **5.6.1. CONSENTIMIENTOS E INFORMACIÓN AL PACIENTE**

Se presentó un modelo de consentimiento informado apropiadamente realizado, por escrito, en cumplimiento con las directrices y los requisitos legales al CEICA para su revisión y posterior aprobación antes de iniciar el estudio.

Antes de introducir sujetos en el estudio, y tras informar debidamente a los mismos, se administraba una copia de consentimiento informado aprobado por el CEICA con el posible participante que era firmada y fechada. El investigador proporcionaba una copia del formulario de consentimiento informado firmado de cada sujeto y se conserva una copia en el archivo del estudio del sujeto.

### **5.6.2. CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS**

Se ha guardado el secreto profesional en todo momento y el manejo de los datos de las historias clínicas ha sido realizado con escrupuloso cuidado, garantizando el cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal, siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de la Ley de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud (SNS).

Se garantiza también el absoluto anonimato de los pacientes y de los datos obtenidos que no han sido utilizados con otro fin que no sea el de cumplir los objetivos previamente descritos.

Durante todo el estudio no se han incluido datos que permitan la identificación personal del paciente, manteniendo exclusivamente el número de historia clínica en los CRD en papel, como dato que permitía el seguimiento y el acceso a la historia clínica electrónica para detectar las posibles complicaciones o reingresos acaecidos en el mes siguiente a la intervención quirúrgica.

Los CRD en papel han sido transcritos a una base de datos informática, a la que tenía acceso únicamente el personal implicado en la recogida y análisis de los datos, donde la identificación de los pacientes se ha llevado a cabo igualmente con el número de historia clínica.

## 5.7. POBLACIÓN PARTICIPANTE

La muestra del estudio se extrajo de entre todos los pacientes, que cumplían con los criterios de inclusión, sometidos a intervenciones quirúrgicas de los servicios de Cirugía General, Cirugía Vascular, Cirugía Urológica, Otorrinolaringología y Cirugía Maxilofacial del HUMS.

El cálculo del tamaño de muestra se ha realizado en base al cálculo del tamaño muestral para la comparación de dos proporciones. Basándonos en la actividad quirúrgica anual promedio de este centro hospitalario, nuestra primera estimación del tamaño muestral se aproximó a 100-150 pacientes adultos mayores de 65 años, para finalmente, conseguir un total de 200 registros.

El seguimiento de los casos se llevó a cabo mediante la base de datos elaborada y los formularios individualizados rellenos en la valoración preanestésica.

## 5.8. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Los pacientes seleccionados debían cumplir con las siguientes premisas: (1) mayores de 65 años que (2) van a ser sometidos a intervenciones de cirugía mayor de dos o más horas de duración con (3) una estancia hospitalaria postoperatoria de al menos 2 días y con (4) un estado físico preoperatorio calificado por la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA) de entre I y IV.

El tipo de procedimientos incluidos comprenden intervenciones quirúrgicas llevadas a cabo por las especialidades de Cirugía General, Cirugía Vasculard, Cirugía Urológica, Otorrinolaringología y Cirugía Maxilofacial.

Fueron excluidos del estudio aquellos pacientes que (1) no deseaban cooperar o no estaban en condiciones de llevar a cabo las entrevistas pre y postoperatorias que el estudio requería, (2) aquellos con los cuales existiesen dificultades para la comunicación como incomprensión del idioma así como discapacidades auditivas o visuales del alto grado, (3) pacientes con enfermedades del sistema nervioso central como demencia o deterioro de la memoria con una puntuación de 23 puntos o menos en la escala MMSE (mini-mental state examination) (4) rechazo del paciente a la inclusión en el estudio y (5) pacientes no sometidos a anestesia general.

## 5.9. CRONOGRAMA DE INVESTIGACIÓN

### **ETAPA 1: Planificación del trabajo y del grupo de investigación (Marzo 2019).**

Durante esta primera etapa, los investigadores principales establecimos las hipótesis de investigación y los objetivos de trabajo. Se organizó también todo el material disponible, al personal cualificado y a los componentes del equipo de investigación del Servicio de Anestesia y Reanimación del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.



**ETAPA 2: Elaboración del protocolo de investigación. Búsqueda bibliográfica sistemática (Abril - Junio 2019).**

Durante esta segunda etapa se redactó el protocolo de investigación concreto del estudio por parte de los investigadores principales y los investigadores colaboradores. Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática exploratoria acerca del tema de interés en los principales buscadores y bases de datos bibliográficas médicas, para describir la literatura publicada hasta la actualidad. Estas bases de datos médicas utilizadas han sido MEDLINE®, Excerpta Medica Base (EMBASE), Cochrane e IBECS (Índice Bibliográfico Español de Ciencias de la Salud).

**ETAPA 3: Reclutamiento de los pacientes (Julio 2019–Enero 2020).**

En esta tercera etapa se llevó a cabo el reclutamiento de la muestra de pacientes que cumplían los criterios de inclusión de entre todos de la práctica quirúrgica habitual del Servicio de Anestesia y Reanimación del H.U.M.S.

Antes de llevar a cabo cualquier intervención se obtuvo la Aprobación formal del estudio por parte del Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA) con fecha de 3 de julio de 2019.

El reclutamiento inicial de los casos se llevó a cabo durante la evaluación preanestésica. En el caso de las intervenciones quirúrgicas programadas, se reclutó a los pacientes durante la evaluación preanestésica realizada por dicha unidad en el edificio de Consultas Externas del H.U.M.S por el anesesiólogo responsable de la consulta diaria. En este momento, se informaba a los pacientes acerca del estudio, proporcionándoles el consentimiento informado que debían firmar si aceptaban participar en el mismo. Se comprobaba previamente que estos pacientes cumplían los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión del estudio.

Era entonces cuando también se comprobaba la existencia de enfermedades del sistema nervioso central como demencia o deterioro de la memoria con una puntuación de 23 puntos o menos en la escala MMSE (mini-mental state examination) que se realizaba a todos los pacientes que referían síntomas durante la preanestesia. En el caso de que la puntuación en esta escala fuera igual o menor a 23 puntos suponía la exclusión de dicho paciente del estudio.

Los pacientes que fueron sometidos a una intervención quirúrgica de urgencia, fueron informados acerca del estudio durante la evaluación preanestésica previa a la intervención quirúrgica. Los investigadores confirmaron previamente el cumplimiento de los criterios de inclusión, la correcta comprensión del paciente del estudio y su aceptación a la participación en el mismo.

#### **ETAPA 4: Seguimiento. Procedimiento anestésico y quirúrgico. Toma de datos perioperatorios (Agosto 2019 - Febrero 2020).**

Los datos perioperatorios de cada paciente reclutado en el estudio eran registrados en el CDR por el anestesiólogo encargado de su atención médica, y posteriormente en una ficha informatizada individual

Además, este anestesiólogo era el encargado de anotar los datos preoperatorios del caso recogidos durante la evaluación preanestésica, así como los parámetros analíticos del paciente extraídos el día previo a la intervención quirúrgica.

Todos los datos clínicos de interés de los casos reclutados se registraban en un formulario estandarizado para el estudio, que era archivado en una base de datos del Servicio de Anestesiología y Reanimación del H.U.M.S.

#### **ETAPA 5: Procesamiento de la información clínica. Obtención de resultados. (Marzo-Abril 2020).**

Una vez finalizado el periodo de reclutamiento, se analizó toda la información almacenada, comprobando que todos los datos eran correctos y los cuestionarios estaban completos así como el registro de los valores perdidos. Posteriormente, se elaboró una base de datos personalizada del estudio.

#### **ETAPA 6: Análisis estadístico (Abril-Agosto 2020).**

Los resultados obtenidos fueron sometidos a análisis estadístico, mediante el programa estadístico informático R, versión 4.0.3 para Windows. Se realizó un análisis descriptivo de las

variables estudiadas y un análisis de correlación con el objetivo de responder a los objetivos primarios y secundarios del estudio.

### **ETAPA 7: Discusión de los resultados. Redacción de las conclusiones del estudio (Agosto-Octubre 2020).**

Después de extraer los resultados de los hallazgos clínicos y someterlos al análisis estadístico, se compararon con los resultados publicados en la literatura científica hasta la fecha actual. Entonces, se trataron de contestar a las hipótesis formuladas en el protocolo de investigación del estudio y se definieron las conclusiones finales de nuestro trabajo.

### **ETAPA 8: Revisión final del estudio (Noviembre-Diciembre 2020).**

Por último, los investigadores principales llevamos a cabo una revisión final del trabajo para la identificación y corrección de posibles errores.

Para ver más información detallada acerca de las fechas y el personal específico requerido de cada etapa, ver el anexo 2.

## **5.10. METODOLOGÍA Y PLAN DE TRABAJO**

Antes del comienzo de la intervención quirúrgica y una vez comprobado que el paciente cumplía con todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, un sistema informático aleatorizaba al paciente indicando el grupo de pertenencia del mismo.

Como se ha explicado con anterioridad, el muestreo de los pacientes participantes en el estudio ha sido consecutivo, para que no se introdujesen sesgos de selección muestral.

Con el fin de evitar que alguno de los factores pronósticos no asegurase la homogeneidad de los dos grupos a estudiar, se aplicó una aleatorización estratificada clasificando previamente a los pacientes en dos categorías según sus comorbilidades siguiendo la escala ASA de evaluación preanestésica (ASA I y II frente ASA III y IV) con el fin de que

ambos grupos contuviesen aproximadamente el mismo número de sujetos en cada gradiente definido, minimizando de esta manera la posibilidad de que las comorbilidades de los pacientes pudieran comportarse como un factor de confusión.

Los dos grupos a los cuales podían pertenecer los pacientes eran:

- 1- Grupo de investigación A o grupo con monitor BIS visible.
- 2- Grupo de control B o grupo con monitor BIS no visible.

Una vez el paciente se encontraba en la acogida de quirófano, se revisaba de nuevo el cumplimiento de los criterios de participación en el estudio y se intentaba evitar la premedicación del mismo con benzodiazepinas dada su posible relación con un aumento de incidencia de las complicaciones neurológicas a estudiar. En el caso de que el paciente precisase premedicación se prescribía midazolam a dosis de 0,1 mg/kg y se dejaba registrado en el protocolo.

En quirófano, las pegatinas BIS Quatro sensor (Medtronic, Mansfield, MA) eran colocadas en la frente de todos los pacientes incluidos en el estudio antes de la inducción anestésica siguiendo las recomendaciones del fabricante y posteriormente conectadas al monitor del mismo.

En el **grupo A o grupo con monitor visible**, el médico anestesiólogo encargado del quirófano ajustaba las dosis de fármacos anestésicos e hipnóticos guiándose por los valores que observaba en el monitor con el fin de que estos se mantuvieran entre 40 y 60, evitando los planos menores de 40 por el riesgo de complicaciones neurológicas que pudieran conllevar, así como mayores de 60, por el riesgo de despertar intraoperatorio, a lo largo de toda la intervención quirúrgica. Una alarma sonora se activaba cuando el valor numérico del BIS no se encontraba entre estos valores.

En aquellos pacientes pertenecientes al **grupo B o grupo con monitor BIS no visible**, la dosis anestésica era titulada según el valor de la CAM y de los parámetros cardiológicos y respiratorios monitorizados. La CAM son las siglas correspondientes a: Concentración Alveolar Mínima, que es aquella concentración a presión atmosférica, que suprime la

respuesta motora en el 50% de los individuos. En una anestesia inhalatoria pura se necesita alcanzar 1,2–1,3 CAM para evitar el movimiento en el 95% de los pacientes. La CAM disminuye a medida que aumenta la edad, y con la adición de algunos fármacos como opiáceos, clonidina, sulfato de magnesio u óxido nitroso.

En el caso del grupo de control o grupo B, la colocación del neuromonitor BIS se realizaba de la misma manera que en el grupo A, solo que sus valores no eran visibles para el anestesiólogo pero sí para el personal de enfermería que registraba los mismos cada media hora, apuntando si en este intervalo de tiempo se observaban en la gráfica registros por encima o por debajo de los valores deseados. Los parámetros cardiológicos y respiratorios eran mantenidos entre 50 y 100 latidos por minuto en el caso de la frecuencia cardiaca y con una variación de unos 20 mmHg en la presión arterial sobre el valor basal del paciente.

En ambos grupos, los episodios de BIS por debajo de 40 eran catalogados y registrados como indicadores de profundidad anestésica.

La anestesia general era inducida mediante el uso de propofol o etomidato (según las circunstancias del paciente) en combinación con fentanilo o remifentanilo, seguido del uso de relajantes musculares no despolarizantes si era necesario para poder llevar a cabo la intubación endotraqueal. El tipo de relajantemuscular utilizado era elegido a criterio del anestesiólogo repitiendo su administración según los valores del monitor TOF con el cual fueron monitorizados todos los pacientes. Una relajación muscular profunda es imprescindible para evitar interferencias en la monitorización con BIS dado que una actividad muscular reconocida por el EMG del monitor produce onda beta que pueden ser falsamente interpretadas como actividad cerebral elevando los valores del monitor. La anestesia general era mantenida mediante la administración de agentes halogenados (desflurano o sevoflurano) registrándose en ambos casos el agente utilizado.

La analgesia postoperatoria mediante la administración de fármacos no opiáceos (paracetamol 1 g, enantyum 50 mg, metamizol 2 g...) y/o opiáceos se realizaba según las necesidades analgésicas del paciente y su elección era libre y realizada por el anestesiólogo que se encontraba a cargo del mismo. Estos se administraban 30 minutos antes del final de la intervención quirúrgica para el control del dolor postoperatorio.

Una vez llevado a cabo el despertar y extubación del paciente, éste era trasladado a la Unidad de Recuperación Postanestésica, Unidad de Reanimación o Unidad de Cuidados Intensivos, según los cuidados postoperatorios que precisase y se registraban sus constantes vitales a su llegada a la misma.

El día siguiente y a los tres días posteriores a la intervención, los pacientes de ambos grupos eran valorados de nuevo por los investigadores. El delirio postoperatorio se define como una alteración aguda de la atención fluctuante que cursa con inatención y pensamiento desorganizado y alteración del nivel de consciencia, de esta manera eran aplicados los criterios del DSM-5<sup>6</sup> para catalogar la presencia de este desorden durante el postoperatorio. (Tabla 15).

<p><b>A. Alteración de la conciencia</b> (p. ej: disminución de la capacidad de atención al entorno) <b>con disminución de la capacidad para centrar, mantener o dirigir la atención.</b></p>	<p><b>A + B</b></p>
<p><b>B. Cambio en las funciones cognoscitivas</b> ( como déficit de memoria, desorientación, alteración del lenguaje) <b>o presencia de una alteración perceptiva que no se explica por la existencia de una demencia previa en desarrollo.</b></p>	<p><b>y/o</b> <b>C</b></p>
<p><b>C. La alteración se presenta en un corto período de tiempo</b> (habitualmente en horas o días) y <b>tiende a fluctuar</b> a lo largo del día.</p>	<p><b>y/o</b> <b>D</b></p>
<p><b>D. Demostración a través de la historia, de la exploración física y de las pruebas de laboratorio que la alteración es un efecto fisiológico directo de una enfermedad médica,</b> debido al consumo de medicamentos o a intoxicación por alguna sustancia, síndrome de abstinencia; etiologías múltiples o no especificadas.</p>	<p><b>=</b> <b>DELIRIO</b></p>

Tabla 15: Criterios del DSM-5 para el diagnóstico de delirio.<sup>6</sup>

A los 30 días tras la intervención quirúrgica, accedíamos a la historia clínica electrónica (HCE) del paciente con el fin de realizar el seguimiento del mismo. En esta se encuentran reflejados los reingresos posteriores del paciente dentro de los cuales discriminábamos aquellos relacionados con la intervención quirúrgica a la cual fue sometido, de otros reingresos por causas ajenas a la misma.

En el caso de reingreso por patología relacionada con la intervención quirúrgica, se registraba el motivo, los días que había permanecido hospitalizado el paciente y el grado de cuidados que ha precisado (planta de hospitalización, unidad de cuidados intensivos...). Si el paciente había fallecido dentro de estos 30 días postoperatorios también era incluido en el CRD, así como la causa de este exitus.

## 5.11. VARIABLES ANALIZADAS

Durante la recogida de los datos clínicos, se elaboró un fichero informático en una hoja de cálculo de Excel (compatibilidad Office 2013), en la cual se han almacenado todas las variables definidas. Éstas han sido recogidas de manera prospectiva durante todo el periodo perioperatorio.

Se han analizado un total de 103 variables. Las variables que se recogieron en este periodo fueron las siguientes:

### 5.11.1. DATOS DE FILIACIÓN:

- 1) Número de caso (NUMPAC)
- 2) Número de historia clínica (NHC).

### 5.11.2. DATOS ANTROPOMÉTRICOS

- 1) Edad (EDAD): en años.
- 2) Sexo (SEXO):
  - a. Hombre: 1
  - b. Mujer: 2
- 3) Altura (ALTURA): en centímetros (cm).
- 4) Peso real (PESO): en kilogramos (kg).
- 5) IMC ( $\text{kg/m}^2$ ):
  - a. Peso insuficiente (<18,49): 1
  - b. Normopeso (18,5-24,9): 2
  - c. Sobrepeso (25-29,9): 3
  - d. Obesidad II (30-34,9): 4
  - e. Obesidad III (35-39,9): 5
  - f. Obesidad IV (> 40): 6

### 5.11.3. VARIABLES PREOPERATORIAS

- 1) Clasificación ASA de la American Society of Anesthesiologists (ASA): Valoración del riesgo anestésico preoperatorio.
  - I: Sin enfermedades o patologías previas



- II: Paciente con alguna patología pero que tiene buen control y no causa desórdenes en su día a día.
- III: Paciente con antecedentes que limitan su actividad diaria.
- IV: Paciente con enfermedades que no solo limitan su día a día sino que además suponen una amenaza continua para su vida.

2) Presencia de comorbilidades: variables dicotómicas. (Sí: 1 / No: 2)

- Cardiológicas (AP.CV):

- Hipertensión arterial (HTA)
- Cardiopatía isquémica (CI)
- Insuficiencia cardíaca o Fracción de eyección previa menor de 55%. (IC)
- Arritmias.

- Renales y endocrinológicas (AP.END):

- Enfermedad Renal Crónica (ERC): Filtrado glomerular < 60 ml/min.
- Diabetes Mellitus (DM)
- Dislipemia (DLP): Colesterol total > 200 mg/dl, o colesterol tipo LDL > 130 mg/dl

- Respiratorias (AP.RESP):

- Tipo obstructivo (OBST) Índice de Tiffeneau < 70%: EPOC, asma.
- Tipo restrictivo (REST): Diagnosticadas por espirometría.

- Neurológicas (AP.NEURO)
  - o Accidentes cerebrovasculares de duración mayor a 24 horas (ACV)
  - o Accidentes cerebrovasculares transitorios (AIT)
  - o Síndrome depresivo (DEPR)
- 3) Número de intervenciones quirúrgicas previas realizadas bajo anestesia general (ANTEC.AG).
- 4) Tratamiento antiagregante o anticoagulante previo a la intervención quirúrgica (AGREG.ACOAG):
  - a. Antiagregantes: Acido acetilsalicílico (AAS), Triflusal (TFS), Clopidogrel (CLO)
  - b. Anticoagulantes: Acenocumarol (SINTROM), Heparina no fraccionada (HNF), Heparina bajo peso molecular (HBPM), Nuevos anticoagulantes orales (NACOS).
- 5) Tratamiento con benzodiacepinas, antidepresivos u otro antipsicótico previo (F.NEURO):
  - o Sí: 1 / No: 2
- 6) Número de fármacos totales que toma el paciente (NUM.F)
- 7) Valores analíticos basales:
  - a. Creatinina (CREA.PRE): en mg/dl.
  - b. Glucosa (GLU.PRE): en mg/dl.
  - c. Hemoglobina (HB.PRE): en g/dl.

- d. Leucocitos (LEU.PRE): en  $\text{mm}^3/\text{dl}$
- e. Necesidad de transfusión antes o durante la intervención quirúrgica (TRANSF.PRE): No: 0 / Sí: 1.

#### 5.11.4. VARIABLES INTRAOPERATORIAS

- 1) Grupo perteneciente (BIS):
  - a. BIS visible: 1
  - b. BIS no visible: 0
- 2) Escala de magnitud de la cirugía según la clasificación de la British United Provident Association (BUPA):
  - a. Minor: 1
  - b. Intermediate: 2
  - c. Major: 3
  - d. Major plus: 4
  - e. Complex plus: 5
- 3) Tipo de técnica quirúrgica (TECN.Q):
  - a. Laparoscópica: 0.
  - b. Abierta: 1.

- 4) Tipo de intervención quirúrgica (URG.PROG):
  - a. Urgente: 0
  - b. Programada: 1
  
- 5) Patología de la cual se va a intervenir quirúrgicamente (BENIG.MALIG):
  - a. Benigna: 0
  - b. Maligna: 1
  
- 6) Especialidad quirúrgica que realiza la intervención (ESP.QX):
  - a. Cirugía general: 1
  - b. Urología: 2
  - c. Cirugía Maxilofacial: 3
  - d. Otorrinolaringología: 4
  - e. Cirugía Vascular: 5
  
- 7) Premedicación con benzodiazepinas administrada en el antequirófano (PREMED):
  - a. No: 0
  - b. Sí: 1
  - I. Miligramos administrados (MDZ.MG)

8) Fármacos inductores en la fase de inducción anestésica:

a. Hipnótico (HIPN):

I. Propofol (en miligramos): 0.

II. Etomidato (en miligramos): 1.

b. Dosis total de fármaco hipnótico en la inducción (HIPN.MG): En miligramos.

c. Analgesia intraoperatoria mediante opiáceos administrada durante el intraoperatorio:

I. Uso de remifentanilo (REMIFNT):

A. 0: No.

B. 1: Sí.

II. Fentanilo (FNT): en microgramos.

d. Relajante muscular (RM):

I. 0: Rocuronio.

II. 1: Cisatracurio.

III. 2: No se utilizó relajante

IV. 3: Anectine.

e. Dosis total de relajante administrada (RM.DOSIS): En miligramos.

f. Uso de fármaco reversor del bloqueo muscular (RM.REVER):

I. Sí: 1

II. No: 0.

9) Mantenimiento anestésico (FMANT):

a. Sevoflurano: 0

b. Desflurano: 1

10) Fármacos vasopresores (efedrina, fenilefrina o noradrenalina) utilizados en algún momento de la intervención quirúrgica (F.VC):

a. 0: No.

b. 1: Sí.

11) Canalización de vía venosa central (VVC):

a. No: 0

b. Sí: 1

12) Canalización de catéter arterial invasivo (CAI):

a. No: 0.

b. Sí: 1.

13) Valores hemodinámicos del paciente durante la cirugía: valor basal, postinducción anestésica, cada 30 minutos de la intervención y tras despertar anestésico:

a. Frecuencia cardiaca (FC.B, FC.POSTIN, FC.30M, FC.60M, FC.90M, FC.DESP): en latidos por minuto.

- b. Tensión arterial media (TAM.B, TAM.POSTIN, TAM.30M, TAM.60M, TAM.90M, TAM.DESP): en mmHg
- c. Saturación de oxígeno (SAT.B, SAT.POSTIN, SAT.30M, SAT.60M, SAT.90M, SAT.DESP): en porcentaje.
- d. Concentración Alveolar Mínima (CAM.30M, CAM.60M, CAM.90M, CAM.DESP)

14) Valor BIS recogido cada minuto de la intervención quirúrgica: Valor adimensional.

- a. Número de episodios de BIS por debajo de 40 (EPI.BIS)
- b. Número de minutos totales que ha permanecido el paciente con un valor de BIS inferior a 40 (MIN.BIS)

15) Fármacos analgésicos administrados en el intraoperatorio para el control del dolor agudo postoperatorio.

- a. Fármacos analgésicos periféricos no opiáceos (F.PERIF):
  - I. Paracetamol: 0
  - II. Paracetamol y dexketoprofeno: 1
  - III. Dexketoprofeno: 2.
  - IV. Metamizol: 3
  - V. Paracetamol y metamizol: 4
  - VI. Otros: 5

b. Administración de cloruro mórfico para analgesia postoperatoria (MORF):

I. No: 0

II. Sí: 1

A. Cantidad de cloruro mórfico administrada (MORF.MG): En miligramos (mg).

c. Realización de analgesia locorregional para control del dolor postoperatorio (ALR):

I. 0: No se realizó ninguna técnica locorregional para el control del dolor postoperatorio.

II. 1: Realización de algún bloqueo locorregional.

III. 2: Catéter epidural.

16) Duración total de la intervención (DURAC.Q): En minutos.

17) Destino posquirúrgico (DEST):

a. 0: Unidad de Recuperación Postanestésica (URPA) y Planta de hospitalización.

b. 1: Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) o Unidad de Reanimación (REA)



### 5.11.5. VARIABLES POSTOPERATORIAS

- 1) Dolor medido mediante la Escala Analógica Visual (EVA). Variable ordinal con puntuación del 1 al 10:
  - a. Valor EVA en URPA (EVA.1H).
  - b. Valor EVA a las 24h postoperatorias (EVA.24H)
- 2) Necesidad de analgesia de rescate en URPA (RESC.URPA)
  - a. No: 0
  - b. Sí: 1
- 3) Datos continuos de laboratorio: Tras intervención quirúrgica:
  - a. Creatinina (CREA.24H): en mg/dl.
  - b. Glucosa (GLU.24H): en mg/dl.
  - c. Hemoglobina (HB.24H): en g/dl.
  - d. Leucocitos (LEU.24H): en mm<sup>3</sup>/dl.
  - e. Necesidad de transfusión de hemoderivados en las primeras 24 horas tras intervención quirúrgica (TRANSF.24H). Sí: 1 / No: 2.
- 4) Duración de la estancia en unidades de críticos, Unidad de Reanimación o Unidad de Cuidados intensivos (DIAS.CRIT): En días.
- 5) Duración de la estancia en la planta de hospitalización (DIAS.PLANT): En días.
- 6) Duración total del ingreso hospitalario (DIAS.ING): En días.

- 7) Complicaciones postoperatorias durante la estancia hospitalaria (CX.POST):
- a. No: 0.
  - b. Sí: 1.
- 8) Puntuación en los diferentes parámetros de la escala Confussion Assessment Method el primer día del postoperatorio:
- a. CAM24H.1
  - b. CAM24H.2
  - c. CAM24H.3
  - d. CAM24H.4
- I. 0: Paciente alerta (normal)
  - II. 1: Paciente vigilante (hiperalerta, muy sensible a estímulos ambientales)
  - III. 1: Paciente letárgico (inhibido, somnoliento)
  - IV. 2: Paciente estuporoso (es difícil de despertar)
- 9) Puntuación en los diferentes parámetros de la escala Confussion Assessment Method el tercer día del postoperatorio:
- a. CAM72H.1
  - b. CAM72H.2
  - c. CAM72H.3
  - d. CAM72H.4

10) Desarrollo de delirio postoperatorio a las 24 horas de la intervención quirúrgica según los criterios de la escala CAM (DPO.24H)

a. 0: No.

b. 1: Sí.

11) Desarrollo de delirio postoperatorio a las 72 horas de la intervención quirúrgica según los criterios de la escala CAM (DPO.72H)

a. 0: No

b. 1: Sí

12) Tipo de delirio postoperatorio que sufre el paciente (TIPODPO)

I. 0: No presenta delirio postoperatorio.

II. 1: Delirio postoperatorio de tipo hipoactivo.

III. 2: Delirio postoperatorio de tipo hiperactivo.

### **5.11.6. VARIABLES 30 DÍAS DESPUÉS DE LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA**

Mediante la revisión de la historia clínica electrónica (HCE):

1. Reingreso relacionado con la intervención quirúrgica (REING.30D):

a. No: 0.

b. Sí: 1.

2. Exitus del paciente ocurrido en los 30 días siguientes a la intervención quirúrgica (EXI.30D):
  - a. No: 0.
  - b. Sí: 1.
  
3. Consulta en Urgencias algún motivo relacionado con la intervención quirúrgica a la que se sometió (URG.30D):
  - a. No: 0.
  - b. Sí: 1.

## 5.12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

### 5.12.1. PROGRAMA ESTADÍSTICO

Todos los datos se ha registrado en un Cuaderno de Recogida de Datos propio y exclusivo de cada paciente. Posteriormente se introdujeron en una hoja de cálculo del programa informático Excel (versión 2013, Office) y su análisis estadístico se llevó a cabo con el programa estadístico R versión 4.0.3. para Windows.

### 5.12.2. ESTUDIO ESTADÍSTICO

Los resultados de nuestro estudio han sido analizados estadísticamente para determinar la significación de los mismos y la relevancia de las variables disponibles con el objetivo de obtener unas conclusiones con la mayor fiabilidad posible.

Además, se ha sido extremadamente cuidadoso con el seguimiento de la metodología establecida durante todo el proceso de recogida y codificación de datos para reducir todo lo posible la aparición de errores que pudieran alterar los resultados.

En cuanto al análisis estadístico de los resultados obtenidos, se realizó primero un estudio estadístico descriptivo y posteriormente un estudio estadístico inferencial como variables independientes mediante la aplicación de los adecuados test de correlación.

Para todos los contrastes se consideró una significación estadística  $\alpha$  de  $p < 0,05$ , como es habitual en las pruebas de contraste de hipótesis de la estadística inferencial dado que este nivel conjuga los riesgos alfa y beta de manera conveniente. También consideramos de manera estadísticamente significativa los valores  $p < 0,05$  para las pruebas de dos colas.

### **5.12.2.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA: SÍNTESIS DE DATOS**

En primer lugar hemos procedido a la descripción de las variables, diferenciando entre variables cuantitativas y cualitativas.

En cuanto a las variables cuantitativas, se ha obtenido una descripción mediante el cálculo de la medida de tendencia central (Media o mediana) y para valorar la dispersión de los valores de las variables, utilizamos la desviación típica o el recorrido intercuartílico con un intervalo de confianza del 95%.

Para comprobar si la distribución de las variables era normal, se aplicó la prueba de Kolgomorov-Smirnov. En el caso de que dicha distribución fuera normal, empleamos como medida de tendencia central la media y como medida de dispersión la desviación típica. En caso contrario, cuando la distribución era no normal, empleamos como medida de tendencia central la mediana y como medida de dispersión el recorrido intercuartílico.

En cuanto a variables cualitativas, calculamos sus valores absolutos de frecuencias y sus porcentajes. Para contrastar la independencia de dichas variables, utilizamos el test de Chi-cuadrado.

## 5.12.2.2. ESTADÍSTICA INFERENCIAL: CONTRASTE DE HIPÓTESIS

Para llevar a cabo la comparación entre variables cuantitativas con distribución normal, utilizamos el test t de Student-Fisher para la comparación de dos medias, y el análisis de la varianza (ANOVA) para la comparación de más de dos medias.

Para la comparación de variables cuantitativas con distribución no normal, aplicamos las pruebas U de Mann-Whitney, ANOVA no paramétrico y de Kruskal-Wallis como pruebas no paramétricas. Las pruebas no paramétricas aplicadas en el caso de distribuciones no normales, tienen una menor potencia respecto a las pruebas paramétricas, sin embargo en el caso de no normalidad de los datos, se adaptan mejor a esta distribución.

Para la comparación de variables cualitativas, hemos aplicado el test de Chi cuadrado de independencia que está basado en las proporciones con las que aparecen diferentes valores discretos, y nos permite distinguir si las variables tienen relación o no.

Para la aplicación de los test de contraste de hipótesis, se ha tenido en cuenta que la hipótesis nula era la igualdad de medias o medianas, esto es, que no existía diferencia o no había asociación entre variables. En todos los casos, el rechazo de la hipótesis nula, suponía la aceptación automática de la hipótesis alternativa.

Para la explicación del valor de una variable continua, también denominada variable respuesta, en función de los valores que tomaban una serie de variables explicativas, hemos aplicado un Modelo Lineal. Este modelo permite construir un modelo matemático complejo que explique cuantitativamente el comportamiento de la variable respuesta.

La construcción de los modelos lineales de nuestro trabajo se han desarrollado descartando variables explicativas desde el modelo que presenta todas las posibles variables explicativas, aquel más complejo, según el grado de significación que relaciona dichas variables a través de los test estadísticos ya comentados y eliminando progresivamente las relaciones no significativas.

Cuando la distribución de los valores de las variables era no normal, aplicamos el Modelo Lineal Generalizado (GLM). El fundamento de este test y sus objetivos son los mismos que el del Modelo Lineal (ML), pero permite su aplicación en el caso de diferentes distribuciones y determina la relación entre el valor medio de una variable y las demás variables explicativas frente a las que se compara.

## 6. RESULTADOS



## 6.1. HOMOGENEIDAD DE LA MUESTRA

En primer lugar calculamos la homogeneidad de la muestra para ambos grupos: BIS visible y BIS oculto. Utilizamos el test Chi-Cuadrado para valorar la homogeneidad de las variables cualitativas que evidenció que ambos grupos eran homogéneos al no hallarse diferencias estadísticamente significativas. En el caso de las variables cuantitativas utilizamos los test de ANOVA y utilizamos el test no paramétrico de Kruskal-Wallis para descartar diferencias de distribución. En base a lo anterior vemos que las variables relativas a los antecedentes del paciente no muestran relación significativa con el proceso de selección de la muestra.

## 6.2. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

El Hospital Universitario Miguel Servet presta servicio a una población de 583.284 habitantes, siendo además hospital de referencia de determinados Servicios Quirúrgicos (Cirugía Maxilofacial, Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática, Cirugía Cardiovascular, Cirugía Torácica...) y de Secciones del Servicio de Anestesiología (Sección Maternoinfantil, Sección Cardiotorácica...) para el resto de provincias de la comunidad de Aragón, abarcando en total una población cercana a los 800.000 habitantes, así como de zonas fuera de nuestra Comunidad Autónoma.

Durante el periodo que fue realizado el estudio, fueron recogidos un total de 200 pacientes, todos ellos cumplían los criterios de inclusión y en todos ellos se pudo realizar el seguimiento a los 30 días, ningún paciente abandonó el estudio.

Estos 200 pacientes fueron sometidos a intervenciones quirúrgicas por parte de las cinco especialidades quirúrgicas incluidas en nuestro estudio, en el hospital Universitario Miguel Servet. 127 pacientes fueron intervenidos de manera programada (63,5%), mientras que el 36,5% de los pacientes fueron intervenidos con carácter urgente, encontrándose

repartidos entre las diferentes especialidades quirúrgicas incluidas en el estudio de la siguiente forma (tabla 16):

ESPECIALIDAD	TOTAL	PROGRAMADAS	URGENTES
<b>Cirugía general</b>	78 (39%)	44 (56,4%)	34 (43,6%)
<b>Cirugía Maxilofacial</b>	22(11%)	15 (68,2%)	7 (31,8%)
<b>Otorrinolaringología</b>	40 (20%)	22 (55,0 %)	18 (45%)
<b>Urología</b>	36 (18%)	25 (69,4%)	11 (30,6%)
<b>Cirugía vascular</b>	24 (12%)	21 (87,5%)	3 (12,5%)

Tabla 16: Porcentaje de pacientes intervenidos por servicio quirúrgico.

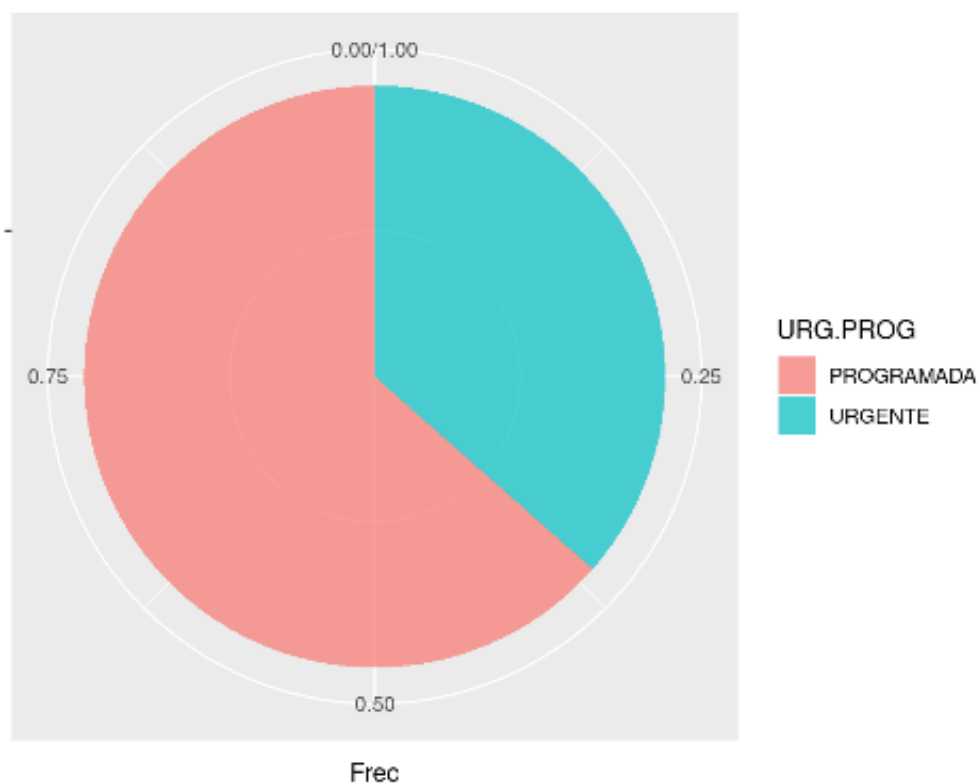


Figura 6: Distribución de las intervenciones programadas y de carácter urgente.

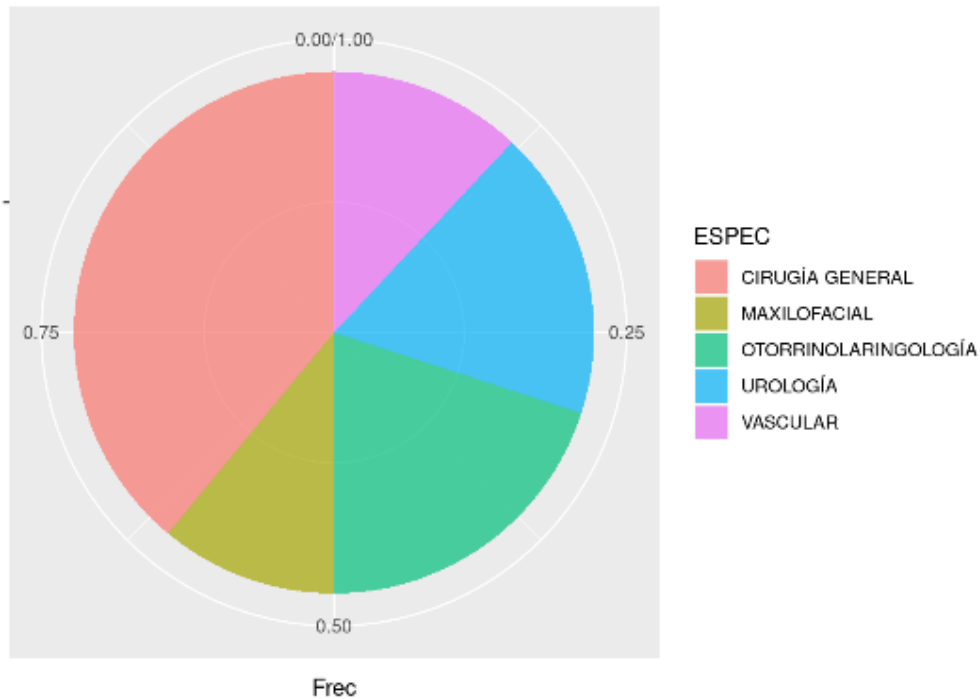


Figura 7: Distribución de las cirugías por especialidad.

## 6.2.1. VARIABLES PREOPERATORIAS

### 6.2.1.1. VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS

Todos los pacientes incluidos en nuestro estudio eran mayores de 65 años siendo la media de edad de los pacientes recogidos de 75,38 años  $\pm$  6,52 años. Los pacientes recogidos en el estudio presentaban una distribución homogénea en cuanto al sexo, siendo el 49,5% mujeres (99 pacientes) y el 50,5% varones (101 pacientes). Esta distribución también es homogénea al relacionarse con la edad, siendo la edad media de las mujeres 76,26 años  $\pm$  7,01 años, ligeramente superior a la de los hombres (74,51  $\pm$  5,90 años).

La altura media de la muestra poblacional fue de  $165 \pm 8,92$  cm y el peso medio de  $72,5 \pm 14,3$  kilogramos. El índice de masa corporal medio fue de  $26,7 \pm 4,57$  puntos lo que correspondería a un grado de sobrepeso según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

### 6.2.1.2. CLASIFICACIÓN ASA Y COMORBILIDADES: ANTECEDENTES PERSONALES RESPIRATORIOS, CARDIOVASCULARES, NEUROPSIQUIÁTRICOS Y ENDOCRINOLÓGICOS

La distribución de los pacientes según el grado de ASA fue la siguiente: 8 (4%) pacientes fueron ASA I, 92 (46%) de los pacientes fueron ASA II, 90 (45%) fueron ASA III y 10 (5%) pacientes ASA IV.

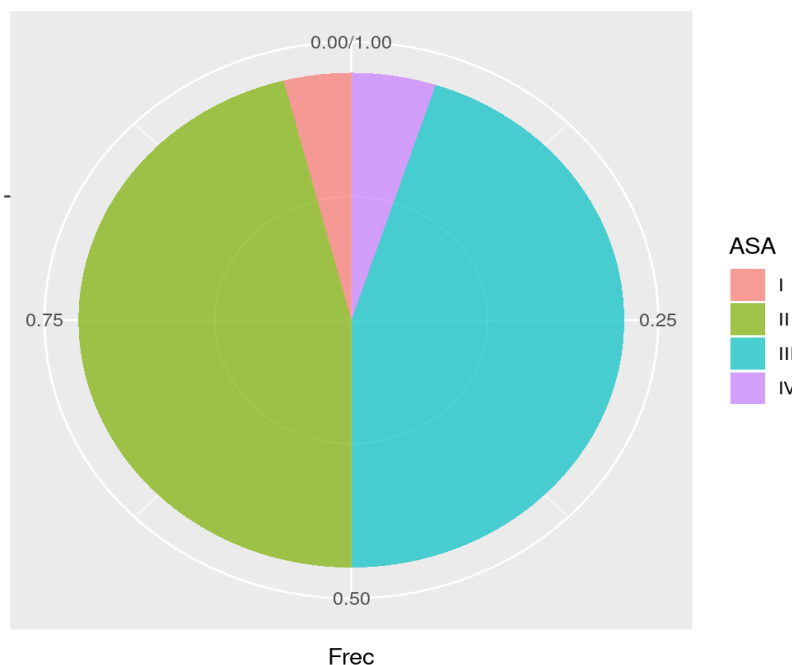


Figura 8: Distribución de los pacientes según clasificación ASA.

Entre los antecedentes preoperatorios, los más frecuentes fueron los renales y/o endocrinológicos. Del total de pacientes intervenidos, 154 (77%) presentaban antecedentes renales y/o endocrinológicos, entre los que se encontraban: Enfermedad Renal Crónica (ERC), Diabetes Mellitus (DM) y/o Dislipemia (DLP).

Más de la mitad de los pacientes, 144 pacientes (72%) presentaron antecedentes cardiológicos entre los que se incluían: Hipertensión arterial, Cardiopatía isquémica, Insuficiencia cardíaca o FEVI deprimida por debajo del 55% o algún tipo de arritmia cardíaca. El 24% de los pacientes sufría algún tipo de enfermedad pulmonar de tipo restrictivo, diagnosticada por espirometría, u obstructivo (catalogada con un Índice de Tiffeneau < 70%).

Los pacientes con antecedentes neurológicos fueron el 38% (76 pacientes) entre los que se incluían: accidentes cerebrovasculares de duración mayor a 24 horas (ACV), accidentes isquémicos transitorios (AIT) y/o algún tipo de síndrome depresivo o psiquiátrico.

	<b>SÍ</b>	<b>NO</b>
<b>Antecedentes respiratorios</b>	68 (34%)	132 (66%)
<b>Antecedentes cardiovasculares</b>	144 (72%)	56 (28%)
<b>Antecedentes neuropsiquiátricos</b>	76 (38%)	124 (62%)
<b>Antecedentes endocrinológicos</b>	154 (77%)	46 (23%)

Tabla 17: Distribución de las comorbilidades de los pacientes.

En cuanto a los antecedentes quirúrgicos la media de intervenciones quirúrgicas previa fue de  $1,92 \pm 1,69$  intervenciones quirúrgicas, mientras que 55 pacientes no habían sido intervenidos quirúrgicamente antes.

### 6.2.1.3. ANTECEDENTES DE CONSUMO DE FÁRMACOS

Sólo 9 pacientes (4,5% del total) no tomaba ningún tipo de medicación previa. La media de fármacos pautados en el resto fue de  $4,75 \pm 2,94$  fármacos.

Los pacientes que tomaban algún tipo de fármaco cuyo órgano diana era el sistema nervioso fueron 82 (41%), mientras que los 118 (59%) pacientes restantes no tomaban ninguna benzodiacepina, antidepresivo u otro antipsicótico previamente.

A nivel hematológico, 103 (51,5%) de los 200 pacientes recogidos no tomaban ningún tipo de fármaco anticoagulante o antiagregante, 56 (28,0%) tomaban algún fármaco antiagregante, 9 (4,5%) tomaban acenocumarol, 12 (6%) tomaban fármacos anticoagulantes de nueva generación y 20 (10%) pacientes tomaban medicación tanto antiagregante como anticoagulante.

<b>CONSUMO DE FÁRMACOS ANTIAGREGANTES O ANTICOAGULANTES</b>	
<b>Ningún fármaco</b>	103 (51,5%)
<b>Antiagregantes</b>	56 (28,0%)
<b>Antiagregantes y anticoagulantes</b>	20 (10,0%)
<b>Nuevos anticoagulantes</b>	12 (6,0%)
<b>Acenocumarol</b>	9 (4,5%)

Tabla 18: Toma de fármacos antiagregantes o anticoagulantes.

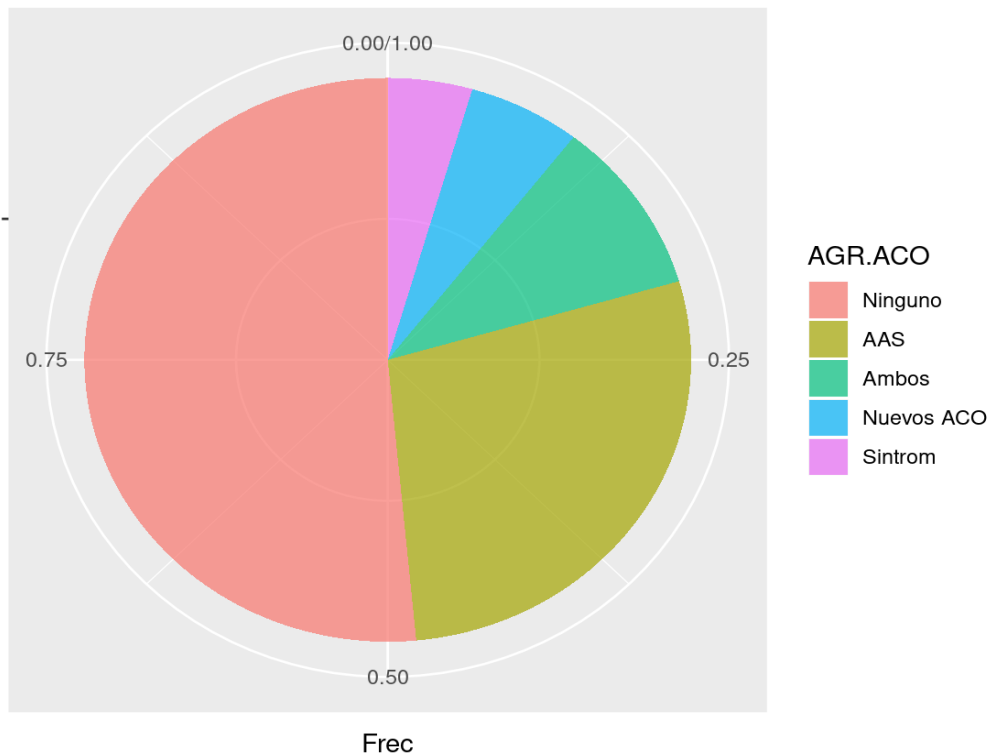


Figura 9: Distribución de la toma de fármacos antiagregantes y/o anticoagulantes.

## 6.2.2. VARIABLES INTRAOPERATORIAS

### 6.2.2.1. CARACTERÍSTICAS QUIRÚRGICAS

Un 50,5% (101) de las intervenciones quirúrgicas fueron realizadas sobre patología benigna mientras que el 49,5% (99) restante correspondía a patologías con comportamiento maligno. Las intervenciones quirúrgicas de carácter urgente fueron más frecuentes por patología benigna 43 intervenciones (58,9%) que maligna (41,1%).

	Patología benigna	Patología maligna
Programada	58 (45,7%)	69 (54,3%)
Urgente	43 (58,9%)	30 (41,1%)

Tabla 19: Relación entre benignidad y urgencia de las intervenciones quirúrgicas.

En cuanto al abordaje quirúrgico, solo 41 intervenciones (20,5%) se realizaron por laparoscopia mientras que 159 intervenciones se realizaron por abordaje abierto (79,5%). El número de intervenciones laparoscópicas fue todavía menor en las intervenciones de carácter urgente como se muestra en la siguiente tabla:

	<b>Abordaje abierto</b>	<b>Abordaje laparoscópico</b>
<b>Intervención programada</b>	93 (73,23%)	34 (26,77%)
<b>Intervención urgente</b>	66 (90,41%)	7 (9,59%)

Tabla 20: Relación entre carácter urgente de la intervención y abordaje quirúrgico.

La duración media de las intervenciones quirúrgicas realizadas fue de  $178 \pm 83,3$  minutos. Mientras que clasificando la complejidad de las intervenciones quirúrgicas recogidas según la Escala BUPA (clasificación de la British United Provident Association) obtenemos los siguientes resultados:

	<b>Complex plus</b>	<b>Major plus</b>	<b>Major</b>	<b>Intermediate</b>
<b>Intervenciones quirúrgicas</b>	45 (22,5%)	82 (41,0%)	61 (30,5%)	12 (6,0%)

Tabla 21: Magnitud de las intervenciones quirúrgicas realizadas según la escala BUPA.



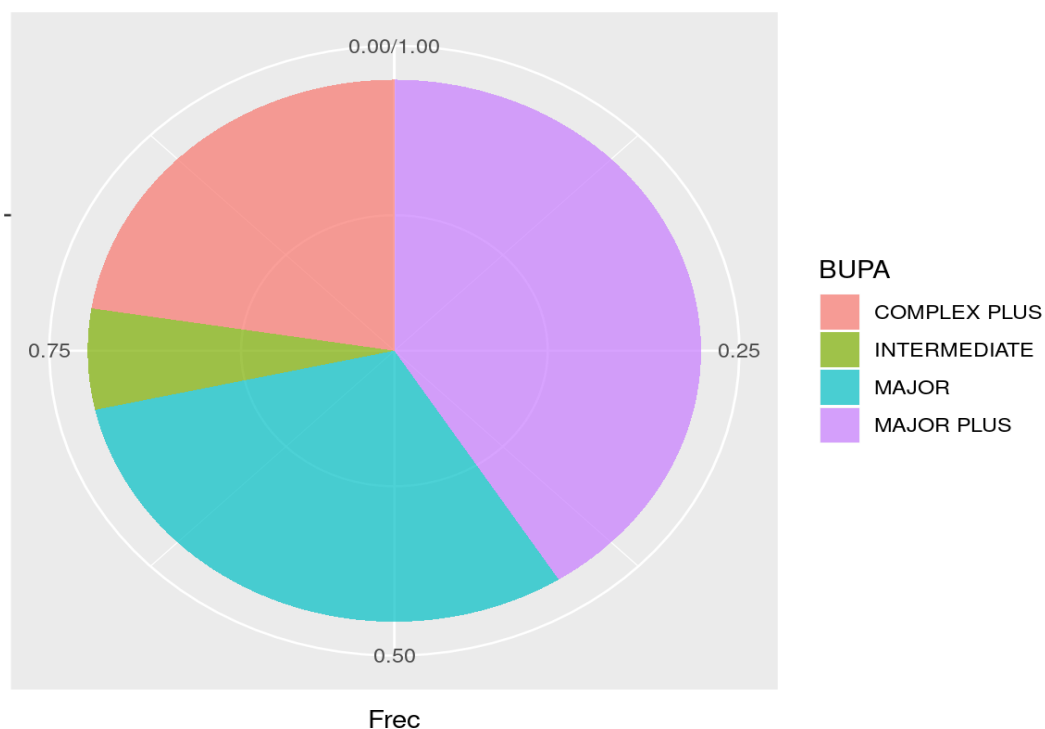


Figura 10: Distribución de la magnitud de las intervenciones quirúrgicas según la escala BUPA.

### 6.2.3. VARIABLES POSTOPERATORIAS

#### 6.2.3.1. DELIRIO POSTOPERATORIO A LAS 24 Y A LAS 72 HORAS.

Del total de pacientes recogidos, 98 (49%) pertenecieron al grupo BIS visible mientras que los restantes 102 (51%) pertenecieron al grupo cuyo BIS se encontraba oculto.

Menos de un 10% (18 pacientes) de los pacientes desarrollaron delirio postoperatorio en las primeras 24 horas tras la intervención quirúrgica. Mientras que un total de 69 (34,5%) pacientes desarrollaron delirio postoperatorio a las 72 horas.

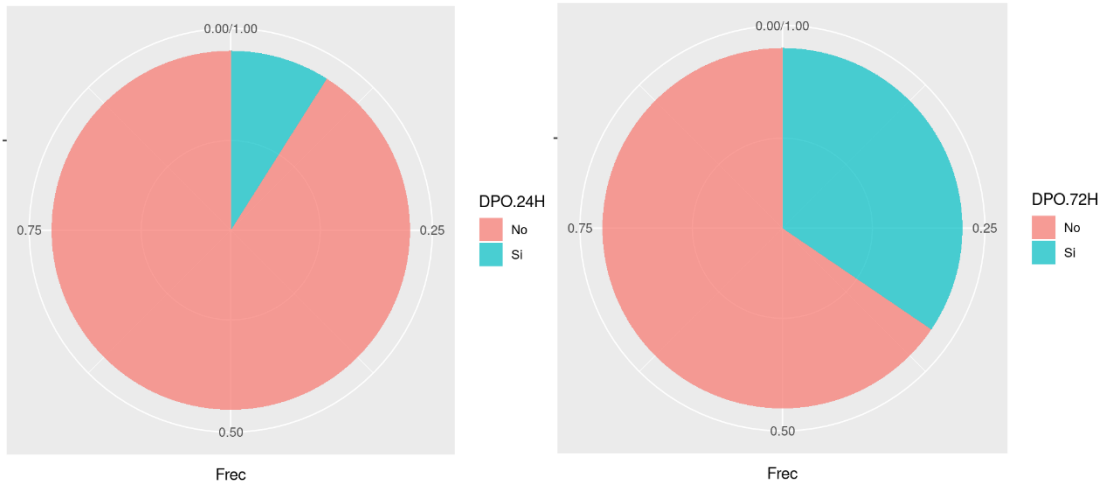


Figura 11: Incidencia de delirio postoperatorio a las 24 y a las 72 horas.

En cuanto al tipo de delirio postoperatorio desarrollado, 23 pacientes (32,9%) desarrollaron un delirio de tipo hiperactivo mientras que los 46 restantes (67,1%) sufrieron un cuadro de delirio hipoactivo. En la siguiente gráfica podemos observar los porcentajes respecto al total de pacientes recogidos en el estudio.

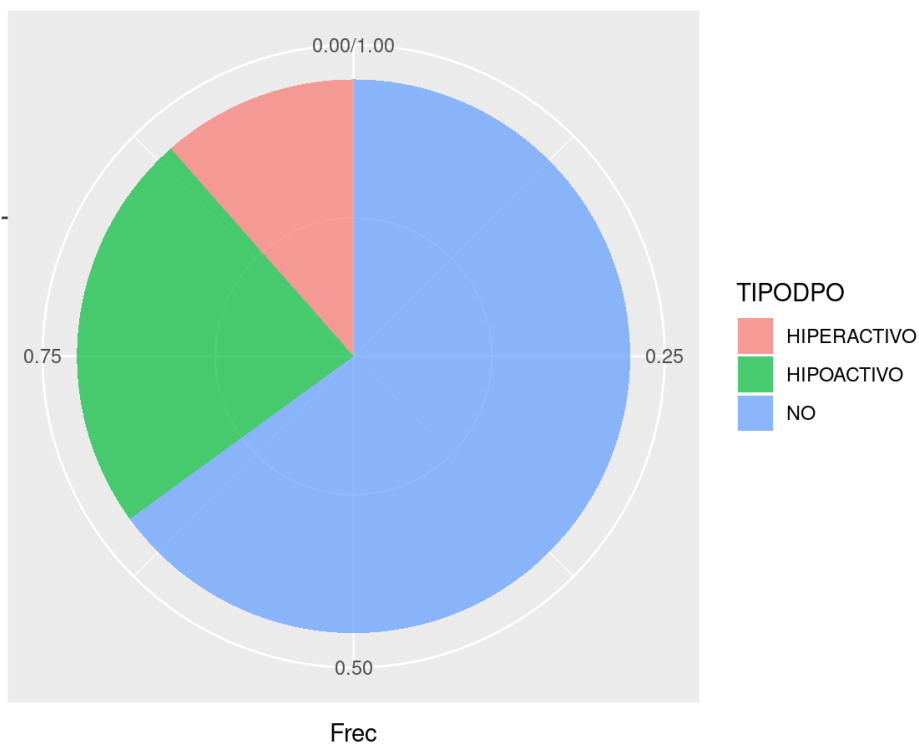


Figura 12: Estadística descriptiva de tipos de delirio postoperatorio.

## 6.3. ESTADÍSTICA INFERENCIAL: ESTUDIOS COMPARATIVOS ENTRE VARIABLES

### 6.3.1. DELIRIO POSTOPERATORIO Y VARIABLES PREOPERATORIAS

Los pacientes que desarrollaron delirio postoperatorio en las 72 horas siguientes a la intervención quirúrgica realizada presentaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad, clasificación del estado ASA, presencia de antecedentes personales neurológicos, antecedentes de anestesia general y toma de fármacos. Estos resultados se muestran en la siguiente tabla:

	DPO 72H SI	DPO 72H NO	P
Número de pacientes (n)	69	131	
Edad (años)	77,32 ± 6,5	74,36 ± 6,3	0,0021*
Sexo masculino	36 (52,2%)	65 (49,6%)	0,7311
Peso (kg)	72,6 ± 13,6	72,8 ± 14,7	0,9444
ASA: I y II	25 (36,23%)	75 (57,26%)	0,0087*
ASA III y IV	44 (63,77%)	56 (42,74%)	
<b>ANTECEDENTES PERSONALES</b>			
Cardiovasculares	55 (79,7%)	89 (67,9%)	0,078
Respiratorios	27 (39,1%)	41 (31,3%)	0,2663
Endocrinos-renales	56 (81,2%)	98 (74,8%)	0,3104
Neurológicos	37 (53,6%)	39 (29,8%)	0,001*
Antecedentes anestesia general	2,51 ± 1,5	1,63 ± 1,7	0,0004*
Toma algún antiagregante o anticoagulante	46 (66,7%)	51 (38,93%)	0,0012*
Toma fármacos neurolépticos y antidepresivos	38 (55,1%)	44 (33,6%)	0,0033*
Número fármacos recetados	6,10 ± 2,93	4,04 ± 2,7	<0,0001*

Tabla 22: Factores de riesgo preoperatorios para el desarrollo de delirio postoperatorio a las 72 horas.

Sin embargo en el análisis de la posible relación conjunta que pudiese existir entre el desarrollo de delirio postoperatorio y los antecedentes personales del paciente, los resultados han sido diferentes. Hemos utilizado un Modelo Lineal Generalizado (GLM) Binomial con Regresión Logística y se han considerado como variables preoperatorias del paciente: edad, sexo, peso, altura, IMC, puntuación en la escala ASA, antecedentes médicos personales, antecedentes quirúrgicos, toma de fármacos previa (número y tipo) y urgencia de la intervención quirúrgica realizada.

A partir de este modelo, y utilizando el Test de Razón de Verosimilitudes hemos ido seleccionando los términos que van a formar parte del modelo final que se muestra a continuación:

<b>DPO A LAS 24 HORAS</b>	<b>Odds</b>	<b>Estimate</b>	<b>Std.error</b>	<b>Pr (&gt;z)</b>
<b>(Intercept)</b>	0,000	-18.410	6.187	0.0029
<b>Altura</b>	1,092	0.088	0.036	0.0155*
<b>Antecedentes neuropsiquiátricos</b>	6,252	1.833	0.636	0.0040*
<b>Toma Antiagregantes</b>	1,248	0.222	0.693	0.7492
<b>Toma de antiagregantes y anticoagulantes</b>	1,594	0.466	0.841	0.5794
<b>Toma nuevos anticoagulantes</b>	0,000	-15.719	1911.714	0.9934
<b>Toma de sintrom</b>	23,968	3.177	0.948	0.00080*
<b>Transfusión previa a la intervención quirúrgica</b>	9,091	2.207	0.526	2.71e-05*

Tabla 23: Relación conjunta entre el desarrollo de delirio a las 24 horas y variables preoperatorias del paciente.

La altura, la necesidad de transfusión, los antecedentes de patología neuropsiquiátrica y el tipo de anticoagulante tienen un efecto significativo en el delirio a las 24 horas. Concretamente, y como se desprende de la tabla anterior, la altura, los antecedentes de problemas neuronales y uso de sintrom como anticoagulante incrementan la incidencia de este tipo de delirio, siendo la probabilidad de DPO en el caso del sintrom casi 24 veces la de los pacientes que no toman este medicamento.

Por otro lado, el coeficiente negativo del valor estimado de los nuevos anticoagulantes nos muestra que la toma de estos fármacos podría comportarse como un factor protector en el desarrollo de delirio postoperatorio sin embargo esta relación no es estadísticamente significativa.

Según este modelo anterior, la probabilidad de sufrir delirio postoperatorio a las 24 horas sería del 31,25% cuando se recibe una transfusión previa o durante la intervención frente al 4,76% en el caso de no recibirla.

Por otra parte, la relación conjunta existente entre los antecedentes del paciente y el desarrollo de delirio postoperatorio a las 72 horas es diferente. Mediante la realización de otro GLM se halló que son la edad, los antecedentes neuropsiquiátricos y de anestesia general y la toma de fármacos antiagregantes y anticoagulantes los antecedentes que tienen un efecto significativo en el delirio a las 72 horas. En cuanto a las variables preoperatorias, la única que demostró una relación estadísticamente significativa fue la necesidad de transfusión previa a la cirugía. Como se ve en la tabla de coeficientes, los valores altos en estas variables suponen mayor riesgo de sufrir delirio a las 72 horas:

<b>DPO A LAS 72 HORAS</b>	<b>Odds</b>	<b>Estimate</b>	<b>Error standart</b>	<b>Pr (&gt; z)</b>
<b>(Intercept)</b>	0.0004	-7.7238	-3.6842	0.0002
<b>Edad</b>	1.0787	0.0757	2.8052	0.0050
<b>Antecedentes neuropsiquiátricos</b>	1.9812	0.6837	1.9847	0.0472
<b>Antecedentes anestesia general</b>	1.3182	0.2763	2.5583	0.0105
<b>Toma antiagregantes</b>	2.3114	0.8378	2.1650	0.0304
<b>Toma antiagregantes y anticoagulantes</b>	1.8682	0.6249	1.0890	0.2761
<b>Toma Sintrom</b>	12.2212	2.5031	2.8836	0.0040
<b>Transfusión previa a la intervención</b>	5.6638	1.7341	0.4183	3.39e-05

Tabla 24: Relación conjunta entre el delirio postoperatorio a las 72 horas y los antecedentes personales.

En este caso la probabilidad de sufrir un cuadro de DPO a las 72 horas es más del doble (68,75%) en el caso de recibir una transfusión de hemoderivados frente al 27,98% cuando esta transfusión no es necesaria.

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en sexo, grado de ASA, peso, talla e IMC con el delirio postoperatorio en los 200 pacientes que cumplían criterios de inclusión.

### 6.3.2. DELIRIO POSTOPERATORIO Y VARIABLES QUIRÚRGICAS

La duración media de todas las intervenciones quirúrgicas realizadas fue de  $178 \pm 83,3$  minutos. Los pacientes que desarrollaron delirio postoperatorio en las primeras 24 horas fueron sometidos un tiempo significativamente mayor bajo anestesia general  $238,9 \pm 86,7$  minutos frente a los pacientes que no lo desarrollaron  $171,7 \pm 80,7$  minutos ( $p = 1e-03$ ).

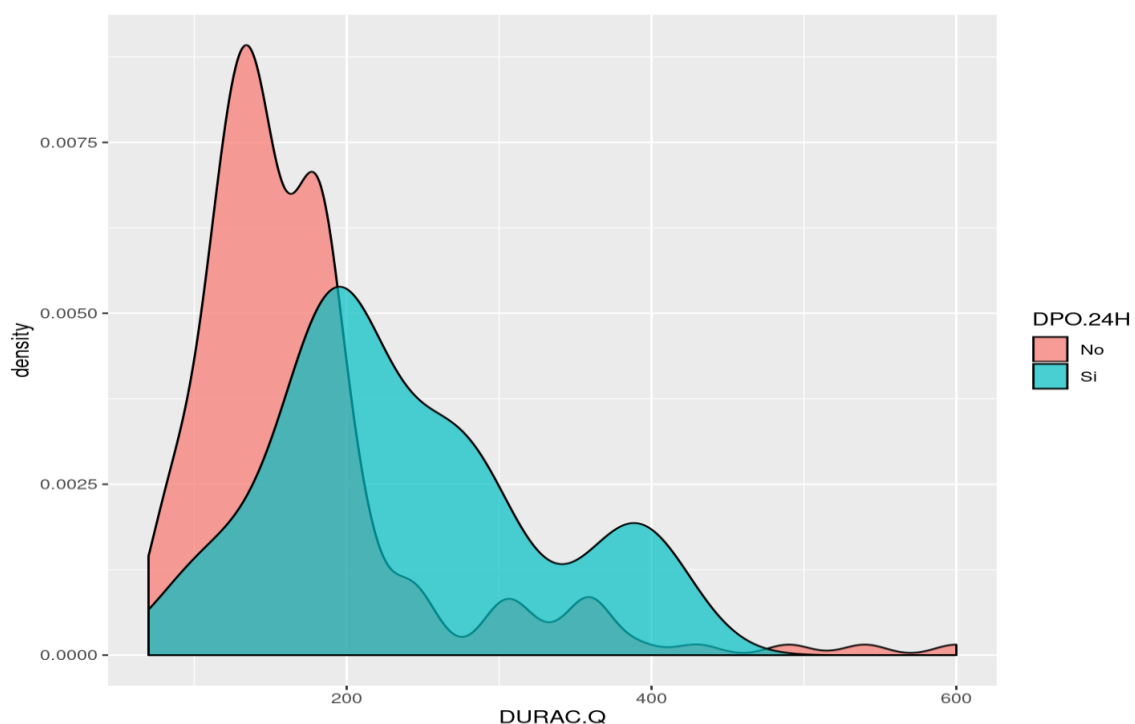


Figura 13: Relación entre duración quirúrgica y delirio postoperatorio en 24h.

También se ha encontrado una relación estadísticamente significativa ( $P < 0,0001$ ) entre el desarrollo de delirio postoperatorio a las 72 horas con la duración de la intervención quirúrgica, cuya distribución en cuartiles se muestra en la siguiente tabla:

	Media $\pm$ DS	Q.0%	Q.25%	Q.50%	Q.75%	Q.100%
<b>DPO.72h NO</b>	153 $\pm$ 55,2	70	120	140	180	360
<b>DPO.72H SI</b>	224,9 $\pm$ 105,2	95	155	190	270	600

Tabla 25: Distribución en cuartiles del delirio postoperatorio a las 72 horas.

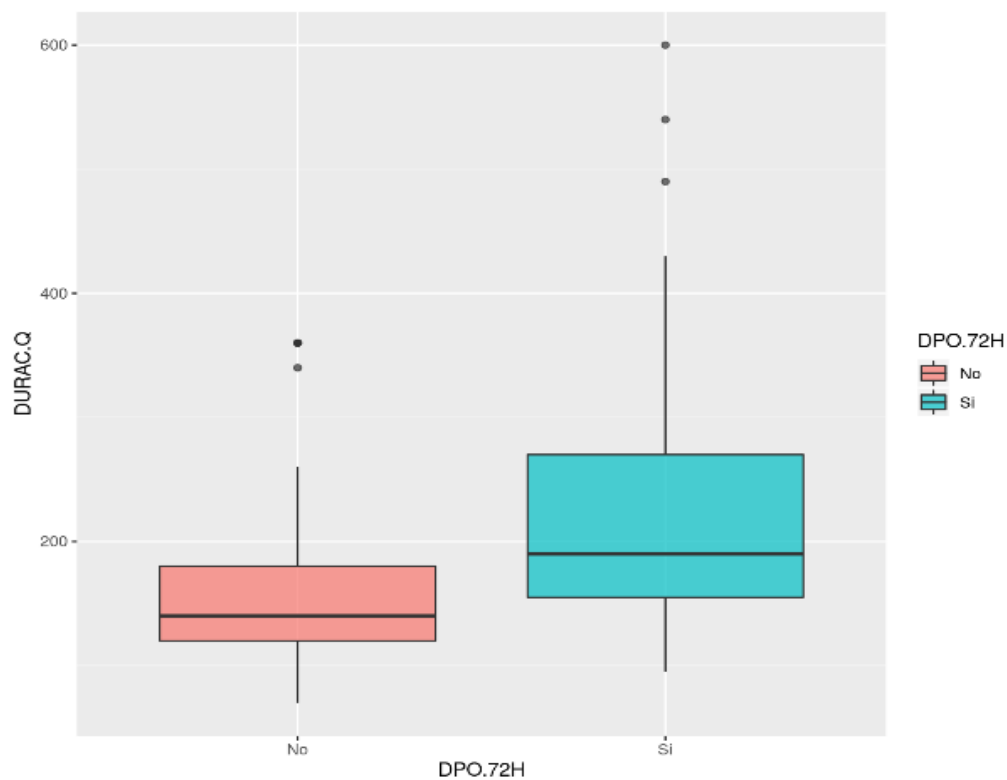


Figura 14: Relación entre delirio postoperatorio y duración de la intervención quirúrgica.

No se encontró ninguna relación estadísticamente significativa entre la malignidad de la patología por la cual el paciente estaba siendo intervenido y el desarrollo de delirio postoperatorio:

	<b>DPO No</b>	<b>DPO Sí</b>	<b>Test Chi cuadrado</b>
<b>Patología benigna</b>	69 (68,3%)	32 (31,7%)	P = 0,397
<b>Patología maligna</b>	62 (62,6%)	37 (37,4%)	

Tabla 26: Relación entre el delirio postoperatorio y la patología intervenida quirúrgicamente.

La distribución entre las diferentes especialidades quirúrgicas y el desarrollo de delirio postoperatorio fue de la siguiente manera:

<b>ESPECIALIDADES QUIRÚRGICAS</b>	<b>DPO NO</b>	<b>DPO SI</b>
<b>Cirugía general</b>	39 (50.00%)	39 (50.00%)
<b>Maxilofacial</b>	21 (95.45%)	1 ( 4.55%)
<b>Otorrinolaringología</b>	27 (67.50%)	13 (32.50%)
<b>Urología</b>	26 (72.22%)	10 (27.78%)
<b>Cirugía vascular</b>	18 (75.00%)	6 (25.00%)

Tabla 27: Relación entre la especialidad quirúrgica y el desarrollo de delirio postoperatorio a las 72 horas.

Comportándose el tipo de especialidad quirúrgica como un factor de riesgo para el desarrollo de delirio postoperatorio estadísticamente significativo ( $p=9e-04$ )



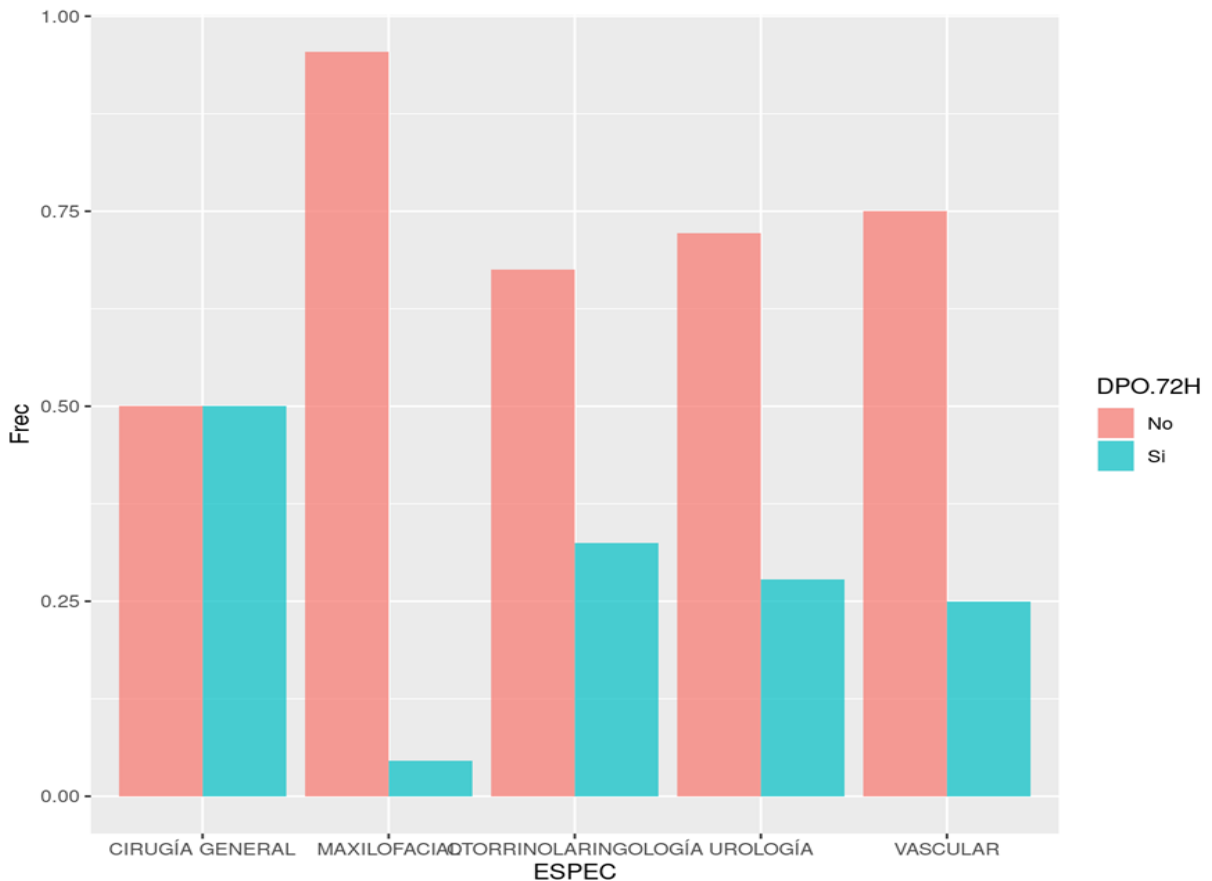


Figura 15: Relación entre especialidades quirúrgicas y el desarrollo de DPO a las 72 horas.

Existe también relación entre la técnica quirúrgica y el desarrollo de delirio postoperatorio en los 3 primeros días tras la intervención quirúrgica. Los pacientes sobre los que se realizó una técnica abierta presentaron un 25% más de probabilidades de sufrir un cuadro de delirio postoperatorio que aquellos que fueron operados mediante un abordaje laparoscópico:

	<b>DPO NO</b>	<b>DPO SÍ</b>	<b>CHI CUADRADO</b>
<b>ABIERTA</b>	96 (60.4%)	63 (39.6%)	P= 0,0027
<b>LAPAROSCÓPICA</b>	35 (85.4%)	6 (14.6%)	

Tabla 28: Relación entre la técnica quirúrgica con el desarrollo de delirio postoperatorio.

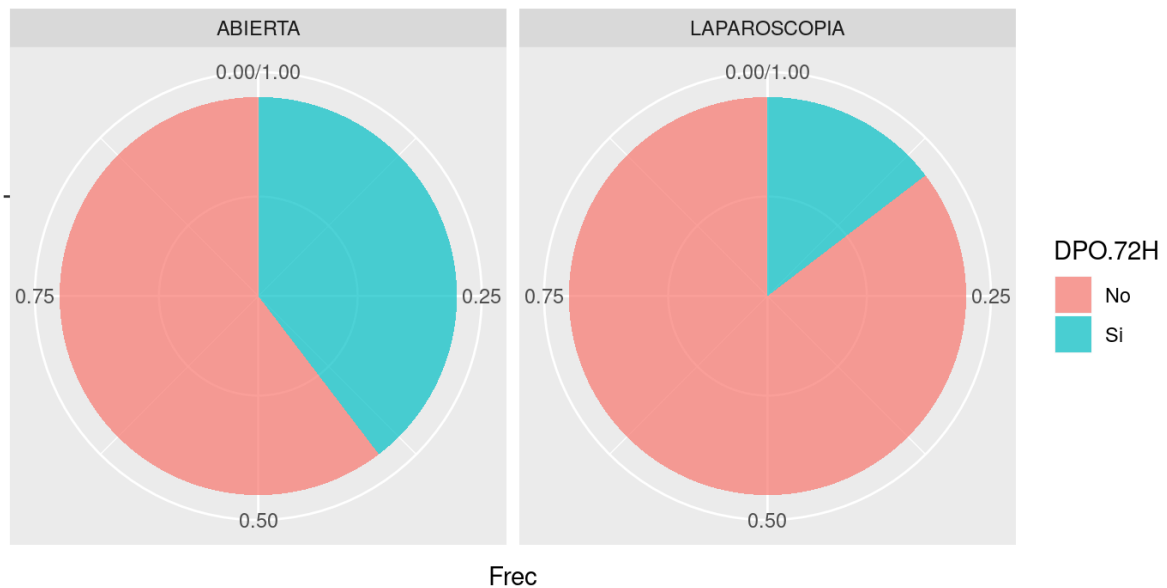


Figura 16: Relación entre técnica quirúrgica y desarrollo de DPO 72 horas.

El delirio postoperatorio se presentó con mayor frecuencia en las intervenciones quirúrgicas con una complejidad elevada y en orden decreciente según la complejidad de la cirugía. Así según la escala BUPA el delirio fue sufrido por 26 (57,78%) pacientes sometidos a las intervenciones Complex plus, 32 (39,02%) de intervenciones Major plus, 10 (16,39%) de intervenciones Major y solo un (8,33%) paciente de las intervenciones con complejidad Intermediate.

	<b>No DPO</b>	<b>Si DPO</b>	<b>Total</b>
<b>INTERMEDIATE</b>	11 (91.67%)	1 ( 8.33%)	12
<b>MAJOR</b>	51 (83.61%)	10 (16.39%)	61
<b>MAJOR PLUS</b>	50 (60.98%)	32 (39.02%)	82
<b>COMPLEX PLUS</b>	19 (42.22%)	26 (57.78%)	45

Tabla 29: Relación entre la complejidad de la intervención quirúrgica y el desarrollo de delirio postoperatorio.

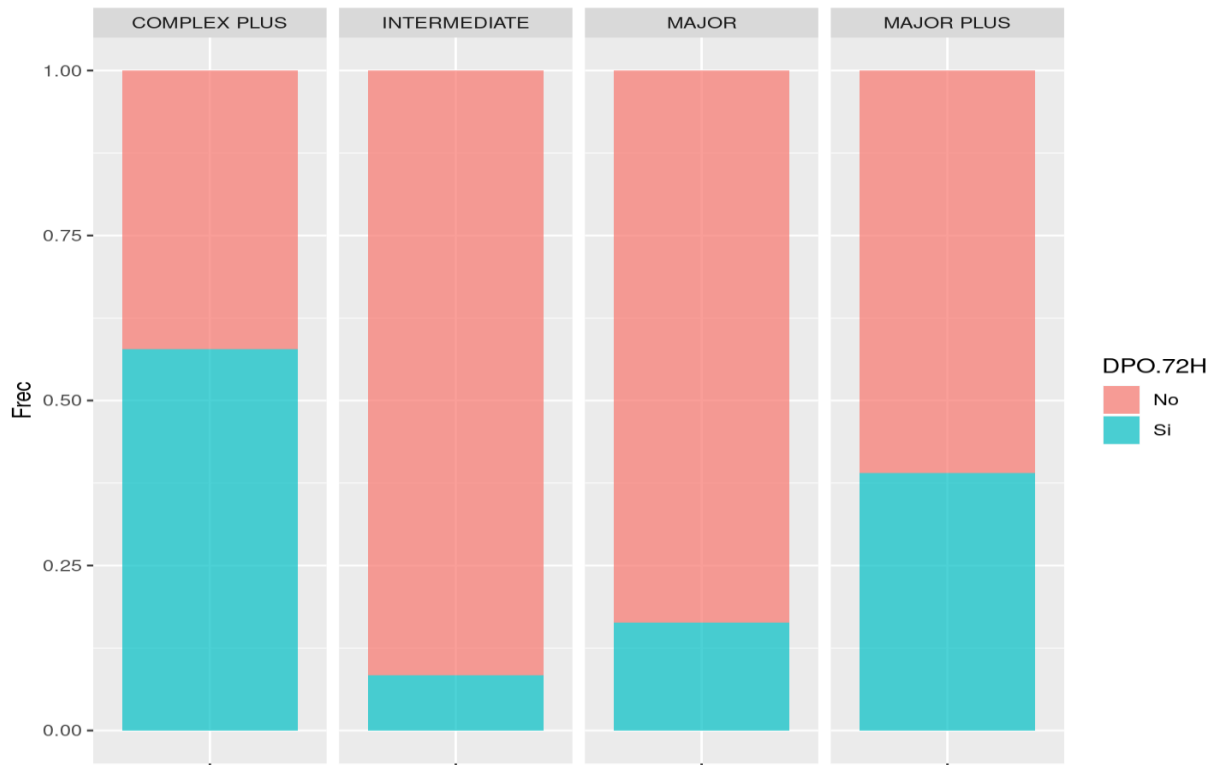


Figura 17: Relación entre delirio postoperatorio y complejidad quirúrgica según la escala BUPA.

El desarrollo de delirio postoperatorio fue el doble de frecuente en el caso de las intervenciones quirúrgicas de carácter urgente (50,7% desarrollaron DPO) frente a aquellos pacientes que fueron intervenidos de manera programada (25,2% sufrieron delirio postoperatorio a las 72 horas)

	DPO No	DPO Si	Test Chi-cuadrado
<b>PROGRAMADA</b>	95 (74.8%)	32 (25.2%)	P = 3e-04 *** (<0,05)
<b>URGENTE</b>	36 (49.3%)	37 (50.7%)	

Tabla 30: Relación entre el DPO y el carácter de urgencia de la intervención quirúrgica.

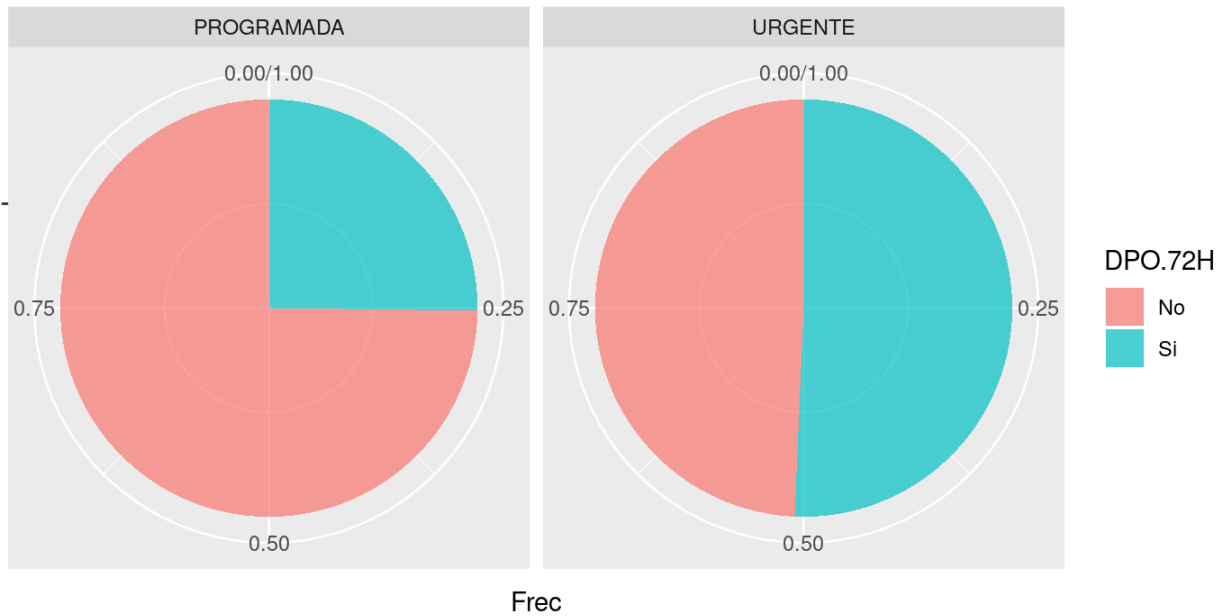


Figura 18: Relación entre DPO a las 72 horas y el carácter emergente de la intervención quirúrgica.

VARIABLES QUIRÚRGICAS	DPO 72H SI	DPO 72H NO	P
<b>TIEMPO QUIRÚRGICO</b>	224,9 ± 105,2	153 ± 55,2	<0,0001
<b>PATOLOGÍA MALIGNA</b>	37 (53,6%)	62 (47,3%)	0,3973
<b>TÉCNICA ABIERTA</b>	63 (91,3%)	96 (73,3%)	0,0027
<b>INTERVENCIÓN URGENTE</b>	37 (53,6%)	36 (27,5%)	0,0004

Tabla 31: Relación entre variables quirúrgicas y DPO.

### 6.3.3. DELIRIO POSTOPERATORIO Y NEUROMONITORIZACIÓN MEDIANTE BIS

La profundidad anestésica fue guiada mediante BIS en 98 pacientes, mientras que en los 102 restantes el anestesiólogo responsable guió la profundidad anestésica según parámetros hemodinámicos y el valor de la CAM.

Del total de pacientes cuya profundidad anestésica fue guiada por BIS, 5 (5,10%) desarrollaron DPO a las 24 horas mientras que 27 (27,55%) lo desarrollaron a las 72 horas. Los pacientes cuya profundidad anestésica no fue guiada por BIS presentaron un mayor número de casos de delirio postoperatorio a las 24 horas (13 pacientes: 12,75%) y a las 72 horas (42 pacientes: 41,18%) siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,043$ ).

		BIS VISIBLE	BIS OCULTO	TOTAL
DPO 24H	SI	5 (27,8%)	13 (72,2%)	18
	NO	93 (51,1%)	89 (48,9%)	182
DPO 72H	SI	27 (39,1%)	42 (60,9%)	69
	NO	71 (54,2%)	60 (45,8%)	131

Tabla 32: Relación entre monitorización BIS y delirio postoperatorio a las 24 y 72 horas.

El tiempo medio en minutos que los pacientes se encontraron por debajo de un valor de BIS menor de 40 fue de  $19,3 \pm 14,6$  minutos. Un 15% de los pacientes no tuvo ningún episodio de BIS por debajo de 40 mientras que el paciente que más tiempo permaneció con un BIS menor de 40 puntos fueron 75 minutos.

N	Q.0%	Q.25%	Q.50%	Q.75%	Q.100%
200	0	7,75	16	27	75

Tabla 33: Distribución por cuartiles del tiempo en minutos de BIS por debajo de 40.

Existe una relación estadísticamente significativa entre el tiempo en minutos de BIS por debajo de 40 y el desarrollo de DPO en las primeras 24 horas ( $p < 0,001$ ). Los pacientes que desarrollaron DPO permanecieron una media de  $36,1 \pm 14,5$  minutos con un BIS menor de 40 frente a los  $17,6 \pm 13,6$  minutos de los pacientes que no desarrollaron esta complicación neurológica en el primer día postoperatorio.

También se ha encontrado una relación estadísticamente significativa entre los minutos con BIS por debajo de 40 y el desarrollo de delirio postoperatorio a las 72 horas ( $p < 0,001$ ) como se muestra en la siguiente tabla:

	<b>Media <math>\pm</math> DS</b>	<b>Q.0%</b>	<b>Q.25%</b>	<b>Q.50%</b>	<b>Q.75%</b>	<b>Q.100%</b>
<b>DPO 72H No</b>	13,37 $\pm$ 9,71	0	6	12	19	45
<b>DPO 72H Si</b>	30,46 $\pm$ 15,88	0	20	28	39	75

Tabla 34: Relación entre el delirio postoperatorio a las 72 horas y los minutos con BIS por debajo de 40.

Los pacientes que desarrollaron DPO a las 72 horas permanecieron una media de  $30,46 \pm 15,88$  minutos con un BIS por debajo de 40 frente a los  $13,37 \pm 9,71$  minutos de los pacientes que no desarrollaron DPO siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

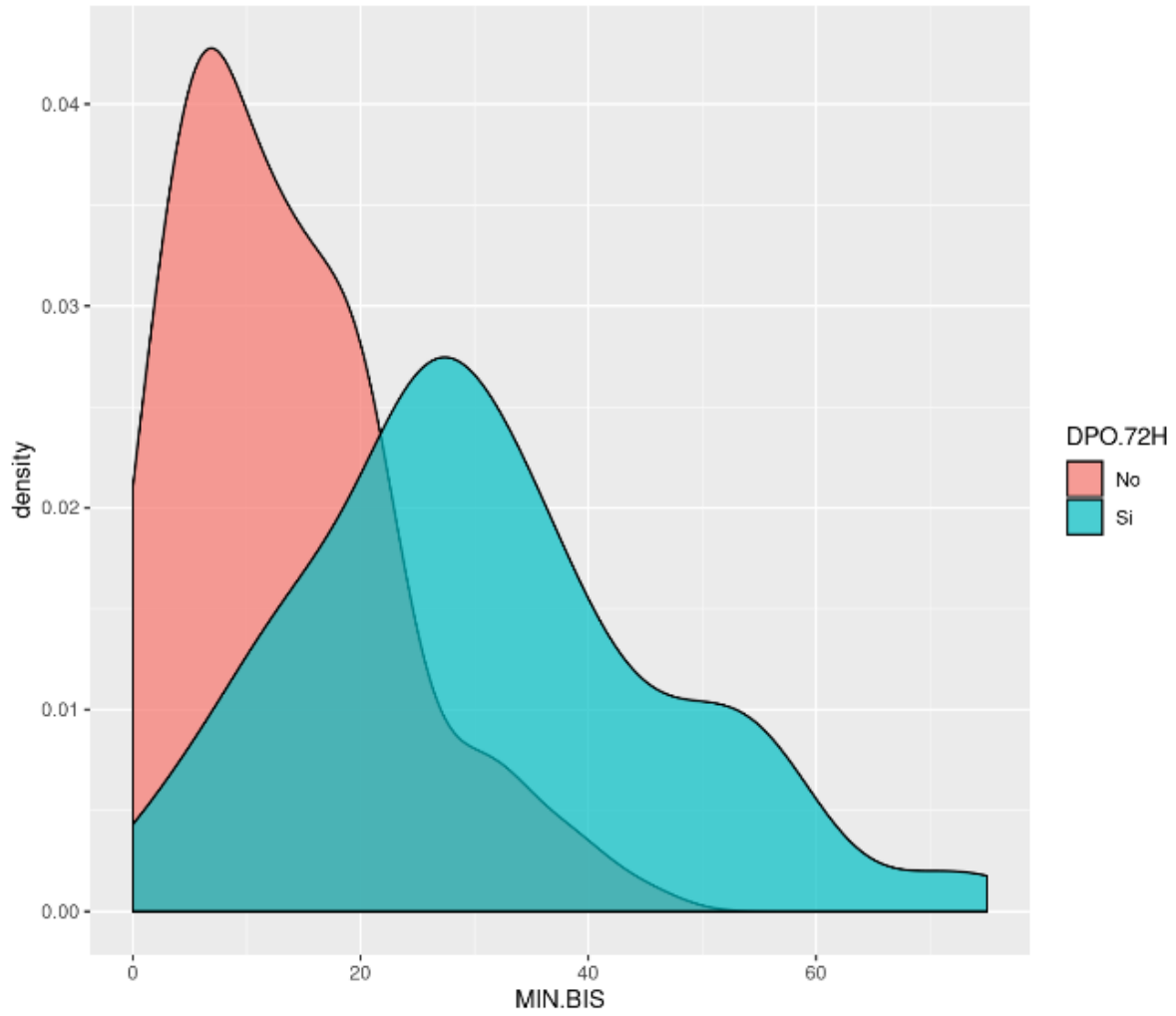


Figura 19: Relación entre DPO a las 72 horas y distribución del tiempo en minutos con BIS por debajo de 40.

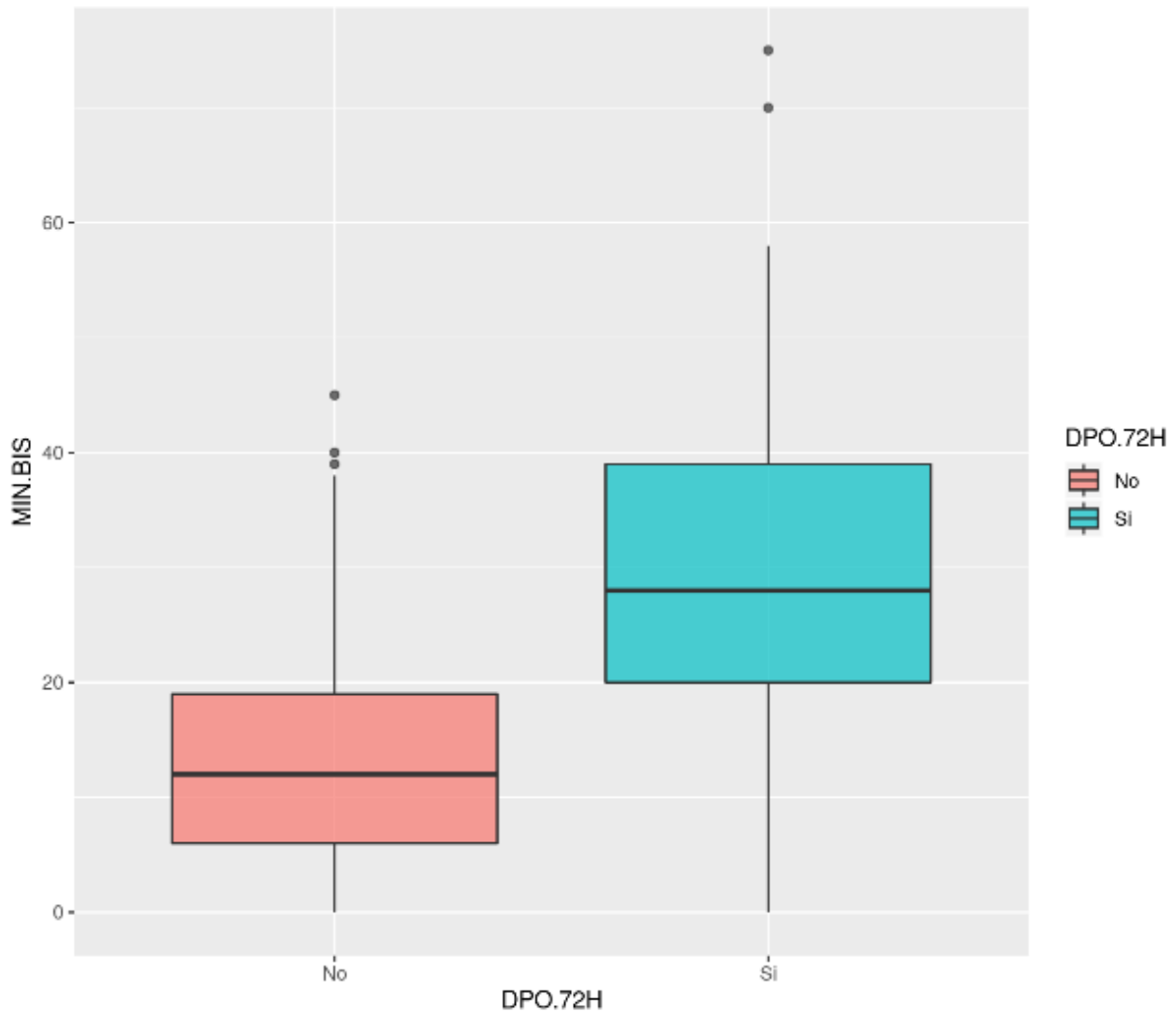


Figura 20: Relación entre DPO a las 72 horas y tiempo en minutos con BIS por debajo de 40.

En cuanto al tipo de DPO desarrollado, los pacientes que presentaron un DPO hiperactivo permanecieron una media de  $33,65 \pm 13,67$  minutos con un BIS por debajo de 40 frente a los  $28,94 \pm 16,61$  minutos de los pacientes que desarrollaron un DPO de tipo hipoactivo.



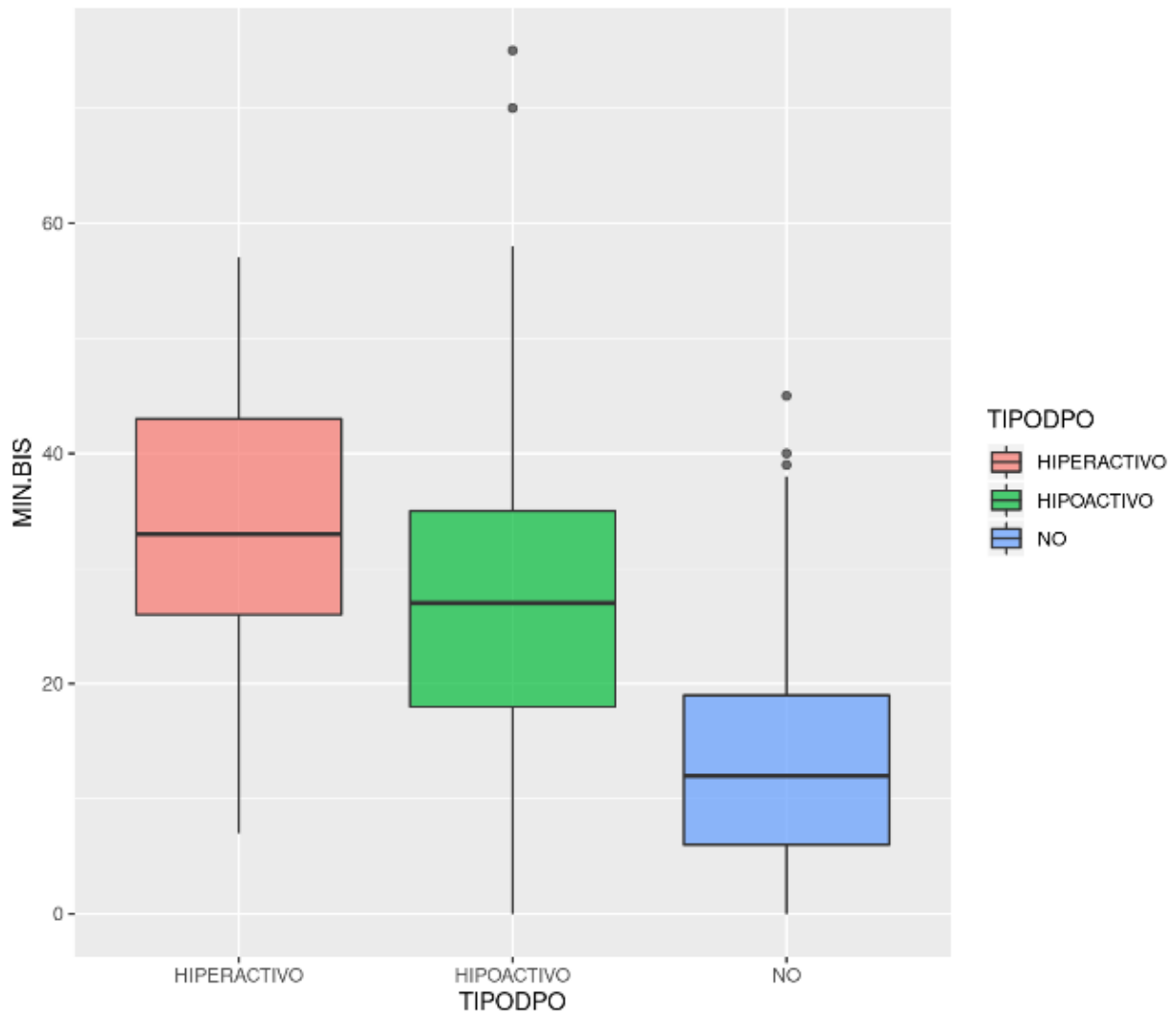


Figura 21: Relación entre los tipos de DPO y los minutos de BIS por debajo de 40.

### 6.3.4. DELIRIO POSTOPERATORIO Y VARIABLES INTRAOPERATORIAS

Al analizar de manera conjunta todas las variables intraoperatorias mediante un Modelo Lineal Generalizado (GLM) Binomial con Regresión Logística se hallaron los siguientes resultados:

<b>DPO A LAS 72 HORAS</b>	<b>Odds</b>	<b>Estimate</b>	<b>Std. Error</b>	<b>Pr(&gt; z )</b>
<b>(Intercept)</b>	4.524 e-03	-5.398	2.53	0.0328
<b>Minutos BIS &lt; 40</b>	1.112	0.107	0.02	<0.0001*
<b>Uso de remifentanilo</b>	7.108e-03	-4.947	1.72	0.0040*
<b>Dosis de morfina (mg)</b>	1.424	0.353	0.09	0.0002*
<b>Uso de metamizol</b>	9.455e-02	-2.359	1.52	0.1213
<b>Uso de paracetamol</b>	5.804	1.759	2.32	0.4491
<b>Uso de paracetamol y dexketoprofeno</b>	5.245	1.657	1.01	0.1041
<b>Uso de paracetamol y metamizol</b>	9.804	2.283	1.16	0.0490*
<b>Uso de analgesia epidural</b>	2.301e+09	21.556	1296.82	0.9867
<b>Necesidad de rescate analgésico en URPA</b>	4.049	1.399	0.49	0.0044*

Tabla 35: Relación conjunta entre variables preoperatorias y DPO 72 horas.

Los factores preoperatorios que influyen de manera conjunta en la incidencia del delirio a las 72 horas son los minutos con BIS por debajo de 40, el uso de remifentanilo, la cantidad de cloruro mórfico, el tipo de analgésico postoperatorio, el tipo de bloqueo locorregional y la necesidad de rescate analgésico en la URPA.

En el caso de los minutos con BIS < 40 y la dosis de cloruro mórfico cuanto mayores son sus valores, más riesgo presenta el paciente de desarrollar delirio a las 72 horas. Del resto de factores, el uso de remifentanilo reduce esta incidencia de manera estadísticamente significativa, mientras que la combinación de paracetamol con metamizol como analgésico postoperatorio y el uso de analgesia epidural lo aumentan.

### 6.3.4.1. PREMEDICACIÓN Y DESARROLLO DE DPO

En cuanto a la premedicación de los pacientes intervenidos, 92 (46%) del total no recibieron ningún tipo de premedicación mientras que a los 108 (54%) restantes, se les administró alguna dosis de benzodiacepinas en el antequirófano o en el quirófano previo a la inducción anestésica.

29,3% de los pacientes que presentaron delirio postoperatorio a las 72 horas no habían recibido ningún tipo de premedicación frente a 42 (38,9%) de pacientes con delirio que sí que recibieron una dosis de benzodiacepinas antes de la inducción anestésica, sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p = 0,16$ ).

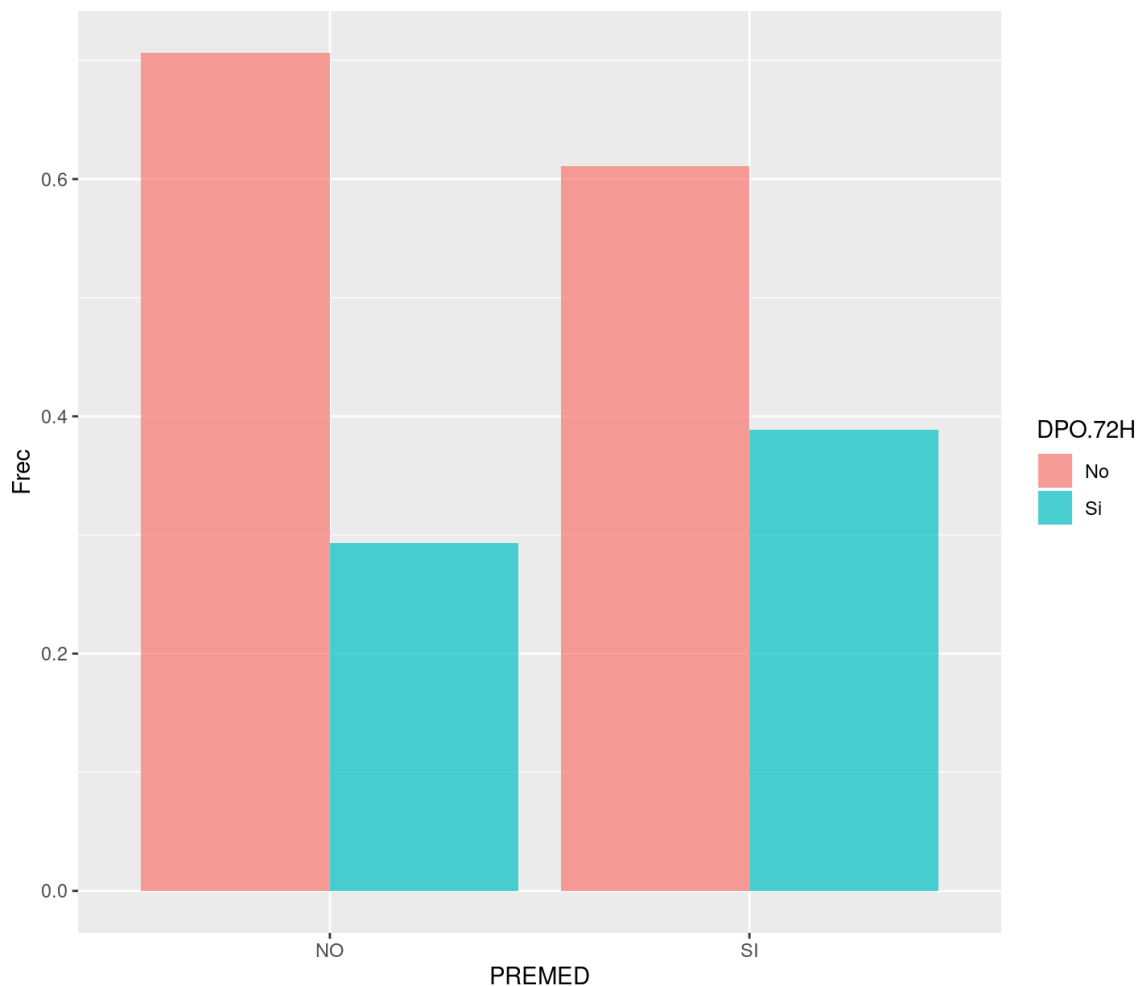


Figura 22: Relación entre premedicación con benzodiacepinas y DPO.

### 6.3.4.2. FÁRMACOS HIPNÓTICOS Y EL DESARROLLO DE DPO

La inducción anestésica de todos los pacientes del estudio fue llevada a cabo con propofol. La dosis media de los pacientes que desarrollaron posteriormente DPO fue de  $121,6 \pm 47,9$  miligramos frente a los  $121,5 (\pm) 42,3$  miligramos del grupo que no desarrollo delirio postoperatorio. Los valores fueron prácticamente idénticos y no se hallaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,983$ ). Sin embargo, si hallamos diferencias estadísticamente significativas entre la cantidad de fármaco hipnótico administrada y la neuromonitorización de la profundidad anestésica mediante BIS. De esta manera, en los pacientes con BIS visible se utilizó una dosis media de  $113,9 \pm 40,4$  miligramos mientras que los pacientes con BIS oculto recibieron una dosis media de  $128,8 \pm 46,5$  miligramos de propofol ( $p=0,017$ ).

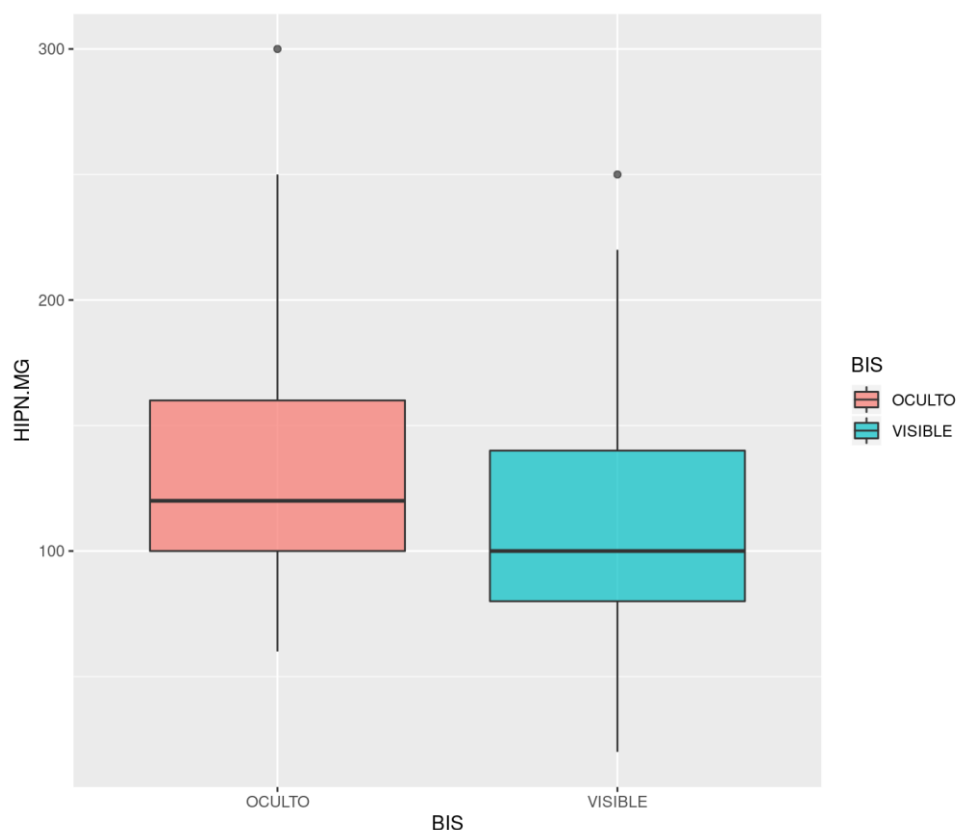


Figura 23: Relación entre la neuromonitorización anestésica y la dosis de fármaco hipnótico administrada en la inducción.

El mantenimiento anestésico de todos los pacientes de nuestro estudio fue llevado a cabo con gases: Sevoflurano o Desflurano, sin que fueran halladas diferencias estadísticamente significativas con el desarrollo de DPO.

### 6.3.4.3. NECESIDAD DE FÁRMACOS VASOPRESORES Y DESARROLLO DE DPO

Un total de 124 pacientes (62%) precisaron alguna dosis de fármacos vasopresores como efedrina, fenilefrina y/o noradrenalina en algún momento de la intervención quirúrgica. De estos 124 pacientes, 59 (47,6%) desarrollaron posteriormente un cuadro de delirio postoperatorio frente a 65 (52,4%) cuya evolución neurológica transcurrió sin incidencias.

Del total de pacientes que desarrollaron delirio postoperatorio a las 72 horas, 59 (47,6%) precisaron intraoperatoriamente algún tipo de fármaco vasoactivo frente a 10 (13,2%) pacientes que no precisaron fármacos vasoactivos pero si desarrollaron este cuadro neurológico, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ).

	No DPO	Si DPO	P (Test Chi cuadrado)
No necesidad de vasopresores	66 (86,8%)	10 (13,2%)	<0,01
Si vasopresores	65 (52,4%)	59 (47,6%)	

Tabla 36: Relación entre la necesidad de fármacos vasopresores y el desarrollo de delirio postoperatorio a las 72 horas.

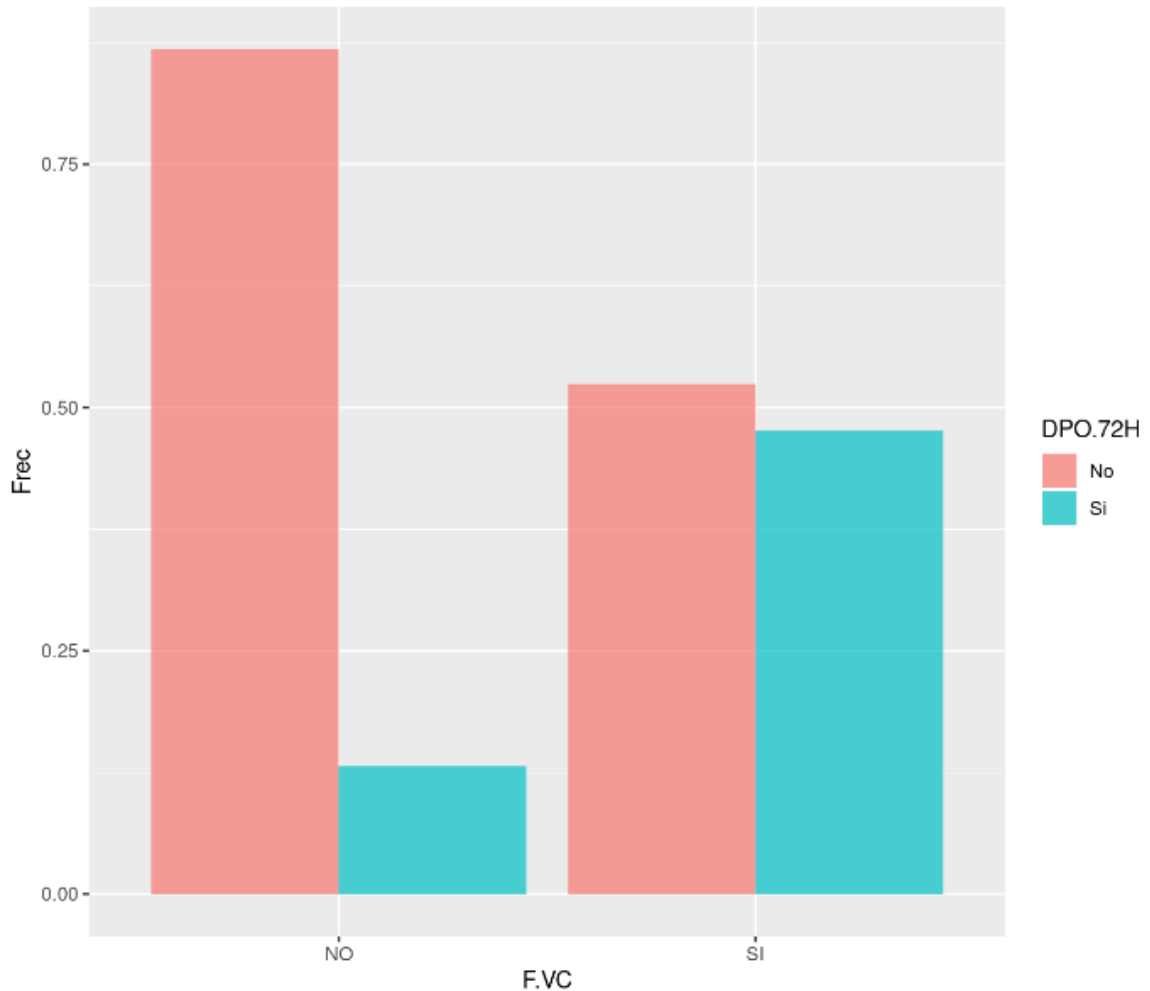


Figura 24: Relación entre la necesidad de fármacos vasopresores y el desarrollo de delirio postoperatorio.

#### 6.3.4.4. CATÉTERES INTRAVASCULARES Y EL DESARROLLO DE DPO

68 (34%) pacientes del total precisaron de la colocación de una vía central frente a 132 (66%) pacientes que no la precisaron. De los pacientes que fueron portadores de un catéter venoso central, 46 (67,6%) desarrollaron un cuadro de delirio postoperatorio frente a 22 (32,4%) cuya evolución postoperatoria fue favorable siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ).

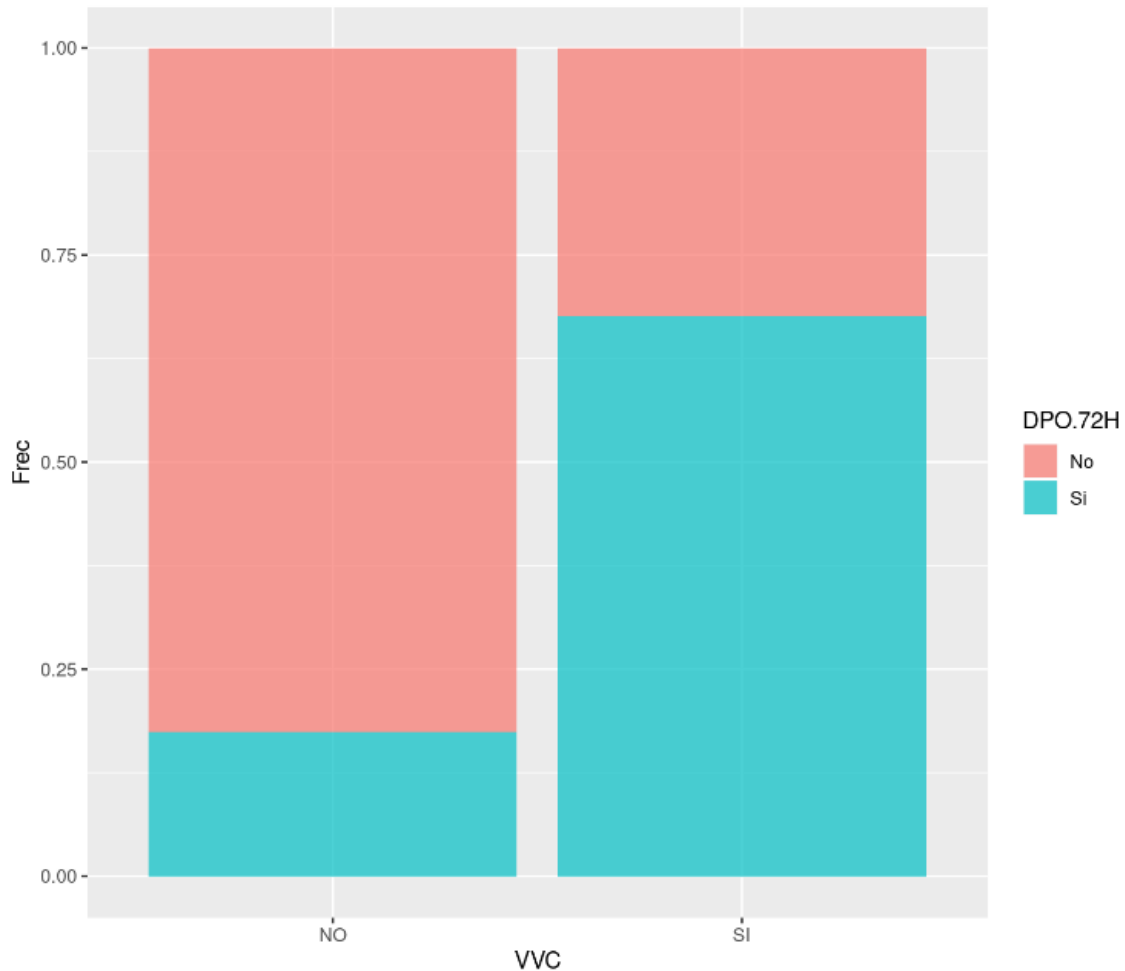


Figura 25: Relación entre el desarrollo de delirio y la necesidad de catéter de vía central.

En cuanto a la necesidad de colocación de un catéter arterial invasivo, 54 (27%) del total de pacientes sí que lo precisaron frente a 146 (73%) restantes cuya monitorización arterial se realizó con un dispositivo no invasivo.

En el gráfico 64 observamos que cuando se usa el catéter arterial, casi la mitad (48.1%) de los pacientes sufren delirio a las 72 horas. Mientras que cuando no se usa catéter el porcentaje de los pacientes que desarrollan delirio disminuye hasta casi el 30% (29.5%), un 20% menos, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,02$ ).

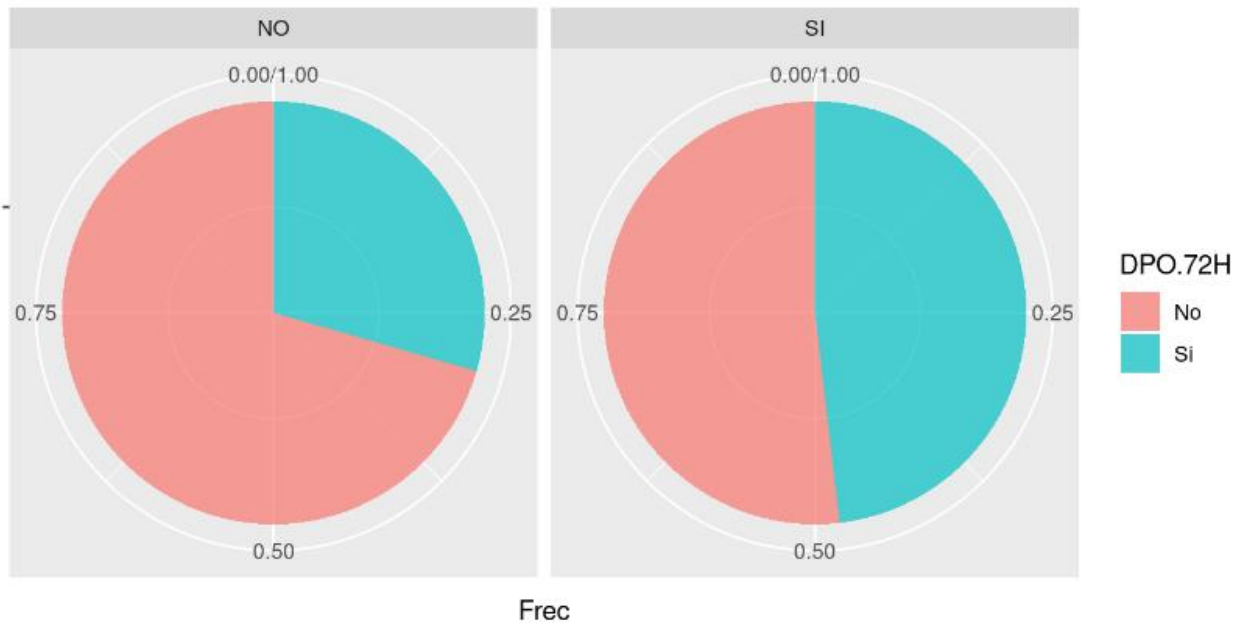


Figura 26: Relación entre delirio postoperatorio y utilización de catéter arterial invasivo.

		No DPO	Si DPO	TOTAL	Valor p
<b>Premedicación</b>	NO	65 (70,7%)	27 (29,3%)	92	P=0,1572
	SI	66 (61,1%)	42 (38,9%)	108	
<b>Fármacos vasopresores</b>	NO	66 (86,8%)	10 (13,2%)	76	P<0,0001
	SI	65 (52,4%)	59 (47,6%)	124	
<b>Catéter vía central</b>	NO	109 (82,6%)	23 (17,4%)	132	P<0,0001
	SI	22 (32,4%)	46 (67,6%)	68	
<b>Catéter vía arterial</b>	NO	103 (70,5%)	43 (29,5%)	146	P=0,0135
	SI	28 (51,9%)	26 (48,1%)	54	

Tabla 37: Tabla resumen sobre la relación existente entre catéteres intravasculares, premedicación y vasopresores y desarrollo de delirio postoperatorio a las 72 horas.



### 6.3.4.5. DELIRIO POSTOPERATORIO Y NECESIDAD DE TRANSFUSIÓN PREVIA O POSTERIOR A LA CIRUGÍA

Durante la realización de la intervención quirúrgica, 32 pacientes (16% del total) precisaron la transfusión de algún tipo de derivado sanguíneo (concentrado de hematíes, plasma fresco congelado y/o plaquetas) mientras que 168 pacientes (84%) no precisaron ningún tipo de transfusión.

En algún momento de las 24 horas siguientes a la intervención, la cifra de pacientes que precisaron transfusión de hemoderivados ascendió a 49 (24,5%) frente a 151 pacientes (75,5%) que no fueron transfundidos. La transfusión de hemoderivados fue más frecuente en el caso de intervenciones quirúrgicas de carácter urgente como se muestra en la siguiente tabla, siendo esta relación estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ):

	No transfusión	Sí transfusión
<b>Cirugía programada</b>	99 (78,0%)	28 (22,0%)
<b>Cirugía urgente</b>	52 (71,2%)	21 (28,8%)

Tabla 38: Relación entre urgencia quirúrgica y necesidad de transfusión.

Al relacionar la necesidad de transfusión de hemoderivados antes de la intervención quirúrgica con el desarrollo de delirio postoperatorio también se encontró una relación estadísticamente significativa aplicando el test Chi-Cuadrado ( $p < 0,001$ ), siendo 4 veces más frecuente la necesidad de transfusión en los pacientes que desarrollaron delirio postoperatorio que en los que no lo hicieron (31,88% vs 7,63%).

	<b>DPO SI</b>	<b>DPO NO</b>
<b>Necesidad de transfusión</b>	22 (31,88%)	47 (68,12%)
<b>No transfusión</b>	10 (7,63%)	121 (92,37%)

Tabla 39: Relación entre delirio postoperatorio y necesidad de transfusión de hemoderivados.

También existe relación entre el desarrollo de delirio postoperatorio y la necesidad de transfusión durante el postoperatorio (42,0% vs 15,3%) siendo ésta estadísticamente significativa según el test Chi cuadrado ( $p < 0,001$ ).

#### 6.3.4.6. EL DELIRIO POSTOPERATORIO Y VARIABLES BIOQUÍMICAS

Se recogieron también variables de las analíticas sanguíneas y fueron comparados sus valores antes y después de la intervención quirúrgica con su posible relación con el desarrollo de delirio postoperatorio encontrándose los siguientes resultados:

	<b>DPO 72H SI</b>	<b>DPO 72H NO</b>	<b>P</b>
<b>Incremento de Glucosa</b>	29,6 ± 70,2	15,3 ± 42,6	0,074
<b>Incremento valor Creatinina</b>	0,203 ± 0,382	0,011 ± 0,206	<0,001
<b>Incremento valor Leucocitos</b>	3092 ± 5752	723 ± 3487	<0,001
<b>Incremento valor Hemoglobina</b>	-1,91 ± 1,78	-1,30 ± 1,27	0,0061

Tabla 40: Relación entre parámetros analíticos y el desarrollo de delirio postoperatorio.

Pudiendo concluir de la tabla anterior que fueron halladas diferencias estadísticamente significativas entre el desarrollo de delirio postoperatorio y los parámetros analíticos de creatinina, leucocitos y hemoglobina.

#### 6.3.4.7. EL DELIRIO POSTOPERATORIO Y CONSTANTES HEMODINÁMICAS.

Durante el intraoperatorio fueron recogidas variables hemodinámicas y comparada su variación en la primera hora para buscar una posible relación con el desarrollo de delirio postoperatorio. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con el desarrollo de delirio postoperatorio a las 72 horas como se muestra en la siguiente tabla:

	<b>DPO 72H SI</b>	<b>DPO 72H NO</b>	<b>P</b>
<b>Frecuencia cardiaca</b>	-7,77 ± 16,03	-5,98 ± 12,20	0,3785
<b>Tensión arterial media</b>	9,75 ± 30,24	4,40 ± 29,01	0,2226
<b>Saturación de oxígeno</b>	-0,058 ± 2,80	-0,229 ± 2,11	0,6279

Tabla 41: Relación entre variables hemodinámicas intraoperatorias y desarrollo de delirio postoperatorio a las 72 horas.

#### 6.3.5. EL DELIRIO POSTOPERATORIO Y EL MANEJO DEL DOLOR.

El manejo inadecuado del dolor intra y postoperatorio también ha sido relacionado con el desarrollo de delirio postoperatorio.

Únicamente en el 2% (4 pacientes) de las intervenciones quirúrgicas recogidas no se administró una perfusión intraoperatoria de remifentanilo. 2 (1,53%) de estos pacientes no

desarrollaron DPO frente a 2 (2,90%) que tampoco recibieron perfusión continua de remifentanilo pero que sí que lo desarrollaron, siendo esta diferencia no estadísticamente significativa ( $p = 0,51$ )

Sin embargo, todos los pacientes recibieron alguna dosis de fentanilo siendo la dosis media intraoperatoria de  $357 \pm 160$  microgramos. Su distribución en cuartiles según el desarrollo de delirio postoperatorio se muestra en la siguiente tabla, y la diferencia encontrada en la dosis de fentanilo administrada fue estadísticamente significativa ( $p = 1e-04$ ):

Dosis (mcg)	Media $\pm$ DS	Q.0%	Q.25%	Q.50%	Q.75%	Q.100%
<b>DPO Si</b>	416 $\pm$ 187	50	300	450	550	900
<b>DPO No</b>	327 $\pm$ 134	100	250	300	400	900

Tabla 42: Distribución en cuartiles de dosis de fentanilo intraoperatoria según DPO.

A un 42,2% (84 pacientes) no se les administró ninguna dosis de cloruro mórfico frente a los 115 restantes (57,8%) que sí que recibieron alguna cantidad de este opioide de vida media larga. La dosis media de cloruro mórfico administrada fue de  $2,71 \pm 2,67$  milogramos.

Se ha encontrado una relación estadísticamente significativa entre el desarrollo de delirio postoperatorio y la administración de cloruro mórfico ( $p < 0,001$ ), siendo más frecuente esta entidad cuando se administra el fármaco. El 95,45% de los pacientes que desarrollaron delirio de tipo hiperactivo había recibido alguna dosis de morfina, frente al 80,85% de los pacientes con delirio hipoactivo. Solo un 43,08% de los pacientes que no desarrollaron delirio habían recibido una pauta de cloruro mórfico.

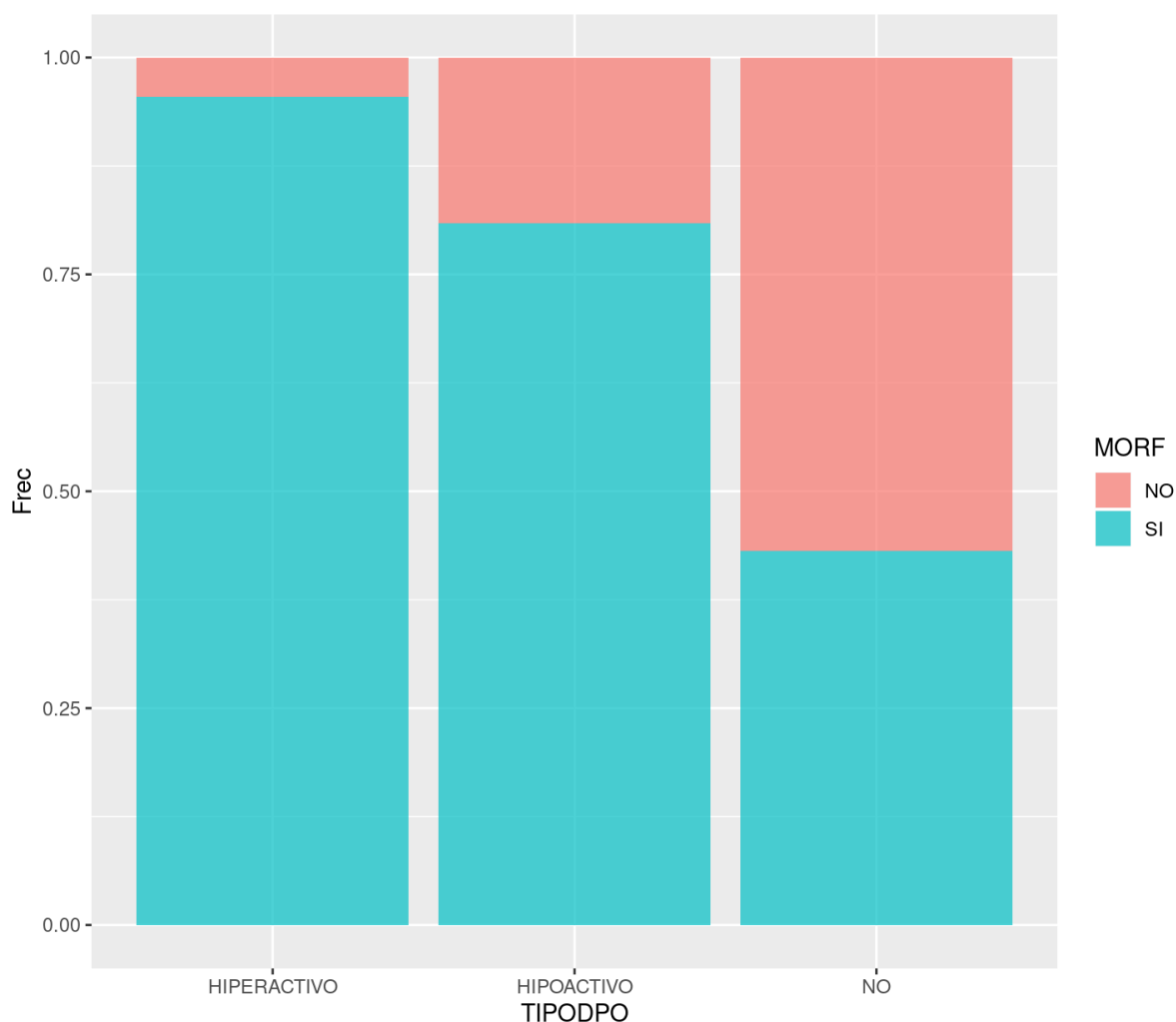


Figura 27: Relación entre delirio postoperatorio y administración de cloruro mórfico.

Además la dosis media de cloruro mórfico administrada fue mayor en los pacientes que desarrollaron delirio postoperatorio ( $1,89 \pm 2,40$  vs  $4,29 \pm 2,46$ ) siendo esta diferencia estadísticamente significativa según el test ANOVA ( $p < 0,001$ ).

En cuanto a la administración de fármacos de acción periférica no opiáceos, la combinación más frecuentemente administrada fue la de paracetamol 1 g con dexketoprofeno 25 mg pauta en el 65% (130 pacientes) de los casos, seguida de la combinación de paracetamol con metamizol 16,5% (33), la administración exclusiva de dexketoprofeno en 16 casos (8,0%), seguida de metamizol 2 g (6,5%) en 13 casos y por último de la administración en exclusiva de paracetamol en 8 casos (4,0%).

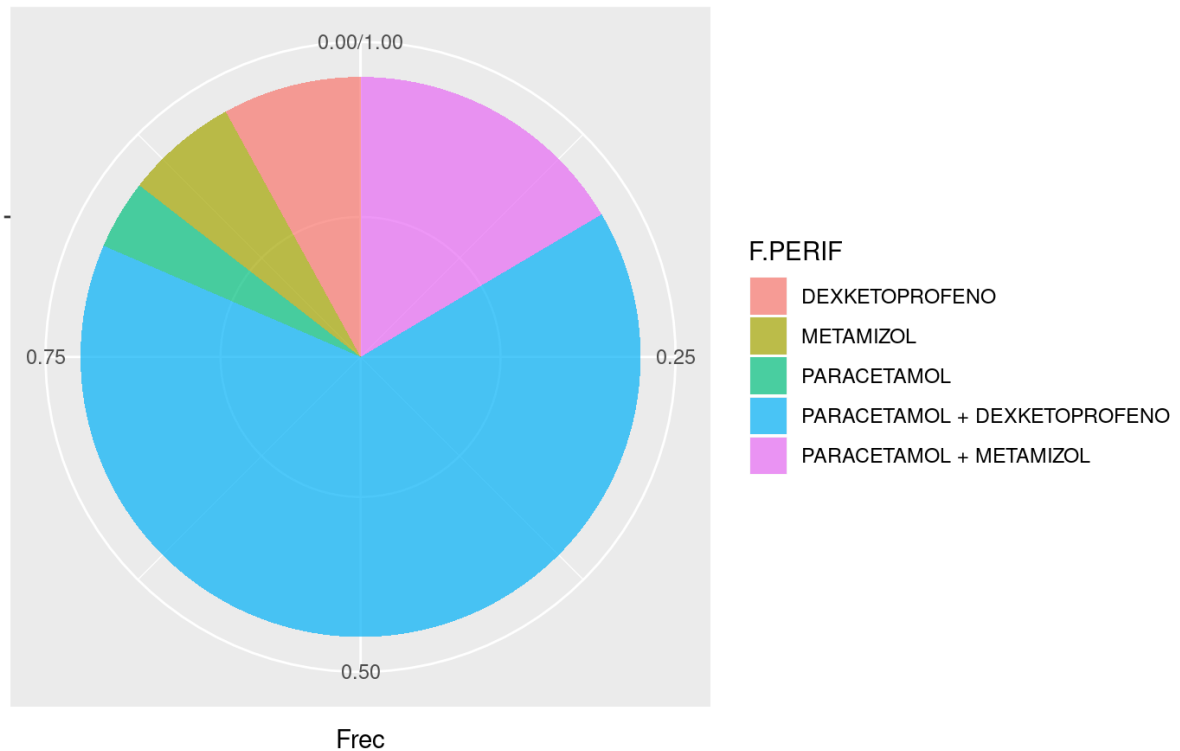


Figura 28: Distribución de la administración de fármacos no opiáceos.

Existe una relación estadísticamente significativa entre la administración de fármacos no opiáceos y el desarrollo de delirio postoperatorio ( $p = 0,0025$ ).

	<b>DPO SI</b>	<b>DPO NO</b>
<b>Paracetamol + dexketoprofeno</b>	48 (69,565%)	82 (62,595%)
<b>Paracetamol + metamizol</b>	10 (14,493%)	23 (14,493%)
<b>Paracetamol</b>	7 (10,145%)	1 (0,763%)
<b>Metamizol</b>	1 (1,449%)	12 (9,160%)
<b>Dexketoprofeno</b>	3 (4,348%)	13 (9,924%)

Tabla 43: Relación entre fármacos no opiáceos y desarrollo de DPO.

La analgesia multimodal cumplimentada con la realización de bloqueos analgésicos locorreregionales, se realizó en el 12,5% (25) de los pacientes hallándose una diferencia

estadísticamente significativa entre su realización y el desarrollo de delirio postoperatorio ( $p=0,006$ ).

En cuanto al dolor postoperatorio inmediato fue valorado mediante la escala EVA en la primera hora de postoperatorio y cuyo valor medio fue  $2,81 \pm 2,03$  puntos. De hecho, el 65% (130) de los pacientes precisaron una dosis analgésica de rescate durante su estancia en la Unidad de Recuperación anestésica, frente al 35% (70) que no lo hicieron.

El valor medio de la escala EVA en la primera hora del postoperatorio fue significativamente mayor en los pacientes que posteriormente desarrollaron delirio postoperatorio a las 24 y a las 72 horas con un valor medio de  $4,04 \pm 1,63$  frente a  $2,15 \pm 1,92$  de los pacientes que no lo desarrollaron. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas al comparar el valor de la escala EVA con el tipo de delirio postoperatorio.

		<b>MEDIA</b>	<b>Q.0%</b>	<b>Q.25%</b>	<b>Q.50%</b>	<b>Q.75%</b>	<b>Q.100%</b>
<b>DPO.24H</b>	<b>NO</b>	$2,66 \pm 2,00$	0	1	3	4	7
	<b>SI</b>	$4,28 \pm 1,81$	1	3	4	5	8
<b>DPO.72H</b>	<b>NO</b>	$2,15 \pm 1,92$	0	1	2	3	7
	<b>SI</b>	$4,04 \pm 1,63$	1	3	4	5	8

Tabla 44: Valores de la escala EVA y desarrollo de DPO.

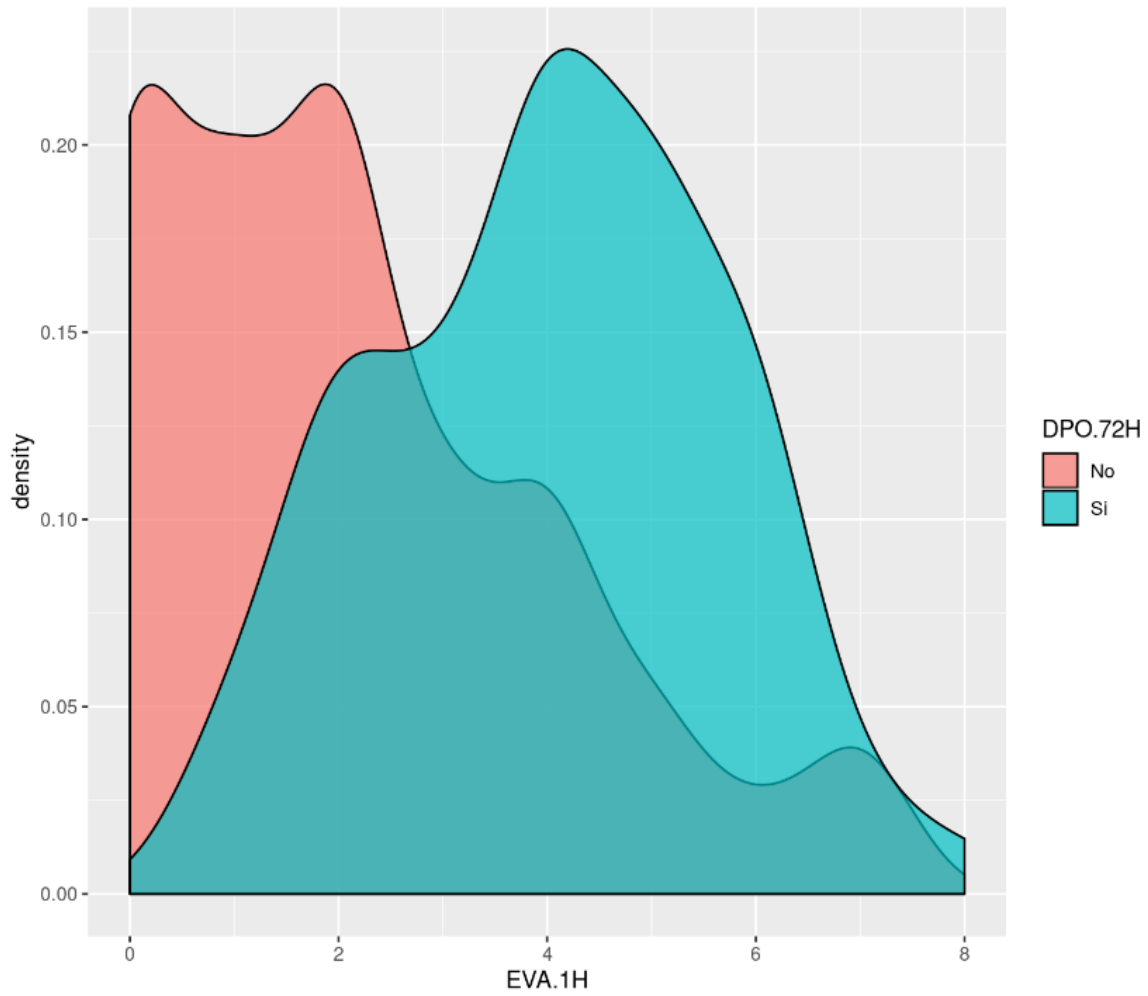


Figura 29: Distribución de la puntuación en la escala EVA con el desarrollo de DPO a las 72 horas.



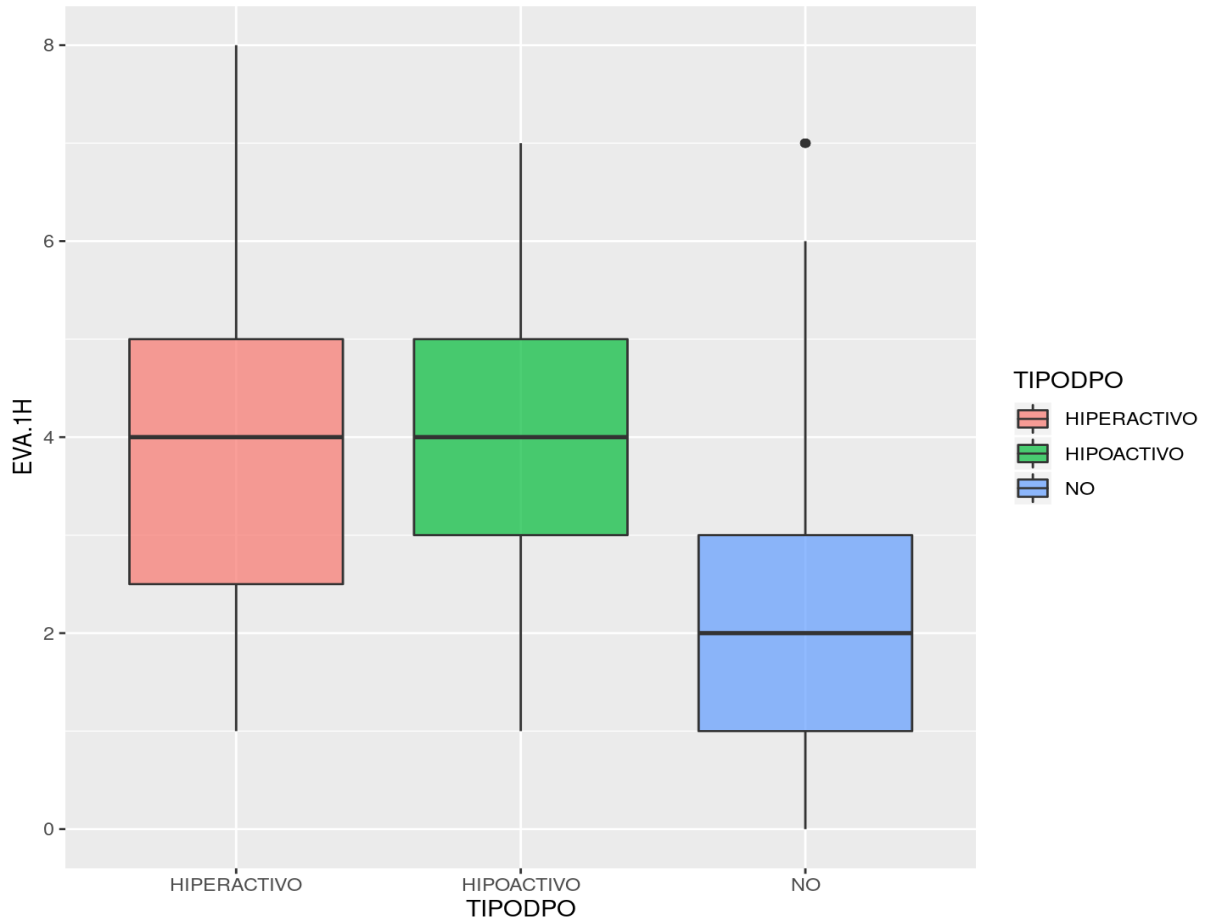


Figura 30: Relación de la puntuación en la escala EVA en la primera hora del postoperatorio y los subtipos de DPO.

El valor medio de la escala EVA a las 24 horas fue de  $1,74 \pm 1,39$ . También hemos encontrado una relación estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) al comparar los valores de la escala EVA con el desarrollo de DPO a las 24 y 72 horas, siendo los valores en estos casos de  $2,78 \pm 1,31$  y  $2,65 \pm 1,25$ .

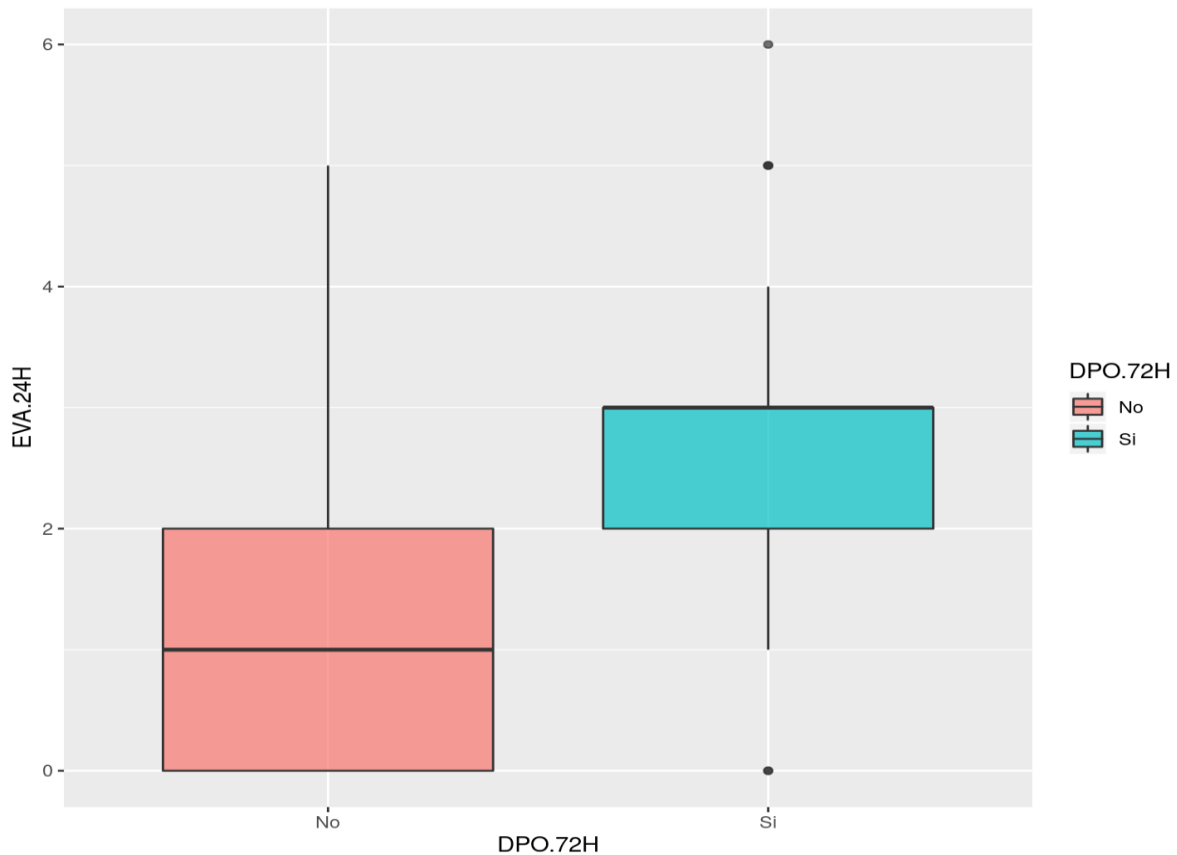


Figura 31: Relación entre DPO a las 72 horas y la puntuación en la escala EVA realizada en el primer día postoperatorio.

### 6.3.6. DELIRIO POSTOPERATORIO Y VARIABLES POSTOPERATORIAS

#### 6.3.6.1. DELIRIO POSTOPERATORIO Y COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

La incidencia de complicaciones postoperatorias en el total de la muestra fue del 39% (78 pacientes). Los pacientes que desarrollaron delirio postoperatorio presentaron una incidencia mayor de complicaciones postoperatorias 66,7% (46 pacientes) frente al 24,4% (32 pacientes) del grupo que no desarrollo delirio postoperatorio siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

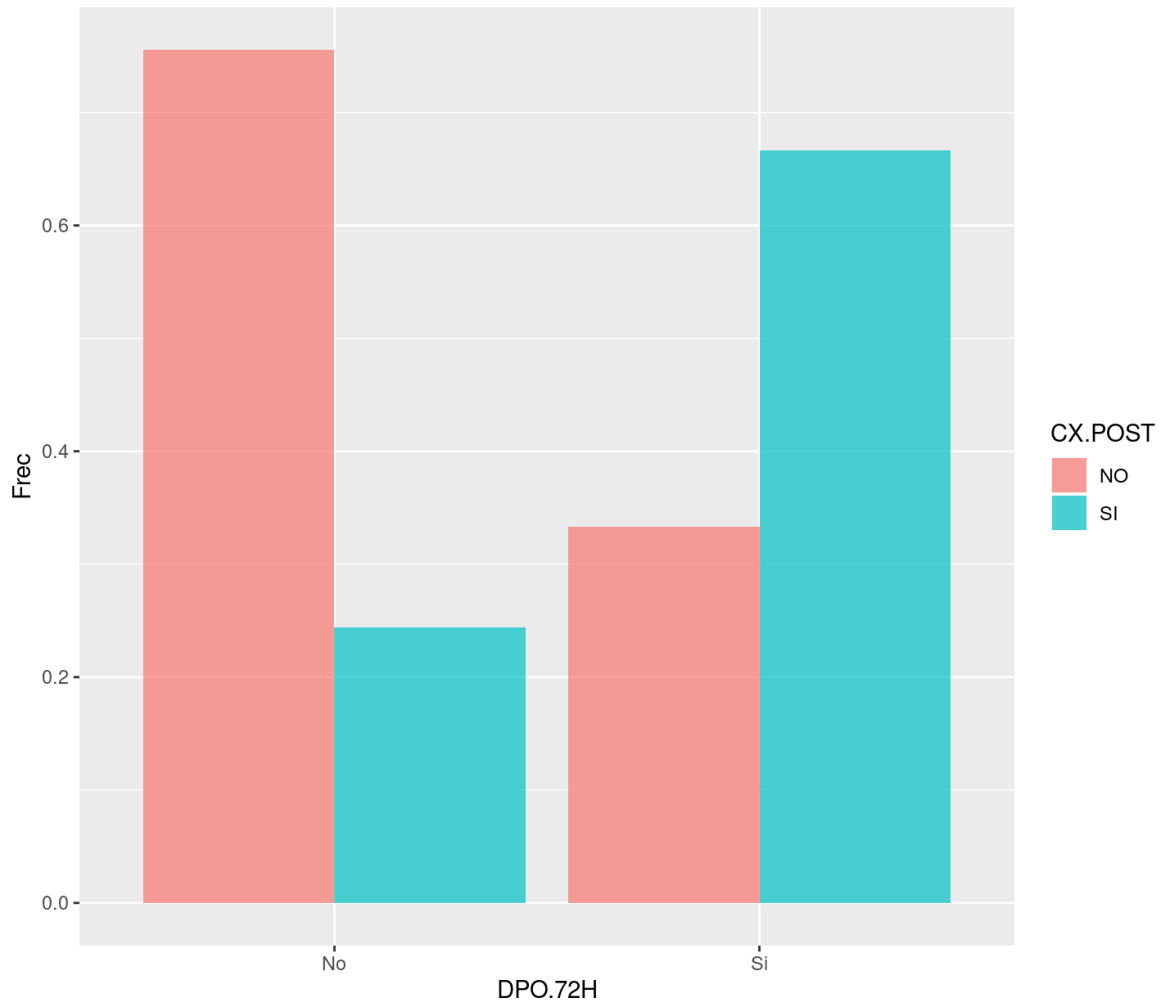


Figura 32: Relación entre desarrollo de DPO a las 72 horas y la incidencia de complicaciones en el postoperatorio.

82 pacientes (41%) del total de la muestra precisaron cuidados postoperatorios en una unidad de críticos: Unidad de Reanimación (REA) o Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). En los pacientes que precisaron una estancia en la unidad de críticos la incidencia de DPO a las 72 horas fue estadísticamente mayor (58,0 %) que en los pacientes cuyo destino fue la Unidad de Recuperación Postanestésica (42,0 %). ( $p = 4e-04$ )

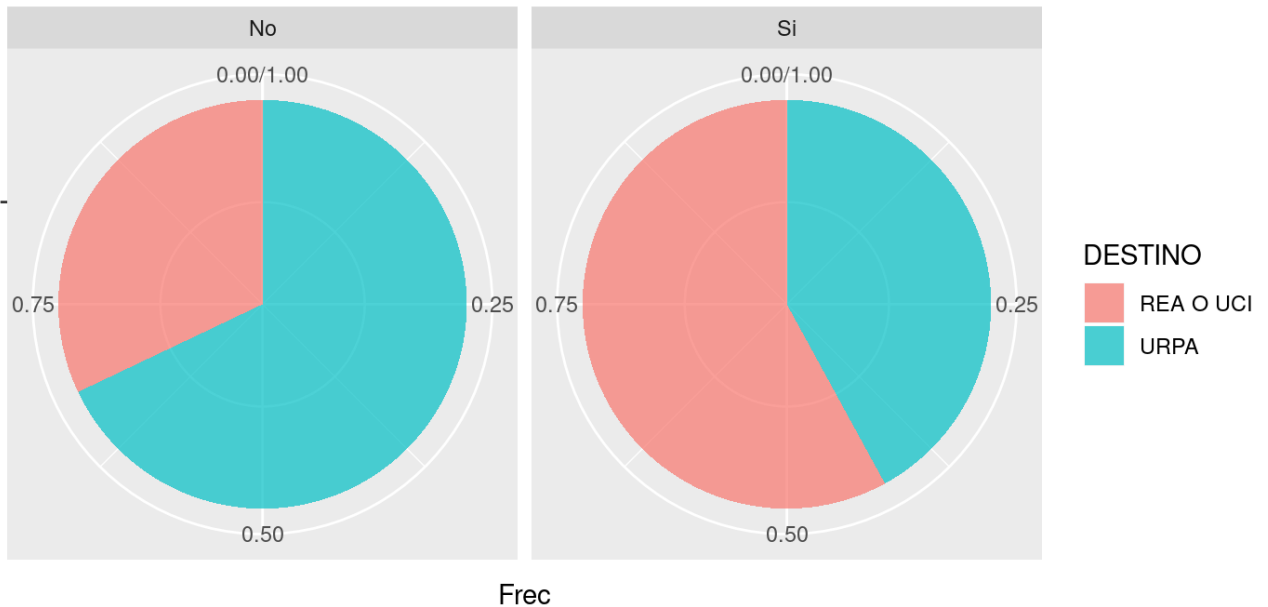


Figura 33: Relación entre el destino postoperatorio del paciente y el desarrollo de DPO.

La estancia media en unidad de cuidados intensivos fue de  $1,08 \pm 3,48$  días para el total de los pacientes del estudio, teniendo en cuenta que 5 pacientes continuaban ingresados en dicha unidad cuando se realizó el seguimiento a los 30 días.

	<b>DPO 72H SI</b>	<b>DPO 72H NO</b>	<b>P</b>
<b>Días en Unidad de Críticos</b>	$2,45 \pm 5,63$	$0,37 \pm 0,65$	<0,001
<b>Días en Planta de Hospitalización</b>	$12,38 \pm 8$	$5,63 \pm 4,58$	<0,001
<b>Días de estancia hospitalaria en total</b>	$14,99 \pm 8,46$	$5,98 \pm 4,71$	<0,001

Tabla 45: Relación entre duración de la estancia hospitalaria y localización de la misma y el desarrollo de DPO a las 72 horas.

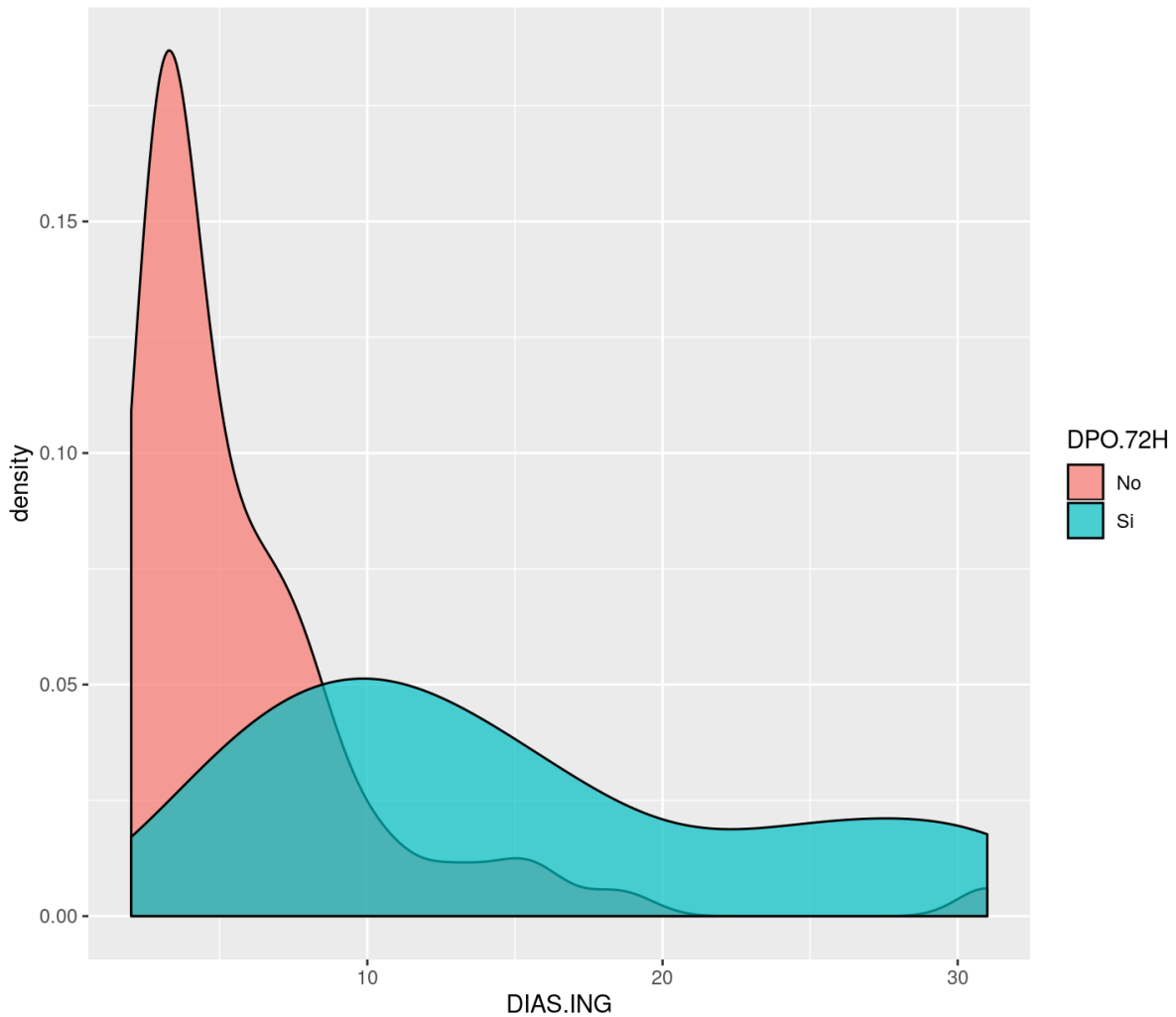


Figura 34: Distribución de la duración de la estancia hospitalaria ( días de ingreso) y el desarrollo de DPO a las 72 horas.

Dentro de los tipo de DPO, la estancia hospitalaria fue mayor en el delirio de tipo hiperactivo  $19,78 \pm 9,45$  días que en el delirio de tipo hipoactivo  $12,40 \pm 6,89$  días siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

### 6.3.6.2. SEGUIMIENTO A LOS 30 DÍAS

En los 30 días siguientes a la intervención quirúrgica realizada, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que desarrollaron delirio postoperatorio como se muestra en la siguiente tabla:

	<b>DPO SI</b>	<b>DPO NO</b>
<b>Alta en domicilio</b>	36 (52,17%)	105 (80,15%)
<b>Reingreso hospitalario</b>	17 (24,64%)	23 (17,56%)
<b>Continúan ingresados desde la intervención quirúrgica</b>	12 (17,39%)	3 (2,29%)
<b>Fallecimiento</b>	4 (5,80%)	0 (0%)

Tabla 46: Seguimiento a los 30 días de los pacientes en relación al desarrollo de DPO durante la estancia hospitalaria.

La mortalidad a los 30 días fue del 5,80% (4 pacientes) en el grupo de pacientes que desarrollaron delirio postoperatorio mientras que ningún paciente falleció del grupo que no lo desarrolló. 2 de los pacientes que fallecieron habían presentado delirio hiperactivo y los otros dos restantes delirio hipoactivo.

En la siguiente figura, se muestra un resumen entre la utilización de la neuromonitorización mediante BIS y el desarrollo posterior de delirio postoperatorio a las 24 y 72 horas en valores absolutos y porcentajes:

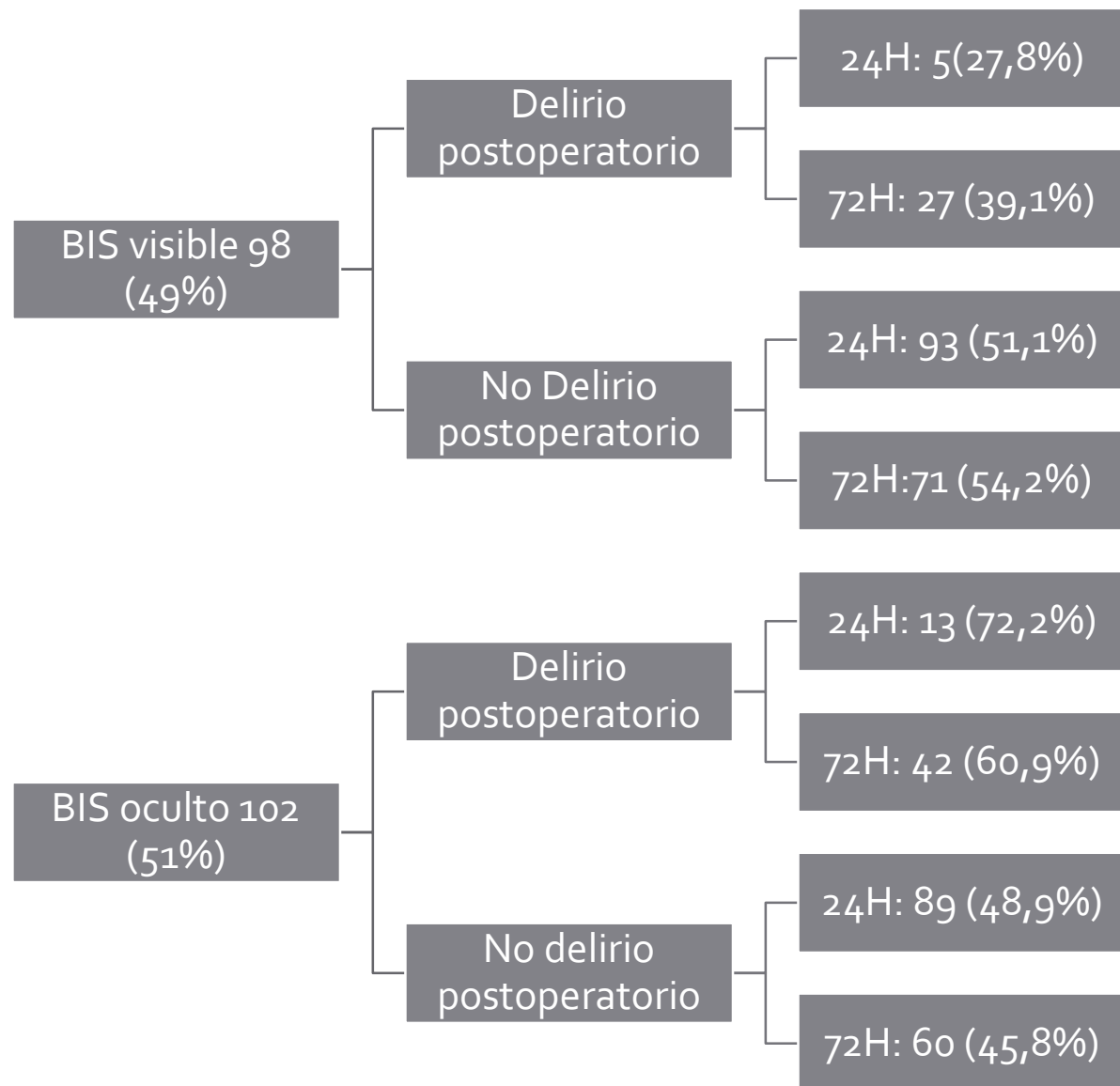


Figura 35: Resumen sobre la relación entre la neuromonitorización con BIS y el desarrollo de DPO a las 24 y a las 72 horas.

## 7. DISCUSIÓN



## 7.1. DISCUSIÓN SOBRE EL TEMA DEL TRABAJO

El cambio cognitivo que afecta a los pacientes que son sometidos a un procedimiento anestésico y quirúrgico ha sido reconocido desde hace más de 100 años. La investigación sobre las alteraciones neurológicas que ocurren después de la anestesia y la cirugía evolucionó más rápidamente en la década de 1980 cuando varios estudios utilizaron pruebas neuropsicológicas específicas para evaluar el cambio cognitivo después de la cirugía cardíaca. Este trabajo mostró una disminución de la función cognitiva en pacientes de edad avanzada justo después de la anestesia y la cirugía, en la bibliografía revisada estos cambios cognitivos permanecían hasta 7,5 años después.<sup>136</sup>

Muchos médicos están familiarizados con el síndrome clínico del delirio. Este se define como un conjunto de cambios fluctuantes en la atención, el estado mental y el nivel de conciencia, que es consecuencia de diferentes causas y a menudo se observa después de la anestesia y la cirugía. Además del delirio, una gran cantidad de investigadores ha examinado también la disfunción cognitiva postoperatoria (DCPO), que también es frecuente tras una intervención quirúrgica bajo anestesia general y cuyos síntomas persisten mucho más allá de los efectos farmacológicos y fisiológicos esperados de los fármacos anestésicos.

Estas complicaciones neurocognitivas son muy frecuentes en nuestro medio y su incidencia aumenta conforme lo hace la edad de los pacientes.<sup>137</sup> Por lo tanto, muchas personas pueden presentar estos trastornos, incluso si son preclínicos, antes de someterse a anestesia y cirugía.<sup>58</sup>

El delirio postoperatorio es una complicación importante, la mayor parte de las veces infradiagnosticada, que incrementa la estancia hospitalaria y empeora el pronóstico del paciente. Esta entidad cursa con cambios fluctuantes en la capacidad cognitiva, alteraciones en la percepción, entre las que se incluyen alucinaciones y alteraciones del comportamiento. El DPO complica el periodo postoperatorio hasta en un 56% de los casos, con su máxima incidencia en personas ancianas.

Los pacientes que experimentan delirio postoperatorio precisan una estancia hospitalaria y en unidades de críticos más prolongada, que se traduce en un incremento de más

del 30% en los costes hospitalarios durante el ingreso. Las complicaciones continúan tras el alta hospitalaria, dado que los pacientes presentan una disminución en la independencia para las actividades básicas de la vida diaria, un mayor riesgo de institucionalización y mortalidad.

Dada la importancia de esta patología y las complicaciones que conlleva, los resultados que han obtenido los distintos grupos de investigación y la ausencia de un tratamiento específico más allá de la prevención, hemos querido estudiar si la neuromonitorización de la profundidad anestésica mediante monitor BIS disminuye la incidencia de esta entidad tan prevalente y con tan elevado gasto sanitario.

Realizamos una revisión bibliográfica al respecto, y con la aprobación del Comité de Ética de nuestro Hospital y del CEICA se decidió iniciar el presente estudio que deseamos ampliar en el futuro a la evaluación también del desarrollo de deterioro cognitivo postoperatorio.

Se han realizado muchos estudios a lo largo de los últimos años con la finalidad de relacionar la profundidad del nivel anestésico mediante el análisis de las ondas por EEG con la incidencia de delirio postoperatorio. Estos estudios, en la actualidad, muestran resultados contradictorios.

Se ha demostrado que el mantenimiento del valor BIS entre 40 y 60 evitando planos profundos disminuye la dosis de agentes hipnóticos entre un 11 y un 27%.<sup>124</sup> Sin embargo no está claro que este hecho disminuya el riesgo de delirio postoperatorio o deterioro cognitivo postoperatorios.

Debido a que se han publicado pocos ensayos aleatorizados sobre profundidad anestésica dirigida por BIS, estos estudios muestran resultados no concluyentes pues no está claro si los valores bajos de BIS sean simplemente un marcador de mal pronóstico, o si enfocarse en el manejo anestésico basado en la monitorización del BIS podría reducir la mortalidad, hemos decidido llevar a cabo este estudio, para intentar llegar a resultados concluyentes y realizar un protocolo que se pueda aplicar en nuestro medio para disminuir la incidencia de esta entidad.

### 7.1.1. SOBRE LA INCIDENCIA DEL DELIRIO POSTOPERATORIO

El delirio postoperatorio ocurre en pacientes de edad avanzada con una prevalencia general de 10% a 37%. La prevalencia varía de 0% a 73%, dependiendo del estudio y tipo de cirugía.<sup>138</sup> Una de las principales dificultades que existen en torno al delirio postoperatorio es la variabilidad en su diagnóstico, estando de acuerdo en el infradiagnóstico que existe de esta entidad sobre todo para el subgrupo de delirio hipoactivo.

El DSM-5<sup>6</sup> afirma que el delirio ocurre entre el 15 y el 53% de las personas mayores después de una operación y en el 70-87% de las personas ingresadas en una unidad de cuidados intensivos donde a pesar de esta alta incidencia, hay estudios que muestran la baja sensibilidad (47%) existente en el screening diario del delirio efectuado por el servicio de enfermería en estas unidades.<sup>139</sup>

El delirio es una patología cuyo diagnóstico es clínico mediante la aplicación de criterios diagnósticos o escalas validadas. La incidencia informada de delirio en los ancianos después de la anestesia y la cirugía depende en gran medida de cómo se diagnostica y evalúa, incluida la forma en que se capacita al personal de evaluación.

En un estudio de Rudolph et al<sup>50</sup> de pacientes sometidos a cirugía cardíaca, la incidencia de delirio postoperatorio documentada fue del 3%, la observada durante la atención clínica de rutina fue del 8%, en el uso de entrevistas con enfermeras fue del 9% y mediante el uso de pruebas de estado mental diarias y la aplicación de un algoritmo de diagnóstico validado fue del 53%.

Por otro lado un estudio multicéntrico guiado por Numan et al,<sup>140</sup> evaluó a 167 pacientes grabados en vídeo durante el periodo postoperatorio. Estas grabaciones fueron visualizadas por expertos que diagnosticaron o no a los pacientes de delirium según la Escala DRS-R-98 para el diagnóstico de delirio postoperatorio. Este estudio mostró un desacuerdo considerable entre expertos (Kappa 0,61), lo que reflejó la dificultad que existe en el diagnóstico de esta entidad.

En nuestro estudio, todos los datos postoperatorios y de identificación de la variable principal como es el delirio postoperatorio mediante la escala CAM están recogidos por el

observador principal lo que dota a nuestro trabajo de un mayor rigor, al evitar sesgos de interpretación o variabilidad interobservador.

El término postoperatorio se refiere a un evento precipitante específico y conocido (es decir, anestesia y cirugía), que ocurre anualmente en aproximadamente un tercio de las personas de más de 65 años. Por lo tanto, la anestesia y la cirugía deben identificarse claramente como posible causa precipitante del delirio. La incidencia de DPO depende de factores de riesgo perioperatorios e intraoperatorios, por lo tanto, varía dentro de un amplio rango.

La incidencia de esta complicación en pacientes que fueron programados para una operación que requirió un ingreso postoperatorio en la unidad de cuidados intensivos (UCI) aumentó hasta el 44% en un estudio de Robinson et al.<sup>46</sup> Y hasta el 50% en una reciente revisión de 35 artículos.<sup>51</sup>

En nuestro estudio la incidencia de delirio postoperatorio a las 24 horas fue de 18 pacientes que suponen un 9% del total, mientras que un total de 69 pacientes (34,5%) desarrollaron delirio en los 3 primeros días del postoperatorio de los cuales: 46 pacientes (67,1%) presentaron delirio de subtipo hipoactivo y 23 (32,9%) pacientes presentaron un delirio mixto o hiperactivo.

Esta incidencia es ligeramente más alta que la encontrada en los estudios de Radkte<sup>13</sup> (16,7-21,4%) y el estudio CODA<sup>14</sup> (15,6% frente a 24,1%), dos de los estudios con más semejanzas al nuestro.

Creemos que esta diferencia puede estar justificada por el alto infradiagnóstico que suele tener el delirio de tipo hipoactivo. En ninguno de los estudios mencionados anteriormente se realizó una diferenciación en los diagnósticos de delirio postoperatorio, y muchos de ellos solo recogieron los casos con subtipo hiperactivo o mixto lo que justificaría sus resultados con incidencias menores a los encontrados en nuestro estudio.

El delirio postoperatorio hipoactivo es una entidad que no puede pasarse por alto. Si bien el tipo hiperactivo es más fácilmente diagnosticable dada su llamativa sintomatología, éste solo supone un 20% del total, mientras que el delirio hipoactivo constituye más del 50% pero debido a sus características se trata del subtipo más infradiagnosticado.<sup>47</sup> Es imprescindible el

diagnóstico temprano de este subtipo dado que es el que presenta peor pronóstico, probablemente por su retraso en el tratamiento, y una elevada mortalidad.

Además, en nuestro estudio un 41% del total de los pacientes precisaron cuidados postoperatorios en una unidad de críticos: Reanimación o Cuidados Intensivos y el 58% de los pacientes que permanecieron en estas unidades desarrolló un cuadro de DPO a las 72 horas. Al incluir nuestro estudio pacientes mayores de 65 años, con mayor probabilidad de comorbilidades, y ser sometidos a cirugías de larga duración, el destino de los mismos fue con mayor frecuencia una Unidad de críticos lo que justificaría una mayor incidencia de DPO en nuestro estudio respecto a la encontrada en la bibliografía.<sup>46,51</sup>

La etiología del delirio postoperatorio es multifactorial y su aparición está desencadenada por un conjunto de factores precipitantes sobre una base de factores de riesgo predisponentes que presenta el paciente y que debemos identificar. Es labor del anestesiólogo preveer estas posibles causas y tomar las medidas adecuadas para prevenir la aparición de este fenómeno.

Existen una serie de factores conocidos que condicionan su aparición, bien relacionados con el paciente (sexo, edad, consumo de algunos fármacos como benzodiazepinas o antipsicóticos), con el tipo de intervención quirúrgica (mayor, mayor plus, urgente, cirugía cardíaca...) o con la técnica anestésica (anestesia locorregional con sedación, anestesia general inhalatoria, empleo de relajantes neuromusculares, excesiva profundidad anestésica...).

Por ello, la incidencia del delirio postoperatorio es distinta según la cirugía a la que se someta el paciente. Poeran<sup>141</sup> evidenció una incidencia de 15,7% de delirio postoperatorio en pacientes intervenidos de fractura de cadera. Un metaanálisis de Bruce de 26 estudios de DPO reportó una incidencia de 4.0 a 53.3% en pacientes con fractura de cadera y 3.6 a 28,3% de pacientes sometidos a cualquier tipo de cirugía de urgencia.<sup>41</sup> Whitlock analizó la relación entre la profundidad anestésica guiada por BIS en pacientes sometidos a cirugía cardíaca y torácica mostrando una incidencia del 18,8% en los pacientes en los cuales se evitaron valores de BIS menores de 40 y 28% en el grupo BIS no visible.

## 7.2. DISCUSIÓN SOBRE EL MATERIAL

Como se ha comentado en el apartado de resultados, se recogieron datos de un total de 200 pacientes mayores de 65 años, desde julio de 2019 hasta enero de 2020, sometidos a cirugías de diferentes especialidades bajo anestesia general realizada por el Servicio de Anestesia, Reanimación y Terapia del Dolor del Hospital Universitario Miguel Servet.

Una amplia variedad de artículos originales publicados hasta el momento analizan la aparición de delirio tras la realización de una intervención quirúrgica bajo anestesia general o anestesia locorregional y sedación.

Sieber et al<sup>138</sup> analizaron la incidencia de delirio postoperatorio en pacientes sometidos a anestesia espinal bajo sedación ligera o profunda guiada por BIS. Este estudio demostró que evitar planos anestésicos profundos es una intervención aparentemente segura y rentable que podría prevenir 1 caso de delirio por cada 4,7 pacientes tratados y podría ser ampliamente adoptado con una dificultad mínima en la población geriátrica.

Un gran número de importantes estudios (Radtke,<sup>13</sup> CODA,<sup>14</sup> ENGAGES<sup>142</sup>) analizan también la aparición de delirio postoperatorio tras la realización de una anestesia general asemejándose a nuestro estudio, evidenciando que se trata de un tema de gran relevancia clínica y económica.

### 7.2.1. SOBRE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

Realizamos una recogida exhaustiva de datos demográficos, enfermedades concomitantes, variables pre, intra y postoperatorias y monitorización de los pacientes que formaron nuestra población a estudio (200 pacientes) para poder correlacionarlos con la aparición del fenómeno a estudio: desarrollo de delirio postoperatorio.

Nuestro tamaño muestral se encuentra en valores medios respecto a los estudios publicados con anterioridad. Presenta mayor número de pacientes recogidos que estudios como

el de Sieber et al con 114 pacientes o Jildenstal. Sin embargo poseemos menor número muestral que los estudios más importantes publicados hasta la fecha como el estudio ENGAGES<sup>142</sup> que analiza una población de 1232 pacientes o el estudio llevado a cabo por Radtke et al<sup>13</sup> con 1155 pacientes. Estos estudios analizan solo cirugías no cardíacas sin discernir entre las especialidades quirúrgicas que las realizan y exclusivamente intervenciones de carácter programado al contrario que nuestro estudio que también recoge el tipo de especialidad quirúrgica e intervenciones tanto programadas como de carácter urgente.

El tiempo de recogida de datos de nuestra muestra fue de 6 meses para 200 pacientes, dado el volumen de cirugías que realiza nuestro centro. En el estudio ENGAGES<sup>142</sup> se recogieron pacientes mayores de 60 años durante 40 meses, mientras que la recogida de datos de Radtke et al<sup>13</sup> se extendió durante 15 meses. El estudio prospectivo de mayor duración hasta la fecha sobre el tema fue el llevado a cabo por Poeran et al<sup>141</sup> de 2006 hasta 2016 con una recogida total de 505152 pacientes, sin embargo este estudio solo recogió a pacientes intervenidos de fractura de cadera.

### 7.2.1.1. DATOS DEMOGRÁFICOS

Nuestro trabajo recoge los datos de todos los pacientes en cuanto a las variables sexo, peso, talla e índice de masa corporal para hallar si alguna de estas variables se asociaba con un aumento del riesgo de presentar delirio postoperatorio. Además, como se ha nombrado con anterioridad, los dos grupos de nuestro estudio presentaron homogeneidad para todas estas variables mencionadas.

#### 7.2.1.1.1. EDAD

La edad del paciente es el factor de riesgo demográfico más importante para sufrir delirio postoperatorio. La edad media de los pacientes de nuestro estudio fue de  $75,38 \pm 6,52$  años, siendo de  $75,75 \pm 6,3$  años en el grupo BIS oculto y  $74,99 \pm 6,7$  años en el grupo BIS visible y la incidencia de delirio postoperatorio de 41,2 % y 27,6% en cada grupo respectivamente.

En el estudio de Chan et al,<sup>14</sup> la edad media del grupo BIS visible fue de  $68,1 \pm 8,2$  años y en el grupo control de  $67,6 \pm 8,3$  años con una incidencia de delirio postoperatorio 15,6% en el grupo BIS visible y 24,1% en el grupo de control.

En el estudio realizado por Radtke et al,<sup>13</sup> la edad media de los pacientes fue de 69,7 años en el grupo BIS visible y 70,1 en el grupo BIS no visible. La incidencia de delirio postoperatorio en este estudio fue significativamente mayor en el grupo de BIS no visible 21,4% frente al 16,7% del grupo BIS visible.

En el estudio ENGAGES<sup>142</sup> la edad media de los pacientes fue de 69 años y la incidencia de delirio postoperatorio fue del 26% en el grupo BIS visible y del 23% en el grupo BIS no visible, siendo esta diferencia no estadísticamente significativa.

Nuestro estudio estableció que la edad avanzada y un estado ASA más alto eran características independientes asociadas con complicaciones postoperatorias. La relación entre edad y comorbilidades con malos resultados después de la cirugía ha sido bien descrita en estudios previos.<sup>143</sup> La transición demográfica mundial, particularmente en los países en desarrollo, ha llevado a un aumento en el número de pacientes mayores de 65 años sometidos a cirugía mayor, con una mayor mortalidad postoperatoria. La reserva fisiológica disminuye con la edad y explica por qué los pacientes mayores presentan menor tolerancia a las resecciones oncológicas mayores.

Marcantonio et al asociaron una edad mayor de 70 años con una odds ratio de 3,3 para DPO mientras que si los pacientes tenían más de 80 años, la odds ratio aumentaba hasta 5,2 para esta complicación neurológica.<sup>87</sup>

La incidencia de delirio postoperatorio en nuestro estudio ha sido ligeramente mayor que en los estudios publicados hasta la fecha, al igual que la edad media de los participantes. El delirio postoperatorio es una entidad que pueden sufrir pacientes de cualquier edad, si bien su incidencia aumenta conforme lo hace la edad de los pacientes como ocurre en nuestro trabajo.

#### 7.2.1.1.2. SEXO

---

La proporción entre ambos sexos fue similar en ambos grupos de estudio, siendo ambos homogéneos para esta variable.



Nuestro estudio coincide con los estudios CODA<sup>14</sup> y ENGAGES<sup>142</sup> que afirman que el sexo del paciente no influye en el desarrollo de delirio postoperatorio.

La incidencia de delirio postoperatorio fue ligeramente mayor en los varones (52,2%) que en las mujeres pero sin que esta diferencia fuese estadísticamente significativa al igual que el estudio CODA<sup>14</sup> en el cual el 64,2% de los pacientes que sufrieron delirio postoperatorio fueron varones siendo este valor no estadísticamente significativo.

#### 7.2.1.1.3. PESO, TALLA E ÍNDICE MASA CORPORAL

---

Las variables “talla” y “peso” no han sido analizadas con anterioridad por otros autores. El “índice de masa corporal” (IMC) es un parámetro que relaciona estas dos variables y que sí se ha analizado en algún estudio, diferenciando entre pacientes con obesidad (IMC > 30) o con valores dentro de la normalidad (IMC < 30).

Unicamente el estudio de Fields evaluó la posible relación entre el IMC y la aparición de delirio postoperatorio mostrando una relación estadísticamente significativa entre la obesidad y el delirio hiperactivo OR: 2.49; IC 95%: 1.66–3.73; P <0.001.<sup>144</sup> También existe relación entre obesidad y DCPO, habiéndose demostrado que la obesidad aumenta el riesgo de deterioro cognitivo postoperatorio en adultos mayores de 60 años.<sup>145</sup>

El análisis estadístico de estas variables en nuestro trabajo no mostró que el IMC influyera en la aparición de delirio postoperatorio, al no encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre el mismo y el desarrollo de DPO.

#### 7.2.1.1.4. ASA

---

La escala ASA es una escala que se realiza durante la valoración preanestésica y que tiene en cuenta los antecedentes personales médicos, afección orgánica y limitación funcional otorgando una puntuación de riesgo anestésico. Una mayor puntuación en la misma se ha relacionado con un incremento de desarrollo de DPO,<sup>146,147</sup> de hecho, los paciente con una puntuación ASA  $\geq 3$  presentan el doble de riesgo de desarrollar DPO tras ser sometidos a una cirugía mayor abdominal que aquellos con una puntuación ASA menor.<sup>148</sup>

Respecto al grado ASA de nuestra población a estudio, la mayoría de los pacientes pertenecían a los grupos ASA II y ASA III (un 46% y un 45% respectivamente). Solamente un 5% de los pacientes eran ASA IV. El 63,77% (44 pacientes) de los pacientes que desarrollaron DPO pertenecían a los grupos ASA III y IV, evidenciándose que la puntuación en la escala ASA y el DPO se encuentran estadísticamente relacionados.

En el estudio CODA<sup>14</sup> un 83,6% de los pacientes pertenecían a los grupos ASA I y II. La guía del índice biespectral de la anestesia se asoció con una reducción significativa en la administración de anestesia, los valores del índice biespectral y la incidencia del delirio.

En el estudio Radtke et al<sup>13</sup>, la mitad de los pacientes pertenecían a los grupos ASA I y II y un poco menos de la mitad (48%) pertenecían a los grupos III y IV. Este estudio también mostró que la anestesia guiada por BIS disminuía la incidencia de delirio postoperatorio.

A diferencia de nuestro trabajo, los pacientes de estos dos estudios previos presentaban puntuaciones ASA más bajas y, en promedio, se sometieron a procedimientos quirúrgicos más cortos, esto podría justificar la diferencia en la incidencia encontrada de DPO entre nuestro estudio y el estudio CODA,<sup>14</sup> al ser nuestros pacientes de mayor riesgo anestésico, edad y mayor complejidad quirúrgica, parámetros que se han relacionado de manera estadísticamente significativa con el desarrollo de DPO.

El estudio ENGAGES<sup>142</sup> que contenía una mayor parte de los pacientes pertenecientes a los grupos ASA III y IV mostró que una anestesia guiada por BIS no disminuyó la incidencia de delirio postoperatorio, a pesar de reducir con éxito la exposición anestésica y la duración de la supresión del electroencefalograma..

En nuestro trabajo sí detectamos diferencias estadísticamente significativas en la probabilidad de sufrir este fenómeno adverso en dependencia del grado de riesgo anestésico de nuestra población a estudio de igual forma que los estudios de Radtke<sup>13</sup> y el estudio CODA<sup>14</sup> y contrariamente al estudio ENGAGES<sup>142</sup>.

#### 7.2.1.1.5. TOMA DE FÁRMACOS Y COMORBILIDADES

---

Los pacientes que tomaban algún tipo de fármaco con acción en el sistema nervioso central (benzodiazepinas, distintos tipos de antidepresivos, antipsicóticos...) presentaron una

incidencia de delirio postoperatorio de 46,3% (38 pacientes). Por otro lado, la incidencia de DPO fue variable según el tipo de fármaco antiagregante o antioagulante que tomaron: 44,6% con la toma de algún fármaco antiagregante, 41,7% con la toma de un fármaco anticoagulante de nueva generación, 77,8% de los pacientes que tomaban warfarina y 45% de los pacientes que tomaban fármacos antiagregantes y anticoagulantes.

No hemos encontrado en la literatura estudios previos, que correlacionen la toma de estos fármacos con la probabilidad de sufrir DPO.

Es difícil determinar que fármacos en concreto pueden ser factores predisponentes en el desarrollo de delirio postoperatorio debido a la dificultad de encontrar a un paciente intervenido quirúrgicamente que solo tome un fármaco, ya que la toma de varios fármacos se considera de por sí un factor de riesgo al ser considerado un indicador de comorbilidad.<sup>29</sup> A pesar de ello, diversos estudios muestran una relación estadísticamente significativa entre el consumo fármacos anticolinérgicos, antihistamínicos y/o antipsicóticos y una mayor incidencia de delirio postoperatorio. En cuanto al uso de estatinas, existen resultados contradictorios en los estudios realizados.<sup>85</sup>

Por otro lado, en nuestro estudio los pacientes que tomaban más fármacos (independientemente del tipo que fueran) presentaron una mayor incidencia de DPO, siendo la media de fármacos que tomaban los pacientes que desarrollaron delirio a las 72 horas de  $6,10 \pm 2,93$  fármacos. Ningún estudio antes había asociado cuantitativamente el número de fármacos que tomaba un paciente con la incidencia de DPO, sin embargo la toma de fármacos se puede considerar un signo indirecto de las comorbilidades que presenta un paciente como hemos mencionado, y esta relación sí que se encuentra ampliamente explicada en la literatura actual.<sup>112,149, 150</sup>

La presencia de comorbilidades en nuestro estudio al igual que en otros estudios previos<sup>81,149</sup> también se asoció con una mayor incidencia de DPO. La presencia de antecedentes personales de tipo cardiológico, respiratorio, endocrinológico, renal y neurológico fue más frecuente en el grupo de pacientes que posteriormente desarrollaron un cuadro de DPO a las 72 horas, sin embargo esta diferencia sólo fue estadísticamente significativa en el caso de los pacientes con antecedentes neuropsiquiátricos previos.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un principal factor de riesgo de DPO<sup>151</sup> según De Carolis,<sup>152</sup> esto es debido probablemente a la hipoxia crónica que sufren estos pacientes que facilitaría la disfunción mitocondrial y promovería la disfunción y deterioro cognitivos.

El Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS) también se ha asociado con tasas mayores de DPO, en este caso el mecanismo causante podría ser una encefalopatía respiratoria por un desequilibrio entre las necesidades de oxígeno y el aporte del mismo que se ve dificultado en esta patología.<sup>153</sup> Sin embargo Nadler et al,<sup>154</sup> estudiaron los efectos de la apnea obstructiva del sueño sobre el delirio y compararon la presión positiva continua de las vías respiratorias perioperatorias con la atención de rutina sin hallar una disminución en la incidencia de delirio postoperatorio (21% vs 16%) o su gravedad. Un 34% de los pacientes de nuestro estudio presentaban SAOS o alguna otra patología respiratoria y de ellos un 39,1% presentaron DPO siendo esta diferencia no estadísticamente significativa.

La presencia de antecedentes cardiológicos de tipo hipertensión arterial, cardiopatía isquémica o arritmias cardíacas se asoció con un riesgo de DPO aumentado. Un 38,19% de los pacientes que presentaron antecedentes cardiológicos desarrolló un cuadro de DPO siendo esta diferencia no significativa estadísticamente.

Cuando los pacientes presentaban antecedentes renales o endocrinos, la incidencia de DPO fue de 36,4%, mayor en términos absolutos que en el caso de no sufrirlos (28,3%). Estos resultados coinciden con la literatura actual que relaciona la presencia de insuficiencia renal crónica con el riesgo de DPO<sup>82</sup> mostrando que cuando esta aparece el riesgo de desarrollar DPO es dos veces mayor que en pacientes que no presentan esta patología.<sup>148</sup>

Un 53,6% de los pacientes que sufrieron DPO en nuestro estudio presentaban algún tipo de comorbilidad neuropsiquiátrica, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Esto es consistente con lo publicado hasta la actualidad dado que las enfermedades psiquiátricas o patologías neurodegenerativas también han sido asociadas con un riesgo incrementado de sufrir DPO; hasta 7,4 veces más de riesgo de este desenlace que la población que no presenta estas patologías.<sup>155</sup> Schneider et al también encontraron una relación significativa entre la presencia de depresión y el desarrollo de DPO.<sup>156</sup>

De nuestro estudio fueron excluidos aquellos pacientes con enfermedades del sistema nervioso central como demencia o deterioro de la memoria con una puntuación de 23 puntos o menos en la escala MMSE (Mini-Mental State Examination).

## 7.3. DISCUSIÓN SOBRE LOS RESULTADOS

### 7.3.1. SOBRE LAS VARIABLES PREOPERATORIAS

Estudios recientes sugieren que los factores preoperatorios a nivel del paciente son igual o más importantes que el manejo anestésico intraoperatorio.<sup>157</sup> Varios factores de riesgo para el delirio postoperatorio y el deterioro cognitivo emergen consistentemente en los estudios observacionales: edad avanzada, bajo estado cognitivo basal y bajo nivel educativo.<sup>87</sup> Estos factores contribuyen a la reserva cognitiva, que podría proporcionar protección contra los cambios cognitivos a corto y largo plazo.

En nuestro estudio no se analizó el nivel educativo basal y fueron excluidos aquellos pacientes con enfermedades del sistema nervioso central como demencia o deterioro de la memoria con una puntuación de 23 puntos o menos en la escala MMSE (mini-mental state examination).

Más allá de la epidemiología básica, existen varios modelos de riesgo validados para predecir el delirio. Rudolph et al<sup>86</sup> encontraron que cuatro factores de riesgo (bajo examen del estado mini-mental, antecedentes de accidente cerebrovascular, bajo nivel de albúmina y depresión) eran altamente predictivos del delirio postoperatorio.

Marcantonio et al<sup>87</sup> desarrollaron un modelo de riesgo con los siguientes predictores independientes de delirio: 70 años, abuso de alcohol, deterioro cognitivo, deterioro físico, valores alterados de electrolitos y tipo de cirugía (aneurisma aórtico y torácico).

Sin embargo, en el estudio de Radtke et al<sup>146</sup> otros factores de riesgo como la duración de la cirugía, el ayuno prolongado con líquidos, la puntuación Mini Mental baja, la edad

avanzada, el estado físico ASA y la especialidad quirúrgica no difirieron entre ambos grupos de estudio.

En nuestro estudio, encontramos que, en pacientes sometidos a anestesia general: edad, puntuación ASA, antecedentes neuropsiquiátricos, antecedentes de anestesia general, toma de antiagregantes y toma de sintrom así como transfusión intraoperatoria se identificaron como predictores de delirio postoperatorio.

### **7.3.1.1. SOBRE LA ANEMIA PREOPERATORIA Y EL SANGRADO INTRAOPERATORIO**

De los factores de riesgo de desarrollo de DPO identificados en nuestro estudio, el único potencialmente modificable es la trasfusión intraoperatoria.

La anemia preoperatoria se ha asociado con peores resultados en pacientes quirúrgicos<sup>158,159</sup> incluida mayor mortalidad postoperatoria.<sup>160</sup> En nuestro estudio, pocos pacientes presentaban anemia preoperatoria pero un total de 32 (16%) precisaron transfusión de algún tipo de hemoderivado durante la intervención quirúrgica, presentando 31,88% de ellos delirio postoperatorio a las 72 horas. Durante el postoperatorio, los pacientes que precisaron de la transfusión de algún tipo de hemoderivados alcanzó el 24,5% y se halló una relación estadísticamente significativa entre este hecho y el desarrollo de DPO.

Los resultados de nuestro estudio son coincidentes con los hallados en la literatura revisada. La necesidad de transfusión sanguínea es un factor de riesgo conocido e independiente para el desarrollo de DPO mostrado en varios estudios.<sup>149,161,162</sup> La transfusión de eritrocitos presenta un riesgo más de dos veces mayor de DPO que cuando esta no se precisa.<sup>148</sup>

Con la creación de los protocolos PBM (Patient Blood Management) y la tendencia actual a evitar el mayor número de transfusiones sanguíneas innecesarias, Fan et al. analizaron si la transfusión de sangre restrictiva (Hb < 8 g / dL) respecto a la transfusión de sangre liberal

(Hb < 10 g / dL)<sup>163</sup> podía mostrar beneficios en cuanto al desarrollo de DPO. Sin embargo este estudio no encontró diferencias significativas entre los dos protocolos (21.3% vs 23.9%). Por lo que podríamos afirmar que quizás influye más en el desarrollo de delirio postoperatorio la presencia de una anemia que el hecho en sí de necesitar una transfusión sanguínea de hemoderivados.

Todos estos hallazgos sugieren que una estrategia perioperatoria basada en el tratamiento de la anemia preoperatoria, la implementación del manejo conservador de la sangre, el control efectivo del sangrado y un adecuado manejo hemodinámico durante la cirugía pueden mejorar el resultado disminuyendo la incidencia de delirio postoperatorio.

## 7.3.2.SOBRE LAS VARIABLES INTRAOPERATORIAS

### 7.3.2.1. SOBRE VARIABLES QUIRÚRGICAS

#### 7.3.2.1.1. TIPO Y MAGNITUD DE LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA

---

En nuestro estudio se incluyeron pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas de diferentes especialidades, exclusivamente bajo anestesia general. Dado que en algunas especialidades, no se realizan apenas cirugías bajo anestesia locorregional de manera programada o de urgencia, o estas no son lo suficientemente largas para cumplir los criterios de inclusión del estudio, decidimos incluir solo cirugías bajo anestesia general.

El diseño de nuestro estudio incluye pacientes sometidos a diferentes tipos de cirugías bajo anestesia general de distintas especialidades. Hasta el momento, los estudios realizados solo se centraban en un tipo de intervención quirúrgica como la reparación de fractura de cadera<sup>138</sup> o diferenciaban únicamente entre cirugía cardíaca y cirugía no cardíaca<sup>90</sup> pero no discernían entre las diferentes especialidades de cirugía no cardíaca como Cirugía General, Cirugía Vasculuar, Otorrinolaringología...

Únicamente el estudio llevado a cabo por Radtke et al,<sup>13</sup> compara diferentes especialidades quirúrgicas como nuestro estudio. En este estudio un 49% de los pacientes fueron intervenidos por el Servicio de Cirugía General, un 30% de Traumatología, 10,5% de Urología, 11% de Ginecología y el resto de otras especialidades. Nuestro estudio recoge cirugías de las especialidades de Cirugía General, Cirugía Vasculat, Cirugía Urológica, Otorrinolaringología, Oftalmología y Cirugía Maxilofacial. No recoge pacientes de Traumatología al realizarse la mayoría de las intervenciones quirúrgicas bajo anestesia locorregional en nuestro Hospital.

En comparación con el de Radtke<sup>13</sup> nuestro estudio muestra incidencias similares de DPO en las diferentes especialidades quirúrgicas recogidas siendo esta entidad más frecuente en ambos casos tras las intervenciones de Cirugía General.

Nuestro estudio ha evaluado también la magnitud de la cirugía según la clasificación de la British United Provident Association (BUPA) y su relación con el desarrollo de DPO mostrando diferencias estadísticamente significativas. Según nuestros resultados, el riesgo de desarrollar delirio postoperatorio a las 72 horas es mayor conforme mayor complejidad, según la escala BUPA, presente la cirugía a la que el paciente es sometido. De esta manera, la probabilidad de sufrir un cuadro de DPO es mayor para una cirugía Complex Plus (57,78%) y decrece de manera progresiva para las cirugías de tipo Major Plus (39,02%), Major (16,39%) e Intermediate (8,33%).

Hasta el momento ningún estudio había evaluado la relación entre la magnitud quirúrgica y la incidencia de delirio postoperatorio. Sólo se había encontrado relación entre la aparición de delirio postoperatorio y la cirugía mayor pero no se había especificado este tipo de intervenciones ni asociado según la magnitud de las mismas.<sup>164</sup>

#### **7.3.2.1.2. CARÁCTER DE LA INTERVENCIÓN**

---

En nuestro estudio, observamos diferencias estadísticamente significativas respecto al carácter programado o urgente de la intervención y la aparición de delirio postoperatorio. Las cirugías de las distintas especialidades realizadas de urgencia se correlacionan en nuestro estudio con una mayor probabilidad de sufrir DPO.



La incidencia de delirio postoperatorio en aquellos pacientes sometidos a cirugía de urgencia fue de 50,7% frente al 25,2% de los pacientes sometidos a cirugía programada o electiva. Cifras más elevadas que las del estudio de Ansaloni el cual mostró una incidencia de delirio postoperatorio del 13,2% (17,9% para operaciones de emergencia).<sup>165</sup>

Se trata de un dato esperable, pues en estos casos los pacientes no han podido ser optimizados previamente a la intervención quirúrgica, se encuentran en muchas ocasiones en estados de gravedad con descompensaciones agudas de su patología de base y las intervenciones a las que son sometidos suelen ser de carácter mayor. Este hecho no ha sido recogido por ningún estudio previamente, los estudios realizados (CODA<sup>14</sup>, Radtke<sup>13</sup>, Whitlock<sup>166</sup>, ENGAGES<sup>141</sup>) sobre el tema solo han recogido intervenciones quirúrgicas programadas o electivas. Sin embargo, la cirugía emergente si es reconocida como factor de riesgo para delirio postoperatorio en pacientes de todas las edades.<sup>165</sup>

Se ha demostrado la importancia de la realización de una consulta geriátrica perioperatoria y como ésta disminuye la incidencia de delirio postoperatorio al optimizar y detectar a los pacientes frágiles previa intervención quirúrgica. Sin embargo, la mayoría de los estudios acerca de los resultados de una consulta geriátrica perioperatoria se han limitado a la cirugía ortopédica y esta investigación debería extenderse a otras cirugías no cardíacas.<sup>167</sup>

### 7.3.2.1.3. TIEMPO QUIRÚRGICO

---

El tiempo medio de las intervenciones quirúrgicas que se recogieron en el estudio fue de  $178 \pm 83,3$  minutos. En nuestro estudio hemos observado que los pacientes que fueron sometidos a intervenciones quirúrgicas de mayor duración presentaban un mayor riesgo de delirio postoperatorio. De esta manera, el tiempo medio de cirugía de aquellos pacientes que desarrollaron DPO fue de  $224,9 \pm 105,2$  minutos frente a los  $153 \pm 55,2$  minutos del grupo que no lo desarrolló ( $p < 0,001$ ).

Por el contrario, tanto Chan<sup>14</sup> como Radtke<sup>13</sup> no hallaron relación entre la aparición del DPO y la duración de la intervención quirúrgica.

Sin embargo, otros estudios muestran una relación estadísticamente significativa entre la duración de la intervención quirúrgica y la presencia de DPO. En el estudio de Ravi et al<sup>168</sup>

el riesgo de delirio aumentó con el incremento de la duración quirúrgica: cada aumento de 30 minutos en la duración de la cirugía se asoció con un incremento del 6% en el riesgo de delirio. Estos resultados, coincidentes con los de nuestro estudio, se podrían explicar entendiendo que una duración mayor de la intervención supone un mayor tiempo de exposición a fármacos anestésicos y probablemente una intervención quirúrgica más dificultosa y de mayor riesgo.

### **7.3.2.2. SOBRE EL DELIRIO POSTOPERATORIO Y LOS FÁRMACOS ANESTÉSICOS**

En nuestro estudio hemos analizado como la profundidad de la anestesia y el uso de los distintos fármacos anestésicos pueden influir en la aparición del delirio postoperatorio.

Los efectos de los fármacos anestésicos, utilizados habitualmente en una anestesia general, sobre el delirio postoperatorio y el deterioro cognitivo se han investigado en muchos estudios. La American Geriatric Society<sup>98</sup> ha publicado una lista de medicamentos que no se recomiendan para adultos mayores de 60 años pero no suele incluir los fármacos de uso habitual en nuestra especialidad.

#### **7.3.2.2.1. SOBRE LA PREMEDICACIÓN ANESTÉSICA**

En nuestro estudio, los pacientes que fueron premedicados con alguna dosis de benzodiazepinas presentaron una incidencia de delirio postoperatorio de 38,9% frente al 29,3% de aquellos sobre los que no se utilizó ningún tipo de premedicación, sin presentar esta diferencia una significación estadística ( $p = 0,16$ ).

Varios estudios recomiendan si es posible, que ciertos fármacos asociados con el DPO, como los opioides, los antihistamínicos, la atropina, los hipnóticos sedantes, los corticoesteroides y las benzodiazepinas sean evitados en pacientes con predisposición al desarrollo complicaciones neurológicas postoperatorias.<sup>98</sup>

Es importante que las benzodiazepinas se usen con precaución en pacientes con riesgo tanto de delirio como de deterioro cognitivo postoperatorios.<sup>169</sup> Existe evidencia clara de que

evitar las benzodiazepinas como agentes sedantes en la unidad de cuidados intensivos (UCI) reduce el riesgo de delirio, aunque la evidencia con respecto a una dosis baja de benzodiazepina (es decir, la premedicación con dosis única de midazolam como la que se llevó a cabo en nuestro estudio) es menos clara.<sup>118</sup>

Si bien el uso de premedicación en una anestesia general tiene beneficios como disminuir la ansiedad, provocar amnesia anterógrada en el caso de pacientes con excesiva angustia, reducir la necesidad de fármacos hipnóticos y sedación. Nuestro estudio muestra una incidencia mayor de DPO en el grupo que recibió premedicación con este fármaco por lo que, de acuerdo con la bibliografía revisada<sup>93,98,141</sup>, consideramos que en los casos que el paciente tenga factores de riesgo para delirio postoperatorio y presente una elevada ansiedad ante la intervención quirúrgica, deberemos pautar una premedicación eligiendo preferiblemente otro fármaco que no incremente tanto la incidencia de delirio postoperatorio.

#### **7.3.2.2.2. SOBRE FÁRMACOS HIPNÓTICOS Y EL MANTENIMIENTO ANESTÉSICO**

---

En todos nuestros pacientes, la inducción anestésica se llevó a cabo con propofol por vía intravenosa sin hallarse diferencias estadísticamente significativas entre la dosis administrada y el desarrollo de DPO, resultados coincidentes con el estudio de Nishikawa.<sup>170</sup>

En relación al mantenimiento anestésico, sí que se han realizado estudios con el fin de buscar una posible relación entre el tipo de fármaco y el DPO. Lin et al<sup>91</sup> relacionaron la hipnosis con sevoflurano durante la cirugía con un aumento de la incidencia de delirio y deterioro cognitivo postoperatorios cuando se comparaba con el uso de propofol o anestesia locorregional. Por el contrario, dos estudios encontraron una ligera mejoría en la disfunción cognitiva temprana (< 7 días después de la cirugía) en pacientes que recibieron un anestésico volátil en comparación con propofol, pero esta diferencia no permaneció a los 3 meses después de la cirugía en un estudio que llevó a cabo un seguimiento más largo.<sup>92</sup>

El mantenimiento anestésico de todos los pacientes de nuestro estudio fue llevado a cabo con gases: Sevoflurano o Desflurano, sin que fueran halladas diferencias estadísticamente significativas con el desarrollo de DPO.

Por otro lado, los pacientes pertenecientes al grupo cuya profundidad anestésica fue guiada por BIS presentaron unas dosis de fármaco hipnótico en la inducción de  $113,9 \pm 40,4$  miligramos frente a  $128,8 \pm 46,5$  miligramos del grupo BIS no visible siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,017$ ). Por lo que podemos deducir que el uso del monitor BIS disminuye las dosis de fármacos que se administran, resultados coincidentes con estudios previos como el de Liu et al que mostró que el mantenimiento del valor BIS entre 40 y 60 evitando planos profundos disminuye la dosis de agentes hipnóticos entre un 11 y un 27%.<sup>124</sup>

### 7.3.2.3. DISCUSIÓN SOBRE LA PROFUNDIDAD ANESTÉSICA Y EL DELIRIO POSTOPERATORIO

El índice biespectral (BIS) se deriva de un análisis del electroencefalograma (EEG) y presenta la profundidad de la anestesia como un valor único. Los valores BIS varían de 0 a 100 y se correlacionan con sedación e hipnosis. El BIS se utiliza clínicamente para valorar el efecto de los fármacos anestésicos y titular su dosificación.

Los niveles de BIS de 40 a 60 se consideran como una profundidad anestésica adecuada para la realización de una intervención quirúrgica. El BIS fue uno de los primeros índices de EEG, y se convirtió en una de las herramientas más utilizadas para su análisis, sin embargo, su uso sigue siendo controvertido y no es obligatorio en todo paciente sometido a una anestesia general.

La influencia de la profundidad del plano anestésico en la aparición de algunas complicaciones neurológicas lleva proponiéndose a lo largo de los años;<sup>14,171</sup> sin embargo, la influencia sobre el delirio postoperatorio sigue sin estar clara.

Los principales estudios sobre la incidencia del delirio postoperatorio y su relación con la profundidad anestésica se han llevado a cabo por Radtke<sup>13</sup> en Alemania, Chan<sup>14</sup> en Hong Kong que llevó a cabo el estudio CODA y Wildes<sup>142</sup> en EEUU que dirigió el importante estudio ENGAGES.

En 2013, Radtke<sup>13</sup> evaluó a un total de 1277 pacientes sometidos a cirugía mayor no cardiaca que clasificó en dos grupos, uno cuya profundidad fue guiada por BIS y otro grupo cuyo valor BIS estaba oculto. La incidencia de delirio postoperatorio en este estudio fue de 16,7% en el grupo de intervención frente a 21,4% en el grupo control, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

El estudio CODA<sup>14</sup>, que analizó a 921 ancianos sometidos a cirugía mayor no cardiaca guiando la profundidad anestésica también mediante BIS, mostró una incidencia menor de delirio en el grupo BIS en comparación con la monitorización de rutina (15,6% frente a 24,1%,  $p = 0,01$ ). Además los pacientes en el grupo BIS tuvieron una tasa más baja de DCPO a los 3 meses en comparación con la atención de rutina (10.2% vs 14.7%). En este estudio, la administración de anestesia guiada mediante BIS también se asoció a una menor administración de anestésicos volátiles y evidenció que por cada 1000 pacientes mayores de 65 años sometidos a cirugía mayor, la anestesia guiada por el BIS impide la aparición de delirio en 83 de ellos durante el ingreso hospitalario, y la aparición de DCPO en 23 pacientes a los 3 meses después de la intervención quirúrgica.<sup>172</sup>

La revisión Cochrane realizada por Punjasawadwong<sup>173</sup> en el año 2018 analizó 6 ensayos clínicos formados por un total de más de 3000 pacientes mayores de 60 años. Este estudio mostró una incidencia de delirio postoperatorio del 15,3% en los pacientes cuya profundidad anestésica es guiada por BIS frente al 21,3% de los pacientes cuya profundidad anestésica no fue monitorizada con este dispositivo.

Por último, Moyce et al<sup>100</sup> llevaron a cabo un un metanálisis con estudios realizados sobre este tema, que también encontró un beneficio significativo para esta estrategia mostrando que una disminución en la profundidad anestésica podría ser efectiva para reducir el delirio postoperatorio.

Se ha demostrado también en la bibliografía, que un alto nivel de profundidad anestésica ( $BIS < 40$ ), medida por el Índice Biespectral durante un largo periodo de tiempo, así como dosis elevadas de fármacos anestésicos son predictores no solo de delirio postoperatorio sino también de deterioro cognitivo postoperatorio. Estos estudios, señalaron además que los factores de riesgo para el delirio postoperatorio fueron similares a los que predicen el DCPO. Este hallazgo sugiere que estos dos resultados adversos pueden haberse derivado de un

mecanismo común, como podría ser la anestesia profunda. A este respecto, nuestro estudio demostró que al limitar la exposición a los anestésicos evitando los planos profundos identificados por BIS < 40, hubo una disminución significativa en el delirio postoperatorio (27,55% frente a 41,17%).

Por ello, podríamos afirmar que la adecuada profundidad anestésica mediante la monitorización BIS en un rango de 40 - 60 así como una cuidadosa titulación de las dosis de anestésicos pueden impedir la anestesia profunda no intencional y podrían ser útiles para mejorar el rendimiento cognitivo postoperatorio en los ancianos.<sup>174,175</sup> En esta línea, la American Geriatric Society, la European Society of Anesthesiologists y el National Institute for Health and Care Excellence del Reino Unido recomiendan que se considere la monitorización con electroencefalograma intraoperatorio para evitar la administración excesiva de anestésicos a pacientes con alto riesgo de delirio postoperatorio.<sup>98,176,177</sup>

El último estudio publicado en la actualidad sobre la posible relación entre la profundidad anestésica y el delirio postoperatorio ha sido el estudio ENGAGES<sup>142</sup>. Se trata de un estudio con un riesgo clasificado como muy bajo de cometer sesgos según la Cochrane. Fue realizado sobre adultos mayores de 60 años que se sometieron a una cirugía mayor electiva y recibieron anestesia general y observó que, de los 1213 pacientes asignados al azar, el delirio durante los cinco primeros días del postoperatorio ocurrió en el 26% de los pacientes pertenecientes al grupo neuromonitorizado y 23% de los pacientes en el grupo de atención habitual, siendo esta diferencia no estadísticamente significativa.

El análisis de regresión logística que se ajustó para las covariables pronósticas tampoco pudo detectar un efecto beneficioso sobre el DPO atribuible a la minimización de la supresión electroencefalográfica. La conclusión principal de este estudio es que la neuromonitorización de la profundidad anestésica no disminuyó la incidencia de delirio postoperatorio, a pesar de reducir con éxito la exposición al anestésico y la duración de planos anestésicos profundos (BIS < 40). En conjunto, el análisis no proporciona evidencia que sugiera que una intervención en la profundidad anestésica influya en el delirio después de una cirugía mayor.<sup>142</sup>

El estudio ENGAGES contrasta con la bibliografía<sup>13,14,100,178</sup> y el metaanálisis de Punjasawadwong<sup>173</sup> que informó de una reducción de más de un tercio en la incidencia de delirio con guía electroencefalográfica de la anestesia. Las siguientes diferencias

metodológicas entre el estudio ENGAGES y los ensayos que comprenden los metanálisis podrían explicar parcialmente los hallazgos discrepantes: técnicas anestésicas, cumplimiento de los protocolos del ensayo, perfiles de riesgo de la población, efecto de la guía del electroencefalograma en el manejo anestésico, rigor en la determinación del delirio y notificación de datos faltantes.

Si bien la anestesia guiada por BIS no ha demostrado resultados concluyentes en cuanto a la prevención del desarrollo de DPO, sí que se ha demostrado una reducción en la aparición de DCPO a los 3 meses después de la cirugía de hasta un 31%.<sup>14</sup> Los pacientes que reciben monitorización mediante BIS presentan una recuperación anestésica más rápida, una apertura ocular más temprana y reciben el alta más temprana de la URPA. La anestesia guiada por el BIS también ha demostrado disminuir significativamente el riesgo de infección postoperatoria además de disminuir el número de planos anestésicos excesivamente profundos no intencionados y con ello la dosis de fármacos hipnóticos administrada.

Por todo ello, apoyados en el resultado de nuestro estudio y siempre que se eviten los planos anestésicos superficiales, nuestra recomendación es realizar una neuromonitorización de la profundidad anestésica guiada por BIS en todos los pacientes mayores de 65 años con factores de riesgo de DPO sometidos a una anestesia general. Todos estos estudios han sido realizados para todo tipo de cirugías bajo anestesia general, es decir, nos proporciona una incidencia del DPO global. Estas incidencias son variables, pero si consideramos – como afirma Sebel en su estudio – que en Estados Unidos se realizan más de 20 millones de anestесias generales al año, esto implica que sólo en ese país se producirían entre 3 y 4 millones de casos de DPO anuales. Por lo tanto, consideramos que se necesitan más ensayos clínicos aleatorizados a gran escala y bien diseñados para aclarar la asociación entre la administración anestésica guiada por EEG o la profundidad de la anestesia y la incidencia de DPO, al suponer esta entidad un verdadero problema para el sistema de salud.

### 7.3.3. SOBRE VARIABLES POSTOPERATORIAS

#### 7.3.3.1. MANEJO ADECUADO DEL DOLOR POSTOPERATORIO

En todas las intervenciones quirúrgicas, es importante llevar a cabo un manejo adecuado del dolor perioperatorio disminuyendo el estrés quirúrgico con suficiente dosis de analgésicos tanto intra como postoperatoriamente.

Los pacientes ancianos a menudo reciben un tratamiento insuficiente para el dolor. El manejo del dolor agudo en los ancianos es un desafío, debido a su fragilidad fisiológica, comorbilidades médicas y deterioro cognitivo que comúnmente agravan la evaluación y el tratamiento del dolor.

Los pacientes de nuestro estudio que desarrollaron DPO a las 24 y a las 72 horas presentaron unas puntuaciones en la escala EVA mayores que aquellos pacientes que no desarrollaron esta complicación neurológica, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Estos resultados son lógicos dado que el manejo inadecuado del dolor postoperatorio es un factor de riesgo conocido<sup>93</sup> desde hace años de delirio postoperatorio.

Los opioides son los medicamentos analgésicos que se administran con mayor frecuencia a los pacientes tras ser sometidos a una cirugía mayor. El uso intraoperatorio de opioides disminuye la incidencia de dolor postoperatorio sin embargo, su relación con el delirio postoperatorio es controvertida.

Los pacientes de edad avanzada son especialmente susceptibles a los efectos adversos de estos medicamentos que ocurren frecuentemente por el uso concomitante de múltiples fármacos, interacciones farmacológicas, reducción de la excreción renal, y posible función hepática alterada. Por ello debemos ser cautos con su empleo ya que el uso perioperatorio de opioides ha sido asociado con el delirio postoperatorio de emergencia de aparición en la Unidad de Recuperación Postanestésica<sup>178</sup> mientras que el uso de fentanilo intraoperatorio, comparado con remifentanilo, también mostró un incremento del riesgo de DPO durante los primeros días postoperatorios.<sup>179</sup> Esto podría ser debido a que el uso de remifentanilo en perfusión continua



frente a fentanilo administrado en bolos intermitentes justificaría una mejor atenuación de la respuesta endocrina al estrés que podría estar relacionada con el desarrollo de delirio postoperatorio.

Todos nuestros pacientes recibieron una perfusión continua de remifentanilo durante la intervención quirúrgica salvo cuatro (dos de los cuales desarrollaron DPO y los otros dos que no lo hicieron) sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, todos los pacientes si que recibieron alguna dosis de fentanilo siendo la dosis media intraoperatoria significativamente mayor en el grupo que desarrolló posteriormente delirio postoperatorio.

Por otro lado, el uso intraoperatorio de opioides de vida media larga se ha asociado con un aumento del delirio postoperatorio recomendándose el uso de fármacos de esta familia que presenten una vida media de eliminación más breve en el caso de pacientes con varios factores de riesgo de delirio.<sup>94</sup> Nuestro estudio coincide con lo encontrado en la bibliografía, siendo más frecuente la administración de cloruro mórfico y sus dosis en pacientes que desarrollaron DPO.

Los pacientes que desarrollaron DPO en nuestro estudio fueron sometidos a intervenciones quirúrgicas de mayor complejidad según la escala BUPA, por ello, quizás el desarrollo de esta complicación neurológica no esté influenciado en exclusiva por la administración de opiáceos de vida media larga, sino que probablemente estos fármacos hayan sido administrados necesariamente al tratarse de cirugías mayores. Sin embargo en pacientes seleccionados debemos minimizar su uso o sustituirlo por opioides de vida media corta que han demostrado menor incidencia de delirio postoperatorio.<sup>87,96,180</sup>

### **7.3.3.2. SOBRE PROFUNDIDAD ANESTÉSICA Y MORTALIDAD**

Los estudios llevados a cabo sobre la profundidad anestésica previamente, han establecido una relación entre la misma y la mortalidad postoperatoria, pero debemos tener en cuenta que estos análisis han considerado la mortalidad como un resultado secundario.

En nuestro estudio la mortalidad fue del 5,80%, 4 pacientes fallecieron y todos ellos habían sufrido previamente un cuadro de delirio postoperatorio. Dos de los fallecidos pertenecían al grupo BIS no visible y otros dos al grupo BIS visible, sin que el fallecimiento en ninguno de estos casos se asociara de manera directa con la profundidad de la anestesia (hemorragia masiva en los 7 primeros días, fracaso multiorgánico y dos casos de recurrencia tumoral maligna).

El ensayo B-Aware ha mostrado una mortalidad mayor en pacientes sometidos a anestesia profunda, definida como BIS < 40, hasta 4,1 años después de la cirugía.<sup>181</sup> Los episodios de anestesia profunda también se asociaron con un mayor riesgo de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular durante el seguimiento. Estos resultados coinciden con los de nuestro estudio, que mostraron que los pacientes que presentaron complicaciones postoperatorias se encontraron un tiempo acumulado con BIS < 40 estadísticamente superior a aquellos que no las tuvieron ( $14,6 \pm 11,7$  minutos frente a  $26,6 \pm 15,9$  minutos).

En esta línea, el estudio ENGAGES<sup>142</sup>, que no logró relacionar la profundidad anestésica con el DPO, sí que mostró que en el grupo de pacientes cuya anestesia fue guiada por EEG se encontró una disminución de la mortalidad postoperatoria estadísticamente significativa. Este hallazgo es difícil de explicar, sobre todo dada la falta de correlación entre la morbilidad significativa y la terapia guiada por EEG. A pesar de no ser este un objetivo primario del estudio, podría ser objeto de estudio en futuros ensayos clínicos.

Inouye<sup>51</sup>, Sessler<sup>182</sup> y Mirklos<sup>183</sup> también encontraron una relación estadísticamente significativa entre los valores bajos del índice bispectral (BIS < 45) y un mayor riesgo de mortalidad, sugiriendo estos dos últimos una asociación conjunta con la hipotensión arterial y una menor necesidad de fármacos hipnóticos (asociación descrita como “triple low”).

Por el contrario el ensayo CODAT,<sup>13</sup> que si que relacionó la influencia de valores de BIS extremadamente bajos con el DPO, no encontró una asociación entre la profundidad anestésica y la mortalidad a los 3 meses de la intervención quirúrgica.

Por lo tanto, la bibliografía sugiere que la anestesia profunda (absoluta o relativa) puede contribuir a los resultados adversos postoperatorios. A pesar de ser la mortalidad un objetivo secundario de la mayoría de los estudios y a falta de la realización de ensayos clínicos

aleatorizados sobre del tema para poder establecer una relación causal directa, la recomendación actual es intentar evitar planos profundos anestésicos inintencionados por su posible disminución de la mortalidad postoperatoria.

### 7.3.3.3. SOBRE EL DELIRIO POSTOPERATORIO Y LA ESTANCIA HOSPITALARIA

Otro importante resultado de nuestro estudio es la duración de la estancia hospitalaria. El 41% de todos los pacientes precisaron cuidados postoperatorios en una unidad de críticos. Este elevado porcentaje puede estar motivado por las características de los pacientes de nuestro estudio que presentaron una edad media más elevada ( lo que conlleva pacientes con un mayor número de comorbilidades y por ende mayor puntuación en la escala ASA), haber sido seleccionadas cirugías de duración mínima superior a dos horas y con una complejidad mayor que otros estudios similares.<sup>13,14,142</sup>

La incidencia de DPO a las 72 horas fue estadísticamente mayor (58,0 %) en los pacientes que permanecieron en la Unidad de Reanimación (REA) o Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), que en los pacientes cuyo destino fue la Unidad de Recuperación Postanestésica (42,0 %). Este resultado es consistente con lo publicado hasta la fecha, pues durante el ingreso en UCI el riesgo de desarrollar DPO es de 7 veces más que en planta de hospitalización según un estudio de Janssen.<sup>148</sup>

Nuestro estudio también muestra como el DPO se relaciona con el uso de catéteres intravasculares, aumentando el riesgo de DPO cuando se utiliza un catéter de vía central o un catéter arterial. Estos resultados son consistentes con los previos, al ser más frecuente la necesidad de estas medidas invasivas en las unidades de críticos frente a las plantas de hospitalización.

Además en términos absolutos, los pacientes que desarrollaron delirio postoperatorio presentaron una estancia hospitalaria estadísticamente mayor que aquellos que no sufrieron esta entidad ( $14,99 \pm 8,46$  días frente a  $5,98 \pm 4,71$  días). Estos hallazgos coinciden con otros

publicados en la literatura.<sup>179,184,185</sup> Además este riesgo aumenta cuanto antes aparezca el cuadro de DPO, de hecho cuando este aparece en el día 1 después de la cirugía es un predictor independiente de aumento de estancia hospitalaria.<sup>146</sup>

Por otro lado, en términos absolutos los pacientes del grupo BIS no visible permanecieron ingresados más días que aquellos del grupo BIS visible ( $10,09 \pm 7,38$  días frente a  $8,04 \pm 7,68$  días), resultado coincidente con el del estudio CODA<sup>14</sup>.

Nuestra explicación a este aumento de la estancia hospitalaria puede ser que los pacientes con delirio postoperatorio tienen menos probabilidades de participar en una rehabilitación postoperatoria pulmonar y deambulación precoz postoperatorias, lo que genera un alto riesgo de desarrollar complicaciones postoperatorias como neumonía, trombosis venosa profunda y accidentes cerebrovasculares con déficits neurológicos.

## **8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. Primero, fue un estudio de un solo centro realizado en un centro de referencia terciario y nuestros hallazgos pueden estar relacionados con las características de nuestra población quirúrgica electiva y, por lo tanto, no necesariamente generalizables a otros centros.

Otra posible limitación de nuestro estudio podría encontrarse en la muestra seleccionada. Nuestra población de estudio se restringió a pacientes de edad avanzada sometidos a cirugía mayor; por lo tanto, los resultados no pueden generalizarse a pacientes sometidos a cirugía menor con una duración < 2 horas. Esto es particularmente importante para los pacientes más jóvenes que parecen tener menos riesgo de desarrollar DPO, y por lo tanto, la anestesia profunda puede ser menos crítica en comparación con los ancianos.

También existen limitaciones particulares con la monitorización BIS durante la anestesia clínica. El monitor BIS no proporciona un número perfecto que pueda interpretarse de forma aislada de su contexto clínico. Varios factores ambientales y fisiológicos pueden afectar el rendimiento del BIS. Los artefactos eléctricos de interferencia de red de 50Hz, electrocardiográficos, electromiográficos y de electrocauterio introducen señales de alta frecuencia y son la principal fuente de errores.<sup>186</sup>

En tercer lugar, el delirio puede ser difícil de diagnosticar, al no existir biomarcadores analíticos corroborativos. Aunque diseñamos el estudio de acuerdo con las pautas publicadas,<sup>187</sup> las puntuaciones de nuestras pruebas para el diagnóstico de DPO no se pueden comparar directamente con otros estudios, porque se usaron diferentes tests. Nosotros elegimos pruebas que son sensibles y validadas para la población local, como es la escala CAM y la valoración clínica.

Como hemos visto anteriormente la sensibilidad más alta para el diagnóstico del delirio postoperatorio se consigue con la aplicación de las escalas Nu-DESC (Nursing Delirium Screening Scale) y CAM (Confusion Assessment Method). Sin embargo, la sensibilidad de estos test es menor de la esperada cuando esta no es aplicada por personal sanitario debidamente entrenado y familiarizado con su uso, mostrando una amplia variabilidad entre los facultativos.

En nuestro estudio, los pacientes fueron valorados tras la intervención quirúrgica por el mismo observador en todas las ocasiones por lo que la variabilidad interobservador fue nula. Además, la incidencia de delirio postoperatorio hallada en nuestro estudio es similar a la encontrada en otros estudios revisados, por lo que creemos que nuestros métodos para su diagnóstico han sido correctamente aplicados.

No debemos olvidar tampoco que el delirio es un trastorno fluctuante y podríamos haber perdido el diagnóstico de algún paciente al realizar las evaluaciones de intervalo. Para abordar este problema, las evaluaciones CAM se complementaron con una revisión estructurada independiente de los registros médicos y de enfermería en busca de posible sintomatología de delirio.

## 9. CONCLUSIONES



1. Los pacientes cuya profundidad anestésica fue monitorizada con BIS presentaron una menor incidencia de delirio postoperatorio, siendo el subtipo hipoactivo el más frecuente.
2. La edad, una mayor clasificación del estado ASA, los antecedentes neuropsiquiátricos y de anestesia general y la toma de fármacos antiagregantes y/o anticoagulantes se identificaron como predictores de desarrollo de delirio postoperatorio a las 72 horas.
3. Los pacientes sometidos a cirugías de mayor complejidad según la escala BUPA, técnica no laparoscópica, carácter urgente y larga duración presentaron una mayor incidencia de DPO.
4. Existe relación entre el tiempo en minutos de BIS por debajo de 40 y el desarrollo de DPO, siendo mayor este entre los pacientes con delirio hiperactivo que de subtipo hipoactivo.
5. Los pacientes que desarrollaron DPO presentaron un peor control del dolor postoperatorio con puntuaciones más elevadas de la escala EVA, mayor necesidad de rescate analgésico en la URPA así como mayores dosis de opiáceos administrada.
6. El delirio postoperatorio aumentó las complicaciones postoperatorias, prolonga la estancia hospitalaria y en unidades de críticos, así como la mortalidad.

## 10. ANEXOS

## ANEXO 1: ABREVIATURAS

- ABVD: Actividades Básicas de la Vida Diaria
- ASA: American Society of Anesthesiologists
- BIS: Bispectral Index
- BUPA: British United Provident Association
- CAM: Concentración Alveolar Mínima.
- Escala CAM: Confussion Assessment Method
- CAM-ICU: Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit
- CEA: Comité de Ética Asistencial
- CEICA: Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón.
- CRD: Cuadernos de Recogida de Datos
- DPO: Delirio Postoperatorio
- DCPO: Deterioro cognitivo Postoperatorio
- DSM-5: Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (5ª edición)
- ECG: Electrocardiograma
- EEG: Electroencefalograma
- EMG: Electromiograma
- EVA: Escala Visual Analógica
- GLM: Modelo Lineal Generalizado
- HCE: Historia Clínica Electrónica
- HUMS: Hospital Universitario Miguel Servet
- IACS: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud
- ICDS-C: Intensive Care Delirium Screening Checklist
- IM: Vía intramuscular
- IV: Vía Intravenosa
- MMSE: Mini-Mental State Examination
- NICE: National Institute for Health and Care Excellence
- NIRS: Non-invasive Cerebral Oximetry by Nearinfrared Spectroscopy
- NVPO: Náuseas y Vómitos Postoperatorios
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- PAM: Presión Arterial Media
- PBM: Patient Blood Management
- PCA: Analgesia Controlada por el Paciente
- RASS: Richmond Agitation-Sedation Scale
- SNC: Sistema Nervioso Central
- SNS: Sistema Nacional de Salud
- UCI: Unidad Cuidados Intensivos
- URPA: Unidad de Recuperación Postanestésica
- VO: Vía oral

## ANEXO 2: CRONOGRAMA DE INVESTIGACIÓN

Mes natural	2019												2020										Asignación del trabajo del proyecto de investigación
	1	2,4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22			
Planificación del grupo y trabajo	X																						
Realización del protocolo	X	X	X																				
Reclutamiento de pacientes			X	X	X	X	X	X	X	X	X												
Toma de datos peroperatorios			X	X	X	X	X	X	X	X	X												
Obtención de resultados												X	X										
Analisis estadístico												X	X										
Discusión y conclusiones												X	X	X	X	X	X						
Revisión final																		X	X				

## ANEXO 3: CLASIFICACIÓN DE RIESGO ASA

La American Society of Anaesthesiologists (ASA) estableció una clasificación para describir el estado preoperatorio de los pacientes y su riesgo perioperatorio según la presencia y agudización de determinadas patologías. Aunque su finalidad inicial no era establecer grupos de riesgo como tal, posteriormente se comprobó una correlación positiva entre esta clasificación y la mortalidad relacionada con el acto anestésico. Si se trata de una urgencia se añade ‘U’ a la clase de riesgo, que corresponde a una ‘E’ en terminología inglesa.

**ASA I:** Paciente sin alteración orgánica, fisiológica, bioquímica o psiquiátrica. El proceso patológico por el que se realiza la intervención es localizado y no produce alteración sistémica.

**ASA II:** Paciente con enfermedad sistémica leve a moderada, producida por el proceso que se interviene o por otra patología. Por ejemplo: HTA bien controlada, asma bronquial, anemia, DM bien controlada, obesidad leve etc.,

**ASA III:** Paciente con alteración sistémica grave o enfermedad de cualquier etiología, aunque no sea posible definir un grado de discapacidad. Por ejemplo: paciente con ángor, 229 estado post-IAM, HTA mal controlada, obesidad mórbida, patología respiratoria sintomática (asma, EPOC) etc.

**ASA IV:** Paciente con alteraciones sistémicas graves que amenazan constantemente la vida del paciente, no siempre corregible con la intervención. Por ejemplo: paciente con ángor inestable, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad respiratoria incapacitante, fallo hepatorenal etc.

**ASA V:** Paciente moribundo, con pocas posibilidades de supervivencia, sometido a la intervención como único recurso para salvar su vida. **ASA VI:** Paciente donante de órganos para trasplante, en estado de muerte cerebral.

## ANEXO 4: CONSENTIMIENTO INFORMADO

### DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE

**Título de la investigación/tesis doctoral:** NEUROMONITORIZACIÓN DE LA PROFUNDIDAD ANESTÉSICA MEDIANTE BIS Y SU IMPLICACIÓN EN LA INCIDENCIA DEL DELIRIO POSTOPERATORIO

**Investigadora Principal:** BERTA PÉREZ OTAL

**Tfno:** 608364460

**Directores de Tesis doctoral:** JAVIER MARTINEZ UBIETO / ANA MARIA PASCUAL BELLOSTA

**Grupo Investigador:** GRUPO DGA B26\_17D EN ANESTESIA, REANIMACIÓN Y MEDICINA PERIOPERATORIA.

**Centro:** HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET DE ZARAGOZA

**Servicio:** ANESTESIOLOGIA, REANIMACIÓN Y TERAPEUTICA DEL DOLOR

#### 1. Introducción

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio que derivará en una tesis doctoral en el que se le invita a participar. Su participación es voluntaria, pero es importante para obtener el conocimiento que necesitamos. Este proyecto ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) de acuerdo a la legislación vigente, pero antes de tomar una decisión es necesario que:

- lea este documento entero
- entienda la información que contiene el documento
- haga todas las preguntas que considere necesarias
- tome una decisión meditada
- firme el consentimiento informado, si finalmente desea participar.

Si decide participar se le entregará una copia de esta hoja y del documento de consentimiento firmado. Por favor, consérvelo por si lo necesitara en un futuro. Nuestra intención es tan sólo que usted reciba la información correcta, veraz y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello, lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación y en cualquier momento del desarrollo del estudio. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

#### 2. Participación voluntaria

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico, ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento ni a la calidad de las atenciones recibidas. Concluirá de esta forma su seguimiento postoperatorio.

#### 3. Descripción general de estudio

Para la realización de una anestesia general, se utilizan muchos fármacos que permiten inducir al paciente en un estado similar al sueño durante la cirugía para que no sienta ningún dolor, ni posteriormente tenga ningún recuerdo de la intervención.

Existe la creencia generalizada de que los efectos de la anestesia general son temporales y que estos desaparecen totalmente en cuanto los fármacos usados son eliminados por nuestro organismo. Sin embargo

estudios realizados con animales han mostrado que las dosis de anestésicos que se usan de rutina pueden afectar al aprendizaje a largo plazo y tener consecuencias en nuestra capacidad de memoria. Sin embargo, los estudios en seres humanos no han demostrado evidencia por el momento.

A pesar de ser de gran utilidad, estos fármacos no están exentos de riesgos y, recientemente, han cobrado especial importancia las complicaciones neurológicas que a veces ocurren una vez finalizada la cirugía, y particularmente una conocida como delirio postoperatorio (DPO). Esta afección requiere una mayor necesidad de cuidados, un ingreso hospitalario más prolongado, una disminución de su calidad de vida y en algunos casos un aumento del riesgo de institucionalización y de muerte. El colectivo más susceptible de presentar este tipo de complicaciones son adultos mayores de 65 años y los niños en edad preescolar, por ello estos grupos de edades son sobre los que hay que prestar mayor atención.

El delirio postoperatorio es una enfermedad que provoca síntomas como la falta de atención, un pensamiento desorganizado y se desarrolla en horas o días. Es una complicación frecuente después de una intervención quirúrgica, y la pueden llegar a sufrir hasta el 70% de los pacientes según el tipo de procedimiento.

Por el momento no podemos establecer una técnica anestésica de prevención, se ha demostrado que el uso de la monitorización neurológica intraoperatoria utilizada para guiar la profundidad anestésica, reduce la dosis de los fármacos anestésicos administrado entre un 11 y un 27% sin embargo los estudios que han intentado relacionar la profundidad anestésica con las complicaciones neurológicas no han sido concluyentes, motivo por el cual se realiza este estudio.

En la actualidad existen unos monitores que se colocan durante la anestesia general en su frente para conocer la profundidad de la anestesia. Algunos autores creen que evitando la anestesia demasiado profunda según lo que indica el monitor se puede evitar el delirio postoperatorio, sin embargo los estudios realizados sobre el tema muestran resultados contradictorios motivo por el cual se ha decidido investigar realizando este estudio, dada la importancia de esta complicación.

Hasta el momento actual los estudios relativos al delirio postoperatorio han puesto en perspectiva el problema y lo han cuantificado, pero nunca se ha propuesto acciones para su eliminación y para la disminución de las complicaciones y mortalidad asociadas. A día de hoy el delirio postoperatorio continúa siendo un problema importante de Salud pública en España.

Por ello diseñamos este estudio, con la finalidad de evidenciar la incidencia de esta entidad en nuestro medio, hallar la posible relación existente con los procedimientos habituales y elaborar un protocolo de actuación que reduzca su incidencia para disminuir sus complicaciones asociadas y abordar de manera integral tal problema de salud como es el delirio postoperatorio.

El estudio no influye en la elección de la técnica anestésica utilizada ya que esta última será escogida por el anestesiólogo a cargo del quirófano y en el estudio simplemente se recogerán los datos de manera observacional. Asimismo se recogerán: características de los pacientes, el estado físico, la duración de la cirugía, la cantidad de fármacos utilizada, el tipo de anestesia y las complicaciones postoperatorias (inmediatas y tardías, esto es, nada más terminar la cirugía y al alta).

#### **4. Objetivo del estudio**

El presente estudio tiene el objetivo de estudiar la incidencia del delirio postoperatorio en nuestro medio tras la cirugía y valorar su asociación con otras variables y fármacos utilizados. Posteriormente, se desea conocer si la aparición de este evento está relacionada con la aparición de otro tipo de complicaciones que aparecen durante el ingreso hospitalario o en el mes siguiente a la intervención quirúrgica.

## **5. Beneficios y riesgos derivados de este estudio**

No hay ningún riesgo adicional a los que se le habrán explicado en la visita preanestésica respecto a la anestesia general. Por tanto Ud. se somete únicamente a los riesgos que acompañan habitualmente cualquier anestesia general. Tampoco aportará, necesariamente, beneficio adicional a los que se esperan del tratamiento en sí que usted va a recibir independientemente de su participación en el estudio.

Para diagnosticar un posible cuadro de delirio postoperatorio se le realizarán dos visitas, al día siguiente y a los tres días de la intervención quirúrgica a la que se va a someter por alguno de los anesestesiólogos investigadores y participantes en este estudio, para evaluar su estado y diagnosticar esta entidad en el caso de que la padezca.

Con su participación en este estudio, usted puede ayudar a mejorar el manejo de una de las complicaciones más frecuentes asociadas a la anestesia general. Además, según su condición clínica, la información obtenida podría ser aprovechada en su propia salud, ya que si padece delirio postoperatorio, éste puede ser detectado más tempranamente por alguno de los investigadores que le visite al estar más familiarizado con esta enfermedad y se podría administrar medicación para ayudarle a su recuperación de acuerdo a los protocolos asistenciales del centro.

## **6. Confidencialidad**

Toda la información recogida se tratará conforme a lo establecido en la legislación vigente en materia de protección de datos de carácter personal. En la base de datos del estudio no se incluirán datos personales: ni su nombre, ni ningún dato que le pueda identificar. Se registrará su número de historia clínica con el fin de revisarla el mes siguiente a la intervención para detectar la aparición de alguna posible complicación relacionada pero se le identificará por un código que sólo el equipo investigador podrá relacionar con su nombre.

De acuerdo a lo que establece la legislación de protección de datos, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos. Además puede limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio. Para ejercitar sus derechos, diríjase al investigador principal del estudio. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos, pero sí se utilizarán los que ya se hayan recogido. En caso de que desee que se destruyan tanto los datos debe solicitarlo expresamente y se atenderá a su solicitud.

Los datos codificados pueden ser transmitidos a terceros y a otros países pero en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito o para su uso en publicaciones científicas pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

El investigador adoptará las medidas pertinentes para garantizar la protección de su privacidad y no permitirá que sus datos se crucen con otras bases de datos que pudieran permitir su identificación o que se utilicen para fines ajenos a los objetivos de esta investigación.

Las conclusiones del estudio derivará en una tesis doctoral y se presentarán en congresos y publicaciones científicas pero se harán siempre con datos agrupados y nunca se divulgará nada que le pueda identificar.

## **7. Compensación económica y financiación:**



Al tratarse de un estudio de investigación orientado a generar conocimiento no es probable que obtenga ningún beneficio por su participación si bien usted contribuirá al avance científico y al beneficio social.

Este proyecto se financia con fondos procedentes de la DGA mediante la financiación de nuestro grupo investigador GRUPO DGA B26\_17D en Anestesia, Reanimación y Medicina Perioperatoria cuyo Investigador Principal es el Dr. Javier Martínez Ubieto. Su participación ,por tanto, no le supondrá ningún gasto ni ninguna remuneración.

### **8. Otra información relevante:**

Cualquier nueva información referente al estudio que se descubra durante su participación y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, le será comunicada por su médico lo antes posible. Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, no se añadirá ningún dato nuevo a la base de datos.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si los investigadores del mismo lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad o porque consideren que usted no está cumpliendo con los criterios establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo por el que se ha decidido su retirada del estudio.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto. Tanto durante como cuando acabe su participación recibirá el mejor tratamiento disponible y que su médico considere el más adecuado para su enfermedad.

### **9. Contacto en caso de dudas:**

En caso de que desee formular preguntas acerca del estudio podrá contactar con el médico encargado del estudio el Dra. Berta Pérez Otal en el número de teléfono: 608364460

## **DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**Título del PROYECTO / TESIS DOCTORAL : NEUROMONITORIZACIÓN DE LA PROFUNDIDAD ANESTÉSICA MEDIANTE BIS Y SU IMPLICACIÓN EN LA INCIDENCIA DEL DELIRIO POSTOPERATORIO**

Yo, .....(nombre y apellidos del participante)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el mismo.

He hablado con: .....(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1) cuando quiera
- 2) sin tener que dar explicaciones

3) sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi consentimiento para participar en este estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos clínicos por personal del grupo investigador conforme se estipula en la hoja de información que se me ha entregado, para los fines del estudio, y soy consciente de que este consentimiento es revocable.

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

**Firma del participante:**

**Fecha:**

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al paciente mencionado

**Firma del investigador:**

**Fecha:**

## ANEXO 5: APROBACIÓN CEICA



**Informe Dictamen Favorable  
Trabajos académicos**

C.P. - C.I. PI19/291

3 de julio de 2019

Dña. María González Hincos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

### CERTIFICA

**1º.** Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 03/07/2019, Acta Nº 13/2019 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

**Título: Neuromonitorización de la profundidad anestésica mediante BIS y su implicación en la incidencia del delirio postoperatorio.**

**Alumna: Berta Pérez Otal**

**Directores: Javier Martínez Ubieta y Ana Pascual Bellosta**

**Versión protocolo: VERSIÓN 2.0 FECHA: 03/07/19**

**Versión documento de información y consentimiento: VERSIÓN 1.0 junio 2019**

**2º.** Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, la adecuada obtención del consentimiento informado, el adecuado tratamiento de los datos en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

**3º.** Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza

GONZALEZ  
HINJOS MARIA -  
DNI 03857456B

Firmado digitalmente  
por GONZALEZ HINJOS  
MARIA - DNI 03857456B  
Fecha: 2019.07.04  
14:00:01 +02'00'

María González Hincos  
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

## ANEXO 6: CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

NÚMERO DE PACIENTE: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

### RECOGIDA DE DATOS PARA TFM: NEUROMONITORIZACIÓN DE LA PROFUNDIDAD ANESTÉSICA MEDIANTE BIS Y SU IMPLICACIÓN EN LA INCIDENCIA DEL DELIRIO POSTOPERATORIO

Nº HISTORIA: \_\_\_\_\_ EDAD: \_\_\_\_\_ SEXO: \_\_\_\_\_ KG: \_\_\_\_\_ ALTURA: \_\_\_\_\_ ASA: \_\_\_\_\_

COMORBIDADES:

- RESPIRATORIA: \_\_\_\_\_
- CARDIOLÓGICA: \_\_\_\_\_
- NEUROLÓGICA: \_\_\_\_\_
- RENAL/ENDOCRINA: \_\_\_\_\_
- Interv. quirúrgicas previas: \_\_\_\_\_

FÁRMACOS: \_\_\_\_\_

INTERVENCIÓN QX: \_\_\_\_\_ SERVICIO: \_\_\_\_\_

LAPAROSCÓPICA  ABIERTA  MINOR  MAJOR  MAJOR PLUS

VALORES ANALÍTICOS	Hb	Glucosa	Creatinina	Leucocitos	Transfusión sanguínea	
Antes IQ						
Día siguiente a la IQ						

GRUPO PERTENECIENTE:  BIS VISIBLE (A)  BIS NO VISIBLE (B)

ANESTESIA: GENERAL  LOCORREGIONAL + SEDACIÓN  \_\_\_\_\_

Premedicación:  NO  SI: \_\_\_\_\_ mg ¿Uso de BENZODIACEPINAS?  NO  SI: \_\_\_\_\_ mg

	Basal	Postinducción	30 min inicio	1 h	1h 30 m	2h	2h30m	3h	URPA-REA
FC									
TA									
SAT <sub>O</sub> <sub>2</sub>									
CAM									
BIS									

EPISODIOS BIS <40 (NÚMERO, DURACIÓN...): \_\_\_\_\_

#### INDUCCIÓN:

- NECESIDAD DE VASOPRESORES:  Efedrina  Fenilefrina  Noradrenalina

-VÍA CENTRAL  NO  SI CATETER ARTERIAL  NO  SI

-HIPNÓTICO:  Propofol: \_\_\_\_\_ (mg)  Etomidato: \_\_\_\_\_ (mg)

-ANALGESIA INTRAOPERATORIA: Remifentanilo  NO  SI: \_\_\_\_\_ (microgramos totales)

Fentanilo  NO  SI: \_\_\_\_\_ (microgramos totales)

NÚMERO DE PACIENTE: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

-RELAJANTE MUSCULAR:  NO  SI: Rocuronio: \_\_\_\_\_ (mg) Cisatracurio: \_\_\_\_\_ (mg)

- REVERSIÓN DE RELAJANTE MUSCULAR:  NO  SI \_\_\_\_\_ (mg)

**MANTENIMIENTO ANESTÉSICO:**  DESFLURANO  SEVOFLURANO  TIVA

**ANALGESIA**

-FÁRMACOS NO OPIÁCEOS:  Paracetamol  Enantyum  Nolotil  Otros: \_\_\_\_\_

-OPIÁCEOS:  NO  SI: \_\_\_\_\_ (mg)

- OTROS:  CATETER EPIDURAL  BLOQUEO LOCORREGIONAL

-NECESIDAD DE ANALGESIA DE RESCATE EN URPA:  NO  SI: \_\_\_\_\_ (mg)

- DOLOR POSTQX (EVA 0-10): Llegada URPA: \_\_\_\_\_ 24h: \_\_\_\_\_

**DURACIÓN TOTAL DE LA INTERVENCIÓN:** \_\_\_\_\_ (min)

**POSTOPERATORIO:**

-COMPLICACIONES PO:  NO  SI: \_\_\_\_\_

-DURACIÓN INGRESO HOSPITALARIO: \_\_\_\_\_ (días)

Días en REA/UCI: \_\_\_\_\_ Días en planta: \_\_\_\_\_

**DELIRIO POSTOPERATORIO:**

ESCALA CAM (Confusion Assessment Method)	1 DPO	3 DPO
<b>1. Inicio agudo y curso fluctuante:</b> ¿Existe evidencia de algún cambio agudo en el estado mental con respecto al basal del paciente? ¿La conducta anormal fluctúa durante el día, alternando periodos normales con estados de confusión de severidad variable?		
<b>2.Desatención:</b> ¿Presenta el paciente dificultades para fijar la atención?(Ej: se distrae fácilmente, siendo difícil mantener una conversación, las preguntas deben repetirse, persevera en una respuesta previa)		
<b>3.Pensamiento desorganizado:</b> ¿Presenta el paciente un discurso desorganizado e incoherente, con una conversación irrelevante, ideas poco claras o ilógicas, con cambios de tema de forma impredecible?		
<b>4.Alteración del nivel de conciencia:</b> ¿Qué nivel de conciencia (como capacidad de ser influido por el entorno) presenta el paciente?Alerta (normal), Vigilante (Hiperalerta, muy sensible a estímulos ambientales), Letárgico (inhibido, somnoliento), Estuporoso (es difícil de despertar)		
Para el diagnóstico de delirio son necesarios los dos primeros criterios y por lo menos uno de los dos últimos		

**1 MES TRAS INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA (revisión de historia electrónica):**

REINGRESO RELACIONADO CON IQ:  NO  SI: \_\_\_\_\_

FALLECIMIENTO:  NO  SI

## ANEXO 7: LISTADO DE TABLAS

**Tabla 1:** Escala Richmond Agitation Sedation Scale (RASS).

**Tabla 2:** Fisiopatología del delirio postoperatorio.

**Tabla 3:** Escala CAM (Confusion Assessment Method)

**Tabla 4:** Comparativa entre las características del delirio y el deterioro cognitivo postoperatorios.

**Tabla 5:** Factores de riesgo establecidos para el desarrollo de DCPO.

**Tabla 6:** Escala E-PRE-DELIRIC.

**Tabla 7:** Escala FRAIL

**Tabla 8:** Factores de riesgo preoperatorios para el desarrollo de delirio postoperatorio en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos.

**Tabla 9:** Factores de riesgo intraoperatorios para el desarrollo de delirio postoperatorio en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos.

**Tabla 10:** Modelos de riesgo validados para la predicción del delirio postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía cardíaca y no cardíaca.

**Tabla 11:** Medicación asociada con el desarrollo de delirio y deterioro cognitivo postoperatorios.

**Tabla 12:** Intervenciones para prevenir el delirium según las recomendaciones de la guía NICE.

**Tabla 13:** Tratamiento farmacológico del delirio.

**Tabla 14:** Significado de los valores reflejados en el monitor BIS.

**Tabla 15:** Criterios del DSM-5 para el diagnóstico de delirio.

**Tabla 16:** Porcentaje de pacientes intervenidos por servicio quirúrgico.

**Tabla 17:** Distribución de las comorbilidades de los pacientes.

**Tabla 18:** Toma de fármacos antiagregantes o anticoagulantes.

**Tabla 19:** Relación entre benignidad y urgencia de las intervenciones quirúrgicas.

**Tabla 20:** Relación entre carácter urgente de la intervención y abordaje quirúrgico.

**Tabla 21:** Magnitud de las intervenciones quirúrgicas realizadas según la escala BUPA.

**Tabla 22:** Factores de riesgo preoperatorios para el desarrollo de delirio postoperatorio a las 72 horas.

**Tabla 23:** Relación conjunta entre el desarrollo de delirio a las 24 horas y variables preoperatorias del paciente.

**Tabla 24:** Relación conjunta entre el delirio postoperatorio a las 72 horas y los antecedentes personales.

**Tabla 25:** Distribución en cuartiles del delirio postoperatorio a las 72 horas.

**Tabla 26:** Relación entre el delirio postoperatorio y la patología intervenida quirúrgicamente.

**Tabla 27:** Relación entre la especialidad quirúrgica y el desarrollo de delirio postoperatorio a las 72 horas.

**Tabla 28:** Relación entre la técnica quirúrgica con el desarrollo de delirio postoperatorio.

**Tabla 29:** Relación entre la complejidad de la intervención quirúrgica y el desarrollo de delirio postoperatorio.

**Tabla 30:** Relación entre el DPO y el carácter de urgencia de la intervención quirúrgica.

**Tabla 31:** Relación entre variables quirúrgicas y DPO.

**Tabla 32:** Relación entre monitorización BIS y delirio postoperatorio a las 24 y 72 horas.

**Tabla 33:** Distribución por cuartiles del tiempo en minutos de BIS por debajo de 40.

**Tabla 34:** Relación entre el delirio postoperatorio a las 72 horas y los minutos con BIS por debajo de 40.

**Tabla 35:** Relación conjunta entre variables preoperatorias y DPO 72 horas.

**Tabla 36:** Relación entre la necesidad de fármacos vasopresores y el desarrollo de delirio postoperatorio a las 72 horas.

**Tabla 37:** Tabla resumen sobre la relación existente entre catéteres intravasculares, premedicación y vasopresores y desarrollo de delirio postoperatorio a las 72 horas.

**Tabla 38:** Relación entre urgencia quirúrgica y necesidad de transfusión.

**Tabla 39:** Relación entre delirio postoperatorio y necesidad de transfusión de hemoderivados.

**Tabla 40:** Relación entre parámetros analíticos y el desarrollo de delirio postoperatorio.

**Tabla 41:** Relación entre variables hemodinámicas intraoperatorias y desarrollo de delirio postoperatorio a las 72 horas.

**Tabla 42:** Distribución en cuartiles de dosis de fentanilo intraoperatoria según DPO.

**Tabla 43:** Relación entre fármacos no opiáceos y desarrollo de DPO.

**Tabla 44:** Valores de la escala EVA y desarrollo de DPO.



**Tabla 45:** Relación entre duración de la estancia hospitalaria y localización de la misma y el desarrollo de DPO a las 72 horas.

**Tabla 46:** Seguimiento a los 30 días de los pacientes en relación al desarrollo de DPO durante la estancia hospitalaria.

## ANEXO 8: LISTADO DE FIGURAS

**Figura 1:** Factores más influyentes en el personal sanitario para la planificación anestésica preoperatoria.

**Figura 2:** Signos y subtipos del delirio postoperatorio.

**Figura 3:** Incidencia de delirio postoperatorio según la edad.

**Figura 4:** Curso postoperatorio del delirio y el deterioro cognitivo postoperatorio.

**Figura 5:** Colocación del monitor BIS.

**Figura 6:** Distribución de las intervenciones programadas y de carácter urgente.

**Figura 7:** Distribución de las cirugías por especialidad.

**Figura 8:** Distribución de los pacientes según clasificación ASA.

**Figura 9:** Distribución de la toma de fármacos antiagregantes y/o anticoagulantes.

**Figura 10:** Distribución de la magnitud de las intervenciones quirúrgicas según la escala BUPA.

**Figura 11:** Incidencia de delirio postoperatorio a las 24 y a las 72 horas.

**Figura 12:** Estadística descriptiva de tipos de delirio postoperatorio.

**Figura 13:** Relación entre duración quirúrgica y delirio postoperatorio en 24h.

**Figura 14:** Relación entre delirio postoperatorio y duración de la intervención quirúrgica.

**Figura 15:** Relación entre especialidades quirúrgicas y el desarrollo de DPO a las 72 horas.

**Figura 16:** Relación entre técnica quirúrgica y desarrollo de DPO 72 horas.

**Figura 17:** Relación entre delirio postoperatorio y complejidad quirúrgica según la escala BUPA.

**Figura 18:** Relación entre DPO a las 72 horas y el carácter emergente de la intervención quirúrgica.

**Figura 19:** Relación entre DPO a las 72 horas y distribución del tiempo en minutos con BIS por debajo de 40.

**Figura 20:** Relación entre DPO a las 72 horas y tiempo en minutos con BIS por debajo de 40.

**Figura 21:** Relación entre los tipos de DPO y los minutos de BIS por debajo de 40.

**Figura 22:** Relación entre premedicación con benzodiazepinas y DPO.

**Figura 23:** Relación entre la neuromonitorización anestésica y la dosis de fármaco hipnótico administrada en la inducción.

**Figura 24:** Relación entre la necesidad de fármacos vasopresores y el desarrollo de delirio postoperatorio.

**Figura 25:** Relación entre el desarrollo de delirio y la necesidad de catéter de vía central.

**Figura 26:** Relación entre delirio postoperatorio y utilización de catéter arterial invasivo.

**Figura 27:** Relación entre delirio postoperatorio y administración de cloruro mórfico.

**Figura 28:** Distribución de la administración de fármacos no opiáceos.

**Figura 29:** Distribución de la puntuación en la escala EVA con el desarrollo de DPO a las 72 horas.

**Figura 30:** Relación de la puntuación en la escala EVA en la primera hora del postoperatorio y los subtipos de DPO.

**Figura 31:** Relación entre DPO a las 72 horas y la puntuación en la escala EVA realizada en el primer día postoperatorio.

**Figura 32:** Relación entre desarrollo de DPO a las 72 horas y la incidencia de complicaciones en el postoperatorio.

**Figura 33:** Relación entre el destino postoperatorio del paciente y el desarrollo de DPO.

**Figura 34:** Distribución de la duración de la estancia hospitalaria ( días de ingreso) y el desarrollo de DPO a las 72 horas.

**Figura 35:** Resumen sobre la relación entre la neuromonitorización con BIS y el desarrollo de DPO a las 24 y a las 72 horas.

# 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Jildenstål PK, Rawal N, Hallén JL, Berggren L, Jakobsson JG. Perioperative management in order to minimise postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction: Results from a Swedish web-based survey. *Ann Med Surg (Lond)*. 2014;3(3):100-7.
2. Etzioni DA, Liu JH, Maggard MA, Ko CY. The aging population and its impact on the surgery workforce. *Ann Surg*. 2003; 238:170-7.
3. Popovic J. 1999 National Hospital Discharge Survey: Annual Summary with Detailed Diagnosis and Procedure Data. *Vital Health Stat 13*. 2001 Sep;(151): 1-206.
4. Chow WB, Rosenthal RA, Merkow RP, et al. Optimal preoperative assessment of the geriatric surgical patient: a best practices guideline from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program and the American Geriatrics Society. *J Am Coll Surg* 2012;215:453 – 466.
5. Milbrandt EB, Deppen S, Harrison PL, Shintani AK, Speroff T, Stiles RA, et al. Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med*. abril de 2004;32(4):955-62.
6. American Psychiatric Association., Kupfer, D. J., Regier, D. A., Arango López, C., Ayuso-Mateos, J. L., Vieta Pascual, E., & Bagney Lifante, A. (2014). *DSM-5: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (5a ed.)*
7. Hardin RE, Le Jemtel T, Zenilman ME. Experience with dedicated geriatric surgical consult services: meeting the need for surgery in the frail elderly. *Clin Interv Aging*. 2009;4:73-80.
8. Monk T, Saini V, Weldon B, Sigl J. Anesthetic Management and One-Year Mortality After Noncardiac Surgery. *Anesthesia & Analgesia*. enero de 2005;100(1):4-10
9. Evered L, Silbert B, Knopman DS, Scott DA, DeKosky ST, Rasmussen LS, et al. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery—2018. *British Journal of Anaesthesia*. 1 de noviembre de 2018;121(5):1005-12.
10. Culley DJ, Baxter M, Yukhananov R, Crosby G. The memory effects of general anesthesia persist for weeks in young and aged rats. *Anesth Analg*. abril de 2003;96(4):1004-1009.
11. Sprung J, Roberts RO, Knopman DS, et al. Mild cognitive impairment and exposure to general anesthesia for surgeries and procedures: a population-based case-control study. *Anesth Analg* 2017; 124: 1277–1290

12. Zhang C, Zhang Y, Shen Y, et al. Anesthesia/surgery induces cognitive impairment in female Alzheimer's disease transgenic mice. *J Alzheimers Dis* 2017; 57: 505–518
13. Radtke FM, Franck M, Lendner J, et al. Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth* 2013; 110(1): 98–105.
14. Chan MT, Cheng BC, Lee TM, et al. BIS guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *J Neurosurg Anesthesiol* 2013; 25: 33–42
15. Baranov D, Bickler PE, Crosby GJ, Culley DJ, Eckenhoff MF, Eckenhoff RG, et al. Consensus statement: First International Workshop on Anesthetics and Alzheimer's disease. *Anesth Analg.* 2009;108(5):1627-30.
16. Chandrakantan A, Glass PSA. Multimodal therapies for postoperative nausea and vomiting, and pain. *Br J Anaesth.* 2011;107 (1):27-40.
17. Mashour GA, Woodrum DT, Avidan MS. Review articles. Neurological complications of surgery and anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2015; 114 (2): 194–203.
18. Neufeld KJ, Leoutsakos JM, Oh E, et al. Long-term outcomes of older adults with and without delirium immediately after recovery from general anesthesia for surgery. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2015; 23:1067 – 1074.
19. Drews T, Franck M, Radtke FM, et al. Postoperative delirium is an independent risk factor for posttraumatic stress disorder in the elderly patient: a prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2015; 32: 147 – 151.
20. Krenk L, Rasmussen LS, Kehlet H. New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010;54(8):951-6.
21. Maldonado JR. Delirium in the acute care setting: characteristics, diagnosis and treatment. *Crit Care Clin.* 2008; 24:657–722.
22. Pearse RM, Moreno RP, Bauer P, et al. Mortality after surgery in Europe: a day cohort study. *Lancet.* 2012;380:1059 – 1065.
23. Guenther U, Riedel L, Radtke FM. Patients prone for postoperative delirium: preoperative assessment, perioperative prophylaxis, postoperative treatment. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016;29(3):384-90.
24. Leslie DL, Marcantonio ER, Zhang Y, Leo-Summers L, Inouye SK. One year health-care costs associated with delirium in the elderly population. *Archives of Internal Medicine.* 2008;168(1):27-32.

25. MacLulich AM, Beaglehole A, Hall RJ, Meagher DJ. Delirium and long-term cognitive impairment. *Int Rev Psychiatry*. 2009;21(1):30–42.
26. Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF, Kalisvaart KJ, Eikelenboom P, van Gool WA. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: A metaanalysis. *J Am Med Assoc*. 2010; 304:443–51.
27. Siddiqi N, Harrison JK, Clegg A, Teale EA, Young J, Taylor J, et al. Interventions for preventing delirium in hospitalised non-ICU patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:CD005563.
28. Tsai M-C, Chou S-Y, Tsai C-S, Hung T-H, Su J-A. Comparison of consecutive periods of 1-, 2-, and 3-year mortality of geriatric inpatients with delirium, dementia, and depression in a consultation-liaison service. *Int J Psychiatry Med*. 2013;45(1):45-57.
29. Trabold B, Metterlein T. Postoperative delirium: risk factors, prevention, and treatment. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014;28(5):1352-60.
30. Albrecht JS, Marcantonio ER, Roffey DM, et al. Stability of postoperative delirium psychomotor subtypes in individuals with hip fracture. *J Am Geriatr Soc*. 2015; 63: 970-976.
31. Yang FM, Marcantonio ER, Inouye SK, Kiely DK, Rudolph JL, Fearing MA, et al. Phenomenological subtypes of delirium in older persons: patterns, prevalence, and prognosis. *Psychosomatics* 2009;50(3):248-54.
32. Ouimet S, Riker R, Bergeron N, Cossette M, Kavanagh B, Skrobik Y. Subsyndromal delirium in the ICU: evidence for a disease spectrum. *Intensive Care Med*. 2007;33:1007–13.
33. Shim J, DePalma G, Sands LP, Leung JM. Prognostic significance of postoperative subsyndromal delirium. *Psychosomatics*. 2015;56:644–51.
34. Neufeld KJ, Yue J, Robinson TN, Inouye SK, Needham DM. Antipsychotic medication for prevention and treatment of delirium in hospitalized adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64:705–14.
35. Inouye SK, Ferrucci L. Elucidating the pathophysiology of delirium and the interrelationship of delirium and dementia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61: 1277–8.
36. Dong Y, Zhang G, Zhang B. The common inhalational anesthetic sevoflurane induces apoptosis and increases beta-amyloid protein levels. *Arch Neurol*. 2009;66(5):620-631



37. Xu X, Zhang Q, Tian X, Wang G. Sevoflurane anesthesia induces neither contextual fear memory impairment nor alterations in local population connectivity of mPFC LFPs networks in aged rats. *Fundam Clin Pharmacol.* 2016;30(4):338-346.
38. Nemeth E, Vig K, Racz K, Koritsanszky KB, Ronkay KI, Hamvas FP, et al. Influence of the postoperative inflammatory response on cognitive decline in elderly patients undergoing on-pump cardiac surgery: A controlled, prospective observational study. *BMC Anesthesiol.* 2017; 17: 1-10.
39. Brown C, Deiner S. Perioperative cognitive protection. *Br J Anaesth* 2016; 117:52-61.
40. Maldonado JR. Delirium pathophysiology: An updated hypothesis of the etiology of acute brain failure. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2018;33(11):1428-1457.
41. Bruce AJ, Ritchie CW, Blizzard R, Lai R, Raven P. The incidence of delirium associated with orthopedic surgery: a meta-analytic review. *Int Psychogeriatr.* 2007;19(2):197-214.
42. Palanca BJA, Wildes TS, Ju YS, Ching S, Avidan MS. Electroencephalography and delirium in the postoperative period. *Br J Anaesth.* 2017;119(2):294-307.
43. World Health Department (WHO) Department of Mental Health and Substance Abuse. *Dementia: a public health priority.* Geneva: WHO;2012.
44. Siddiqi N, Clegg A, Young J. Delirium in care homes. *Reviews in Clinical Gerontology* 2009;19:309-16.
45. Sikich N, Lerman J. Development and psychometric evaluation of the pediatric anesthesia emergence delirium scale. *Anesthesiology.* 2004;100(5):1138-45.
46. Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, Angles EM, Brenner LA, Moss M. Postoperative delirium in the elderly: risk factors and outcomes. *Ann Surg.* 2009;249(1):173-81.
47. Koebrugge B, Koek HL, van Wensen RJA, Dautzenberg PLJ, Bosscha K. Delirium after abdominal surgery at a surgical ward with a high standard of delirium care: incidence, risk factors and outcomes. *Dig Surg.* 2009;26(1):63-8.
48. Bucerius J, Gummert JF, Borger MA, Walther T, Doll N, Falk V, et al. Predictors of delirium after cardiac surgery delirium: effect of beating-heart (off-pump) surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127(1):57-64.
49. Bakker RC, Osse RJ, Tulen JHM, Kappetein AP, Bogers AJJC. Preoperative and operative predictors of delirium after cardiac surgery in elderly patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41(3):544-9.

50. Rudolph, J.L. and Marcantonio, E.R. Review articles: postoperative delirium: acute change with long-term implications. *Anesth Analg.* 2011; 112: 1202–1211.
51. Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet.* 2014;383(9920):911–922.
52. Khan BA, Zawahiri M, Campbell NL, Boustani MA. Biomarkers for Delirium-A Review. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2011;59(2):256-61.
53. Radtke FM, Franck M, Schneider M, Luetz A, Seeling M, Heinz A, et al. Comparison of three scores to screen for delirium in the recovery room. *Br J Anaesth.* 2008;101(3):338-43.
54. Neufeld KJ, Leoutsakos JS, Sieber FE, Joshi D, Wanamaker BL, Rios-Robles J, et al. Evaluation of two delirium screening tools for detecting post-operative delirium in the elderly. *Br J Anaesth.* 2013;111(4):612-8.
55. Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, Fong TG, Gross A, Inouye SK, et al. Cognitive trajectories after postoperative delirium. *N Engl J Med.* 2012;367(1):30-39.
56. Zaal IJ, Slooter AJ. Light levels of sedation and DSM-5 criteria for delirium. *Intensive Care Med.* 2014; 40:300-301.
57. Van der Kooi AW, Rots ML, Huiskamp G, et al. Delirium detection based on monitoring of blinks and eye movements. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2014; 22: 1575-1582
58. Gruber-Baldini AL, Zimmerman S, Morrison RS, et al. Cognitive impairment in hip fracture patients: timing of detection and longitudinal follow-up. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51:1227 – 1236.
59. Abildstrom H, Rasmussen LS, Rentowl P, Hanning CD, Rasmussen H, Kristensen PA, et al. Cognitive dysfunction 1-2 years after non-cardiac surgery in the elderly. ISPOCD group. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2000;44(10):1246-51.
60. Anderson-Hanley C, Arciero PJ, Brickman AM, Nimon JP, Okuma N, Westen SC, et al. Exergaming and older adult cognition: a cluster randomized clinical trial. *Am J Prev Med.* 2012;42(2):109-19.
61. Bedford PD. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet* 1955;269: 259–63.
62. Androsova G, Krause R, Winterer G, Schneider R. Biomarkers of postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Front Aging Neuroscience.* 2015; 7: 1-16.

63. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, et al. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med.* 2001;344: 395–402.
64. Rudolph JL, Schreiber KA, Culley DJ, McGlinchey RE, Crosby G, Levitsky S, et al. Measurement of post-operative cognitive dysfunction after cardiac surgery: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010;54(6): 663-77.
65. Krenk L, Rasmussen LS. Postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction in the elderly what are the differences?. *Minerva Anesthesiol.* 2011;77(7):742-749.
66. Silbert B, Evered L, Scott DA, et al. Preexisting cognitive impairment is associated with postoperative cognitive dysfunction after hip joint replacement surgery. *Anesthesiology.* 2015;122(6):1224-1234.
67. Esteve N, Valdivia J, Ferrer A, Mora C, Ribera H, Garrido P. Do anesthetic techniques influence postoperative outcomes? Part II. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2013;60(2):93-102.
68. Rundshagen I. Postoperative cognitive dysfunction. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(8):119-125.
69. Urits I, Orhurhu V, Jones M, Hoyt D, Seats A, Viswanath O. Current Perspectives on Postoperative Cognitive Dysfunction in the Ageing Population. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2019;47(6):439-47.
70. Wang W, Wang Y, Wu H, Lei L, Xu S, Shen X, et al. Postoperative Cognitive Dysfunction: Current Developments in Mechanism and Prevention. *Med Sci Monit.* 2014;20:1908-12.
71. Hussain M, Berger M, Eckenhoff RG, Seitz DP. General anesthetic and the risk of dementia in elderly patients: current insights. *Clin Interv Aging.* 2014;9:1619-28.
72. Yon JH, Daniel-Johnson J, Carter LB et al: Anesthesia induces neuronal cell death in the developing rat brain via the intrinsic and extrinsic apoptotic pathways. *Neuroscience,* 2005; 135: 815–27.
73. Robinson TN, Wallace JI, Wu DS, et al. Accumulated frailty characteristics predict postoperative discharge institutionalization in the geriatric patient. *J Am Coll Surg.* 2011;213:37 – 42.
74. Bettelli G. Preoperative evaluation in geriatric surgery: comorbidity, functional status and pharmacological history. *Minerva Anesthesiol* 2011;77:637 – 646.

75. Santos-Eggimann B, Cuenoud P, Spagnoli J, et al. Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64:675 – 681.
76. Dovjak P, Iglseider B, Mikosch P, et al. Treatment and prevention of postoperative complications in hip fracture patients: infections and delirium. *Wien Med Wochenschr*. 2013;163(19–20):448–454.
77. Ellis G, Gardner M, Tsiachristas A, Langhorne P, Burke O, Harwood RH, et al. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017[citado 14 de marzo de 2020];(9). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006211.pub3/full>
78. Dahmani S, Delivet H, Hilly J. Emergence delirium in children: an update. *Curr Opin Anaesthesiol* 2014;27:309 – 315.
79. Stanko D, Bergesio R, Davies K, et al. Postoperative pain, nausea and vomiting following adeno-tonsillectomy – a long-term follow-up. *Paediatr Anaesth*. 2013; 23: 690 – 696.
80. Fong TG, Davis D, Growdon ME, Albuquerque A, Inouye SK. The interface of delirium and dementia in older persons. *Lancet Neurology*. 2015; 14(8): 823-32.
81. Van Meenen LC, van Meenen DM, de Rooij SE, et al. Risk prediction models for postoperative delirium: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62: 2383-2390.
82. Koster S, Oosterveld FGJ, Hensens AG, Wijma A, van der Palen J. Delirium after cardiac surgery and predictive validity of a risk checklist. *Ann Thorac Surg*. 2008;86(6):1883-7.
83. Hempenius L, Slaets JP, van Asselt DZ, et al. Interventions to prevent postoperative delirium in elderly cancer patients should be targeted at those undergoing nonsuperficial surgery with special attention to the cognitive impaired patients. *Eur J Surg Oncol*. 2015; 41: 28-33.
84. Tantardini V, Roca F, Bahri O, Compere V, Dujardin F, Chassagne P. Intraoperative hypotension and delirium in patients with hip fracture. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2020;18(1):25-33.
85. Mariscalco G, Cottini M, Zanobini , et al: Preoperative statin therapy is not associated with a decrease in the incidence of delirium after cardiac operations. *Ann Thorac Surg*. 2012. 93: 1439-1447.

86. Rudolph JL, Jones RN, Levkoff SE, et al. Derivation and validation of a preoperative prediction rule for delirium after cardiac surgery. *Circulation*. 2009;119: 229–36.
87. Marcantonio ER, Goldman L, Mangione CM, et al. A clinical prediction rule for delirium after elective noncardiac surgery. *JAMA*. 1994;271: 134–9.
88. Brummel NE, Girard TD. Preventing delirium in the intensive care unit. *Crit Care Clin*. 2013;29(1): 51-65.
89. Nadelson MR, Sanders RD, Avidan MS. Perioperative cognitive trajectory in adults. *Br J Anaesth*. 2014; 112: 440-451.
90. Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM, Kristensen D, Siersma VD, Vila P, et al. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003;47(3):260-6.
91. Lin T-W, Shih Y-H, Chen S-J, Lien C-H, Chang C-Y, Huang T-Y, et al. Running exercise delays neurodegeneration in amygdala and hippocampus of Alzheimer's disease (APP/PS1) transgenic mice. *Neurobiol Learn Mem*. 2015;118:189-97.
92. Schoen J, Husemann L, Tiemeyer C, et al. Cognitive function after sevoflurane vs propofol based anaesthesia for on pump cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth*. 2011;106: 840–50.
93. Morrison RS, Magaziner J, Gilbert M, Koval KJ, McLaughlin MA, Orosz G, et al. Relationship between pain and opioid analgesics on the development of delirium following hip fracture. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003; 58(1):76-81.
94. Burkhart CS, Dell-Kuster S, Gamberini M, Moeckli A, Grapow M, Filipovic M, et al. Modifiable and nonmodifiable risk factors for postoperative delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010;24(4):555-559.
95. Rosenberg, J. Hypoxaemia in the general surgical ward: a potential risk factor?. *Eur J Surg*. 1994; 160: 657–661.
96. Marcantonio ER, Goldman L, Orav EJ, Cook EF, Lee TH. The association of intraoperative factors with the development of postoperative delirium. *Am J Med*. 1998; 105(5): 380-4.
97. Ssajima Y, Sasajima T, Azuma N, et al: Factors related to postoperative delirium in patients with lower limb ischaemia: A prospective cohort study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2012;44: 411-415.

98. American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older Adults. American Geriatrics Society abstracted clinical practice guideline for postoperative delirium in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015; 63 (1): 142–150.
99. Marcantonio ER, Flacker JM, Wright RJ, Resnick NM. Reducing delirium after hip fracture: a randomized trial. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49: 516–22.
100. Moyce Z, Rodseth RN, Biccard BM. The efficacy of peri-operative interventions to decrease postoperative delirium in non-cardiac surgery: a systematic review and metaanalysis. *Anaesthesia.* 2014;69: 259–69.
101. Hulzebos EH, Smit Y, Helders PP, van Meeteren NL. Preoperative physical therapy for elective cardiac surgery patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 11.
102. Stammers AN, Kehler DS, Afilalo J, et al. Protocol for the PREHAB study—Preoperative Rehabilitation for reduction of Hospitalization after coronary bypass and valvular surgery: a randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2015; 5.
103. Inouye SK, Bogardus ST, Charpentier PA, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR, et al. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med.* 1999;340(9): 669-76.
104. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Delirium: diagnosis, prevention and management. NICE Clinical Guideline 103, 2010. Disponible en: [www.nice.org.uk/nicemedia/live/13060/49909/49909.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13060/49909/49909.pdf) (accessed 16 January 2020)
105. Prakanrattana U, Prapaitrakool S. Efficacy of risperidone for prevention of postoperative delirium in cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care.* 2007; 35(5): 714-9.
106. Al-Aama T, Brymer C, Gutmanis I, Woolmore-Goodwin SM, Esbaugh J, Dasgupta M. Melatonin decreases delirium in elderly patients: a randomized, placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2011; 26(7): 687-94.
107. Hudetz JA, Patterson KM, Iqbal Z, Gandhi SD, Byrne AJ, Hudetz AG, et al. Ketamine attenuates delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009; 23(5): 651-7.
108. Anger KE. Dexmedetomidine: a review of its use for the management of pain, agitation, and delirium in the intensive care unit. *Curr Pharm Des.* 2013; 19(22): 4003-13.
109. Reade MC, Eastwood GM, Bellomo R, et al. Effect of dexmedetomidine added to standard care on ventilator-free time in patients with agitated delirium: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016; 315: 1460-8.

110. Ogawa M, Izawa KP, Satomi-Kobayashi S, et al. Preoperative exercise capacity is associated with the prevalence of postoperative delirium in elective cardiac surgery. *Aging Clin Exp Res.* 2018; 30(1): 27–34.
111. Carli F, Ferreira V. Prehabilitation: a new area of integration between geriatricians, anesthesiologists, and exercise therapists. *Aging Clin Exp Res.* 2018; 30(3): 241–244.
112. Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med.* 2006;354(11):1157-65.
113. Burry L, Mehta S, Perreault MM, et al. Antipsychotics for treatment of delirium in hospitalised non-ICU patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;6.
114. Agar MR, Lawlor PG, Quinn S, Draper B, Caplan GA, Rowett D y cols. Efficacy of Oral Risperidone, Haloperidol, or Placebo for Symptoms of Delirium Among Patients in Palliative Care: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine,* 2017;177(1):34-42.
115. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA,* 2005; 294(15): 1934-43.
116. Kishi Y, Kato M, Okuyama T, Thurber S. Treatment of delirium with risperidone in cancer patients. *Psychiatry and Clinical Neurosciences.* 2012;66(5): 411-7.
117. Boettger S, Breitbart W. An open trial of aripiprazole for the treatment of delirium in hospitalized cancer patients. *Palliative & Supportive Care.* 2011; 9(4):351-7.
118. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard TD, Miller RR, y cols. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA.* 2007; 298(22): 2644-53.
119. Subramaniam B, Shankar P, Shaefi S, Mueller A, O’Gara B, Banner-Goodspeed V, et al. effect of intravenous acetaminophen vs placebo combined with propofol or dexmedetomidine on postoperative delirium among older patients following cardiac surgery: The DEXACET Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321(7):686-96.
120. Davies EA, O’Mahony MS. Adverse drug reactions in special populations - the elderly. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(4):796-807.
121. Mercadante S. Intravenous patient-controlled analgesia and management of pain in post-surgical elderly with cancer. *Surg Oncol.* 2010;19(3):173-7.



122. Zhang H, Lu Y, Liu M, Zou Z, Wang L, Xu F-Y, et al. Strategies for prevention of postoperative delirium: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care*. 2013;17(2):47.
123. Kent CD, Domino KB. Depth of anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009; 22(6): 782-7.
124. Liu SS. Effects of Bispectral Index monitoring on ambulatory anesthesia: a meta-analysis of randomized controlled trials and a cost analysis. *Anesthesiology*. 2004;101(2): 311-5.
125. Siepe M, Pfeiffer T, Gieringer A, et al. Increased systemic perfusion pressure during cardiopulmonary bypass is associated with less early postoperative cognitive dysfunction and delirium. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011; 40: 200–7.
126. Gold JP, Charlson ME, Williams-Russo P, et al. Improvement of outcomes after coronary artery bypass. A randomized trial comparing intraoperative high versus low mean arterial pressure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;110: 1302.
127. de Tournay-Jette E, Dupuis G, Bherer L, Deschamps A, Cartier R, Denault A. The relationship between cerebral oxygen saturation changes and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011;25: 95–104.
128. Schoen J, Meyerrose J, Paarmann H, Heringlake M, Hueppe M, Berger KU. Preoperative regional cerebral oxygen saturation is a predictor of postoperative delirium in on-pump cardiac surgery patients: a prospective observational trial. *Crit Care*. 2011; 15: R218.
129. Fritz BA, Kalarickal PL, Maybrier HR, Muench MR, Dearth D, Chen Y, et al. Intraoperative electroencephalogram suppression predicts postoperative delirium. *Anesth Analg*. 2016; 122(1): 234-42.
130. Operating manual. Bis Vista Monitoring System. Aspect Medical Systems, Inc. Norwood U.S.A. 2008. Disponible en: <http://www.covidien.com/imageServer.aspx/doc225593.00.pdf?contentID=24263&contenttype=application/pdf>.
131. Edelstein DM, Aharonoff GB, Karp A, et al. Effect of postoperative delirium on outcome after hip fracture. *Clin Orthop Relat Res*. 2004; 422: 195–200.



132. Van Tuil T, Dhaif AA, Te Riele WW, van Ramshorst B, van Santvoort HC. Systematic review and meta-analysis of liver resection for colorectal metastases in elderly patients. *Dig Surg*. 2019;36:111–23.
133. Manku K, Leung JM. Prognostic significance of postoperative in-hospital complications in elderly patients. II. Long-term quality of life. *Anesth Analg*. 2003; 96: 590-4.
134. Edelstein DM, Aharonoff GB, Karp A, et al. Effect of postoperative delirium on outcome after hip fracture. *Clin Orthop Relat Res*. 2004; 422: 195–200.
135. Declaración de Helsinki para las investigaciones médicas establecidos en el Convenio del Consejo Europeo relativo a los derechos humanos y la biomedicina . Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=CE-D-2015-737>.
136. Evered LA, Silbert BS, Scott DA, Maruff P, Ames D. Prevalence of dementia 7.5 years after coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiology*. 2016;125:62-71.
137. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, et al. Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch Neurol*. 2009; 66: 1447-55.
138. Sieber FE, Zakriya KJ, Gottschalk A, Blute M-R, Lee HB, Rosenberg PB, et al. Sedation depth during spinal anesthesia and the development of postoperative delirium in elderly patients undergoing hip fracture repair. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(1): 18-26.
139. Van Eijk MM, van den Boogaard M, van Marum RJ. Routine use of the confusión assessment method for the intensive care unit: A multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184(3): 340–344.
140. Numan T, van den Boogaard M, Kamper AM. Recognition of Delirium in postoperative elderly patients: a multicenter study. *J Am Geriatr Soc*. 2017; 65(9): 1932-1938.
141. Poeran J, Cozowicz C, Zubizarreta N, Weinstein SM, Deiner SG, Leipzig RM, et al. Modifiable factors associated with postoperative delirium after hip fracture repair: An age-stratified retrospective cohort study. *Eur J Anaesthesiol*. 2020;37(8):649-658.
142. Wildes TS, Mickle AM, Ben Abdallah A, Maybrier HR, Oberhaus J, Budelier TP, et al. Effect of electroencephalography-guided anesthetic administration on postoperative delirium among older adults undergoing major surgery: The ENGAGES Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(5):473-83.

143. Refaie WB, Parsons HM, Henderson WG, et al. Major cancer surgery in the elderly: results from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program. *Ann Surg.* 2010; 251: 311–8.
144. Fields A, Huang J, Schroeder D, Sprung J, Weingarten T. Agitation in adults in the post-anaesthesia care unit after general anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2018; 121(5):1052-8.
145. Feinkohl I, Winterer G, Pischon T. Obesity and postoperative cognitive dysfunction: a systematic review and metaanalysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016; 32(6): 643-51.
146. Radtke FM, Franck M, MacGuill M, et al. Duration of fluid fasting and choice of analgesic are modifiable factors for early postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol.* 2010; 27: 411 – 416.
147. Koebrugge, R.J. van Wensen, K. Bosscha, P.L. Dautzenberg, O.H. Koning. Delirium after emergency/elective open and endovascular aortoiliac surgery at a surgical ward with a high-standard delirium care protocol. *Vascular.* 2010;18:279-287.
148. Janssen TL, Steyerberg EW, Faes MC, Wijsman JH, Gobardhan PD, Ho GH, et al. Risk factors for postoperative delirium after elective major abdominal surgery in elderly patients: A cohort study. *Int J Surg.* 2019; 71: 29-35.
149. Bilotta F, Lauretta MP, Borozdina A, Mizikov VM, Rosa G. Postoperative delirium: risk factors, diagnosis and perioperative care. *Minerva Anesthesiol.* 2013; 79(9): 1066-76.
150. Raats JW, van Eijnden WA, Crolla RM, Steyerberg EW, van derLaan L. Risk factors and outcomes for postoperative delirium after major surgery in elderly patients. *PLoS One.* 2015; 10 (8).
151. Mirrakhimov AE, Brewbaker CL, Krystal AD, Kwatra MM. Obstructive sleep apnea and delirium: exploring possible mechanisms. *Sleep Breath.* 2014; 18(1): 19–29.
152. De Carolis A, Giubilei F, Caselli G, Casolli B, Cavallari M, Vanacore N et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with altered neuropsychological performance in young adults. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra.* 2011; 402-8.
153. Flink BJ, Rivelli SK, Cox EA, White WD, Falcone G, Vail T et al. Obstructive sleep apnea and incidence of postoperative delirium after elective knee replacement in the non-demented elderly. *Anesthesiology.* 2012;116:788-96.
154. Nadler JW, Evans JL, Fang E, et al. A randomised trial of perioperative positive airway pressure for postoperative delirium in patients at risk for obstructive sleep

- apnoea after regional anaesthesia with sedation or general anaesthesia for joint arthroplasty. *Anaesthesia*. 2017; 72(6): 729–736.
155. Hohman TJ, Beason-Held LL, Resnick SM. Cognitive complaints, depressive symptoms, and cognitive impairment: are they related? *J Am Geriatr Soc*. 2011; 59: 1908-12.
156. Schneider F, Bohner H, Habel U, Salloum JB, Stierstorfer A, Hummel TC, et al., Risk factors for postoperative delirium in vascular surgery. *Gen. Hosp.Psychiatry*. 2002; 24: 28-34.
157. Tow A, Holtzer R, Wang C, et al. Cognitive reserve and post-operative delirium in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2016; 64: 1341–6.
158. Al-Refaie WB, Parsons HM, Markin A, Abrams J, Habermann EB. Blood transfusion and cancer surgery outcomes: a continued reason for concern. *Surgery*. 2012; 152: 344–354.
159. Dunne JR, Malone D, Tracy JK, Gannon C, Napolitano LM. Perioperative anemia: an independent risk factor for infection, mortality, and resource utilization in surgery. *J Surg Res*. 2002; 102: 237–244.
160. Wu WC, Schiffner TL, Henderson WG, et al. Preoperative hematocrit levels and postoperative outcomes in older patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA*. 2007; 297: 2481–2488.
161. Janssen T, Alberts A, Hooft L, Mattace-Raso F, Mosk C, van der Laan L. Prevention of postoperative delirium in elderly patients planned for elective surgery: systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging*. 2019;14:1095-117.
162. Van Eijnsden WA, Raats JW, Mulder PG, Van der Laan L. New aspects of delirium in elderly patients with critical limb ischemia. *Clin. Inter.. Aging*. 2015; 10: 1537-1546.
163. Fan YX, Liu FF, Jia M, et al. Comparison of restrictive and liberal transfusion strategy on postoperative delirium in aged patients following total hip replacement: a preliminary study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2014; 59(1):181–185.
164. Do T-D, Lemogne C, Journois D, et al. Low social support is associated with an increased risk of postoperative delirium. *J Clin Anesth*. 2012; 24: 126 – 132.
165. Ansaloni L, Catena F, Chattat R, et al. Risk factors and incidence of postoperative delirium in elderly patients after elective and emergency surgery. *Br J Surg* 2010; 97: 273 – 280.

166. Whitlock E, Torres B, Lin N, Helsten D, et al. Postoperative delirium in a substudy of cardiothoracic surgical patients in the BAG-RECALL clinical trial. *Anesth Analg.* 2014; 118 (4): 809-817.
167. Lim BG, Lee IO. Anesthetic management of geriatric patients. *Korean J Anesthesiol.* 2020;73(1):8-29.
168. Ravi B, Pincus D, Choi S, Jenkinson R, Wasserstein DN, Redelmeier DA. Association of duration of surgery with postoperative delirium among patients receiving hip fracture repair. *JAMA Netw Open.* 2019;2(2).
169. Clegg A, Young JB. Which medications to avoid in people at risk of delirium: a systematic review. *Age Ageing.* 2011;40: 23–9.
170. Nishikawa K, Nakayama M, Omote K, Namiki A. Recovery characteristics and postoperative delirium after long-duration laparoscope-assisted surgery in elderly patients: propofol-based vs. sevoflurane-based anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004; 48(2): 162–168.
171. Rudolph JL, Marcantonio ER, Culley DJ, et al. Delirium is associated with early postoperative cognitive dysfunction. *Anaesthesia.* 2008;63: 941–947.
172. Chan MTV, Gin T. Delirium and cognitive decline after surgery: a randomised controlled trial of anaesthetic management to improve postoperative mental health outcome. *Hong Kong Med J.* 2014;20(7):28-9.
173. Punjasawadwong Y, Chau-In W, Laopaiboon M, Punjasawadwong S, Pin-On P. Processed electroencephalogram and evoked potential techniques for amelioration of postoperative Delirium and cognitive dysfunction following non-cardiac and non neurosurgical procedures in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5:CD011283.
174. Green D, Ballard C, Kunst G. Depth of anaesthesia optimisation and postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth.* 2015; 114(2): 343-4.
175. Farag E, Chelune GJ, Schubert A, Mascha EJ. Is depth of anesthesia, as assessed by the bispectral index, related to postoperative cognitive dysfunction and recovery? *Anesth Analg.* 2006; 103: 633–40.
176. Smith D., Andrzejowski J., Smith A. Certainty and uncertainty: NICE guidance on ‘depth of anaesthesia’ monitoring. *Anaesthesia.* 2013;68:1000–1005.
177. Aldecoa C., Bettelli G., Bilotta F. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol.* 2017;34:192–214.

178. Avidan M.S., Ioannidis J.P.A., Mashour G.A. Independent discussion sections for improving inferential reproducibility in published research. *Br J Anaesth.* 2019;122(4):413–420.
179. Radtke F, Franck M, Lorenz M, Luetz A, Heymann A, Wernecke K-D, et al. Remifentanyl reduces the incidence of post-operative delirium. *J Int Med Res.* 2010; 38(4): 1225-32.
180. Herrick IA, Ganapathy S, Komar W, et al. Postoperative cognitive impairment in the elderly: choice of patient-controlled analgesia opioid. *Anaesthesia.* 1996;51:356–60.
181. Leslie K, Myles PS, Forbes A, et al. The effect of bispectral index monitoring on long-term survival in the B-aware trial. *Anesth Analg.* 2010; 110: 816–822.
182. Sessler DI, Sigl JC, Kelley SD, et al. Hospital stay and mortality are increased in patients having a “triple low” of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anesthesia. *Anesthesiology.* 2012; 116: 1195–1203.
183. Miklos D, Kertai M.D, White W., Gan T. Cumulative duration of “triple low” state of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anesthesia is not associated with increased mortality. *Anesthesiology.* 2014; 121: 18-28.
184. Böhner H, Friedrichs R, Habel U, et al: Delirium increases morbidity and length of stay after vascular surgery operations. Results of a prospective study. *Chirurg* 2003; 74: 931– 936.
185. Cavaliere F, D’Ambrosio F, Volpe C, et al: Postoperative delirium. *Curr Drug Targets.* 2005; 6: 807– 814.
186. Lobo FA, Schraag S. Limitations of anaesthesia depth monitoring. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2011; 24: 657–664.
187. Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, et al. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001; 45: 275–289.

