

Trabajo Fin de Grado

Delirium Postoperatorio tras Anestesia General Postoperative Delirium after General Anaesthesia

Autor/es

Luis Cortés Inglés

Director/es

Ana María Pascual Bellosta
Codirector/es

Javier Martínez Ubieto

Facultad de Medicina
Curso 2023/2024





ÍNDICE

1. RESUMEN	3
1.1. ABSTRACT	3
2. INTRODUCCIÓN	4
2.1. DEFINICIÓN DE DELIRIUM	4
2.2. EPIDEMIOLOGÍA	5
2.3. FISIOPATOLOGÍA DELIRIUM	6
2.4. FACTORES DE RIESGO	8
<i>FACTORES PREDISPONENTES</i>	<i>8</i>
<i>FACTORES PRECIPITANTES</i>	<i>9</i>
2.5. IMPACTO	10
<i>GASTOS SANITARIOS</i>	<i>11</i>
<i>DEMENCIA</i>	<i>11</i>
<i>MORTALIDAD</i>	<i>11</i>
<i>CALIDAD DE VIDA</i>	<i>12</i>
2.6. DIAGNÓSTICOS Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	12
2.7. PREVENCIÓN	15
<i>MEDIDAS PREOPERATORIAS</i>	<i>15</i>
<i>MEDIDAS INTRAOPERATORIAS</i>	<i>16</i>
<i>MEDIDAS POSTOPERATORIAS</i>	<i>18</i>
2.8. MANEJO TERAPÉUTICO	20
2.9. DELIRIUM Y ANESTESIA GENERAL	20
3. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	22
4. MATERIAL Y MÉTODOS	22
5. REVISIÓN SISTEMÁTICA	24
5.1. ESTUDIOS OBSERVACIONALES	24
5.2. ENSAYOS CLÍNICOS	25
5.3. METAANÁLISIS	28
6. RESULTADOS: METAANÁLISIS	30
7. DISCUSIÓN	33
8. CONCLUSIONES	36
9. BIBLIOGRAFÍA	37

1. RESUMEN

El delirium también conocido como Síndrome Confusional agudo, es una complicación postoperatoria frecuente caracterizada por un fallo agudo fluctuante de las funciones cognitivas y de la capacidad de atención. Se trata de una entidad heterogénea, de difícil diagnóstico y potencialmente grave ya que se ha asociado con un incremento de la morbilidad, una prolongación de la estancia hospitalaria, así como un mayor riesgo de sufrir deterioro cognitivo y pérdida de autonomía e incremento de los gastos sanitarios. Actualmente, las estrategias de prevención diseñadas desde un enfoque multimodal conforman el método más eficaz en la disminución del delirium postoperatorio.

En los últimos años, muchos metaanálisis y ensayos clínicos han estudiado la implicación de la neuromonitorización anestésica mediante dispositivos BIS con el desarrollo de esta complicación. Se ha planteado la hipótesis de que la administración de la anestesia guiada mediante BIS, manteniendo un nivel de hipnosis óptimo, puede disminuir el riesgo de desarrollar esta complicación.

El objetivo principal de esta revisión es analizar la evidencia científica disponible acerca del efecto de la monitorización de la profundidad anestésica mediante monitor BIS en la incidencia de delirium postoperatorio y realizar un metaanálisis de ensayos clínicos con el objetivo de obtener conclusiones firmes basada en la evidencia.

1.1. ABSTRACT

Delirium, also known as Acute Confusional Syndrome, is a common postoperative complication characterized by an acute and fluctuating impairment of cognitive functions and attention capacity. It is a difficult to diagnose and heterogeneous entity that can be potentially serious. It has been associated with an increased morbidity and mortality, prolonged hospital stays, a higher risk of cognitive decline and loss of autonomy, and increased healthcare costs. Currently, prevention strategies designed from a multimodal stand-point constitute the most effective approach for reducing postoperative delirium.

In the recent years, many meta-analyses and clinical trials have studied the relation between anesthetic neuromonitoring through BIS devices and the development of this complication. It has been hypothesised that anesthesia administration guided by BIS to maintain an optimal level of hypnosis, can reduce the risk of developing this complication.

The main objective of this review is to analyze the available scientific evidence regarding the effect of monitoring anesthetic depth using BIS monitoring on the incidence of postoperative delirium. A meta-analysis of clinical trials will be conducted with the aim of procuring best evidence-based conclusions

2. INTRODUCCIÓN

El delirium es un síndrome clínico enigmático caracterizado por un fallo agudo y típicamente reversible de las funciones cognitivas y de atención básicas de nuestro cerebro. Se caracteriza por un curso fluctuante y por estar asociado con alteraciones en el nivel de conciencia, siendo una de las complicaciones más frecuentes en el periodo postoperatorio. Este síndrome afecta especialmente a la población anciana, ya que se trata del grupo más vulnerable en lo que respecta con esta entidad, especialmente aquellos que padecen un deterioro cognitivo preexistente, pero también, aquellos que presentan otras comorbilidades o la polifarmacia. (1,2)

El delirium postoperatorio surge cuando, sobre un paciente vulnerable puesto que tiene algún factor predisponente, aparece un factor precipitante como lo es la agresión quirúrgica. (3)

Este síndrome no solo supone un evento estresante que dificulta la recuperación postoperatoria, sino que también se asocia con un aumento de la mortalidad, pérdida de la autonomía funcional, incremento del deterioro cognitivo, de la estancia hospitalaria, y un aumento de los costes anuales de atención médica. Además, el aumento de la actividad quirúrgica en pacientes vulnerables está suponiendo que el delirium sea un problema con incidencia creciente. Un estudio publicado en 2023 estima que la incidencia general del delirium postoperatorio es aproximadamente del 23%, pudiendo ser de hasta el 50% en cirugías de alto riesgo. (4)

Sin embargo, antes de su debut, el delirium se considera prevenible en el 30-40 % de los casos, lo cual hace hincapié en la importancia de la prevención primaria, siendo fundamental el control de los factores de riesgo. (3,4)

2.1. DEFINICIÓN DE DELIRIUM

El Delirium, también llamado Síndrome Confusional Agudo, es definido por el **DSM-V** como un trastorno neurocognitivo caracterizado por la alteración de la atención y la conciencia, que se desarrolla en un breve periodo de tiempo, tiende a fluctuar a lo largo del día y que no es explicado por otro trastorno preexistente. (5)

- | |
|---|
| A. Los criterios diagnósticos son los siguientes: Alteración de la conciencia (ej. Disminución de la capacidad de atención al entorno) con disminución de la capacidad para centrar, mantener o dirigir la atención. |
| B. Cambio en las funciones cognoscitivas (como déficit de memoria, desorientación, alteración del lenguaje) o presencia de una alteración perceptiva que no se explica por la existencia de una demencia previa o en desarrollo. |
| C. La alteración se presenta en un corto período de tiempo (habitualmente en horas o días), representa un cambio del estado basal de atención y conciencia, y tiende a fluctuar a lo largo del día. |
| D. Las alteraciones en los criterios A y B no son mejor explicadas por otro trastorno neurocognitivo preexistente, establecido o en evolución y no ocurre en el contexto de una reducción severa del nivel de estimulación, como el coma |
| E. Demostración a través de la historia, de la exploración física y de las pruebas de laboratorio de que la alteración es un efecto fisiológico directo de una enfermedad |

médica, intoxicación por sustancias, abstinencia, exposición a una toxina o es debido a múltiples etiologías.

Tabla 1. Criterios diagnósticos. DMS-V

En función del tipo de presentación, existen distintos tipos de delirium: (5)

- **Hiperactivo:** los pacientes presentan un aumento de la agitación y de la actividad simpática. Pueden presentarse con alucinaciones, delirios y comportamientos poco cooperativos.
- **Hipoactivo:** los individuos tienen un aumento de la somnolencia y una disminución de la excitación. Se asocia con tasas más altas de morbilidad y mortalidad.
- **Mixto:** el individuo tiene un nivel normal de actividad psicomotora, aunque la atención y la percepción estén alteradas. También incluye individuos que pueden fluctuar entre presentaciones hiperactivas e hipoactivas.

Otras características incluyen alteraciones en el ciclo sueño vigilia que puede manifestarse en forma de agitación nocturna, insomnio, somnolencia diurna y en algunos casos puede invertirse completamente los ciclos sueño-vigilia. También puede incluir trastornos perceptivos, comportamiento inapropiado y labilidad emocional. (6,7)

El delirium postoperatorio es una forma de delirio que se manifiesta en pacientes que se han sometido a procedimientos quirúrgicos y anestesia, alcanzando su máxima incidencia entre el primer y el tercer día después de la intervención, aunque puede ocurrir desde 10 minutos después de la anestesia hasta 7 días tras el procedimiento ya sea en el ingreso hospitalario o en el alta. Se reconoce frecuentemente en la unidad de atención post-anestesia como una alteración repentina, fluctuante y generalmente reversible del estado mental con cierto grado de falta de atención. Hay que diferenciarlo de la sedación profunda y del delirium de emergencia que ocurre más a menudo en pacientes de edades más tempranas. (7)

2.2. EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia del delirium postoperatorio es difícil de establecer ya que varía considerablemente según la condición del paciente y el tipo de cirugía. Según el DSM-5, la incidencia del delirium postoperatorio en la cirugía no cardíaca está entre el 15 % y el 54 %, dependiendo de la prueba de detección utilizada. En los pacientes con cirugía cardíaca, la incidencia es igualmente alta, entre el 26 % y el 52 %. (7)

En pacientes hospitalizados no quirúrgicos, la incidencia de delirium oscila entre el 18 y el 35%, aumentando si el estudio se lleva a cabo en unidades geriátricas (20 - 29%) o en la Unidades de cuidados intensivos donde la incidencia se encuentra entre 19 – 82% durante toda su estancia. (8)

Si bien la incidencia de delirium postoperatorio es común y similar a otros entornos, hay una amplia discrepancia en la literatura con respecto a estos datos, en parte debido a la falta de una distinción claramente definida entre los distintos tipos de delirio, ya que como consecuencia del desconocimiento acerca de su fisiopatología, gran parte de estos datos están basados en el subtipo hiperactivo ya que resulta más sencillo su diagnóstico, siendo el delirium hipoactivo, el

subtipo más frecuente, probablemente infradiagnosticado ya que se requiere del uso rutinario de monitorización. (9)

Por otra parte, dado que muchos de estos estudios excluyeron a los pacientes con deterioro cognitivo o demencia, estas tasas probablemente representan una subestimación de las tasas de incidencia real.

A pesar de estas limitaciones, la incidencia y los factores de riesgo de delirium postoperatorio reportados en la literatura están fuertemente influenciados por la gravedad del estímulo quirúrgico, las comorbilidades y la exposición a medicamentos hipnóticos y/o analgésicos. Ya que la incidencia en población general se encuentra entre el 1-2%, un dato mucho menor al descrito en los ambientes hospitalarios. (9)

De todos estos aspectos se deduce la importancia de estudiar en profundidad esta complicación con el objetivo de poder llevar a cabo una serie de estrategias de prevención, diagnóstico precoz y manejo adecuado del cuadro. (9)

2.3. FISIOPATOLOGÍA DELIRIUM

Si bien la base fisiopatológica del delirium aún no se ha dilucidado completamente, el delirium se puede conceptualizar como una vía común en la que participan múltiples factores que conducen a un estado de deterioro de la función cerebral. Hay varias teorías sobre la fisiopatología del delirium postoperatorio y aunque la evidencia es limitada, se han propuesto muchos mecanismos, entre ellos la lesión neuronal mediada por inflamación, disfunción endotelial resultando en un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, alteración de neurotransmisores, y ciertas intervenciones farmacológicas. (12)

Todas las hipótesis descritas no son exclusivas entre ellas, sino que deberían considerarse complementarias. (10)

- **HIPÓTESIS ANESTÉSICA**

La primera hipótesis sugiere que la disfunción cognitiva asociada con el delirium postoperatorio se produce como resultado de los anestésicos utilizados durante una operación quirúrgica y esto puede ser un factor precipitante de la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer. Diversos estudios sugieren que varios agentes anestésicos tienen capacidad de producir un debilitamiento de las uniones endoteliales de la barrera hematoencefálica, lo cual podría suponer un aumento de la permeabilidad facilitando el paso de mediadores inflamatorios y citoquinas presentes en el plasma. (11)

Este proceso precipitaría la aparición de una serie de fenómenos reactivos contra el tejido neuronal mediado fundamentalmente por autoanticuerpos, produciendo un aumento de la concentración de péptido amiloide soluble en el tejido cerebral (A β 42). Este péptido, es capaz de introducirse en el interior de las neuronas por un mecanismo de endocitosis, dañando dichas células e induciendo el fenómeno de apoptosis por vía de las caspasas, de una manera similar a lo que ocurre en la enfermedad de Alzheimer. (11)

Sin embargo, esta teoría puede ser controvertida ya que diversos estudios han concluido que este aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, así como el aumento de A β 42 y proteína Tau únicamente se produce cuando hay un acto quirúrgico, de forma que los anestésicos por sí mismos no producirían dichas alteraciones. (12,13)

- **HIPÓTESIS NEUROINFLAMATORIA**

De acuerdo con esta hipótesis el delirium representa un estado de inflamación sistémica inducida por el acto quirúrgico e independiente del uso de anestésicos. Dicho acto quirúrgico produce un estado de inflamación generalizado con liberación de sustancias proinflamatorias que tienen la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, afectando consecuentemente al Sistema Nervioso Central, pero también con capacidad de dañar al Sistema Nervioso Periférico. Estos mediadores y citoquinas inflamatorias son múltiples, pero se cree que los máximos responsables son la proteína C reactiva, IL 6, TNF alfa, IL-1RA, IL-10 e IL 8, ya que conducen a una disfunción neuronal y sináptica que generan los síntomas neuroconductuales y cognitivos característicos del delirium. (14)

Cabe destacar que este estado inflamatorio también puede generar un cambio en la conformación de la barrera hematoencefálica, ya que como consecuencia de la adhesión de los leucocitos a las células endoteliales que la conforman, generan una disrupción en sus uniones, aumentando la permeabilidad, que en última instancia permite una mayor infiltración de células y citoquinas con efecto proinflamatorio así como una disminución de la difusión de oxígeno; dando lugar a una isquemia y apoptosis neuronal. (14)

Sin embargo, cabe destacar que cualquier respuesta inflamatoria a nivel periférico, tienen la capacidad de producir un aumento de estas sustancias proinflamatorias en distintas zonas del córtex cerebral e hipocampo.

En definitiva, esta respuesta inflamatoria termina generando un daño neuronal agudo que podría explicar el desarrollo del delirium postoperatorio.

- **HIPÓTESIS DE LOS NEUROTRANSMISORES**

Como ya he nombrado en las anteriores teorías, hay muchos mecanismos por los cuales se liberan marcadores inflamatorios psicoactivos que pueden contribuir al desarrollo del delirium, uno de los cuales puede que esté relacionado con los neurotransmisores. (15)

SISTEMA COLINÉRGICO: la acetilcolina altera la excitabilidad neuronal, influye en la transmisión sináptica, induce la plasticidad sináptica y coordina la activación de grupos de neuronas. Como resultado, cambia el estado de las redes neuronales en todo el cerebro y modifica su repuesta, ejerciendo un papel clásico de neuromodulador.

Los fármacos anticolinérgicos como la atropina, opioides, benzodiacepinas o AINES incrementan el riesgo de delirium. Sin embargo, otras situaciones como la hipoxia o la hipoglucemia que tienen potencial anticolinérgico también se han relacionado con el desarrollo de delirium. (15)

SISTEMA DOPAMINÉRGICO: parece tener un papel esencial, ya que los agonistas de los receptores D1 y D2 aumentan el riesgo de delirium. Por lo tanto, las sustancias dopaminérgicas como la L-dopa, el bupropión o la cocaína pueden inducir al delirium. (15)

SISTEMA SEROTONINÉRGICO: la serotonina puede inhibir la transmisión colinérgica por medio de la activación dopaminérgica, teniendo influencia en el desarrollo del delirium. (15)

SISTEMA GABAÉRGICO: el GABA es el principal neurotransmisor con función inhibitoria del sistema nervioso central, de forma que su alteración tanto por exceso como por defecto están asociado con el delirium. (15)

- **HIPÓTESIS MEDIADA POR GLUCOCORTICOIDES**

En respuesta a un estímulo estresante como lo es un acto quirúrgico, se produce una activación del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal que supone un aumento de la producción de ACTH que estimula la producción de glucocorticoides por parte de la capa fasciculada de la corteza suprarrenal. Los glucocorticoides ejercen varias acciones a nivel del Sistema Nervioso Central, incluida la regulación de genes, la modulación sináptica...

En algunos estudios se ha demostrado que pacientes que han desarrollado delirium postoperatorio tenían niveles más elevados de cortisol, y esta hipercortisolemia afecta a la capacidad de las neuronas para sobrevivir después de varios insultos metabólicos, lo que conlleva a una vulnerabilidad general, también conocida como la “respuesta al estrés aberrante”. (16)

- **HIPÓTESIS DE LA ALTERACIÓN DEL SUEÑO**

Como consecuencia del acto quirúrgico se producen alteraciones del ritmo circadiano, modificándose algunos factores como la exposición a la luz natural, lo cual puede acarrear cambios en las fases normales del sueño, y contribuir al delirium.

Algunos estudios han relacionado los cambios en la secreción plasmática de melatonina con el desarrollo de delirium. (17)

- **HIPÓTESIS DE EVENTOS CARDIOVASCULARES SUBCLÍNICOS**

Se observó que algunas enfermedades que aumentan el riesgo de eventos cerebrovasculares como la hipertensión arterial, la fibrilación auricular y el accidente cerebrovascular previo, son también factores de riesgo para el desarrollo de delirium postoperatorio. Es cierto que, aunque el riesgo de accidente cerebro vascular postoperatorio es relativamente raro, se puede ver evidencia radiológica de isquemia cerebral en el 7-10% de los pacientes quirúrgicos de edad avanzada. (18)

2.4. FACTORES DE RIESGO

La etología del delirium es multifactorial, sin embargo, está ampliamente aceptado que se produce por las interacciones acumulativas entre factores predisponentes y precipitantes. Los factores predisponentes se consideran potentes predictores del delirium, de forma que cuando menor sea la vulnerabilidad que tenga un paciente, mayor resistencia mostrará incluso cuando las condiciones seas estresantes.

FACTORES PREDISPONENTES

Los factores predisponentes son intrínsecos a los pacientes, ya que están presentes en el período preoperatorio y determinan la vulnerabilidad individual para el desarrollo del delirium. La teoría predominante manifiesta que los pacientes propensos al delirium tienen una reserva cerebral disminuida; de forma que en ellos puede ocurrir con estímulos nocivos que no provocarían un cambio cognitivo importante en sujetos con una reserva cognitiva intacta. (19)

Entre estos factores, el más relevante es la **edad avanzada**. El envejecimiento produce una disminución fisiológica de la reserva cerebral y de las capacidades cognitivas, lo que induce a un estado de fragilidad que predispone al desarrollo de delirium ante factores estresantes. Por otra parte, se producen una serie de cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos ya que se produce una disminución del volumen plasmático, una reducción de la masa muscular, así como

un aumento del tejido adiposo, lo cual puede interferir en las concentraciones séricas de los fármacos, produciendo con más facilidad intoxicaciones y efectos secundarios. (14)

Otro factor importante en la aparición de delirium postoperatorio es el diagnóstico ya establecido de **demencia**, en gran medida esto puede deberse a la similitud entre los mecanismos fisiopatológicos que comparten estos dos síndromes. Sin embargo, la relación entre la presencia de deterioro cognitivo y el desarrollo de delirium no solo se ha puesto en evidencia en el caso de la demencia, sino que la existencia de **deterioro cognitivo leve, antecedentes de delirium o la depresión** también son factores que se asocian de una manera firme con el desarrollo de este síndrome. (20)

La presencia de **alteraciones analíticas preoperatorias anormales**, incluyendo glucosa, sodio, potasio o albúmina son factores de riesgo para el delirium; debido a que pueden representar una disfunción del sistema orgánico.

Los pacientes con múltiples comorbilidades tienen un mayor riesgo de delirium. El abuso de alcohol, el accidente cerebrovascular previo o el accidente isquémico transitorio merecen una mención especial. De la misma forma, existe una evidencia firme de que una puntuación elevada en escala ASA es un factor de riesgo. (21)

FACTORES PRECIPITANTES

Los factores precipitantes ocurren de forma intraoperatoria y postoperatoria pudiendo desencadenar el episodio de delirium. Estos factores siguen siendo motivo de controversia a día de hoy y han sido más difíciles de identificar que los factores predisponentes. La dificultad se relaciona con la gran heterogeneidad que existe, atribuida a los factores del paciente, los factores relacionados con la cirugía (hipotermia, sangrados), factores perioperatorios y postoperatorios. Cabe destacar que se tratan de alteraciones agudas y que son modificables. (21)

Entre los factores modificables más importantes, se ha demostrado que el **dolor** tiene una influencia muy importante, no solo por sí mismo, sino que se ha relacionado con la ansiedad y la dosis de opioides que necesitan estos pacientes. De esa manera, el buen manejo del dolor y la precaución en el uso de analgésicos, es fundamental ya que ambos se han asociado con un incremento del riesgo de delirium postoperatorio. (22,23)

Otro aspecto importante, es el mantenimiento de la hipnosis durante la intervención, un estudio demostró una reducción cercana al 30% del delirium postoperatorio si el mantenimiento se realizaba con propofol y no con anestésicos inhalatorios que pueden generar alteraciones eléctricas cerebrales relacionadas con este síndrome. Sin embargo, actualmente existe gran controversia, ya que gran cantidad de estudios no han demostrado diferencias significativas entre ambos fármacos. (24)

Por este motivo, la hipnosis debe ser minimizada, y la analgesia debe ser ajustada a los protocolos diseñados desde un abordaje multimodal, disminuyendo de forma sistemática el uso de opioides. (25)

Otros factores que parecen tener influencia, es el desarrollo de hipotermia postoperatoria, ya que puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de delirium hipoactivo, así como la deshidratación, las infecciones, el ayuno prolongado o la cirugía urgente que se asocia con un mayor número de complicaciones postoperatorias. (23)

CIRUGÍA	INCIDENCIA DE DELIRIUM (%)
Aneurisma de aorta abdominal (infrarrenal)	33-54
Abdominal	5-51
Catarata	4
Cirugía de revascularización bypass coronario	37-52
Cirugía electiva ortopédica	9-15
Cabeza y cuello	17
Fractura de cadera	35-65
Enfermedad vascular periférica	30-48
Urológica	4-7

Tabla 2: Incidencia de delirium postoperatorio según tipo de cirugía. (21)

En la siguiente figura se resumen los principales factores de riesgo para desarrollar delirium clasificados en tres categorías: preoperatorios, intraoperatorios y postoperatorios. (7,23)

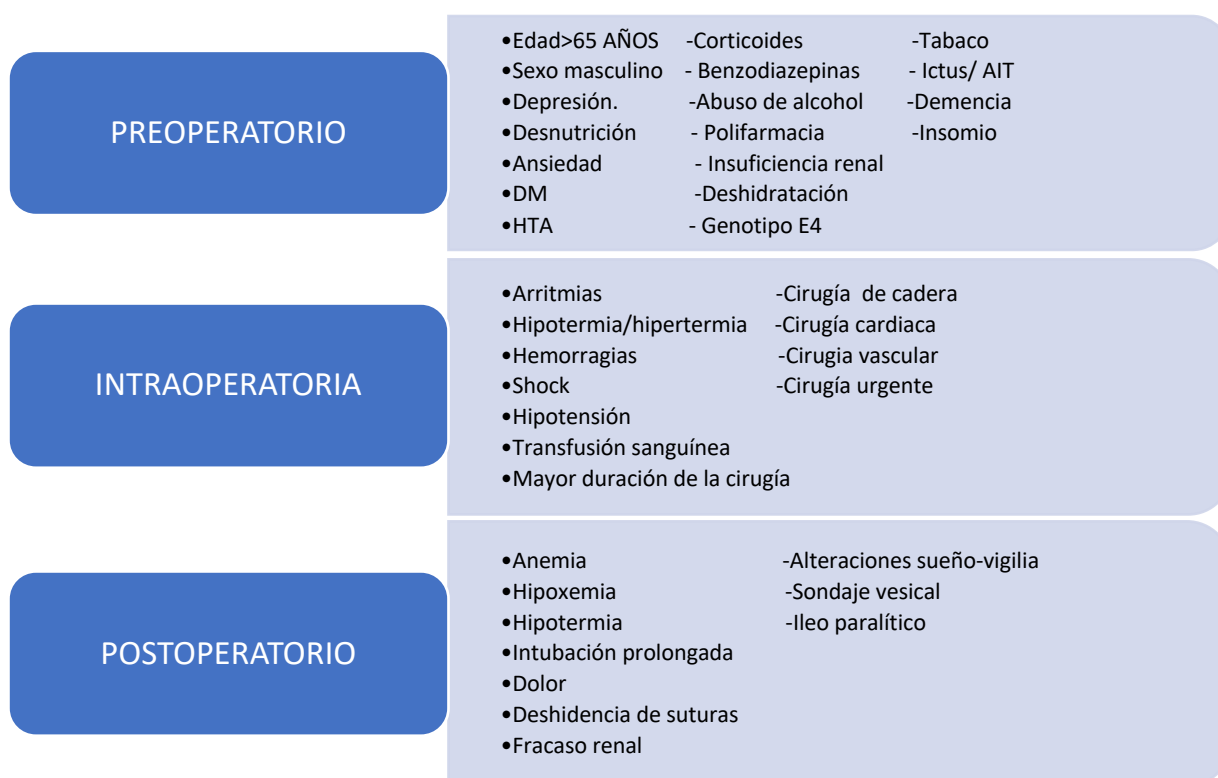


Figura 1: Factores de riesgo para desarrollar delirium

2.5. IMPACTO

El delirium postoperatorio es frecuente, con frecuencia iatrogénico y está vinculado a la atención que reciben los pacientes durante el ingreso por lo que se considera un indicador de la calidad de los servicios sanitarios. Aunque es un estado temporal y reversible, su aparición se ha asociado con una serie de complicaciones significativas. Estas incluyen un aumento de la morbilidad a corto y a largo plazo, ya que aumenta los días de ventilación mecánica y la duración de la estancia en UCI, además de que aumenta la mortalidad por todas las causas en un 10-20% por cada 48 horas de delirium. También condiciona un mayor riesgo de deterioro

cognitivo futuro o demencia, una prolongación en la estancia hospitalaria y una reducción de la autonomía del paciente. Numerosos estudios han analizado el impacto que supone la aparición de esta complicación, tanto a nivel individual en términos de salud como a nivel económico. (7,26,27)

GASTOS SANITARIOS

Los costes causantes por el delirium son realmente significativos ya que se asocia con una carga económica sustancial que se estima de 2500 dólares estadounidenses por paciente y por hospitalización, lo cual hace un total de 6900 millones de dólares en gastos hospitalarios. Sin embargo, algunas de las implicaciones de los gastos sanitarios también corresponden a complicaciones postoperatorias relacionadas con el desarrollo de este síndrome como son las caídas, las úlceras por presión, complicaciones cardiovasculares o infecciones del tracto urinario... Esto supone un coste adicional entre 60000 y 64000 dólares por paciente, que extrapolando esta cifra al global de paciente con delirium oscilaría entre 38 mil millones de dólares hasta 152 mil millones de dólares a nivel nacional. (7,28)

DEMENCIA

Hay evidencia de que las personas que tienen delirium tienen un mayor riesgo de deterioro cognitivo persistente, e incluso de progresión a demencia. Un estudio reciente examinó el impacto del delirium en pacientes que padecían la enfermedad de Alzheimer y se observó una aceleración significativa del deterioro cognitivo. De la misma manera, para los pacientes mayores con o sin demencia establecida, el delirium supone un predictor independiente del estado cognitivo y funcional durante el año posterior a la cirugía. (7,21)

La cirugía se caracteriza por una marcada respuesta inflamatoria, y la inflamación está implicada tanto en la patogénesis del delirium como, en el caso de la inflamación persistente, en la fisiopatología del deterioro cognitivo de la enfermedad de Alzheimer. Por esta razón, y por el perfil de paciente que es especialmente vulnerable a este síndrome, delirium y demencia coexisten frecuentemente, siendo la demencia un factor predisponente para el desarrollo de delirium. (29)

La evidencia propone que es concebible que existan subgrupos vulnerables en los que la exposición a la cirugía o a la anestesia desenmascara la disminución de reserva cognitiva, en un primer momento de forma aguda, pero que posteriormente puede establecerse como un deterioro cognitivo permanente. (29)

MORTALIDAD

Existe evidencia de que el delirium actúa como un factor de riesgo independiente para la mortalidad, incluso después del ajuste de covariables como la edad, la dependencia funcional, la comorbilidad y la gravedad de la enfermedad aguda.

En un estudio de cohorte prospectivo (n=542), se concluyó que la mortalidad aumentó significativamente un 11% cada 48 horas de delirium, lo cual indica que la relevancia clínica de la asociación entre la duración y la mortalidad radica en la prevención o en el tratamiento del delirium con el objetivo de disminuir la mortalidad. (30,31)

En torno al 25% de los pacientes geriátricos diagnosticados de delirium mueren en un periodo de 4-5 meses posteriores al diagnóstico de delirium, pero solo una pequeña proporción de los mismos puede explicarse por las enfermedades subyacentes. (15)

CALIDAD DE VIDA

El delirium se asocia firmemente con múltiples resultados adversos, estos efectos pueden ser a corto plazo, como caídas, neumonía por aspiración... o a largo plazo como el aumento de mortalidad o discapacidad. Todo ello contribuye a una reducción de la calidad de vida como consecuencia de sus enfermedades, siendo el delirium un factor estresante que lleva a la disfunción cognitiva permanente, una reducción de la capacidad funcional y un empeoramiento de la salud mental. (27,32)

El delirium se ha relacionado con un mayor riesgo de ansiedad, depresión, trastorno de estrés postraumático...

En general, la reducción de la calidad de vida es atribuible al deterioro de la función cognitiva, y a las consecuencias de las complicaciones médicas que han podido desarrollarse. (9)

2.6. DIAGNÓSTICOS Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El delirium es un síndrome neuropsiquiátrico agudo con síntomas fluctuantes. Como consecuencia de la variabilidad en la forma de presentación clínica, se debe tener una alta sospecha clínica para sospecharlo y diagnosticarlo precozmente. Para desempeñar dicha función, resulta de vital importancia conocer el estado cognitivo basal del paciente para identificar cualquier cambio. El diagnóstico se basa en historia clínica, el examen físico, el laboratorio y los hallazgos radiográficos. Se deben descartar otros trastornos neurocognitivos para confirmar el diagnóstico del delirium. (33,34)

Debido a las consecuencias que tiene el delirium, tanto desde el punto de vista clínico como del económico, resulta de vital importancia realizar un diagnóstico precoz del mismo con el objetivo de disminuir las complicaciones. Sin embargo, debido a la variabilidad en su presentación, entre el 50-75% de los pacientes con delirium no se diagnostican o se hace erróneamente en los hospitales de agudos. Por ello, y porque se estima que afecta hasta un 30% de los pacientes mayores hospitalizados, se debería sospechar en cualquier paciente hospitalizado con confusión, especialmente si se trata de un paciente vulnerable, lo cual es muy frecuente. (33,35)

El diagnóstico es **esencialmente clínico**, de forma que ninguna prueba diagnóstica puede sustituir a la historia clínica o a la exploración física. De esta manera, las pruebas diagnósticas son complementarias a la valoración clínica, para determinar la causa del delirium y para demostrar alteraciones potencialmente corregibles. (33)

El Gold estándar son los criterios expuestos en la **DMS- V** (tabla 1) y los de la Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-10 de la Organización Mundial de la Salud.

Como consecuencia de la dificultad técnica para aplicar estos criterios, en los últimos años se han desarrollado una serie de herramientas de screening del delirium con una alta sensibilidad y especificidad como el **CAM ("Confusion Assessment Method")**, el **"4AT"**, el **ICDSC ("Intensive Care Delirium Screening Checklist")** o el **NuDESC ("Nursing Delirium Screening Scale")** que facilitan el diagnóstico precoz. A pesar de estas herramientas, puede ser especialmente difícil diagnosticar el delirium en pacientes con deterioro cognitivo preexistente, demencia o afectaciones psiquiátricas. (34)

El CAM es una herramienta basada en los criterios diagnósticos DSM-V, y es una de las más utilizadas ya que ha demostrado tener una alta sensibilidad y especificidad. Para que la prueba resulte positiva se deben cumplir los dos primeros criterios y al menos uno de los siguientes. (8)

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 periodos normales con estados de confusión de severidad variable?
2. DESATENCIÓN ¿Presenta el paciente dificultades para fijar la atención? (p.ej se distrae fácilmente, no puede mantener una conversación, 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: alerta, muy sensible a estímulos ambientales -Letárgico: inhibido, somnoliento -Estuporoso: es difícil de despertar
Tabla 3. Escala CAM (36)

Dicho instrumento ha sido validado en estudios de alta calidad que incluyen a más de 1000 pacientes con una sensibilidad del 94%, una especificidad del 89% y una alta fiabilidad entre evaluadores. (8)

Existen algunas variantes de esta escala que son aplicables a pacientes en situaciones concretas:

- **CAM-ICU** ("Confusión Assessment Method for the intensive Care Unit"): útil en la detección de delirium en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos. (37,38)
- **"bCAM"**: con un diseño enfocado para la detección del delirium en urgencias. (38)
- **"FAM-CAM"** ("Family Confusion Assessment Method"): herramienta diseñada para identificar síntoma de delirium mediante la información de la familia o los cuidadores. (38)

La escala **"4AT"** consta de cuatro elementos: nivel de alerta, estado cognitivo con un breve test que evalúa la orientación (edad, fecha, lugar de nacimiento y año actual), atención (mediante un examen que consiste en que diga los meses en sentido inverso) y la evaluación de la fluctuación del estado mental. Dicha prueba tiene un resultado de 0 a 12, resultando positivo con resultados de 4 o superior, que sugiere un posible delirium. En algunos estudios, dicha herramienta ha demostrado una mayor sensibilidad que la herramienta CAM, aunque menor especificidad. (33,39)

Por su parte, la escala NuDESC ("Nursing Delirium Screening Scale) también resulta de gran utilidad, puesto que es aplicable en gran número de situaciones, conservando en todas ellas una elevada sensibilidad y especificidad, oscilando desde un 83% y el 81% respectivamente en la UCI, hasta un 98% y 92% en plantas de hospitalización. (37)

En dichas escalas, uno de los parámetros que resultan de gran importancia, es la variación con respecto el estado cognitivo basal, lo cual debe conocerse para valorarse de una forma

adecuada. Esta valoración se debe realizar previamente a la cirugía y existen escalas estandarizadas para realizar una evaluación cognitiva correcta con el objetivo de identificar cualquier cambio (40). Algunas de ella son:

- “Mini mental State Examination” (MMSE)
- “Montreal Cognitive assessment” (MOCA)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Es importante establecer un correcto diagnóstico diferencial para poder identificar otras causas de deterioro adquirido de funciones superiores. Resulta fundamental descartar siempre causas orgánicas ya que, en numerosas ocasiones, el delirium es precipitado por una infección, por un sangrado, un fecaloma o una retención aguda de orina. Por esta razón, resulta imprescindible realizar una exploración física completa que casi siempre tiene que ser complementada con pruebas diagnósticas cuidadosamente seleccionadas en función de la sospecha diagnóstica: (41)

- Análítica sanguínea con hemograma, bioquímica, perfil hepático y renal.
- Sedimento urinario.
- Electrocardiograma.
- Punción lumbar, pruebas de imagen cerebral o electroencefalograma deben ser utilizadas siempre y cuando se tenga una alta sospecha clínica de enfermedad neurológica que pudiese justificar la clínica.

Las principales entidades que se deben descartar y tener en cuenta debido a la posible similitud de las mismas con el delirium son:

El deterioro cognitivo postoperatorio (DCPO): esta patología no se encuentra perfectamente descrita ni codificada en los manuales de diagnóstico DSM-V, 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. Se trata de un deterioro prolongado de la función cognitiva que ocurre semanas o meses después del procedimiento quirúrgico. La diferencia fundamental radica en que el delirium postoperatorio es un proceso fluctuante de la conciencia que ocurre transitoriamente, más aparente y de inicio agudo y el DCPO es un problema de rendimiento cognitivo más persistente en el tiempo. Tabla 4 (29)

La demencia: se define como un deterioro crónico y adquirido de las funciones superiores, por lo que tiene un inicio más gradual. Cabe destacar que se trata de uno de los principales diagnósticos diferenciales puesto que gran parte de los pacientes que padecen delirium tienen el diagnóstico previo de demencia, por esta razón en muchas ocasiones ocurre un fenómeno de solapamiento diagnóstico. Tabla 4 (29)

La depresión: hay que tenerla en cuenta ya que puede enmascarar un delirium hipoactivo. Sin embargo, la alteración de la conciencia y las fluctuaciones típicas del delirium no se encuentran en la depresión. (29)

La psicosis aguda puede parecerse a un delirium hiperactivo con alucinaciones auditivas y delirios más sistemáticos. Sin embargo, tampoco presenta la fluctuación característica del delirium. Además, en caso de dudas se podría realizar un electroencefalograma que es normal en pacientes con psicosis y anormal en el delirium donde se observa una actividad lenta generalizada. (29)

Características	Delirium	DCPO	Demencia
Debut	Horas-días	Semanas-mes	Gradual, meses o años
Inicio	Agudo	Subagudo	Crónico
Duración	Días-semanas	Semanas-meses	Meses- años
Atención	Alterada	Alterada	Típicamente normal*
Consciencia	Alterada	Normal	Típicamente normal*
Reversible	Reversible	Reversible, pero puede tardar mucho tiempo	Irreversible

*Pueden estar presentes en pacientes con demencias avanzadas

Tabla 4. Comparativa entre las características del delirium, el DCPO y la demencia (29)

2.7. PREVENCIÓN

El delirium es un trastorno cognitivo caracterizado por el deterioro agudo y fluctuante en la atención y la consciencia. Aunque su incidencia en la población quirúrgica general es del 2-3%, esto puede ascender hasta un 50-70% si se estudia en grupos de alto riesgo. Por su frecuencia, así como que produce un aumento considerable de la morbilidad y mortalidad, y un aumento de los costes sanitarios resulta de gran importancia las medidas preventivas, ya que se cree que se podrían evitar hasta un 40% de los casos, lo que enfatiza la importancia de la prevención primaria. (18)

La prevención es muy importante pues después de la aparición inicial del delirium, el tratamiento o intervención posterior tienen poco efecto sobre la gravedad, la duración o probabilidad de recurrencias. (29)

MEDIDAS PREOPERATORIAS

Para el manejo óptimo de la prevención de delirium postoperatorio se requiere de la implementación de intervenciones transversales, que a menudo son impartidas por diferentes disciplinas y especialistas. Hay numerosos ensayos clínicos que han demostrado reducir la incidencia y la gravedad del delirium mediante la instauración de programas multidisciplinarios.

En este sentido el **“National Institute for Health and Care Excellence” (NICE)** elaboró una Guía de Práctica Clínica con una serie de recomendaciones basadas en la evidencia con el objetivo de reducir la tasa de incidencia de delirium. Dicha guía fue actualizada en enero de 2023. (42)

2.7. RECONOCIMIENTO PRECOZ DEL PACIENTE EN RIESGO

En 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 aumentan las posibilidades de desarrollar delirium postoperatorio:

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

2.7. DIAGNÓSTICO PRECOZ Y CONFIRMACIÓN: SCREENING DIARIO

- Si bien se recomienda una adecuada vigilancia de la aparición de delirium postoperatorio en todos los pacientes hospitalizados, se debe tener un especial cuidado con aquellos pacientes identificados como de riesgo. Se recomienda realizar una reevaluación diaria durante el periodo del ingreso para identificar la aparición de cualquier síntoma.
- Se debe prestar especialmente atención a los síntomas característicos del delirium hipoactivo, subtipo infradiagnosticado y con peor pronóstico en la población anciana. Estos síntomas pueden incluir letargia, disminución de la movilidad, habla lenta o dificultad para concentrarse.
- En el momento del ingreso, se preguntará a todos los pacientes o cuidadores acerca de cambios agudos o fluctuaciones de comportamiento del paciente.
- Si se identifican algún síntoma que nos haga sospechar de que el paciente pudiese estar desarrollando un delirium se recomienda realizar una entrevista clínica con una escala validada para el diagnóstico del delirium, como la 4AT, reservando la escala CAM-ICU y ICDSC si el paciente se encuentra ingresado en la unidad de cuidados intensivos.

OTRAS MEDIDAS PREOPERATORIAS (43–45)

- **Evitar polifarmacia perioperatoria:** la polifarmacia en sí misma es un factor de riesgo de desarrollar delirium. Además, se asocia comúnmente con la edad avanzada y con la presencia de múltiples comorbilidades, que aumentan el riesgo de desarrollo de este síndrome. Por otra parte, no es despreciable la gran cantidad de interacciones entre fármacos que se pueden llegar a dar, con consecuencias potencialmente graves.
- **Evitar el ayuno prolongado (>6h):** a menudo los pacientes ayunan durante más tiempo del recomendado, lo cual provoca deshidratación y uso innecesario de líquidos intravenosos, así como otras complicaciones perioperatorias como náuseas y vómitos. Un estudio de cohortes estableció que el ayuno de más de seis horas es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de delirium postoperatorio.
- **Valoración geriátrica integral:** desde un enfoque multidisciplinario para evaluar y abordar sistemáticamente las necesidades de cada paciente. Hay evidencia sólida de que la evaluación geriátrica integral mejora los resultados postoperatorios, reduciendo el riesgo de delirium postoperatorio ya que se identifican previamente los factores de riesgo.
- **Manejo del dolor preoperatorio:** el dolor supone una carga cognitiva directa, desencadena una respuesta aguda al estrés, aumentando el riesgo de complicaciones postquirúrgicas, entre ellas el delirium. Varios estudios observacionales encontraron al dolor preoperatorio con un riesgo de hasta tres veces mayor de sufrir delirium postoperatorio.

MEDIDAS INTRAOPERATORIAS

- **MONITORIZACIÓN DE LA PROFUNDIDAD ANESTÉSICA MEDIANTE EL BIS (18,29,46)**

El índice bispectral (BIS) es un parámetro desarrollado a partir del análisis bispectral del electroencefalograma (EEG). Analiza los diferentes patrones de ondas cerebrales y lo convierte en un número de “profundidad anestésica” adimensional, estimando el grado de

actividad eléctrica cerebral. Se trata de un método no invasivo, ya que obtiene dicha información mediante la aplicación de un sensor específico sobre la frente del paciente.

El BIS se refleja como una cifra del 0 a 100, siendo 0 la ausencia total de actividad y 100 un paciente normal despierto. Considerando como valores ideales de anestesia general aquellos entre 40 y 60.

Toda esta información se encuentra complementada con la visualización de las ondas del electroencefalograma del lóbulo frontal.

Algunos metaanálisis evidenciaron que la monitorización de la profundidad anestésica reduce de forma significativa la incidencia de delirium postoperatorio puesto que permite optimizar la dosis de fármacos hipnóticos.

- **USO DE ANALGESIA MULTIMODAL DE AHORRO DE OPIÁCEOS (47,48)**

El uso de opioides (especialmente de acción larga) se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar delirium postoperatorio, esto sugiere que el uso de un régimen multimodal de analgesia de ahorro de opioides es probable que sea la mejor opción para minimizar el riesgo de delirium. Por ello, una de las principales estrategias para reducir la necesidad postoperatoria de opioides, es el uso de anestesia regional o neuroaxial aunque no hay evidencia clara de que dicha anestesia reduzca la incidencia de delirium.

- **USO DE PARACETAMOL Y AINE (29,49)**

Ambos se utilizan comúnmente como parte de la analgesia multimodal tras la cirugía. Además, se ha sugerido que estos fármacos pueden prevenir el delirium al disminuir la neuroinflamación. Un ensayo clínico de 600 pacientes a los que se les administró parecoxib, redujo el riesgo de delirium del 11% al 6%. De la misma manera, en un ensayo clínico, el paracetamol redujo el riesgo de delirium de 28% al 10%.

- **DEXMEDETOMIDINA (50)**

Es un agonista de los receptores α -2 de acción central con propiedades sedantes y analgésicas que ha demostrado gran eficacia del dolor, agitación y delirium en pacientes críticos. Algunos estudios han demostrado que el uso de dexmedetomidina intraoperatoria disminuye la incidencia de delirium ya que probablemente tenga efecto neuroprotector.

- **CIRUGÍA MINIMAMENTE INVASIVA (51)**

La intervención quirúrgica genera una respuesta aguda al estrés que genera una inflamación sistémica, además de que existe evidencia de que hay una mayor incidencia de delirium en pacientes sometidos a intervenciones complejas. Es por ello que la cirugía mínimamente invasiva puede disminuir el dolor postoperatorio, la respuesta inflamatoria y con ello la aparición de delirium postoperatorio.

MEDIDAS POSTOPERATORIAS

- **NO FARMACOLÓGICAS**

La guía NICE recoge una serie de recomendaciones que se deben aplicar en pacientes con factores de riesgo de desarrollo de delirium. Figura 2 (42)

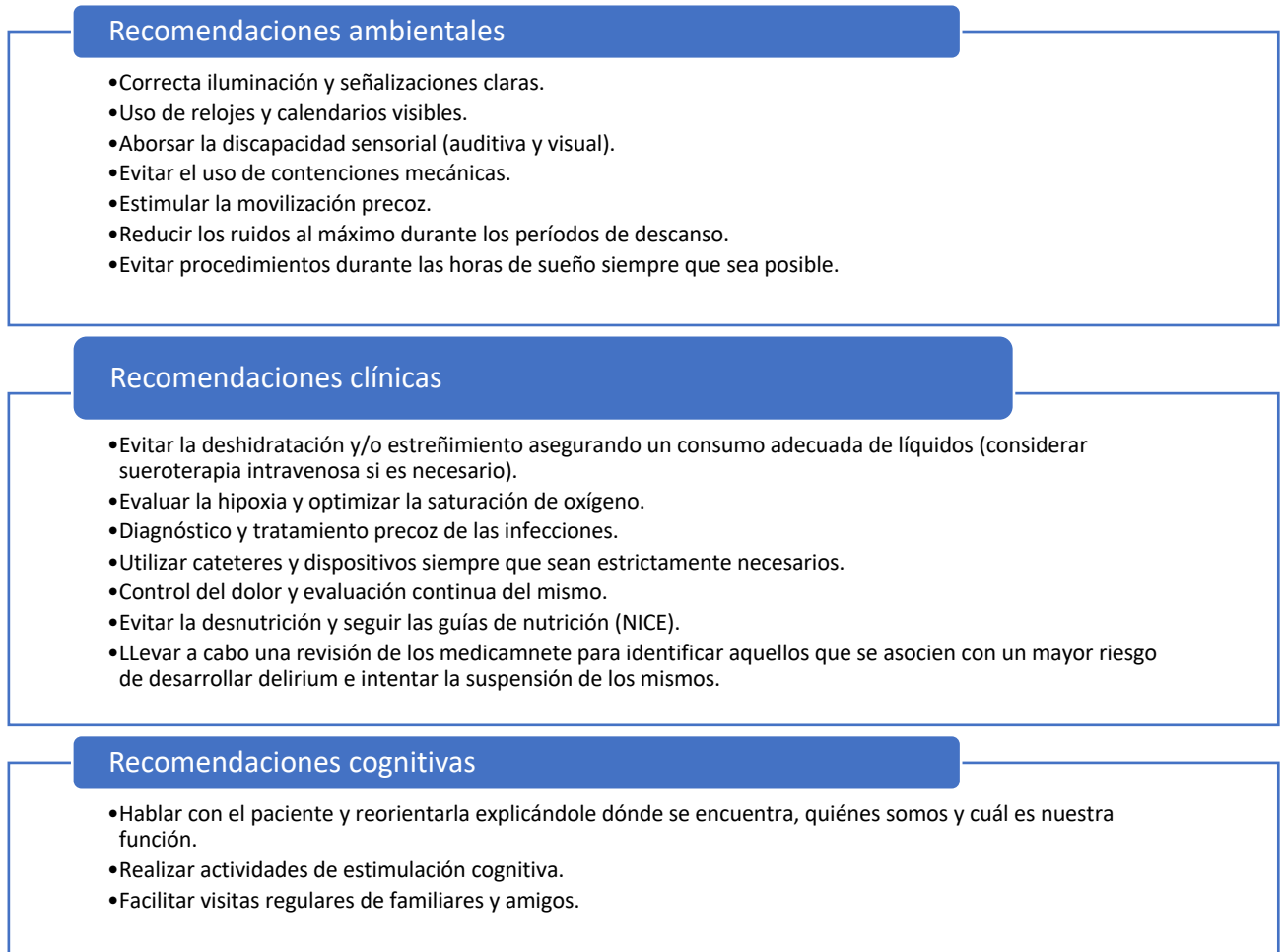


Figura 2: Intervenciones para prevenir el delirium según las recomendaciones de la guía NICE (42)

- **FARMACOLÓGICAS**
 - **ANTIPSICÓTICOS**

Se dividen en agentes de primera y segunda generación, con la primera generación asociada con mayor riesgo de complicaciones psicomotoras y los de segunda generación con mayor riesgo cardiovascular y metabólico. La prevención farmacológica preoperatoria no ha demostrado resultados concluyentes, sin embargo, el uso de antipsicóticos atípicos (olanzapina o risperidona) pueden reducir la incidencia de delirium postoperatorio concretamente en cirugía cardiaca. (18)

Sin embargo, debido al riesgo de complicaciones, así como la heterogeneidad en las publicaciones no se recomienda el uso sistemático de estos fármacos.

- **INHIBIDORES DE LA ACETILCOLINESTERASA**

La acetilcolina se ha relacionado con la fisiopatología del delirium, y es por ello que se han realizado varios estudios utilizando inhibidores de la acetilcolinesterasa (donepezilo, galantamina, rivastigmina). Sin embargo, no se han demostrado resultados concluyentes como fármacos preventivos, no encontrando ninguna diferencia significativa entre el tratamiento y el placebo. (18)

- **KETAMINA**

La ketamina es un antagonista no competitivo de los receptores de N-metil-D-Aspartato (NMDA). Dicho fármaco puede llegar a reducir la apoptosis neuronal al inhibir la activación de los receptores NMDA.

Por este posible efecto neuroprotector se han hecho numerosos estudios para investigar su utilidad como prevención del delirium. Un ensayo aleatorizado doble ciego publicado en 2022 no encontró diferencias entre su uso y el placebo por lo que no hay evidencia de recomendar su utilización, además de que se describieron efectos disociativos como consecuencia de su administración. (2,52)

- **DEXMEDETOMIDINA**

Este fármaco proporciona un nivel de sedación de leve a moderado con mejores resultados que la terapia de sedación con benzodiacepinas ya que no interfiere con los patrones de sueño fisiológicos y carece de efecto anticolinérgicos significativos.

En una revisión sistemática y metaanálisis con análisis secuencial de ensayos controlados aleatorios publicado en 2018, donde se incluyeron 18 estudios (que comprenden 3309 pacientes) se observó una reducción en la incidencia de delirium postoperatorio en pacientes adultos sometidos a cirugía cardíaca y no cardíaca. Sin embargo, otros estudios, aunque demuestran diferencias respecto al propofol o a las benzodiacepinas no queda claro si esto ocurre por su acción directa o por ser un fármaco “ahorrador de benzodiacepinas”. (29,53)

- **MELATONINA**

Dado que la privación del sueño es un factor de riesgo, se han realizado varios estudios donde se utiliza la melatonina de manera profiláctica, objetivándose una reducción de la incidencia del delirium hasta en un 40% (18). De la misma manera, el Ramelteon es un agonista sintético y altamente selectivo de la melatonina que podría ser igualmente eficaz en la prevención del delirium. (54)

- **DEXAMETASONA**

Un corticoesteroide sintético utilizado comúnmente de forma intraoperatoria para la profilaxis de náuseas y vómitos. En un reciente metaanálisis se observó que las dosis altas de dexametasona (hasta 100mg) se asocian con una reducción moderada (20%) del delirium postoperatorio; sin embargo, el perfil de seguridad de estas dosis de dexametasona en pacientes no cardíacos no está claro. (18)

2.8. MANEJO TERAPÉUTICO

El tratamiento de primera línea para el delirium postoperatorio es la **evaluación y el tratamiento de las causas subyacentes** ya que en un importante número de los casos el delirium es consecuencia de algún proceso orgánico; estos pueden incluir infecciones, dolor, deshidratación, estreñimiento o retención urinaria.

A día de hoy las opciones farmacoterapéuticas tienen un papel limitado, las benzodiacepinas que han sido utilizadas clásicamente para el manejo del delirium hiperactivo han demostrado que pueden empeorar la sintomatología, quedando reservadas para abstinencia alcohólica y desaconsejadas en estos pacientes. (18,55)

De esta manera, la primera y más importante opción terapéutica son **las medidas no farmacológicas**. Destacando la creación de programas multidisciplinares como el HELP “Hospital Elder Life Program” que trabajan en la reorientación del paciente, la socialización, las visitas diarias, la reducción de ruido o el cuidado de la nutrición y la hidratación. Dichas medidas deben ser aplicadas en todos los pacientes ya que han demostrado ser efectivos, demostrando una reducción significativa en la incidencia de delirium. (41)

En caso de que estas medidas sean insuficientes, o en caso de existir una agitación importante, deberá plantearse el tratamiento farmacológico. A pesar de que no existe un consenso global acerca de qué fármacos usar, la mayor parte de estudios y guías utilizan como primera línea el tratamiento farmacológico con antipsicóticos.

Un estudio comparó la eficacia entre el uso de haloperidol, risperidona, aripiprazol y olanzapina, no encontrando diferencias significativas acerca de su efectividad; sin embargo, si se observaron diferencias entre las consecuencias del uso de cada uno de ellos, en cuanto a efectos secundarios. Por ello, se debe escoger cuidadosamente cada fármaco en función de las características de nuestro paciente. (56)

2.9. DELIRIUM Y ANESTESIA GENERAL

La fisiopatología del delirium es compleja, y puede ser explicada desde un punto de vista multifactorial. Sin embargo, algunos estudios sugieren que la combinación de la anestesia general y la cirugía pueden ejercer un efecto sincrónico capaz de producir delirium, por lo que es de vital importancia estudiar qué fármacos o técnicas anestésicas pueden incrementar o disminuir el riesgo de delirium postoperatorio. (11)

En cuanto a la elección del tipo de anestesia, se han realizado numerosos estudios acerca de si la anestesia general o regional tenían algún impacto sobre el desarrollo de delirium. Sin embargo, los resultados de varios ensayos multicéntricos aleatorios mostraron que la anestesia neuroaxial (epidural, subaracnoidea) no redujo significativamente el riesgo de delirium. (55)

Sin embargo, el bloqueo nervioso ecoguiado sí que demostró reducir la incidencia de delirium postoperatorio, siendo también fundamental en el ahorro de opiáceos. (57)

Cuanto se trata de anestesia general, hay información contradictoria sobre los efectos de la anestesia intravenosa (TIVA) e inhalada. Ya que algunos estudios sitúan al propofol como un agente más seguro que el sevoflurano ya que este podría exacerbar la neuroinflamación; sin embargo, la evidencia de estos estudios es baja y en los últimos años se han desarrollado numerosos estudios en los que se ha revelado que ni la incidencia ni la gravedad del delirium

postoperatorio cambiaron significativamente entre el uso de la anestesia intravenosa y la inhalatoria. (24,57)

El uso de neurolépticos, benzodiacepinas e inhibidores de la acetilcolinesterasa no mostraron diferencias significativas en la incidencia de delirium. (57)

Sin embargo, un parámetro que sí demostró reducir de forma significativa la incidencia de delirium postoperatorio es la **monitorización de la profundidad anestésica mediante el BIS**. Existe una relación estadísticamente significativa entre el tiempo en minutos de BIS por debajo de 40 y el desarrollo de delirium en las primeras 24 horas. Es por ello que resulta fundamental llevar un control de la profundidad anestésica con este dispositivo, manteniendo dicha profundidad en el rango óptimo (40-60) reduciendo de esta manera el delirium y el despertar intraoperatorio. De esta manera la sociedad europea de anestesiología recomienda monitorizar la profundidad anestésica para guiar el uso de fármacos, con el objetivo de disminuir la dosis de los mismo, y en última instancia reducir la incidencia de delirium postoperatorio. NIVEL A (29)

El manejo del **dolor intraoperatorio** tiene un papel importante en el desarrollo de delirium, de forma que un mal control del mismo ha demostrado aumentar la incidencia de dicho síndrome. Sin embargo, también resultan fundamentales los fármacos que se utilizan para el control del dolor intraoperatorio ya que el uso de **cloruro mórfico** ha demostrado un aumento de la incidencia de delirium sobre todo si se compara con pacientes que han recibido tratamiento con opioides de vida media corta como el remifentanilo. (45)

La perfusión continua de remifentanilo ha mostrado superioridad respecto a este fármaco, pero también sobre la administración de **bolos intravenosos de fentanilo**, ya que el uso de grandes cantidades de estos opioides se ha relacionado con aumento de la incidencia y de los efectos secundarios. (29)

3. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

El delirium postoperatorio es un cuadro frecuente con un elevado impacto en el paciente puesto que supone un aumento de la morbilidad tanto a corto como a largo plazo, así como un aumento de la estancia hospitalaria, un aumento de la necesidad de ventilación mecánica y condiciona un mayor riesgo de deterioro cognitivo y demencia lo cual influye directamente con la calidad de vida del paciente. (15,55,58)

Como consecuencia de ello, así como de la dificultad que existe para llevar a cabo su diagnóstico y la ausencia de tratamientos efectivos más allá de los programas de prevención, se ha revisado el papel de la profundidad anestésica monitorizada con BIS en la incidencia del delirium postoperatorio.

El sistema BIS permite conocer de forma precisa el grado de profundidad anestésica durante el desarrollo de la cirugía, de forma que se puede mantener al paciente en un rango de profundidad óptimo entendido como aquel que se encuentra entre los valores 40-60. De esta manera la profundidad anestésica excesiva expone al paciente a una mayor supresión electroencefalográfica y una mayor dosis de anestésicos. (46)

Se plantea la hipótesis de que el uso de sistemas de neuromonitorización con electroencefalograma mediante sistemas BIS reduce la incidencia de delirium postoperatorio de forma significativa.

El objetivo de esta revisión es el análisis de la bibliografía disponible acerca de la relación entre la anestesia guiada mediante monitor electroencefalográfico (BIS) y la reducción de la incidencia de delirium postoperatorio. Así como realizar un metaanálisis de los ensayos clínicos publicados para analizar dicha asociación.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha llevado a cabo una revisión sistemática y un metaanálisis con el objetivo de reunir las publicaciones disponibles acerca de la utilidad de la monitorización anestésica mediante dispositivos BIS y la reducción de delirium postoperatorio.

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se han seguido las directrices de la declaración PRISMA (59) con actualización en el año 2020 para la publicación de metaanálisis y revisiones sistemáticas.

Al tratarse de una revisión sistemática y no utilizar datos ni muestras con pacientes no ha sido necesaria la aprobación por parte del Comité de Ética.

La búsqueda bibliográfica se ha realizado en los meses de febrero y marzo del año 2024 en la base de datos Medline a través del motor de búsqueda **Pubmed**. Además, se ha realizado una búsqueda bibliográfica en **Cochrane Library database** y **AlcorZe**. La estrategia de búsqueda fue la siguiente:

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

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Para la revisión sistemática se han incluido aquellos artículos publicados en los últimos diez años, aplicando una restricción idiomática a aquellos publicados en español e inglés. Además, se han seleccionado las publicaciones categorizadas como ensayos clínicos aleatorizados, metaanálisis, estudios observacionales prospectivos y retrospectivos.

Se han incluido a todos aquellos estudios cuyo principal objetivo era valorar la influencia de la neuromonitorización anestésica mediante BIS y su relación con la incidencia del delirium postoperatorio. Por tanto, se ha excluido toda aquella bibliografía que no se ajustaba a este criterio.

Para el metaanálisis únicamente se han seleccionado ensayos clínicos aleatorizados, excluyendo al resto de los estudios.

RESULTADOS

La búsqueda devolvió un total de 303 artículos. Tras realizar una revisión de los *abstract* se eliminaron aquellos duplicados, así como aquellos que no cumplían los criterios de inclusión. En la revisión sistemática se incluyó un total de 18 artículos: 2 observacionales, 9 metaanálisis y 7 ensayos clínicos aleatorizados.

Para el metaanálisis únicamente se seleccionaron los ensayos clínicos aleatorizados.

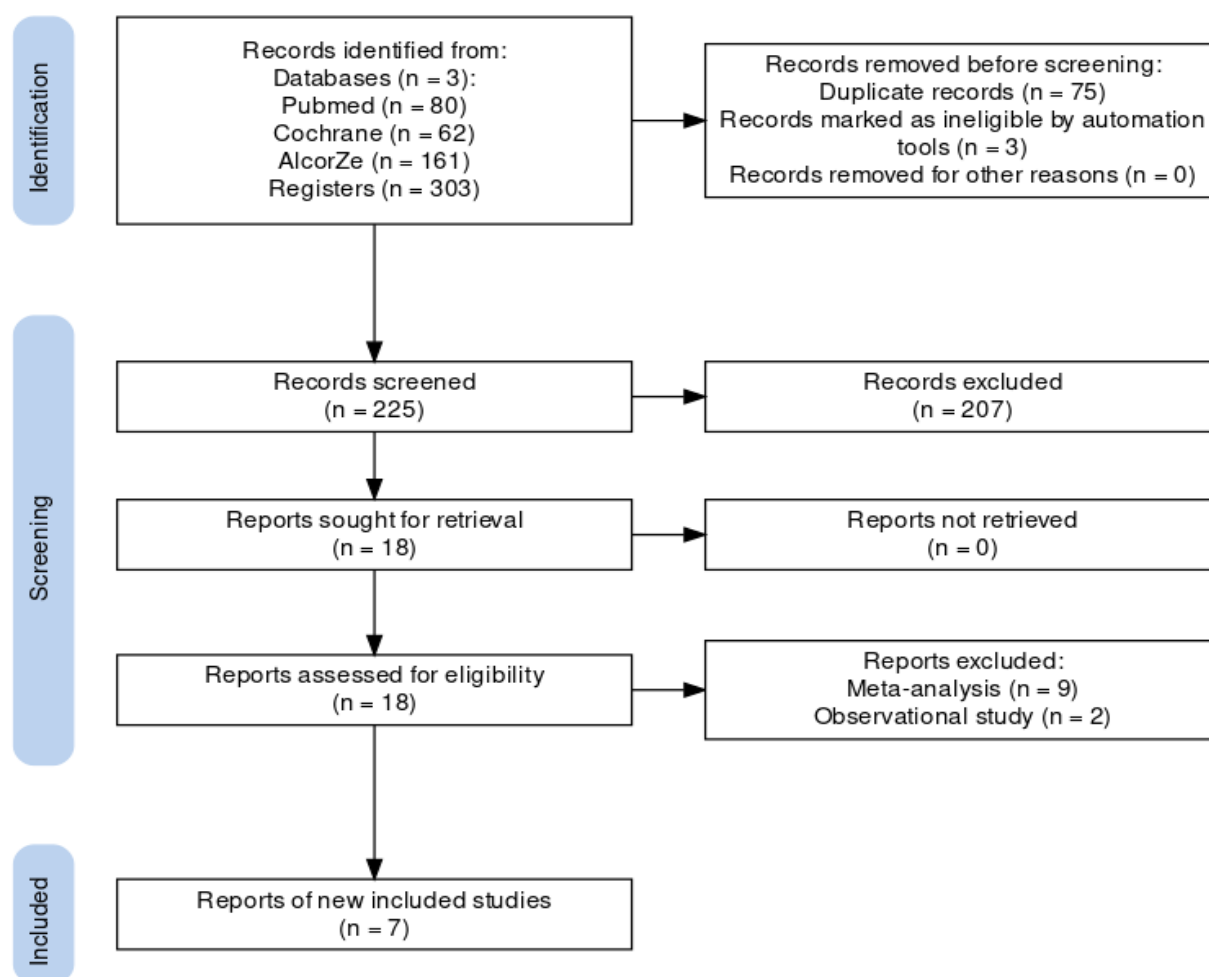


Figura 3: Diagrama de flujo de la selección de estudios PRISMA (59)

5. REVISIÓN SISTEMÁTICA

5.1. ESTUDIOS OBSERVACIONALES

- **FRITZ ET AL (60)**

En 2019 se realizó un estudio de cohortes retrospectivo que incluyó a 618 pacientes sometidos a cirugía programada con ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Todos ellos tenían 18 años o más, se incluyeron a todos aquellos que recibieron monitorización de la profundidad anestésica y se excluyeron a aquellos pacientes que fueron sometidos a intervenciones por neurocirugía.

La incidencia general de delirium postoperatorio fue del 26%, y fue significativamente mayor entre los pacientes con mayor sensibilidad a los agentes anestésicos inhalados, concepto que se definió como aquellos cuyo electroencefalograma mostraba una mayor profundidad con menores dosis de los mismos, o menores puntuaciones en el registro BIS.

Sin embargo, únicamente se observó este aumento de la incidencia en aquellos pacientes que mostraban dicha susceptibilidad mediante electroencefalograma (35% vs 17%) $\chi^2=26$ $P<0,0001$; mientras que en aquellos cuya susceptibilidad a los anestésicos inhalatorios fue valorada mediante BIS, no se observaron diferencias significativas en la incidencia del delirium postoperatorio (28% vs 24%) $\chi^2= 1,20$ $P=0,27$.

- **WRIGHT ET AL (61)**

En 2022 se publicó un estudio cuya hipótesis se basaba en que las bajas puntuaciones en el BIS estarían asociadas con una mayor susceptibilidad a los anestésicos inhalatorios y, por tanto, a un mayor riesgo de delirium. De esta manera, se podría identificar a aquellos individuos más susceptibles mediante el uso de la puntuación BIS y la concentración de anestésicos inhalatorios ajustada por la edad (aaMAC); Creándose la Escala de Resistencia a la Anestesia de Duke (DARS):

$$DARS = \left(\frac{1}{2,5 - aaMAC} \right) BIS$$

El valor de BIS sería la media de los valores obtenidos durante la intervención, y $2,5 - aaMAC$ representaría la diferencia entre la dosis de anestésico inhalatorio más alta posible en la práctica clínica y la dosis real recibida por un paciente determinado. De esta manera, un valor DARS elevado podría deberse a un alto valor de BIS y/o a una aaMAC elevada o, de forma contraria, con valores bajos de las mismas variables, se obtendría un DARS bajo.

La relación entre el DARS y el delirium se analizó en 139 pacientes de 65 o más años utilizando la el instrumento CAM-ICU para la detección del mismo.

La incidencia de delirium fue del 25%, no observando diferencias significativas en la utilización de la puntuación BIS ni aaMAC por separado. Sin embargo, las puntuaciones en la escala DARS fueron significativamente más bajas en pacientes que desarrollaron delirium ya que más del 75% de los mismos, obtuvieron una puntuación DARS <40 .

Para definir un umbral óptimo de DARS se utilizó el índice de Youden, concluyendo que 28,755 era el valor donde sensibilidad y especificidad eran máximas.

De esta manera, los valores $<28,755$ se asociaron con un aumento de casi cuatro veces en las probabilidades de desarrollo de delirium OR=4,30; IC del 95% (1,89-10,01) $p=0,001$.

El DARS podría ser una herramienta útil para identificar a aquellos pacientes con alto riesgo de desarrollo de delirium postoperatorio, y de esta manera llevar a cabo estrategias de prevención.

5.2. ENSAYOS CLÍNICOS

- **WHITLOCK ET AL (7)**

En abril de 2014 se publicó un ensayo clínico aleatorizado cuyo objetivo era estudiar la incidencia de delirium postoperatorio comparando la monitorización de la profundidad anestésica entre BIS y la concentración de anestésicos al final de la espiración ("En-Tidal Anaesthetic). Se incluyeron un total de 310 pacientes.

El grupo de intervención monitorizado con BIS estaba constituido por 149 pacientes y el grupo monitorizado mediante "en-tidal anaesthetic" fue de 161. Todos ellos evaluados previamente, ajustando los criterios de inclusión al *Ensayo BAG-RECALL*.

La aparición de delirium fue evaluada mediante la herramienta CAM-ICU por personal idénticamente cualificados.

Los rangos que se utilizaron fueron un BIS entre 40-60, y una Tidal- Anaesthetic entre 0,7 y 1,3. Con estas condiciones, los resultados fueron una incidencia de delirium del 18,8 % en el grupo BIS y del 28% en el grupo de Tidal-Anaesthetic. Se calculó el Odds Ratio que fue de 0,6 con un IC 95% (0,35 – 1,02), no encontrando diferencias significativas $p=0,058$.

Entre las debilidades del estudio se encuentra el tamaño muestral y que la mayoría de los pacientes fueron clasificados como ASA IV.

- **ZHOU ET AL (62)**

En 2018 se publicó un ensayo clínico doble ciego que incluía a 81 pacientes sometidos a cirugía colorrectal con anestesia intravenosa. Se incluyeron a aquellos con una clasificación ASA entre I y III, con una edad entre 65 y 75 años, y una puntuación en el MMSE >27 puntos.

El grupo de intervención monitorizado con BIS estaba compuesto por 41 pacientes y la profundidad se mantuvo entre unos valores 40-60 de BIS. En el grupo control constituido por 40 pacientes, el procedimiento fue guiado en función de los cambios hemodinámicos y la experiencia del anestesiólogo. La aparición de delirium fue evaluada siguiendo los criterios CAM, y se realizó un seguimiento durante cinco días.

Los resultados mostraron que en el grupo monitorizado con BIS las dosis de propofol y remifentanilo fueron significativamente más bajas $p>0,001$, además de que la incidencia de delirium fue significativamente menor respecto al grupo controlado por métodos convencionales (17,5% vs 27,5%) $p>0,001$.

Las principales limitaciones son el pequeño tamaño muestral, así como el breve periodo de seguimiento.

- **WILDES ET AL (ENGAGES) (63)**

En el año 2019 publicaron un ensayo clínico en el que participaron 1232 pacientes de 60 años o más que iban a ser sometidos a cirugía mayor. Su objetivo fue el de evaluar si la administración de anestésicos guiado por BIS disminuye la incidencia de delirium postoperatorio.

El grupo de pacientes fue aleatorizado y se creó el grupo de intervención (n=604) en el cual la profundidad anestésica se mantuvo entre los valores 40-60 de BIS, y el grupo control (n=609) que se controló teniendo cegado el BIS, teniendo únicamente en cuenta los cambios hemodinámicos y la experiencia clínica. Fueron usadas las herramientas CAM y CAM-ICU para la evaluación del delirium, utilizando esta última para aquellos pacientes incapaces de hablar. Fue evaluado una única vez al día, desde el primer día postoperatorio hasta el quinto.

De los 1232 pacientes, se desarrolló delirium en el 26% del grupo de intervención y en el 23% del grupo control, con una IC del 95% (-2% a 8%) $p=0,22$ no mostrando diferencias significativas. Sin embargo, al estudiar la mortalidad de los 30 días posteriores a la cirugía se observó una reducción de la mortalidad en el grupo monitorizado con BIS respecto al control (<1% vs >3,07%) siendo las diferencias significativas. Al no ser el objetivo principal del estudio, no se puede descartar que se trate de un hallazgo casual, pero debería de estudiarse la relación del BIS con la mortalidad y las variables que pueden influir en la misma.

Las principales limitaciones del estudio radican en la dificultad para el diagnóstico del delirium como consecuencia de la heterogeneidad del síndrome, así como la fluctuabilidad del mismo, y de la falta de marca biológicos que apoyen a su diagnóstico. Además, dicho estudio se realizó únicamente en un centro lo cual ha podido influir en los resultados.

- **KUNST ET AL (64)**

En 2020 se publicó un estudio cuyo objetivo era valor si la optimización intraoperatoria de la profundidad anestésica, así como la oxigenación del tejido cerebral en pacientes ancianos podía reducir la aparición de delirium y de deterioro cognitivo postoperatorio. Se estudiaron un total de 82 pacientes de 65 años o más, sometidos a cirugía electiva de injerto de arteria coronaria en bypass cardiopulmonar.

El grupo de intervención (n=42) fue monitorizado mediante dispositivo BIS, manteniendo la profundidad entre 40-60. El grupo control (n=40) se controló teniendo en cuenta los cambios hemodinámicos y la experiencia clínica.

Para la evaluación del delirium postoperatorio se utilizó la herramienta CAM, y se evaluó diariamente entre el tercer y el quinto día tras la intervención.

Dicho estudio, mostró una incidencia de delirium del 2,4% en el grupo de la intervención, y del 20% en el grupo control, de forma que se evidenció una menor incidencia de delirium postoperatorio en el grupo controlado con BIS, siendo las diferencias estadísticamente significativas $p=0,01$.

La principal debilidad del estudio es el pequeño tamaño muestral.

- **EVERED ET AL (65)**

En 2021 se publicó un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico de 655 pacientes sometidos a cirugía mayor, y su objetivo era determinar si las lecturas del BIS con puntuación de 50, se asociaba con una menor incidencia de delirium postoperatorio que la puntuación de 35 indicativa de una anestesia más profunda.

Tras excluir a aquellos pacientes con deterioro preoperatorio, se incluyeron 515 pacientes con una edad de 60 o más años, sometidos a una intervención con una duración igual o superior a 2 horas.

En el grupo de intervención (n=253) se llevó a cabo una anestesia más superficial (BIS 50), y en el grupo control (n= 262) se realizó una anestesia más profunda (BIS=35). El delirium se evaluó mediante las herramientas CAM y CAM-ICU desde el primer día postoperatorio hasta el quinto. Se evaluaba dos veces al día en horarios diurnos y nocturnos.

La incidencia de delirium postoperatorio en el grupo de BIS 50 fue del 19% y en el grupo BIS 35 del 28%, observándose una reducción significativa del delirium en el grupo donde la profundidad anestésica fue menor. Las diferencias fueron estadísticamente significativas $p=0,01$. Como resultado secundario, al año se observó que el grupo de la intervención mostraba una mejor función cognitiva que el grupo control.

Las principales limitaciones del estudio se relacionan con que no se tuvieron en cuenta las concentraciones de anestésicos inhalatorios, de vasopresores e inotrópicos, de forma que han podido influir en las diferencias observadas.

- **CHEN ET AL (66)**

En el año 2022 se publicó un ensayo clínico aleatorizado cuyo objetivo era determinar si la neuromonitorización de la profundidad anestésica mediante BIS está relacionada con el retraso en la recuperación de la función cognitiva, con el deterioro cognitivo postoperatorio y con el delirium postoperatorio. Se incluyeron un total de 197 pacientes cuya edad fuera mayor de 18 años, su puntuación en la escala ASA fuese entre I y III, y su tiempo de intervención quirúrgica superior a las 2 horas. Fueron excluidos todos aquellos con trastornos neurológicos y psiquiátricos en los cuales no se pudieran valorar los objetivos correctamente.

El grupo de la intervención (n=100) se mantuvo en 40-60 de BIS, y la profundidad anestésica en el grupo control se mantuvo de acuerdo a la experiencia clínica de los anestesiólogos. La función cognitiva fue evaluada diariamente durante la primera semana tras la intervención, y posteriormente al alta, desde el primer mes, el sexto y año de la cirugía. Para evaluar el delirium se utilizó la herramienta CAM.

La incidencia de delirium en el grupo de la intervención fue de 12%, y en el grupo control del 19,6% siendo estas diferencias no significativas estadísticamente $p=0,144$. Sin embargo, en aquellos pacientes donde se monitorizó la profundidad anestésica se observó una menor incidencia de retraso en la recuperación neurocognitiva (3% vs 21,6%) $p<0,001$, menos incidencia de deterioro cognitivo postoperatorio (6,25% vs 21,3%) $p=0,002$, así como una disminución de la mortalidad (5,4% vs 14,4%) $p=0,042$ y de la estancia hospitalaria (9,99% vs 12,41%) $p>0,001$.

Las principales debilidades del estudio son que se incluyeron a un pequeño grupo de pacientes diabéticos, y esto ha podido influir en los resultados, así como que no había un grupo de control de la población general que pudiese utilizarse para excluir los cambios cognitivos normales.

- **PÉREZ-OTAL ET AL (29)**

En 2022 se publicó un ensayo clínico aleatorizado de doble ciego, cuyo objetivo era valorar si regular la administración de anestésicos en una anestesia general mediante el dispositivo de neuromonitorización BIS reduciría la incidencia de delirium postoperatorio en pacientes mayores de 65 años y su estancia hospitalaria. Se incluyeron a todos aquellos pacientes mayores de 65 años, sometidos a intervenciones quirúrgicas de dos o más horas, con una puntuación en la escala ASA entre I y IV, bajo una anestesia general mantenida con gases halogenados.

El grupo de la intervención (n=102) la profundidad de la anestesia se mantuvo entre 40-60 de BIS mientras que en el grupo control (n=98) la anestesia fue guiada por los parámetros hemodinámicos y el valor de la concentración alveolar mínima. Los pacientes fueron evaluados en la unidad de recuperación postanestésica y luego tres veces al día utilizando la escala CAM o la CAM-ICU.

Dicho estudio, mostró una reducción significativa en la incidencia de delirium postoperatorio respecto al grupo control (39,1% vs 60,9%) $p=0,043$. También se observó que la estancia hospitalaria fue menor en el grupo controlado con BIS $6,56 \pm 6,14$ días en comparación con los $9,30 \pm 7,11$ días ($p<0,001$), así como una disminución en la mortalidad (0% vs 5,8%) $p=0,01$.

Las principales limitaciones del estudio se relacionan con que este fue realizado en un único centro de referencia por lo que los hallazgos pueden estar asociados con las características de la población, así como la dificultad en el diagnóstico del delirium por la ausencia de biomarcadores objetivos.

5.3. METAANÁLISIS

- **PUNJASAWADWONG ET AL (67)**

En el año 2018 se publicó un metaanálisis que incluyó a seis ensayos aleatorizados con 2929 pacientes. Se seleccionaron aquellos estudios cuyos pacientes tenían 60 o más años, sometidos a anestesia general y cirugías no cardíacas ni neuroquirúrgicas.

El objetivo del estudio era evaluar si la monitorización mediante BIS podía prevenir la aparición de delirium postoperatorio y de deterioro cognitivo. En tres de los seis estudios (n=2529) se evidenció una reducción de la incidencia de delirium en los siete días posteriores con un RR de 0,71 IC95% (0,59-0,85) y un número necesario a tratar (NNT) de 17. No obstante los tres ensayos clínicos fueron clasificados de evidencia con calidad moderada.

- **MACKENZIE ET AL (68)**

Publicaron en 2019 una revisión sistemática con posterior metaanálisis donde se incluyeron cinco estudios con un total de 2654 pacientes. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados con pacientes de ≥ 18 años de edad, sometidos a anestesia general o anestesia regional pero monitorizados con BIS. El uso de anestesia guiada se asoció con una reducción de delirium postoperatorio del 38% OR=0,62; $p<0,001$; IC 95% (0,51 a 0,76).

- **JANSSEN ET AL (3)**

En 2019 se realizó un metaanálisis que incluyó 35 estudios, de los cuales 31 eran ensayos clínicos aleatorizados, con un total de 10000 pacientes. El objetivo era evaluar de forma general las intervenciones que se realizan para reducir el delirium en pacientes de edad avanzadas que se someten a cirugía programada. En 19 de ellos la intervención redujo la incidencia de delirium, demostrando una reducción significativa con el control de la anestesia con BIS (RR 0,71; IC 0,60-0,85) y con el tratamiento con dexmedetomidina (RR 0,58; IC 0,45-0,76).

- **BOCSKAI ET AL (69)**

Publicaron en 2020 una revisión sistemática con posterior metaanálisis. Se incluyeron 14 artículos en la revisión sistemática, y se seleccionaron ocho para la realización del metaanálisis de los cuales tres estudiaron el papel del BIS en la incidencia del delirium postoperatorio. La muestra total fue de 2138 pacientes y el BIS demostró ser protector contra el delirium a un día postoperatorio respecto a no utilizarlo (16,1% vs 22,8%) con un RR 0,71; IC 95% (0,59-0,85).

- **MIAO ET AL (70)**

En 2020 se publicó una revisión sistemática con posterior metaanálisis, donde se incluyeron nueve ensayos clínicos aleatorizados que involucraron a 4023 pacientes de ≥ 60 años. La anestesia guiada con sistemas de neuromonitorización BIS no se asociaron con una menor incidencia de delirium OR 0,69; IC 95% (0,48-1,01), ni con una mejor recuperación cognitiva OR 0,14; IC 95% (0,02-1,23). Se necesitan ensayos clínicos más homogéneos para evaluar la eficacia del BIS en la prevención de trastorno cognitivos postoperatorios.

- **SHAN ET AL (71)**

Publicaron en 2021 una revisión sistemática con posterior metaanálisis cuyo objetivo fue determinar si la monitorización de la profundidad anestésica puede influir en la incidencia de delirium postoperatorio. Se incluyeron ocho ensayos clínicos con un total de 2872 pacientes con ≥ 60 años.

En comparación con el grupo control, el BIS redujo la aparición de delirium OR 1,32; IC (1,11-1,57) $p=0,001$. De la misma manera en el grupo donde se estudió a pacientes intervenidos de "cirugía mixta" la incidencia disminuyó OR 1,24; IC 95% (1,07-1,44) $p=0,004$. No obstante, no hubo diferencia significativa en cirugía cardíaca, colorrectal y ortopédica.

- **CHEW ET AL (72)**

En el año 2022 se realizó una revisión sistemática con posterior metaanálisis, constituido por diez ensayos (n=3981) cuyos participantes eran pacientes de ≥ 60 años sometidos a cirugía mayor.

Los resultados mostraron que no hubo diferencia significativa en la incidencia de delirium OR 0,71; IC 95% (0,47-1,08) aunque se calificó con nivel de evidencia bajo. Sin embargo, la monitorización con BIS se asoció con una menor incidencia de deterioro cognitivo postoperatorio, con un menor tiempo de extubación y una menor duración de la estancia hospitalaria; todo ello estadísticamente significativo.

- SUMNER ET AL (73)**

Publicaron en 2022 una revisión sistemática con posterior metaanálisis, donde se incluyeron nueve estudios (n=4648), excluyendo los ensayos en los que se administraba sedación en lugar de anestesia general, y aquellos que se encontraba en la unidad de cuidados intensivos. Los resultados evidenciaron una reducción en la incidencia del delirium en aquellos monitorizados mediante BIS (19% vs 23,3%) con un OR 0,78; IC 95% (0,60-1,99) p=0,054.

- LING ET AL (74)**

En 2022 se publicó una revisión sistemática con posterior metaanálisis, seleccionado diecisiete estudios para la revisión, y quince para el metaanálisis (n=5392).

El uso de BIS favoreció una reducción de delirium OR 0,66; IC 95% (0,50-0,88) p=0,004, evidenciando un resultado general al analizar las cirugías por subgrupos.

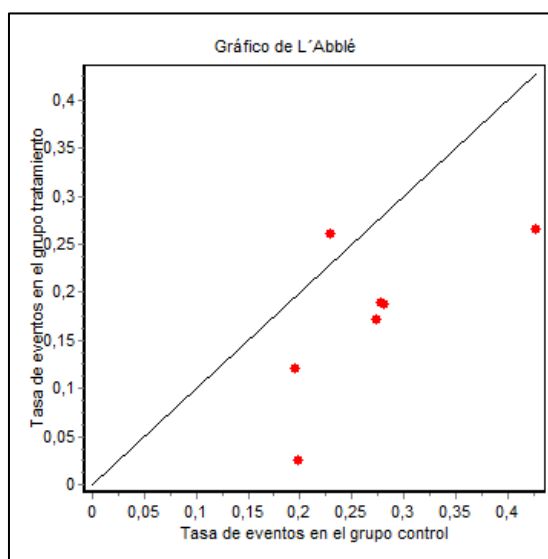
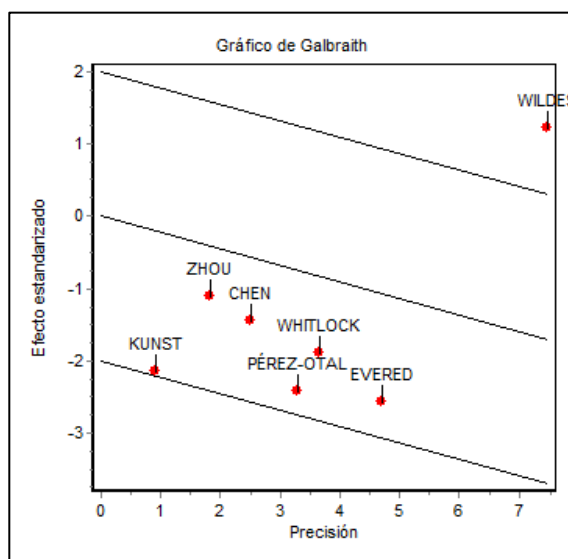
6. RESULTADOS: METAANÁLISIS

ENSAYO CLÍNICO	MUESTRA	GRUPO DE INTERVENCIÓN	GRUPO CONTROL	RESULTADOS (ODSS RATIO)
WHITLOCK et al 2014	Cirugía electiva torácica y/o cardiaca	149 pacientes. Anestesia guiada mediante BIS (40-60)	161 pacientes. Anestesia guiada mediante concentración alveolar tidal (0,7-1,3)	OR 0.6 (0,35 - 1,02)
Zhou et al 2018	Cirugía colorrectal 65-75 años	41 pacientes. Anestesia guiada mediante BIS (40-60)	40 pacientes. Manejo habitual	OR 0.54 (0,19 - 1.58)
Wildes et al. (ENGAGES) 2019	Cirugía electiva en ≥60 años	604 pacientes. Anestesia guiada mediante BIS (40-60)	609 pacientes. Manejo habitual	OR 1.18 (0,91 - 1.53)
Kunst et al 2019	Cirugía electiva de injerto de arteria coronaria en bypass cardiopulmonar ≥65 años	42 pacientes. Anestesia guiada mediante BIS (40-60)	40 pacientes. Manejo habitual	OR 0.1 (0.01-0.82)
Evered et al 2021	Cirugía mayor electiva en	253 pacientes. Anestesia guiada mediante BIS =50	262 pacientes guiada con un valor BIS=35	OR 0.58 (0.38-0.88)
Chen et al 2022	>18 años cirugía gastrointestinal laparoscópica	100 pacientes. Anestesia guiada mediante BIS (40-60)	97 pacientes. Manejo anestésico habitual	OR 0.56 (0.26-1.23)
Pérez- Otal et al 2022	>65 años Cirugía mayor	102 pacientes. Anestesia guiada por BIS (40-60)	98 pacientes. Manejo anestésico habitual	OR 0.48 (0.26-0.87)

Finalmente se incluyeron siete ensayos clínicos con un tamaño muestral de 2598 pacientes de los cuales 1291 recibieron anestesia guiada con dispositivo BIS entre 40-60, y 1307 pacientes recibieron anestesia guiada de forma habitual, con excepción del estudio Evered en el que el grupo control recibió anestesia guiada con un valor de BIS de 35.

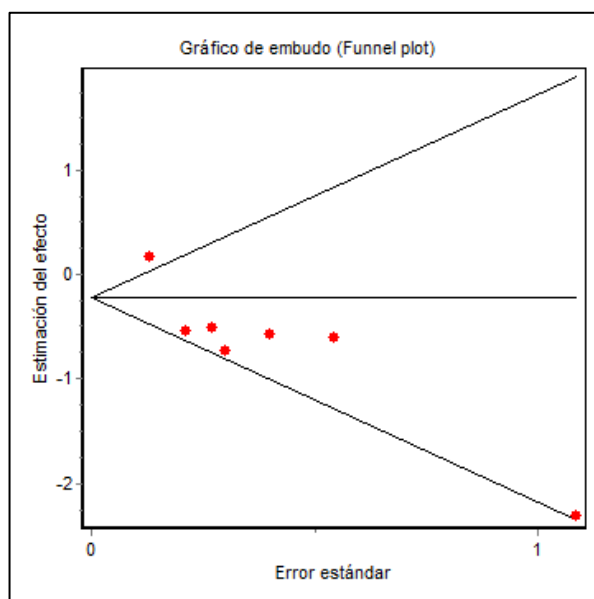
El análisis de la **heterogeneidad (gráficos de Galbraith, L'Abblé)** y el análisis del sesgo de publicación (**Funnet Plot**) se llevaron a cabo a través del programa Epidat 3.1.

El **Forest plot** se llevó a cabo a través del programa Revman5, con el método estadístico del inverso de la varianza y un análisis de efectos aleatorios debido a la heterogeneidad del estudio $I^2=69\%$ $p=0,003$.

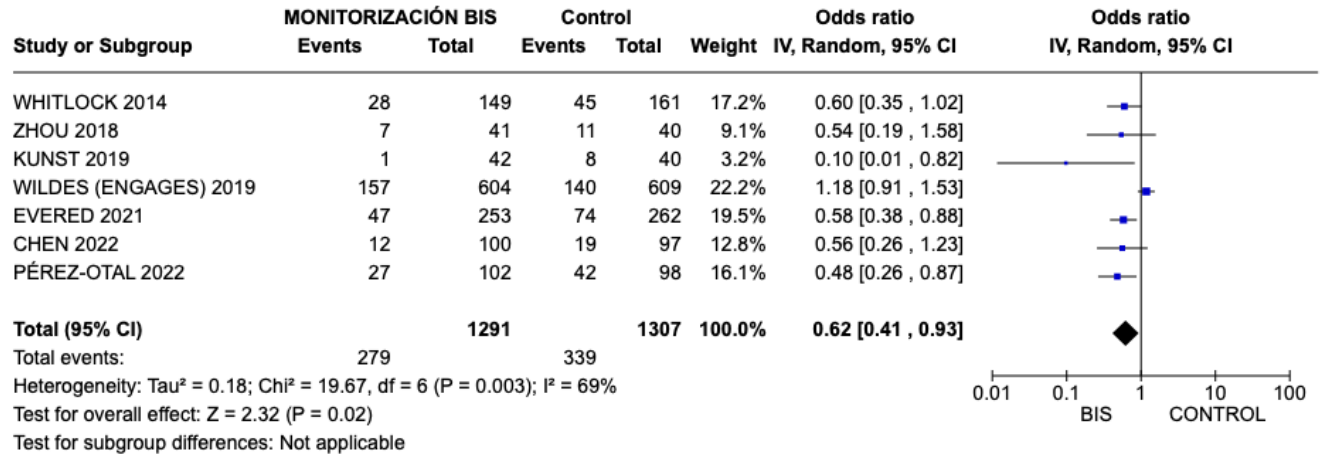


El **gráfico de Galbraith** representa la precisión de cada estudio frente al efecto estandarizado. Los estudios que caen fuera de la banda de confianza (WILDES) son los que más contribuyen a la heterogeneidad.

En el **gráfico de L'Abblé** los estudios que se alinean en torno a la recta sería indicativo de poca heterogeneidad.



El **Funnet Plot** en este caso es poco potente como consecuencia del pequeño número de estudios incluidos en el metaanálisis. Sin embargo, debido a la morfología de los mismos, probablemente existirá sesgo de publicación, ya que idealmente los estudios deberían de representarse simétricos a ambos lados de la línea central.



Se observó un **OR 0,62 IC95%: (0,41-0,93)** estadísticamente significativo **p=0,02**. De esta manera, existen diferencias significativas entre la monitorización de la profundidad anestésica mediante dispositivos BIS y el grupo control para la disminución de la incidencia del delirium postoperatorio.

7. DISCUSIÓN

El delirium postoperatorio es una complicación frecuente y potencialmente grave que se caracteriza por tener un carácter agudo y fluctuante. Se trata de una complicación que se ha asociado con un aumento significativo de la morbilidad postoperatoria, así como de un aumento del deterioro cognitivo postoperatorio lo cual influye directamente en la calidad de vida y en la autonomía del paciente.

Presenta una incidencia creciente puesto que algunos de los principales factores predisponentes son la edad avanzada y el deterioro cognitivo previo, lo cual sumado al aumento de la actividad quirúrgica en estos pacientes, ha supuesto un aumento de la incidencia en los últimos años (1,2,4,7)

El uso de dispositivos de neuromonitorización anestésica como el BIS han sido utilizados clásicamente para evitar el despertar intraoperatorio. No obstante, en los últimos años, se han realizado gran cantidad de estudios que relacionan los valores del dispositivo con algunas complicaciones quirúrgicas como el delirium postoperatorio. En muchos de estos estudios resulta difícil establecer conclusiones claras, ya que en primera instancia resulta difícil el diagnóstico de dicho síndrome, especialmente en la forma hipoactiva siendo a su vez la más frecuente, ya que no existen marcadores específicos, y las escalas pueden estar influenciadas por el criterio del observador. Por otra parte, existen una amplia variabilidad de cirugías, así como muchos tipos de técnicas anestésicas y fármacos, lo cual hace difícil comparar los resultados entre algunos estudios. (28,33,46)

Actualmente el delirium postoperatorio establecido carece de un manejo terapéutico claro que resulte eficaz en lo que se concierne a la disminución de las consecuencias. Por esta razón, se han establecido algunos protocolos basados en medidas perioperatorias de prevención del síndrome como es el caso de la guía NICE, siendo las medidas preventivas las más eficaces. Sin embargo, se han llevado a cabo múltiples estudios con el objetivo de establecer si el uso de algunas técnicas como el uso del BIS, o algunos fármacos como la dexmedetomidina, el paracetamol y los Aines, o la ketamina podían reducir la incidencia de delirium postoperatorio. De esta manera, y pese a la dificultad ya comentada en establecer conclusiones claras, la sociedad europea de anestesiología recomienda guiar la dosis de los fármacos anestésicos con dispositivos de neuromonitorización. (24,29,42)

Uno de los ensayos clínicos que estudió la relación entre la monitorización anestésica mediante BIS y la incidencia del delirium postoperatorio fue el ensayo publicado en 2014 por **WHITLOCK ET AL** con un peso del 17,2% en el metaanálisis, se observó una reducción del 9,2% en la incidencia de delirium en el grupo monitorizado con BIS en comparación el grupo control monitorizado mediante “en-tidal anaesthetic”. Sin embargo, las diferencias no fueron significativas $p=0,058$. (7)

En 2018 **ZHOU ET AL** publicaron un ensayo clínico cuyo peso es de 9,1% en el metaanálisis. Dicho estudio mostró una reducción del 10,5% en la incidencia de delirium postoperatorio en pacientes entre 65 y 75 años sometidos a cirugía colorrectal cuya profundidad anestésica fue monitorizada con BIS en comparación con aquellos donde se controló en función de las modificaciones hemodinámicas y la experiencia clínica. En este caso, los resultados fueron estadísticamente significativos $p<0,0001$. No obstante, se encontraron algunas limitaciones como el pequeño tamaño muestral ($n=81$), así como el breve periodo de seguimiento. (62)

En 2019 se publicó el ensayo **ENGAGES** con un tamaño muestral de 1232 pacientes, que comparó la incidencia de delirium postoperatorio en pacientes monitorizados con BIS, con

aquellos cuya profundidad anestésica fue guiada mediante métodos convencionales, teniendo el dispositivo BIS cegado. Dicho estudio supone el 22,2% del metaanálisis. En dicho estudio la incidencia de delirium en el grupo BIS fue del 26% y en el grupo control del 23% siendo las diferencias no significativas estadísticamente $p=0,22$. Sin embargo dicho estudio sí que demostró una reducción significativa de la mortalidad a los 30 días de la intervención.

Algunos de las limitaciones que pudieron influir en dicho resultado fueron que dicho estudio se llevó a cabo en un único centro de referencia por lo que se pudo condicionar el estudio debido a las características de la población de dicho centro. Por otra parte debido a la heterogeneidad de presentación, así como a la fluctuación del síndrome, a la ausencia de marcadores biológicos objetivos y que únicamente se evaluó el delirium una vez al día, puede ser que algunos casos no hayan sido diagnosticados. (63)

En este mismo año, **KUNST ET AL** publicaron un ensayo clínico cuyo peso es de 3,2% en el metaanálisis, donde se observó una reducción estadísticamente significativa del 17,6% $p=0,01$, en el grupo cuya profundidad anestésica fue guiada mediante dispositivos BIS en comparación con aquellos que se controló en función de los cambios hemodinámicos y la experiencia clínica de los anestesiólogos. La principal limitación se relaciona con el pequeño tamaño muestral, ya que únicamente se incluyeron a 82 pacientes. (64)

En el año 2021 **Evered et al** publicaron un ensayo clínico cuyo peso en el metaanálisis es del 19,5%, con un tamaño muestral de 515 pacientes. Dicho estudio comparó la incidencia de delirium teniendo en cuenta los valores BIS de 50 y de 35; es decir aquellos que fueron expuestos a una anestesia más profunda respecto a aquellos que fueron sometidos a una anestesia más superficial. Los resultados evidenciaron una reducción del 9% en la incidencia de delirium en el grupo BIS 50 respecto al grupo BIS 35, las diferencias fueron estadísticamente significativas $p=0,01$.

Como resultado secundario, se observó una mejor función cognitiva al año de la intervención en el grupo BIS 50.

Las principales limitaciones del estudio se relacionan con que no se tuvieron en cuenta las concentraciones de anestésicos inhalatorios, de vasopresores e inotrópicos, lo cual puede haber influido en los resultados. (65)

En 2022 **Chen et al**, publicaron un ensayo clínico cuyo peso en el metaanálisis es de 12,8%, cuyo tamaño muestral fue de 197 pacientes. En dicho estudio se observó una reducción del 7,6% de la incidencia del delirium monitorizada con BIS respecto a la monitorización convencional, no obstante, las diferencias no fueron estadísticamente significativas $p=0,144$. Como limitaciones, cabe destacar que se incluyó a un grupo de pacientes diabéticos que ha podido influir en los resultados. (66)

Por último, y en este mismo año, **Pérez-Otal et al** publicaron un ensayo clínico con un tamaño muestral de 200 pacientes, que supone un 16,1% del metaanálisis. En dicho estudio se observó una reducción del 21,8% entre el grupo monitorizado con BIS y el grupo control, siendo estas diferencias significativamente estadísticas $p=0,043$.

Dicho estudio se realizó en un único centro hospitalario lo cual hace que las características de la población de dicho centro, hayan podido influir en los resultados. (29)

El objetivo de este trabajo ha sido revisar y actualizar la evidencia existente hasta la fecha. Para ello se ha realizado un metaanálisis de los ensayos clínicos aleatorizados publicados en los últimos diez años que estudiaban la relación entre la monitorización de la profundidad anestésica mediante dispositivos BIS y la prevención del delirium postoperatorio.

Este metaanálisis ha incluido 7 ensayos clínicos aleatorizados, con un tamaño muestral de 2598 pacientes. Debido a la heterogeneidad de los estudios ($I^2=69\%$), se ha llevado a cabo un análisis de efectos aleatorios. Dicha heterogeneidad ha sido representada gráficamente mediante los gráficos de **Galbraith y L'abblé**.

Para evaluar el sesgo de publicación se llevó a cabo la realización del **funnet blot**, cuya morfología sugiere la existencia del mismo. Sin embargo, debido al bajo número de ensayos clínicos utilizados, dicha representación tiene una baja potencia estadística.

Como resultado se ha obtenido que la neuromonitorización de la profundidad anestésica mediante dispositivos BIS se asocia con **una reducción significativa de la incidencia del delirium postoperatorio**.

De esta manera, y teniendo en cuenta el resultado, se puede apoyar la recomendación de la Sociedad Europea de Anestesiología de monitorizar la dispensación de fármacos anestésicos mediante la monitorización de la profundidad anestésica con el objetivo de disminuir la incidencia de delirium postoperatorio y reducir los efectos secundarios de los fármacos utilizados.

Sin embargo, la inmensa mayoría de los ensayos clínicos utilizados en el metaanálisis solo consideran pacientes mayores de 60 años que han recibido anestesia general con fármacos inhalatorios. Por este motivo, resulta fundamental realizar un mayor número de ensayos clínicos de carácter multicéntrico, adecuado tamaño muestral y adecuadamente aleatorizados y enmascarados, que evalúen otros posibles escenarios con pacientes de menor edad, con distintas comorbilidades y sometidos a distintas técnicas anestésicas tanto generales como regionales ya que actualmente se utiliza en numerosas ocasiones la anestesia neuroaxial y la locorreional ecoguiada. Por otra parte, también deberían considerarse distintas formas de mantenimiento de anestesia general ya que no se limita únicamente a la utilización de anestésico inhalatorios, sino que existen otras modalidades ampliamente extendidas como la anestesia total intravenosa o TIVA ("Total Intravenous Anaesthesia"), y la anestesia libre de opiáceos ("Opiod Free Anaesthesia").

8. CONCLUSIONES

- El delirium postoperatorio es una complicación frecuente y potencialmente grave en los pacientes añosos sometidos a intervenciones quirúrgicas y anestesia general. Se asocia con una peor evolución, un peor pronóstico y un incremento de los gastos sanitarios.
- Se han propuesto varios mecanismos fisiopatológicos que deben considerarse complementarias entre sí y no excluyentes.
- La Sociedad Europea de Anestesiología recomienda la neuromonitorización de la profundidad anestésica con el objetivo de reducir la incidencia de delirium y de reducir los efectos adversos de los agentes anestésicos.
- No existen biomarcadores objetivos que faciliten el diagnóstico del delirium postoperatorio.
- La herramienta más apropiada para el diagnóstico del delirium es la escala CAM, y su variante CAM-ICU para pacientes ingresados en la Unidad de cuidados intensivos.
- Las estrategias de prevención con un enfoque y abordaje multimodal son consideradas el método más eficaz para reducir la incidencia de delirium postoperatorio.
- En el metaanálisis la neuromonitorización anestésica mediante dispositivos BIS se asocia con una reducción significativa en la incidencia de delirium postoperatorio.
- La heterogeneidad de los estudios, así como la probable existencia de sesgo de publicación, hace necesario realizar más estudios teniendo en cuenta otros tipos de mantenimiento intraoperatorio y otras técnicas anestésicas.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Vlisides P, Avidan M. Recent Advances in Preventing and Managing Postoperative Delirium. *F1000Research* 2019 8:607 [Internet]. 1 de mayo de 2019 [citado 5 de abril de 2024];8:607. Disponible en: <https://f1000research.com/articles/8-607>
2. Avidan MS, Maybrier HR, Abdallah A Ben, Jacobsohn E, Vlisides PE, Pryor KO, et al. Intraoperative ketamine for prevention of postoperative delirium or pain after major surgery in older adults: an international, multicentre, double-blind, randomised clinical trial. *The Lancet* [Internet]. 15 de julio de 2017 [citado 5 de abril de 2024];390(10091):267-75. Disponible en: <http://www.thelancet.com/article/S0140673617314678/fulltext>
3. Janssen TL, Alberts AR, Hooft L, Mattace-Raso FUS, Mosk CA, Van Der Laan L. Prevention of postoperative delirium in elderly patients planned for elective surgery: systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging* [Internet]. 2019 [citado 5 de abril de 2024];14:1095-117. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31354253/>
4. Li X, Wu J, Lan H, Shan W, Xu Q, Duan G, et al. Effect of Intraoperative Intravenous Lidocaine on Postoperative Delirium in Elderly Patients with Hip Fracture: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2023 [citado 5 de abril de 2024];17:3749. Disponible en: <https://pmc/articles/PMC10730424/>
5. American Psychiatric Association. [citado 5 de abril de 2024]; Disponible en: www.appi.org
6. Ramírez Echeverría M de L, Paul M, Doerr C. Delirium (Nursing). *StatPearls* [Internet]. 2021 [citado 5 de abril de 2024]; Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33760482>
7. Whitlock EL, Torres BA, Lin N, Helsten DL, Nadelson MR, Mashour GA, et al. Postoperative delirium in a substudy of cardiothoracic surgical patients in the BAG-RECALL clinical trial. *Anesth Analg* [Internet]. 2014 [citado 5 de abril de 2024];118(4):809-17. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24413548/>
8. Inouye SK, Westendorp RGJ, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet* [Internet]. 2014 [citado 5 de abril de 2024];383(9920):911-22. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23992774/>
9. Humeidan M, Deiner SG. Postoperative Delirium. *Principles and Practice of Geriatric Surgery: Third Edition: With 261 Figures and 155 Tables* [Internet]. 12 de febrero de 2023 [citado 5 de abril de 2024];395-409. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534831/>
10. Thom RP, Levy-Carrick NC, Bui M, Silbersweig D. Delirium. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2019 [citado 5 de abril de 2024];176(10):785-93. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31569986/>
11. Cortese GP, Burger C. Neuroinflammatory challenges compromise neuronal function in the aging brain: Postoperative cognitive delirium and Alzheimer's disease. *Behavioural brain research* [Internet]. 30 de marzo de 2017 [citado 5 de abril de 2024];322(Pt B):269-79. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27544872/>
12. Berger M, Ponnusamy V, Greene N, Cooter M, Nadler JW, Friedman A, et al. The effect of Propofol vs. isoflurane anesthesia on postoperative changes in cerebrospinal fluid cytokine levels: Results from a randomized trial. *Front Immunol*. 13 de noviembre de 2017;8(NOV).
13. Xu X, Zhang Q, Tian X, Wang G. Sevoflurane anesthesia induces neither contextual fear memory impairment nor alterations in local population connectivity of medial prefrontal cortex local field

- potentials networks in aged rats. *Fundam Clin Pharmacol* [Internet]. 1 de agosto de 2016 [citado 5 de abril de 2024];30(4):338-46. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26946081/>
14. Maldonado JR. Delirium pathophysiology: An updated hypothesis of the etiology of acute brain failure. *Int J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 1 de noviembre de 2018 [citado 5 de abril de 2024];33(11):1428-57. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29278283/>
 15. Iglseder B, Frühwald T, Jagsch C. Delirium in geriatric patients. *Wien Med Wochenschr* [Internet]. 1 de abril de 2022 [citado 5 de abril de 2024];172(5-6):114-21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35006521/>
 16. Gamberale R, D'Orlando C, Brunelli S, Meneveri R, Mazzola P, Foti G, et al. Study protocol: understanding the pathophysiologic mechanisms underlying delirium in older people undergoing hip fracture surgery. *BMC Geriatr* [Internet]. 1 de diciembre de 2021 [citado 5 de abril de 2024];21(1). Disponible en: [/pmc/articles/PMC8567587/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35006521/)
 17. Patel J, Baldwin J, Bunting P, Laha S. The effect of a multicomponent multidisciplinary bundle of interventions on sleep and delirium in medical and surgical intensive care patients. *Anaesthesia* [Internet]. 2014 [citado 5 de abril de 2024];69(6):540-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24813132/>
 18. Jin Z, Hu J, Ma D. Postoperative delirium: perioperative assessment, risk reduction, and management. *Br J Anaesth* [Internet]. 1 de octubre de 2020 [citado 5 de abril de 2024];125(4):492-504. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32798069/>
 19. Fong TG, Tulebaev SR, Inouye SK. Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2009 [citado 5 de abril de 2024];5(4):210-20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19347026/>
 20. Fong TG, Davis D, Growdon ME, Albuquerque A, Inouye SK. The interface between delirium and dementia in elderly adults. *Lancet Neurol* [Internet]. 1 de agosto de 2015 [citado 5 de abril de 2024];14(8):823-32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26139023/>
 21. Rudolph JL, Marcantonio ER. Review articles: postoperative delirium: acute change with long-term implications. *Anesth Analg* [Internet]. 2011 [citado 5 de abril de 2024];112(5):1202-11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21474660/>
 22. Rengel KF, Pandharipande PP, Hughes CG. Postoperative delirium. *Presse Med* [Internet]. 1 de abril de 2018 [citado 5 de abril de 2024];47(4 Pt 2):e53-64. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29680484/>
 23. Oh ST, Park JY. Postoperative delirium. *Korean J Anesthesiol* [Internet]. 1 de febrero de 2019 [citado 5 de abril de 2024];72(1):4-12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30139213/>
 24. Cao SJ, Zhang Y, Zhang YX, Zhao W, Pan LH, Sun X De, et al. Delirium in older patients given propofol or sevoflurane anaesthesia for major cancer surgery: a multicentre randomised trial. *Br J Anaesth* [Internet]. 1 de agosto de 2023 [citado 5 de abril de 2024];131(2):253-65. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37474241/>
 25. Beloeil H. Opioid-free anesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* [Internet]. 1 de septiembre de 2019 [citado 5 de abril de 2024];33(3):353-60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31785720/>
 26. Kennedy M, Enander RA, Tadiri SP, Wolfe RE, Shapiro NI, Marcantonio ER. Delirium risk prediction, healthcare use and mortality of elderly adults in the emergency department. *J Am*

- Geriatr Soc [Internet]. 2014 [citado 5 de abril de 2024];62(3):462-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24512171/>
27. Wilson JE, Mart MF, Cunningham C, Shehabi Y, Girard TD, MacLulich AMJ, et al. Delirium. Nature Reviews Disease Primers 2020 6:1 [Internet]. 12 de noviembre de 2020 [citado 5 de abril de 2024];6(1):1-26. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41572-020-00223-4>
 28. Bramley P, McArthur K, Blayney A, McCullagh I. Risk factors for postoperative delirium: An umbrella review of systematic reviews. Int J Surg [Internet]. 1 de septiembre de 2021 [citado 5 de abril de 2024];93. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34411752/>
 29. Otal BP, Ubieto M, Pascual Bellosta J, María A. Neuromonitorización de la profundidad anestésica mediante BIS y su implicación en la incidencia del delirio postoperatorio / Berta Pérez Otal. [citado 5 de abril de 2024]; Disponible en: <http://zaguan.unizar.es>
 30. González M, Martínez G, Calderón J, Villarroel L, Yuri F, Rojas C, et al. Impact of delirium on short-term mortality in elderly inpatients: a prospective cohort study. Psychosomatics [Internet]. 2009 [citado 5 de abril de 2024];50(3):234-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19567762/>
 31. Shinozaki G, Bormann NL, Chan AC, Zarei K, Sparr NA, Klisares MJ, et al. Identification of Patients With High Mortality Risk and Prediction of Outcomes in Delirium by Bispectral EEG. J Clin Psychiatry [Internet]. 2019 [citado 19 de abril de 2024];80(5). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31483958/>
 32. Rengel KF, Pandharipande PP, Hughes CG. Postoperative delirium. Presse Med [Internet]. 1 de abril de 2018 [citado 5 de abril de 2024];47(4 Pt 2):e53-64. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29680484/>
 33. Bellelli G, Brathwaite JS, Mazzola P. Delirium: A Marker of Vulnerability in Older People. Front Aging Neurosci [Internet]. 30 de abril de 2021 [citado 5 de abril de 2024];13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33994990/>
 34. Schenning KJ, Deiner SG. Postoperative Delirium in the Geriatric Patient. Anesthesiol Clin [Internet]. 1 de septiembre de 2015 [citado 5 de abril de 2024];33(3):505. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26898375/>
 35. Samuel M, Inouye SK, Robinson T, Blaum C, Busby-Whitehead J, Boustani M, et al. American Geriatrics Society abstracted clinical practice guideline for postoperative delirium in older adults. J Am Geriatr Soc [Internet]. 1 de enero de 2015 [citado 5 de abril de 2024];63(1):142-50. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25495432/>
 36. van Velthuisen EL, Zwakhalen SMG, Warnier RMJ, Mulder WJ, Verhey FRJ, Kempen GIJM. Psychometric properties and feasibility of instruments for the detection of delirium in older hospitalized patients: a systematic review. Int J Geriatr Psychiatry [Internet]. 1 de septiembre de 2016 [citado 5 de abril de 2024];31(9):974-89. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26898375/>
 37. 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 [Internet]. 2013 [citado 5 de abril de 2024];111(4):612-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23657522/>
 38. Mariz J, Castanho TC, Teixeira J, Sousa N, Santos NC. Delirium Diagnostic and Screening Instruments in the Emergency Department: An Up-to-Date Systematic Review. Geriatrics [Internet]. 1 de septiembre de 2016 [citado 5 de abril de 2024];1(3). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26898375/>



39. Morales-Puerto M, Ruiz-Díaz M, García-Mayor S, León-Campos Á, Morales-Asencio JM, Canca-Sánchez JC, et al. Spanish transcultural adaptation of the 4AT score for the evaluation of delirium in the emergency department: a prospective diagnostic test accuracy study. *BMC Nurs*. 1 de diciembre de 2024;23(1).
40. Jia X, Wang Z, Huang F, Su C, Du W, Jiang H, et al. A comparison of the Mini-Mental State Examination (MMSE) with the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) for mild cognitive impairment screening in Chinese middle-aged and older population: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry* [Internet]. 1 de diciembre de 2021 [citado 5 de abril de 2024];21(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34607584/>
41. Oh ES, Fong TG, Hsieh TT, Inouye SK. Delirium in Older Persons: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA* [Internet]. 26 de septiembre de 2017 [citado 5 de abril de 2024];318(12):1161-74. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28973626/>
42. Overview | Delirium: prevention, diagnosis and management in hospital and long-term care | Guidance | NICE.
43. Ahmed S, Leurent B, Sampson EL. Risk factors for incident delirium among older people in acute hospital medical units: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing* [Internet]. 2014 [citado 5 de abril de 2024];43(3):326-33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24610863/>
44. Jeong YM, Lee E, Kim K II, Chung JE, In Park H, Lee BK, et al. Association of pre-operative medication use with post-operative delirium in surgical oncology patients receiving comprehensive geriatric assessment. *BMC Geriatr* [Internet]. 7 de julio de 2016 [citado 5 de abril de 2024];16(1):1-8. Disponible en: <https://bmgeriatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12877-016-0311-5>
45. Radtke FM, Franck M, MacGuill M, Seeling M, Lütz A, Westhoff S, et al. Duration of fluid fasting and choice of analgesic are modifiable factors for early postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol* [Internet]. mayo de 2010 [citado 5 de abril de 2024];27(5):411-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19887950/>
46. Mathur S, Patel J, Goldstein S, Hendrix JM, Jain A. Bispectral Index. *Journal of Experimental and Clinical Medicine (Turkey)* [Internet]. 6 de noviembre de 2023 [citado 19 de abril de 2024];39(2):587-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539809/>
47. Weinstein SM, Poultides L, Baaklini LR, Mörwald EE, Cozowicz C, Saleh JN, et al. Postoperative delirium in total knee and hip arthroplasty patients: a study of perioperative modifiable risk factors. *Br J Anaesth* [Internet]. 1 de mayo de 2018 [citado 5 de abril de 2024];120(5):999-1008. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29661417/>
48. Sağlık Y, Yazıcıoğlu D, Çiçekler O, Gümüş H. Investigation of Effects of Epidural Anaesthesia Combined with General Anaesthesia on the Stress Response in Patients Undergoing Hip and Knee Arthroplasty. *Turk J Anaesthesiol Reanim* [Internet]. 2015 [citado 5 de abril de 2024];43(3):154. Disponible en: [/pmc/articles/PMC4917183/](https://pmc/articles/PMC4917183/)
49. Zhao WX, Zhang JH, Cao JB, Wang W, Wang DX, Zhang XY, et al. Acetaminophen attenuates lipopolysaccharide-induced cognitive impairment through antioxidant activity. *J Neuroinflammation* [Internet]. 21 de enero de 2017 [citado 5 de abril de 2024];14(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28109286/>
50. Momeni M, Khalifa C, Lemaire G, Watremez C, Tircoveanu R, Van Dyck M, et al. Propofol plus low-dose dexmedetomidine infusion and postoperative delirium in older patients undergoing

- cardiac surgery. Br J Anaesth [Internet]. 1 de marzo de 2021 [citado 5 de abril de 2024];126(3):665-73. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33358336/>
51. Alam A, Hana Z, Jin Z, Suen KC, Ma D. Surgery, neuroinflammation and cognitive impairment. EBioMedicine [Internet]. 1 de noviembre de 2018 [citado 5 de abril de 2024];37:547. Disponible en: /pmc/articles/PMC6284418/
 52. Wei W, Zhang A, Liu L, Zheng X, Tang C, Zhou M, et al. Protocol: Effects of subanaesthetic S-ketamine on postoperative delirium and cognitive function in elderly patients undergoing non-cardiac thoracic surgery: a protocol for a randomised, double-blinded, placebo-controlled and positive-controlled, non-inferiority trial (SKED trial). BMJ Open [Internet]. 1 de agosto de 2022 [citado 5 de abril de 2024];12(8):61535. Disponible en: /pmc/articles/PMC9345033/
 53. Duan X, Coburn M, Rossaint R, Sanders RD, Waesberghe J V., Kowark A. Efficacy of perioperative dexmedetomidine on postoperative delirium: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of randomised controlled trials. Br J Anaesth [Internet]. 1 de agosto de 2018 [citado 5 de abril de 2024];121(2):384-97. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30032877/>
 54. Nishikimi M, Numaguchi A, Takahashi K, Miyagawa Y, Matsui K, Higashi M, et al. Effect of Administration of Ramelteon, a Melatonin Receptor Agonist, on the Duration of Stay in the ICU: A Single-Center Randomized Placebo-Controlled Trial*. Crit Care Med [Internet]. 2018 [citado 5 de abril de 2024];46(7):1099. Disponible en: /pmc/articles/PMC6012040/
 55. Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, Sanders RD, Aceto P, Audisio R, et al. Update of the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium in adult patients. Eur J Anaesthesiol [Internet]. 1 de febrero de 2024 [citado 5 de abril de 2024];41(2):81-108. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/373257508_Update_of_the_European_Society_of_Anaesthesiology_and_Intensive_Care_Medicine_evidence-based_and_consensus-based_guideline_on_postoperative_delirium_in_adult_patients
 56. Boettger S, Jenewein J, Breitbart W. Haloperidol, risperidone, olanzapine and aripiprazole in the management of delirium: A comparison of efficacy, safety, and side effects. Palliat Support Care [Internet]. 1 de agosto de 2015 [citado 5 de abril de 2024];13(4):1079-85. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25191793/>
 57. Chen Y, Liang S, Wu H, Deng S, Wang F, Lunzhu C, et al. Postoperative delirium in geriatric patients with hip fractures. Front Aging Neurosci [Internet]. 22 de diciembre de 2022 [citado 5 de abril de 2024];14. Disponible en: /pmc/articles/PMC9813601/
 58. Whitlock EL, Vannucci A, Avidan MS. POSTOPERATIVE DELIRIUM. Minerva Anesthesiol [Internet]. abril de 2011 [citado 5 de abril de 2024];77(4):448. Disponible en: /pmc/articles/PMC3615670/
 59. Haddaway NR, Page MJ, Pritchard CC, McGuinness LA. PRISMA2020: An R package and Shiny app for producing PRISMA 2020-compliant flow diagrams, with interactivity for optimised digital transparency and Open Synthesis. Campbell Systematic Reviews [Internet]. 1 de junio de 2022 [citado 5 de abril de 2024];18(2):e1230. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cl2.1230>
 60. Fritz BA, Maybrier HR, Avidan MS. Intraoperative electroencephalogram suppression at lower volatile anaesthetic concentrations predicts postoperative delirium occurring in the intensive care unit. Br J Anaesth [Internet]. 1 de julio de 2018 [citado 5 de abril de 2024];121(1):241-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29935578/>
 61. Cooter Wright M, Bunning T, Eleswarpu SS, Heflin MT, McDonald SR, Lagoo-Deenadlayan S, et al. A Processed Electroencephalogram-Based Brain Anesthetic Resistance Index Is Associated

- With Postoperative Delirium in Older Adults: A Dual Center Study. *Anesth Analg* [Internet]. 1 de enero de 2022 [citado 5 de abril de 2024];134(1):149-58. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34252066/>
62. Zhou Y, Li Y, Wang K. Bispectral Index Monitoring During Anesthesia Promotes Early Postoperative Recovery of Cognitive Function and Reduces Acute Delirium in Elderly Patients with Colon Carcinoma: A Prospective Controlled Study using the Attention Network Test. *Med Sci Monit* [Internet]. 31 de octubre de 2018 [citado 5 de abril de 2024];24:7785-93. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30378591/>
63. 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* [Internet]. 2019;321(5):473-483. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01707443/full>
64. Kunst G, Gauge N, Salaunkey K, Spazzapan M, Amoako D, Ferreira N, et al. Intraoperative Optimization of Both Depth of Anesthesia and Cerebral Oxygenation in Elderly Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery-A Randomized Controlled Pilot Trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth* [Internet]. 1 de mayo de 2020 [citado 5 de abril de 2024];34(5):1172-81. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31882381/>
65. Evered LA, Chan MTV, Han R, Chu MHM, Cheng BP, Scott DA, et al. Anaesthetic depth and delirium after major surgery: a randomised clinical trial. *Br J Anaesth* [Internet]. 1 de noviembre de 2021 [citado 5 de abril de 2024];127(5):704-12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34465469/>
66. Chen X, Li L, Yang L, Li A, Wu M, Yu D. A randomized trial: bispectral-guided anesthesia decreases incidence of delayed neurocognitive recovery and postoperative neurocognitive disorder but not postoperative delirium. *Am J Transl Res* [Internet]. 2022 [citado 19 de abril de 2024];14(3):2081. Disponible en: /pmc/articles/PMC8991109/
67. 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* [Internet]. 15 de mayo de 2018 [citado 5 de abril de 2024];5(5). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29761891/>
68. MacKenzie KK, Britt-Spells AM, Sands LP, Leung JM. Processed Electroencephalogram Monitoring and Postoperative Delirium: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesiology* [Internet]. 2018 [citado 5 de abril de 2024];129(3):417-27. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29912008/>
69. Bocskai T, Kovács M, Szakács Z, Gede N, Hegyi P, Varga G, et al. Is the bispectral index monitoring protective against postoperative cognitive decline? A systematic review with meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 1 de febrero de 2020 [citado 5 de abril de 2024];15(2). Disponible en: /pmc/articles/PMC7018011/
70. Miao M, Xu Y, Sun M, Chang E, Cong X, Zhang J. BIS index monitoring and perioperative neurocognitive disorders in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res* [Internet]. 1 de diciembre de 2020 [citado 5 de abril de 2024];32(12):2449-58. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31863318/>
71. Shan W, Chen B, Huang L, Zhou Y. The Effects of Bispectral Index-Guided Anesthesia on Postoperative Delirium in Elderly Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg* [Internet]. 1 de marzo de 2021 [citado 5 de abril de 2024];147:e57-62. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33307265/>



72. Chew WZ, Teoh WY, Sivanesan N, Loh PS, Shariffuddin II, Ti LK, et al. Bispectral Index (BIS) Monitoring and Postoperative Delirium in Elderly Patients Undergoing Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis With Trial Sequential Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* [Internet]. 1 de diciembre de 2022 [citado 5 de abril de 2024];36(12):4449-59. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36038444/>
73. Sumner M, Deng C, Evered L, Frampton C, Leslie K, Short T, et al. Processed electroencephalography-guided general anaesthesia to reduce postoperative delirium: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* [Internet]. 1 de febrero de 2023 [citado 5 de abril de 2024];130(2):e243-53. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35183345/>
74. Ling L, Yang TX, Lee SWK. Effect of Anaesthesia Depth on Postoperative Delirium and Postoperative Cognitive Dysfunction in High-Risk Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus* [Internet]. 10 de octubre de 2022 [citado 5 de abril de 2024];14(10). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36381936/>