

Disfunción cognitiva postoperatoria

Luis Brunet L.⁽¹⁾, Antonello Penna S.^(1,2)

⁽¹⁾Departamento de Anestesiología y Reanimación, HCUCH.

⁽²⁾Centro de Investigación Clínica Avanzada (CICA), Universidad de Chile.

SUMMARY

Cognitive function may decline after surgical procedures. Cognitive postoperative dysfunction (CPOD) is subtle and requires neuropsychological test for diagnosis. Multifactorial in origin, its cause is unknown but associated with different risk factors, which especially affects origin people submitted to extense surgery. CPOD is transient, but in some cases is prolonged and is associated with an increase in mortality and permanente disability. The aging population and the increase of elderly patients requiring surgery a cause of concern. Clinical studies are required to recognize preventive and therapeutic measures to reduce CPOD in the future.

Fecha recepción: marzo 2018 | Fecha aceptación: abril 2018

INTRODUCCIÓN

Los progresos sostenidos en el campo de la Medicina han permitido una mejoría en la calidad y un aumento en la expectativa de vida de la población en los últimos años. Los avances de la Cirugía y la Anestesia, por su parte, han logrado mayor seguridad y mejores resultados en los procedimientos quirúrgicos, permitiendo al acceso a grupos de pacientes más añosos y con mayores factores de riesgo a tratamientos quirúrgicos complejos. De hecho, se estima que se realizan 230 millones de cirugías al año a nivel mundial y datos de EEUU indican que más de un tercio de los pacientes que se someten a cirugías tienen más de 65 años⁽¹⁾. La recuperación de las funciones cognitivas en el postoperatorio suele ser rápida y completa en la mayoría de los casos. No obstante en algunos, en especial en los pacientes mayores, puede prolongarse o ser

incluso incompleta^(2,3). Las alteraciones cognitivas significativas pueden ser advertidas fácilmente por el paciente, sus familiares y el equipo médico, pero los trastornos más sutiles no son percibidos, sino hasta después de que el paciente retorna a su casa y debe reinsertarse a su entorno y a sus funciones habituales⁽³⁾. Las alteraciones de la memoria y del procesamiento de la información les impiden realizar una vida normal, constituyéndose los trastornos cognitivos en un problema social y de salud⁽⁴⁾. Es así como ha aumentado el interés de los clínicos, reflejado en un alza en el número de estudios y publicaciones sobre el tema y se ha transformado en un problema que debe ser conocido, prevenido o tratado. Al conjunto de las alteraciones en la función cognitiva se les ha denominado como trastornos cognitivos postoperatorios (TCPO), la que agrupa al delirium postoperatorio (DPO) y la disfunción cognitiva postoperatoria (DCPO)⁽⁵⁾.

DELIRIUM POSTOPERATORIO

El DPO corresponde al *delirium* que se desencadena tras una cirugía y ha sido definido por el DSM 5 como desorden agudo y fluctuante, caracterizado por un estado de consciencia alterado, pérdida de la atención y un pensamiento desorganizado. Preocupantemente, dependiendo de la complejidad de la cirugía, entre un 10 y 70% de los pacientes adultos mayores desarrollan DPO^(6,8). Este cuadro se presenta durante la primera semana tras la cirugía y dura una media de 3 días. En la pesquisa del cuadro se utiliza el CAM (*confusión assesment method*) como test clínico⁽⁹⁾. Existen 3 maneras de manifestación: hiperactiva, hipoactiva y mixta. La hipoactiva es la manifestación más frecuente (80%) y la menos diagnosticada y se caracteriza por una actividad letárgica, un retardo psicomotor y anhedonia. Mientras, la manifestación hiperactiva es menos frecuente (20%), pero dado su sintomatología es la más diagnosticada. Los pacientes se caracterizan por estar hipervigilantes, con agitación psicomotora y con un comportamiento desafiante. Por último, los pacientes con una manifestación mixta tienen síntomas oscilantes entre un cuadro hipoactivo e hiperactivo. Los pacientes que cursan con DPO tienen malos resultados clínicos a corto y largo plazo, tales como un incremento en la morbilidad postoperatoria, una prolongación en la estadía hospitalaria, un deterioro en el estado funcional y cognitivo, e incluso un incremento en la mortalidad después de un año de la cirugía^(6,7). Consecuentemente, estos malos resultados se asocian a un empeoramiento de la vida de los adultos mayores y un aumento de los costos en salud⁽⁴⁾.

DISFUNCIÓN COGNITIVA POSTOPERATORIA

La DCPO se define como una alteración cognitiva nueva que aparece después de un procedimiento quirúrgico. A diferencia del DPO, no compromete la conciencia y se caracteriza por ser un cuadro

sutil, difícil de pesquisar. En la mayoría de los casos es necesario realizar diversos test neuropsicológicos para su detección⁽¹⁰⁾. El diagnóstico solo se puede confirmar en presencia de un cambio significativo en relación con la función cognitiva previa a la cirugía, lo cual implica realizar los test antes y después de cirugía para su comparación. Se pueden alterar distintas funciones cognitivas, tales como la función ejecutiva, del lenguaje, de la memoria y/o del aprendizaje, entre otras⁽⁷⁾. Los estudios prospectivos tendientes a conocer la magnitud del problema y sus características requieren que los test neuropsicológicos aplicados a los pacientes sean comparados con grupos de control no sometidos a cirugía. Para que una alteración cognitiva sea considerada como una DCPO, debe ser significativa en relación con un grupo control. El problema con estos estudios es que se ha puesto en duda si los grupos sometidos a cirugía son comparables a los grupos controles sin patología quirúrgica. Además se ha cuestionado el nivel considerado significativo según el tipo de test, el momento de su aplicación y al análisis de los resultados, todo lo cual ha dado origen a controversias e incertezas en el tema⁽⁷⁾. La DCPO puede afectar a pacientes quirúrgicos de cualquier edad, pero se ha visto que es más frecuente y más prolongado en pacientes de mayores^(2,11). Los pacientes sometidos a cirugía menor y los jóvenes presentan menos DCPO. La incidencia, aunque es variable según en quiénes y cómo se mida, es cercana al 40% al alta y 10% a los 3 meses de la cirugía. Monk y cols. encontraron en pacientes sometidos a cirugía mayor no cardíaca, DCPO al alta hospitalaria en:

- 36,6% en pacientes entre 18 - 39 años
- 30,4% en pacientes entre 40 - 59 años
- 41,4% en pacientes de 60 y más años

La DCPO es transitoria, pero en este estudio la evaluación a los tres meses mostró una incidencia de 12,7% en los pacientes mayores de 60 años⁽¹²⁾.

En el seguimiento longitudinal por 8,5 años, Steinmetz y cols. encontraron que la DCPO se asocia a un riesgo de mortalidad 1,63 veces mayor, a un retiro laboral más precoz, a una menor calidad de vida y a una mayor utilización de asistencia financiera social^(4,13). Los pacientes, sus familiares y el equipo médico tratante deben estar informados de estos riesgos antes de la cirugía.

FACTORES DE RIESGO Y ETIOLOGÍA

Entre los factores de riesgo de TCPO, el más destacado y frecuente en todos los estudios, es la edad, la cual evidentemente es un factor no modificable. Los pacientes mayores de 60 años presentan más DCPO y por tiempo más prolongado. Probablemente ello se deba a que los pacientes mayores tienen menor reserva, mayores enfermedades neurovasculares, mayor daño de la sustancia blanca cerebral y menor reserva cognitiva, factores todos asociados al DCPO⁽¹⁴⁾. A esta condición cerebral de mayor vulnerabilidad a consecuencia de la edad se le ha denominado como “cerebro envejecido”⁽⁵⁾. Otro factor relevante es la complejidad y duración de la cirugía, de modo que mientras más compleja y prolongada, se favorece el desarrollo de DCPO. Por ejemplo, tras una cirugía cardíaca la incidencia de DCPO es mayor en comparación a una cirugía no cardíaca. Además, mientras más se prolongue el *bypass* cardiopulmonar o si la cirugía cardíaca implica recambio valvular o si el paciente tiene un deterioro en la función cardíaca mayor, entonces el riesgo de padecer DCPO es mayor. Otros factores relacionados con el desarrollo de DCPO son: bajo nivel de escolaridad o educación^(3,15), alcoholismo⁽¹⁶⁾, baja puntuación en los test cognitivos preoperatorios, las complicaciones postoperatorias y haber presentado DPO^(12,17). Todos estos factores de riesgo se resumen en la Tabla 1. Por otro lado, la etiología del DCPO se conoce de manera par-

cial, pero diversos factores se han reconocido como relevantes, los cuales se resumirán a continuación.

Respuesta inflamatoria

La cirugía y el trauma se acompañan de un síndrome de respuesta inflamatoria con un aumento en los niveles de citoquinas proinflamatorias entre las que destacan, el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y las interleuquinas 1 β , 6, 8, 10 (IL1 β , IL6, IL8 e IL10), las cuales pueden afectar las funciones cerebrales a través de la activación de la respuesta inmune^(18,20). Estudios en modelos animales han sugerido que el DCPO podría ser producto de un proceso neuroinflamatorio excesivo asociado a la cirugía⁽²¹⁾. Interessantemente, en un modelo murino se demostró que IL1 β incrementa la expresión del subtipo $\alpha 5$ de los receptores GABA_A en la superficie de las neuronas piramidales del hipocampo, lo que generó una menor capacidad de establecer nuevas memorias en los ratones tratados con la citoquina⁽²²⁾. En suma, la respuesta inflamatoria altera el funcionamiento de las neuronas en diferentes regiones y particularmente en el hipocampo, el cual es el sustrato anatómico de la adquisición de memorias.

Tabla 1. Factores de riesgo de disfunción cognitiva postoperatoria

Factores de riesgo	
Paciente	Edad > 60 años Alteración cognitivo preoperatorio Abuso en ingesta de alcohol Baja escolaridad o nivel educación Patología cerebral, cardíaca o vascular previa
Cirugía	Cirugía mayor extensa Complicaciones quirúrgicas perioperatorias Reoperación
Anestesia	Uso de anestésicos de efecto prolongado Isquemia por hipoxia e hipoperfusión de órganos Alteraciones severas de la homeostasis Complicaciones intra o postanestésicas

Anestesia y neurotoxicidad

Los anestésicos generales producen cambios en el cerebro de animales de experimentación, afectando especialmente a los ejemplares más jóvenes en etapa de desarrollo⁽²³⁾. La anestesia general repetida también se ha sugerido que produce alteraciones cognitivas, problemas de aprendizaje y trastornos de comportamiento en lactantes y niños pequeños, lo que ha generado recomendaciones y alertas de parte de algunos autores⁽²⁴⁻²⁸⁾. Por otro lado, en animales adultos se ha demostrado que una dosis única de un anestésico general incrementa la actividad y expresión del subtipo $\alpha 5$ de los receptores GABA_A en la superficie de las neuronas piramidales del hipocampo, lo que generó una menor capacidad de establecer nuevas memorias del mismo modo que los ratones tratados con IL-1 β ⁽²⁹⁾. No obstante, en adultos, los estudios que han comparado los efectos de la anestesia regional y la anestesia general en el desarrollo de la DCPO no han encontrado diferencias⁽³⁰⁾. Algunos investigadores han tratado de establecer diferencias en humanos entre agentes anestésicos específicos, tales como inhalatoria versus intravenosa y entre distintos anestésicos volátiles, sin lograr resultados concluyentes⁽³¹⁾. El efecto de la anestesia sobre la función cognitiva depende de las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los agentes usados. En general se reconoce que los agentes cuya duración de acción es más corta, producen una menor duración de las alteraciones cognitivas en el postoperatorio inmediato. Al parecer la reducción de los tiempos de anestesia, así como de la profundidad excesiva y sus efectos asociados, disminuyen la incidencia y duración de la DCPO. Algunos estudios han observado que la administración de la anestesia guiada por la monitorización electroencefalográfica o la utilización del BIS, también podrían reducir la DCPO^(32,33).

Bypass cardiopulmonar

No está claro si el *bypass* cardiopulmonar tiene importancia en la etiología de la DCPO en la cirugía cardíaca. No se han encontrado diferencias en la incidencia de DCPO al comparar cirugía coronaria con y sin *bypass* cardiopulmonar^(34,35). En los pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea se observan alteraciones en las imágenes de resonancia magnética de cerebro, las que no están presentes en aquellos que se operan sin *bypass*. Algunos investigadores sugieren que las imágenes corresponden a microembolías producto del *bypass* cardiopulmonar⁽³⁶⁾. Los pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea muestran una mayor frecuencia de DPO⁽³⁷⁾.

Hipotensión arterial

La hipotensión arterial perioperatoria ha sido sugerida como uno de los probables causantes del DCPO, en cuanto es responsable e índice de hipoperfusión tisular. Algunos estudios tendientes a establecer una relación entre la hipotensión arterial y la DCPO no han logrado encontrar que uno o más episodios de 30 minutos de duración de disminución bajo 60% en la presión arterial media basal, se asocien a deterioro cognitivo^(3,38). Por otra parte, hay estudios que muestran una relación entre hipotensión postoperatoria y DCPO en pacientes hipertensos⁽³⁹⁾. Más importante que la hipotensión en la DCPO, podría ser la fluctuación significativa de la presión arterial intraoperatoria⁽⁴⁰⁾.

Hipoxemia

La hipoxemia severa y prolongada puede producir daño cerebral, por esta razón la hipoxemia perioperatoria también ha sido invocada como causa de la DCPO. Los estudios tendientes a establecer una relación entre la hipoxemia y la DCPO no han sido concluyentes^(3,41). La hipoxemia postoperatoria es causa de DPO⁽⁴²⁾.

Otros factores perioperatorios

Una gran variedad de factores relacionados con los cuidados perioperatorios se asocian a alteraciones cognitivas, entre ellos el ayuno, el dolor, los analgésicos, los trastornos del sueño, los excesos o alteraciones en la administración de volumen y otros menos notorios. Se ha sugerido que la cirugía *fast track* y la adherencia a los protocolos ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) pueden reducir el *delirium* y las alteraciones cognitivas postoperatorias^(43,44). Las limitaciones visuales y auditivas se asocian a *delirium*, por lo que estas funciones y sus estímulos deben tratar de mantenerse lo más cercanas a lo cotidiano⁽⁴⁵⁾.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

La prevención, sin duda alguna, es más costo-efectiva en comparación al tratamiento; sin embargo, no existe un consenso establecido para prevenir el desarrollo del DCPO. De todos modos existen medidas que se pueden realizar previamente, durante y después de la cirugía (Tabla 2). En el caso de que un paciente se sospeche que cursa con DCPO debería ser derivado e iniciar un tratamiento guiado por un neurólogo.

Tabla 2. Factores que podrían potencialmente prevenir la disfunción cognitiva postoperatoria

Sujeto	Acciones
Paciente	Evaluación psicométrica preoperatoria Entrenamiento cognitivo preoperatorio Evaluación y tratamiento por especialistas Medidas de prevención no farmacológicas de DPO
Cirugía	Técnica quirúrgica apropiada y meticulosa Evitar complicaciones quirúrgicas perioperatorias Cirugía mínimamente invasiva <i>fast track</i>
Anestesia	Evitar uso de sedantes y opioides de acción prolongada Uso de anestésicos de acción corta Técnica anestésica meticulosa para evitar complicaciones Prevenir alteraciones en homeostasis e isquemia Monitorización de profundidad anestésica con EEG o BIS

INDICACIÓN DE CIRUGÍA Y TÉCNICA QUIRÚRGICA

La evaluación crítica del balance entre los beneficios y los potenciales daños de la cirugía debe ser muy cuidadosa respecto del riesgo de DCPO. La evaluación preoperatoria de la función cognitiva puede ser útil en algunos casos específicos.

La cirugía mayor prolongada produce DCPO más severa y con mayor frecuencia, por lo cual debería tratar de evitarse en pacientes con factores de riesgo. La cirugía mínimamente invasiva, aun cuando su efecto en la incidencia y severidad en la DCPO no ha sido estudiada, debería ser menor, por cuanto produce menos daño tisular y por ello una respuesta inflamatoria menos intensa⁽⁴⁶⁾.

Técnica anestésica

La elección de la técnica y los agentes anestésicos podría tener importancia en la prevención de las alteraciones cognitivas postanestésicas. Como regla general, se reconoce que cuanto más corta la duración de los agentes anestésicos, más corta es la duración y probablemente menos frecuentes son las alteraciones cognitivas del período postoperatorio inmediato. La utilización de fármacos anestésicos con efectos prolongados o que producen una marcada alteración en funciones cognitivas específicas, debe evitarse en pacientes con factores de riesgo de DCPO. La sedación con midazolam, por ejemplo, produce alteraciones en la memoria que puede prolongarse horas o días en postoperatorio.

La DCPO se asocia a la falla o insuficiencia de las funciones cardiovascular, pulmonar, renal y hepática. También se ha visto que tiene relación con la alteración en la homeostasis hidroelectrolítica y metabólica⁽⁴⁷⁾. La preservación de la función normal de los órganos, así como su adecuada perfusión y oxigenación, son de vital importancia para evitar alteraciones de las funciones cerebrales

que puedan derivar en una DCPO. La utilización de una técnica anestésica meticulosa y la elección de los agentes anestésicos para cada caso particular deben cumplir con estos objetivos. El uso del electroencefalograma para guiar la profundidad anestésica durante el procedimiento ha mostrado efectos variables sobre la DCPO en algunos estudios clínicos^(33,48). La utilización del BIS, un índice electroencefalográfico procesado para guiar la profundidad anestésica, ha demostrado en algunos estudios una disminución de la DCPO y del DPO cuando se mantienen niveles más superficiales de anestesia⁽³²⁾. Los resultados aun cuando son promisorios, no son concluyentes.

PREVENCIÓN DE DPO

Como fue mencionado, el desarrollo de DPO predispone a padecer DCPO. Por ello las medidas para prevenir el desarrollo de *delirium* tras una cirugía, sobre todo en pacientes de riesgo, deben ser aplicadas. Las medidas más efectivas para prevenir el desarrollo de *delirium* son las no farmacológicas. Con respecto a éstas, un equipo de investigadores del HCUCH demostró que las medidas estándar de prevención no farmacológica más una estimulación precoz desarrollada por terapeutas ocupacionales logró disminuir la tasa de *delirium* en pacientes críticos no ventilados desde un 20% a un 3%⁽⁴⁹⁾. Estas intervenciones específicas consistieron en medidas de orientación en el tiempo y espacio; estimulación de movilización precoz; corrección de los déficits sensoriales; establecimiento de un ambiente más acogedor con cuidadores, evitando el uso de medidas de limitación físicas; protección del sueño; evitar el uso de fármacos promotores de *delirium*; motivación en la realización de actividades básicas de la vida diaria; estimulación de la actividad de las extremidades superiores y promover la participación de la familia. Interesantemente, en la actualidad se está llevando a cabo un estudio similar en nuestro

Hospital y en el Complejo Hospitalario San José, en pacientes mayores de 75 años que se someterán a una cirugía de alta complejidad. Este estudio se adjudicó un financiamiento de FONIS y tiene por objetivo demostrar la efectividad de estas medidas en la prevención de DPO en pacientes mayores. Obviamente, esta cohorte de pacientes permitirá determinar si la prevención de DPO también previene la DCPO.

CONCLUSIONES

La DCPO es una entidad clínica de origen multifactorial que puede alterar de forma importante la recuperación postoperatoria habitual y está íntimamente ligada al desarrollo de DPO. El riesgo es mayor en los pacientes de edad avanzada, en aquellos en los cuales existe un deterioro previo y en las cirugías mayores extensas. La correcta elección del procedimiento quirúrgico y las técnicas quirúrgicas y anestésicas meticulosas reducen las complicaciones perioperatorias y disminuyen el riesgo de DCPO. La DCPO es transitoria y de corta duración en la mayoría de los casos, pero puede prolongarse meses o años después de la cirugía, deteriorando la calidad de vida y aumentando la mortalidad.

Los estudios realizados en DCPO son heterogéneos. Tanto los grupos de pacientes, los procedimientos anestésico-quirúrgicos, los test psicométricos, el diseño de los estudios, así como la definición de DCPO son diferentes, lo que impide compararlos y obtener conclusiones generales sobre el tema. Urge realizar estudios controlados, usando grupos y técnicas estandarizadas que permitan establecer la relevancia de algunas intervenciones que puedan influir en la incidencia, así como en la prevención de la DCPO. Es necesario también crear test psicométricos que puedan ser aplicables a la práctica clínica; los que se usan actualmente son engorrosos y prolongados y solo utilizables

para estudios de investigación. Finalmente, junto a la búsqueda de elementos útiles en la prevención, los esfuerzos deberían centrarse además en el tra-

tamiento efectivo de la DCPO que permitan una rápida recuperación y reinserción en la vida normal después de una anestesia y cirugía.

REFERENCIAS

1. Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, Haynes AB, Lipsitz SR, Berry WR *et al.* An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet* 2008;372:139-44.
2. Bedford PD. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet* 1955;269:259-63.
3. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J *et al.* Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet* 1998;351:857-61.
4. Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, Lohse N, Rasmussen LS, Group I. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology* 2009;110:548-55.
5. Brown EN, Purdon PL. The aging brain and anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2013;26:414-9.
6. Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet* 2014;383:911-22.
7. Nadelson MR, Sanders RD, Avidan MS. Perioperative cognitive trajectory in adults. *Br J Anaesth* 2014;112:440-51.
8. Rudolph JL, Marcantonio ER. Review articles: postoperative delirium: acute change with long-term implications. *Anesth Analg* 2011;112:1202-11.
9. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegal AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med* 1990;113:941-8.
10. Murkin JM, Newman SP, Stump DA, Blumenthal JA. Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1995;59:1289-95.
11. Chung F, Assmann N. Car accidents after ambulatory surgery in patients without an escort. *Anesth Analg* 2008;106:817-20.
12. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE, van der Aa MT, Heilman KM *et al.* Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2008;108:18-30.
13. Phillips-Bute B, Mathew JP, Blumenthal JA, Grocott HP, Laskowitz DT, Jones RH *et al.* Association of neurocognitive function and quality of life 1 year after coronary artery bypass graft (CABG) surgery. *Psychosom Med* 2006;68:369-75.
14. Griebel M, Amann M, Hirsch JG, Achtnichts L, Hennerici MG, Gass A *et al.* Reduced functional reserve in patients with age-related white matter changes: a preliminary fMRI study of working memory. *PLoS One* 2014;9:e103359.
15. Ancelin ML, de Roquefeuil G, Ledesert B, Bonnel F, Cheminal JC, Ritchie K. Exposure to anaesthetic agents, cognitive functioning and depressive symptomatology in the elderly. *Br J Psychiatry* 2001;178:360-6.

16. Hudetz JA, Iqbal Z, Gandhi SD, Patterson KM, Hyde TF, Reddy DM, *et al.* Postoperative cognitive dysfunction in older patients with a history of alcohol abuse. *Anesthesiology* 2007;106:423-30.
17. Mathew JP, Mackensen GB, Phillips-Bute B, Grocott HP, Glower DD, Laskowitz DT *et al.* Randomized, double-blinded, placebo controlled study of neuroprotection with lidocaine in cardiac surgery. *Stroke* 2009;40:880-7.
18. Degos V, Vacas S, Han Z, van Rooijen N, Gressens P, Su H *et al.* Depletion of bone marrow-derived macrophages perturbs the innate immune response to surgery and reduces postoperative memory dysfunction. *Anesthesiology* 2013;118:527-36.
19. Terrando N, Eriksson LI, Ryu JK, Yang T, Monaco C, Feldmann M *et al.* Resolving postoperative neuroinflammation and cognitive decline. *Ann Neurol* 2011;70:986-95.
20. Vacas S, Degos V, Tracey KJ, Maze M. High-mobility group box 1 protein initiates postoperative cognitive decline by engaging bone marrow-derived macrophages. *Anesthesiology* 2014;120:1160-7.
21. Terrando N, Monaco C, Ma D, Foxwell BM, Feldmann M, Maze M. Tumor necrosis factor- α triggers a cytokine cascade yielding postoperative cognitive decline. *P Natl Acad Sci USA* 2010;107:20518-22.
22. Wang DS, Zurek AA, Lecker I, Yu J, Abramian AM, Avramescu S *et al.* Memory deficits induced by inflammation are regulated by α 5-subunit-containing GABAA receptors. *Cell reports* 2012;2:488-96.
23. Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, Benshoff ND, Dikranian K, Zorumski CF *et al.* Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci* 2003;23:876-82.
24. Flick RP, Katusic SK, Colligan RC, Wilder RT, Voigt RG, Olson MD *et al.* Cognitive and behavioral outcomes after early exposure to anesthesia and surgery. *Pediatrics* 2011;128:e1053-61.
25. Ing C, DiMaggio C, Whitehouse A, Hegarty MK, Brady J, von Ungern-Sternberg BS *et al.* Long-term differences in language and cognitive function after childhood exposure to anesthesia. *Pediatrics* 2012;130:e476-85.
26. Sprung J, Flick RP, Katusic SK, Colligan RC, Barbaresi WJ, Bojanic K *et al.* Attention-deficit/hyperactivity disorder after early exposure to procedures requiring general anesthesia. *Mayo Clin Proc* 2012;87:120-9.
27. Stratmann G. Review article: Neurotoxicity of anesthetic drugs in the developing brain. *Anesth Analg* 2011;113:1170-9.
28. Wilder RT, Flick RP, Sprung J, Katusic SK, Barbaresi WJ, Mickelson C *et al.* Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology* 2009;110:796-804.
29. Zurek AA, Yu J, Wang DS, Haffey SC, Bridgwater EM, Penna A *et al.* Sustained increase in α 5GABAA receptor function impairs memory after anesthesia. *J Clin Invest* 2014;124:5437-41.
30. Wu CL, Hsu W, Richman JM, Raja SN. Postoperative cognitive function as an outcome of regional anesthesia and analgesia. *Reg Anesth Pain Med* 2004;29:257-68.

31. Evered L, Scott DA, Silbert B, Maruff P. Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic. *Anesth Analg* 2011;112:1179-85.
32. Chan MT, Cheng BC, Lee TM, Gin T, Group CT. BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *J Neurosurg Anesthesiol* 2013;25:33-42.
33. Radtke FM, Franck M, Lendner J, Kruger S, Wernecke KD, Spies CD. Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth* 2013;110 Suppl 1:i98-105.
34. Ernest CS, Worcester MU, Tatoulis J, Elliott PC, Murphy BM, Higgins RO *et al.* Neurocognitive outcomes in off-pump versus on-pump bypass surgery: a randomized controlled trial. *Ann Thorac Surg* 2006;81:2105-14.
35. Jensen BO, Hughes P, Rasmussen LS, Pedersen PU, Steinbruchel DA. Cognitive outcomes in elderly high-risk patients after off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting: a randomized trial. *Circulation* 2006;113:2790-5.
36. Abu-Omar Y, Cader S, Guerrieri Wolf L, Pigott D, Matthews PM, Taggart DP. Short-term changes in cerebral activity in on-pump and off-pump cardiac surgery defined by functional magnetic resonance imaging and their relationship to microembolization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:1119-25.
37. Koster S, Oosterveld FG, Hensens AG, Wijma A, van der Palen J. Delirium after cardiac surgery and predictive validity of a risk checklist. *Ann Thorac Surg* 2008;86:1883-7.
38. Williams-Russo P, Sharrock NE, Mattis S, Liguori GA, Mancuso C, Peterson MG *et al.* Randomized trial of hypotensive epidural anesthesia in older adults. *Anesthesiology* 1999;91:926-35.
39. Yocum GT, Gaudet JG, Teverbaugh LA, Quest DO, McCormick PC, Connolly ES, Jr., *et al.* Neurocognitive performance in hypertensive patients after spine surgery. *Anesthesiology* 2009;110:254-61.
40. Hirsch J, DePalma G, Tsai TT, Sands LP, Leung JM. Impact of intraoperative hypotension and blood pressure fluctuations on early postoperative delirium after non-cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2015;115:418-26.
41. Browne SM, Halligan PW, Wade DT, Taggart DP. Postoperative hypoxia is a contributory factor to cognitive impairment after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1061-4.
42. Kazmierski J, Kowman M, Banach M, Fendler W, Okonski P, Banys A *et al.* Incidence and predictors of delirium after cardiac surgery: Results from The IPDACS Study. *J Psychosom Res* 2010;69:179-85.
43. Krenk L, Kehlet H, Baek Hansen T, Solgaard S, Soballe K, Rasmussen LS. Cognitive dysfunction after fast-track hip and knee replacement. *Anesth Analg* 2014;118:1034-40.
44. Krenk L, Rasmussen LS, Hansen TB, Bogø S, Soballe K, Kehlet H. Delirium after fast-track hip and knee arthroplasty. *Br J Anaesth* 2012;108:607-11.
45. Steiner LA. Postoperative delirium. Part 1: pathophysiology and risk factors. *Eur J Anaesthesiol* 2011;28:628-36.

46. Gameiro M, Eichler W, Schwandner O, Bouchard R, Schon J, Schmucker P *et al.* Patient mood and neuropsychological outcome after laparoscopic and conventional colectomy. *Surg Innov* 2008;15:171-8.
47. Puskas F, Grocott HP, White WD, Mathew JP, Newman MF, Bar-Yosef S. Intraoperative hyperglycemia and cognitive decline after CABG. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1467-73.
48. Schoen J, Husemann L, Tiemeyer C, Lueloh A, Sedemund-Adib B, Berger KU *et al.* Cognitive function after sevoflurane- vs propofol-based anaesthesia for on-pump cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth* 2011;106:840-50.
49. Alvarez EA, Garrido MA, Tobar EA, Prieto SA, Vergara SO, Briceno CD *et al.* Occupational therapy for delirium management in elderly patients without mechanical ventilation in an intensive care unit: A pilot randomized clinical trial. *J Crit Care* 2017;37:85-90.

CORRESPONDENCIA



Dr. Luis Brunet Lachaise
Departamento de Anestesiología y Reanimación
Facultad de Medicina, Universidad de Chile
Independencia 1027, Independencia
Fono: 562 2978 8209
E-mail: lbrunet@med.uchile.cl