



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Facultad de Medicina

Hospital General de Puebla
Dr. "Eduardo Vázquez Navarro"

"Utilidad de la melatonina en la prevención del delirium
postoperatorio en pacientes adultos sometidos a cirugía
oncológica bajo anestesia general balanceada"

Tesis para obtener el diploma de la especialidad de Anestesiología

PRESENTA:

Dr. Edward Escobar Cruz
Residente de Anestesiología

DIRECTORES DE TESIS:

Dra. Idalia Hernández Coronel
Médico adscrito de Anestesiología

Dra. Yolanda Martina Martínez Barragán

M.C. de la Educación
Especialista en Anestesiología
Alta Especialidad en Anestesiología Pediátrica



Dra. Sandra Maldonado Castañeda
Especialidad en Cirugía General
M.C. en Investigación

H. Puebla de Zaragoza, noviembre 2017



SECRETARÍA
 SALUD
 MINISTERIO DE SALUD
 ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
 GOBIERNO DE PROGRESO



HOSPITAL GENERAL DE PUEBLA
 DR. EDUARDO VAZQUEZ NAVARRO
 DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

FORMATO DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

INSTRUCTIVO: Este formato será elaborado en original y copia, permaneciendo el original en la Jefatura de Enseñanza y la copia en poder del autor. Conforme avance la investigación, irán apareciendo las firmas de autorización. De faltar algunas firmas no podrá imprimirse la investigación.

- 1) Por medio de la presente me dirijo al comité de investigación del Hospital General "Dr. Eduardo Vázquez Navarro", para informar que me comprometo a dirigir el protocolo denominado
 Utilidad de la melatonina en la prevención del delirium postoperatorio en pacientes adultos sometidos a cirugía oncológica bajo anestesia general balanceada

Del DR. Edward Escobar Cruz
 Fecha: 18 de mayo 2016
 Dra. Idalia Hernández Coronel
 Dra. Yolanda Martínez Barragán
 Nombre y firma del asesor experto de tesis
 Dra. Sandra Maldonado Castañeda
 Nombre y firma del asesor metodológico

II) Estoy de acuerdo en el contenido, planteamiento y estructuración del protocolo de tesis ya mencionado.
 Dra. Idalia Hernández Coronel
 Dra. Yolanda Martínez Barragán
 Nombre y firma del asesor experto de tesis
 Dra. Sandra Maldonado Castañeda
 Nombre y firma del asesor metodológico
 CED. PROF. 1469257

III) Estoy de acuerdo en la estructuración y contenido de la tesis titulada. Utilidad de la melatonina en la prevención del delirium postoperatorio en pacientes adultos sometidos a cirugía oncológica bajo anestesia general balanceada
 del DR. Edward Escobar Cruz

Una vez ya habiendo revisado las correcciones pertinentes hechas:
 Fecha 08 de mayo 2017
 Dra. Idalia Hernández Coronel
 Dra. Yolanda Martínez Barragán
 Nombre y firma del asesor experto de tesis
 Dra. Sandra Maldonado Castañeda
 Nombre y firma del asesor metodológico
 ANESTESIA
 CED. PROF. 1469257

IV) Se autoriza impresión de tesis
 03 de noviembre 2017
 DRA. SANDRA MALDONADO CASTAÑEDA
 JEFA DE ENSEÑANZA

AGRADECIMIENTOS

El ser humano a través del tiempo ha tratado de encontrar el camino hacia la felicidad, siendo que la búsqueda no es individual, es colectiva.

Seríamos egoístas al pensar que el éxito es personal, que no intervinieron divinidades, personas o circunstancias que hicieron posible nuestro sueño y que simplemente la recompensa nos la podemos acabar solos.

A Dios por permitir que todo esto sucediera.

A mis padres, tácitamente, por darme la vida y por siempre creer en mí. Por enseñarme las bases y dirigirme hacia lo que hoy se transforma mi futuro. Por las cosas que no se aprenden en las instituciones y que forman el carácter. Por enseñarme a ver la vida con mis propios ojos, dejando que tomara la mejor decisión, respetando, pero siempre presentes. Por su apoyo incondicional y sobretodo por todo su amor.

A Karla, mi esposa. Mi persona favorita. Estuviste desde el principio; te compartí mi sueño y lo volviste tuyo, nuestro. Te agradezco por todos los momentos de tu apoyo incondicional, por tu paciencia, por la manera de saber que todo esto es un proceso prolongado en donde la resistencia es requisito; agradezco el amor y el respeto que me tienes, pero sobre todo, agradezco la inspiración que generas en mí, sin ti esto no sería posible. Te amo.

A mis maestros. A aquellos que compartieron su conocimiento y sabiduría. Que me enseñaron el contenido inédito de los libros. Parte de la enseñanza es el compartir experiencias, les agradezco el haberlo hecho. Agradezco su confianza. Seguiré con lo mejor de cada uno y prometo compartir sus conocimientos por el bien del paciente.

A mis compañeros que hicieron de esto, una familia.

Gracias.

1.- RESUMEN	5
1.1.- INTRODUCCIÓN	7
2.- ANTECEDENTES	8
A.- Antecedentes Generales	8
B.- Antecedentes Específicos	19
3.- JUSTIFICACIÓN	26
4.- DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	27
5.- HIPÓTESIS	28
6.- OBJETIVOS	28
7.- MATERIAL Y MÉTODOS	29
A.- Criterios de inclusión:	33
B.- Criterios de exclusión:	33
C.- Criterios de eliminación:	33
8.- ASPECTOS BIOÉTICOS	34
9.- RESULTADOS	35
10.- DISCUSIÓN	40
11.- CONCLUSIONES	41
12.- REFERENCIAS BIBLIOHEMEROGRÁFICAS	42

1.- RESUMEN

El delirium o delirio post operatorio (DPO) es un síndrome neuropsiquiátrico que pertenece a la familia de los Trastornos Cognitivos Post-operatorios (Delirio, Trastorno Cognitivo Moderado y Demencia). El delirio se caracteriza por un desequilibrio en la función cerebral cognitiva que se presenta clínicamente con fluctuaciones intensas de la conducta (hipo e hiperactividad), trastornos de la percepción (ilusiones, alucinaciones) y alteraciones en el ciclo circadiano. Puede aparecer precozmente en el post-operatorio tras anestesia general y aunque se presenta como una entidad propia con una alteración en la memoria y en las funciones ejecutivas o ambas, tiene la facultad de progresar a la demencia.

Los cambios agudos observados en el delirium en el cual se involucra la señalización interneural inhibitoria del ácido γ -amino-butírico (GABA), están influenciados por varios factores de riesgo modificables como la sedación y no modificables como la edad y estados mentales alterados previos, por ejemplo, un aumento en la vía inhibitoria durante una sedación por sí misma no puede generar delirium, pero cuando se agregan factores que alteran la señalización como la inflamación generalizada o algún factor de riesgo en el que la interconexión neuronal basal se encuentre afectada, como en la edad avanzada, estados pro-inflamatorios en pacientes con neoplasia y/o demencia, el riesgo de presentar delirium es mayor.

El desequilibrio neurotransmisor de las vías inhibitorias, interfiere en aquellas moduladas por acetilcolina, norepinefrina y dopamina, generando la aparición del estado delirante propia del delirium. Así mismo, la interconexión neuronal se ve afectada por la alteración en la modulación de los diferentes neurotransmisores involucrados en el daño endotelial que se observan en diversas entidades patológicas en las cuales exista cierto grado de inflamación generalizada.

No obstante, por tratarse de un síndrome que comprende episodios de hipo e hiper actividad, así como patrones mixtos, tiene la dificultad de identificarse cada forma de presentación debido a que cada uno representa una alteración neurológica específica.

La importancia de evitar el delirium tiene como objetivo disminuir los efectos adversos propios del estado delirante (aumento en la mortalidad, estancia intrahospitalaria prolongada y mayores gastos hospitalarios) y aquellos observados con la administración de medicamentos para mitigar un estado agudo (antipsicóticos).

Debido a que la aparición del delirium se ha relacionado con trastornos en el ciclo circadiano, el papel de melatonina es fundamental. Cuando los niveles plasmáticos de melatonina disminuyen por debajo de los valores basales, el riesgo de presentar delirium es mayor.

Se realizó un estudio ciego, experimental, prospectivo, longitudinal, comparativo a 182 pacientes, ASA III, con un rango de edad: 18-65 años de edad, diagnóstico de cáncer sometidos a cirugía bajo Anestesia General Balanceada, en el cual se les administró placebo/melatonina. Se llevó a cabo el *Confusion Assessment Method* (CAM) en el periodo pre y post-anestésico para determinar la presencia de Delirium. Se dividieron en dos grupos (Grupo 1: placebo y Grupo 2: melatonina). Se compararon resultados y se determinó la incidencia del delirium pre-anestésico y post-anestésico.

Se observó una incidencia de Delirium previo al procedimiento anestésico de 7.6%. con una incidencia en el Grupo 1 de 22.22% Vs 4.34% en el Grupo 2. Se realiza el análisis estadístico utilizando Ji Cuadrada en ambos grupos en el estado post-anestésico versus el estado pre-anestésico determinando que la melatonina es útil en las prevención del delirium.

1.1.- INTRODUCCIÓN

El delirium (de su rama proveniente del latín: “deliro-delirare” {salirse del carril}) o delirio (proveniente del italiano), es una entidad neuropsiquiátrica compleja caracterizada por fluctuaciones de la conducta, percepción y trastornos del ciclo circadiano. Comprende estados de hipoactividad, hiperactividad o eventos mixtos con una presentación sintomática variable.

De acuerdo a los dominios del DSM-V, el delirium se puede desarrollar por factores dependientes como la administración de medicamentos específicos; la gran mayoría de uso propio del evento anestésico. El delirio tiene la capacidad de aumentar la estancia intrahospitalaria, la mortalidad por cada evento “delirante” activo y por consecuencia el aumento de los costos al sistema de salud.

Al tener como factor desencadenante el uso de medicamentos y la edad avanzada como factor independiente, entre muchos otros, se debe considerar como objetivo, la aparición de la alteración cognitiva. Como en toda práctica médica, se debe actuar con la finalidad de crear el menor daño posible buscando nuevas alternativas diagnósticas y terapéuticas basadas en evidencia.

La importancia del reconocimiento de la entidad como un posible evento cotidiano en el estado postoperatorio, tiene la importancia de evitar complicaciones dependientes del estado mental alterado, teniendo como real trascendencia, su prevención.

Así como existe la evidencia de las premedicaciones convencionales en la práctica anestésica para generar un beneficio demostrable como la observada en la normovolemia o en la administración de medicamentos que modulan el pH gástrico para evitar posibles complicaciones de la vía aérea o alguna sensibilización previa específica, se debería tomar en cuenta la administración de melatonina como la neurohormona capaz de intervenir en el equilibrio de neurotransmisión afectada en el delirio.

El tratamiento cotidiano de un evento delirante agudo está enfocado al manejo y atenuación de los estados alterados ya instalados, teniendo como consecuencia la pobre remisión de los mismos, promoviendo el aumento de dosis e intervalo de administración generando así el riesgo de presentar mayores efectos adversos tóxicos.

La finalidad del estudio es determinar la prevalencia del delirium en pacientes adultos menores de 65 años con diagnóstico de cáncer que son sometidos a una intervención quirúrgica bajo anestesia general balanceada y prevenir la aparición del mismo con la administración de placebo/melatonina.

2.- ANTECEDENTES

A.- Antecedentes Generales

El delirium o delirio post operatorio (DPO) es un síndrome neuropsiquiátrico que pertenece a la familia de los Trastornos Cognitivos Post-operatorios: Delirio, Disfunción cognitiva perioperatoria (*Peri-Operative Cognitive Dysfunction* - POCD) y Demencia. El delirio se caracteriza por un desequilibrio en la función cerebral cognitiva que se presenta clínicamente con fluctuaciones intensas de la conducta (hipo e hiperactividad), trastornos de la percepción (ilusiones, alucinaciones) y alteraciones en el ciclo circadiano. Puede aparecer precozmente en el post-operatorio tras anestesia general y aunque se presenta como una entidad propia con una alteración en la memoria y en las funciones ejecutivas o ambas, tiene la facultad de progresar a la POCD y demencia).¹

En 1955, Bedford en su publicación en *The Lancet*, presentó su hipótesis sobre la aparición de eventos neurosiquiátricos asociados a la anestesia general y mencionaba una elección exhaustiva de medicamentos y procedimientos en la decisión anestésico-quirúrgica debido a los efectos negativos causados por la cirugía y anestesia. En 1988, el Dr. JT. Moller y cols., determinaron que la edad avanzada, la duración del evento anestésico, la realización de múltiples eventos quirúrgicos, infecciones pos-operatorias y complicaciones respiratorias aumentaban el riesgo de presentar trastornos cognitivos post-operatorios.²

El estado confusional agudo generado por el delirium, se relaciona con cambios en la neurotransmisión y la interconexión neural, así como un desequilibrio en la función endotelial cerebral generada por trastornos de la permeabilidad vascular y flujo capilar alterado producido por factores independientes permitiendo una liberación alterada de neurotransmisores y expresión de receptores neuronales insuficientes, provocando así, la aparición del delirium; especialmente cuando se combinan con otros factores como inflamación generalizada, privación del sueño y grado de sedación, tiende a incrementar el riesgo de aparición de la enfermedad.³

Los cambios agudos de señalización interneural inhibitoria (sinapsis) generados por el ácido γ -amino-butírico (GABA) están influenciados por varios factores de riesgo modificables del delirium como la sedación y no modificables como edad y demencia, por ejemplo, un aumento en la vía inhibitoria durante una sedación por sí misma no puede generar delirium, pero cuando se agregan factores que alteran la señalización como la inflamación generalizada o algún factor de riesgo en el que la interconexión neuronal basal se encuentre afectada como la edad y/o demencia, el riesgo de presentar delirium es mayor.³

Tabla 1.- Ejemplos de factores de riesgo modificables y no modificables del delirium.

Ejemplos de factores de riesgo modificables y no modificables	
No modificables (Relacionado al paciente)	Modificables
Edad	Medicamentos/ Drogas
Alteración cognitiva	Inflamación /Infección
Demencia	Desequilibrios metabólicos
Enfermedad vascular	Privación del sueño

Fuente: Robert D. Sanders; “Delirium, Neurotransmission, and Network Connectivity, The Search for a Comprehensive Pathogenic Framework”; *Anesthesiology*, V 118 • No 3; *Anesthesiology* 2013; 118:494-6.

El desequilibrio observado en las vías inhibitorias también se ve reflejada en aquellas moduladas por acetilcolina y en las excitatorias (norepinefrina o dopamina) promoviendo la aparición del delirium. Así mismo la interconexión neuronal se ve afectada por la alteración en la modulación de los diferentes neurotransmisores involucrados en el daño endotelial producido por factores modificables y no modificables, demostrando la relación que existe entre ambos.³

No obstante, por tratarse de un síndrome que comprende episodios de hipo e hiper actividad, así como patrones mixtos, tiene la dificultad de identificarse cada forma de presentación del delirium, debido a que cada uno representa una alteración neurológica bien diferenciada.

Al ser parte de los Trastornos Cognitivos, los criterios diagnósticos están basados en dominios cognitivos bien definidos por el *Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders* (DSM-V) determinando el grado y/o severidad del caso.⁴

Cuadro 1.- Dominios neurocognitivos establecidos y validados por el *Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders; 5th edition; (DSM-V) “Neurocognitive Disorders”*.

Dominio Cognitivo	Ejemplos de síntomas u observaciones	Evaluaciones diagnósticas
Atención compleja (atención sostenida, atención dividida, atención selectiva, velocidad de procesamiento).	<p><i>Mayor:</i> Dificultad aumentada en ambientes con múltiples estímulos (TV, radio, conversaciones, etc); es fácilmente distraíble. Es incapaz de atender a menos que el estímulo sea aislado y simplificado. Tiene dificultad para mantener memorizar nueva información. Incapaz de realizar cálculos mentales. Todos los pensamientos tardan más de lo usual y los componentes procesados deben ser simplificados.</p> <p><i>Menor:</i> Tareas normales tardan más tiempo en realizarse. Se comienzan a observar errores en tareas rutinarias. La realización de tareas es verificada por segundas ocasiones. Pensar es más fácil cuando no se encuentran distractores presentes (Monitores, conversaciones.).</p>	<p><i>Atención sostenida:</i> Mantenimiento de la atención con el paso del tiempo.</p> <p><i>Atención selectiva:</i> Mantenimiento de la atención a pensar de un estímulo competitivo o distractor.</p> <p><i>Atención dividida:</i> Atender dos tareas al mismo tiempo en un periodo.</p>
Función de ejecución (planeación, toma de decisiones, trabajo de memoria, respuesta a la retroalimentación/corrección de errores, hábitos aumentados/inhibidos, flexibilidad mental).	<p><i>Mayor:</i> Abandona proyectos complejos. Necesita concentrarse en una sola tarea a la vez. Necesita confiar en los demás para planear actividades de la vida diaria o tomar decisiones.</p> <p><i>Menor:</i> Requiere de mayor esfuerzo para completar proyectos multietapa. Aumento en la dificultad de reanudar tareas interrumpidas por una visita o llamada telefónica. Puede quejarse por la fatiga que genera el esfuerzo extra de organizar, planear o tomar decisiones. Puede reportar exclusión social para evitar conversaciones interactivas cambiantes.</p>	<p><i>Planeando:</i> Habilidad para salir de un laberinto; interpretar la secuencia de dibujos u objetos.</p> <p><i>Toma de decisiones:</i> Llevar a cabo tareas que requieran de respuesta inmediata con interacción cara a cara.</p> <p><i>Retroalimentación/reconocimiento de errores:</i> Habilidad de beneficiarse de la retroalimentación para evitar un error resolviendo un problema.</p> <p><i>Hábitos aumentados/inhibidos:</i> aumentar el esfuerzo para llevar a cabo una tarea.</p> <p><i>Flexibilidad mental/cognitiva:</i> Habilidad para elegir entre dos conceptos, tareas o respuesta reglas.</p>

Fuente: *Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders; 5th edition; DSM-V “Neurocognitive Disorders”*; 2013.

Cuadro 2.- Dominios neurocognitivos establecidos y validados por el *Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders; 5th edition; (DSM-V) "Neurocognitive Disorders"*.

Dominio Cognitivo	Ejemplos de síntomas u observaciones	Evaluaciones diagnósticas
<p>Aprendizaje y memoria (memoria inmediata, memoria mediata [incluyendo respuesta inmediata, respuesta pausada], memoria a largo plazo [semántica, autobiográfica]).</p>	<p><i>Mayor:</i> Repite la misma conversación como la entiende. No puede memorizar objetos de una lista. Requiere recordatorios. <i>Menor:</i> Tiene dificultad para recordar un evento confiando totalmente en listas hechas o calendarios. Necesita recordatorios ocasionales o requiere "re-leer" líneas de libros o películas. Tiene que repetir constantemente lo que debe hacer. No recuerda los pagos ya realizados. Nota: Excepto en las formas mayores de Trastorno Neurocognitivo Mayor, la memoria semántica, autobiográfica e implícita están relativamente preservadas comparada con la memoria reciente.</p>	<p><i>Memoria inmediata:</i> Capacidad para repetir una lista de palabras o de números. <i>Memoria reciente:</i> Valora el proceso de codificar información nueva. Los aspectos de la memoria reciente que se pueden comprobar son: 1) el recuerdo libre (se pide a la persona que recuerde el máximo número posible de palabras, diagramas o elementos de una narración), 2) el recuerdo evocado, y 3) memoria de reconocimiento (el examinador pregunta cosas concretas, p. ej., "¿Estaba la palabra 'manzana' en la lista?" o "¿Has visto este diagrama o este dibujo?"). Memoria semántica.</p>
<p>Lenguaje (lenguaje expresivo [incluye nombrar cosas, encontrar palabras, fluidez, gramática y sintaxis] y lenguaje receptivo).</p>	<p><i>Mayor:</i> Llena dificultades significativas con el lenguaje expresivo o receptivo. A menudo utiliza términos generales como "eso" o "ya sabes a lo que me refiero" y prefiere los pronombres personales a los nombres. Cuando el trastorno es grave, puede que no recuerde ni los nombres de los amigos íntimos o de la familia. Puede mostrar tanto un uso idiosincrásico de las palabras, como errores gramaticales, lenguaje espontáneo o economía del habla. Estereotipia del habla, ecolalia y habla automática, que acostumbran a preceder al mutismo. <i>Menor:</i> Tiene claras dificultades para encontrar las palabras. A veces sustituye los términos generales por otros específicos. A veces evita usar nombres concretos de personas conocidas. Los errores gramaticales consisten en omisiones sutiles o usos incorrectos de artículos, preposiciones, verbos auxiliares, etc.</p>	<p><i>Lenguaje expresivo:</i> Nombres confrontados (identificación de objetos o imágenes), fluidez (p. ej., citar el máximo número posible de elementos de una categoría semántica [p. ej., animales] o fonémica [p. ej., palabras que empiecen por FI en 1 minuto). <i>Gramática y sintaxis (omisiones o usos incorrectos de artículos, preposiciones, verbos auxiliares, etc.):</i> los errores observados durante las pruebas de nombres y de fluidez se comparan con los valores normales para valorar la frecuencia de los errores y compararla con los lapsus linguae. <i>Lenguaje receptivo:</i> Comprensión (definición de palabras y señalar objetos con estímulos animados e inanimados), realizar acciones o actividades según órdenes verbales.</p>

Fuente: Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders; 5th edition; DSM-V "Neurocognitive Disorders"; 2013.

Cuadro 3.- Dominios neurocognitivos establecidos y validados por el *Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders; 5th edition; (DSM-V) “Neurocognitive Disorders”*.

Dominio Cognitivo	Ejemplos de síntomas u observaciones	Evaluaciones diagnósticas
<p>Habilidades perceptuales motoras (incluye las habilidades denominadas con los términos: percepción visual, habilidades visoconstructivas, perceptuales motoras, praxis y gnosia).</p>	<p><i>Mayor:</i> Tiene dificultades significativas con actividades que antes le eran familiares (utilizar herramientas, conducir), desenvolverse en entornos familiares, a menudo más confuso en la penumbra, cuando las sombras y la luz escasa alteran la percepción. <i>Menor:</i> Suele depender más de los mapas o de otra gente para encontrar direcciones. Utiliza notas y sigue a otros para llegar a un sitio nuevo. A veces se pierde o da vueltas cuando no se concentra en una tarea. Es menos preciso al aparcar. Tiene que hacer un esfuerzo mayor en las tareas espaciales, como carpintería, montar cosas, coser o hacer punto.</p>	<p><i>Percepción visual:</i> Se puede recurrir a tareas de bisección con líneas para detectar defectos visuales básicos o falta de atención. Tareas de percepción sin movilidad que requieran la identificación o la coincidencia de imágenes. <i>Habilidad visoconstructiva:</i> Construcción de elementos que requieren una coordinación entre las manos y la vista. <i>Habilidades perceptuales motoras:</i> Integrar la percepción con un movimiento que tenga una finalidad. <i>Praxis:</i> Integridad de movimientos aprendidos. <i>Gnosia:</i> Integridad perceptual de la conciencia y el reconocimiento, como reconocimiento de caras y colores.</p>
<p>Reconocimiento social (reconocimiento de emociones, teoría de la mente).</p>	<p><i>Mayor:</i> Comportamientos claramente alejados de lo socialmente aceptable. Se centra excesivamente en un tema a pesar de la falta de interés del grupo o aunque se lo digan directamente. Intenciones y comportamientos sin tener en cuenta a la familia ni a los amigos. Toma decisiones sin tener en cuenta la seguridad (p. ej., vestimenta inadecuada para el tiempo o la situación social). Habitualmente presta poca atención a estos cambios. <i>Menor:</i> Presenta cambios sutiles de comportamiento o de actitud, a menudo descritos como un cambio de personalidad, como una menor capacidad para identificar claves sociales o leer expresiones faciales, menor empatía, mayor extraversión o introversión, menor inhibición, o apatía o nerviosismo sutiles o episódicos.</p>	<p><i>Reconocimiento de emociones:</i> Identificación de la emoción en imágenes de caras que representan diversas emociones tanto positivas como negativas. <i>Teoría de la mente:</i> Capacidad para considerar el estado mental de otra persona (pensamientos, deseos, intenciones) o su experiencia; fichas con preguntas para obtener información sobre el estado mental del individuo retratado, como por ejemplo, "¿Dónde buscará la niña el bolso perdido?" o "¿Por qué está triste el niño?".</p>

Fuente: Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders; 5th edition; DSM-V “Neurocognitive Disorders”; 2013.

Criterios diagnósticos

- A. Una alteración de la atención y la conciencia (orientación reducida al entorno).
- B. La alteración aparece en poco tiempo (habitualmente unas horas), constituye un cambio respecto a la atención y conciencia iniciales y su gravedad tiende a fluctuar a lo largo del día.
- C. Una alteración cognitiva adicional (p. ej., déficit de memoria, de orientación, de lenguaje, de la capacidad viso-espacial o de la percepción).
- D. Las alteraciones de los Criterios A y C no se explican mejor por otra alteración neurocognitiva preexistente, establecida o en curso, ni suceden en el contexto de un nivel de estimulación extremadamente reducido, como sería el coma.
- E. En la anamnesis, la exploración física o los análisis clínicos se obtienen datos indicando que la alteración es una consecuencia fisiológica directa de otra afección médica, una intoxicación o una abstinencia por una sustancia (p. ej., debida al consumo de drogas o a un medicamento), una exposición a una toxina o se debe a múltiples etiologías. ⁴

Causas del delirium del DSM-V.

Delirium por intoxicación por sustancias: Este diagnóstico debe establecerse en lugar de un diagnóstico de intoxicación por una sustancia cuando los síntomas de los Criterios A y C predominan en el cuadro clínico y sean suficientemente graves para exigir atención clínica.

Delirium inducido por medicamento: Este diagnóstico se aplica cuando los síntomas de los Criterios A y C surgen como efecto secundario de un medicamento tomado con receta.

Delirium debido a otra afección médica: En la anamnesis, la exploración física o los análisis clínicos se obtienen evidencias de que la alteración puede atribuirse a una consecuencia fisiológica de otra afección médica.

Delirium debido a etiologías múltiples: En la anamnesis, en la exploración física o en los análisis clínicos se obtienen evidencias de que el delirium tiene más de una etiología (p. ej., más de una afección médica etiológica, otra afección médica más una intoxicación por una sustancia o un efecto secundario de un medicamento).

Duración

Agudo: Dura unas horas o días.

Persistente: Dura semanas o meses.

Tipos de Delirium

Hiperactivo: El individuo tiene un nivel hiperactivo de actividad psicomotora que puede ir acompañado de humor lábil, agitación o rechazo a cooperar con su asistencia médica.

Hipoactivo: El individuo tiene un nivel hipoactivo de actividad psicomotora que puede ir acompañado de lentitud y aletargamiento próximos al estupor.

Nivel de actividad mixto: El individuo tiene un nivel normal de actividad psicomotora aunque la atención y la percepción estén alteradas. También incluye individuos cuyo nivel de actividad fluctúa rápidamente.

Especificadores del DSM-V

En cuanto al curso, en el ámbito hospitalario, el delirium habitualmente dura alrededor de una semana, pero a menudo persisten algunos síntomas incluso tras el alta hospitalaria de los individuos.

Los individuos con delirium pueden alternar rápidamente entre estados de hiperactividad y de hipo-actividad. El estado hiperactivo puede ser más común o reconocerse con más frecuencia, y a menudo se asocia con efectos secundarios de la medicación y con la abstinencia de sustancias. El estado hipoactivo puede ser más frecuente en las personas mayores.⁴

Características diagnósticas del DSM-V

La característica esencial del delirium es una alteración de la atención o de la conciencia acompañada de un cambio cognitivo con respecto a la situación basal que no se explica mejor por un trastorno neurocognitivo (TNC) preexistente o en curso. La alteración de la atención (Criterio A) se manifiesta por una disminución de la capacidad para dirigir, centrar, mantener o desviar la atención. Las preguntas deben ser repetidas porque la atención del individuo se distrae o el individuo puede perseverar, respondiendo a la pregunta anterior en lugar de hacer el cambio de atención apropiado. El individuo se distrae con facilidad por estímulos irrelevantes. La alteración de la conciencia se manifiesta por una disminución de la orientación relativa al entorno y en ocasiones incluso a sí mismo.

La alteración aparece en poco tiempo, habitualmente en unas horas o pocos días, y tiende a fluctuar a lo largo del día, a menudo empeorando por las tardes y noches, cuando se reducen

los estímulos externos para orientarse (Criterio B). Hay evidencia a partir de la anamnesis, la exploración física o los hallazgos de laboratorio de que la alteración es consecuencia fisiológica directa de una afección médica subyacente, de una intoxicación o un síndrome de abstinencia por una sustancia, del uso de un medicamento, de una exposición a una toxina o de una combinación de estos factores (Criterio E). La etiología debe codificarse de acuerdo al subtipo etiológico apropiado (es decir, intoxicación por sustancias o medicamentos, abstinencia de sustancias, otra afección médica o múltiples etiologías). El delirium a menudo aparece en el contexto de un TNC subyacente. La afectación del funcionamiento cerebral que presentan los sujetos con TNC los hace más vulnerables al delirium. Se acompaña de un cambio en al menos una área cognitiva adicional, como alteración de la memoria y el aprendizaje (en especial la memoria reciente), desorientación (especialmente en tiempo y espacio), alteraciones del lenguaje, distorsiones perceptivas o una alteración perceptivo-motriz (Criterio C). Las alteraciones de la percepción que acompañan al delirium incluyen malinterpretaciones, ilusiones o alucinaciones; estas alteraciones son típicamente visuales, pero también pueden aparecer en otras modalidades y oscilar de simples y uniformes a altamente complejas. La atención/conciencia normal, el delirium y el coma se encuentran en un continuo, definiéndose el coma como la ausencia de respuesta a estímulos verbales. La capacidad para evaluar la cognición al diagnosticar un delirium depende de que haya un nivel de conciencia suficiente para responder a estímulos verbales; así pues, el delirium no debe ser diagnosticado en el contexto de un coma (Criterio D). Muchos pacientes que no están en coma tienen un nivel de conciencia disminuido. Los pacientes que muestran sólo respuestas mínimas a los estímulos verbales no son capaces de colaborar con los intentos de realizar pruebas estandarizadas o incluso una entrevista. Esta incapacidad para colaborar debe ser clasificada como inatención grave. Los estados de bajo nivel de conciencia (de inicio agudo) deben reconocerse como indicativos de inatención grave y cambio cognitivo, y por tanto de delirium. Son clínicamente indistinguibles del delirium diagnosticado en base a la inatención y el cambio cognitivo descubiertos con las pruebas cognitivas y la entrevista.⁴⁻⁵

Características asociadas que apoyan el diagnóstico del DSMV

El delirium a menudo se asocia a alteraciones del ciclo de sueño-vigilia, por lo cual esta alteración puede incluir somnolencia diurna, agitación nocturna, dificultades para conciliar el sueño, excesiva somnolencia a lo largo del día o vigilia a lo largo de la noche. En algunos casos puede aparecer una inversión completa del ciclo de sueño-vigilia noche-día. Las alteraciones del ciclo de sueño-vigilia son muy comunes en el delirium y han sido propuestas como un criterio esencial del diagnóstico.⁴⁻⁵

El individuo con delirium puede presentar alteraciones emocionales, como ansiedad, temor, depresión, irritabilidad, enfado, euforia o apatía. Puede haber cambios rápidos e impredecibles de un estado emocional a otro. La alteración del estado emocional también puede hacerse evidente mediante gritos, chillidos, insultos, murmullos, gemidos u otros ruidos. Estos comportamientos son especialmente prevalentes por la noche y en las situaciones de ausencia de estimulación y de señales ambientales. 4-5

Prevalencia de acuerdo al DSM-V

La mayor prevalencia de delirium se da entre los individuos ancianos hospitalizados y varía en función de las características del individuo, del ámbito de tratamiento y de la sensibilidad del método de detección. La prevalencia global del delirium en la comunidad es baja (1-2 %) pero aumenta con la edad, llegando al 14 % entre los individuos de más de 85 años. La prevalencia es del 10-30 % en los individuos ancianos que acuden a los servicios de urgencias, donde el delirium a menudo indica una enfermedad médica. Cuando los individuos ingresan en el hospital, la prevalencia del delirium oscila entre el 14 y el 24 %, y las estimaciones de la incidencia del delirium que aparece durante el ingreso oscilan entre el 6 y el 56 % entre las poblaciones hospitalarias generales. El delirium aparece en hasta el 60 % de los individuos que están en asilos y en hasta el 83 % de los individuos al final de su vida.

Desarrollo y curso

Mientras que la mayoría de los individuos con delirium presenta una recuperación completa con o sin tratamiento, la identificación e intervención temprana habitualmente reduce la duración del delirium. El delirium puede progresar a estupor, coma, convulsiones y muerte, en especial si no se trata la causa subyacente. La mortalidad entre los individuos hospitalizados con delirium es elevada. Hasta el 40 % de los individuos con delirium, en especial aquellos con neoplasias malignas y otras enfermedades médicas significativas de base, fallece en el primer año tras el diagnóstico.⁴

Factores de riesgo y pronóstico del DSM-V

Ambientales. El delirium puede aumentar en los contextos de deterioro funcional, inmovilidad, antecedentes de caídas, niveles de actividad bajos y uso de drogas y medicamentos con propiedades psicoactivas (en especial, alcohol y anticolinérgicos).

Genéticos y fisiológicos. Tanto el TNC mayor como el leve pueden aumentar el riesgo de delirium y complicar el curso. Los individuos ancianos son especialmente vulnerables al delirium en comparación con los adultos más jóvenes. La susceptibilidad al delirium en la primera infancia y a lo largo de la niñez puede ser mayor que en la edad adulta temprana y mediana. En la infancia, el delirium puede estar relacionado con enfermedades febriles y con ciertos medicamentos (p. ej., anticolinérgicos).⁴

Marcadores diagnósticos del DSM-V

Además de los hallazgos de laboratorio característicos de las afecciones médicas subyacentes (o de los estados de intoxicación o abstinencia), a menudo hay una ralentización generalizada del electroencefalograma y en ocasiones aparece actividad rápida (p. ej., en algunos casos de delirium por abstinencia de alcohol). Sin embargo, la electroencefalografía no es suficientemente sensible ni específica para el diagnóstico.⁴

Consecuencias funcionales del delirium de acuerdo al DSM-V

El delirium en sí se asocia a un mayor declive funcional y un mayor riesgo de institucionalización. Los individuos hospitalizados de 65 años o más con delirium tienen 3 veces más riesgo que los pacientes hospitalizados sin delirium de obtener cuidados de enfermería especializados en casa, y alrededor de 3 veces más declive funcional tanto al alta como 3 meses después.

Diagnóstico diferencial del DSM-V

Trastornos psicóticos y trastornos bipolares y depresivos con características psicóticas. El delirium que se caracteriza por alucinaciones vívidas, delirios, alteraciones del lenguaje y agitación debe distinguirse del trastorno psicótico breve, la esquizofrenia, el trastorno esquizoide y otros trastornos psicóticos, y también de los trastornos bipolares y depresivos con características psicóticas.⁴⁻⁵

Trastorno de estrés agudo. El delirium asociado a temor, ansiedad o síntomas disociativos, como la despersonalización, debe distinguirse del trastorno de estrés agudo, que está precipitado por la exposición a un acontecimiento traumático grave.

Simulación y trastorno facticio. El delirium puede distinguirse de estos trastornos en base a la presentación a menudo atípica que aparece en la simulación y el trastorno facticio, y a la ausencia de otra afección médica o sustancia etiológicamente relacionada con la aparente alteración cognitiva. ⁴

Otros trastornos neurocognitivos.

El problema más común en el diagnóstico diferencial de la confusión en los ancianos es distinguir los síntomas del delirium de los de la demencia. El clínico debe determinar si el individuo tiene un delirium, un delirium superpuesto a una TNC preexistente, como el debido a la enfermedad de Alzheimer, o un TNC sin delirium. La tradicional distinción entre el delirium y la demencia en base a lo agudo del inicio y al curso temporal es especialmente difícil en los ancianos que ya tienen un TNC previo no diagnosticado o que desarrollan deterioro cognitivo persistente tras un episodio de delirium. ⁴⁻⁵

B.- Antecedentes Específicos

Los cambios generados a nivel sináptico observados en el delirium que como consecuencia promueven una interconexión neuronal alterada, son generados por varios factores desencadenantes íntimamente relacionados, generando una retroalimentación positiva entre ellos como factor de riesgo independiente.

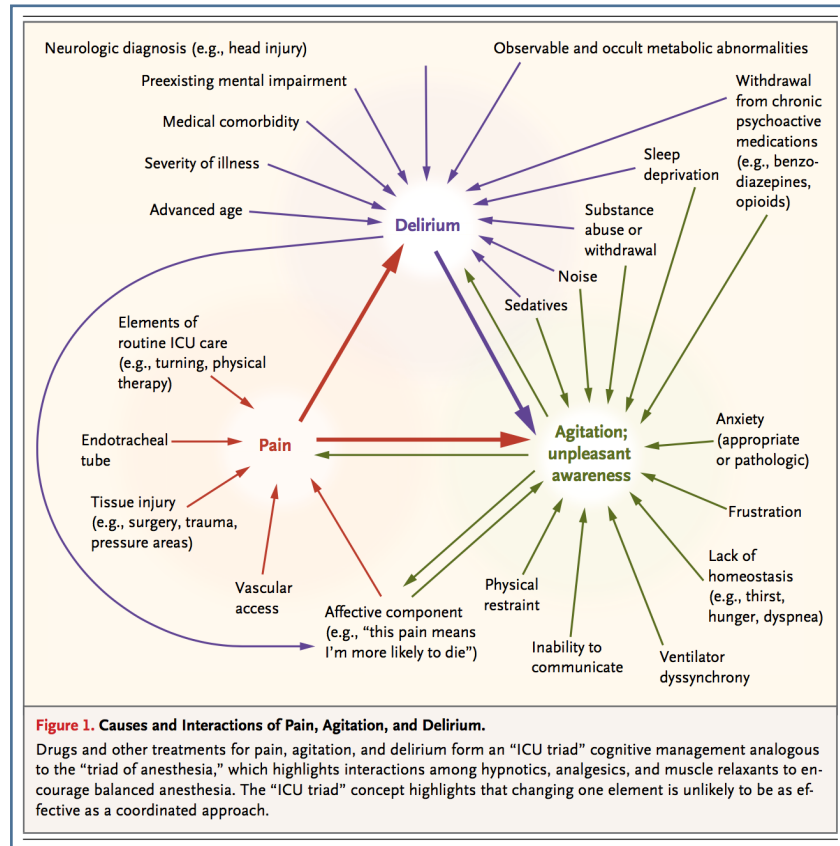
Muchos factores como el género, edad avanzada (>65 años), alcoholismo, deshidratación, uso de sustancias de abuso, neurolépticos, anticolinérgicos, narcóticos, dolor, marcadores de inflamación aumentados como en el paciente oncológico, presencia de alteración cognitiva previa, el Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS), el estado glucémico alterado en el periodo perioperatorio, la encefalopatía metabólica, la respuesta inmuno-humoral al estrés quirúrgico, hipoxemia y la hipotensión reflejada en una presión de perfusión cerebral disminuida, aumentan el riesgo de presentar DPO.⁵⁻⁶⁻⁷⁻⁸⁻⁹⁻¹⁰

Cuadro 4. Etiología del delirium postoperatorio.

Etiología del delirium postoperatorio	
Lesiones estructurales	Accidentes Cerebrales Vasculares (ACV), encefalopatía, tumor primario y metastásico, absceso cerebral y trauma cerrado.
Metabólica	Hipoxia, hipo e hiperglucemia, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, deficiencia vitamínica (tiamina y cobalamina), desequilibrio hidroelectrolítico.
Hipoperfusión	Choque, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias cardíacas y anemia.
Infecciosa	Hipertermia, meningitis, encefalitis, HIV, neumonía e infección urinaria.
Tóxica	Síndrome de abstinencia y fármacos que causan delirium (cimetidina, cefalosporina de 3ra generación, difenhidramina, amitriptilina, digoxina, betabloqueadores, antagonistas de los canales de calcio, quinidina, procainamida, fentanilo, meperidina).
Fármacos	Benzodiazepinas, barbitúricos, etomidato y atropina, relajantes neuromusculares, etc.
Misceláneos	Privación del sueño, retención urinaria, estreñimiento, etc.

Fuente: Raúl Carrillo-Esper, Thania Medrano del Ángel; "Delirium y disfunción cognitiva postoperatorios"; Vol. 34. No. 3 Julio-Septiembre 2011 pp 211-219.

Figura 1. Causas e interacciones del delirium postoperatorio.



Fuente: Michael C. Reade, M.B., B.S., D.Phil., and Simon Finfer, M.D; "Sedation and Delirium in the Intensive Care Unit"; N Engl J Med 2014;370:444-54.

En múltiples estudios se ha relacionado la aparición de delirium con estados anestésicos inadecuados como aquellos que se presentan con una medición de Índice Biespectral (BIS) por debajo de un valor de 40%, por lo tanto, el mantenimiento del BIS en el periodo trans-anestésico entre rangos de 40 y 60% disminuyen el riesgo de presentar delirium postoperatorio reflejando una menor interacción en la modulación de los neurotransmisores.¹¹⁻¹²⁻¹³⁻¹⁴

Debido a que el DPO se presenta con estados de alteración en el ciclo sueño-vigilia, se ha estudiado el papel que juega la melatonina como factor causante del delirium. Las alteraciones en los niveles de melatonina sérica y urinaria se han encontrado alterados identificándola como una causa de cada presentación de la enfermedad.¹⁵⁻¹⁶

El delirium es el trastorno psiquiátrico más común en los pacientes con cáncer relacionado de manera directa con la propia neoplasia que provoca daños directos durante su progresión al Sistema Nervioso Central (SNC) u ocasiona alteraciones funcionales a nivel sistémico (afectación hepática, renal, pulmonar, entre otras), que dan lugar a desequilibrios neuroendócrinos, metabólicos causantes del cuadro. En otros pacientes, la explicación se encuentra asociada a la toxicidad o a los efectos secundarios que ocasionan la mayoría de los recursos terapéuticos que reciben estos pacientes: como la quimioterapia, radioterapia, corticoides, medicación analgésica, entre otros, así como los múltiples agentes administrados en el evento anestésico. Su frecuencia de aparición ha aumentado significativamente de entre 15 y 20% a a 28% y 48% en los últimos años.¹⁷

Cuadro 5. Causas de delirium en pacientes con cáncer.

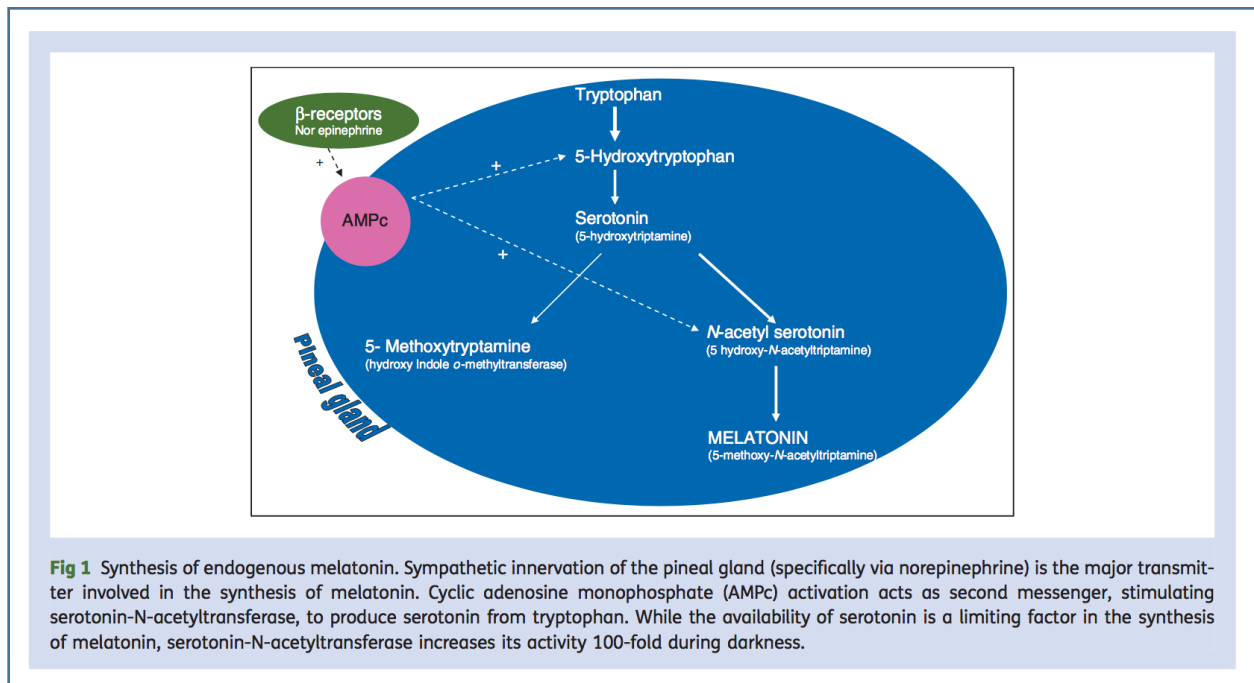
Causas de delirium en pacientes con cáncer	
Directas	Indirectas
Tumor primario cerebral	Encefalopatía metabólica debida a falla orgánica
Diseminación metastásica.	Desbalance hidroelectrolítico.
	Efectos secundarios del tratamiento con:
	Esteroides
	Radiación
	Narcóticos
	Anticolinérgicos
	Antieméticos
	Antineoplásicos
	Infección
	Alteraciones hematológicas
	Alteraciones nutricionales
	Síndromes paraneoplásicos

Fuente: Rodríguez-Velázquez Ana Laura, Olmeda-García Beatriz, Alvarado-Aguilar Salvador; “Cáncer y delirium”; GAMO Vol. 9 Núm. 2, marzo – abril 2010.

La melatonina (N-acetil-5-metoxi-triptamina) es una neurohormona derivada del metabolismo del triptófano secretada por la glándula pineal. Sintetizada por primera vez en 1958, es liberada tras el estímulo luminoso generado por el ciclo día-noche. La melatonina tiene efectos en la función del sistema inmune, crecimiento celular por activación de factores de crecimiento específicos y otras regulaciones neuroendócrinas como la interacción con la serotonina, norepinefrina, hormona foliculo-estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH).

18

Figura 2. Síntesis de la melatonina.



Fuente: Tomado de: J. Bellapart and R. Boots; “Potential use of melatonin in sleep and delirium in the critically ill”; British Journal of Anaesthesia 108 (4): 572–80 (2012) doi:10.1093/bja/aes035.

Sintetizada en los pinealocitos por la enzima N- acetil-transferasa (AA-NAT [por sus siglas en inglés]), es codificada por dos genes (CLOCK y BMAL1), expresados por la falta del estímulo luminoso como la obscuridad y múltiples estímulos neuronales con efecto en el núcleo supraquiasmático. La luz genera proteólisis de la N- acetil-transferasa, provocando una disminución en las concentraciones de melatonina, produciendo el ciclo conocido como sueño-vigilia. Después de ser administrada por vía oral, alcanza una vida media de 0.5 a 4 hrs; metabolizada e por vía hepática a 6-hidroximelatonina excretada por vía urinaria y en N-acetilserotonina como conjugados de glucorónido y sulfato.^{17_19_20}

Debido a la relación estrecha de la aparición del DPO con la melatonina, se han realizado estudios para prevenir y mitigar un evento de delirium administrándola previo al procedimiento quirúrgico con una disminución de hasta un 20% en relación al grupo que no recibió la melatonina.¹⁵

El efecto positivo de la melatonina es que al estar relacionada con cualquier factor dependiente e independiente, tiene la facultad de generar un equilibrio en la interconexión neural, previniendo la aparición del delirium, aún con el efecto de las múltiples causas del estado delirante. La melatonina al ser una neurohormona de génesis interna, tiene la seguridad que al ser administrada de manera exógena sólo se verán afectados los efectos dependientes de ella, produciendo muy pocos efectos adversos a diferencia de los medicamentos convencionales para tratar un episodio activo de delirium (antipsicóticos convencionales), estableciendo una ventaja terapéutica disminuyendo costos y riesgos²¹⁻²²

Los dos primeros estudios realizados para determinar el beneficio del uso de la melatonina como determinante farmacológico para prevenir la aparición del delirium en pacientes mayores de 65 años hospitalizados, se realizó en Egipto con 300 pacientes mayores de 65 años en un estudio doble ciego con cuatro grupos, el primer grupo sin medicación profiláctica, el segundo grupo con la administración de melatonina oral 5mg, el tercer grupo con midazolam 7.5mg vía oral y el cuarto grupo con clonidina 100 microgramos (mcg) vía oral, demostrando que en el grupo de melatonina disminuyó la aparición del delirium postoperatorio a un 9.43% versus al grupo de no medicación de 32.5%, el grupo de midazolam de 44% y el grupo de clonidina a 37.25%. El segundo estudio controlado, aleatorizado, doble ciego con placebo se realizó en Canadá con 145 pacientes mayores de 65 años a los cuales se les administró melatonina a 0.5mg por 14 noches en el cual se concluyó que el grupo que recibió melatonina disminuyó la aparición de delirium hasta en un 12% versus 31% al grupo control que no recibió melatonina.²¹

La seguridad del uso de la melatonina como en la prevención del estado delirante postoperatorio, se basa en la menor aparición de eventos adversos sistémicos comparados con aquellos generados por la mayoría de los antipsicóticos clásicos para el tratamiento del delirium activo, como los eventos extrapiramidales, cardiovasculares, hematológicos y metabólicos, limitando su valor terapéutico y el apego al tratamiento respecto a la melatonina.²³⁻²⁴⁻²⁵

Cuadro 5.- Efectos adversos de los medicamentos antipsicóticos convencionales utilizados en el delirium versus efectos adversos de la melatonina.

Efectos adversos de los medicamentos antipsicóticos convencionales utilizados en el delirium versus efectos adversos de la melatonina.		
Melatonina (frecuencia no definida)	Olanzapina	Haloperidol (frecuencia no definida)
Borborismos	Hipotensión ortostática (>20%)	Akatisia
Estado de alerta disminuído	Hipertrigliceridemia (\leq 39%)	Síndrome neuroléptico maligno
Alteración del ciclo circadiano	Hipercolesterolemia (\leq 39%)	Parkinsonismo
Fatiga diurna	Somnolencia	Efectos anticolinérgicos
Mareo	Síntomas extrapiramidales (15-32%)	Sedación
Somnolencia	Elevación de enzimas hepáticas (5-12%)	Disfunción eréctil
Cefaléa	Dispepsia (7-11%)	Oligomenorrea o amenorrea
Irritabilidad	Parkinsonismo (4%)	Depresión
	Síncope (<1)	Constipación/ Íleo
	Síndrome neuroléptico maligno (<1%)	Convulsiones
	Muerte(<1%)	Rabdomiolisis

Fuente: Ronald González Argüello; "La Melatonina: Una revisión de su farmacología"; *Fármacos* 9 (2): 102-111, 1996; 1409 ·1240/96. y Medscape; CME; WebMD, LLC; Medscapemobile; medscapemobile.com; 2016.

La administración de melatonina para la prevención del delirium post-operatorio se ha descrito con resultados satisfactorios en procedimientos quirúrgicos mayores como en la cirugía de cardiología, en los cuales la inflamación sistémica y el grado de lesión celular se ven alterados elevando por sí mismo la aparición del DPO, motivo por el cual, en los procesos de inflamación sistémica como en los observados en pacientes con patología neoplásica, tienen gran valor terapéutico.²⁶⁻²⁷⁻²⁸

Por tratarse de una entidad con una presentación sintomática compleja que genera un reto para su diagnóstico, el empleo de las definiciones propias del DSM-V tan extensas, obligan a utilizar métodos diagnósticos intrahospitalarios más sintetizados y validados como el cuestionario que identifica la presencia del delirium como: *Confusion Assessment Method* (CAM), y un cuestionario que indique el grado de severidad del delirium: *Memorial Delirium Assessment Scale* (MDAS). Debido a que el delirium tiene aparición aguda, el CAM tiene la evidencia y característica de integrar criterios intrahospitalarios con una sensibilidad del 94-100% y una especificidad del 90-95% respecto a los dominios diagnósticos implementados por el DSM-V.²⁹⁻³⁰

3.- JUSTIFICACIÓN

El delirium es una entidad sindrómica compleja asociada al aumento en la aparición de complicaciones generalizadas, estancia intrahospitalaria prolongada y mortalidad elevada. Se encuentra condicionado por múltiples factores desencadenantes como aquellos relacionados con la anestesia general.

Debido a que se trata de una patología multifactorial, y propia de la administración de anestésicos específicos utilizados en la práctica diaria como el uso de fentanilo, halogenados, benzodiacepinas y anticolinérgicos entre otros, se requiere de instrumentos validados para su identificación, prevención y tratamiento oportuno, evitando la aparición de complicaciones asociadas al mismo.

Múltiples estudios señalan la prevalencia de Delirium en admisión hospitalaria de 10-31% y durante la estancia hospitalaria del 3-29% en diferentes servicios y unidades con una variación importante determinada por el pobre diagnóstico. El Delirio post-operatorio se presenta en un 75% de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca y no cardíaca y está asociado a una función cognitiva disminuida posterior al evento quirúrgico. Este estado cognitivo alterado se puede prolongar de 6 meses a 1 año, dependiendo de la severidad del caso. Aunado a un mal diagnóstico o a la ausencia del mismo, en un 50% de los casos, incrementa los costos en el sistema de salud.³¹⁻³²⁻³³

Actualmente en México no se cuenta con un reporte estadístico que permita tener una idea clara de la incidencia de esta patología, por lo que resulta de vital importancia que los anestesiólogos estén familiarizados con los criterios diagnósticos, instrumentos de cribado y medidas terapéuticas actuales.

La mortalidad intrahospitalaria relacionada al Delirium muestra un incremento del 11% por cada 48hrs de delirio activo, resaltando la necesidad de la detección temprana y tratamiento oportuno. Las técnicas anestésicas convencionales tienen la facultad de generar DPO, motivo por el cual, la prevención del mismo, tiene como objetivo, disminuir el inicio y la severidad de los síntomas.¹⁸⁻¹⁹

Tomando en cuenta todo lo anterior, resalta la importancia de implementar medidas específicas entre las cuales se encuentra la administración de melatonina por vía oral previo al procedimiento anestésico-quirúrgico, debido a que otras medidas terapéuticas empleadas previamente, entre las que se encuentran los antipsicóticos, han demostrado ser menos efectivos, más costosos y presentan mayores efectos adversos, denotando así, la necesidad de buscar nuevas opciones de abordaje.

4.- DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

En el paciente oncológico se observan una serie de características fisiopatológicas que lo hacen diferente en comparación con otros sectores de la población, debido a estas particularidades se encuentra más expuesto a presentar una serie de complicaciones relacionadas con el evento anestésico-quirúrgico como el delirio postoperatorio.

Con el objetivo de disminuir la incidencia de esta enfermedad se emplean una serie de medidas terapéuticas convencionales entre las cuales se encuentran el empleo de antipsicóticos, los cuales presentan una serie de efectos adversos como hipotensión ortostática, aumento de peso, dislipidemias, síndromes extrapiramidales, enzimas hepáticas elevadas, hiperprolactinemia, hiperglucemia, parkinsonismo y disfunción eréctil entre otras sin lograr la prevención ni el control terapéutico adecuado de los síntomas una vez instaurado el cuadro.

Como se ha mencionado previamente, los fármacos empleados de manera habitual en el evento anestésico aumentan el riesgo de presentar Delirio postoperatorio; el anesestesiólogo actualmente no cuenta con un arsenal terapéutico eficaz y de bajo costo para aplicar de forma segura y rutinaria en este sector poblacional.

La melatonina es una neurohormona que se encuentra actualmente en estudio debido a la evidencia satisfactoria que guarda en relación con la prevención del delirium así como el manejo del estado neurocognitivo alterado ya instaurado. Surge como una propuesta práctica y de bajo costo para el manejo de esta patología de manera segura, debido a que la mayor parte de los efectos adversos resultan tolerables y no ponen en riesgo la vida.

Por todo lo anterior, en el presente proyecto se plantea la siguiente pregunta:

¿Cuál es la utilidad de la melatonina en la prevención del delirium postoperatorio en pacientes adultos sometidos a un procedimiento bajo anestesia general balanceada?

5.- HIPÓTESIS

H1: La melatonina es útil en la prevención del delirium postoperatorio en pacientes adultos sometidos a cirugía oncológica bajo anestesia general balanceada.

H0: La melatonina no es útil en la prevención del delirium postoperatorio en pacientes adultos sometidos a cirugía oncológica bajo anestesia general balanceada.

6.- OBJETIVOS

Objetivo general

*Establecer si la melatonina es útil para la prevención del delirio postoperatorio en pacientes adultos sometidos a cirugía oncológica bajo anestesia general balanceada en el Hospital General de Puebla Dr. “Eduardo Vázquez Navarro”.

Objetivos específicos:

*Determinar la incidencia del delirium postoperatorio en pacientes adultos sometidos a cirugía oncológica bajo anestesia general balanceada en el Hospital General de Puebla Dr. “Eduardo Vázquez Navarro”.

*Evaluar la presencia de delirium con el *Confusion Assessment Method* (CAM) en el periodo pre-anestésico.

*Evaluar la presencia de delirio con el *Confusion Assessment Method* (CAM) en el periodo post-anestésico.

*Comparar los resultados entre los dos grupos de estudio.

*Determinar si la melatonina resulta útil en la prevención del delirium postoperatorio en pacientes adultos sometidos a cirugía oncológica bajo anestesia general balanceada en el Hospital General de Puebla, Dr. “Eduardo Vázquez Navarro”.

7.- MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Cuadro 6.- Tipo de estudio

Definición	Característica
Por la participación del investigador en el estudio	Experimental
Por el objetivo del estudio	Comparativo
Por la medición del evento en el tiempo	Longitudinal
Por el momento de la medición del evento o direccionalidad	Prospectivo
Por el momento de la recolección de la información	Prolectivo
El observador conoce a que brazo del estudio pertenece el sujeto	Ensayo ciego simple
Por la ubicación de la población de estudio o sede	Unicéntrico
Por el tipo de población	Homodémico

Ubicación en espacio y tiempo.

Este estudio se llevó a cabo en el Hospital General de Puebla Dr. “Eduardo Vázquez Navarro” en el periodo comprendido entre octubre 2016 a agosto del 2017.

Población.

Pacientes adultos sometidos a cirugía oncológica bajo anestesia general balanceada en el Hospital General de Puebla, Dr. “Eduardo Vázquez Navarro” en el periodo de tiempo establecido.

Estrategia de trabajo

A los pacientes adultos programados a cirugía oncológica bajo anestesia general balanceada que cumplieron con los criterios establecidos y con previo Consentimiento Informado del estudio firmado, que ingresaron al área de Unidad de Cuidados Post Anestésicos (UCPA), se les aplicó el cuestionario *Confusion Assessment Method* (CAM), determinando en un inicio, si el paciente se encontraba con integridad cognitiva o presentaba alguna alteración de la misma.

Posteriormente se administró de manera aleatoria y ciega la administración sublingual de placebo/melatonina (3mg) a los pacientes seleccionados, 30 minutos previos al evento anestésico-quirúrgico.

El paciente ingresó a sala, se realizó monitoreo no invasivo (Electrocardiograma, pulsioximetría, Presión Arterial No Invasiva [PANI], Índice Biespectral [BIS] y Capnografía) e invasivo (Línea arterial, Termómetro esofágico, Sonda urinaria).

Previa desnitrogenización y con adecuado control de la vía aérea, se inicia la inducción anestésica, en ambos grupos con Midazolam intravenoso [IV] 1.5mg dosis única [DU], Fentanilo IV (0.01 x peso x 600), Lidocaína IV (1mg/kg DU), Propofol IV (1mg/kg DU), Besilato de Cisatracurio IV (0.1mg/kg).

El mantenimiento anestésico se realiza con Desflurane a 7 vol% por medio de Ventilación mecánica en modo Volumen Control con una Fracción inspirada de Oxígeno (FiO₂) del 60%, Flujo 2.5lts/min, Volumen tidal (Vt): 6ml/kg, PEEP: 5. Manteniendo el rango de BIS entre 40-60.

La analgesia transoperatoria se realiza con Fentanilo IV en infusión a 0.004 - 0.006 mcg/ml. Relajación neuromuscular con Cisatracurio con Concentración Plasmática [CP] aproximada de 0.7mcg/ml. Se administran medicamentos adyuvantes como Metoclopramida IV 10mg DU, Paracetamol IV (15mg/kg DU), Clonixinato de Lisina IV (2.5mg/kg DU).

Previo al finalizar el procedimiento anestésico quirúrgico, se administró para el control de la emesis, Ondansetrón IV (0.1mg/kg DU) y para el manejo de dolor post-operatorio, Tramadol IV (1mg/kg DU).

Inmediatamente después de la salida de sala quirúrgica, el paciente ingresó a UCPA en donde con adecuada monitorización no invasiva, se le realizó el CAM, valorando si existen alteraciones cognitivas.

Posteriormente en UCPA, en un transcurso de tiempo de 2 horas, se realizó el CAM valorando los cambios observados en el estado cognitivo del paciente.

Tamaño de muestra

El estudio se realizó con una muestra de 182 pacientes adultos sometidos a cirugía oncológica bajo anestesia general balanceada. El universo de adultos sometidos a cirugía oncológica bajo anestesia general fue de 202 pacientes en el periodo comprendido de 2015-2016, datos con un nivel de confianza del 99%.

FÓRMULA

$$n = \frac{k^2 * p * q * N}{(e^2 * (N-1) + k^2 * p * q)}$$

Margen de error: 10%

Nivel de confianza: 99%

Tamaño de la población: 204.

Tamaño de muestra: 92.

Sitio de realización

Hospital General de Puebla Dr. "Eduardo Vázquez Navarro"

Población de estudio:

Se estudiaron un total de 182 pacientes divididos en los siguientes grupos:

Grupo 1- pacientes adultos sometidos a cirugía oncológica bajo anestesia general balanceada en los cuales no se empleó melatonina.

Grupo 2- pacientes adultos sometidos a cirugía oncológica bajo anestesia general balanceada en los cuales se empleó melatonina.

Variables

*Independientes: Administración de melatonina.

*Dependientes: Delirio postoperatorio.

Cuadro 7.- Variables del estudio

Melatonina	Neurohormona secretada por la glándula pineal. Tiene efectos en la función del sistema inmune, en factores de crecimiento específicos y otras regulaciones neuroendócrinas. Tiene relación fisiopatológica con la génesis del delirium.	Empleo de melatonina previo al procedimiento anestésico quirúrgico.	Cuantitativo	Miligramos	Miligramos
Delirio	Síndrome neuropsiquiátrico caracterizado por un desequilibrio en la función cerebral cognitiva con fluctuaciones intensas de la conducta, trastornos de la percepción y alteraciones en el ciclo circadiano. Aparece precozmente en el posoperatorio tras anestesia general. Tiene la facultad de progresar a la POCD y demencia)	Presentación del delirium en el periodo postoperatorio	Cualitativo	Confusion Assessment Method (CAM)	Puntos
Condición oncológica	Proceso fisiopatológico específico relacionado a una fuente de actividad tumoral con factores proinflamatorios y riesgo de presentar delirium aumentados.	Diagnóstico de proceso oncológico activo	Cuantitativo	Estadificación por TNM	Puntos
Sexo	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer.	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer.	Cualitativa	Masculino Femenino	Masculino Femenino

Análisis estadístico

Para este estudio se utilizó la prueba Ji-cuadrada para comparar la distribución ideal de la población contra una teórica en la cual el resultado fuera satisfactorio. Se realizó en la plataforma digital de Microsoft Excel.

Logística

1. Recursos humanos: Se contaron con los siguientes: El autor, asesor metodológico, y un asesor experto en anestesiología.
2. Recursos materiales: Computadora, impresora, Hojas blancas tamaño carta, cartuchos de tinta negra, material de oficina diverso, Melatonina tabletas sublinguales 3 miligramos.
3. Recursos financieros: Los propios del investigador y la institución. Calculados en total de quinientos pesos \$500.00/00 MN (propios).

Criterios

A.- Criterios de inclusión:

1. Pacientes adultos sometidos a cirugía oncológica bajo anestesia general balanceada.
2. Pacientes clasificados con un estado físico de acuerdo a ASA III.
3. Pacientes quienes hayan firmado el consentimiento informado aceptando participar en el estudio.
4. Pacientes en los cuales se emplee anestesia general balanceada.

B.- Criterios de exclusión:

1. Pacientes que presenten alergia a la melatonina.
2. Pacientes clasificados con un estado físico de acuerdo a ASA igual o mayor a IV.
3. Pacientes con alteraciones neurológicas estructurales y funcionales previas.
4. Pacientes con cardiopatía crónica con antecedentes de síncope.
5. Pacientes con enfermedades psiquiátricas.
6. Pacientes con tratamientos de medicina alternativa que interfiera en SNC.
7. Pacientes farmacodependientes.

C.- Criterios de eliminación:

1. Pacientes que no egresen a UCPA.
2. Pacientes que egresen intubados.
3. Pacientes que fallezcan en procedimiento quirúrgico.

8.- ASPECTOS BIOÉTICOS

El presente estudio se clasifica como estudio con riesgo mínimo de acuerdo al reglamento de la ley general de salud en materia de investigación.

Se respetará lo señalado en la Ley General de Salud para la investigación clínica. Los datos se conservarán en confidencialidad y anonimato.

Principios éticos fundamentales para las investigaciones médicas en seres humanos de Helsinki :

1. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la intimidad y la dignidad del ser humano.
2. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados, y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica., en experimentos correctamente realizados.
3. El proyecto y el método de todo procedimiento experimental en seres humanos debe formularse claramente en un protocolo experimental, éste debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas.
4. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un médico clínicamente competente.
5. Los individuos deben ser participantes voluntarios e informados.
6. Siempre debe respetarse el derecho de los participantes en la investigación a proteger su dignidad.
7. Cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento.
8. Tanto los autores como los editores tienen obligaciones éticas. Al publicar los resultados de su investigación, el médico está obligado a mantener la exactitud de los datos y resultados.
9. Se respetará lo señalado en la Ley General de Salud para la investigación clínica en su título tercero, capítulo 1, artículos 61, 62, 63, 64. Ver anexo dos.

9.- RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron 182 pacientes con un rango de edad de 18 a 65 años. La distribución de los pacientes en relación al sexo fue de: hombres 46.15% (n=84) y mujeres 53.84% (n=98).

El total de pacientes se dividió en dos grupos:

Grupo 1: Pacientes a los cuales no se les administró melatonina (n= 90).

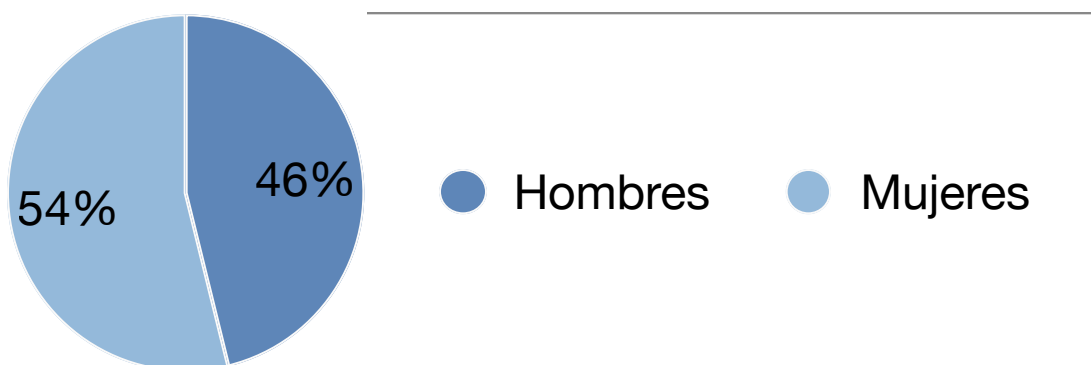
Grupo 2: pacientes a los cuales sí se les administró melatonina (n=92).

Cada grupo fue conformado de manera aleatoria en su universo demográfico de la siguiente manera:

Grupo 1: Hombres: 47.619% (n=40) y Mujeres: 53.061% (n= 52).

Grupo 2: Hombres: 52.380% (n=44) y Mujeres: 46.938% (n=46).

Gráfica 1.- Distribución de la población por sexo.



Se realizó el *Confusion Assessment Method* al ingresar a UCPA previo al evento anestésico-quirúrgico obteniendo los siguientes resultados:

- 1.- Incidencia del Delirium pre-operatorio de 7.6% en ambos grupos.
- 2.-Llama la atención que el número de pacientes con estados previos al estado cognitivo alterado es de alrededor del 20%, obteniendo así el interés de realizar futuros estudios para determinar si existe progresión alguna en este grupo al ser sometidos a algún procedimiento anestésico-quirúrgico.

Tabla de resultados 1.- Valores del Confusion Assessment Method (CAM) el el periodo pre-operatorio comparando el grupo 1 versus grupo 2.

CAM	PRE-OPERATORIO	
	Grupo 1 (% pacientes)	Grupo 2 (% pacientes)
0	12.22%	16.30%
1	60.00%	57.60%
2	21.11%	17.39%
3/4	6.66	8.69%

Al finalizar el evento anestésico quirúrgico e ingresar a UCPA, se realiza nuevamente el *Confusion Assessment Method (CAM)* obteniendo los siguientes resultados:

- 1.- Se observa una incidencia de Delirium postoperatorio en el Grupo 1 (No melatonina) de 22.22% Vs 4.34% en el Grupo 2 (Melatonina).
- 2.- Los pacientes con alteraciones del estado cognitivo que quizás puedan progresar a Delirium postoperatorio en el Grupo 1 (No melatonina) fue de 52.22% VS 26.08% del Grupo 2 (Melatonina).

Tabla de resultados 2.- Valores del Confusion Assessment Method (CAM) el el periodo post-operatorio comparando el grupo 1 versus grupo 2.

POST-OPERATORIO		
CAM	Grupo 1 (% pacientes)	Grupo 2 (% pacientes)
0	0.00%	16.30%
1	25.55%	53.26%
2	52.22%	26.08%
3/4	22.22%	4.34%

Se realiza el análisis estadístico utilizando Ji Cuadrada el ambos grupos en el estado postanestésico versus el estado preanestésico con los siguientes datos y resultados.

Tabla de resultados 3.- Pacientes con Delirium Post- Operatorio (Resultados de la Unidad de Cuidados Post-Anestésicos)

FRECUENCIAS OBSERVADAS		
Grupo	Delirium (No. de pacientes)	No Delirium (No. de pacientes)
Melatonina	4	88
No Melatonina	20	70
TOTAL	24	158

Tabla de resultados 4.- Frecuencias esperadas Ji-cuadrada

FRECUENCIAS ESPERADAS		
	Delirium	No Delirium
Melatonina	12.1318681318681	79.8681318681319
No Melatonina	11.8681318681319	78.1318681318681

Tabla de resultados 5.- Hipótesis

Hipótesis	
Hipótesis nula	La melatonina no es útil para prevenir delirium postoperatorio.
Hipótesis alternativa	La melatonina sí es útil para prevenir delirium postoperatorio.

Tabla de resultados 6.- Sumatoria de Ji-cuadrada en ambos grupos.

Ji-cuadrada	
Melatonina/Delirium	5.45070871157828
No Melatonina/Delirium	5.57183557183557
Melatonina/No Delirium	0.82795575365746
No Melatonina/No Delirium	0.846354770405403
SUMA Ji-cuadrada	12.6968548074767

Tabla de resultados 7.- Significancia.

Grados de libertad	Nivel de significancia	Valor de p
v=1	1%	99%

Tabla de resultados 8.- Decisión comparativa.

Decisión		
12.6968548074767	>	6.635 <-Significancia 1%

Como los valores del Ji-Cuadrado calculado son mayores que los valores del Ji-cuadrado crítico, se rechaza la hipótesis nula, por lo tanto se puede concluir que la Melatonina sí es útil para prevenir delirium postoperatorio con un nivel de significancia del 1% comparado la población con un escenario ideal.

10.- DISCUSIÓN

El delirium es un síndrome caracterizado por alteraciones de la conciencia y disminución de la atención con presentación fluctuante de intensidad y severidad. Se puede presentar con agitación, psicosis, alteraciones del ciclo sueño-vigilia, cambio de humor y cualquier detonante como la edad avanzada, alteraciones cognitivas previas, deshidratación, desnutrición, medicación previa, dolor, ruido e inclusive la gama de colores a la cual se encuentra expuesto el paciente en su estancia intrahospitalaria, se agregan al estado fisiopatológico preexistente de inflamación sistémica (como en el paciente oncológico), aumentando el riesgo de presentar estados delirantes.³⁴⁻³⁵

Actualmente la prevención del delirium se divide en no farmacológica y farmacológica, siendo la segunda en la que mejores resultados se observan. La prevención farmacológica del estado delirante puede incluir antipsicóticos, inhibidores de colinesterasa, hipnóticos, anti-inflamatorios y gabapentinoides los cuales no presentan evidencia contundente en la prevención del delirium, aumentando el riesgo de la aparición de efectos adversos.³⁴

La melatonina es una neurohormona fundamental en la regulación del ciclo sueño-vigilia. Una de las presentaciones típicas del delirium es la alteración del ciclo circadiano, motivo por el cual existe la evidencia de la estrecha relación de la melatonina y la aparición de estados delirantes. Los niveles plasmáticos basales de melatonina disminuyen en aquellos pacientes que son sometidos a cirugía mayor, motivo por el cual la administración de la misma permite la prevención del delirium. La seguridad de la melatonina en la administración al paciente es la misma otorgada al placebo.³⁴⁻³⁶

De acuerdo a múltiples estudios en los cuales se ha administrado melatonina, llama la atención en uno de ellos que en pacientes sometidos a cirugía mayor, en el grupo al cual se le administró melatonina tuvo una disminución de la aparición de trastornos cognitivos post-operatorios de 9.4% versus 32.7% del grupo placebo, asociada a una remisión del 58.1% ($p=0.003$).³⁴

De acuerdo a los resultados observados en este estudio se observa la prevención del delirium post-operatorio con la administración previa de melatonina en los pacientes adultos sometidos a cirugía oncológica bajo anestesia general balanceada, mostrando que la administración de la misma no tiene que pasar desapercibida.

11.- CONCLUSIONES

El delirium post-operatorio (DPO) es un síndrome neuropsiquiátrico complejo caracterizado por estados alterados de la conciencia y atención que aumenta la mortalidad y la estancia intra-hospitalaria, motivo por el cual, su diagnóstico oportuno evita la progresión y severidad del estado delirante.

El diagnóstico de delirium por medio del *Confusion Assessment Method (CAM)*, tiene la ventaja de ser específica, sensible y de rápida aplicación, motivo por el cual la utilidad y el conocimiento del mismo, es fundamental.

El anestesiólogo tiene la obligación de identificar este síndrome, así como sus causas. La valoración pre-anestésica tendrá que incluir la evaluación CAM y, si así se requiera, prevenir un posible estado delirante post-operatorio.

Se debe de informar al personal de salud para identificar el delirium en la Unidad de Cuidados Post Anestésicos (UCPA). Tomando en cuenta la seriedad de este padecimiento, no se deberán justificar las alteraciones cognitivas y de la atención por los posibles efectos residuales farmacológicos relacionados al evento anestésico-quirúrgico.

La prevención farmacológica con melatonina muestra ser de utilidad en la prevención del Delirium post Operatorio (DPO).

Se tendrá que considerar la utilización de la melatonina previo al evento anestésico-quirúrgico en aquellos pacientes en los cuales se encuentre un estado homeostático alterado como el observado en los pacientes con cáncer o que presenten algún estado de inflamación sistémica.

Los resultados mostrados en este trabajo permitirán desarrollar múltiples estudios en los cuales se pueda valorar la severidad y presentación del delirium. Determinar si existe progresión a la demencia e inclusive se podría estudiar el impacto económico generado por el aumento en la estancia intrahospitalaria. Se podrían determinar las causas del mismo en diferente escenario hospitalario, etc.

12.- REFERENCIAS BIBLIOHEMEROGRÁFICAS

- 1 Plácido Delgado; “Disfunción cognitiva posoperatoria en el anciano”; Complicaciones peirooperatorias en el anciano; Servicio de Anestesiología Universidad de Gratz. Viena. Austria; Volumen 66 · No 6 · Simposio 2008.
- 2 Dr JT Moller, MD, P Cluitmans, PhD, LS Rasmussen, MD, P Houx, PhD, H Rasmussen, MD, J Canet, MD, P Rabbitt, PhD, J Jolles, PhD, K Larsen, Cand Scient, CD Hanning, MD, O Langeron, MD, T Johnson, MD, PM Lauven, MD, PA Kristensen, MD, A Biedler, MD, H van Beem, MD, O Fraidakis, MD, JH Silverstein, MD, JEW Beneken, PhD, JS Gravenstein, MD for the ISPOCD investigators; “Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study”; Volume 351, No. 9106, p857–861, 21 March 1998.
- 3 Robert D. Sanders; “Delirium, Neurotransmission, and Network Connectivity, The Search for a Comprehensive Pathogenic Framework”; Anesthesiology, V 118 · No 3; Anesthesiology 2013; 118:494-6.
- 4 Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders; 5th edition; DSM-V “Neurocognitive Disorders”; 2013.
- 5 The American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older Adults; “Postoperative Delirium in Older Adults: Best Practice Statement from the American Geriatrics Society”; Vol. 220, No. 2, February 2015.
- 6 Emel Ünal Bilge, Menşure Kaya, Gülçin Özalp Şenel, Süheyla Ünver; “Incidence of Delirium at the Postoperative Intensive Care Unit in Adult Patient”; Clinic of Anaesthesiology and Reanimation, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital, Ankara, Turkey; Turk J Anaesth Reanim 2015; 43: 232-9.
- 7 Michael C. Reade, M.B., B.S., D.Phil., and Simon Finfer, M.D; “Sedation and Delirium in the Intensive Care Unit”; N Engl J Med 2014;370:444-54.
- 8 Obstructive Sleep Apnea Predicts Adverse Perioperative Outcome; Evidence for an Association between Obstructive Sleep Apnea and Delirium
- 9 Miles Berger, M.D., Ph.D., Jeffrey Browndyke, Ph.D., Joseph P. Mathew, M.D., M.B.A., M.H.S.; “Intraoperative Glycemic Control to Prevent Delirium after Cardiac Surgery”; Anesthesiology, V 122 · No 6; June 2015.
- 10 Raúl Carrillo-Esper,* Dra. Thania Medrano-del Ángel; “Delirium y disfunción cognitiva postoperatorios”; Vol. 34. No. 3 Julio-Septiembre 2011 pp 211-219.
- 11 G. Santarpino, R. Fasol, J. Sirch, B. Ackermann, S. Pfeiffer, T. Fischlein; “Impact of bispectral index monitoring on postoperative delirium in patients undergoing aortic surgery”; Cardiac Surgery Unit, Klinikum Nuernberg, Nuernberg, Deutschland; HSR Proceedings in Intensive Care and Cardiovascular Anesthesia 2011; 3(1): 47-58.

- ¹² F. M. Radtke, M. Franck, J. Lendner, S. Krüger, K. D. Wernecke and C. D. Spies; “Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction”; *British Journal of Anaesthesia* 110 (S1): i98–i105 (2013).
- ¹³ T S Wildes, A C Winter, H R Maybrier, A M Mickle, E J Lenze, S Stark, N Lin, S K Inouye, E M Schmitt, S L McKinnon, M R Muench, M R Murphy, R T Upadhyayula, B A Fritz, K E Escallier, G P Apakama, D A Emmert, T J Graetz, T W Stevens, B J Palanca, R L Hueneke, S Melby, B Torres, J Leung, E Jacobsohn, M S Avidan; “Protocol for the Electroencephalography Guidance of Anesthesia to Alleviate Geriatric Syndromes (ENGAGES) study: a pragmatic, randomised clinical trial”; Wildes TS, et al. *BMJ Open* 2016;6:e011505. doi:10.1136/bmjopen-2016-011505.
- ¹⁴ Charles H. Brown IV, MD MHS; “Sedation Depth During Spinal Anesthesia and Survival in Elderly Patients Undergoing Hip Fracture Repair”; *Anesth Analg.* 2014 May ; 118(5): 977–980. doi:10.1213/ANE.000000000000157.
- ¹⁵ Panagiotis Artemiou, Boris Bily, Miroslava Bilecova-Rabajdova, Frantisek Sabol, Pavol Torok, Peter Kolarcik, Adrian Kolesar; “Melatonin treatment in the prevention of postoperative delirium in cardiac surgery patients”; *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska* 2015; 12 (2): 126-133.
- ¹⁶ Silviu Balan, M.D. Arthur Leibovitz, M.D. Shen Orr Zila, M.Sc. Mishiev Ruth, M.D. Wechsler Chana, M.A. Blumenfeld Yassica, M.A. Biton Rahel, B.A. Goldstein Richard, M.D. Elon Neumann, M.Sc. Boris Blagman, M.D. Beni Habot, M.D.; “The Relation Between the Clinical Subtypes of Delirium and the Urinary Level of 6 - S M T ” ; *TheJournalofNeuropsychiatryandClinical Neurosciences* 2003; 15:363–366.
- ¹⁷ Rodríguez-Velázquez Ana Laura, Olmeda-García Beatriz, Alvarado-Aguilar Salvador; “Cáncer y delirium”; *GAMO* Vol. 9 Núm. 2, marzo – abril 2010.
- ¹⁸ J. Bellapart and R. Boots; “Potential use of melatonin in sleep and delirium in the critically ill”; *British Journal of Anaesthesia* 108 (4): 572–80 (2012) doi:10.1093/bja/aes035.
- ¹⁹ Ronald González Argüello; “La Melatonina: Una revisión de su farmacología”; *Fármacos* 9 (2): 102-111, 1996; 1409-1240/96.
- ²⁰ Medscape; CME; WebMD, LLC; Medscapemobile; medscapemobile.com; 2016.
- ²¹ Kimberly Messerschmidt, PharmD, Melatonin Supplementation to Prevent Delirium in Hospitalized Elderly Patients; *Farmacology Focus; South Dakota Medicine*; 2016.
- ²² Scholtens RM, de Rooij SEJA, Vellekoop AE, Vrouwenraets BC, van Munster BC; “Preoperative CSF Melatonin Concentrations and the Occurrence of Delirium in Older Hip Fracture Patients: A Preliminary Study”. *PLoS ONE* 11(12): e0167621. doi:10.1371/journal.pone.0167621. 2016.

- ²³ Kharadi Dhruvika Gaurang, Shah Agam Rajendra, Ganguly Barna; Comparison of Adverse Effects of Newer Atypical Antipsychotics: An Evidence Based Review; *J Young Pharm*, 2017; 9(2): 140-144.
- ²⁴ Debra Farver, PharmD; Antipsychotic Adverse Effects in Children or Adolescents: Monitoring is Needed; *Farmacology Focus; South Dakota Medicine*; 2016.
- ²⁵ Chang-Chieh Wu, Fu-Ming Tsai, Mao-Liang Chen, Semon Wu, Ming-Cheng Lee, Tzung-Chieh Tsai, Lu-Kai Wang, Chun-Hua Wang; Antipsychotic Drugs Inhibit Platelet Aggregation via P2Y & P2Y Receptors; Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International; Volume 2016, Article ID 2532371, 12 pages.
- ²⁶ Bily B., Sabol F., Török P., Artemiou P., Bilecova-Rabajdova M., Kolarcik P.; Influence of prophylactic melatonin administration on the incidence of early postoperative delirium in cardiac surgery patients; *Anest. intenziv. Med.*, 26, 2015, č. 6, s. 319–327.
- ²⁷ Martin Soehle, Alexander Dittmann, Richard K Ellerkmann, Georg Baumgarten, Christian Putensen and Ulf Guenther; Intraoperative burst suppression is associated with postoperative delirium following cardiac surgery: a prospective, observational study; Soehle et al. *BMC Anesthesiology* (2015) 15:61.
- ²⁸ MTV Chan, T Gin; Delirium and cognitive decline after surgery: a randomised controlled trial of anaesthetic management to improve postoperative mental health outcome; *Hong Kong Med J* 2014;20(Suppl 7):S28-9.
- ²⁹ Daniel I. Clayton-Chubb, Peter W. Lange; “Moderate dose melatonin for the abatement and treatment of delirium in elderly general medical inpatients: study protocol of a placebo controlled, randomised, double blind trial”; Clayton-Chubb and Lange *BMC Geriatrics* (2016) 16:54 DOI 10.1186/s12877-016-0230-5.
- ³⁰ K. J. Neufeld, J. S. Leoutsakos, F. E. Sieber, D. Joshi, B. L. Wanamaker, J. Rios-Robles and D. M. Needham; Evaluation of two delirium screening tools for detecting post-operative delirium in the elderly; *British Journal of Anaesthesia* 111 (4): 612–18 (2013); Advance Access publication 8 May 2013 · doi:10.1093/bja/aet167.
- ³¹ Daniel James Ryan, Niamh Annmarie O’Regan, Ronán Ó Caoimh, Josie Clare, Marie O’Connor, Maeve Leonard, John McFarland, Sheila Tighe, Kathleen O’Sullivan, Paula T Trzepacz, David Meagher, Suzanne Timmons; “Delirium in an adult acute hospital population: predictors, prevalence and detection”; *BMJ Open*; 2013.
- ³² Jane S. Saczynski, Ph.D., Edward R. Marcantonio, M.D., Lien Quach, M.P.H., M.S., Tamara G. Fong, M.D., Ph.D., Alden Gross, Ph.D., M.P.H., Sharon K. Inouye, M.D., M.P.H., and Richard N. Jones, Sc.D; “Cognitive Trajectories after Postoperative Delirium”; *N Engl J Med* 2012;367:30-9.

- ³³ Sandra Koster, Ab G. Hensens, Marieke J. Schuurmans, and Job van der Palen; “Risk factors of delirium after cardiac surgery A systematic review”; doi:10.1016/j.ejcnurse.2010.09.001.
- ³⁴ Andrew H. Ford, Leon Flicker, Jurgen Passage, Bradley Wibrow, Matthew Anstey, Mark Edwards and Osvaldo P. Almeida; “The Healthy Heart-Mind trial: melatonin for prevention of delirium following cardiac surgery: study protocol for a randomized controlled trial”; Ford et al. *Trials* (2016) 17:55 DOI 10.1186/s13063-016-1163-1.
- ³⁵ Martinez-Nicolas, Antonio, Madrid-Navarro, Carlos J., Sanchez-Galvez, Rosa, Martinez-Nicolas, Antonio, Marina, Ros Madrid, Juan A. Rol, Maria A. Garcia, Jose A.; “Disruption of Circadian Rhythms and Delirium, Sleep Impairment and Sepsis in Critically ill Patients. Potential Therapeutic Implications for Increased Light-Dark Contrast and Melatonin Therapy in an ICU Environment”; *CURRENT PHARMACEUTICAL DESIGN*; 2015, 21 24, p3453-p3468, 16p.
- ³⁶ Ismail Gögenur, MD, Ubbat Ocak, MD, Ömer Altunpinar, MS, Benita Middleton, PhD, Debra Skene, Jacob Rosenberg, DSc; “Disturbances in Melatonin, Cortisol and Core Body Temperature Rhythms after Major Surgery”; *World J Surg* (2007) 31: 290–298; DOI: 10.1007/s00268-006-0256-5.

13.- ANEXOS

Anexo 1. Hoja de Consentimiento Informado

Hospital General de Puebla Dr. “Eduardo Vázquez Navarro”
Servicio de Anestesiología.

Este formulario de consentimiento informado es para adultos que son atendidos en el Hospital General de Puebla, Dr. “Eduardo Vázquez Navarro” y a quienes se les va a pedir que participen en el proyecto de investigación titulado “Utilidad de la melatonina en la prevención del delirium postoperatorio en pacientes adultos sometidos a cirugía oncológica bajo anestesia general balanceada”, el cual se encuentra a cargo del Dr. Escobar Cruz Edward en conjunto con la Dra. Yolanda Martina Martínez Barragán.

El objetivo del estudio es poder prevenir la aparición del delirium postoperatorio en pacientes adultos sometidos a anestesia general. Le estamos invitando a formar parte de esta investigación para poder determinar si existe una disminución en la aparición del delirium de manera preventiva por medio de la administración de melatonina/placebo.

La decisión de participar como paciente en el estudio es completamente voluntaria y propia. Si usted elige no consentir, todos los servicios que usted y su paciente reciban en este hospital continuarán siendo de la mejor calidad sin comprometer la seguridad o el tratamiento que requiere su paciente; usted puede también cambiar su decisión y dejar de participar, aún cuando haya aceptado previamente, continuando los servicios que usted y/o su paciente reciban en el hospital sin cambios y sin que se le perjudique bajo ninguna circunstancia.

En todos los casos, los medicamentos que se le aplicarán a su paciente son seguros, y las medidas empleadas no comprometerán bajo ninguna circunstancia el tratamiento quirúrgico que se llevará a cabo. De verse comprometido el bienestar o seguridad de su paciente en cualquier momento, se procederá a dejar el proyecto de investigación si así se requiere y se llevarán a cabo las medidas necesarias para garantizar su bienestar.

Ninguna de las medidas empleadas aumenta el riesgo que se presenta de forma habitual con cualquier evento anestésico, tomando en cuenta las características específicas de su paciente y las posibles complicaciones relacionadas con el evento anestésico-quirúrgico.

La información que se recolecte para este proyecto de investigación se mantendrá de forma confidencial. La información acerca de su paciente será aislada y solo los investigadores podrán verla. No se compartirá la información ni se le dará a nadie excepto a los investigadores a cargo del proyecto quienes tendrán acceso a la información. Si usted lo desea puede recibir información sobre los resultados del proyecto y el desenlace del mismo.

Si usted tiene alguna pregunta puede hacerlas ahora e incluso después de que haya comenzado el estudio. Si usted desea hacer preguntas más tarde, puede contactar al Dr. Edward Escobar Cruz al teléfono 2226803331 o al correo electrónico: escobar_edward@yahoo.com.mx.

Esta propuesta de trabajo ha sido evaluada y aprobada por el Comité de Bioética del Hospital General de Puebla Dr. “Eduardo Vázquez Navarro”, cuya tarea es asegurarse de que a los participantes se les proteja de daños.

He leído la información proporcionada, o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar dudas sobre ello y se me ha respondido satisfactoriamente. Consiento voluntariamente que mi yo o mi familiar participe en este estudio y entiendo que tengo el derecho de retirarlo del estudio en cualquier momento sin que afecte de ninguna forma mi atención médica ni la de mi familiar.

Nombre completo del Participante: _____

Firma de familiar / testigo: _____

Nombre del Investigador: _____

Firma del Investigador: _____

Fecha:

Anexo 2. *Confusion Assessment Method* (CAM)

Hospital General de Puebla Dr. "Eduardo Vázquez Navarro"

Servicio de Anestesiología.

Escala diagnóstica de delirio

Nombre:

Edad:

1.- Comienzo agudo y curso fluctuante

¿Ha observado un cambio agudo en el estado mental del paciente? SÍ/NO (si es NO, no seguir el test)

2.- Alteración de la atención

¿El paciente se distrae con facilidad y/o tiene dificultad para seguir una conversación? SI/NO (si es NO, no seguir el test)

3.- Pensamiento desorganizado

¿El paciente manifiesta ideas o conversaciones incoherentes o confunde a las personas que le rodean? SI/NO

4.- Alteración del nivel de conciencia

Está alterado el nivel de conciencia del paciente? (Nota: nivel de conciencia: vigilante, letárgico, estuporoso)

SI/NO

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

Fuente: 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(12): 941-948.

Anexo 3. Hoja de Recolección de Datos.

Hospital General de Puebla Dr. “Eduardo Vázquez Navarro”

Servicio de Anestesiología.

Nombre: _____ Edad: _____

Dx: _____

Edad: _____ Px No.: _____

CAM			Halogenado	BIS	Duración evento qx	ASA	METS	Delirium			Melatonina
Pre- operatorio	Post- operatorio	(UCPA)						Hipo- activo	Hiper- activo	Mixto	

Nombre: _____ Edad: _____

Dx: _____

Edad: _____ Px No.: _____

CAM			Halogenado	BIS	Duración evento qx	ASA	METS	Delirium			Melatonina
Pre- operatorio	Post- operatorio	(UCPA)						Hipo- activo	Hiper- activo	Mixto	

Nombre: _____ Edad: _____

Dx: _____

Edad: _____ Px No.: _____