



Una complicación quirúrgica escasamente sospechada: la disfunción cognitiva postoperatoria

A poorly suspected surgical complication: postoperative cognitive dysfunction

David Lira ^{1,2,a,b}, Marcela Mar-Meza ^{2,3,c}, Rosa Montesinos ^{2,4,d}, Eder Herrera-Pérez ^{2,e}, José Cuenca ^{5,6,f}, Sheila Castro-Suárez ^{1,7,a}, Nilton Custodio ^{1,2,a,g}

RESUMEN

Numerosas enfermedades requieren como tratamiento una cirugía, ya sea de emergencia o electiva. Las cirugías pueden tener diversas complicaciones; sin embargo no se consideran las posibles alteraciones cognitivas postoperatorias: delirio del despertar anestésico, delirio postoperatorio y disfunción cognitiva postoperatoria (DCPO). La DCPO es un síndrome clínico caracterizado por alteraciones en la memoria, concentración, atención, comprensión del lenguaje e integración social posterior al uso de anestesia y cirugía que persiste después de tres meses; aunque algunos reportes consideran que no sería una entidad clínica individual. Su incidencia varía del 5,1 al 52,5% dependiendo de la población estudiada, tipo de cirugía, tiempo de la evaluación desde la cirugía y batería neuropsicológica empleada. Los factores de riesgo para DCPO son: edad avanzada, deterioro cognitivo previo, gravedad de enfermedades coexistentes, severidad de la cirugía, duración y tipo de la anestesia, ocurrencia de complicaciones y nivel educativo; siendo imprescindible la realización de una evaluación neuropsicológica antes y después de la cirugía para su diagnóstico. Los mecanismos etiopatogénicos propuestos son: la edad, cambios en la perfusión cerebral, disturbios del sueño, inflamación, efectos de los agentes anestésicos, y fundamentalmente la neuroinflamación. La DCPO es una entidad frecuente y escasamente sospechada, aunque su diagnóstico es controversial. Se sugiere que los pacientes que serán sometidos a cirugías electivas mayores, en especial las cardíacas y cerebrales, sean sometidos a evaluación neuropsicológica previa y a los 3 meses, así como a monitoreo electroencefalográfico intraoperatorio para disminuir la incidencia de DCPO.

PALABRAS CLAVE: Deterioro cognitivo, disfunción cognitiva postoperatoria, complicación quirúrgica, pérdida de la memoria.

¹ Servicio de Neurología, Instituto Peruano de Neurociencias. Lima, Perú.

² Unidad de Investigación, Instituto Peruano de Neurociencias. Lima, Perú.

³ Departamento de Geriátrica, Hospital Central de la Fuerza Aérea del Perú. Lima, Perú.

⁴ Servicio de medicina de rehabilitación, Instituto Peruano de Neurociencias. Lima, Perú.

⁵ Servicio de Neuropsicología, Instituto Peruano de Neurociencias. Lima, Perú.

⁶ Carrera de Psicología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Privada del Norte. Lima, Perú.

⁷ Servicio de Neurología de la conducta, Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. Lima, Perú.

^a Médico Neurólogo; ^b Magister en salud pública; ^c Médico geriatra; ^d Médico Rehabilitadora; ^e Médico general;

^f Neuropsicólogo; ^g Magister en neurociencias

SUMMARY

Many diseases require surgery as a treatment, either emergency or elective. Surgeries can have various complications; However, the possible postoperative cognitive alterations are not considered: delirium of anesthetic awakening, postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction (PCDP). DCPO is a clinical syndrome characterized by alterations in memory, concentration, attention, understanding of language and social integration after the use of anesthesia and surgery that persists after three months; although some reports consider that it would not be an individual clinical entity. Its incidence varies from 5.1 to 52.5% depending on the population studied, type of surgery, time of evaluation from surgery and neuropsychological battery used. The risk factors for DCPO are: advanced age, previous cognitive impairment, severity of coexisting diseases, severity of the surgery, duration and type of anesthesia, occurrence of complications and educational level; It is essential to carry out a neuropsychological evaluation before and after the surgery for its diagnosis. The proposed etiopathogenic mechanisms are: age, changes in cerebral perfusion, sleep disturbances, inflammation, effects of anesthetic agents, and fundamentally neuroinflammation. The DCPO is a frequent and rarely suspected entity, although its diagnosis is controversial. It is suggested that patients who will undergo major elective surgeries, especially cardiac and cerebral surgeries, undergo previous neuropsychological evaluation at 3 months, and intraoperative electroencephalographic monitoring to reduce the incidence of DCPO.

KEYWORDS: Cognitive impairment, memory loss, postoperative cognitive dysfunction, surgical complication.

INTRODUCCIÓN

Un gran número de enfermedades requieren como tratamiento una cirugía, ya sea de emergencia, con mayores riesgos, complicaciones y costos asociados; o electiva que puede programarse convenientemente para reducir al mínimo el impacto a largo plazo en el paciente; dentro de éstas últimas se incluyen las de tipo cosmético, que se están incrementando en gran número en todas las grupos de edad.

Millones de personas en el mundo son sometidas a cirugía bajo anestesia cada año y muchas de ellas son realizadas en Población Adulta Mayor (PAM), quienes tienen una mayor tasa de cirugía comparada con la población joven (1). Dentro de las complicaciones relacionadas a las cirugías tenemos: hipotensión arterial, hemorragia, infección, trombosis, problemas pulmonares, problemas urinarios y reacciones a la anestesia; sin embargo, siempre se había considerado que una vez superado el postoperatorio, el paciente recuperaba sus facultades y funciones mentales intactas; sin embargo diversos estudios han encontrado que esto no es así, al encontrar diversas alteraciones cognitivas postoperatorias, las cuales se manifiestan en 3 formas: delirio del despertar anestésico, delirio postoperatorio y disfunción cognitiva postoperatoria (DCPO) (2).

El delirio del despertar anestésico, se presenta entre un 5 y un 21% de los pacientes sometidos a cirugía, sobre todo en hombres jóvenes; mientras que en niños la incidencia oscila entre el 10 y el 67%,

el episodio se caracteriza por cambios en el estado mental, manifestado por una alteración de la atención, un trastorno del conocimiento o de la percepción y por la existencia de un pensamiento desorganizado; episodio que se auto limita en minutos u horas y se relaciona con la anestesia inhalatoria, especialmente con el uso de sevoflurano (2).

El delirio postoperatorio, es también una alteración aguda, transitoria y global; que cursa con deterioro cognitivo, nivel de conciencia fluctuante, alteración psicomotora y del ciclo sueño-vigilia. Puede afectar del 10 al 70% de la población mayor de 65 años, siendo la máxima incidencia en PAM, sometida a cirugía por fractura de cadera. Se describen como factores predisponentes: la edad, el deterioro cognitivo previo, la comorbilidad, el uso de fármacos psicotrópicos, la anestesia general, el dolor postoperatorio y la medicación analgésica (2-4).

Mientras que la DCPO es una complicación frecuente asociada a diferentes cirugías, cuya incidencia estimada oscila entre el 25 al 80%, dependiendo de las definiciones empleadas, el tipo de cirugía y el tiempo de evaluación postoperatorio (5). La DCPO en la PAM se asocia a incremento del retiro laboral, pérdida de la autonomía, mayor discapacidad, una reducción evidente de parámetros de calidad de vida, así como incremento en los costos sanitarios y en la tasa de mortalidad (2,3).

El objetivo de esta publicación fue revisar los conceptos relacionados a definiciones, incidencia,

posibles factores de riesgo, fisiopatología, tratamiento y sugerencias de prevención del DCPO.

Definición

La disfunción cognitiva postoperatoria (DCPO) es un síndrome clínico caracterizado por alteraciones en la memoria, concentración, atención, comprensión del lenguaje e integración social posterior al uso de anestésicos y un evento quirúrgico; que persiste después de tres meses de realizada la cirugía (1,6-8). Aunque existe controversia en relación a si la DCPO es una entidad clínica, ya que algunos investigadores consideran su probable ocurrencia asociado a deterioro cognitivo leve (DCL) previo a la anestesia y cirugía (9).

Otros autores definen la DCPO como el déficit en el desempeño en al menos dos áreas de las baterías de seguimiento neuropsicológico postoperatorio (3). Para Esteve la DCPO, se define con una batería de test cognitivos, realizados antes y después de la anestesia y la cirugía, y el diagnóstico se basa en la persistencia de un deterioro cognitivo más allá del tercer mes postoperatorio (2).

En la actualidad son numerosas las pruebas neuropsicológicas empleadas en la evaluación de DCPO, sin existir todavía un consenso. Las pruebas usadas deben evaluar diferentes dominios cognitivos e incluir por lo menos memoria, atención, procesos de información y ejecución; la razón de esta amplia evaluación es debido a que las áreas involucradas en el DCPO parecen ser muchas y los dominios comprometidos varios y todavía no establecidos por consenso. La evaluación diagnóstica de DCPO, al menos en el terreno de la investigación debería incluir

además técnicas de imagen que permitan la evaluación cognitiva funcional, el estado de ánimo y el desempeño funcional.

La batería utilizada en el Estudio Internacional de la Disfunción Cognitiva Postoperatoria (ISPOCD1) fue aplicada antes, a la semana y tres meses después de la cirugía y permite su adecuado diagnóstico (tabla 1) (10).

Incidencia

La incidencia de DCPO es muy variable, dependiendo de la población estudiada, tipo de cirugía, tiempo postoperatorio de la evaluación y batería neuropsicológica empleada (3,10). La DCPO se presenta a cualquier edad pero es más frecuente en la PAM, se reportan incidencias del 16 al 21% en la PAM a los 3 meses del postoperatorio, independientemente del tipo de cirugía y anestesia (2). Otros estudio reportan incidencias que varían entre 5,1 al 52,5% en pacientes sometidos a cirugía mayor, siendo la cirugía de cadera y la aórtica, las que se asocian a un mayor riesgo. En cirugía neurológica la incidencia es de 21,4% (12); y puede ocurrir hasta en el 75% de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca al alta hospitalaria y persistir hasta en un tercio de los mismos a los seis meses (13).

El Estudio del Grupo Internacional de estudio de la Disfunción Cognitiva Postoperatoria (ISPOCD1), que incluyó más de 1200 pacientes, determinó la incidencia de DCPO en 10% en adulto mayores a los tres meses posteriores a la cirugía no cardíaca (10).

Sin embargo, es importante considerar en cada uno de los pacientes la prevalencia de DCL previa a

Tabla 1. Batería cognitiva empleada para el diagnóstico de DCPO en el ISPOCD1

Batería cognitiva	
Visual Verbal Learning Test	Basado en Test de Rey de recuerdo de palabras
Batería Concept Shifting Test	Basado en Trail Making Test
Stroop Colour Word Interference	Test del color y las palabras
Letter-Digit Coding	Basado en test de sustitución de dígitos de Wechsler

*Disfunción cognitiva postoperatoria

**Estudio Internacional de la Disfunción Cognitiva Postoperatoria (10)

Fuente: Elaboración de los autores a partir de la literatura consultada

Tabla 2. Factores de riesgo de la Disfunción Cognitiva Postoperatoria

Atribuido a	Factor
Paciente	Edad avanzada
	Deterioro cognitivo previo
	Gravedad de enfermedades coexistentes
	Bajo nivel de educación
	Historia de consumo de alcohol
Cirugía	Severidad de la cirugía
	Tipo de cirugía
	Tiempo operatorio
	Complicaciones quirúrgicas intra y/o postoperatorias
Anestesia	Duración de la anestesia
	Tipo de anestésico
	Inducción de hipoperfusión, hipoxia
	Complicaciones anestésicas intra y postoperatorias

Fuente: Elaboración de los autores a partir de la literatura consultada

la cirugía, por lo que si no se realiza una evaluación neuropsicológica previa, es muy difícil confirmar que estamos ante un paciente con DCPO, pudiendo ser un DCL que ha progresado por edad y que empieza a manifestarse en el post operatorio (9,14).

Factores de riesgo

Han sido postulados como factores de riesgo para DCPO: edad avanzada, deterioro cognitivo previo, gravedad de enfermedades coexistentes, severidad de la cirugía, duración y tipo de la anestesia, ocurrencia de complicaciones y nivel de educación (3,13) (tabla 2).

La DCPO se presenta a cualquier edad pero es más frecuente en la PAM, con mayor incidencia después de los 80 años de edad, debido a que el cerebro a ésta edad es más vulnerable por tener una menor densidad y plasticidad neuronal, presenta lesiones y anomalías cerebrales previas; así como bajos niveles de neurotransmisores como la acetilcolina, dopamina y serotonina; cambios que incrementan la incidencia de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Parkinson (EP) (2), así como otros tipos de demencia.

A pesar de que se ha postulado que el uso de la anestesia y analgesia regionales reducen la incidencia de DCPO (2), la disyuntiva entre anestesia general y regional es todavía motivo de discusión y la evidencia muestra limitaciones, quizás por la diversidad de baterías neuropsicológicas empleadas para medir deterioro cognitivo, los diversos tiempos postoperatorios de evaluación, la dificultad para

disponer de estudios caso control, otros factores concomitantes, así como la variabilidad individual de repercusión del deterioro cognitivo (15). Sin embargo, estudios como el de Buffill y col. mostraron que la anestesia general estaba asociada a un riesgo mayor de desarrollar DCPO (OR: 3,22; 95% IC: 1,03-10,99; $p < 0,05$) (16). Bohnen et al., también encontraron una correlación inversa entre la edad de la aparición de la EA y la exposición acumulativa a la anestesia general y espinal antes de los 50 años de edad (17), aunque otros estudios no han evidenciado esta relación directa; generando controversia.

Asimismo otros estudios han demostrado que las personas con daño neuronal preexistente: deterioro cognitivo previo y quienes presentaron daño metabólico y/o eventos isquémicos cerebrales; durante el postoperatorio tienen mayor riesgo de desarrollar DCPO (3).

Mientras que otros estudios han tenido resultados controversiales. Un estudio comparativo a los 7,5 años de seguimiento en pacientes con injerto de bypass arterial coronario sin bomba tuvieron un rendimiento cognitivo similar o tal vez incluso mejor en comparación con los pacientes con intervención coronaria percutánea (18); lo que sugeriría que el procedimiento y la anestesia por si mismo podrían no ser condicionantes de DCPO. Un estudio en gemelos en donde se evaluó a largo plazo la asociación entre la exposición a cirugía y el funcionamiento cognitivo encontró que el funcionamiento cognitivo preoperatorio y las enfermedades subyacentes eran más importantes para el funcionamiento cognitivo en la vida media y tardía que la cirugía y la anestesia (19).

Asimismo existen otras entidades clínicas que aumentan el riesgo de complicaciones post operatorias como la fragilidad, un síndrome asociado a la edad, con mayor vulnerabilidad fisiológica de múltiples órganos y sistemas y mayor riesgo de resultados adversos para la salud, por disminución de la reserva fisiológica y problemas de los mecanismos homeostáticos, por alteraciones a nivel neuromuscular, metabólico, del sistema inmune con menor adaptación a factores adversos (20-22); así como la sarcopenia que es la pérdida de la masa muscular, de la fuerza y de la función del musculo esquelético, directamente asociada al envejecimiento y que puede ser primaria, secundaria, asociada a otras enfermedades o a trastornos nutricionales (23,24).

Diagnóstico

El diagnóstico del DCPO es evidentemente clínico, el estándar de oro es la evaluación neuropsicológica, la mismo que debe de ser realizado antes y después de la cirugía, con la finalidad de descartar DCL previo (25), para lo que se emplean diferentes herramientas diagnósticas (26), pudiendo clasificarse en DCPO leve, moderado y severo. Sin embargo en investigaciones sería indispensable el empleo de estudios de resonancia magnética cerebral y estudios de sangre que descarten otras posibles causas de disfunción cognitiva; así como descartar fármacos que el paciente use y que pudieran producirla.

Etiopatogenia

Dentro de los mecanismos etiopatogénicos propuestos se encuentran la edad, los cambios en la perfusión cerebral, disturbios del sueño, inflamación, efectos de los agentes anestésicos; fundamentalmente la neuroinflamación (3) (27) (figura 1). Cuando la inflamación inducida por el trauma de la cirugía no es apropiadamente regulada, ésta persiste, interfiriendo con la plasticidad sináptica, afectando la cognición (28).

Un estudio epidemiológico en anesthesiólogos portugueses acerca del conocimiento del DCPO encontró que lo consideran un efecto adverso frecuente en la cirugía, encontrando que la mayoría de hospitales no tiene protocolos de diagnóstico y manejo (29).

Con el envejecimiento cerebral se ha demostrado en ratones y postulado en humanos que existe una hipersensibilidad de la microglia que origina mayor producción de factores inflamatorios ante cualquier

estímulo (30); asimismo con el envejecimiento existe una mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica, mecanismo que permite una mayor susceptibilidad y respuesta del encéfalo a citocinas, exacerbando la respuesta neuroinflamatoria (31).

Durante y después de la cirugía podrían ocurrir procesos de hipoperfusión cerebral, hipoxia y formación de microémbolos, que potencialmente originarían daño cerebral isquémico y consecuentemente deterioro cognitivo.

Asimismo los disturbios del sueño son comunes después de las cirugías, ocasionados por diferentes causas como el dolor, la medicación, entre otras; provocando un efecto negativo sobre la cognición (32), que podrían empeorar el pronóstico a largo plazo.

Por otro lado, el daño tisular provocado por la cirugía, activa mediadores inflamatorios como citocinas (IL-6, IL-1 β), además de endotelinas; mediadores inflamatorios asociados con deterioro del desempeño cognitivo (3). Tang et al., observaron que en 11 pacientes sin EA, con drenaje intratecal para la cirugía, los biomarcadores para neuroinflamación (S100 β y TNF α) y para enfermedad Alzheimer (tau total y tau fosforilada) aumentaron en el líquido cefalorraquídeo después de la cirugía con anestesia general (1). Mientras que Fidalgo y col. demostraron aumento de IL-1 β en hipocampo y reducción del factor neurotrófico cerebral después de cirugías ortopédicas (33).

En los últimos años, la posibilidad de que la anestesia pueda activar los mecanismos de la Enfermedad de Alzheimer (EA), han originado un gran número de investigaciones y debates en todo el mundo. Los agentes anestésicos inhalatorios son altamente liposolubles, de baja afinidad y acceden rápidamente al cerebro en concentraciones altas; actúan sobre muchos receptores y canales iónicos, afectando no sólo la conciencia, sino también la hemodinamia, la regulación de la temperatura y la función inmunológica; siendo muy posible que estas drogas también tengan algún efecto perjudicial sobre la función cognitiva cerebral a largo plazo (1).

Conocemos la participación de la acumulación de beta-amiloide (β A) y la fosforilación del Tau en la fisiopatología de la EA. Anestésicos como halotano, desflurano e isoflurano aumentan la formación de fibrillas y la citotoxicidad de β A, reduciendo sus formas solubles monómericas. El isoflurano y la

combinación de desflurano e hipoxia aumentan la producción de β A en cultivos celulares (1). Estudios de resonancia magnética nuclear en ratones confirmaron que el isoflurano y desflurano promueven la oligomerización del péptido β A y en humanos también se ha observado agregación del β A en células de neuroglioma y apoptosis luego de la exposición al isoflurano (34).

Adicionalmente, algunos estudios han demostrado que los agentes anestésicos volátiles inducen la hiperfosforilación de tau, lo que probablemente se deba a la activación de proteínas quinasas activadas por estrés (35); así como se ha reportado un impacto más severo en la función cognitiva de pacientes sometidos a cirugía radical de recto cuando se empleó en la anestesia sevoflurano comparado con el propofol en PAM con DCL (36).

Otros factores involucrados en la fisiopatología de la DCPO son la hiperglicemia perioperatoria

que incrementa el riesgo de isquemia y la respuesta inflamatoria neuronal, la hipotermia que aumenta la fosforilación del Tau y algunos medicamentos usados en el postoperatorio, tales como las benzodiazepinas de vida media larga y los opiodes, que provocan problemas de memoria y concentración especialmente en PAM (34).

Son varias las áreas neurocognitivas comprometidas en la DPCO y los mecanismos involucrados en su etiopatogenia son numerosos y con diferentes manifestaciones de disfunción cognitiva, estas variaciones al parecer dependen de características individuales. Las diferencias individuales posiblemente manifiesten las diferentes rutas de la neuroinflamación implicadas, como la variación de receptores de citocinas, el daño tisular previo, la respuesta individual de la microglia a estímulos proinflamatorios, la variable respuesta a estímulos como el estrés, dietas ricas en grasas y/o carbohidratos, uso de alcohol, entre otros factores (3).

Tabla 3. Complicaciones de la Disfunción Cognitiva Postoperatoria

Complicación
Mayor estancia hospitalaria
Reingreso hospitalario
Deterioro funcional
Dependencia para cuidado diario
Aumento del cansancio del cuidador
Institucionalización
Aumento de mortalidad

Fuente: Elaboración de los autores a partir de la literatura consultada

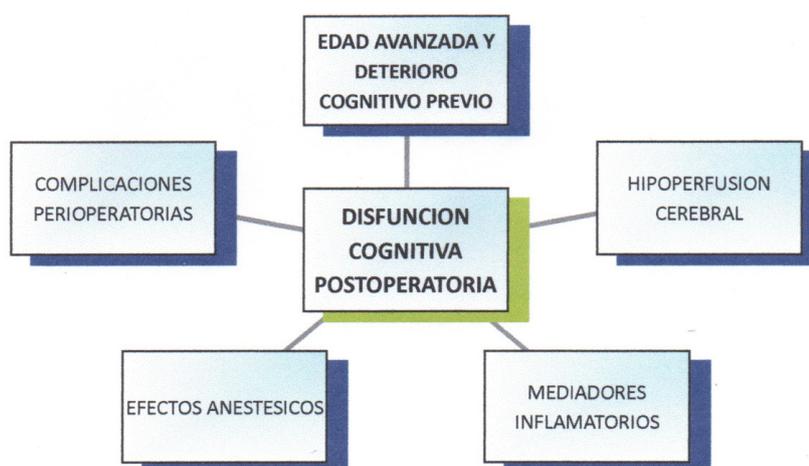


Figura 1. Mecanismos etiopatogénicos de la Disfunción cognitiva postoperatoria

Fuente: Elaboración de los autores a partir de la literatura consultada

Dentro de los dominios cognitivos comprometidos en la DPCO predomina el compromiso de memoria; este fenómeno fue descrito por Price, quien encontró que el 14% de los pacientes presentaron deterioro mnésico, el 8% mostró deterioro en función ejecutiva y 3% disfunción de memoria y ejecución tres meses después de una cirugía no cardíaca (37). En la cirugía cardíaca, los pacientes mostraron deficiencias en atención, memoria, concentración y aprendizaje; atribuidos a eventos microembólicos o hipoperfusión causado por bypass cardiopulmonar (34).

Diversos estudios ponen en duda la existencia del DCPO como entidad clínica (9), considerando que existe una remisión del cuadro en la mayoría de pacientes, así como la identificación de DCL previamente a la cirugía y que solo estarían manifestando la enfermedad previa, que aunque puede llegar a revertir; el tiempo que demora el paciente en recuperarse y reintegrarse a trabajar o realizar de manera independiente sus actividades de la vida diaria, podrían evitarse. Lo que podría explicarse por la ocurrencia de dos escenarios diferentes de acuerdo al estado cognitivo previo del paciente: en pacientes normales que la anestesia y la cirugía le produzcan una disfunción cognitiva temporal y con remisión completa y en pacientes con deterioro cognitivo leve en estadio inicial la anestesia y cirugía la disfunción cognitiva posterior haga más evidentes los problemas cognitivos y simplemente haya un progreso de la enfermedad (figura 2).

Prevención y tratamiento

La presencia de DCPO es hoy reconocida parcialmente por la comunidad médica (9,14). La DCPO se asocia a mayor estancia hospitalaria, reingresos, dependencia por deterioro funcional, necesidad de cuidados domiciliarios, cansancio del cuidador, institucionalización y mayor mortalidad; por tanto todo esfuerzo en optimizar la metodología diagnóstica, identificación del factor etiopatogénico e intervención para prevenir su aparición son importantes (Tabla 3); en especial en la PAM que tiene mayor riesgo significativo de desarrollar DCPO (32).

Un estudio randomizado controlado, sugiere que la monitorización electroencefalográfica intraoperatoria de la función cerebral mediante el índice bispectral, manteniendo una sedación intermedia (BIS de 40 – 60), facilita la titulación anestésica y reduce la neurotoxicidad, disminuyendo el riesgo de DPOC a los tres meses de seguimiento (38,39).

Considerando que la edad es el más importante de los factores de riesgo identificado; se sugiere que todo paciente mayor de 70 años, que tenga que ser operado, debería pasar por una evaluación neuropsicológica previa a la cirugía y un seguimiento cognitivo a los tres meses como mínimo. En la población sometida a cirugía en especial en la electiva, se deberían optimizar las medidas de cuidado al elegir el tipo de cirugía, el anestésico a emplear, la monitorización hemodinámica

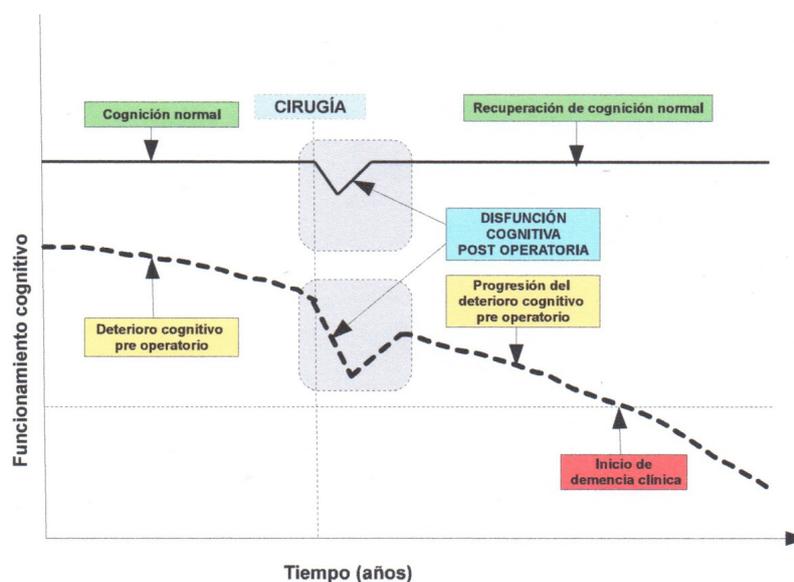


Figura 2. Posibles resultados de la Disfunción cognitiva Post operatoria de acuerdo al nivel cognitivo previo Fuente: Modificado de Avidan & Evers. *Anesthesiology* 2016;124:255-8

y el control de comorbilidades en el perioperatorio mediante el manejo multidisciplinario de la PAM (40). Dentro del programa de intervención post operatoria inmediata se reconoce las medidas de intervención cognitiva, que disminuye la incidencia del delirio, todavía no hay reporte del beneficio que podrían tener programas de estimulación cognitiva por tiempos más prolongados en poblaciones y cirugías de riesgo, tema pendiente por investigar. Respecto a la intervención farmacológica se reportan experiencias con el uso de anticolinesterásicos como rivastigmina y donepezilo, pero la evidencia del beneficio queda aún sólo como reporte de casos.

Queda pendiente al campo de la farmacología, descubrir fármacos anestésicos menos liposolubles y por lo tanto con menor riesgo de pasar la barrera hematoencefálica que potencialmente tengan un menor riesgo de disfunción cerebral cognitiva a largo plazo en especial en niños y en PAM.

Un estudio en ratones envejecidos ha demostrado que la resincronización del ritmo circadiano mediante la administración de melanina exógena podría prevenir el DCPO inducido por isoflurano, lo que abre una ventana terapéutica de intervención en seres humanos (41).

Como recomendación, sugerimos que los pacientes que serán sometidos a cirugías electivas mayores, en especial las cardíacas y cerebrales, hagan una evaluación neuropsicológica previa y a los 3 meses, así como se realice monitoreo electroencefalográfico intraoperatorio hasta que el paciente despierte del estado de sedación anestésica, con la finalidad de disminuir la incidencia de DCPO.

Correspondencia:

Dr. David Lira
Instituto Peruano de Neurociencias - IPN
Jr. Bartolomé Herrera 161 – Lince. Lima.
Teléfono: (51 1) 2653834
Celular: (51) 997282660
Correo electrónico: dlira@ipn.pe
Fuentes de financiamiento: Ninguno
Conflictos de interés: Ninguno

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Lobo F. Anestesia, demencias y enfermedad de Alzheimer: ¿coincidencia o certeza? *Rev Argent Anestesiol.* 2012;70:91-6.

2. Esteve N, Valdivia J, Ferrer A, Mora C, Ribera H, Garrido P. ¿Influyen las técnicas anestésicas en los resultados postoperatorios? Parte II. *Rev Española de Anestesiología y Reanimación.* 2013;60:93-102.
3. Hovens I, Schoemaker R, van der Zee E, Heineman E, Izaks G, van Leeuwen B. Thinking through postoperative cognitive dysfunction: how to bridge the gap between clinical and pre-clinical perspectives. *Brain, behavior, and immunity.* 2012;26:1169-79.
4. Del Rosario E, Esteve N, Sernandez M, Batet C, Aguilar J. Does femoral nerve analgesia impact the development of postoperative delirium in the elderly? A retrospective investigation. *Acute Pain.* 2008;10:59-64.
5. Carrillo-Esper R, Medrano-del Ángel T. Delirium y disfunción cognitiva postoperatorios. *Rev Mex Anest.* 2011;34:211-9.
6. Leung J, Sands L. Long-term cognitive decline: is there a link to surgery and anesthesia? *Anesthesiology.* 2009;111:931-2.
7. Silverstein J, Timberger M, Reich D, Uysal S. Central nervous system dysfunction after noncardiac surgery and anesthesia in the elderly. *Anesthesiology.* 2007;106:622-8.
8. Bryson G, Wyand A. Evidence-based clinical update: general anesthesia and the risk of delirium and postoperative cognitive dysfunction. *Canadian Journal of Anesthesia.* 2006; 53:669-77.
9. Avidan M, Evers A. The fallacy of persistent postoperative cognitive decline. *Anesthesiology.* 2016;124:255-8.
10. Biedler A, Juckenhöfel S, Larsen R, Radtke F, Stotz A, Warmann J, et al. Postoperative cognition disorders in elderly patients. The results of the “International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction” (ISPOCD 1). *Der Anaesthesist.* 1999; 48: 884-95.
11. Deiner S, Silverstein J. Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *British journal of anaesthesia.* 2009;103(suppl 1):i41-i46.
12. Oh Y, Kim D, Chun H, Yi H. Incidence and risk factors of acute postoperative delirium in geriatric neurosurgical patients. *Journal of Korean Neurosurgical Society.* 2008;43:143-8.
13. Dávila-Cabo de Villa E, Ojeda-González J, Fosado-Feliciano E, Soto-Martin V, Hernández-Dávila C. Morbilidad cognitiva en el anciano y su relación con la anestesia. *MediSur.* 2012;10:405-11.
14. Ricke C. Algunos mitos en anestesiología. *Revista Médica Clínica Las Condes.* 2017; 28:747-55.
15. Kopitowski K. Tipo de anestesia y deterioro cognitivo post operatorio. *Evid actual Pract Ambul.* 2005;8:56.
16. Bufill E, Bartes A, Moral A, Casadevall T, Codinachs M, Zapater E, et al. Genetic and environmental factors that may influence in the senile form of Alzheimer’s disease: nested case control studies. *Neurología.* 2009;24:108-12.

17. Bohnen N, Warner M, Kokmen E, Kurland L. Early and midlife exposure to anesthesia and age of onset of Alzheimer's disease. *International journal of neuroscience*. 1994;77:181-5.
18. Sauër A, Nathoe H, Hendrikse J, Peelen L, Regieli J, Veldhuijzen D, et al. Cognitive outcomes 7.5 years after angioplasty compared with off-pump coronary bypass surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 2013; 96:1294-300.
19. Dokkedal U, Hansen T, Rasmussen L, Mengel-From J, Christensen K. Cognitive functioning after surgery in middle-aged and elderly Danish twins. *Anesthesiology*. 2016;124(2):312-21. doi:10.1097/ALN.0000000000000957
20. Fried L, Tangen C, Walston J, Newman A, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med* 2001; 56: M146-M157.
21. Fried L, Xue Q, Cappola A, Ferrucci L, Chaves P, Varadhan R, et al. Nonlinear multisystem physiological dysregulation associated with frailty in older women: implications for etiology and treatment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64:1049-57.
22. Walston J, Hadley E, Ferrucci L, Guralnik J, Newman A, Studenski S, et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54:991-1001.
23. Evans W. What is sarcopenia? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1995;50:5-8.
24. Roubenoff R, Castañeda C. Sarcopenia: understanding the dynamic of aging muscle. *JAMA* 2001;286:1230-1.
25. Silbert B, Evered L, Scott D, McMahon S, Choong P, Ames D, et al. Preexisting cognitive impairment is associated with postoperative cognitive dysfunction after hip joint replacement surgery. *Anesthesiology*. 2015;122:1224-34.
26. Vide S, Gambús P. Tools to screen and measure cognitive impairment after surgery and anesthesia. *La Presse Médicale*. 2018; 47:e65-e72.
27. Page V, Oglesby F & Armstrong R. *Curr Anesthesiol Rep*. 2017; 7: 380. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40140-017-0238-1>.
28. Saxena S, & Maze M. Impact on the brain of the inflammatory response to surgery. *La Presse Médicale* 2018; 47:e73-e81.
29. Susano M, Vasconcelos L, Lemos T, Amorim P, Abelha F. Adverse postoperative cognitive disorders: a national survey of Portuguese anesthesiologists. *Brazilian Journal of Anesthesiology*, 2018 (por publicarse). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2018.03.001>
30. Frank M, Barrientos R, Watkins L, Maier S. Aging sensitizes rapidly isolated hippocampal microglia to LPS ex vivo. *Journal of neuroimmunology*. 2010;226:181-4.
31. Popescu B, Toescu E, Popescu L, Bajenaru O, Muresanu D, Schultzberg M, et al. Blood-brain barrier alterations in ageing and dementia. *Journal of the neurological sciences*. 2009; 283:99-106.
32. Krenk L, Rasmussen L, Kehlet H. New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2010; 54: 951-6.
33. Fidalgo A, Cibelli M, White J, Nagy I, Noormohamed F, Benzonana L, et al. Peripheral orthopaedic surgery down-regulates hippocampal brain-derived neurotrophic factor and impairs remote memory in mouse. *Neuroscience*. 2011;190:194-9.
34. Arora S, Gooch J, García P. Postoperative cognitive dysfunction, Alzheimer's disease, and anesthesia. *International Journal of Neuroscience*. 2014;124:236-42.
35. Tan W, Cao X, Wang J, Lv H, Wu B, Ma H. Tau hyperphosphorylation is associated with memory impairment after exposure to 1.5% isoflurane without temperature maintenance in rats. *European Journal of Anaesthesiology*. 2010;27:835-41.
36. Tang N, Ou C, Liu Y, Zuo Y, Bai Y. Effect of inhalational anaesthetic on postoperative cognitive dysfunction following radical rectal resection in elderly patients with mild cognitive impairment. *Journal of International Medical Research* 2014; 42:1252-61.
37. Price C, Garvan C, Monk T. Type and Severity of Cognitive Decline in Older Adults after Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2008;108:8-17.
38. Chan M, Cheng B, Lee T, Gin T, CODA Trial Group. BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *Journal of neurosurgical anesthesiology*. 2013;25:33-42.
39. Monk T, Weldon B, Garvan C, Dede D, van der Aa M, Heilman K, et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2008;108:18-30.
40. Rundshagen I. Postoperative cognitive dysfunction. *Dtsch Arztebl Int*. 2014; 111: 119-25.
41. Song J, Chu S, Cui Y, Qian Y, Li X, Xu F, et al. Circadian rhythm resynchronization improved isoflurane-induced cognitive dysfunction in aged mice. *Experimental neurology*. 2018; 306:45-54.

Recibido: 18/05/2018
Aceptado: 28/06/2018