



11224

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS  
SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO  
CENTRO MÉDICO NACIONAL  
"20 DE NOVIEMBRE"

"MELATONINA ORAL PARA PROFILAXIS DEL  
DELIRIUM POSTOPERATORIO EN  
PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGIA CARDIACA  
Y CIRCULACION EXTRACORPOREA"

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL  
ENFERMO EN ESTADO CRITICO.

P R E S E N T A:

DR. ÁNGEL CASTREJÓN MARTINEZ

ASESOR DE TESIS: DR. ARTURO DOMINGUEZ MAZA



MÉXICO, D.F.

2004



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**


**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**AUTORIZACIONES:**

  
**DR. MAURICIO DE SILVIO LÓPEZ**  
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

  
**DR. VÍCTOR PURECO REYES**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO  
JEFE DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS  
POSTQUIRÚRGICOS  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

**ASESOR DE TESIS:**

  
**DR. ARTURO DOMÍNGUEZ MAZA**  
MÉDICO ADSCRITO A LA UNIDAD DE CUIDADOS  
INTENSIVOS POSTQUIRÚRGICOS  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"



## **AGRADECIMIENTOS:**

*A TODO EL PERSONAL DEL AREA DE CUIDADOS INTENSIVOS POR BRINDARME SU AMISTAD.*

*AGRADECIMIENTO EN ESPECIAL AL DR. ARTURO DOMÍNGUEZ MAZA POR EL ENTUSIASMO QUE MUESTRA EN LA PRÁCTICA DIARIA DE LA MEDICINA.*

**DEDICATORIA:**

*A MIS GRANDES AMORES:*

*MI ESPOSA VIVIANA Y A MI HIJA VIVIAN, QUE SON LA PARTE  
FUNDAMENTAL PARA MI DIARIO DESEMPEÑO.*

<b>CONTENIDO:</b>	<b>PAGS.</b>
1. RESUMEN .....	6
2. ABSTRACT.....	7
3. INTRODUCCIÓN.....	8
4. MARCO DE REFERENCIA.....	14
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
6. OBJETIVO GENERAL.....	17
7. OBJETIVO ESPECÍFICO.....	17
8. HIPÓTESIS GENERAL.....	17
9. JUSTIFICACIÓN.....	18
10. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	19
11. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	19
12. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	19
13. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	20
14. POBLACIÓN.....	20
15. MATERIAL Y MÉTODOS.....	20
16. RESULTADOS.....	21
17. DISCUSIÓN.....	26
18. CONCLUSIONES.....	30
19. TABLAS Y GRÁFICAS .....	32
20. BIBLIOGRAFÍA.....	35

## **RESUMEN:**

### **INTRODUCCION:**

En la última década, se incrementó en forma significativa el número de individuos sometidos a cirugía cardiaca con empleo de circulación extracorpórea; se estima que en todo el mundo se efectúan alrededor de 800,000 procedimientos. La encefalopatía postbomba aparece entre el 3 y 15% de los casos, teniendo factores que incluyen la edad del paciente, condiciones comórbidas y detalles relacionados con la cirugía.

Algunos proponen que el mecanismo patogénico son los tiempos de pinzamiento aórticos prolongados, la afectación pareciera estar vinculada con isquemia neuronal. Por lo que el objetivo del estudio es evaluar la utilidad de la melatonina vía oral en la prevención del delirium posquirúrgico y su influencia en la evolución del paciente.

### **MATERIAL Y MÉTODOS**

El periodo del estudio comprendió del 1 de febrero del 2004 al 15 de septiembre del mismo año en aquellos pacientes con criterios de inclusión, fueron divididos en 2 grupos. El grupo 1 formado por pacientes que no reciben melatonina vía oral y el 2, aquellos que reciban este fármaco, los cuales se seleccionaron de manera aleatoria.

### **RESULTADOS**

Ingresaron 60 pacientes, divididos en 2 grupos de 30. La distribución global por género fueron 33 hombres (55%); y 27 mujeres (45%).

Hubo un total de 6 pacientes con delirium postbomba, 5 de ellos en el grupo 1, y en el grupo 2 hubo 1 caso. En total 4 hombres y 2 mujeres, lo que sugiere una tendencia en el género masculino.

El tiempo de circulación extracorpórea y de pinamiento aórtico no fueron factores importantes para el desarrollo de delirium postbomba ( $p = 0.30$ ), ( $p = 0.20$ ) respectivamente. Sin diferencias significativas en cuanto al tiempo de ventilación mecánica entre los dos grupos.

Solo falleció un paciente y no relacionado con el delirium, esto nos da una prevalencia en nuestro estudio de encefalopatía posquirúrgica del 10%.

### **DISCUSIÓN:**

La melatonina reduce en un 80% el riesgo de delirium posquirúrgico en relación al grupo que no la recibió; por lo que se puede decir que de cada 100 personas que reciban melatonina en 13 -14 no se desarrollará delirium posquirúrgico.

### **CONCLUSIONES:**

La melatonina se considera un fármaco útil y seguro para evitar desarrollo de delirium posquirúrgico basado en que se requiere 8 pacientes para evitar 1 caso de delirium y la Reducción del Riesgo absoluto del 13.3%.

## **ABSTRACT:**

### **INTRODUCTION:**

In the last decade, the number of individuals entering to cardiac surgery with use of extracorporeal circulation was increased in significant form; esteem that anywhere in the world takes place around 800.000 procedures. The delirium postpump, appears between 3 and 15% of the cases, having factors that include the age of the patient, comorbid conditions and details related to the surgery.

Some propose that the patogenic mechanism is the prolonged aortic times of clamping, the affectation seemed to be tie with neuronal ischemia. Reason why the objective of the study is to evaluate the utility of the oral melatonin in the prevention of postoperative delirium and its influence in the evolution of the patient.

### **MATERIAL AND METHODS:**

The period of the study was between February 2004 to September of the same year, in those patients with inclusion criteria, were divided in 2 groups. Group 1 formed by patients who do not receive oral melatonin and 2, those that they receive this drug, which were selected of random way.

### **RESULTS :**

60 patients, divided in 2 groups of 30 entered. The global distribution by sort was 33 men (55%); and 27 women (45%).

There was a total of 6 patients with delirium postpump, 5 of them in group 1, and in group 2 there was 1 case. Altogether 4 men and 2 women, which suggests a tendency in the masculine.

The time of extracorporeal circulation and aortic clamping were not important factors for the development of delirium postpump ( $p = 0,30$ ), ( $p = 0,20$ ) respectively. Without significant differences as far as the time of mechanical ventilation between both groups.

Only one patient passed away and not related to delirium, this gives a prevalence in our study of postoperative delirium of 10%.

### **DISCUSSION:**

The melatonin reduces in a 80% the risk of postoperative delirium in relation to the group that did not receive it; reason why it is possible to be said that of each 100 people who receive melatonin in 13 -14 not it will develop postoperative delirium.

### **CONCLUSIONS:**

The melatonina considers a useful and safe drug to avoid development of postoperative delirium based on which it requires 8 patients to avoid 1 case of delirium and the Reduction of the absolute Risk of the 13.3%.



## **INTRODUCCIÓN:**

En la última década, se incrementó en forma significativa el número de individuos sometidos a cirugía cardíaca con empleo de circulación extracorpórea; se estima que en todo el mundo se efectúan alrededor de 800,000 procedimientos de revascularización miocárdica por año, sin contar procedimientos valvulares y reparación de cardiopatías congénitas.<sup>(1)</sup>

Si bien se lograron avances notables en las técnicas quirúrgicas y en la conducción de la perfusión, así como en el desarrollo de bombas más fisiológicas, todavía hay un número sustancial de pacientes que presentan secuelas sensoriales-motrices, psicológicas e intelectuales luego de la cirugía cardíaca a cielo abierto.<sup>(1)</sup>

El sistema nervioso central puede parecer no estar afectado antes del procedimiento, aunque hasta el presente no es posible asegurarlo con certeza absoluta. Entonces, en ocasiones enviaremos a cirugía a pacientes que, mas allá de todos los controles y cuidados perioperatorios, sufrirán algún tipo de daño neurológico o cognitivo de carácter transitorio o definitivo. Es factible practicar evaluaciones con algunos puntos finales reproducibles y así con la ayuda de neuroimagen,

pruebas psicométricas entre otros, podemos reducir de manera considerable el riesgo, o, por lo menos, predecirlo con mayor exactitud.

La incidencia informada de estas complicaciones varía con amplitud, sin embargo, parece claro que aunque la mortalidad global postoperatoria descendió, las cifras de complicaciones neuropsicológicas permanecieron estables, al incrementarse la edad de los pacientes que se someten a procedimientos con circulación extracorpórea.

En tres estudios muy recientes, que analizaron grandes series de pacientes sometidos a cirugía coronaria y combinada, comunicaron tasas de evento vascular cerebral que van desde el 1.5 y 3.2%, cifras algo menores que en la década anterior, pero significativas desde el punto de vista de la práctica quirúrgica.<sup>(1)</sup>

Otra complicación mayor, la encefalopatía postbomba, se halla entre el 3 y 15%<sup>(1)</sup> (37% rango de 0-73%)<sup>(2),(9)</sup> de los casos donde en general la afectación recae sobre la memoria, la atención y la concentración, teniendo factores que incluyen la edad del paciente, condiciones comórbidas y detalles relacionados con la cirugía.<sup>(2)</sup>

Se caracteriza por un lento despertar de la anestesia, seguido de excitación e inquietud, fijación escasa de la mirada, isocoria con hiporreflexia y en ocasiones signo de Babinski, tanto en la forma leve como en la más grave, parece reflejar daño lobular frontal bilateral.

La patogenia, presentan una disfunción cerebral mas global, con duración de aproximadamente 2 semanas, con aparente recuperación en la mayoría de los casos, aunque la mortalidad puede ser alta, estos pacientes quedan con déficit cognitivos persistentes.

Algunos proponen que el mecanismo patogénico son los tiempos de pinzamiento aórticos prolongados, sin embargo esto es demasiado universal y no lo explica todo, la afectación pareciera estar vinculada con isquemia neuronal, aunque no se haya podido reconocer hipotensión durante la circulación extracorpórea.

Otro mecanismo que puede producir lesión cerebral es la respuesta inflamatoria sistémica, aunque especulativo, sería coherente con las consecuencias que se observan con otros órganos, en los que la inflamación se expresa (lesión pulmonar aguda, falla renal, coagulopatía, etc.). La interacción de la sangre y las superficies artificiales de los circuitos de perfusión extracorpórea produce la

activación del endotelio y de células como neutrófilos y monocitos, que generan una tormenta de mediadores y autacoides; su más conspicuo exponente son las citocinas proinflamatorias, sin dejar de recordar la activación de otras cascadas, como la del complemento, coagulación, cininas y vía fibrinolítica. La activación plaquetaria durante la circulación extracorpórea es predictiva de declinación neurocognoscitiva en forma independiente, quizá por aumentar la obstrucción microvascular, se postula que la modulación de esta activación podría mejorar la lesión cerebral postbomba.<sup>(1)</sup> Se dice también que el paso de células a través del sistema de bomba son dañadas, liberando radicales libres y haciendo microémbolos al sistema nervioso central ya sea de tipo gaseoso por parte de micropartículas del oxigenador. <sup>(5)</sup>

Si se aplican pruebas psicométricas para evaluar las funciones cerebrales, la incidencia de secuelas adversas llega hasta el 25% durante bastante tiempo después de la cirugía, además de mayor mortalidad intrahospitalaria (5-10 veces), hospitalizaciones más prolongadas con el consiguiente aumento de los costos y mayor necesidad de utilización de recursos para cuidados de tercer nivel.

Aunque el delirium postoperatorio puede presentarse en cualquier momento de la hospitalización, típicamente aparece en el postoperatorio

mediato (2), erróneamente se atribuye al delirium como empeoramiento de la condición postoperatoria. Puede persistir durante horas a días y fluctúa durante el día. Los episodios mas graves ocurren durante la tarde en conjunto con la estimulación e inversión del ciclo sueño-vigilia, en base a esto los pacientes con delirium pueden exhibir una variedad de condiciones clínicas como alucinaciones visuales y auditivas, ansiedad, agitación, actividad psico-motora alterada.(2)

Los hallazgos importantes en el delirium han sido definidos en el Manual Estadístico y Diagnóstico de Enfermedades Mentales (DSM-IV) (3):

1. Alteraciones en la conciencia (alerta reducida en el medio ambiente) con habilidad reducida de concentración y atención.
2. Un cambio cognitivo (déficit de memoria, desorientación, alteraciones en el lenguaje).
3. Las alteraciones se desarrollan en un periodo corto de tiempo (horas a días) y fluctuaciones durante el día.

El manejo del delirium postoperatorio esta dividido en 3 componentes: (1) preventivo, (2) identificando y tratando la condición desencadenadora y (3) medidas de soporte.

Los investigadores han identificado 6 factores para el desarrollo de delirium (problemas cognitivos, deprivación del sueño, inmovilidad, discapacidad visual, auditiva y deshidratación); identificando y manejando éstas, se puede reducir la incidencia hasta un 34% (2,18).

Los pacientes con delirium requieren manejo farmacológico para prevenir lesión, la droga más utilizada es el haloperidol que es efectivo en el control de la agitación y psicosis y tiene mínimos efectos hemodinámicos y a nivel respiratorio, sin embargo esta reportado éxito en el uso de melatonina para el delirium postoperatorio grave el cual es refractario a antipsicóticos y benzodiazepinas en un paciente que fue sometido a cirugía ortopédica.(9)

En humanos la melatonina es generalmente biosintetizada en la glándula pineal a través del triptófano, la secreción responde a un periodo circadiano. En ausencia de la luz, la secreción ocurre durante la noche empezando a las 21 y 23 hrs, teniendo unos niveles pico entre la 1 y 3 hrs y cayendo a niveles normales a las 7 y 9 hrs.

Después de su metabolismo y degradación en el hígado, 80-90% de la melatonina es excretada por la orina como 6-sulfatoximelatonina y sus niveles se correlacionan con la lesión a nivel tisular. (4).

Los sitios de acción de la melatonina se han encontrado en varios tejidos, así que sus efectos son a nivel sistémico, mas importante es su involucración en la regulación del ciclo sueño-vigilia y en las interacciones neuroendócrinas.

Estudios reportan que la supresión de melatonina después de cirugía lleva a alteraciones del sueño, principalmente en la segunda y tercera noche de postoperados (6),(7),(8), sin tener graves complicaciones o efectos secundarios en pacientes sometidos a cirugía general, en pacientes de la tercera edad (10).

### **MARCO DE REFERENCIA:**

En estudios retrospectivos con grandes cohortes en la década de los noventas encontraron tasas de incidencia de alteraciones en el sistema nervioso central (SNC) que van desde 1.7 al 5.2%.<sup>(11)</sup>

Coffey<sup>(12)</sup> examinó de manera retrospectiva 1700 pacientes que sobrevivieron al procedimiento y halló una tasa global de alteraciones

del SNC de 8%, entre alteraciones psicológicas, evento vascular cerebral (EVC) y convulsiones. Con una mortalidad del 21 al 30% en pacientes complicados, mortalidad elevada que se vincula con lesión permanente y sostenida.

Shaw<sup>(13)</sup> comparó las complicaciones neurológicas en pacientes sometidos a cirugía general y vascular periférica y halló una frecuencia de dos veces mayor en los primeros: este autor implicó la circulación extracorpórea (CEC) como factor significativo en el desarrollo de declinación neurocognitiva postoperatoria, aunque Benedict<sup>(14)</sup> cree que de por sí las cardiopatías crónicas graves son predisponentes.

Miyazaki y cols<sup>(15)</sup>, reportan que los patrones circadianos irregulares de melatonina están asociados con la psicosis de la UCI y que los suplementos de melatonina pueden proteger a los pacientes en el desarrollo de delirium postoperatorio y puede promover a la recuperación total del estado mental, ya que de 41 pacientes que entraron con criterios de inclusión solo 11 (26.8%) desarrollaron delirium de la UCI, y de esos 41 pacientes solo 9 (22%) tuvieron un patrón irregular de la melatonina, sin significancia en la duración de la cirugía.



En el estudio de Shigeta y cols<sup>(16)</sup>, la secreción de melatonina alterada produjo alteraciones del sueño en pacientes de la tercera edad, esto, tomando muestras cada 2 hrs de pacientes postoperados con y sin delirium y vio que aquellos mayores de 80 años los niveles fueron significativamente bajos y los que eran menores de 80 años tenían dos patrones, de 10 pacientes 5 tenían niveles altos y 5 niveles bajos comparados con los niveles prequirúrgicos.

Por lo que el propósito de nuestro estudio es conocer la efectividad y seguridad de la melatonina en estos pacientes, para evitar disfunción cerebral posquirúrgica (delirium) y disminuir morbi-mortalidad asociada.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿El uso de melatonina vía oral es útil en la prevención del delirium en pacientes sometidos a cirugía cardíaca y circulación extracorpórea, con menos mortalidad asociada y menor estancia en la unidad de cuidados intensivos postoperatorios?

## **OBJETIVO GENERAL**

Evaluar la utilidad de la melatonina vía oral en la prevención del delirium posquirúrgico y su influencia en la evolución del paciente.

## **OBJETIVO ESPECÍFICO**

Evaluar si la melatonina es útil en la prevención de delirium postoperatorio y si disminuye la estancia en la unidad de cuidados intensivos posquirúrgicos.

## **HIPÓTESIS GENERAL**

Si la melatonina es un fármaco útil en la prevención del delirium posquirúrgico inmediato en pacientes de cirugía cardíaca y circulación extracorpórea. Entonces al disminuir la incidencia del delirium influye de manera positiva en menor morbi-mortalidad asociada y menor estancia en la unidad de cuidados intensivos postoperatorios.

Hipótesis de trabajo o H1= la melatonina disminuye la incidencia de delirium.

Hipótesis nula o  $H_0$ = la melatonina no disminuye incidencia de delirium posquirúrgico

Con  $p < 0.05$  y nivel de confianza 95%

Zona de rechazo para valor mayor de 0.05

Zona de aceptación para valor menor de 0.05

## **JUSTIFICACIÓN**

Se sabe en la literatura que la incidencia de delirium en pacientes sometidos a cirugía cardíaca de revascularización al miocardio, así como cirugía de sustitución valvular que requieren de circulación extracorpórea, complica la evolución del paciente ya que requieren mayor sedación, mayor tiempo de ventilación mecánica que a su vez influyen en mas morbilidad como son infecciones respiratorias, estancia en la UCI y mortalidad; por lo tanto el disminuir la incidencia de delirium en nuestros pacientes ayudará a la mejor evolución del paciente con menos estancia y menor morbi-mortalidad. En nuestra institución por ser de tercer nivel, los procedimientos de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea se realizan sobre bases diarias. Por lo tanto se trata de un estudio reproducible con implicaciones para el paciente, la institución y la ciencia.

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Pacientes mayores de 18 años

Revascularización miocárdica con bomba de circulación extracorpórea

Sustitución valvular (es) con bomba de circulación extracorpórea

Sin choque cardiogénico que per se prolongue la estancia y mayores complicaciones

Sin antecedente de enfermedad cerebrovascular conocida

Sin insuficiencia hepática y/o renal

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Menores de 18 años

Cirugía diferente a revascularización y/o sustitución valvular

Con choque cardiogénico a su arribo a la terapia postquirúrgica

Con insuficiencia hepática y/o renal.

## **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

Paciente que requiera de reexploración quirúrgica por sangrado inmediato, con choque hemorrágico y poli transfusión.

## **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Experimental, aleatorizado, longitudinal, homodémico abierto.

## **POBLACIÓN**

La población estará representada por todos los pacientes que ingresen a la UCI postoperatoria con revascularización miocárdica o sustitución valvular.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

El periodo del estudio esta comprendido del 1 de febrero del 2004 al 15 de septiembre del mismo año a todos los pacientes que ingresan a la UCI posquirúrgica y cumplan los criterios de inclusión, serán divididos en 2 grupos. El grupo 1 formado por pacientes que no reciben melatonina vía oral y el 2, aquellos que reciban este fármaco, los cuales serán seleccionados de manera aleatoria.

Los pacientes serán monitorizados de manera habitual en la UCI postoperatoria con electrocardiograma, pulsoximetría, línea arterial, apoyo mecánico convencional con retiro del mismo de ser posible. Se les

dará una dosis por sonda nasogástrica al arribo a nuestra unidad dosis única de 5 mg.

El delirium sera valorado de acuerdo al CAM-ICU (confusion assestment method-ICU), ya validado para paciente en UCI y además útil para paciente orointubado (17).

Las variables a analizar se consideran: presencia o no de delirium, tiempo de ventilación mecánica, estancia en la UCI postoperatoria, mortalidad.

Los datos recolectados se vaciarán en la hoja especialmente diseñada.

## **RESULTADOS**

Se ingresaron un total de 60 pacientes al estudio, divididos en 2 grupos de 30, un grupo que no recibió melatonina, o grupo 1 y el grupo que sí recibió melatonina o grupo 2. La distribución global por género fueron 33 hombres (55%); y 27 mujeres (45%). La distribución por género en el grupo 1 fue de 15 hombres y 15 mujeres, en el grupo 2 hubo 18 hombres y 12 mujeres, con respecto a los procedimientos realizados con circulación extracorpórea en el grupo 1 fueron revascularización al

miocardio 12 casos (40%), sustitución valvular mitral 4 casos (13%), procedimientos mixtos (revascularización al miocardio y susutitución valvular o sustitución valvular mitral mas aórtica) 4 casos (13%), aórticos 10 casos (33%) y en el grupo 2, 12 casos de revascularización al miocardio(40%) , 3 mixtos (10%), 5 con sustitución valvular mitral (16%) y 10 con sustitución valvular aórtica (33%).

La media de edad en el grupo 1 fue de 55.33 años, con máxima de 79 años, mínima de 18 años, desviación estándar (DE) de 16, e intervalo de confianza (IC) de 5.7 años; en el grupo 2 la media fue de 57.6 años, máxima de 79 años, mínima de 21 años, DE en 11.6 e IC de 4.14; sin diferencia significativa entre los 2 grupos ( $p = 0.54$ ).

Hubo un total de 6 pacientes con delirium postbomba, 5 de ellos en el grupo 1, y en el grupo 2 hubo 1 caso. En total 4 hombres y 2 mujeres, lo que sugiere una tendencia en el género masculino.

En cuanto al tiempo de circulación extracorpórea en cual se sabe que el tiempo óptimo es de 120 minutos, se dividieron en 2 grupos uno menor de 120 minutos, otro mayor de 120 minuto, con y sin melatonina ; lo que da 4 subgrupos : uno menor de 120 minutos y sin melatonina, uno menor de 120 minutos con melatonina, uno mayor de 120 minutos sin

melatonina y uno mayor de 120 minutos con melatonina, con lo cual fue posible aplicar Chi cuadrada, lo que da 3 grados de libertad con una  $p$  de 0.05 que corresponde al valor de 7.82 como zona de rechazo o aceptación, aceptándose significancia estadística si se rebasa este valor crítico. El estadístico de Chi cuadrada que se obtuvo fue de 3.86 por lo que cae en la zona de rechazo ( $p = 0.30$ ), por lo que el tiempo de derivación cardiopulmonar no fue factor importante para el desarrollo de delirium postbomba.

En cuanto al tiempo de pinzamiento aórtico, se sabe que lo óptimo es de 60 minutos, por arriba del cual se esperan complicaciones asociadas a la cirugía de corazón abierto; al dividir en un grupo menor de 60 minutos y otro mayor de 60 minutos, con y sin melatonina, da un subgrupo de 4, por lo que se obtienen 3 grados de libertad para una  $p$  de 0.05 lo que da como zona de rechazo o aceptación de 7.86; es estadístico de Chi cuadrada fue de 5.46 ( $p = 0.20$ ) por lo que no tiene tampoco significancia estadística para el desarrollo de delirium posquirúrgico inmediato.

Ninguno de los 60 pacientes tenían antecedentes de evento vascular cerebral ni de trastorno psiquiátrico, lo que sugiere que no es necesario



alguno de estos antecedentes para el desarrollo de delirium posquirúrgico.

En cuanto al tiempo de ventilación mecánica en el grupo 1, se tuvo una media de 1.89 días, con máxima de 8 días, mínimo de 1 día, DE en 1.73 y un IC de 0.61. Los días de ventilación mecánica en el grupo 2 con media de 1.6, máxima de 6 días, mínimo de 1 días, DE en 1.13 e IC de 0.4, sin observar diferencias significativas ( $p = 0.43$ ).

En cuanto al tiempo de estancia en la terapia intensiva, en el grupo 1 se observó media de 3.7 días, máxima de 10 días, mínima de 2 días, DE en 2.33 e IC de 0.87, en el grupo 2 la media fue de 3.4 días, máximo de 8 días, mínimo 2 días, DE en 1.99 e IC de 0.71; sin observarse diferencias significativa entre los grupos ( $p = 0.67$ ).

En cuanto a la mortalidad, solo un paciente falleció, correspondiente al grupo 2 (con melatonina), pero que no desarrolló delirium posbomba; es decir, no fallece por morbilidad asociada a delirium.

Al efectuar la tabla 2 x 2 o tabla tetracórica, para valorar las asociaciones entre los expuestos y no expuesto a la melatonina para evitar el delirium posquirúrgico, se obtuvieron los siguientes resultados:

La proporción de expuestos ( $p_e$ ) fue de 0.033 (3.3%) en tanto que la proporción de no expuestos ( $p_{ne}$ ) fue de 0.166 (16.6%)

Esto nos da un prevalencia en nuestro estudio de delirium posquirúrgico del 10%.

Riesgo relativo (RR) fue de 0.19, que tiene una significancia asociada para el intervalo de confianza del 95% ( $p = 0.10$ ), esta significancia determinada mediante Chi cuadrada

Reducción del riesgo absoluto (RAR) fue de 0.133 (13.3%)

Reducción Riesgo Relativo (RRR) de 80%

La razón de momios o también odds ratio indirecto (RRI u OR) de 0.172, que tiene una significancia asociada para intervalo del 95% ( $p = 0.10$ ), recordando que se efectúa Chi cuadrada, tanto para riesgo relativo (RR) y para odds ratio (OR) por lo que tienen la misma significancia asociada, tomando 1 grado de libertad.

Estos resultados dan un nuevo número necesario a tratar (NNT), que en este caso fue de 8 pacientes.

## **DISCUSIÓN:**

La incidencia de delirium posquirúrgico en diferentes escenarios quirúrgicos se ha reportado del 8 al 70%, promedio de 50%. La incidencia de delirium postbomba reportada por Kenneth <sup>(19)</sup> es del 32%. En nuestro estudio se obtuvo una prevalencia del 10%, siendo menor a la reportada por este autor. Se considera como factor de riesgo a la edad senil, y en nuestros pacientes en el grupo 1 los 5 casos de delirium la edad osciló entre 62-69 años, lo que está de acuerdo con la literatura, a pesar de no haber encontrado significancia estadística entre los 2 grupos ( $p = 0.54$ ). Se ha reportado ser más frecuente en hombres, lo cual pudo observarse en nuestro estudio, puesto que fueron 4 pacientes del género masculino, y 2 pacientes del género femenino.

Los pacientes sometidos a cirugía cardíaca a corazón abierto (empleo de derivación cardiopulmonar o DCP), se sabe que el tiempo óptimo de DCP es de 120 minutos, ya que tiempos superiores a este valor se asocia a complicaciones inherentes al uso de esta circulación extracorpórea; de los 6 casos de delirium en nuestros pacientes, en el grupo 1 hubo 3 pacientes que presentaron DCP mayor de 120 minutos, 2 pacientes tiempo menor a 120 minutos, y en el grupo 2 el único paciente con delirium su DCP fue menor de 120 minutos, de tal forma que no se

observó significancia estadística entre los 2 grupos en relación a circulación extracorpórea ( $p = 0.30$ ). Esto se ve reforzado por el tiempo de pinzamiento aórtico, ya que el tiempo óptimo es de 60 minutos; hubo 4 pacientes con delirium con pinzamiento aórtico menor a 60 minutos, y 2 pacientes con tiempo superior a 60 minutos, no alcanzando tampoco significancia estadística ( $p = 0.20$ ). Lo cual nos indica que tanto el tiempo de DCP como de pinzamiento aórtico no tienen influencia en el desarrollo de delirium posquirúrgico.

Dentro de los factores de riesgo conocidos se tienen también a la demencia subyacente, trastornos psiquiátricos; sin embargo, no hubo antecedente de estas alteraciones en nuestros pacientes, por lo que en nuestro estudio se descartan estos factores de riesgo.

Los pacientes que desarrollan delirium posquirúrgico son bien conocidos en la literatura que prolonga la ventilación mecánica, la estancia hospitalaria, así como la mortalidad.

Sin embargo, no encontramos prolongación en el tiempo de ventilación mecánica ya que el grupo 1 la ventilación mecánica máxima fue de 8 días, y en el grupo 2 de 6 días y se obtuvo baja significancia estadística ( $p = 0.43$ ).

Al analizar el tiempo de estancia en la terapia intensiva, tampoco hubo significancia estadística entre los 2 grupos ( $p = 0.67$ ), ya que el grupo 1 la estancia máxima fue de 10 días, y de 8 días en el grupo 2.

En cuanto a la mortalidad, en nuestro estudio, hubo 1 paciente que falleció, pero que no desarrollo delirium. Quizás el tiempo de ventilación mecánica, y de estancia en la terapia intensiva no tuvieron diferencia estadísticamente significativa, debido a que el delirium es en sí una condición transitoria que puede durar 1 día a una semana, lo que da tiempo suficiente para intentar el retiro de la ventilación mecánica; sin embargo, lo que si fue notorio es la ausencia de mortalidad en nuestros pacientes con delirium, lo cual si contrasta con reportes en la literatura que indican aumento en el riesgo de morbimortalidad.

Los objetivos del estudio fueron analizar la utilidad de la melatonina en la profilaxis del delirium posquirúrgico, su influencia en la evolución del paciente, disminuir estancia y morbimortalidad asociada.

La melatonina reduce en un 80% el riesgo de delirium posquirúrgico (RRR) en relación al grupo que no la recibió; en tanto que reducción absoluta de riesgo (RAR) de 0.133, equivale a un 13.3% de reducción

absoluta, por lo que se puede decir que de cada 100 personas que reciban melatonina en 13 -14 no se desarrollará delirium posquirúrgico.

En este estudio el número necesario a tratar es de 8 pacientes (NNT), para evitar un caso de delirium posquirúrgico.

Estos resultados son importantes puesto que no se a estudiado previamente el uso de melatonina para la reducción de riesgos absolutos y relativos, ni se ha reportado cual es el número necesario a tratar para evitar un evento de delirium posquirúrgico en pacientes de cirugía cardiaca a corazón abierto.

## **CONCLUSIONES**

1.- El delirium posquirúrgico, en nuestro estudio tiene prevalencia menor a la reportada en la literatura, la cual fue del 10%.

2.- Se mantiene la tendencia a presentarse más en el género masculino y en el paciente senil (edad igual o mayor 60 años), como esta reportado en la literatura, a pesar de no encontrar significancia estadística.

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

3.- El tiempo de derivación cardiopulmonar, y el tiempo de pinzamiento aórtico no influyen en el desarrollo de delirium.

4.- El delirium no influye en el tiempo de ventilación mecánica, y el tiempo de estancia en la terapia intensiva al menos en nuestro estudio

5.- No hubo mortalidad asociada al delirio en nuestros pacientes, por lo que no fue determinante para morbimortalidad.

6.- La melatonina se considera un fármaco útil y seguro para evitar desarrollo de delirium posquirúrgico basado en lo siguiente:

a).- Se requiere 8 pacientes para evitar 1 caso de delirium

b).- La Reducción del Riesgo absoluto del 13.3%

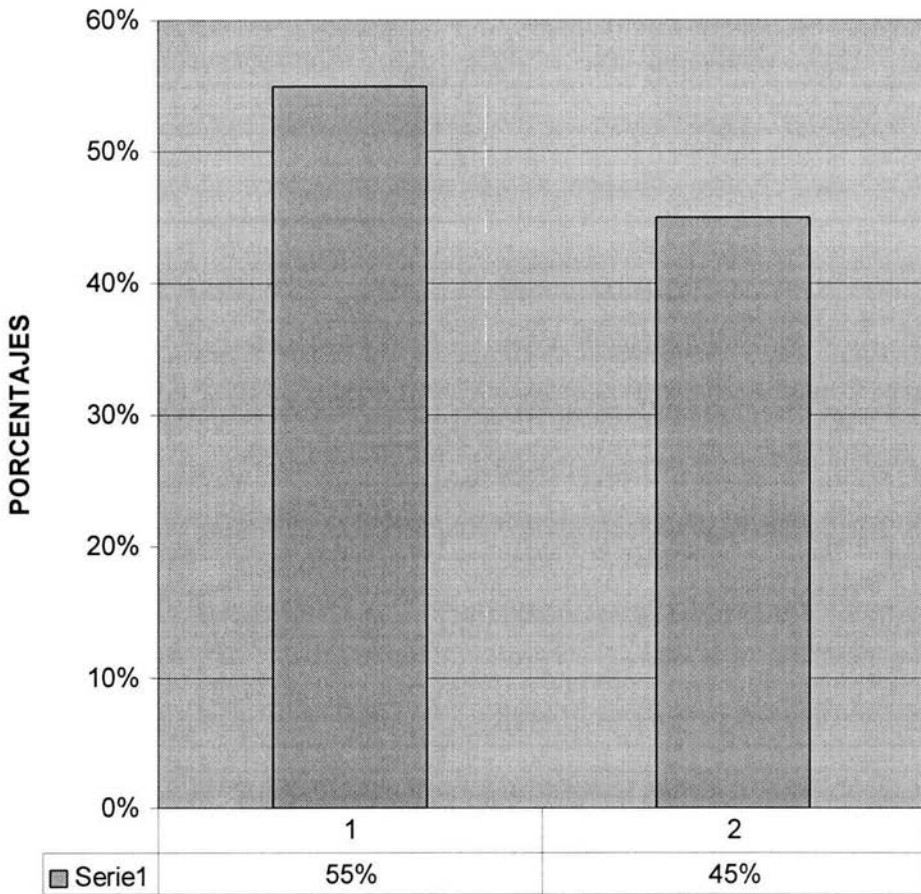
## GRAFICAS Y TABLAS:

**TABLA QUE MUESTRA EL NUMERO Y PORCENTAJE DE PACIENTES SEGÚN EL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO CON CIRCULACIÓN EXTRACORPOREA.**

<b>PROCEDIMIENTO</b>	<b>GRUPO 1</b>	<b>GRUPO 2</b>
<b>SUST. VALV. AORTICO</b>	<b>10 (33%)</b>	<b>10 (33%)</b>
<b>SUST. VALV MITRAL</b>	<b>4 (13%)</b>	<b>5 (16%)</b>
<b>MIXTO</b>	<b>4 (13%)</b>	<b>3 (10%)</b>
<b>REVASCULARIZACION MIOCÁRDICA</b>	<b>12 (40%)</b>	<b>12 (40%)</b>
<b>TOTAL DE PACIENTES</b>	<b>30 (100%)</b>	<b>30 (100%)</b>



## DISTRIBUCION POR GENERO



**33 HOMBRES/ 27 MUJERES**

<b>TABLA QUE MUESTRA LAS MEDIDAS DE ASOCIACION ENTRE EXPUESTOS Y NO EXPUESTOS A LA MELATONINA</b>				
		proporción de expuestos (pe) = a/a+b	1/29 = 0.033	
		proporción no expuestos (pne) = c/c+d	5/25 = 0.166	
		Reducción Absoluta de Riesgo ( RAR )		
		pne-pe	0.166-.033 = 0.133	
		Riesgo Relativo (RR)		
		pe/pne		
		a/a+b/c/c+d	0.033/0.166 = 0.19	
		Reducción Riesgo Relativo (RRR)		
		[(pne-pe/pne)]100%		
		1-RR	1-0.19 = 0.80x 100 = 80%	
		Razón de suertes o riesgo relativo (odd ratios indirecto o RRI )		
		ad /bc	0.033/0.166 = 0.19	
		Número necesario a tratar (NNT)		
		1/ RAR	1/0.133 = 7.5 (8)	

**TABLA QUE MUESTRA MEDIDAS DE TENDENCIA CENTRAL, DESVIACIÓN ESTANDAR E INTERVALO DE CONFIANZA Y SIGNIFICANCIA ESTADÍSTICA ENTRE LOS 2 GRUPOS.**

<b><i>c/melatonina</i></b>	<b>EDAD</b>	<b>VENT.MECAN</b>	<b>ESTANCIA</b>
media	57.56	6	54
maxima	79	6	54
minima	21	6	54
desviacion.standard	11.61	1.13	1.99
intervalo de confianza.	4.15	0.4	0.71
<b><i>s/melatonina</i></b>			
media	28.56	1.89	40
maxima	79	0	60
minnima	4.15	0	27
Desviación standard	16.1	1.73	2.33
intervalo de confianza.	5.76	0.61	0.87
	p = 0.54	p = 0.43	p = 0.67

## **BIBLIOGRAFÍA:**

1. Cuidados perioperatorios en cirugía cardiovascular, Edición no. 3, capítulo 17, Pág. 267-285.
2. Postoperative medical complications, postoperative delirium, W.B. Saunders, Medical Clinics of North America, vol 85. no. 5, September 2001.
3. American Psychiatric Association, Diagnostic and statistical manual, Fourth Edition. APA press, Washington, DC 1994.
4. Gerald Mundinglor, et al, impaired circadian rhythm of melatonin secretion in sedated critically ill patients with severe sepsis, Critical Care Medicine, vol 30, no. 3. Marzo 2002.
5. David N, Harris et al, Cerebral swelling after normothermic cardiopulmonary bypass: Anesthesiology; 88 (2), pag 340-345, Febrero 1998.
6. Cronin AJ et al, melatonin secretion after surgery, The Lancet: 357 (9255): 557-8, febrero 2001.

7. Guo XY y cols, Perioperative melatonin secretion rhyme in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery, Journal of pineal Res, 2003 Sep;35(2):104-108.
8. Shilo L. y cols, patients in the intensive care unit suffer lack of sleep associated with loss of normal melatonin secretion pattern. Am J Med Sci. 1999 May;31(5): 278-81.
9. Hanania et al, melatonin for treatment and prevention of postoperative delirium, Anesth Analg. 2002 Feb;94(2): 338-9.
10. Aizawa y cols, a novel approach to the prevention of postoperative delirium in the elderly after gastrointestinal surgery, surg Today. 2002;32 (4):310-4.
11. Weintraub WS et al. influence of age on results of coronary artery surgery. Circulation 1991; 84 (suppl III): III-226-III-581.
12. Coffey EE et al. natural history of cerebral complications of coronary artery bypass surgery, Neurology 1983; 33,1416-421.

13. Shaw PJ, et al. early neurological complications of coronary artery bypass surgery. *Br med J* 1985; 291:1384-1387.
14. Benedict R et al. Cognitive Function After Open-heart Surgery: are Neuropsychological deficits caused by Cardiopulmonary bypass? *Neuropsychol Rev* 1994; 3:223-255.
15. Miyazaki T et al. correlation between serum melatonin circadian rhythm and intensive care unit psychosis after thoracic esophagectomy. *Surgery*. 2003 Jun; 133(6): 662-8.
16. Shigueta H et al. postoperative delirium and melatonin levels in the elderly patients. *Am J Surg*. 2001 Nov; 182 (5): 449-54.
17. Inouye SK et al. Clarifying Confusion: The confusion assessment method-A new Method for Detection of Delirium. *Ann Intern med*; 113: 941-948.
18. Mustafa Aldemir et al. Predisposing factors for delirium in the surgical intensive unit, critical care 2001, 5:265-270.

19. kenneth B. Wood et al. Agitation in the ICU, american college of chest physicians, lesson 9, vol. 16, 2002.