

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER, I.A.P.

“USO DE DEXMEDETOMIDINA PARA DISMINUIR LA FRECUENCIA DE APARICIÓN DE
DELIRIUM Y DETERIORO COGNITIVO EN PACIENTES POSTOPERADOS BAJO
ANESTESIA GENERAL BALANCEADA MAYORES DE 65 AÑOS”

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:

ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. NORA BERNAL RIOS

TUTORES DE TESIS:

DR. PASTOR LUNA ORTÍZ

DR. ARMANDO TORRES GÓMEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO:

DR. IGNACIO CARLOS HURTADO REYES

MÉXICO, D.F., AGOSTO 2010



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.

INDICE

INTRODUCCIÓN	3
MARCO TEÓRICO	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	13
JUSTIFICACIÓN	14
HIPÓTESIS	15
OBJETIVOS	16
MATERIAL Y MÉTODOS	17
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	20
RESULTADOS	26
ANEXOS	27
BIBLIOGRAFÍA	32

INTRODUCCIÓN

El delirium y el deterioro cognitivo son comunes en pacientes hospitalizados y puede asociarse con un aumento de la morbilidad (1), la duración de la estancia y gastos de la atención de los pacientes (2). Clásicamente, se define como un grave trastorno de la atención y la cognición (3).

Tal como se define en el DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition), el delirium se caracteriza por alteraciones en la conciencia, atención, percepción, pensamiento, memoria, conducta psicomotriz, emoción y ciclo de sueño-vigilia. Generalmente es reversible en semanas o meses pero cuando no se proporciona el manejo y atención adecuados, en los ancianos constituye una de las complicaciones más frecuentes y costosas, en virtud del incremento asociado de morbimortalidad, estancia hospitalaria y deterioro progresivo de la función física y cognitiva.

Hablando del deterioro cognitivo, es una entidad separada de delirio, cuya relación aún no está bien establecida. Este se asocia a un incremento de la mortalidad, y dependencia social. Esta entidad se refiere al deterioro temporal de la cognición asociado a la cirugía, su diagnóstico requiere evaluación preoperatorio del estado neuropsicológico y postoperatorio para establecer el grado de deterioro en un espectro de habilidades como memoria, aprendizaje, verbal, percepción, atención, pensamiento abstracto.

Los esfuerzos por comprender estos síndromes requieren un conocimiento profundo de sus causas y la capacidad de predecir quién está en riesgo.

En su etiología se consideran un grupo de factores de riesgo que incluyen aspectos de la atención habitual y del medio ambiente de los hospitales. La prevención es claramente deseable por los pacientes y los cuidadores y para reducir los costes hospitalarios. No obstante, actualmente está poco claro si las intervenciones para la prevención son efectivas, si pueden administrarse con éxito en todos los ambientes y si se necesitan diferentes intervenciones para diferentes grupos de pacientes.

MARCO TEÓRICO

DELIRIUM Y DETERIORO COGNITIVO

Definición:

El delirium postoperatorio es un cambio agudo en el estado cognitivo caracterizado por fluctuación en la conciencia y atención que ocurre después de una cirugía (20).

El delirium no es una enfermedad en sí misma, sino un síndrome caracterizado por alteraciones en la conciencia, atención y percepción, acompañados de un cambio en las funciones cognitivas, que se desarrolla en forma aguda; fluctúa a lo largo del día y no es atribuible a un estado demencial. Los pacientes desarrollan un estado mental fluctuante durante los primeros 3 días más comúnmente.

El deterioro cognitivo es una entidad separada de delirium, cuya relación aún no está bien establecida. Este se asocia a un incremento de la mortalidad, y dependencia social. Esta entidad se refiere al deterioro temporal de la cognición asociado a la cirugía, su diagnóstico requiere evaluación preoperatorio del estado neuropsicológico y postoperatorio para establecer el grado de

deterioro en un espectro de habilidades como memoria, aprendizaje, verbal, percepción, atención, pensamiento abstracto.

Frecuencia de aparición :

Afecta 60% en los pacientes adultos mayores hospitalizados (21). Se observa en el 32 a 73% de los pacientes mayores a 65 años y se asocia a una mayor mortalidad a corto y largo plazo, mayor morbilidad, mayor riesgo de deterioro funcional (capacidad de autocuidado) y cognitivo. Aunque algunos estudios sugieren que el delirium puede ser un marcador de demencia o deterioro cognitivo subclínico, en otros se ha encontrado que los pacientes hospitalizados con delirium tuvieron un mayor declive en el estado cognitivo previo o desarrollaron demencia en el seguimiento (22).

Diagnóstico:

Existen aproximadamente 6 instrumentos de diagnóstico de delirium en la literatura, los cuales están basados en el DSM IV, cada una de estas escalas ha sido validada en poblaciones de pacientes diferentes (Test cognitivo de delirium, Versión abreviada de test cognitivo de delirium, Método de evaluación del estado confusional, Escala confusional de Neelon y Champagne, Escala de detección de delirium)(25).

El CAM es probablemente la escala más utilizada y estudiada por internistas y otros especialistas no necesariamente psiquiatras ya que es fácil, rápido, válido y real para evaluar de manera estándar el delirium, basado en DSM IV. Este instrumento tiene una sensibilidad de 93 a 100% y 98 a 100% de especificidad en la detección de delirium. Delirium, definido por el CAM, es cuando se presentan estas características: 1. Comienzo agudo y curso fluctuante, 2. Inatención, 3. Pensamiento desorganizado y 4. Trastorno del nivel de conciencia , otro que no sea alerta. Se determina si existe delirium si el paciente manifiesta tanto 1 como 2, más ya sea el punto 3 o 4 (Diagrama del CAM).



El funcionamiento cognitivo se evaluó mediante la aplicación del Miniexamen del estado mental (Mini-Mental State Examination), desarrollado por Folstein y colaboradores. La sensibilidad ha sido de 87 % y la especificidad de 82 %. Por otra parte, el miniexamen del estado mental es un método breve y rápido, ampliamente utilizado para el diagnóstico de deterioro cognitivo. Diversos estudios han señalado que este trastorno produce deterioro amnésico o en otras áreas de la actividad cognitiva, sin que este déficit suponga una limitación significativa en las actividades sociales o laborales del sujeto.^{28,30,31} Es considerado como un factor predisponente al delirium y la población anciana es la más lábil; la importancia del deterioro cognitivo reside en tratarse de un factor de riesgo para desarrollar demencia y mortalidad (riesgo relativo de 3.2 y 1.8,

respectivamente) durante los meses o años posteriores al diagnóstico. Se estima que la incidencia anual de demencia en la población geriátrica oscila de 10 a 15 % y se incrementa a 50 % cuando el paciente es sometido a procedimientos anestésicos y quirúrgicos.

Causas:

La disminución de flujo cerebral está vinculada con el deterioro de la función de los neurotransmisores. El incremento del calcio intracelular da lugar a un incremento de la liberación de neurotransmisores y neuromoduladores que activan diferentes receptores, provocando una sobrecarga de estímulos en las neuronas que aumentan la entrada de calcio.

El resultado del daño neuronal inducido por la hiperestimulación provocada por el glutamato se ha denominado excitotoxicidad, fenómeno que no es exclusivo de la muerte neuronal por isquemia.

Cuadro III. Principales fármacos relacionados con delirium.

Grupo	Ejemplos
<ul style="list-style-type: none">• Sedantes e hipnóticos• Narcóticos• Anticolinérgicos	<ul style="list-style-type: none">• Benzodiacepinas, barbitúricos.• Meperidina, buprenorfina• Antihistamínicos, antiparkinsonianos, antidepresivos tricíclicos, neurolépticos.
<ul style="list-style-type: none">• Gastrointestinales• Cardíacos	<ul style="list-style-type: none">• Antagonistas H₂, metoclopramida• Antiarrítmicos, digitálicos, antihipertensivos
<ul style="list-style-type: none">• Misceláneos	<ul style="list-style-type: none">• Antibióticos, litium, levodopa, xantinas, AINEs, cafeína, anti-diarreicos, esteroides

Consecuencias:

En general, la aparición de delirium se ha descrito como un factor independiente, o asociado a índices de mal pronóstico.

El delirium se ha asociado con una mortalidad intrahospitalaria de 2 a 20 veces mayor que la de pacientes similares que no lo padecen. Alrededor del 15% de quienes lo presentaron morirán en el primer mes, y 25% en los primeros 6 meses posteriores a su egreso. Incluso a un año del evento, el riesgo de deceso sigue siendo dos veces mayor. Además, el delirium afecta la calidad de vida futura de quienes lo padecen. La posibilidad de egresar del hospital con un deterioro en el estado funcional (capacidad de autocuidado) menor al premórbido es tres veces mayor después de un episodio de delirium, y aun a tres meses del egreso éste no logra recuperarse, lo cual también se ha asociado a un mayor riesgo de institucionalización.

Rahkonen y colaboradores indicaron una incidencia acumulativa de demencia al año del delirium de 55 % cuando analizaron que 14 de 51 pacientes con delirium presentaron demencia al remitir los síntomas de delirium, y otros 14 desarrollaron demencia al año del egreso hospitalario. Mediante evaluaciones anuales durante seis años, otros investigadores indicaron que 50 % de los pacientes con deterioro cognitivo moderado desarrolló demencia y el resto murió.

Identificar deterioro cognitivo mediante la aplicación rutinaria del miniexamen del estado mental en la población en riesgo durante la internación, permitiría efectuar un monitoreo estrecho del estado cognitivo, minimizando intervenciones que puedan contribuir al desarrollo de delirium y demencias

degenerativas. Es importante señalar que el miniexamen del estado mental tiene sus limitantes y no debe utilizarse solo como herramienta diagnóstica para identificar demencia.

FISIOPATOLOGÍA

Desde el punto de vista estructural la atención es mantenida por dos sistemas neuronales con amplia actividad colinérgica, uno de carácter difuso integrado por el tálamo y vías hemisféricas bilaterales, y otro un sistema focal compuesto por los córtex frontal y parietal del hemisferio derecho; las lesiones sobre estas estructuras, especialmente las del hemisferio derecho, se han relacionado con la aparición de delirium, aunque se han descrito diversos sistemas de neurotransmisores involucrados en la aparición de esta entidad (serotonina, ácido gamma-aminobutírico, GABA, noradrenalina, glutamina, opioides, histamina), los dos neurotransmisores que parecen tener un papel central son la acetilcolina y la dopamina.

En definitiva, actualmente se acepta que la aparición del delirium se relaciona con una disminución de las tasas de acetilcolina cerebral, al parecer de forma independiente a cuál sea el origen de la disfunción cerebral difusa: fármacos, toxinas, metabólicas o estructurales, durante la cirugía o en el postoperatorio (31).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

Aparición aguda, general en horas o días, de una sintomatología variable y relativamente inespecífica que tiende a fluctuar a lo largo del día, con alternancia de periodos relativamente lúcidos y sintomáticos que frecuentemente se exacerba durante las noches.

La característica clave del delirium durante el postoperatorio es una deficiencia cognitiva, como «la reducción de la percepción clara del entorno», con menor capacidad para enfocar, mantener y cambiar la atención.

Normalmente, se altera la orientación temporal, incluso en casos leves de delirium, sin embargo en los casos más graves, es posible que aparezca deterioro de la orientación espacial y de la capacidad de reconocer a personas (p.ej. al médico o a los familiares), es extraño que se pierda la orientación personal. Los pacientes con delirium suelen presentar anormalidades de lenguaje, como divagaciones, discurso incoherente o irrelevante y deterioro de comprensión. Otras funciones mentales superiores que pueden presentar deficiencias en los pacientes con delirium son la memoria y las funciones corticales generales; pueden observarse deficiencias en la capacidad para almacenar, retener y recordar, aunque la memoria remota suele conservarse intacta.

Los pacientes en delirium también tienen deteriorada la capacidad de resolver problemas y suelen tener una incapacidad generalizada para discriminar los estímulos sensoriales e integrar las percepciones presentes y pasadas, suelen distraerse con estímulos irrelevantes o agitarse cuando se les presenta información nueva. También son relativamente frecuentes las alucinaciones (33).

Síntomas neurológicos:

Se han descrito dos patrones generales de activación anormal en los pacientes con delirium, uno de ellos se caracteriza por la hiperactividad asociada a un estado de alerta intenso (delirium

hiperactivo), el otro patrón presenta hipoactividad asociada a disminución de la alerta (delirium hipoactivo).

DEXMEDETOMIDINA

La dexmedetomidina es un potente y altamente selectivo agonista de los adrenorreceptores alfa 2, con grandes propiedades farmacológicas. A una dosis de 0.2- 0,7 mcg/kg/hr en infusión no hay evidencia de depresión respiratoria o alteraciones hemodinámicas de importancia, permite que los pacientes puedan tener un grado de despertar y cooperación adecuados.

Tiene acciones en locus ceruleus para disminuir ansiedad y analgesia. En conclusión, nos encontramos ante un fármaco que ha sido estudiado a nivel preclínico y clínico presentando unas interesantes características farmacológicas en cuanto a sus propiedades sedantes, analgésicas, de disminución de los requerimientos de otros fármacos anestésicos y de disminución de la liberación de catecolaminas, con unos efectos adversos relativamente predecibles, derivados de sus acciones como alfa 2 agonista.

Las ventajas de este fármaco frente a otros es que no causa sedación excesiva, tiene menos efectos adversos comparado con haloperidol para el manejo de delirio, reduce el uso de opioides para analgesia.

Los esfuerzos por comprender estos síndromes requieren un conocimiento profundo de sus causas y la capacidad de predecir quién está en riesgo. En su etiología se consideran un grupo de factores de riesgo que incluyen aspectos de la atención habitual y del medio ambiente de los hospitales. La prevención es claramente deseable por los pacientes y los cuidadores y para reducir los costes hospitalarios.

No obstante, actualmente está poco claro si las intervenciones para prevenir el delirium y el deterioro cognitivo son efectivas, si pueden administrarse con éxito en todos los ambientes y si se necesitan diferentes intervenciones para diferentes grupos de pacientes.

La incidencia de delirium en pacientes ancianos gravemente enfermos durante la hospitalización varía de 7 a 61,3% en los EE.UU. dependiendo de la población estudiada y los criterios utilizados para el diagnóstico (8). En pacientes de edad avanzada, el delirio es a menudo un indicador precoz de las alteraciones fisiopatológicas.

Es importante comprender los factores de riesgo y la incidencia de estos trastornos, a pesar de los estudios históricos que datan de la década de 1940, la patogénesis de este sigue siendo poco conocida. Los primeros investigadores observaron que se caracteriza por la disfunción cortical que se asocia principalmente con los cambios electroencefalográficos específicos. Estos hallazgos sugieren una anomalía a nivel bioquímico y fisiológico.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿ES LA DEXMEDETOMIDINA UN FÁRMACO QUE DISMINUYE LA FRECUENCIA DE APARICIÓN DE DELIRIUM Y DETERIORO COGNITIVO EN PACIENTES POSTOPERADOS MAYORES DE 65 AÑOS?

JUSTIFICACIÓN

La frecuencia de aparición de delirium y deterioro cognitivo es alta y es infradiagnosticadas, es por ello importante en primera determinar ambas entidades y conocer sus características para entender

la repercusión que tienen en la morbimortalidad y establecer la utilidad de métodos profilácticos como la dexmedetomidina.

OBJETIVOS

El objetivo de este estudio es demostrar el beneficio de la terapia con dexmedetomidina en la disminución de la frecuencia de aparición del delirium y deterioro cognitivo en pacientes mayores de 65 años de edad postoperados bajo anestesia general balanceada.

HIPÓTESIS

El uso en infusión IV de dexmedetomidina durante el transoperatorio disminuye la frecuencia de aparición de delirium y deterioro cognitivo en el postoperatorio inmediato.

MATERIAL Y MÉTODOS

Características del estudio. Ensayo clínico aleatorizado controlado doble ciego para eficacia y seguridad de dexmedetomidina contra placebo para disminuir la frecuencia de aparición de delirio y deterioro cognitivo en postoperados bajo anestesia general balanceada mayores de 65 años.

Criterios de inclusión y exclusión

No fueron incluidos los pacientes con incapacidad para comunicarse o cooperar para la adquisición de datos, demencia Alzheimer o vascular, secuelas de evento vascular cerebral, afasia o enfermedades psiquiátricas.

Los criterios de inclusión son los siguientes:

- Edad mayor de 65 años.
- Sometidos bajo AGB a cirugía ya sea de urgencia o electiva en CM ABC.
- Pacientes dentro del periodo febrero 2011 a julio 2011.
- Cirugía menor de tres horas.

Criterios de exclusión

- Cualquier condición de la prevención de una correcta evaluación de las funciones cognitivas tales como el habla y sensorial o trastornos mentales (por dificultades lingüísticas o psiquiátricos disfunciones orgánicas) que hacen difícil la administración de pruebas psicométricas.
- Pacientes con insuficiencia hepática.
- Pacientes con trastornos bradicárdicos severos preexistentes (bloqueo cardiaco grado avanzado) o pacientes con disfunción ventricular severa (FEVI menor 30%) incluyendo insuficiencia cardiaca.
- Pacientes inestables hemodinámicamente.
- ASA III o más.

METODOLOGÍA

Se utilizará en la valoración pre y postoperatoria, el Test Mental Abreviado (AMT) el cuál es un test ampliamente utilizado para valorar el estado mental del paciente quirúrgico (17). Pero además la manera de evaluación de delirio se realizará 24 horas después del transoperatorio por medio del CAM (Confussion assesment method) es probablemente la escala más utilizada y estudiada, es aceptable para su sospecha. Los cuestionarios están abajo en dos tablas.

Los pacientes serán manejados con anestesia general balanceada y una infusión adicional para el grupo A con placebo (solución fisiológica) y un grupo B con dexmedetomidina a una misma infusión de 0.5 mcg/kg/hr (pudiendo variar de 0.2 a 0.7 mcg/kg/hr de acuerdo a los cambios hemodinámicos). Será un estudio doble ciego y se respetará el manejo por cada anesthesiólogo.

TEST MENTAL ABREVIADO (AMT)
1. Edad
2. Tiempo (hora aproximada)
3. Dirección para recordar al final del test : Observatorio Sur
4. Año
5. Nombre del Hospital
6. Reconocer a dos personas (médico y enfermera)
7. Fecha de nacimiento
8. Año de inicio de la Independencia en México

TEST MENTAL ABREVIADO (AMT)
9. Nombre del presidente en México
10. Contar hacia atrás de 20 a 1
<i>Cada respuesta correcta equivale a un punto.</i>

Tabla 1: CAM (Confusión Assessment Method)

El diagnóstico de SCA (delirio) requiere la presencia de 1 y 2 y o bien 3 o 4

1. Comienzo agudo y curso fluctuante	Se obtiene historiendo al familiar o cuidador si responde positivamente a las siguientes preguntas: Existe evidencia de un cambio agudo en el estado mental basal del paciente? Su conducta fluctúa durante el día, esto es tiene trastornos conductuales que van y vienen, o aumentan y disminuyen en gravedad?
2. Inatención	Respuesta positiva a la siguiente pregunta: Tiene el paciente dificultad para enfocar la atención, por ejemplo, se distrae fácilmente o es incapaz de mantener la atención en lo que está haciendo?
3. Pensamiento desorganizado	Respuesta positiva a la siguiente pregunta: Ha sido el curso del pensamiento desorganizado o incoherente, con conversación incoherente, flujo ilógico o confuso de ideas o desviación impredecible de tema a tema?
4. Trastorno del nivel de conciencia	Es positivo si la respuesta es distinta a “alerta” al responder a la pregunta: En general, como graduaría el nivel de conciencia del paciente?. Posibles respuestas: alerta (normal), hiperalerta (superalerta), somnoliento (fácilmente despertable), estuporoso (difícilmente despertable) o en coma (no despertable)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se hicieron pruebas de normalidad a las variables dimensionales para cada grupo (Shapiro-Wilk), resultando con distribución no-normal, por lo que se aplicó estadística no paramétrica.

También por esta razón la estadística descriptiva se reporta en mediana (min – max).

Características de la población

Característica N=30	Grupo Dexmetomidina n=20	Grupo Control n=20	p*
Edad	70 (65 – 88)	68 (65 – 79)	0.504
Género (Mujer)	6 (40%)	9 (60%)	0.273
Comorbilidades	9 (60%)	8 (53%)	0.713
Urgencia	3 (20%)	1 (6.6%)	0.283
Duración Qx (min)	120 (60 – 180)	120 (40 – 180)	0.572
AMT pre Qx	10 (NA)	10 (NA)	1.000
AMT Post Qx	10 (9 – 10)	10 (7 – 10)	0.027
CAM	1 (1 – 2)	1 (1 – 2)	0.312
Estancia	2 (1 – 5)	3 (1 – 10)	0.215
ASA	II (I – II)	II (I – II)	0.717

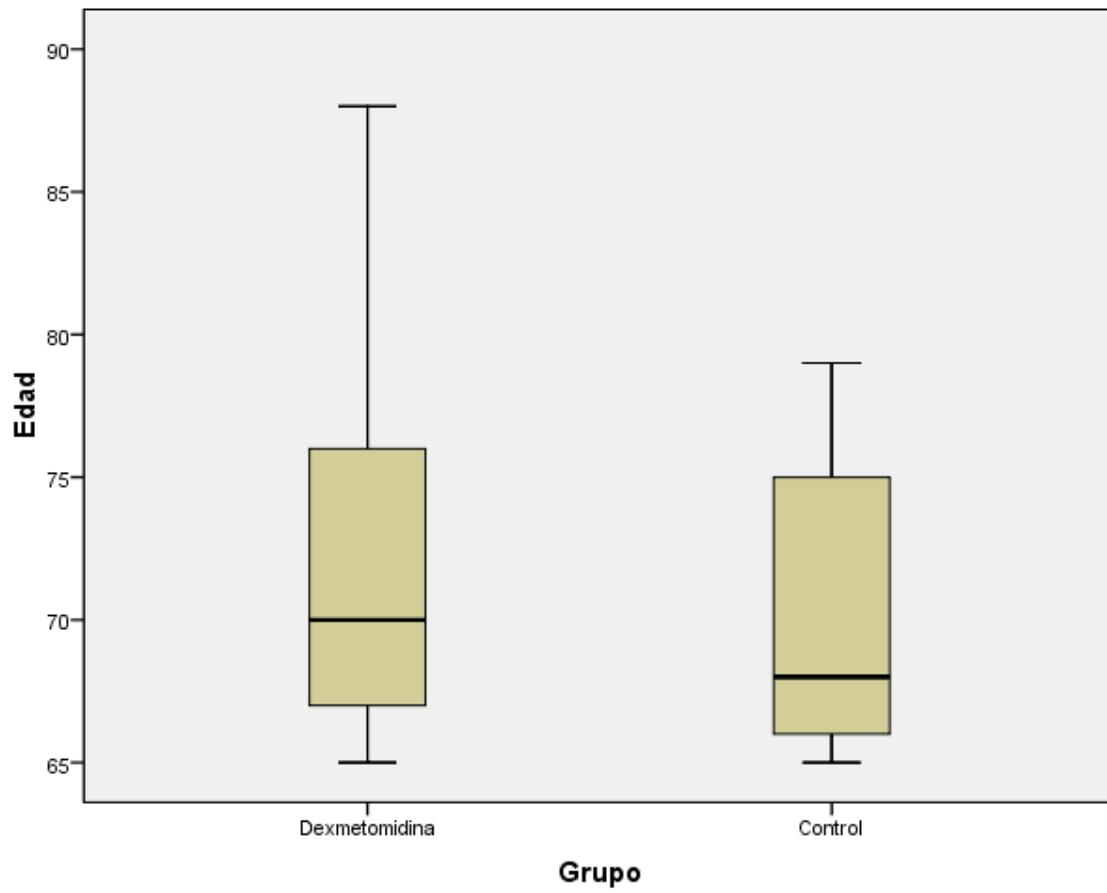
Mediana (min – max). n (%) p: Prueba de U de Mann-Whitney (variables continuas y ordinales); Prueba binomial exacta para dos proporciones.

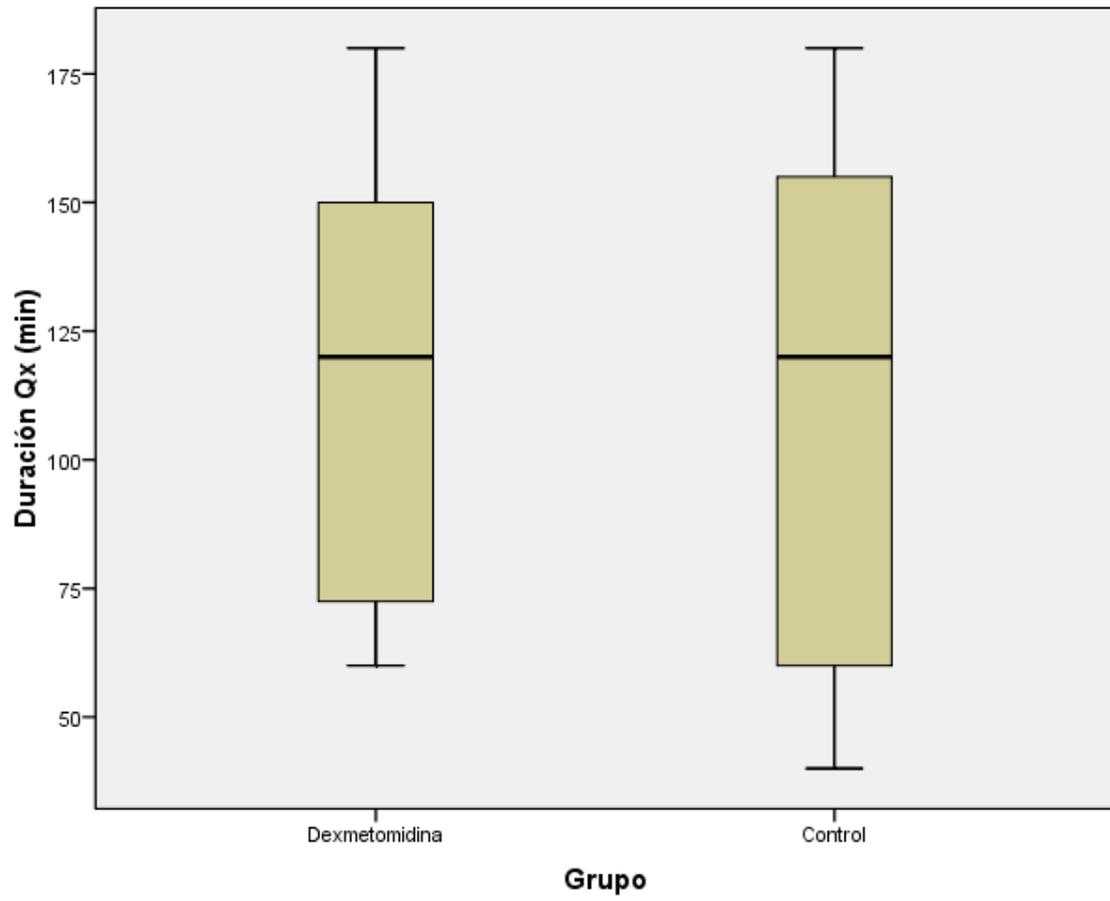
Tabla 2

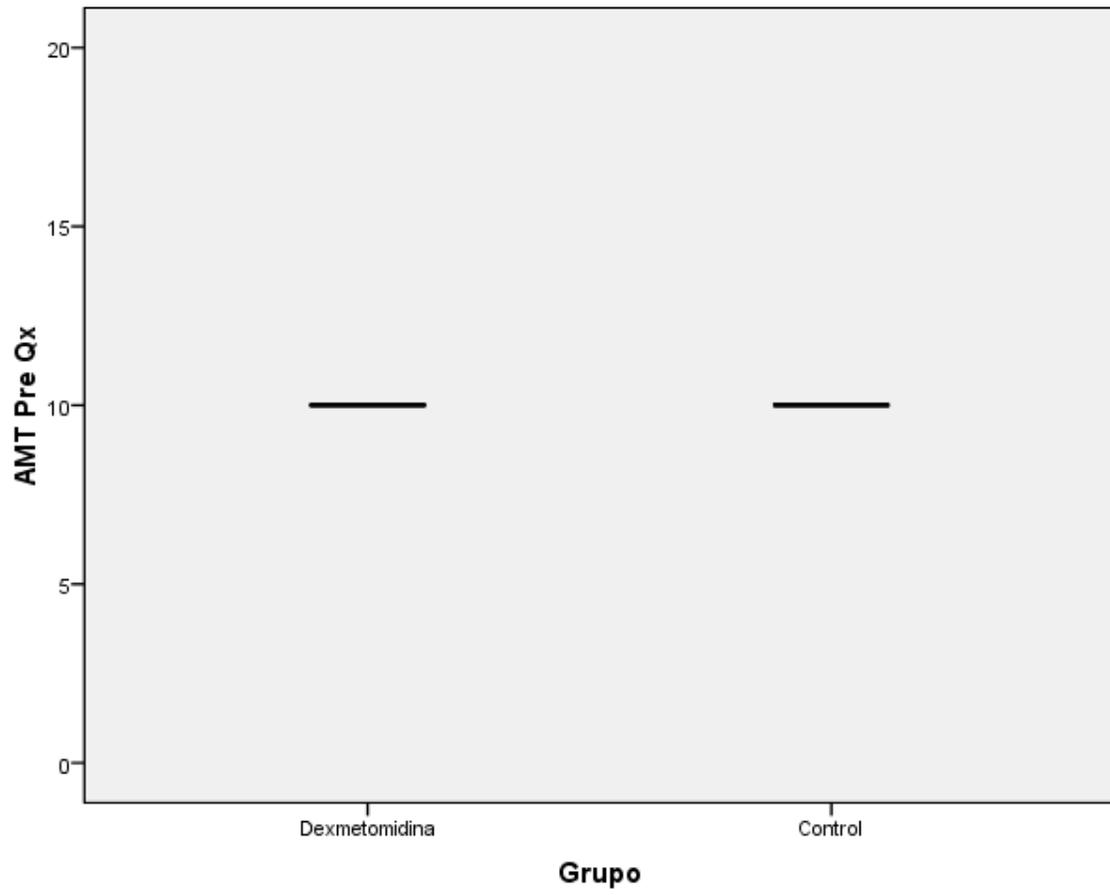
AMT Pre y Post en cada Grupo

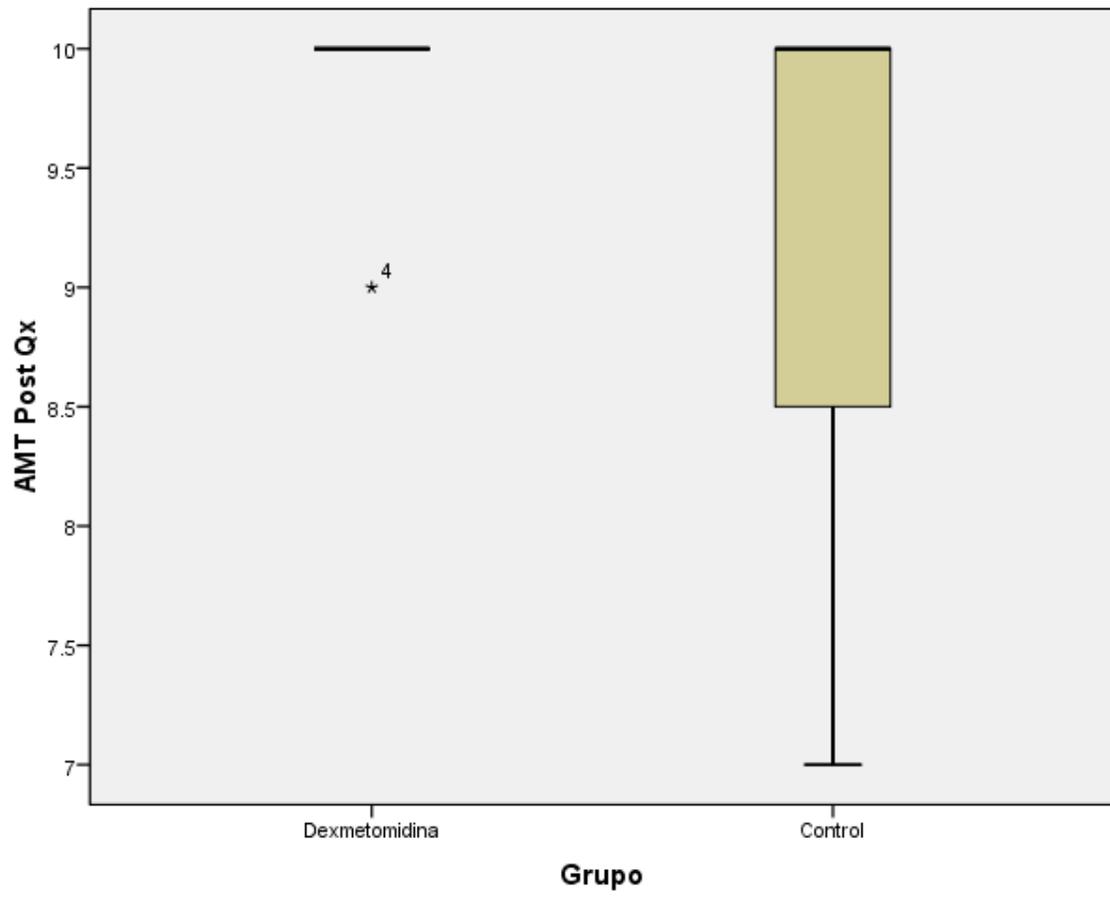
Grupo	AMT Pre Qx	AMT Post Qx	p*
Dexmetomidina n=15	10 (NA)	10 (9 – 10)	0.317
Control n=15	10 (NA)	10 (7 – 10)	0.026

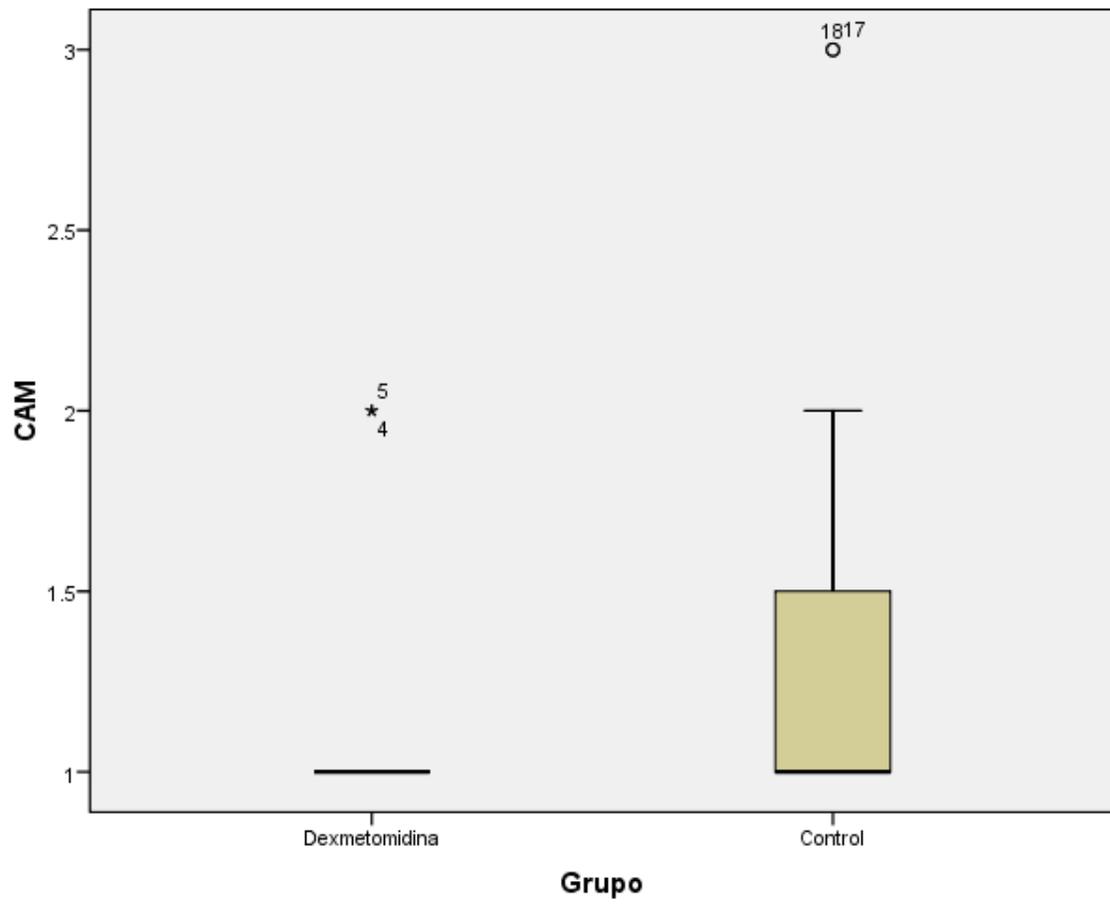
Mediana (min – max). p: Prueba de Rangos Señalados de Wilcoxon para muestras relacionadas.

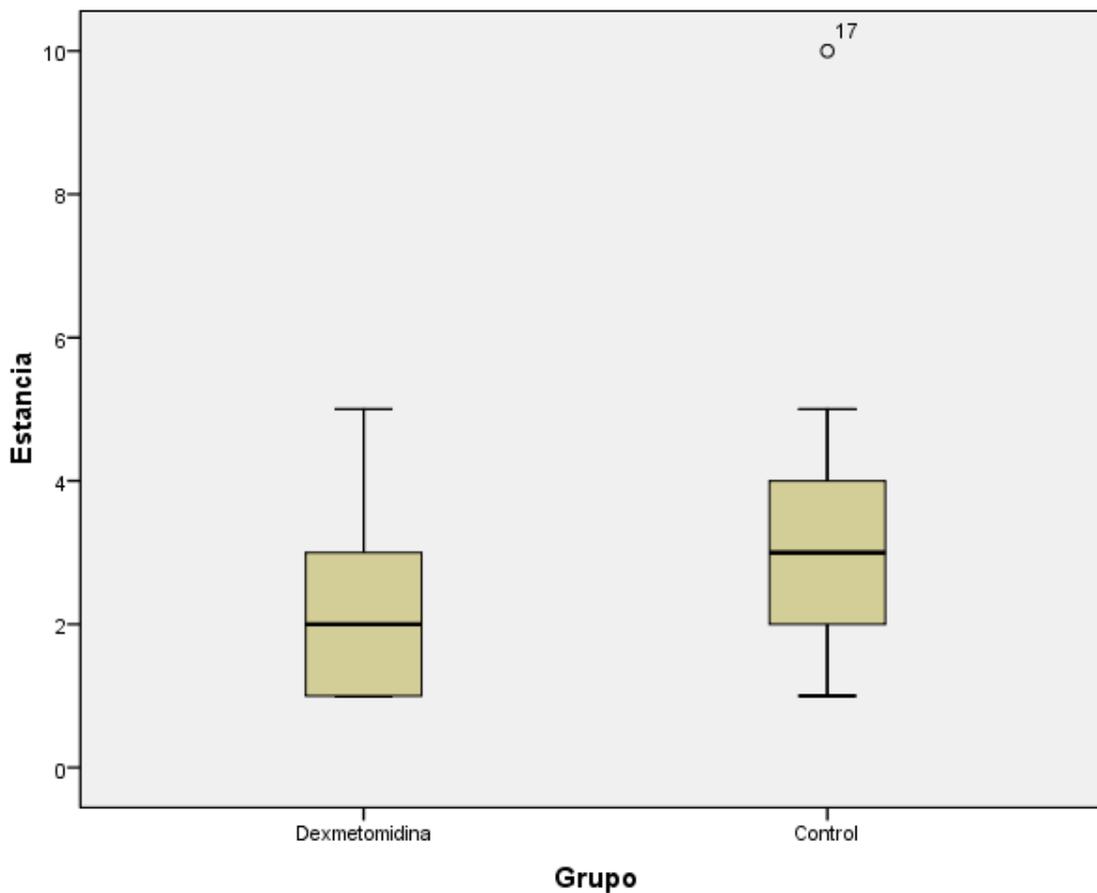












RESULTADOS

La incidencia de delirium (medida con el instrumento CAM), fue de 13.33%, en el del control de 26.67%, el RR (riesgo relativo) = 0.5 ($p = 0.651$, IC95% 0.113 - 2.215).

Esta asociación sin significancia estadística se puede deber al bajo poder estadístico del estudio. El cálculo a posteriori del poder, asumiendo distribución normal de los eventos, fue de 55.7%.

El poder que se recomienda es de mínimo 80%, y que tal vez aumentando el poder del estudio (si se observaran estas mismas incidencias por cada grupo), a 32 pacientes por grupo, podría mostrar una diferencia estadística con una $p = 0.05$.

APÉNDICES

CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del protocolo:

Uso de dexmedetomidina para disminuir la frecuencia de aparición de delirium y deterioro cognitivo en pacientes postoperados mayores de 65 años.

Datos Generales

Nombre del investigador. Dra. Nora Bernal Rios.

Investigadores Asociados. Dr. Pastor Luna Ortíz
Dr. Armando Torres Gómez

Dirección del Investigador. Sur 136, Col las Américas. Del. Álvaro Obregón, CP 01120 Ciudad de México.

Teléfono de contacto del investigador. Celular (045) 7224109638

Nextel. 46107428 ID. 52*984274*1

Fecha del formato del consentimiento informado. versión 4.0 del 10 de abril 2011.

Versión del protocolo. Versión 3.0

Fecha del protocolo. 1o de enero 2011.

Formato de Consentimiento Informado

Se le ha invitado a usted a participar en un estudio de investigación para evaluar la eficacia de la dexmedetomidina para disminuir la aparición de delirio postoperatorio. Este es un medicamento de uso común en anestesiología, con efectos sedativos y hemodinámicos (lo relacionado al corazón y la circulación sanguínea). El medicamento dexmedetomidina ha sido autorizado en México para su uso clínico y es de uso común en anestesiología, sin embargo no se ha probado su utilidad en prevención de delirio. Por favor lea esta información cuidadosamente y haga las preguntas que tenga. Un comité de ética ha revisado este protocolo y ha aprobado su realización. Usted recibirá un duplicado de este documento.

Este ensayo clínico tiene una duración de 6 meses, es aleatorizado, es decir al azar, como aventar una moneda al aire: la probabilidad de que usted reciba el medicamento es de una en dos; ya sea que se administre dexmedetomidina o un placebo (agente que se parece a un medicamento pero sin efectos, puede ser simplemente solución fisiológica).

El delirio es un trastorno de la conciencia y la cognición de aparición rápida, ciclo fluctuante y con causas subyacentes, presente aproximadamente en el 60% de los pacientes postoperados, con el presente estudio, se pretende demostrar la disminución de aparición de delirio, gracias al uso de dexmedetomidina. Existen cuestionarios de los cuáles se le realizarán dos para valorar su estado mental y descartar delirio, estos antes y después de la cirugía. Los cuestionarios se llaman por sus siglas en inglés, AMT (Test Mental Abreviado) y CAM (Método de evaluación de la confusión). Por lo tanto se le realizarán visitas antes, inmediatamente después de la cirugía y a las 24 hrs de postoperada/o.

Hablando sobre la dexmedetomidina, este es un fármaco que inicialmente fue aprobado por la FDA para promover la sedación en pacientes dentro de la Unidad de Cuidados Intensivos, sin embargo su perfil farmacológico y su amplio espectro de acción, lo convirtieron en un agente útil en anestesiología ya que provee estabilidad hemodinámica, sin embargo en algunos pacientes como efectos secundarios, puede causar hipotensión, hipertensión, bradicardia, boca seca y/o náuseas, entre los más frecuentes, pero todos ellos se resuelven al ser identificados con las indicaciones del médico. Además, se pudiera presentar un proceso alérgico, que puede ir desde una reacción cutánea (rash) hasta un choque anafiláctico (reacción grave), sin embargo no existen reportes en México o en el mundo de eventos de este tipo.

Se espera que con el uso de dexmedetomidina usted no presente delirio postoperatorio, sin embargo usted podría no beneficiarse del uso de ésta. De cualquier modo, su participación ayudará a otros pacientes y médicos al entendimiento mejor del papel de la dexmedetomidina como prevención de delirio postoperatorio.

Usted tiene el derecho y la libertad de preguntar todo lo relacionado con el estudio y su participación en él, puede abandonarlo en cuánto lo decida sin que ello afecte la atención que reciba por parte del médico o del hospital.

Acuerdo del participante para participar en el estudio

1. Acepto participar en el ensayo clínico.
2. He recibido un duplicado de este documento.
3. He tenido el tiempo suficiente para leer y decidir mi participación en el presente estudio.

4. He tenido la oportunidad para hacer todas las preguntas necesarias y se me han respondido a mi satisfacción.
5. Mi participación en este estudio es voluntaria, al ser la dexmedetomidina un medicamento aprobado para su uso en anestesiología en humanos, libero a los investigadores de cualquier responsabilidad civil, penal y económica.
6. Autorizo que el monitor, auditor, el Comité de Ética, las autoridades regulatorias, entre otros, tengan acceso directo a esta información .
7. Autorizo la publicación de los resultados sin que se revele mi identidad y se mantenga el secreto profesional.
8. Estoy enterado que se me realizarán visitas antes de la cirugía, inmediatamente después de esta y a las 24 horas para establecer con los cuestionarios mi estado mental.
9. Al aceptar este protocolo, mi médico tratante será informado de mi participación en el ensayo clínico .

Con fecha _____, habiendo comprendido lo anterior y una vez que se me aclararon todas las dudas que surgieron con respecto a mi participación en el proyecto.

Nombre del responsable del llenado de este consentimiento informado. Firma

Fecha de llenado.

Nombre del Paciente.

Firma

Dirección del Paciente

Fecha

Nombre del Testigo 1

Firma Testigo 1, Fecha

Dirección testigo 1

Parentesco Testigo 1

Nombre del Testigo 2

Firma Testigo 2, Fecha

Este documento se extiende por duplicado, quedando un ejemplar en poder del sujeto de investigación o de su representante legal y el otro en poder del investigador. Queda entendido que la Dirección e Investigación o Los Comités de Ética y de Investigación podrán requerir este documento en cuanto lo consideren necesario.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders, Washington, DC. 4th edition. American Psychiatric Association: Washington DC; 1994.
2. Williams MA, Campbell EB, Raynor WJ, et al.: Reducing acute confusional states in elderly patients with hip fractures. Res Nurs Health 1985, 8:329-337.

3. Lipowsky ZJ: Delirium (acute confusional states). *JAMA* 1987, 258:1789-1792.
4. The Administration on Aging: A profile of older Americans. Washington DC: American Association of Retired Persons 1995.
5. Inouye SK, Rushing JT, Foreman MD, Palmer RM, Pompei P: Does delirium contribute to poor hospital outcomes? A three site epidemiologic study. *J Gen Intern Med* 1998, 13:234-242.
6. Inouye SK, van Dick CH, Alessi CA, et al.: Clarifying confusion: the confusion assessment method – a new method for detection of delirium. *Ann Intern Med* 1990, 113:941-948.
7. Mesulam M: Attention, confusional state and neglect; in Mesulam M (ed): *Principles of Behavioral Neurology*. Philadelphia, Saunders 1985:125-168.
8. Foreman MD: Confusion in the hospitalised elderly: incidence, onset and associated factors. *Res Nurs Health* 1989, 12:21-29.
9. Inouye SK, Charpentier PA: Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly patients: predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA* 1996, 275:852-857.
10. Dyer CB, Ashton CM, Teasdale TA: Postoperative Delirium. *Arch Intern Med* 1995, 155:461-465.
11. Cavallone L, Bonafe M, Olivieri F, Cardelli M, Marchegiani F, Giovagnetti S, Di Stasio G, Giampieri C, Mugianesi E, Stecconi R, Sciacca F, Grimaldi LM, De Benedictis G, Lio D, Caruso C, Franceschi C: The role of IL-1 gene cluster in longevity: a study in Italian population. *Mech Ageing Dev* 2003, 124(4):533-8.
12. Franceschi C, Olivieri F, Marchegiani F, Cardelli M, Cavallone L, Capri M, Salvioli S, Valensin S, De Benedictis G, Di Iorio A, Caruso C, Paolisso G, Monti D: Genes involved in immune response/ inflammation, IGF1/insulin pathway and response to oxidative stress play a

major role in the genetics of human longevity: the lesson of centenarians. *Mech Ageing Dev* 2005, 126(2):351-61.

13. Lio D, Scola L, Crivello A, Colonna-Romano G, Candore G, Bonafe M, Cavallone L, Franceschi C, Caruso C: Gender-specific association between -1082 IL-10 promoter polymorphism and longevity. *Genes Immun* 2002, 3(1):30-3.

14. Lio D, Scola L, Crivello A, Colonna-Romano G, Candore G, Bonafe M, Cavallone L, Marchegiani F, Olivieri F, Franceschi C, Caruso C: Inflammation, genetics, and longevity: further studies on the protective effects in men of IL-10 -1082 promoter SNP and its interaction with TNF-alpha -308 promoter SNP. *J Med Genet* 2003, 40(4):296-9.

15. Olivieri F, Bonafe M, Giovagnetti S, Steconi R, Cardelli M, Cavallone L, Spazzafumo L, Marchegiani F, Carrieri G, Mugianesi E, Giampieri C, Centurelli M, Moresi R, Tesei S, Lisa R, Viticchi C, Falsetti L, Salvioli S, Franceschi C: In vitro IL-6 production by EBV-immortalized B lymphocytes from young and elderly people genotyped for -174 C/G polymorphism in IL-6 gene: a model to study the genetic basis of inflamm-aging. *Mech Ageing Dev* 2003, 124(4):549-53.

16. Olsson T: Activity in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999, 10(5):345-9.

17. Chonchubhair, A.Ní.,Valacio, R.,Kelly, J., O`Keeffe, S.: Use of abbreviated mental test to detect postoperative delirium in elderly people. *Br J Anaesth* 1995; 75:481-482.

18. Lipowski ZJ. Delirium. *JAMA* 1987;258:1789-92.

19. Hodkinson, H.M.: Evaluation of a mental test score for assessment of mental impairment in the elderly. *Age Ageing* 1971; 1: 233-238.

20. Dyer CB, Ashton CM, Teasdale TA. Postoperative delirium: a review of 80 primary data-collection studies. *Arch Intern Med* 1995;155:461-5).

21. Franco K, Litaker D, Locala J, Bronson D. The cost of delirium in the surgical patient. *Psychosomatics* 2001;42:68-73.

22. Lipowski ZJ. Delirium in the elderly patient. *N Engl J Med* 1989; 320(9): 578-82.

23. Galanakis P, Bickel H, Gradinger R et al. Acute confusional state in the elderly following hip surgery: Incidence, risk factors and complications. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16(4): 349-55.
24. O'Keefe ST, Chonchubhair AN. Postoperative delirium in the elderly. *Br J Anaesth* 1994; 73: 673-87.)
25. (Hart RP, Levenson JL, Sessler CN, Best AM, Schwartz SM, Rutherford LE: Validation of a cognitive test for delirium in medical ICU patients. *Psychosomatics* 1996, 37:533-546.
26. Hart RP, Best AM, Sessler CN, Levenson JL: Abbreviated cognitive test for delirium. *J Psychosom Res* 1997, 43:417-423. 9. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L,
27. Truman B, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Hart RP, Dittus R: Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA* 2001, 286:2703-2710.
28. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, Speroff T, Gautam S, Bernard GR, Inouye SK: Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med* 2001, 29:1370-1379.
29. Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, Dial S, Skrobik Y: Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med* 2001, 27:859-864.
30. Csokasy J: Assessment of acute confusion: use of the NEECHAM Confusion Scale. *Appl Nurs Res* 1999, 12:51-55.)
31. Rockwood K, Cosway S, Carver D et al. The risk of dementia and death after delirium. *Age Ageing* 1999; 28(6): 551-6.
32. Seitz DP, Gill SS, van Zyl LT. Antipsychotics in the treatment of delirium: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 11-21.

33. Riker RR, Fraser GL, Cox PM. Continuous infusion of haloperidol controls agitation in critically ill patients. Crit Care Med 1994; 22: 433-440)