



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION HOSPITAL GENERAL DR MANUEL GEA GONZÁLEZ

“Frecuencia de Delirio Postoperatorio en personas de la tercera edad tras haber recibido manejo con Anestesia General Balanceada con Halogenado”

TESIS:

PARA OBTENER EL TITULO DE ANESTESIOLOGÍA.

PRESENTA:

DR. OSCAR HERNÁNDEZ RAMÍREZ.

ASESOR:

DRA. ROSALBA OLVERA MARTÍNEZ.

**MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA DEL
HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ.**

MÉXICO D.F. JULIO DEL 2015.



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.

HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ.

AUTORIZACIONES.

Dr. Octavio Sierra Martínez.
Director de Enseñanza.

Dra. María Elisa Vega Memije.
Subdirección de Investigación.

Dr. Luis Alfonso Jáuregui Flores.
Jefe del Servicio de Anestesiología.

Dra. Rosalba Olvera Martínez.
Investigadora Principal.

Índice.

	Página
Dedicatoria.	6
Agradecimientos.	7
Resumen.	8
Introducción.	8
Materiales y métodos.	11
Resultados.	11
Conclusiones.	11
Referencias Bibliográficas.	11

Este trabajo de tesis con número **02-47-2015**, presentado por el alumno Oscar Hernández Ramírez se presenta en forma con visto bueno por el tutor principal de la tesis Dra. Rosalba Olvera Martínez y con fecha julio 2015 para su en formato artículo.

Este trabajo se realiza en el Hospital General Dr. Manuel Gea González en el servicio de Anestesiología bajo la dirección de la Dra. Rosalba Olvera Martínez.

DEDICATORIA.

Agradezco y dedico este trabajo a toda mi familia por el apoyo incondicional durante el desarrollo de mi especialidad. A mi padre por el ejemplo de apoyo, responsabilidad y perseverancia, a mi madre que siempre me ha brindado su apoyo, se ha preocupado por mi bienestar y por mi desempeño como médico. A mis hermanos que siempre han sido un ejemplo a seguir, además de que han sido consejeros y guías en los momentos más importantes de mi vida.

La presente tesis esta dedicada a mi familia, mis maestros, mis compañeros de residencia que colaboraron con sus conocimientos para mejorar mi formación como médico.

Gracias al personal de enseñanza del Hospital General Dr. Manuel Gea González por su apoyo incondicional.

Y sobre todo gracias a los pacientes, por la confianza que depositaron en nosotros, por la oportunidad.

AGRADECIMIENTO.

Al Dr. Luis Alfonso Jáuregui Flores por darme la oportunidad de realizar esta apasionante especialidad de Anestesiología.

A la Dra Rosalba Olvera Martínez por ser el autor y la guía incondicional para el desarrollo de este proyecto.

RESUMEN

“Frecuencia de Delirio Postoperatorio en personas de la tercera edad tras haber recibido manejo con Anestesia General Balanceada con Halogenado”

Olvera-Martínez R. ¹, Hernández-Ramírez O. ²

1. Anestesiólogo adscrito del servicio de Anestesiología del Hospital General Dr. Manuel Gea González. Distrito Federal, México.
2. Residente de 3er año de Anestesiología del Hospital General Dr. Manuel Gea González. Distrito Federal, México.

INTRODUCCION: El Delirio es un síndrome neuroconductual causado por una disrupción transitoria de la actividad neuronal normal secundaria a alteraciones sistémicas. El desarrollo de Delirio se ha asociado con un incremento en la morbilidad y mortalidad, incremento en los costos, incremento en complicaciones asociadas a la hospitalización, pobre función cognitiva, disminución de la calidad de vida, aumenta la estancia hospitalaria.

MATERIALES Y MÉTODOS: Es este estudio se incluirán pacientes de julio del 2015 hasta julio 2016, la muestra recolectada será a conveniencia.

RESULTADOS: Estudio actualmente realizándose en el Hospital General Dr. Manuel Gea González.

CONCLUSIONES: Aun no se presentan conclusiones de este estudio.

PALABRAS CLAVE: Delirio. Unidad de Cuidados Postanestésicos. Anestesia General Balanceada. Inhalado.

INTRODUCCIÓN:

El delirium es uno de los principales síndromes geriátricos; se caracteriza por un deterioro agudo y fluctuante de la atención y cognición. Esta condición favorece una serie de eventos que resultan en la pérdida funcional y de la autonomía del adulto mayor así como un incremento de la morbimortalidad y de la duración de la estancia hospitalaria. Otros términos utilizados para referirse al delirium han sido: “Síndrome cerebral orgánico agudo”, “estado mental orgánico agudo”, “estado confusional agudo” y “estado confusional tóxico”. **(1)**

Aunque la causa del delirium se desconoce, el riesgo de desarrollo puede reducirse si se interviene anticipadamente en ciertos factores predisponentes y desencadenantes, entre ellos el estrés quirúrgico. De igual manera, el diagnóstico temprano y el tratamiento del factor desencadenante puede detener la cascada de eventos adversos relacionados con este síndrome. Debido a que la probabilidad de ser intervenido quirúrgicamente también aumenta con la edad, la frecuencia del delirium es particularmente elevada en el posoperatorio de adultos mayores. **(1)**

El delirium es más frecuente entre los pacientes hospitalizados en comparación con los que viven en la comunidad, sobre todo en los postoperados. Su incidencia y prevalencia varían de acuerdo con las características de los pacientes, del entorno, y de la sensibilidad del método utilizado para detectarlo. Además, con frecuencia es subdiagnosticado, ya que puede sobreponerse a la demencia o pasar inadvertido para el médico debido a su presentación

en la forma hipoactiva o por su naturaleza fluctuante o porque se minimizan sus consecuencias, debido a que en ocasiones no se le considera importante. **(1)**

El delirium es resultado de una disfunción global del cerebro. El electroencefalograma de un paciente afectado muestra un enlentecimiento del ritmo alfa, el cual es dominante en la región posterior de la corteza cerebral, además de la aparición de actividad anormal caracterizado por ondas lentas. **(1)**

La causa de delirium se desconoce. Sin embargo, entender la patogénesis es importante para avanzar en su comprensión, así como en el desarrollo de nuevas estrategias de prevención y de tratamiento. Las hipótesis más aceptables lo atribuyen a problemas en la neurotransmisión, procesos inflamatorios en el sistema nervioso central y estrés crónico. **(2)**

En estudios neuropsicológicos se ha encontrado una alteración generalizada de toda la corteza superior, con disfunción en la corteza prefrontal, estructuras subcorticales, tálamo, ganglios basales, corteza frontal y temporoparietal, corteza fusiforme y en la circunvolución lingual, en especial en el lado no dominante. **(2)**.

Se ha implicado también en la patogénesis, neurotransmisores como la melatonina, el ácido gama amino butírico (GABA) y la norepinefrina; sin embargo, no existe evidencia concluyente de su participación y se necesita mayor investigación. **(2)**

Se ha propuesto un exceso en la actividad dopaminérgica, esto probablemente a su función reguladora en la liberación de acetilcolina. Este mecanismo se ha basado en las observaciones que muestran medicamentos dopaminérgicos como levodopa, son desencadenantes de delirium y que el tratamiento de los síntomas del delirium se basa en el uso de antagonistas dopaminérgicos como los agentes antipsicóticos. **(2)**

En la mayoría de los casos de delirium existe un desequilibrio en los neurotransmisores; en especial, una falla colinérgica, lo cual fue sugerido tras la descripción de casos de este síndrome secundarios a la toxicidad con fármacos anticolinérgicos, los cuales revierten con la administración de medicamentos procolinérgicos, como la fisostigmina. **(3)**

También se ha demostrado un aumento significativo de la actividad anticolinérgica en suero de pacientes con delirium en comparación a los controles sin el mismo. **(4)**

Se ha propuesto también una deficiencia de serotonina. Los niveles de serotonina en sistema nervioso central (SNC) dependen de los niveles de su precursor, el triptófano, este compete con sus aminoácidos, principalmente fenilalanina, para ser transportado a través de la barrera hematoencefálica. En pacientes postoperados o post-traumatizados se ha notado un incremento en los niveles de fenilalanina y una disminución en los de triptófano en suero y esta alteración de la relación triptófano/fenilalanina se ha asociado con la presencia de delirium. **(5)**

Otra propuesta sobre la patogénesis del delirium es la de un estado de inflamación probablemente sistémico que alteraría la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y la neurotransmisión, en especial la transmisión colinérgica. No obstante, la evidencia que existe no es concluyente. Se han propuesto varias citoquinas como: interleucina-1, interleucina-2, interleucina-6, factor de necrosis tumoral alfa y el interferón; pero aún se necesitan confirmar estos hallazgos, así como dilucidar el patrón específico de las citoquinas que caracteriza o que está más relacionado con el delirium. **(6)**

El estrés crónico que sobreviene por una enfermedad o trauma lleva a la activación del sistema nervioso simpático y del eje hipotálamo-hipófisis adrenal, lo que resulta en una liberación constante y crónica del cortisol. El efecto crónico del cortisol puede alterar la función de los receptores 5-HT_{1A} de serotonina en el hipocampo y contribuir al desarrollo de delirium. Se ha visto una asociación entre niveles altos de cortisol en suero y delirium en pacientes con enfermedad de Cushing o los pacientes tratados con altas dosis de esteroides. Por el contrario, también se ha propuesto que los incapaces de responder al estrés con una elevación adecuada en los niveles de cortisol, pueden estar en mayor riesgo de delirium. **(7)**

A pesar de los avances en la investigación, las bases biológicas del delirium continúan sin esclarecerse. Esto se debe a que su etiología, al igual que otros

síndromes geriátricos, es multifactorial y resulta de una compleja interacción entre la vulnerabilidad del paciente (factores predisponentes) y la presencia de factores desencadenantes durante la hospitalización y/o la cirugía. **(8)**

Los factores de riesgo para delirium pueden dividirse en predisponentes y precipitantes. De la interacción que exista entre estos ambos resultará el menor o mayor riesgo de presentar delirium. Aquellos pacientes con muchos factores predisponentes tendrán mayor riesgo para delirium en presencia de un factor desencadenante leve. Al contrario, el paciente con pocos o sin ningún factor predisponente, tendría que ser expuesto a un factor desencadenante grave, o varios de ellos, para presentar delirium. **(8)**

El factor predisponente de delirium más importante es la presencia de demencia o deterioro cognitivo leve. Alrededor de tres cuartas partes de los casos se presentan en pacientes con algún grado de deterioro de la cognición. Los cerebros de estos pacientes son más vulnerables al desarrollo de delirium una vez expuestos a algún factor precipitante; su riesgo es hasta 5 veces mayor que la población sin deterioro cognitivo. **(9)**

Otros factores predisponentes implicados en el desarrollo de delirium son: bajo gasto cardíaco, hipotensión e hipoxemia perioperatoria y uso de fármacos anticolinérgicos y benzodiazepinas en el preoperatorio. **(10)**

La posibilidad de neurotoxicidad con anestésicos es un tema controversial, los anestésicos inhalados han demostrado la formación de placas de beta amiloide, los mecanismos mejor estudiados son los defectos en la proteína amiloide que se acumula en el espacio extracelular interfiriendo con la señalización entre las neuronas, esto como resultado en el desequilibrio de la producción y degradación de dicha proteína, conjuntamente se ha descrito la mutación en la apolipoproteína E. El β amiloide se forma a partir de la proteína precursora de amiloide cuyo gen se localiza en el cromosoma 21, en condiciones normales es degradada por diferentes enzimas, entre ellas α , β y γ secretasas, de las β secretasas, la más importante es la aspartil proteasa BACE1 o enzima I de corte de la proteína precursora de amiloide en el sitio β , la mutación de las enzimas descritas causan alteraciones en la degradación del péptido amiloide y la acumulación con formación progresiva de placas, las formas más tóxicas son los oligómeros y los monómeros, el más abundante es el A β 42 y enramado neurofibrilar en el cerebro, los cuales pueden contribuir a la posible patogénesis de la demencia. **(11)**

En la actualidad no se ha identificado una sola causa de Delirio. Los factores de riesgo de Delirio conocidos son: edad avanzada, deterioro cognitivo preexistente, medicamentos (principalmente anticolinérgicos), insomnio, hipoxia y anoxia, anomalidades metabólicas, historia de abuso de alcohol y drogas. Muchas teorías se han propuesto para tratar de explicar el desarrollo de Delirio, muchas de las cuales

son complementarias. La teoría de "deprivación de oxígeno", propone que la disminución del metabolismo oxidativo del Oxígeno por el cerebro, es debido a anomalías en el sistema de neurotransmisión. La teoría de la Neurotransmisión, propone que la función colinérgica reducida, excede la liberación de Dopamina, Norepinefrina; y ambos tanto el incremento como el decremento de la actividad serotoninérgica y del ácido gama aminobutírico, pueden estar implicados en los diferentes síntomas y presentaciones clínicas del Delirio. La teoría Neuronal de la Edad que está cercanamente relacionado con los cambios en la neurotransmisión observados en personas adultas, y de acuerdo con estas teorías las personas adultas mayores están en mayor riesgo de desarrollar Delirio. La teoría de la inflamación sugiere que un incremento en la secreción de citocinas como resultado de un elevado estrés, probablemente por que se afectan varios sistemas de neurotransmisores. La teoría del estrés fisiológico sugiere que el trauma, las lesiones severas, y la cirugía puede modificar la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica. Por último la teoría de la señalización celular, sugiere que los procesos intracelulares de transducción pueden estar alterados, (procesos de segundos mensajeros), afectando la síntesis y la liberación de neurotransmisores. Ninguna de estas teorías por sí solas explica el desarrollo de Delirio, sin embargo es probable que dos o más de estas teorías se encuentran implicadas en el desarrollo del Delirio. (12)

En 1994, se propuso un modelo predictivo de delirium para adultos mayores hospitalizados. Este modelo incluye cuatro características clínicas que, por sí solas, elevan el riesgo relativo para tener delirium y que al sumarlas este riesgo se multiplica aún más. El modelo incluye al déficit visual (visión corregida inferior a 20/70), deterioro cognoscitivo (Evaluación Mínima del Estado Mental menor de 24/30), enfermedad grave (APACHE II mayor de 16) y una relación de Nitrógeno Ureico en Sangre (BUN) creatinina elevada (BUN/creatinina mayor de 18). La presencia de cada componente se califica con 1 punto. El riesgo bajo es aquel con 0 puntos, riesgo intermedio 1 a 2 puntos y riesgo alto 3 a 4 puntos. De esta manera el riesgo relativo para presentar delirium en pacientes con riesgo alto es 9.5 veces mayor que el de los pacientes con riesgo bajo.

Marcantonio y colaboradores, en un estudio prospectivo realizado con pacientes a quienes se realizó cirugía electiva no cardíaca, buscó identificar a los predictores del desarrollo de delirium. Estos tenían las siguientes características: edad mayor o igual a 70 años, abuso de alcohol, deterioro cognitivo, deterioro funcional, alteraciones electrolíticas (elevación o disminución de los valores normales de sodio, potasio y glucosa séricas), cirugía torácica no cardíaca o cirugía de aneurisma aórtico. (13).

Otro estudio de Marcantonio y colaboradores examinó la asociación entre los factores intraoperatorios (incluyendo tipo de anestesia, complicaciones hemodinámicas y pérdida sanguínea) y el desarrollo de delirium postoperatorio en adultos mayores después de cirugía mayor electiva no cardíaca. No hubo alguna asociación con el tipo de anestesia utilizado ni con las complicaciones hemodinámicas, pero sí se presentó una relación estadísticamente significativa entre el desarrollo de delirium y una

pérdida sanguínea mayor, con mayor número de transfusiones en el postoperatorio y con un hematocrito menor de 30% en el postoperatorio (Razón de momios OR = 1.7, intervalo de confianza a 95% 1.1 a 2.7). (14).

Un estudio de Jones y colaboradores demostró la asociación significativa entre el nivel educativo (utilizado como marcador de la reserva cognitiva) y el riesgo acumulado de delirium en los mayores hospitalizados, encontrándose un mayor riesgo entre aquellos con menor nivel educativo. (15)

Algunos estudios en animales han demostrado que el uso de anestésicos inhalados puede incrementar el riesgo potencial de desarrollar disfunción cognitiva en el post operatorio. Stratmann y colaboradores demostró que la exposición a isoflurano puede no causar pérdida neural por muerte neuronal o deterioro neurocognitivo en ratas. Por otra parte, Xu y colaboradores, sugiere que la exposición a anestésicos inhalados puede tener efecto dual (desencadenante vs protector) en neurotoxicidad y demencia, dependiendo de la duración y la concentración. (15)

Pocos estudios hay en humanos en los que se evalúe la correlación entre exposición quirúrgica previa a Anestesia General y la incidencia de desarrollar delirio subsecuente. (15)

La disfunción cognitiva en el postoperatorio de pacientes arriba de 65 años bajo anestesia general en cirugía electiva puede desarrollarse a los 3 a 7 años posteriores. En pacientes mayores de 60 años la disfunción cognitiva como el delirio se asocia a peor pronóstico sobretodo en el primer año del postoperatorio. Las secuelas cognitivas en el postoperatorio relacionadas al uso de sevoflurano y desflurano requieren mayor investigación. Aunque algunos autores entre ellos Minhthy Meineke y colaboradores reportan incidencia similar de deterioro cognitivo en ambos anestésicos, existen otros autores que sugieren que Sevoflurano se asocia al desarrollo de un deterioro cognitivo leve. (16)

En un estudio de revisión de Theuerhkauf y colaboradores en el 2012, reportaron la presencia de Delirio postoperatorio en un 15% en la Unidad de Cuidados Postanestésicos, y cerca de un 70% en la Unidad de Cuidados Post anestésicos, lo cual se asoció a un incremento en la morbilidad, en la probabilidad de deterioro cognitivo persistente, incremento en dependencia física, y eleva la mortalidad. (17)

En el 2014, en un estudio de Rortgen y colaboradores de Aachen, Alemania, se planteó la asociación entre el uso de inhalados de corta acción como el desflurano y el sevoflurano y el desarrollo de disfunción cognitiva en el postoperatorio. Considerando a los pacientes mayores de 60 años los principales afectados, y lo que es alarmante es que pacientes con disfunción cognitiva postoperatoria tienen un aumento en el riesgo de muerte en el primer año después de su cirugía. Sevoflurano y Desflurano son anestésicos ampliamente usados en anestesia. La incidencia de disfunción cognitiva postoperatoria fue alta en ambos grupos. Sin embargo dentro de las debilidades del estudio mencionan la exclusión de pacientes con antecedentes de cardiopatía y patología endocrinológica además el haber realizado determinaciones repetitivas de disfunción cognitiva. Concluyeron que no hubo diferencia en Alerta, Atención dividida, exploración visual, memoria y

reacción cambio a las 6-8 horas y a las 66-72 hrs después de la cirugía con Sevoflurano y Desflurano. A pesar de algunas ventajas en el test de papel con el Desflurano, el uso de ambos inhalados en pacientes de la tercera edad parece ser similar respecto a la recuperación. Los tiempos para emerger de la

anestesia en pacientes de la tercera edad fue menor con el uso de Desflurano. (18)

Los posibles efectos neurotóxicos de los anestésicos especialmente el impacto de la asociación entre exposición a algunas drogas y el desarrollo de delirio debe investigarse a fondo.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Se trata de un estudio Observacional Descriptivo Prospectivo y Transversal. El Universo de estudio son pacientes mayores de 60 años que están programados para cirugía sometidos a Anestesia General en el Hospital General Dr. Manuel Gea González. La población de estudio son personas mayores de 60 años que fueron sometidos a Anestesia General Balanceada con Halogenado en el servicio de anestesiología. El tamaño de la muestra es por conveniencia durante un año. (aproximadamente 100 pacientes). Los criterios de inclusión son: edad mayor de 60 años, pacientes ASA I y II y pacientes

que fueron sometidos Anestesia General Balanceada con Halogenado. Los criterios de exclusión son: pacientes en tratamiento con psicofármacos, pacientes con retraso mental y/o deterioro cognitivo leve, y pacientes con enfermedad neurológica y psiquiátrica. Los criterios de eliminación son: pacientes cuyo egreso de cirugía sea a la Unidad de Cuidados Intensivos y pacientes que durante el transoperatorio y el postoperatorio presenten inestabilidad hemodinámica, desequilibrio hidroelectrolítico, sangrado y dolor en el postoperatorio.

RESULTADOS:

Estudio actualmente realizándose en el Hospital General Dr. Manuel Gea González.

CONCLUSIONES:

Aun no se presentan conclusiones de este estudio.

REFERENCIAS:

- 1.- Amador LF, Goodwin JS. *Postoperative Delirium in de Older Patien*. J Am Coll Surg, 2005; 200(5): 767-73.
- 2.- Inouye SK. *Delirium in Older Persons*. N. Engl J Med. 2006; 354 (11): 1157-65.
- 3.- Marcantonio ER, Rudolph JL, Culley D et al. *Serum biomarkers for Delirium*. J Gerontol Med Sci, 2006, 61A (12): 1281-6.
- 4.- Benoit H, Mulsant. *Serum anticholinergic activity in a community-based sample of older adults*. Arch Gen Psychiatry, 2003;60: 198-203.
- 5.- Luzius A. Steiner. *Postoperative delirium. Part1: pathophysiology and risk factors*. Eur J Anaesthesiol 2011; 28: 628-636.
- 6.- Ulf Guenther. *Predisposing and precipitating risk factor of delirium after cardiac surgery*. Annals of Surgery, 2013; 257: 1160-1667.
- 7.- Flacker JM, Lipsitz LA. *Neural mechanisms of delirium: current hypotheses and evolving concepts*. J Gerontol Biol Sci, 1999; 54A: B239-46.
- 8.- Silverstein JH, Timberger BA, Reich DL, Uysal S. *Central Nervous System Dysfunction afer Noncardiac*

Surgery and Anesthesia in the Elderly. Anesthesiol, 2007; 106(3) 622-8.

9.- Inouye SK, Ferruci L. *Elucidating the Pathophysiology of Delirium and the Interrelationship of Delirium and Dementia*. J Gerontol Med Sci, 2006; 61A(12) 1277-80.

10.- Cole MG. *Delirium risk factors in Elderly Hospitalized Patients*. J G. Internal Medicine , 1998; 13: 204-212.

11.- Chia-Weng Chen, et al. *Increased risk of dementia in people with previous exposure to general anesthesia: A nationwide population-based case-control study*. Alzheimer's & Dementia 10 (2014) 196-204.

12.- Maldonado, Jose R., *Pathoetiological Model of Delirium: a comprehensive understanding of the neurobiology of Delirium and an Evidence-based approach to prevention and Treatment*. Critical Care Clinics. Department of Psychiatry of Stanford, California. 2008; 789-856.

13.- Marcantonio ER, Goldman L, Mangione CM et al *A Clinical Prediction Rule for Delirium Alter Elective Noncardiac Surgery*. JAMA, 1994; 27(2): 134-9.

14.- Marcantonio ER, Goldman L, Orav J et al. *The Association of Intraoperative Factors with the Development of Postoperative Delirium*. Am J Med, 1998; 105: 380-4.

15.- Jones RN, Yang FM, Zhang Y et al. *Does Educational Attainment Contribute to Risk for Delirium? A potential role for Cognitive Reserve*. J Gerontol Med Sci, 2006; 1307-1311.

16.- Minhthy Meineke, et al. *Cognitive dysfunction following desflurane versus sevoflurane general*

anesthesia in elderly patients: a randomized controlled trial. Medical Gas Research. 2014; 4:6.

17.- Theuerkauf, et al. Postoperative Delirium in the PACU and Intensive Care Unit. Trends in anesthesia and Critical Care. Boon, Alemania. 2012; 148-155.

18.- Rortgen, et al. Comparison of early cognitive function and recovery after desflurane or sevoflurane anaesthesia in the elderly: a double-blinded randomized controlled trial. British Journal of Anaesthesia. Departamento de Anestesia Aachen, Alemania. 2010. 104; 167-174.