

Análisis prospectivo sobre incidencia acumulada de delirio en el posoperatorio de cirugía cardíaca

Dres. Silvana Dotti, Omar Montes De Oca, Daniel Bigalli, Favio Gutiérrez, Nicolás Russo, Marcos Pouso

Resumen

Fundamento: el delirio es un síndrome de diagnóstico clínico que afecta a un importante porcentaje de pacientes que cursan posoperatorio de cirugía cardíaca, pudiendo desencadenar consecuencias negativas. A pesar de su elevada incidencia se encuentra subdiagnosticado. En Uruguay no existen datos de injuria encefálica aguda a modo de delirio en el posoperatorio de cirugía cardíaca.

Métodos: se realizó un estudio prospectivo, descriptivo, con elementos analíticos en una cohorte de 93 pacientes consecutivos a quienes se les realizó cirugía cardíaca durante el período comprendido entre el 25 de julio de 2016 y el 27 de septiembre de 2016. Se realizó el análisis en dos etapas del posoperatorio. Etapa 1: despertar anestésico, con delirio versus sin delirio; y etapa 2: durante la internación desde el período posextubación hasta el alta sanatorial, con delirio versus sin delirio. Para la evaluación se utilizó la escala de sedación Ramsay y la escala CAM (Confusion Assessment Method). El trabajo estadístico se realizó mediante análisis univariado, prueba U Mann Whitney y prueba de t.

Resultados: la incidencia de delirio al despertar fue de 51,6% y estuvo relacionada con estadía más prolongada en unidad de cuidados intensivos (UCI) ($82,3 \pm 72,1$ vs $54,5 \pm 19,9$ horas ($p=0,02$)). La incidencia de delirio luego de la extubación hasta el alta sanatorial fue de 41,9%, siendo este grupo de pacientes más añosos, con edad de $69,3 \pm 10,1$ vs $60,9 \pm 10$ años ($p \leq 0,001$); tuvieron mayor tiempo de asistencia respiratoria mecánica $11,47 \pm 12,68$ vs $7,49 \pm 6,11$ horas ($p=0,019$), y una mayor estadía en UCI: $87,9 \pm 78,3$ vs $55,1 \pm 20,7$ horas ($p=0,003$). No se encontraron diferencias significativas en las demás variables analizadas.

Conclusiones: la incidencia acumulada de delirio fue de 51,6% al despertar y de 41,9% durante la internación desde el período posextubación. La presencia de delirio al despertar se asoció con mayor estadía en UCI. Luego de la extubación, la presencia de delirio se asoció a mayor edad, mayor tiempo de asistencia respiratoria mecánica y estadía más prolongada en UCI.

Palabras clave: DELIRIO
SEDACIÓN
CIRUGÍA CARDÍACA
PERÍODO POSOPERATORIO
INCIDENCIA

Prospective analysis of cumulative incidence of delirium in the postoperative period of cardiac surgery

Summary

Background: delirium is a clinical diagnosis syndrome that affects a significant percentage of patients who undergo postoperative cardiac surgery, which may lead to negative consequences. Despite its high incidence, it is underdiagnosed. In Uruguay, there is no data on acute encephalic injury as a delirium in the postoperative period of cardiac surgery.

Methods: a prospective, descriptive study with analytical elements was carried out. A cohort of 93 consecutive patients who underwent cardiac surgery during the period from July 25, 2016 to September 27, 2016 was included. The analysis was made in two stages. The first stage was during the anesthetic awakening, with two possible outcomes: with delirium

Centro de Investigación Cardiovascular del Uruguay (CICU), Centro Cardiovascular Casa de Galicia. Montevideo, Uruguay.

Sin conflictos de intereses.

Correspondencia: Silvana Sofía Dotti Gavirondo. Correo electrónico: silvanadotti4@gmail.com

Recibido Jul 8, 2017; aceptado Ago 9, 2017

vs. without delirium. The second stage was during the hospitalization from the post-extubation period to hospital discharge: with delirium vs. without delirium. For the evaluation, the Ramsay sedation scale and the Confusion Assessment Method (CAM) scale were used. Statistical analysis was performed using a univariate analysis, Mann Whitney U Test and t Test.

Results: the incidence of delirium on awakening was 51.6% and was related to longer intensive care unit (ICU) stay (82.3 ± 72.1 vs 54.5 ± 19.9 hours ($p = 0.02$)). The incidence of delirium during hospitalization from the post-extubation period to hospital discharge was 41.9%. This group of patients was more aged on average (with ages of 69.3 ± 10.1 vs 60.9 ± 10 years ($p \leq 0.001$)), had a longer time in mechanical ventilation (11.47 ± 12.68 vs 7.49 ± 6.11 hours ($p = 0.019$)) and a longer ICU stay: (87.9 ± 78.3 vs 55.1 ± 20.7 hours ($p = 0.003$)). No significant differences were found in the other variables analyzed.

Conclusions: The cumulative incidence of delirium was 51.6% on awaking and 41.9% during hospitalization from the post-extubation period to hospital discharge. The presence of delirium on awakening was associated with longer ICU stay. In the second stage, the presence of delirium was associated with older age, longer time of mechanical ventilation and longer stay in ICU.

Key words: DELIRIUM
SEDATION
CARDIAC SURGERY
POSTOPERATIVE PERIOD
INCIDENCE

Introducción

Las complicaciones neurológicas son causa de una importante morbimortalidad en el posoperatorio inmediato de cirugía cardíaca⁽¹⁾.

El delirio o síndrome confusional agudo es un síndrome de diagnóstico clínico que afecta a un importante porcentaje de pacientes hospitalizados. Es una complicación frecuente en pacientes que cursan posoperatorio de cirugía cardíaca con una incidencia estimada de 30%-55% según la literatura internacional^(2,4,5). A pesar de su elevada incidencia se encuentra subdiagnosticado, principalmente a expensas del delirio hipoactivo⁽²⁻⁵⁾. El delirio puede desencadenar consecuencias negativas en los pacientes tales como deterioro funcional, dependencia, prolongación de estadía en UCI u hospitalaria y riesgo de iatrogenia por fármacos, entre otras. Su abordaje inadecuado puede condicionar un peor pronóstico tanto inmediato como a largo plazo para el paciente en cuanto a su estado de salud y calidad de vida, así como incrementar los costos sanitarios⁽⁶⁻⁸⁾.

El delirium o delirio se define, según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV), como una alteración del nivel de conciencia con disminución de la capacidad de centrar, mantener o dirigir la atención, cambios en las funciones cognitivas previas del paciente, con déficit de memoria, desorientación o alteración del lenguaje, junto a alteración en la percepción del pensamiento, con delirios o alucinaciones. Esta alteración debe presentarse en un breve período, habitualmente horas o días, y tiende a fluctuar durante el día. Se debe demostrar a través de la historia clínica y la exploración física, utilizando las pruebas complemen-

Principales aportes:

- El delirio, tanto en el despertar anestésico como durante la internación, es frecuente en el posoperatorio de cirugía cardíaca.
- La presencia de delirio se asoció con una estadía más prolongada en la unidad de cuidados intensivos.
- El delirio es más frecuente en pacientes mayores de 70 años y que presentaron mayor tiempo de asistencia respiratoria mecánica.

tarias pertinentes, la existencia de una o más causas orgánicas⁽⁹⁾. Se clasifica en: delirio hipoactivo dado por síntomas como somnolencia, decaimiento, bradipsiquia, y delirio hiperactivo o agresivo dado por paciente hiperalerta, con alucinaciones, delirios y agitación psicomotriz^(10,11).

En Uruguay no existen datos sobre injuria encefálica aguda a modo de delirio en el posoperatorio de cirugía cardíaca ni de sus consecuencias durante la internación. El objetivo de este trabajo es conocer la incidencia acumulada de delirio en pacientes sometidos a cirugía cardíaca en nuestro medio.

Material y método

Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo, con elementos analíticos en donde se incluyeron pacientes a quienes se les practicó cirugía cardíaca electiva y de urgencia de manera consecutiva durante el período comprendido entre el 25 de julio de 2016 y el 27 de setiembre de 2016. Los criterios de exclusión

fueron pacientes con cirugías de emergencia, cirugías con paro circulatorio y pacientes con bajo gasto preoperatorio que requerían soporte con balón de contrapulso o fármacos vasopresores. Durante este período se realizaron 102 cirugías cardíacas, de las cuales se excluyeron nueve para el análisis; seis pacientes fueron derivados a cirugías de emergencia o presentaban bajo gasto preoperatorio, un paciente presentó accidente cerebrovascular (ACV) en el posoperatorio inmediato y en dos pacientes no fue posible la recolección de los datos.

Protocolo anestésico perioperatorio

El protocolo de anestesia durante la cirugía comprende la utilización de midazolam, fentanyl, etomidato, atracurio y propofol en dosis ajustadas por kilo de peso. Al final de cirugía se realiza morfina 0,1 µg/kg y en 39 pacientes se usó dexmedetomidina 1 µg/kg/h.

Evaluación de delirio

Para la evaluación se elaboró una planilla y se realizó un estudio piloto durante dos semanas para valorar la comprensión de la misma. Posteriormente se inició la recolección de los datos.

Se utilizó la escala de sedación Ramsay y la escala de confusión CAM⁽¹¹⁾. La escala de sedación Ramsay se utilizó para pacientes con asistencia respiratoria mecánica (ARM), la cual a través de seis niveles evalúa el grado de sedación del paciente (1: ansioso, agitado, intranquilo; 2: colaborador, tranquilo, orientado; 3: dormido pero responde a órdenes verbales; 4: dormido pero responde a estímulo auditivo leve; 5: dormido pero responde a estímulo táctil; 6: no hay respuesta). Si el punto 1 está presente, el enfermo tiene delirio. Una vez que el paciente fue extubado se utilizó la escala de confusión CAM, la cual consta de cuatro niveles (1: cambio agudo del estado mental, fluctuante, que alterna con períodos normales; 2: dificultades para fijar la atención, se distrae fácilmente, reitera preguntas; 3: pensamiento desorganizado o incoherente; 4: alteración del nivel de conciencia tanto hiperalerta como inhibido). Si los puntos 1 y 2 están presentes, más cualquiera de los criterios 3 o 4, el paciente tiene delirio. La evaluación de los pacientes se realizó al ingreso a UCI, al despertar anestésico, al momento de la extubación y posteriormente en cada turno de enfermería durante su estadía en UCI y durante su evolución en sala. No se realizó seguimiento luego del alta sanatorial.

El análisis se realizó en dos etapas: 1) despertar anestésico, con delirio versus sin delirio; 2) durante la internación desde el período posextubación hasta el alta sanatorial, con delirio versus sin delirio. Se

evaluó la incidencia de delirio en ambos estadios del posoperatorio de manera independiente.

Se analizaron las siguientes variables: edad, sexo, antecedentes de hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), clearance de creatinina menor a 60 ml/min/1,73 m², ACV previo, hipotiroidismo, consumo de alcohol, patología psiquiátrica, consumo de psicofármacos, fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) preoperatoria, tipo de cirugía, cirugía con o sin circulación extracorpórea (CEC), dexmedetomidina al ingreso a UCI en el posoperatorio inmediato, tiempo de ARM, estadía en UCI, y estadía hospitalaria.

Análisis estadístico

Se consideró la incidencia acumulada de delirio en el posoperatorio de cirugía cardíaca. Mediante un análisis univariado se estudió cada una de las variables. Prueba U Mann Whitney para contraste de variables continuas de distribución no normal y prueba de t para distribución normal. Se consideró significativo un valor de $p \leq 0,05$.

Resultados

Se incluyeron 93 pacientes.

Etapas 1 (tabla 1): la incidencia de delirio al despertar fue de 51,6%, que corresponde a 48 de 93 pacientes (figura 1).

Estadía UCI con delirio $82,3 \pm 72,1$ horas vs $54,5 \pm 19,9$ horas sin delirio ($p=0,02$) (figura 2). En el análisis univariado la presencia de delirio al despertar se asoció significativamente al tiempo de internación en UCI mayor a 48 horas (OR 4,9 RR 2,1 IC 95% 1,3-3,2 $p \leq 0,001$) (tabla 2).

Etapas 2 (tabla 3): la incidencia de delirio durante la internación desde el período posextubación hasta el alta sanatorial fue de 41,9%, que corresponde a 39 pacientes de 93 (figura 3). De estos, 38 pacientes presentaron las primeras manifestaciones de delirio durante su estadía en UCI y un paciente presentó delirio por primera vez durante su estadía en sala. Diez de los 39 pacientes (26%) se manifestaron únicamente como delirio hipoactivo, 19 pacientes como delirio hiperactivo y 10 pacientes como delirio mixto. Los pacientes que presentaron delirio fueron de mayor edad, $69,3 \pm 10,1$ vs $60,9 \pm 10$ años ($p \leq 0,001$), tuvieron mayor tiempo de ARM: $11,47 \pm 12,68$ vs $7,49 \pm 6,11$ horas ($p=0,019$) y presentaron mayor estadía en UCI: $87,9 \pm 78,3$ vs $55,1 \pm 20,7$ horas ($p=0,003$) (figura 4). En el análisis univariado la edad mayor o igual a 70 años (RR 2,1 IC 95% 1,3-3,2 $p=0,003$), la estadía en UCI mayor o igual a 48 horas (RR 1,9 IC 95% 1,1-3,2 $p=0,021$) y mayor tiempo de ARM (RR 1,93 IC 95% 1,19-3,12

Tabla 1. Etapa 1. Factores asociados a delirio en el despertar anestésico.

Factor	Delirio al despertar anestésico (pacientes-porcentaje %)		
	Sí (48 pacientes)	No (45 pacientes)	Valor de p
Edad (años)	66,3±9,7	62,4±11,6	0,086
HTA	34 (70,8)	33 (73,3)	0,82
Cl Cr <60 ml/min/1,73 m ²	10 (20,8)	7 (15,6)	0,59
ACV previo	4 (8,3)	5 (11,1)	0,73
Hipotiroidismo	8 (16,7)	3 (6,6)	0,20
Consumo alcohol	7 (14,6)	9 (20,0)	1
Consumo de psicofármacos	10 (20,8)	14 (31,1)	0,34
Diabetes mellitus	31 (64,6)	29 (64,4)	1
Sexo masculino	35 (72,9)	31 (68,9)	0,82
FEVI preoperatoria	56,5±12,3	54,7±12,0	0,39
CRM aislada	31 (64,6)	32 (71,1)	0,52
Cirugía valvular	8 (16,7)	8 (17,8)	1
Dexmedetomidina	16 (33,3)	23 (51,1)	0,09
Tiempo CEC (minutos)	93,8±37,5	85,4±31,0	0,34
Tiempo ARM (horas)	10,16 ± 11,47	8,09 ± 7,03	0,283
Estadía en UCI (horas)	82,3 ± 72,1	54,5 ± 19,9	0,002
Estadía hospitalaria (horas)	191,0 ± 104,7	161,1 ± 65,9	0,183

Cl Cr: clearance de creatinina; ACV: accidente cerebrovascular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; CRM: cirugía de revascularización miocárdica; CEC: circulación extracorpórea; ARM: asistencia respiratoria mecánica; UCI: unidad de cuidados intensivos.

p=0,047) se asociaron a la presencia de delirio (tabla 4).

Globalmente consideradas ambas etapas, un total de 63 pacientes (68%) presentaron delirio en algún momento del posoperatorio de cirugía cardíaca. De estos, 24 pacientes presentaron dicha complicación en ambas etapas, no encontrándose asociación entre ellas (p=0,059).

En ninguno de los dos grupos se encontraron diferencias significativas en las demás variables analizadas.

Discusión

Este estudio demuestra que la presencia de delirio es una complicación frecuente en el posoperatorio de cirugía cardíaca, asociándose a mayor tiempo de estadía en UCI. También se observó que los pacientes que presentaron delirio luego de la extubación eran más añosos y presentaron mayor tiempo de ARM. Una cuarta parte de los pacientes se manifes-



Figura 1. Incidencia de delirio al despertar anestésico.

taron únicamente con delirio hipoactivo, el cual es más difícil de reconocer, subestimando este tipo de complicación. A su vez, casi la totalidad de los pacientes manifestaron esta complicación por primera vez durante su estadía en UCI. Estos resultados concuerdan con los de la literatura internacio-



Figura 2. Tiempos de ARM y estadía en UCI, con y sin delirio al despertar anestésico.

Tabla 2. Etapa 1. Estadía en UCI ≥ 48 horas en pacientes que presentaron delirio al despertar anestésico.

Variable	Sí	No	p (exacto de Fischer)	RR (IC 95%)
UCI ≥ 48 horas	73,0%	35,5%	$\leq 0,001$	2,1 (1,3-3,2)

UCI: unidad de cuidados intensivos

nal^(2-5,12,13). La incidencia de delirio en la etapa 1 no se asoció con la incidencia de delirio en la etapa 2.

La etiología del delirio es multifactorial. Implica una interrelación entre la vulnerabilidad del paciente y factores predisponentes: edad avanzada, consumo de alcohol o psicofármacos, entre otros, y la exposición a factores precipitantes: hospitalización, enfermedad aguda, inmovilidad, sondas y vías venosas, dolor, hipoxia, alteraciones metabólicas^(7,13,14). En cuanto a la fisiopatología es conocido que el flujo sanguíneo cerebral disminuye durante el envejecimiento produciendo cambios complejos en neurotransmisores: acetilcolina, serotonina, GABA, dopamina y noradrenalina. Estos neurotransmisores intervienen en la regulación del ciclo sueño-vigilia, en la atención, el aprendizaje, la memoria y en la percepción y control de movimientos⁽¹⁵⁾. Yokota y colaboradores⁽¹⁶⁾ demostraron que durante el delirio existe una reducción del flujo sanguíneo cerebral regional, que se normaliza tras su resolución, lo que sugiere que la hipoperfusión cerebral es un posible mecanismo productor de delirio. La disminución de la función colinérgica, el aumento de la actividad dopaminérgica y gabaérgica, y tanto el aumento como la disminución de la serotonina son las alteraciones neuroquímicas más frecuentes e importantes involucradas en la patogenia del delirio⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Los trabajos de Brown y colaboradores, Shaw y colaboradores y Rudolph y colaboradores^(2,4,5) demostraron una incidencia de delirio hasta en 56% de los pa-



Figura 3. Incidencia de delirio durante la internación, postextubación

cientes. Además, Brown⁽²⁾ concluyó que la presencia de delirio prolonga la estadía en UCI y hospitalaria, aumentando de manera significativa los costos. La mayoría de los pacientes que presentaron delirio lo hicieron en las primeras 48 horas del posoperatorio. Bucerius y colaboradores, Roach y colaboradores, Rolfson y colaboradores y Rudolph y colaboradores^(5,12-20,21) analizaron posibles predictores de delirio encontrando como variables independientes: la edad mayor de 70 años, antecedente de ACV, enfermedad vascular periférica, depresión, puntuación baja en el score MINI mental, fibrilación auricular, FEVI menor a 30%, tiempo de cirugía mayor a tres horas, transfusiones y consumo excesivo de alcohol.

En nuestra cohorte la incidencia global de delirio es comparable a la informada por varios estudios publicados sobre el tema^(2,4,13). En cuanto al análisis

Tabla 3. Etapa 2. Factores asociados a delirio durante la internación desde el periodo posextubación.

Factor	Delirio luego de la extubación (pacientes-porcentaje %)		
	Sí (39 pacientes)	No (54 pacientes)	Valor de p
Edad (años)	69,3 ± 10,1	60,9 ± 10	≤ 0,001
HTA	26 (66,7)	38 (70,4)	0,82
Cl Cr <60 ml/min/1,73 m ²	10 (25,6)	7 (13,0)	0,17
ACV previo	5 (12,8)	4 (7,4)	0,48
Hipotiroidismo	5 (12,8)	6 (11,1)	1
Consumo alcohol	7 (17,9)	9 (16,7)	1
Consumo de psicofármacos	9 (23,1)	15 (27,8)	0,64
Diabetes mellitus	15 (38,5)	18 (33,3)	0,66
Sexo masculino	26 (66,7)	40 (74,1)	0,49
FEVI preoperatoria	54,8 ± 11,4	56,3 ± 12,7	0,338
CRM aislada	22 (56,4)	41 (75,9)	0,071
Cirugía valvular	8 (20,5)	8 (14,8)	0,58
Dexmedetomidina	17 (43,6)	22 (40,7)	0,83
Tiempo CEC (minutos)	92,6 ± 35,8	87,4 ± 33,7	0,56
Tiempo ARM (horas)	11,47 ± 12,68	7,49 ± 6,11	0,019
Estadía en UCI (horas)	87,9 ± 78,3	55,1 ± 20,7	0,003
Estadía hospitalaria (horas)	190,8 ± 99,3	166,2 ± 79,9	0,240

Cl Cr: clearance de creatinina; ACV: accidente cerebrovascular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; CRM: cirugía de revascularización miocárdica; CEC: circulación extracorpórea; ARM: asistencia respiratoria mecánica; UCI: unidad de cuidados intensivos.

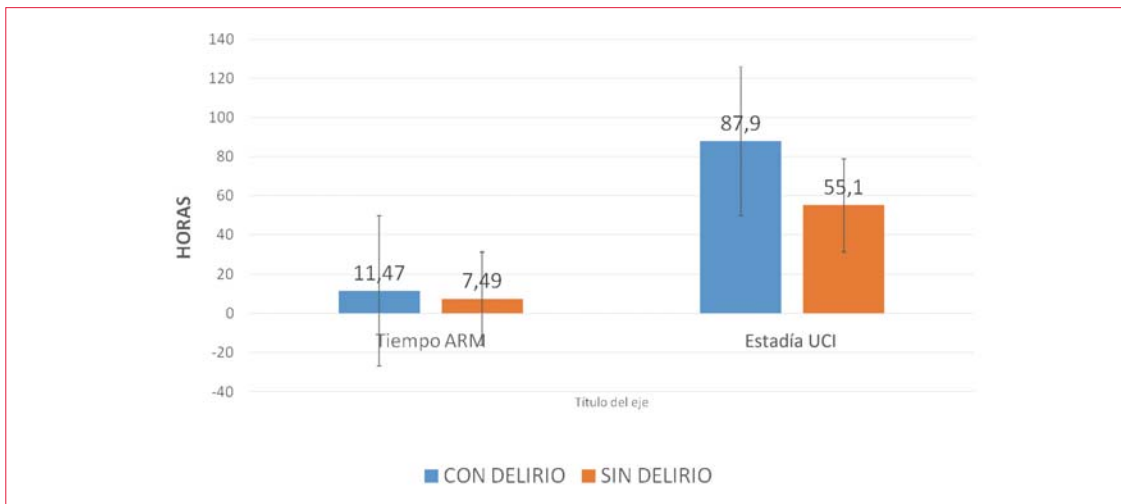


Figura 4. Tiempos de ARM y estadía en UCI con y sin delirio durante la internación posextubación.

de los factores predictores, nuestro “n” es limitado, incluyendo así un escaso número de pacientes con antecedente de consumo de alcohol o psicofármacos y de ACV, lo que resulta una limitante para el análisis. Los estudios referenciados, al igual que el nues-

tro, demuestran que en los pacientes más añosos es más frecuente la presencia de esta complicación. Encontramos, además, otro factor asociado: el mayor tiempo de ARM, dato que no fue analizado en los estudios anteriormente mencionados. A diferencia

Tabla 4. Etapa 2. Factores asociados a delirio durante la internación posextubación.

Variable	Sí	No	p (exacto de Fischer)	OR (IC 95%)	RR (IC 95%)
Edad ≥70 años	51,2%	20,3%	0,003		2,1 (1,3-3,3)
ARM ≥15 horas	15,4%	3,7%	0,063 (x ² 0,047)		1,93 (1,19-3,12)
UCI ≥15 horas	69,2%	29,6%	0,021	2,9 (1,2-6,7)	1,9 (1,1-3,2)

ARM: asistencia respiratoria mecánica; UCI: unidad de cuidados intensivos.

de varios trabajos internacionales⁽²¹⁻²³⁾, no fue posible demostrar el beneficio del uso de dexmedetomidina como factor protector.

Hay varias razones por las que la presencia de delirio podría prolongar la estadía en UCI. Entre ellas, puede ser la implementación de medidas para restricción física o el uso de fármacos para sedación, además de que los pacientes no pueden participar en su cuidado y en su recuperación. Los pacientes se tornan vulnerables a infecciones por prolongación de uso de catéteres intravenosos y urinarios^(2,5,10,11). Manhory y colaboradores han demostrado medidas preventivas para la aparición de delirio tales como la movilización precoz, mantener ciclo sueño-vigilia, evitar el dolor y la deshidratación, entre otras⁽²⁴⁾. De acuerdo con nuestros resultados, otra manera de prevenir la presencia de delirio sería, de ser posible, acortar el tiempo de ARM.

Limitaciones

Estudio unicéntrico y que incluye una cohorte pequeña de pacientes. No se realizó valoración cognitiva previa ni seguimiento de los pacientes luego del alta hospitalaria.

Conclusiones

La incidencia acumulada de delirio fue de 51,6% al despertar y de 41,9% durante la internación desde el período posextubación hasta el alta sanatorial. Estos datos son concordantes con los de la literatura internacional. La presencia de delirio al despertar se asoció con mayor estadía en UCI. La presencia de delirio luego de la extubación se asoció a mayor edad, mayor tiempo de ARM y estadía más prolongada en UCI.

Bibliografía

1. **Pérez-Vela J, Ramos-González A, López-Almodóvar L, Renes-Carreño E, Escrivá-Bárcena A, Rubio-Regidor M, et al.** Neurologic Complications in the Immediate Postoperative Period After Cardiac

Surgery. Role of Brain Magnetic Resonance Imaging. Rev Esp Cardiol 2005; 58:1014-21.

2. **Brown C, Laflam A, Max L, Lymar D, Neufeld D, Tian J, et al.** The Impact of Delirium After Cardiac Surgical. Ann Thorac Surg 2016; 101: 1663-9.
3. **Bendszu M, Reents W, Franke D, Mullges W, Babin-Ebell J, Koltzenburg M, et al.** Brain Damage After Coronary Artery Bypass Grafting. Arch Neurol 2002; 59:1090-95.
4. **Shaw PJ, Bates D, Carlidge NE, Heavyside D, Julian DG, Shaw DA.** Early neurological complications of coronary artery bypass surgery. BMJ 1985; 291:1384-7.
5. **Rudolph JL, Jones RN, Levkoff SE, Rockett C, Inouye SH, Sellke FW, et al.** Derivation and Validation of a Preoperative Prediction Rule for Delirium After Cardiac Surgery. Circulation 2009; 119: 229-36.
6. **Martinez Velilla N, Petidier-Torregrosa R, Casas-Herrero R.** Delirium en el paciente anciano: actualización en prevención, diagnóstico y tratamiento. Medicina Clínica (Barc) 2009; 138:78-84.
7. **Alonso Ganuza Z, González-Torres MA, Gaviña M.** El Delirium. Una revisión orientada a la práctica clínica. Rev. Asoc Esp Neuropsiq 2012; 32:247-19.
8. **Brown C.** Delirium in the cardiac surgical ICU. Curr Opin Anesthesiol 2014;27:117-22.
9. **Alonso JC, Pageo Giménez M.** Tratamiento no farmacológico del delirium. Rev Esp Geriatr Gerontol 2008; 43:25-32.
10. **Reade M, Finfer F.** Sedation and Delirium in the Intensive Care Unit. N Engl J Med 2014; 370: 444-54.
11. **Celis-Rodríguez E, Birchenall C, Castorena Arellano G, Hernández A, Ceraso D, Díaz Cortés JC, et al.** Guía de práctica clínica basada en la evidencia para el manejo de la sedoanalgesia en el paciente adulto críticamente enfermo. Med Intensiva 2013; 37(8):519-74.
12. **Rolfson DB, McElhaney JE, Rockwood K, et al.** Incidence and risk factors for delirium and other adverse outcomes in older adults after coronary artery bypass graft surgery. Can J Cardiol 1999; 15:771-6.

13. **Inouye S, Westendorp R, Saczynski JS.** Delirium in elderly people. *Lancet* 2014; 383: 911-22.
14. **Inouye SK.** Delirium in older persons. *N Engl J Med* 2006; 354: 1157-65.
15. **Veiga-Fernandez F, Cruz Jentoft A.** Etiología y fisiopatología del delirium. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2008;43:4-12.
16. **Yokota H, Ogawa S, Kurokawa A, Yamamoto Y.** Regional cerebral blood flow in delirium patients. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2003;57:337-9.
17. **Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK.** Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008;63:764-72.
18. **Seamans JK, Floresco SB, Phillips AG.** D1 receptor modulation of hippocampal-prefrontal cortical circuits integrating spatial memory with executive functions in the rat. *J Neurosci.* 1998;18:1613-21.
19. **Hughes CG, Patel MB, Pandharipande PP.** Pathophysiology of acute brain dysfunction: what's the cause of all this confusion? *Curr Opin Crit Care.* 2012 Oct;18:518-26.
20. **Bucerius J, Gummert J, Borger M, Walther T, Doll N, Wolkmar F, et al.** Predictors of delirium after cardiac surgery delirium: effect of beating-heart (off-pump) surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127:57-64.
21. **Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, Newman M, Nussmeier N, Wolman R, et al.** Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335:1857-63.
22. **Fuhai Ji, Zhongmin Li, Hung Nguyen, Nilas Young, Pengcai Shi, Neal Fleming, et al.** Perioperative Dexmedetomidine Improves Outcomes of Cardiac Surgery. *Circulation* 2013; 127:1576-84.
23. **Mardani D, Bigdelian H.** Prophylaxis of dexmedetomidine protects patients from further post-operative delirium after cardiac surgery: A randomized trial. *J Res Med Sci* 2013; 18:137-43.
24. **O'Mahony R, Murthy L, Akunne A, Young J.** Synopsis of the National Institute for Health and Clinical Excellence guideline for prevention of delirium. *Ann Intern Med* 2011; 154:746-51.