



Universidad de Málaga
Facultad de Medicina

TESIS DOCTORAL

DETERIORO COGNITIVO POSTQUIRÚRGICO A LARGO PLAZO EN LA ENFERMEDAD CORONARIA. FACTORES DE RIESGO

Autora: María Mercedes Florido Santiago

Directores: Dr. José Pablo Lara Muñoz
Dr. Luis Miguel Pérez Belmonte

Programa de Doctorado: Biomedicina, investigación
traslacional y nuevas tecnologías en salud

Málaga, diciembre 2020



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: María Mercedes Florido Santiago

 <https://orcid.org/0000-0002-0981-548X>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización
pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR

D./Dña MARÍA MERCEDES FLORIDO SANTIAGO

Estudiante del programa de doctorado BIOMEDICINA INVESTIGACION TRASLACIONAL Y NUEVAS TECNOLOGÍAS EN SALUD de la Universidad de Málaga, autor/a de la tesis, presentada para la obtención del título de doctor por la Universidad de Málaga, titulada: DETERIORO COGNITIVO POSTQUIRÚRGICO A LARGO PLAZO EN LA ENFERMEDAD CORONARIA. FACTORES DE RIESGO.

Realizada bajo la tutorización de D. JOSÉ PABLO LARA MUÑOZ y dirección de D. JOSÉ PABLO LARA MUÑOZ Y D. LUIS MIGUEL PÉREZ BELMONTE (si tuviera varios directores deberá hacer constar el nombre de todos)

DECLARO QUE:

La tesis presentada es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, conforme al ordenamiento jurídico vigente (Real Decreto Legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo.

Igualmente asumo, ante a la Universidad de Málaga y ante cualquier otra instancia, la responsabilidad que pudiera derivarse en caso de plagio de contenidos en la tesis presentada, conforme al ordenamiento jurídico vigente.

En Málaga, a 9 de DICIEMBRE de 2020

Fdo.: MARÍA MERCEDES FLORIDO SANTIAGO



EFQM AENOR





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

D. J. Pablo Lara Muñoz, Catedrático de Fisiología y Director de la Unidad de Salud Cerebral del Centro de Investigaciones Médico-Sanitarias de la Universidad de Málaga.

D. Luis M. Pérez Belmonte, Doctor en Medicina y Facultativo Especialista de Área en el Hospital Regional Universitario de Málaga.

CERTIFICAN:

Que Dña. María Mercedes Florido Santiago, ha realizado personalmente y bajo nuestra dirección el trabajo de Tesis Doctoral **“DETERIORO COGNITIVO POSTQUIRÚRGICO A LARGO PLAZO EN LA ENFERMEDAD CORONARIA. FACTORES DE RIESGO”**, que ha concluido con todo aprovechamiento, habiendo los que los suscriben revisado y avalado esta Tesis y estando conforme con su presentación para ser juzgada.

Fdo:

**José Lara
Muñoz**

Firmado
digitalmente por
José Lara Muñoz
Fecha: 2021.01.12
14:08:36 +01'00'

D. José Pablo Lara Muñoz

**Luis M.
Pérez-
Belmonte**

Firmado digitalmente
por Luis M. Pérez-
Belmonte
Nombre de
reconocimiento (DN):
cn=Luis M. Pérez-
Belmonte, o, ou,
email=luismiguelpb@ho
tmil.com, c=ES
Fecha: 2021.01.08
15:56:32 +01'00'

D. Luis M. Pérez Belmonte

Málaga, Diciembre de 2020

AGRADECIMIENTOS

Finalizar y defender mi Tesis Doctoral ha sido un logro para mi carrera profesional y para mi vida personal, ha supuesto un desafío que he intentado enfrentar lo mejor posible. Me quedo con la capacidad de resiliencia y esfuerzo que he puesto en cada paso de este proyecto.

Estoy segura de que no lo podría haber conseguido sin la ayuda y apoyo continuo de muchas personas que han estado a mi alrededor en este largo camino. Por ello, quiero dedicarles unas palabras de agradecimiento a:

En primer lugar, quiero agradecer a mis directores. A D. José Pablo Lara Muñoz por ser para mí una fuente de inspiración y admiración, por brindarme su apoyo, supervisión y comprensión de forma continua, de él he recibido consejos, orientación, palabras de ánimo y respaldo, he aprendido mucho de sus grandes conocimientos científicos y de su gran profesionalidad, por lo que solo me surgen sentimientos de un profundo agradecimiento por haber tenido la suerte de contar con él como mi director. A D. Luis M. Pérez-Belmonte, mi segundo director, le agradezco el tiempo y la dedicación a este proyecto, sin descanso y dentro de su vida ajetreada, siempre he recibido de él apoyo, consejo y asesoramiento, abriéndome las puertas en diferentes servicios para brindarme la oportunidad de aprender y ampliar mis conocimientos. Me siento tremendamente afortunada de formar parte de este equipo, en el que dos grandes profesionales y personas me han enseñado y ayudado a que la investigación forme parte de mi vida profesional. Estoy segura que seguiremos realizando proyectos juntos en el futuro. Muchas gracias.

Al Profesor D. Miguel Ángel Barbancho Fernández y al Dr. Julio Osuna, por forma parte de este equipo de trabajo e investigación.

Al Dr. Antonio Muñoz y Equipo del Servicio de Consultas Externas de Medicina Interna por facilitarme el trabajo de las evaluaciones, por su disponibilidad y amabilidad hacia mí. Así como a todos los pacientes y familiares que ha participado en este proyecto, son el eje central de este trabajo.

A nivel familiar, quiero agradecer a mis padres, Mercedes y Antonio, y a mis hermanos, Curro y Salvi, y a mi abuela, Meme, por estar siempre conmigo en todos mis proyectos, de ellos siempre recibo cariño, apoyo y ánimo, son mi pilar fundamental.

A mi marido, Pablo, le quiero agradecer profundamente su continuo respaldo en todos los momentos de bajo ánimo y agobio, siempre me ha transmitido palabras de confianza y aliento, dándome ánimos y apoyo cuando más lo necesitaba, ha resuelto muchas de mis dudas e inseguridades, ha comprendido el tiempo que he dedicado a este proyecto, quitándonos tiempo de estar juntos. Es mi gran compañero de vida. MUCHAS GRACIAS.

A todas mis amigas, por estar siempre presentes, por mostrar su interés y transmitirme ánimo en todo este proceso. En especial quiero mencionar a Cristina, Saray y Chopy, por estar conmigo desde la infancia y nunca soltarme de la mano, a Carmen, por apoyarme y por estar viviendo el mismo proceso a kilómetros de distancia, siempre sin notar que esa distancia exista entre nosotras, a Elena, Silvia e Isa, por ofrecerme su comprensión y sacarme una risa en cualquier momento, y a María, por su ayuda técnica y apoyo continuo. GRACIAS

Por último, me gustaría dedicar este proyecto a mi abuelo, Pepe Santiago, que, aunque nos dejó hace poco tiempo, siempre lo siento conmigo y sé lo orgulloso que estaría de este logro profesional.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	15
1. DETERIORO COGNITIVO POSTQUIRÚRGICO, DETERIORO COGNITIVO LEVE Y DEMENCIA	17
2. DETERIORO COGNITIVO POSTQUIRÚRGICO TRAS CIRUGÍA CARDÍACA	21
2.1. Breve aproximación a la cirugía coronaria	23
2.2. Deterioro Cognitivo Postquirúrgico a Largo Plazo	24
3. EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA	29
3.1. Pruebas de cribado cognitivo	29
3.2. Pruebas específicas de evaluación neuropsicológica	31
3.3. Evaluación neuropsicológica del deterioro cognitivo tras cirugía cardiaca	32
II. OBJETIVOS	35
III. MATERIAL Y MÉTODOS	39
1. MUESTRA DEL ESTUDIO	40
2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	41
3. EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA	43
3.1. Ajustes de los test cognitivos	47
3.2. Evaluación psicológica-conductual	47
3.3. Evaluación de la capacidad funcional para las actividades de la vida diaria	48
3.4. Valoración del riesgo de demencia vascular	49
4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	51
4.1. Variables recogidas para cada paciente	51
4.2. Procedimientos del análisis estadístico	52
IV. RESULTADOS	55
1. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS, CLÍNICOS Y QUIRÚRGICOS DE LA MUESTRA	56
2. UTILIDAD DE LAS PRUEBAS DE SCREENING/CRIBADO FRENTE A LOS TEST ESPECÍFICOS	60
3. ESTUDIO COMPARATIVO DEL DETERIORO COGNITIVO EN PACIENTES TRATADOS CON O SIN CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA: FACTORES DE RIESGO IMPLICADOS E INFLUENCIA DE LA EDAD	63

3.1. Influencia de la edad en el DCP a largo plazo	66
4. TRASTORNO COGNITIVO MENOR Y MAYOR EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA CARDIACA A MUY LARGO PLAZO (CRITERIOS DSM-5)	70
V. DISCUSIÓN	77
1. EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA DEL DCP	79
2. DETERIORO COGNITIVO POSTQUIRÚRGICO	83
2.1. Perfil neuropsicológico/cognitivo del DCP a largo plazo	83
2.2. Deterioro Cognitivo Postquirúrgico a largo y muy largo plazo	85
2.3. Comparación del DCP entre el grupo con y sin CEC	88
2.4. Progresión de los Trastornos Neurocognitivos preoperatorios tras cirugía cardiaca	90
3. FACTORES DE RIESGO PREDICTORES DEL DCP A LARGO PLAZO	94
3.1. La influencia de la edad como factor de riesgo del DCP	96
Debilidades y fortalezas de este estudio. Consideraciones futuras	98
VI. CONCLUSIONES	101
VII. REFERENCIAS	105



INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en la Unión Europea, representan el 45% de los fallecimientos (Townsend et al., 2015). Uno de los procedimientos más usualmente realizados como tratamiento de las mismas es la cirugía cardíaca, específicamente en las enfermedades de la arteria coronaria y de la válvula aórtica (Lamy et al., 2013).

Este tipo de pacientes plantean una serie de riesgos quirúrgicos en los que es importante tener en cuenta las complicaciones neurológicas derivadas de la cirugía cardíaca, como el accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico, convulsiones, delirio, entre otros, destacando la existencia de alta incidencia de la presencia de deterioro cognitivo postoperatorio (DCP) (Sheth et al., 2017).

Ante esta circunstancia, es adecuado estudiar más en profundidad estas posibles complicaciones, máxime si tenemos presente que existe un cambio considerable en el perfil de los pacientes que se intervienen actualmente en cirugía cardiovascular, con mayor edad y mayor número de comorbilidades (Munguira et al., 2014) y que las secuelas o consecuencias postquirúrgicas de tipo cognitivo son habituales.

1. DETERIORO COGNITIVO POSTQUIRÚRGICO, DETERIORO COGNITIVO LEVE Y DEMENCIA

El Deterioro Cognitivo Postquirúrgico (DCP) se define como “el declive en el rendimiento en test neuropsicológicos, que valoran diferentes funciones cognitivas, respecto a niveles preoperatorios” (Rudolph et al., 2010). Otros autores lo definen como “una disminución en una variedad de dominios neuropsicológicos, incluyendo la memoria, el funcionamiento ejecutivo y la velocidad de procesamiento, y debe distinguirse del delirio postoperatorio” (Leung et al., 2009). Clínicamente, el DCP podría ser una complicación relevante e importante en el que se afectan diferentes funciones cognitivas como la memoria, la flexibilidad mental o el procesamiento de la información (Rasmussen et al., 2001). Para otros autores, el DCP se basa en la persistencia de un declive cognitivo más allá del tercer mes postoperatorio y se define con una batería de test cognitivos, realizados antes y después de la cirugía (Esteve et al., 2013).

Hemos de destacar que existe otra vertiente que genera cierto debate en la que se considera que el DCP está asociado a un deterioro cognitivo leve previo a la cirugía (Avidan y Evers, 2016). Antes de la intervención quirúrgica, la presencia de deterioro cognitivo puede variar del 5 al 20% de estos pacientes, pero puede aumentar significativamente hasta el 80% después de la cirugía. (Zamvar et al., 2002) (Pérez-Belmonte et al., 2015)

El Deterioro Cognitivo Leve (DCL) es una entidad clínica que se caracteriza por un declive leve de funciones cognitivas como la memoria, la atención y las funciones ejecutivas que es mayor a lo esperado para la edad y el nivel educativo del paciente, sin interferir significativamente con las actividades diarias.(Eshkoor et al., 2015).

En el contexto de la Enfermedad de Alzheimer, el DCL se puede considerar como un nivel intermedio de transición con un rango de conversión de 10%-15% por año (Eshkoor et al., 2015). Por ello, en un inicio, el DCL se definió con el objetivo de referirse al estado previo o precursor de la enfermedad de Alzheimer y describía, principalmente, el declive en memoria; posteriormente fue clasificado en función de otras funciones cognitivas, existiendo el DCL amnésico y no-amnésico (Petersen et al., 2009).

Recientemente, un estudio de envejecimiento de la Clínica Mayo ha identificado empíricamente 3 subtipos del DCL: amnésico, disejecutivo y anómico, existiendo un cuarto grupo denominado como “deterioro cognitivo sutil” que presentaba probabilidades de progresar a DCL, confirmando, además, que el amnésico y el disejecutivo son los

más frecuentes (Machulda et al., 2019).

Desde el ámbito de la Psiquiatría y manteniendo un cierto paralelismo con las entidades del DCL y la Demencia, el Manual diagnóstico y estadístico de las enfermedades mentales en su quinta edición-DSM-5- (5ªed., 2013), introduce el concepto de “trastorno neurocognitivo” como diferencia con la versión anterior. Se recoge estructurado en tres categorías diferentes: delirium, trastorno neurocognitivo menor y trastorno neurocognitivo mayor. En lo que respecta al presente estudio, nos interesa distinguir los trastornos neurocognitivos menor y mayor. Se diferencian, principalmente, en función de la intensidad en la que se presentan los síntomas y en la repercusión funcional del paciente; además, se clasifican 12 subtipos etiológicos (tabla 1).

Trastorno Neurocognitivo Menor	Trastorno Neurocognitivo Mayor	Subtipos
A. Evidencia de un declive cognitivo modesto desde un nivel previo de mayor desempeño en uno o más de uno de los dominios cognitivos referidos:	A. Evidencia de un declive cognitivo sustancial desde un nivel previo de mayor desempeño en uno o más de los dominios cognitivos referidos:	-Trastorno neurocognitivo debido a enfermedad de Alzheimer -Trastorno neurocognitivo vascular -Trastorno neurocognitivo frontotemporal -Trastorno neurocognitivo debido a traumatismo craneoencefálico -Trastorno neurocognitivo debido a demencia por cuerpos de Lewy -Trastorno neurocognitivo debido a enfermedad de Parkinson -Trastorno neurocognitivo debido a infección por el virus de inmunodeficiencia humana
1. Preocupación del individuo, de un tercero informado o del facultativo con respecto a un declive modesto en las funciones cognitivas.	1. Preocupación del individuo, de un tercero informado o del facultativo con respecto a un declive sustancial en las funciones cognitivas.	-Trastorno neurocognitivo inducido por sustancias. -Trastorno neurocognitivo debido a enfermedad de Huntington -Trastorno neurocognitivo debido a enfermedad priónica
2. Declive en el desempeño neuropsicológico, implicando un desempeño en los tests del rango de una a dos desviaciones estándares por debajo de lo esperado en la evaluación neuropsicológica reglada o ante una evaluación clínica equivalente.	2. Declive en el desempeño neuropsicológico, implicando un desempeño en los tests del rango de dos o más desviaciones estándares por debajo de lo esperado en la evaluación neuropsicológica reglada o ante una evaluación clínica equivalente.	-Trastorno neurocognitivo debido a otra condición médica -Trastorno neurocognitivo no clasificado en otro lugar.
B. Los déficits cognitivos son insuficientes para interferir con la independencia (p. ej., actividades instrumentales de la vida diaria, tareas complejas como manejo de medicación o de dinero), pudiendo ser preciso esforzarse más, utilizar estrategias compensatorias o hacer una acomodación para mantener la independencia.	B. Los déficits cognitivos son suficientes para interferir con la independencia (p. ej., requieren asistencia para las actividades instrumentales de la vida diaria, tareas complejas como manejo de medicación o dinero).	
C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un delirium.	C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un delirium.	
D. Los déficits cognitivos no son atribuibles de forma primaria a la presencia de otros trastornos mentales (p. ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia).	D. Los déficits cognitivos no son atribuibles de forma primaria a la presencia de otros trastornos mentales (p. ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia).	

Tabla 1. Criterios diagnósticos del DSM-5 de los trastornos neurocognitivos y los subtipos clasificados por la etiología (adaptada de DSM 5^a.ed, 2014)

La quinta edición del DSM-5 introduce el cambio del término “demencia” por “trastorno neurocognitivo”, centrando la importancia de este diagnóstico en el aspecto cognitivo, pudiendo así tener un continuo para diferenciar las formas menores, que se puede entender como DCL, de las formas mayores, lo referido hasta ahora como Demencia. Debido a que el ámbito cognitivo obtiene mayor relevancia, se requiere la administración de test neuropsicológicos para diferenciar ambas formas del trastorno, ya que uno de los criterios diagnósticos especifica cuánto debe ser el alejamiento del rendimiento con respecto a la media, entre una y dos desviaciones estándares, o de más de dos desviaciones estándares, junto al deterioro funcional (López-Álvarez y Agüera-Ortiz, 2015).

2. DETERIORO COGNITIVO POSTQUIRÚRGICO TRAS CIRUGÍA CARDÍACA

Hace más de un siglo se describió que existía un cambio cognitivo después de una intervención quirúrgica, inicialmente como delirio y demencia, pero fue en la década de los 80 cuando se aceleró el estudio del Deterioro Cognitivo Postquirúrgico (DCP) para referirse al “empeoramiento cognitivo basado exclusivamente en un cambio en los resultados de las pruebas neuropsicológicas tras una cirugía cardíaca” (Evered et al., 2018a). La definición del DCP, según una revisión reciente, representa una prioridad absoluta en las investigaciones de este ámbito (Glumac et al., 2019).

Se puede clasificar de dos formas diferentes según su duración tras la cirugía: DCP a corto plazo, como deterioro cognitivo transitorio que dura hasta 6 semanas después, mientras que a largo plazo se refiere a 6 meses después de la cirugía (Newman et al., 2001; Yuan y Lin, 2019). Aunque también es común encontrar en la bibliografía otro tipo de clasificación: a corto plazo, después de 7 días de la cirugía; y a medio plazo, de 1 a 3 meses postquirúrgicos, incluso en ausencia de síntomas (Evered et al., 2018a).

En las recomendaciones publicadas sobre la nomenclatura utilizada para el cambio cognitivo asociado a la anestesia y cirugía en el año 2018, se explica que cómo el DCP no está incluido en el DSM-5 y cómo sería recomendable unificar criterios obtener un término DCP único en las investigaciones. Además, diferencian el deterioro cognitivo diagnosticado antes de la operación con cualquier forma de evento agudo tras la cirugía (delirio postoperatorio) y el deterioro cognitivo diagnosticado hasta los 30 días después de la intervención (recuperación neurocognitiva retardada) y hasta 12 meses (trastorno neurocognitivo postoperatorio) (Evered et al., 2018a).

Presentar DCP prolonga el tiempo de hospitalización de los pacientes, reduce su calidad de vida, aumenta la mortalidad postoperatoria y provoca mayor uso de recursos en la sociedad (Mashour et al., 2015). El retraso en la recuperación cognitiva y el deterioro cognitivo de larga duración ocurren comúnmente después de la cirugía cardíaca. El estudio de Frederrik Holmgaard y colaboradores de 2019, demostró que 44 pacientes (un 29% de la muestra) presentaba DCP en el momento del alta hospitalaria y 12 pacientes (8%) con DCP a los 3 meses después de la cirugía; y hubo 4 pacientes (2,6%) en el alta y 9 pacientes (6,1%) con mejora cognitiva postoperatoria a los 3 meses de la cirugía.

Un metaanálisis reciente, en el que se analizaron 215 estudios que incluían a 91.829 pacientes que se habían sometidos a derivación coronaria, describe que existe deterioro

cognitivo prequirúrgico en el 19% de los pacientes, después de la operación alrededor del 43% de los pacientes presentaba DCP agudo; a los 4-6 meses bajó al 19% y luego, entre los 6 meses y un año, aumentó al 25%. A largo plazo, entre 1 y 5 años después de la operación, el deterioro cognitivo aumentó y se observó en casi el 40% de los pacientes. Presentaban criterios de demencia el 7% de los pacientes a los 5-7 años después de la cirugía. Los autores concluyeron que “los resultados de este meta-análisis demuestran que el deterioro cognitivo y el delirio son problemas importantes en pacientes sometidos a derivación coronaria, por lo que requieren atención específica” (Greaves et al., 2019).

Existe un interés creciente en el estudio y caracterización del DCP, prueba de ello es que cada vez son más los estudios del efecto de diferentes fármacos para tratar el DCP tras la cirugía cardíaca. En 2018 se comparó el efecto del dexmedetomidina con el midazolam en el DCP, concluyendo que el dexmedetomidina puede tener menor impacto que el midazolam (Rajaei et al., 2019). Incluso se ha estudiado el uso de probióticos para disminuir el DCP asociado a la neuroinflamación tras cirugía cardíaca, concluyendo que la administración de probióticos provocó una mejoría significativa de la memoria espacial en ratas después de cirugía cardíaca, explicando que la disbiosis de la flora intestinal puede agravar el deterioro cognitivo asociado con la neuroinflamación tras de la cirugía cardíaca, y los probióticos pueden atenuar este efecto (Yu et al., 2019).

Un aspecto importante a resaltar es cómo influye el DCP en la funcionalidad y calidad de vida de los pacientes y de las personas cercanos a ellos. Los efectos secundarios cognitivos derivados de una cirugía cardíaca influyen en las funciones de la vida diaria y lo suelen percibir los demás más que los propios pacientes (Schwarz et al., 2013). Sin embargo, un estudio más reciente concluye que el impacto del DCP en la vida diaria también fue reconocido por los propios pacientes, aunque la evaluación de estas medidas es más fiable realizarlas a los familiares cercanos (Kastaun et al., 2016).

Como se ha descrito hasta ahora, existen numerosos estudios sobre la detección del DCP, pero son escasos los que abordan cómo tratarlo o mejorarlo. En este sentido, un grupo de autores ha concluido que el entrenamiento cognitivo puede mejorar los déficits cognitivos postoperatorios y, por tanto, la calidad de vida de los pacientes que lo padecen, por ello, proponen integrar esta intervención en la rehabilitación temprana postoperatoria de estos pacientes (Butz et al., 2019).

2.1. Breve aproximación a la cirugía coronaria

Uno de los avances más significativos para el desarrollo de la actual cirugía coronaria fue en 1953 cuando Gibbon comenzó la aplicación clínica de las técnicas de circulación extracorpórea (CEC), haciendo posible la realización de la cirugía coronaria sobre un campo quieto (Cuenca y Bonome, 2005). La CEC o derivación cardiopulmonar se trata de un procedimiento que consiste en la sustitución completa de la función pulmón-corazón del paciente, derivando toda la sangre a una máquina donde se la oxigena y se elimina el anhídrido carbónico, siendo devuelta a la circulación arterial por medio de una bomba de impulsión (Gosalbez Jorda, 1995).

La CEC ha sido ampliamente estudiada y es conocido que las alteraciones fisiopatológicas desencadenadas por la CEC como el daño isquémico durante la parada cardíaca, la hipotermia y la esternotomía media pueden ser factores implicados en la morbilidad y la mortalidad de la cirugía coronaria (Cuenca y Bonome, 2005). La CEC ha permitido realizar la cirugía coronaria en un corazón parado, con estabilidad hemodinámica, aunque con el precio de producir un daño sistémico variable, como puede ser una respuesta inflamatoria global, entre otras; por ello, con el objetivo de minimizar esa respuesta, se comenzó la implementación de la cirugía coronaria sin CEC (Zamora et al., 2008). A lo largo de los años se han desarrollado numerosas técnicas para realizar la revascularización sin el uso de la CEC con el objetivo de disminuir las complicaciones asociadas a ésta y al pinzamiento aórtico (Lamy et al., 2013).

Hace más de 40 años fue cuando se realizó por primera vez la cirugía coronaria sin el uso de CEC, pero no ha sido hasta 1995 en adelante cuando se convirtió en una técnica estandarizada y reproducible (Cuenca y Bonome, 2005), denominada como Cirugía Coronaria sin CEC o Derivación Aortocoronaria, off-pump CABG (OPCABG) en la bibliografía inglesa.

Una de las complicaciones más habituales del uso de la CEC son los déficits cognitivos postquirúrgicos (Takagi y Umemoto, 2014). En referencia a las complicaciones neurológicas de la cirugía coronaria sin CEC, una revisión sistemática y metaanálisis actual sugieren que la cirugía coronaria sin CEC podría proporcionar mejores resultados neurológicos a corto plazo en comparación con la técnica con CEC (Tena et al., 2019).

La cirugía de la válvula aórtica, que se realiza más comúnmente en las personas de mayor edad, conlleva más riesgo de padecer alteración cognitiva temprana dentro del

primer mes postoperatorio en comparación con la cirugía de la válvula mitral, pero el DCP en ambos grupos de cirugía parece coincidir a los 6 meses (Oldham et al., 2018).

En el estudio longitudinal de Pérez-Belmonte y colaboradores, a partir del cual se desarrolla la presente tesis, se determinó la presencia de DCP multidominio tras cirugía con circulación extracorpórea (CEC) y sin CEC, consistente en un deterioro significativo de funciones ejecutivas-atención, memoria inmediata y diferida y fluidez verbal, que alcanzó su punto máximo a los 6 meses, pero se mantuvo hasta los 12. La presencia de deterioro cognitivo postquirúrgico fue más grave en el grupo tratado mediante CEC respecto al grupo tratado sin CEC, cumpliendo criterios diagnósticos de deterioro cognitivo leve un porcentaje relevante de pacientes de ambos grupos (Pérez-Belmonte et al., 2014). Además, se detectó una recuperación cognitiva parcial después del injerto de bypass coronario, tanto en el grupo con CEC como sin CEC, siendo de utilidad estos hallazgos para que se aconseje la valoración neuropsicológica a los pacientes antes de la intervención quirúrgica (Pérez-Belmonte et al., 2015, 2018).

2.2. Deterioro Cognitivo Postquirúrgico a Largo Plazo

Este proyecto de investigación se ha centrado fundamentalmente en la caracterización del DCP a largo y muy largo plazo. Ciertamente, el DCP puede estar presente en los pacientes tras cirugía cardíaca a los pocos días, después de varios meses o de varios años (Cormack et al., 2012; Mcdonagh et al., 2014; Pérez-Belmonte et al., 2015; Greaves et al., 2019). Como ya se ha señalado, el DCP a corto plazo, se extiende hasta 6 semanas después de la intervención y tiene una incidencia del 20-50%, mientras que, a largo plazo, que se produce 6 meses después de la cirugía, se ha descrito una incidencia del 10-30% (Newman et al., 2001; Yuan y Lin, 2019).

Un estudio con características similares al presente concluye que el rendimiento cognitivo suele mejorar al pasar los 3 meses postoperatorios tras cirugía de válvula cardíaca, aunque en el 26% de los pacientes persiste un deterioro cognitivo después de 3-4 años, destacando que no existen diferencias significativas con el grupo de cirugía con bypass cardiopulmonar (Knipp et al., 2017).

El metaanálisis de Greaves y colaboradores (2019) que analizó 215 estudios, demuestra que el estudio del DCP a largo plazo se ha realizado en escasas ocasiones, ya que solo nueve artículos lo han analizado entre el primer y el quinto año postquirúrgico, concluyendo que el deterioro cognitivo aumentó y se observó en cerca del 40% de los

pacientes, y que la evolución a demencia estaba presente en el 7% de los pacientes entre los 5 y los 7 años después de la operación. Sólo dos estudios muestran datos después de 5 años de seguimiento, uno de los cuales es el de Evered et al. (2016), que estudia la presencia de demencia años después de la cirugía cardíaca, concluye que la prevalencia de demencia a los 7,5 años después de la cirugía de bypass coronario es mucho mayor en comparación con la prevalencia en la población general. En el otro estudio se llegó a una conclusión contradictoria, el grado de deterioro cognitivo no se diferenciaba del observado en pacientes de edad similar con enfermedad coronaria, por lo que el DCP a largo plazo no era específico del uso del bypass coronario (Selnes et al., 2008). Estos datos de prevalencia son bajos en comparación con las estimaciones previstas a largo plazo, por lo que los autores del meta-análisis concluyen que puede deberse al fallecimiento de los pacientes durante el seguimiento (Greaves et al., 2019).

Antes de comenzar a analizar los diferentes factores de riesgo del DCP descritos en la bibliografía, es conveniente resaltar que el estudio de los mismos varía entre los diferentes estudios debido a que el DCP es entidad complicada con una alta variabilidad, con numerosos factores contribuyentes, diferentes parámetros de diagnóstico y diversos procedimientos de análisis (Kotekar et al., 2018).

Los factores de riesgo que pueden intervenir en presentar DCP tras cirugía cardíaca han sido descritos de forma parcial y no exhaustiva, según Glumac y colaboradores (2019), de tres formas diferentes según sean modificables, parcialmente modificables o no modificables, y según aparezcan en los diferentes momentos de la intervención (preoperatorio, intraoperatorio y postoperatorio). A continuación, en la tabla 2 se expresan los factores de riesgo más comunes para el DCP organizados según esta reciente clasificación.

	Preoperatorio	Intraoperatorio	Postoperatorio
Modificables	-Control de la presión arterial - Consumo de tóxicos - Diabetes mellitus	- Bypass cardiopulmonar - Control de las variables intraoperatorias (hematocritos, temperatura, presión arterial, glucemia)	- Duración de la ventilación asistida - Control de la sedación - Delirio
Parcialmente modificables	- Reserva cognitiva - Sintomatología ansiosa-depresiva - Nivel de educación	- Duración - Control de la oxigenación cerebral - Manejo de la anestesia	- Complicaciones postoperatorias - Fragilidad del paciente - Alteración del sueño
No modificables	- Edad avanzada - Sexo femenino - Trastorno cognitivo neurodegenerativo - Enfermedad vascular, pulmonar o renal	-Tipo de cirugía	-Entorno hospitalario

Tabla 2. Factores de riesgo modificables, parcialmente modificables y no modificables más comunes para el DCP (Adaptado de Glumac et al., 2019)

Un metaanálisis y una revisión sistemática del año 2017, sobre el deterioro cognitivo y el fallo cardíaco, concluye que un porcentaje sustancial de pacientes con alteración cardíaca padecen deterioro cognitivo de forma concomitante (Cannon et al., 2017). Otra revisión, de Ross Fowkes y colaboradores de 2016, explica que existen multitud de factores de riesgo compartidos entre la demencia y la enfermedad coronaria como son la edad, la genética, el tabaquismo, hipertensión, diabetes, dislipemia, los componentes del síndrome metabólico y la inflamación, entre otros.

Comúnmente se han asociado factores específicos de la cirugía y de la anestesia, además de los factores relacionados con el paciente, con el desarrollo de la DCP (Pérez-Belmonte et al., 2018), incluyendo la edad avanzada (Patel et al., 2016), pero en la actualidad siguen en estudio.

Dentro de los factores que se asocian al riesgo de padecer deterioro cognitivo, el envejecimiento se asocia con mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, disfunción vascular y de Enfermedad de Alzheimer, que afectará a la función vascular cerebral, la perfusión y las tasas de atrofia cerebral (Barnes, 2015). Más del 25% de los pacientes de edad avanzada pueden sufrir DCP, pudiendo ser permanente en aproximadamente el 50% (Kotekar et al., 2018). Factores de riesgo como la hipertensión, obesidad o diabetes hacen que empeore el flujo sanguíneo cerebral y acaban repercutiendo en la cognición (Barnes, 2015).

Como factor de riesgo para padecer DCP se encuentra la presencia de alteración cognitiva previa a la intervención quirúrgica. En este sentido, un estudio del año 2007, encontró que en más de un tercio de los pacientes (de una muestra de 350 sujetos) que se sometían a derivación coronaria presentaban deterioro cognitivo previo a la cirugía. La afectación cognitiva más significativa se presentaba en el aprendizaje de la memoria verbal, y como describen los autores “estos hallazgos pueden cuestionar la suposición de que el DCP se relaciona directamente con los efectos del procedimiento quirúrgico y sugerir que se asocie con una cognición preexistente deficiente” (Silbert et al., 2007). En el estudio previo al presente con pacientes programados para cirugía coronaria, se encontró que el 20% de los pacientes presentaban DCL preoperatorio y que el DCP registrado tras la operación fue mayor en ese grupo de pacientes (Pérez Belmonte et al., 2014).

El deterioro cognitivo prequirúrgico o la presencia de enfermedades cardiovasculares puede contribuir a la alta prevalencia de presentar demencia a los años de la intervención quirúrgica. Los resultados indican que la prevalencia de demencia a los años de la cirugía de bypass coronario aumentaba significativamente en comparación con la prevalencia en la población (Evered et al., 2016).

Se ha estudiado, también, si es posible predecir el DCP estudiando el papel de la oximetría cerebral, los autores de tal estudio observaron que la desaturación cerebral, monitorizada con oxigenación tisular cerebral no invasiva (NIRS), no tenía correlación significativa con el desarrollo de DCP temprano, mientras el bajo nivel de escolarización y la mayor temperatura basal del cuerpo fueron factores de riesgo significativos para DCP (Hong et al., 2008).

Con el objetivo de conocer mejor la respuesta del sistema nervioso central a la cirugía y de encontrar biomarcadores de la lesión cerebral perioperatoria se crearon dos estudios observacionales (CAPACITY y ARCADIAN) con pacientes mayores de 60 años que habían estado bajo anestesia general por cirugía, en los que obtuvieron como conclusión preliminar que dos marcadores plasmáticos de daños cerebral, como son Tau y Neurofilamentos-Light, aumentan significativamente en los pacientes quirúrgicos que son anestesiados con sevoflurano o propofol en las 48 horas posteriores a la cirugía (Evered et al., 2018b). La confirmación de que estos biomarcadores presentan mayor susceptibilidad para el desarrollo del DCP facilitará la adaptación de las estrategias de rehabilitación para el paciente quirúrgico más vulnerable, así como una evaluación más realista de los riesgos y beneficios antes de que el paciente dé su consentimiento para una cirugía (Saxena et al., 2018).

Teniendo en cuenta la importancia de definir los factores de riesgo del DCP, los futuros estudios deben centrarse en analizar factores relacionados con la persona como los predictores significativos más probables que puedan asociarse con una mayor alteración cognitiva (Oldham et al., 2018).

3. EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA.

La Neuropsicología Clínica es una disciplina aplicada que estudia las consecuencias psicológicas del daño cerebral (Lezak et al., 2012), compuesta, principalmente, por la evaluación y la rehabilitación neuropsicológica. La evaluación es el ámbito más estudiado y el primero que se realiza ante un paciente, ya sea con objetivo de diagnóstico o rehabilitador (Lezak et al., 2012). En su manual, Lezak y colaboradores destacan seis objetivos y/o fines de la evaluación neuropsicológica: 1) diagnóstico, 2) atención al paciente, 3) planificación de la rehabilitación/tratamiento, 4) evaluación de la eficacia de la rehabilitación, 5) investigación y 6) neuropsicología forense. La evaluación neuropsicológica debe describir los puntos fuertes y débiles del perfil cognitivo, con el objetivo de poder planificar una rehabilitación especializada y adaptada a dicho perfil (Portellano, 2007).

El proceso de evaluación neuropsicológica depende, principalmente, de la fiabilidad y de la validez de las pruebas neuropsicológicas, las pruebas publicadas varían en términos de su «calidad», es decir, en términos psicométricos como fiabilidad, error de medición, estabilidad temporal, sensibilidad, especificidad y validez predictiva (Strauss, 2006).

En la actualidad, la evaluación clásica de las funciones cognitivas se sigue realizando, pero ahora se conoce mayor información sobre la estructura y la función cerebral subyacente, por lo que el objetivo actual de la evaluación cognitiva debe ser la identificación de patrones de rendimiento que indiquen la amplitud del déficit funcional y su potencial tratamiento (Harvey, 2019).

En la evaluación neuropsicológica se contempla también la valoración de estado conductual (alteración comportamental) y el estado emocional y funcional (capacidad de independencia funcional en la vida diaria) del paciente, lo que permite conocer específicamente los problemas cotidianos, empleándose entrevistas, cuestionarios, escalas de valoración, listas, diarios de memoria y observación directa (Blázquez-Alisente et al., 2008).

3.1. Pruebas de cribado cognitivo

El cribado cognitivo, también denominado en la bibliografía inglesa como “Screening”, representa el paso inicial en un proceso de evaluación neuropsicológica para el deterioro cognitivo, siendo útil para identificar posibles casos de deterioro cognitivo en una etapa temprana y proporcionar un seguimiento completo a estos pacientes (Ismail et al., 2010). En nuestro ámbito, sería adecuado como parte del estudio previo a la intervención quirúrgica.

Para identificar a las personas con mayor probabilidad de riesgo o en los casos en los que sea necesario un estudio de diagnóstico adicional dónde se requiera brevedad, el cribado tiene un papel importante en la evaluación neuropsicológica (Lezak et al., 2012).

Un primer acercamiento al paciente con queja o sospecha de deterioro cognitivo debería incluir la valoración de, al menos, memoria y funciones ejecutivas que son las áreas más frecuentemente alteradas (Olazarán et al., 2016). La mayoría de los instrumentos de cribado suelen ser sensibles para detectar la alteración de memoria, pero no tanto para otros déficits cognitivos más comunes tras alguna afectación vascular, como pueda ser un ictus (Van Heugten et al., 2015).

La Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias del Sistema Nacional de Salud (G-SNS) describen que es recomendable el uso de la versión española normalizada del Mini-Mental State Examination (MMSE) o Mini Examen Cognoscitivo (MEC) para el cribado de demencia en sujetos con quejas cognitivas o edad avanzada en nuestro medio, además, refieren otros tests cortos como el test de Pfeiffer, el Memory Impairment Screen (MIS), el test de los 7 minutos, el test del reloj, el Eurotest o el test de alteración de memoria (T@M).

La prueba Mini-Mental (MMSE) ha sido el instrumento más utilizado, pero su sensibilidad ha sido debatida en varios estudios para detectar déficits cognitivos de perfil vascular (Van Heugten et al., 2015). Resulta atractiva porque es breve, fácil de administrar y de puntuar. La mayoría de los estudios reportan que el MMSE es sensible a la demencia, particularmente en aquellos con formas moderadas a severas de deterioro cognitivo. La prueba, sin embargo, no es tan adecuada cuando los pacientes presentan deterioro cognitivo leve, o déficits neurológicos focales, o cuando se trata de pacientes psiquiátricos (Strauss, 2006).

En el contexto de DCL es importante elegir el instrumento de cribado adecuado, por ello, existen diferentes estudios que comparan la precisión del MMSE con otros test en la detección de pacientes con DCL. Uno de los más indicado en este ámbito es el Test de cribado Cognitivo de Montreal (MoCA Screening). En una revisión sistemática, encontraron que más del 80% de los artículos mostraban que el MoCA era superior al MMSE para discriminar entre pacientes con DCL y sin deterioro cognitivo (Pinto et al., 2019). El MoCA Screening presenta una excelente precisión y una buena consistencia interna en la valoración del deterioro cognitivo vascular (Ghafar et al., 2019).

Otra prueba de cribado ampliamente utilizada es el Test del Dibujo del Reloj (TDR), el cual ha mostrado ser un buen instrumento de cribado multidominio y proporciona un registro visual del funcionamiento cognitivo fácil de usar, evalúa comprensión, planificación, memoria visual, capacidad visoespacial, programación y ejecución motora, abstracción, concentración e inhibición de la respuesta. Fue utilizado originalmente por los neurólogos como medida de la función del lóbulo parietal, en la actualidad es un instrumento muy utilizado en el diagnóstico de la demencia (Ismail et al., 2010).

Autores especializados en el estudio de los test cognitivos breves, recomiendan utilizar en Atención Primaria el Eurotest, el T@M o el Fototest, siendo el último más eficiente por requerir menos de la mitad de tiempo (Carnero-Pardo et al., 2019). Según una revisión de estudios sobre los test cognitivos breves, los test de fluidez verbal (TFV) también pueden ser considerados pruebas cognitivas breves ya que ofrecen datos significativos, tanto cuantitativos como cualitativos, con muy poco tiempo de administración, pero suelen ser más utilizados en el contexto de una evaluación neuropsicológica específica, por lo que son pruebas aconsejables para la detección primaria del deterioro cognitivo de forma complementaria a otras y no como una primera opción (Olazarán et al., 2016).

3.2. Pruebas específicas de evaluación neuropsicológica

Una prueba neuropsicológica es “una muestra de una conducta o función cognitiva particular”, mientras que una batería neuropsicológica es una colección de pruebas que evalúa uno o varios dominios cognitivos; suelen ser pruebas psicométricas porque usan puntajes cuantitativos, lo que permite hacer comparaciones entre diferentes sujetos (Ardila y Ostrosky-Solis, 2012). Para realizar la evaluación neuropsicológica completa se puede usar una batería de evaluación neuropsicológica, que se define como “un conjunto de pruebas que exploran las principales funciones cognitivas de forma sistematizada, con el objetivo de detectar y tipificar la existencia de un daño cerebral”; pero existe otra forma de realizar la valoración, la cual es escoger las pruebas específicas según el objetivo que determina la evaluación (Tirapu-Ustárrroz, 2007).

Los instrumentos de evaluación neuropsicológica suelen agruparse en áreas, que, generalmente, se agrupan en: atención, lenguaje, cálculo, memoria y aprendizaje, percepción, motricidad, funciones somatosensoriales, habilidades espaciales, y funciones ejecutivas (Ardila y Ostrosky-Solis, 2012).

Desde el aspecto clínico, resulta necesario disponer de datos normativos adaptados a la población en la que se aplican las pruebas para aportar a la valoración neuropsicológica mayor rigor científico. Al contar con la normalización de los test, los resultados obtenidos por los pacientes se comparan con datos de sujetos sanos que pertenecen al mismo rango de edad y nivel educativo, así como a la misma lengua y cultura, lo que asegura mayor ajuste en la interpretación de los resultados. Es una forma de controlar el efecto de las variables sociodemográficas y las características de cada entorno social en los rendimientos. Como precedente principal, en población española tenemos la normalización realizada en el estudio NEURONORMA (Peña-Casanova et al., 2009), el cual ha sido de gran utilidad en el ámbito clínico a la hora de interpretar los resultados los pacientes.

El estudio NEURONORMA está compuesto por un grupo de test neuropsicológicos de uso común, que cubren la evaluación de atención, lenguaje, habilidades visuo-perceptivas, tareas de construcción, memoria y funciones ejecutivas. Está formado por las siguientes pruebas: Span de dígitos (WAIS IV), Test de los cubos Corsi (Kaplan et al., 1991), Trail Making Test (Partington 1949, Reitan 1993), Symbol Digit Modalities Test (Smith, 1973), Boston Naming Test (Kaplan et al., 2001), Token Test (De Renzi y Faglioni, 1978), Visual Object and Space Perception Battery (Warrington y James 1991), Judgment of Line Orientation (Benton et al., 1975), Test de la Figura Compleja de Rey (Rey 1941, Osterrieth 1944), Free and Cued Selective Reminding Test (Buschke, 1973, 1984), Fluencia verbal (Ramier Y Hécaen, 1970), Test de Stroop de interferencia palabra-color (versión de Golden, 1975), Test de la Torre de Londres-versión Drexel University (Culbertson y Zillmer, 2001).

3.3. Evaluación neuropsicológica del deterioro cognitivo tras cirugía cardíaca

En 1995 fue publicada la Declaración de Consenso sobre la Evaluación de los Resultados Neuroconductuales después de la Cirugía Cardíaca que consta de 14 puntos (Murkin et al., 1995). Entre ellos, se explica que es esencial conocer el rendimiento previo a la cirugía de los pacientes (línea base) para poder valorar los cambios en el rendimiento cognitivo. Destaca que es importante tener en cuenta las variables psicológicas, farmacológicas y de comportamiento de los pacientes, además, advierte del “efecto práctica” en las repetidas evaluaciones de seguimiento. En este documento se recomienda como batería cognitiva para la evaluación del DCP: Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey (RAVLT), ambas partes del Test del Trazo (Trail Making Test, TMT) y el Test Purdue Peg-board (Murkin et al., 1995).

En un artículo reciente de revisión se explica que debido a que pueden ser numerosos los test neuropsicológicos empleados en el proceso de evaluación del DCP, no existe aún consenso de la batería cognitiva que se debe utilizar, ya que parecen ser muchas las funciones involucradas. Por ello, los test administrados en la evaluación neuropsicológica deben incluir por lo menos memoria, atención, procesamiento de la información y funciones ejecutivas (Lira et al., 2018).

La prevalencia registrada del DCP se ve influenciada directamente de si existe o no una correcta detección de esta alteración cognitiva, pero no existe una metodología bien definida debido a las múltiples pruebas cognitivas que pueden ser utilizadas para evaluar una función cognitiva específica, a la alta variabilidad en la puntuación de estas pruebas, y a la alta correlación entre diferentes pruebas (Mahanna et al., 1996). En la revisión realizada por Rudolph y colaboradores en 2010, se concluye que existe variabilidad significativa en las pruebas neuropsicológicas y en el tiempo de las pruebas utilizadas para evaluar el DCP. La mayoría de las baterías cognitivas utilizadas evaluaban atención y memoria verbal, mientras que la función motora se medía con menos frecuencia. Por lo tanto, los autores concluyeron que no existen criterios estándar para el DCP, lo que indica que las directrices de la Declaración de Consenso, publicadas en 1995, no se aplican. La heterogeneidad encontrada en la forma en que se evalúa y se define el DCP puede limitar la comparación de los resultados entre estudios (Rudolph et al., 2010).

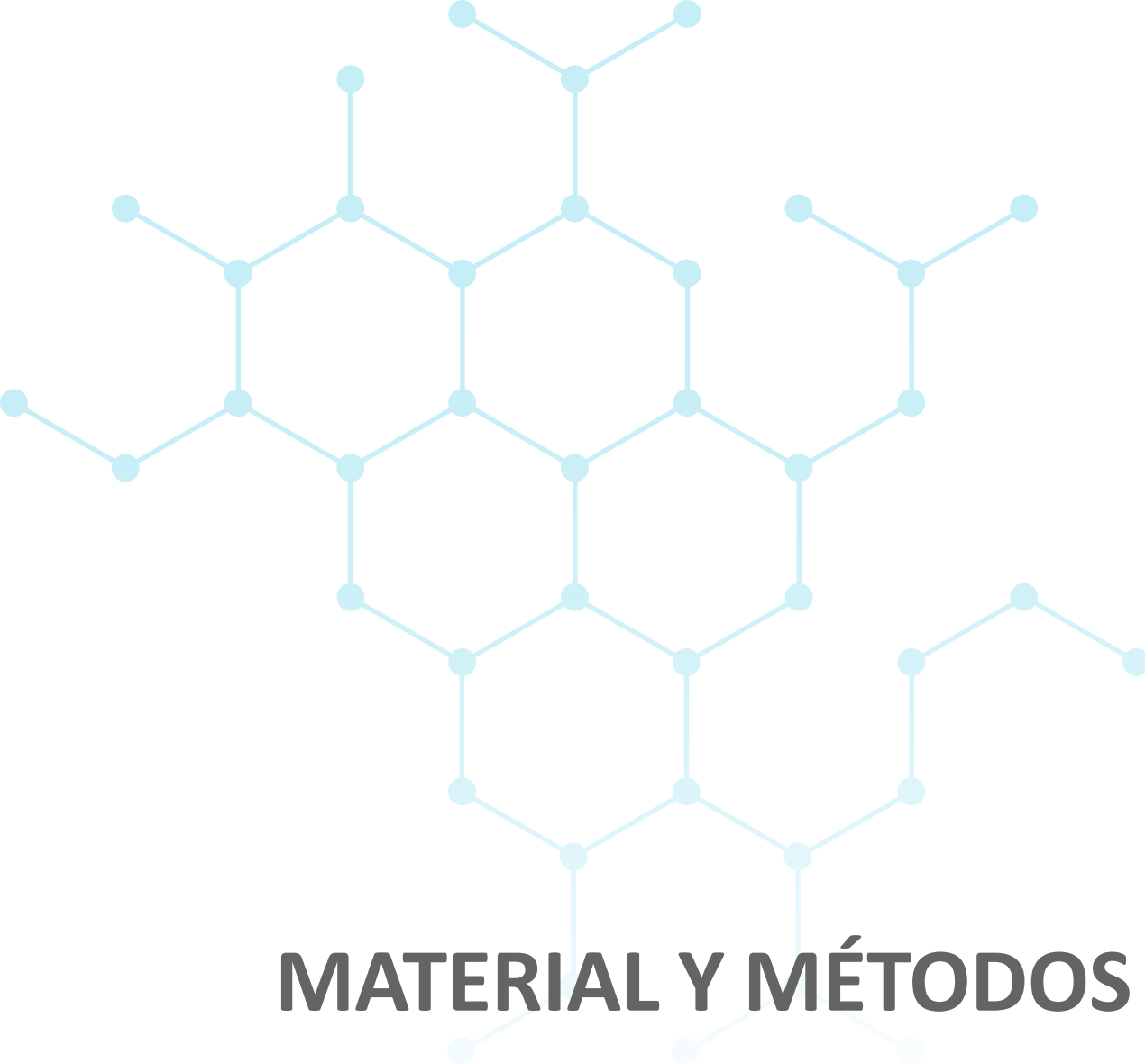
La correcta selección de las pruebas cognitivas debe basarse en la sensibilidad demostrada al DCP, en la fiabilidad del test-retest, en la validez de constructo, en bajas tasas de error, en la baja influencia cultural y en la facilidad de administración (Ramussen et al., 2001). En un estudio reciente, las pruebas que evalúan la flexibilidad cognitiva y resistencia a la interferencia fueron las que mejor detectaron el DCP, mientras que las pruebas de memoria no lo hacían tanto (Vedel et al., 2019).

Como hipótesis general y global de este estudio, se espera encontrar que, a los 48 meses postquirúrgicos, los pacientes sometidos a cirugía cardíaca mantengan el deterioro cognitivo descrito al año de seguimiento, obteniendo peor rendimiento los de mayor edad y los que presenten mayor número de factores de riesgo. Esto indicaría la necesidad de implantar una evaluación neuropsicológica adecuada y adaptada para realizar el seguimiento cognitivo de estos pacientes que no esté basada únicamente en utilizar test de cribado.

OBJETIVOS

A continuación, se detallan los objetivos de los que parte este estudio:

- 1.** Analizar la eficacia de los test de screening/cribado utilizados habitualmente para la detección del deterioro cognitivo postquirúrgico (DCP) tras cirugía cardíaca.
- 2.** Proponer un protocolo breve de evaluación neuropsicológica mediante pruebas específicas que permitan la detección y caracterización del DCP en pacientes con enfermedad coronaria tratados quirúrgicamente.
- 3.** Caracterizar la prevalencia de pacientes que cumplen criterios clínicos de Deterioro Cognitivo Leve previo y posterior a la cirugía cardíaca. Estudio comparativo entre los pacientes intervenidos con/sin Circulación Extracorpórea (CEC).
- 4.** Describir los factores de riesgo para la aparición de deterioro cognitivo postquirúrgico a largo plazo, así como de las alteraciones de la capacidad funcional, tras el tratamiento quirúrgico de la enfermedad coronaria y/o cirugía de sustitución de válvula aórtica.
- 5.** Evaluar la influencia de la edad en el DCP en pacientes sometidos a cirugía con/sin CEC que faciliten su seguimiento clínico a corto, medio y largo plazo.
- 6.** Caracterizar la presencia de DCP a muy largo plazo (48 meses después de la cirugía cardíaca en pacientes sometidos a intervención con CEC y sin CEC), valorando la evolución y la presencia de Trastorno Neurocognitivo Menor o Mayor en estos pacientes.



1. MUESTRA DEL ESTUDIO

La muestra del estudio está formada por pacientes sometidos a cirugía cardíaca, ya sea cirugía sin CEC (derivación aorto-coronaria) o cirugía con CEC (derivación aorto-coronaria y derivación aorto-coronaria junto con sustitución protésica de válvula aórtica). Fueron agrupados tanto por el tipo de intervención quirúrgica a la que se sometieron (cirugía sin o con CEC), como por el rango de edad de los sujetos (menor o mayor de 70 años).

La fecha de recogida de datos y evaluación de los pacientes de forma incidental fue desde mayo de 2011 hasta diciembre de 2016 en los Servicios de Cirugía Cardíaca del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria y Cardiovascular del Hospital Regional Universitario Carlos Haya, localizados en Málaga, España. El protocolo de estudio que se utilizó en este proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación (CEI) Provincial de Málaga. Los pacientes, fueron evaluados en cinco ocasiones, utilizando un cuaderno de recogida de datos, diseñado previamente para este estudio. Se recogieron las variables mediante la entrevista clínica y datos de su historia clínica, una vez que al paciente se le había explicado el objetivo del estudio y aceptaron el mismo.

El estudio completo está formado por 5 evaluaciones en diferentes tiempos postoperatorios. Una información parcial de las 4 primeras fue incluida en la tesis doctoral del Dr. Luis M. Pérez Belmonte. El proyecto actual es una continuación de la misma línea de investigación, que está formado por la última evaluación a los cuatros años de la intervención quirúrgica, el análisis de los resultados, y la elaboración y publicación de los artículos que se presentan desde el inicio de este estudio.

2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

A continuación, se detallan los criterios tanto de inclusión como exclusión a los que fueron sometidos todos los sujetos del estudio.

Criterios de inclusión

- Pacientes que fueron programados para cirugía cardíaca (con o sin CEC) que habían sido evaluados en las fases previas del estudio (evaluación prequirúrgica, evaluación postoperatoria al mes, a los 6 y 12 meses).
- No presentar enfermedad mental ni física que le impidiera participar en el estudio o pudiera interferir en las pruebas que se realizaban.
- Suficiente nivel de escolarización para poder ser sometido a la evaluación neuropsicológica, el mínimo exigido fue que supieran leer y escribir.
- Funciones cognitivas adecuadas a su edad y escolaridad de acuerdo con puntuación obtenida en el MMSE. (punto de corte <24 puntos).
- Capacidad funcional para las actividades de la vida diaria dentro de la normalidad obtenida con el índice de Barthel.
- Consentimiento informado firmado por el paciente.

Criterios de exclusión

- Negación por parte del paciente para participar en el estudio.
- Falta de comprensión del idioma, alteración visual o auditiva severa y/o insuficiente nivel de alfabetización.

- Presencia de demencia vascular u otro tipo de enfermedades degenerativas que cursaran con demencia.
- Tratamiento farmacológico con probada acción sobre la función cognitiva en el momento actual o en el mes anterior al comienzo del estudio.
- Enfermedades médicas inestables o graves.

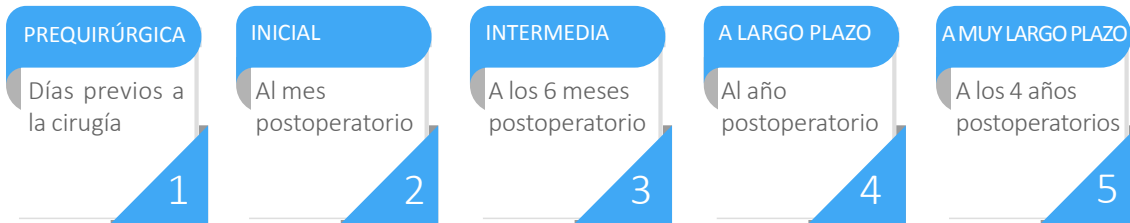
3. EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

La evaluación neuropsicológica está compuesta por una serie de pruebas de cribado cognitivo y test específicos que permitieron la obtención de un perfil cognitivo que incluía el rendimiento de las funciones cognitivas evaluadas.

Las evaluaciones, cuya duración fue de unos 90 minutos aproximadamente, fueron realizadas por el mismo evaluador, en consultas con buena iluminación, silencio e intimidad para poder desarrollar una evaluación cognitiva adecuada. Los pacientes estaban solos en el momento de la evaluación. Para la realización de la valoración de la capacidad funcional se entrevistó a los familiares/acompañantes de los pacientes.

Las evaluaciones neuropsicológicas se realizaron en cinco momentos diferentes:

- **1ª evaluación: Evaluación prequirúrgica.** Se recogieron datos sociodemográficos y clínicos preoperatorios. Además, se administró la valoración cognitiva para establecer su rendimiento basal. Realizada unos días previos a la cirugía ($5,6 \pm 3,6$ días) cuando el paciente ya estaba ingresado.
- **2ª evaluación:** Postquirúrgica inicial. Se recogían variables intraoperatorias, postoperatorias y el rendimiento en las pruebas cognitivas. Se realizó al mes ± 1 semana de la cirugía.
- **3ª evaluación:** Postquirúrgica a los 6 meses. Se administraron las pruebas cognitivas, con el objetivo de analizar la evolución cognitiva. Se llevaba a cabo a los 6 ± 1 meses de la intervención quirúrgica.
- **4ª evaluación:** Postquirúrgica al año. Se recogían los mismos datos que en las evaluaciones anteriores. Realizada a los 12 ± 1 mes.
- **5ª evaluación:** Postquirúrgica a los cuatro años. Se recogían los mismos datos que en las evaluaciones anteriores. Realizada a los 48 ± 1 mes.



Cada evaluación siguió el siguiente esquema de administración:

1 Administración de los test de cribado

- a. MMSE
- b. Test del Reloj

2. Administración de los test específicos

- a. Evaluación de la Memoria: Test de recuerdo libre y selectivamente facilitado (FCSRT)
- b. Evaluación de las Funciones Ejecutivas: TMT, Test de Stroop y Test de Fluencia semántica y fonológica.
- c. Evaluación de la función Visuo-Espacial: test de Juicio de Orientación de Líneas (JLOT)

3. Administración de los test psicológicos y de calidad de vida.

- a. Test psicológicos: escala de Hamilton de Ansiedad y Depresión
- b. Test de Calidad de Vida: Cuestionario de Salud EuroQol-5D (EQ-5D).

4. Administración al familiar de los test de valoración funcional.

- a. Test de Bayer-Activities of Daily Living Scale
- b. Escala de valoración socio-familiar de Gijón
- c. Índice de Barthel.

En la tabla 3 se detallan cada una de las pruebas cognitivas utilizadas, el autor y año de edición, qué funciones cognitivas se evalúan, así como el procedimiento y puntuación de cada una de los test cognitivos.

Test	Autor (año)	Función cognitiva evaluada	Procedimiento y puntuación
Mini Mental State Examination Test (MMSE)	Foldstein (1975)	Prueba de cribado	5 apartados que evalúan orientación, memoria inmediata, atención y cálculo, recuerdo diferido, y lenguaje y construcción. La puntuación máxima es de 30 puntos, otorgando 0, si falla, o 1, si acierta. Se considera que una puntuación menor de 24 sugiere la presencia de deterioro cognitivo
Test del Reloj	Goodglass y Kaplan (1972)	Prueba de cribado	Consiste en dibujar un reloj con todos los números y las manecillas indicando las once y diez. Evalúa funciones visuoperceptivas, visuomotoras y visuoestructurativas, y funciones ejecutivas. La escala de puntuación oscila de 0 a 10, siendo 0 “reloj totalmente incorrecto o inexistente”, y 10 “reloj totalmente correcto”.
Test del trazo (Trail Making Test, TMT)	Reitan (1993)	Funciones Ejecutivas (atención, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, flexibilidad y rastreo visual).	Consta de dos partes, A (se deben enlazar ordenadamente números distribuidos aleatoriamente) y B (se añaden las letras del abecedario para enlazarse de forma alternante). La puntuación consiste en el tiempo empleado en su ejecución correcta
Test de Stroop	Golden (1975)	Flexibilidad cognitiva, atención selectiva, inhibición cognitiva y velocidad de procesamiento de la información.	Dividido en tres partes: Parte A (Palabras): leer lo más rápido que pueda las columnas de palabras; Parte B (Colores): se debe decir los colores de las palabras; Parte C (Palabra-Color): decir el color en el que está escrito la palabra, no la palabra en sí. En todas las partes se tiene un tiempo máximo de 45 segundos. La puntuación es el número de ítems realizados.

Test	Autor (año)	Función cognitiva evaluada	Procedimiento y puntuación
Test de recuerdo libre selectivo y Facilitado (Free and Cued Selective Reminding Test, FCSRT) versión A	Buschke (1984)	Capacidad de aprendizaje y memoria verbal	Consiste en el aprendizaje de una lista de 16 palabras, todas pertenecientes a categorías semánticas diferentes. Se realizan 3 ensayos de recuerdo, precedido cada uno por una tarea de interferencia. En cada ensayo debe recordar las palabras (Recuerdo Libre) después se procede con el recuerdo facilitado, pero sólo para aquellos elementos que no hayan sido recordados, se le dice la categoría. Después de un intervalo de 30 minutos se procede al último ensayo de recuerdo libre y selectivamente facilitado (recuerdo diferido).
Test de Fluencia Verbal Semántica y Fonológica	AL. Benton, K. Hamsher (1976). Adaptación española: Peña-Casanova (1991)	Fluidez verbal, lenguaje, función ejecutiva y memoria semántica.	-Semántica: decir todos los nombres de animales que pueda en 1 minuto, siendo válidos cualquier animal de cualquier tipo de especie, no debe repetir ninguno. -Fonológica: decir palabras iniciadas con "p", sin ser válidas nombres propios ni derivativos de una palabra dicha, en un minuto de tiempo. La puntuación es el número de palabras dichas correctamente.
Test de la orientación de líneas (Judgement of Line Orientation Test, JLOT)	Benton (1983)	Percepción espacial y la habilidad de orientación.	Clasificar 60 líneas, en ítems por pares, en función de su inclinación y orientación, tomando como referencia once líneas numeradas dispuestas en la parte superior de la hoja. La puntuación será el número de ítems correctos.

Tabla 3: Explicación detallada de los test neuropsicológicos.

3.1. Ajustes de los test cognitivos.

En neuropsicología clínica es de suma importancia disponer de datos normativos con el fin de relacionar el comportamiento de un sujeto respecto a un grupo de referencia. Por ello, algunos test que evaluaban las funciones cognitivas han sido conormalizados en el estudio multicéntrico denominado Proyecto NEURONORMA (Peña-Casanova et al., 2009). Dicho estudio fue diseñado en población española, atendiendo a la edad, años de escolarización y género. Atendiendo a este proyecto, las puntuaciones brutas obtenidas de la mayoría de los test cognitivos debían ser ajustados por edad y escolarización (Test del trazo-TMT-, Test de recuerdo libre y selectivamente facilitado-FCSRT-, Test de fluencia semántica y fonológica, y Test de Stroop) y género (Test de orientación de líneas, JLOT).

La presencia de deterioro cognitivo “clínicamente significativo” se definió por un descenso de los puntos obtenidos en el desempeño de cualquier prueba ≥ 1.5 SD (Peña-Casanova et al., 2009) con respecto a los datos co-normativos, y el DCP como cualquier valor de empeoramiento estadísticamente significativo después de la cirugía relacionada con los niveles preoperatorios. Se obtuvieron rangos de percentil de rendimiento de la prueba que definen la presencia de deterioro cognitivo leve en un percentil igual o inferior al 10%, el rendimiento dentro de la Normalidad (RN) se consideró en percentiles de distribución superiores 10 % en relación con su población de referencia (Sánchez-Benavides et al., 2014).

3.2. Evaluación psicológica-conductual

Dentro de la evaluación neuropsicológica completa se valora también la presencia de sintomatología ansiosa-depresiva y de alteración de conducta. Para llevar a cabo estas valoraciones se administran las siguientes pruebas:

- **Escala de Ansiedad de Hamilton**

Instrumento de evaluación de los síntomas de la ansiedad, heteroadministrada dónde se puntúa de 0 a 4 cada ítem, valorando tanto la intensidad como la frecuencia del mismo. Cada ítem corresponde a los diferentes síntomas propios de un estado de ansiedad, tales como: estado de ánimo ansioso, tensión, temores, insomnio, intelectual (cognitivo), estado de ánimo deprimido, síntomas somáticos generales (musculares), síntomas somáticos generales (sensoriales), síntomas cardiovasculares, síntomas respiratorios, síntomas gastrointestinales, síntomas genitourinarios, síntomas autónomos, comportamiento en la entrevista (general y fisiológico).

Se pueden obtener dos puntuaciones que corresponden a ansiedad psíquica (ítems 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 14) y a ansiedad somática (ítems 7, 8, 9, 10, 11, 12 y 13). Del valor global, cuando la puntuación es 0, significa ausencia de ansiedad, grado leve (1-14), moderado (15-28), grave (29-42), y muy grave o incapacitante (≥ 43). Si lo dividimos por ansiedad psíquica/somática, se considera que no existe ansiedad cuando la puntuación es 0, leve (1-7), moderada (8-14), grave (15-21) y muy grave o incapacitante (≥ 22) (Hamilton, 1959).

- **Escala de Depresión de Hamilton**

Escala heteroaplicada que evalúa cuantitativamente la gravedad de los síntomas depresivos. Se valora en forma de pregunta al paciente. Evalúa la presencia de: humor deprimido, trabajo y actividades, síntomas genitales, síntomas somáticos gastrointestinales, pérdida de peso, insomnio temprano (insomnio inicial), insomnio intermedio, insomnio tardío (insomnio terminal), síntomas somáticos generales, sentimientos de culpa, ideas de suicidio, ansiedad psíquica, ansiedad somática (concomitante), hipocondriasis, lentificación y agitación.

Cada ítem tiene entre tres y cinco posibles respuestas. La puntuación total va de 0 a 52 puntos. Se considera presencia de depresión si la puntuación total es superior o igual a 13 puntos, o cuando el ítem 1 (estado depresivo) puntúa 2 o más (Hamilton, 1980).

3.3. Evaluación de la capacidad funcional para las actividades de la vida diaria

Es adecuado introducir en la evaluación neuropsicológica la valoración de la capacidad funcional del paciente a través de su rendimiento en las actividades de la vida diaria, así como la valoración de la calidad de vida por parte del paciente. Se administraron las siguientes pruebas:

- **Test de Bayer-Activities of Daily Living Scale**

El test de Bayer-Activities of Daily Living Scale (B-ADL) (Erzigkeit, 2001) evalúa la actividad diaria y autonomía del paciente, estableciendo si el paciente tiene dificultades para realizar algunas tareas (25 preguntas) entre las que se incluyen: las actividades diarias, el autocuidado, la toma de medicamentos, la higiene personal, el recuerdo de citas o acontecimientos señalados, capacidad de concentración en lo que lee, descripción de lo que acaba de ver u oír, participación en conversaciones, uso del teléfono, recogida de recados para otra persona, pasear

sin perderse, ir de compras, preparar la comida, contar el dinero correctamente, comprender y administrar sus asuntos financieros, indicar el camino a seguir si alguien le pregunta, usar electrodomésticos, orientación en sitios no familiares, uso de medios de transporte por sí misma, participación en actividades de ocio, continuación con lo que estaba haciendo tras una breve interrupción, hacer dos cosas a la misma vez, desenvolvimiento en situaciones no familiares, realización de cosas sin cometer torpezas ni herirse y llevar a cabo una tarea bajo presión.

Se establece la puntuación entre 1: nunca (mejor) y 10: siempre (peor), en cada pregunta. La puntuación final es el cociente entre la suma de puntos de todas las preguntas y el número de preguntas. El punto de corte está en la puntuación 3,3; a partir de la cual se entiende que presenta alteración funcional, a más puntuación mayor dificultad para realizar las actividades básicas de la vida diaria.

- **Índice de Barthel**

Este índice es una medida genérica que evalúa el nivel de independencia funcional del paciente en la realización de 10 actividades básicas de la vida diaria (AVD): comer, lavarse, vestirse, arreglarse, deposiciones, micción, usar el retrete, trasladarse, deambular y subir escalones. La puntuación puede oscilar entre 0 y 100 (Mahoney y Barthel, 1965). La interpretación sobre la puntuación de Shah y colaboradores (1989) establece: Dependencia total (entre 0 y 20 puntos), Dependencia severa (entre 21 y 60 puntos), Dependencia moderada (entre 61 y 90 puntos), Dependencia escasa (entre 91 y 99 puntos), Independencia (100 puntos).

3.4. Valoración del riesgo de demencia vascular

- **Test de Hachinski y Test de Rosen**

El test de Hachinski (Hachinski, 1975) y el test de Rosen (Rosen, 1980) han sido utilizadas con el fin de valorar el riesgo de presencia de demencia vascular, ya que es uno de los criterios de exclusión de este estudio. Ambas son pruebas que valoran la posible implicación vascular en la presencia del deterioro cognitivo, obteniendo una puntuación que pueda orientar hacia un origen u otro. Los ítems a evaluar, con respuesta dicotómica (no o sí), son: inicio brusco, deterioro a brotes, curso fluctuante, confusión nocturna, preservación relativa de la personalidad, depresión, síntomas somáticos, labilidad/incontinencia emocional,

historia de hipertensión arterial, historia de accidentes cerebrovasculares, arteriosclerosis generalizada, síntomas neurológicos focales y signos neurológicos focales.

En el caso del Test de Hachinski se sospecharía un deterioro cognitivo con componente vascular si la puntuación es superior a 7 (18 es la puntuación máxima), y en el caso del test de Rosen sería si es mayor de 4 (14 es la puntuación máxima).

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

4.1. Variables recogidas para cada paciente

A continuación, se reflejan todas las variables sociodemográficas, clínicas y operatorias recogidas, destacando que para los resultados se han seleccionado un número limitado de ellas.

a) Variables sociodemográficas

- Edad actual.
- Sexo.
- Años de escolarización o estudios.
- Nivel educacional: bajo (ha tenido años de escolarización pero no los ha finalizado aunque sabe leer y escribir, o ha acabado estudios primarios), medio (ha cursado con éxito estudios secundarios) y alto (ha finalizado estudios universitarios o ha cursado algún curso en la universidad).
- Residencia habitual: Domicilio/Institución/Indigente/Otros.
- Nacionalidad: Española/Extranjera (especificando el país).

b) Variables clínicas

- Hábitos tóxicos (consumo de alcohol, gramos de alcohol diarios, años de ex alcoholismo, consumo de tabaco, número de paquetes/año, años de ex tabaquismo).
- Comorbilidades (hipertensión arterial, años de hipertensión arterial, hipercolesterolemia, años de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, etc.)
- Ingresos y estancias (número de ingresos hospitalarios en el último año, motivo de ingreso, días totales de estancia).
- Antecedentes familiares (demencia, depresión, diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemia, síndrome coronario, insuficiencia renal, accidente cerebrovascular, arteriopatía periférica, neoplasia y alteración tiroidea).
- Enfermedad actual:
 - Variables de enfermedad coronaria: años de coronariopatía, número de vasos afectados, tipo de cardiopatía isquémica inicial y tipo de cardiopatía isquémica actual, número de anginas en el último año, antecedentes de angioplastia coronaria, años de la angioplastia coronaria, antecedentes de cirugía cardíaca.
 - Variables de patología cardíaca no coronaria: tipo de patología cardíaca no coronaria, valvulopatía aórtica, años de la patología cardíaca no coronaria.
 - Variables ecocardiográficas.

c) Variables operatorias-perioperatorias

- Variables prequirúrgicas: tipo de cirugía (con o sin CEC), retirada previa de la antiagregación/anticoagulación, utilización fármacos de protección miocárdica, dosis de fármacos de protección miocárdica, riesgo quirúrgico EuroSCORE (Roques et al., 1999), complicaciones médicas, uso de drogas vasoactivas, expansores de volemia y/o antiarrítmicos, muerte prequirúrgica.
- Variables intraoperatorias: Tiempo de CEC (minutos), tiempo de clamping (minutos), balance de fluidos (mililitros), tipo de cirugía con CEC (sustitución de válvula aórtica), tipo valvular (metálica/biológica), tamaño valvular (mm), tiempo total de cirugía (minutos), tiempo de anestesia (minutos), tiempo de ventilación mecánica (intubación oro-traqueal) (minutos), número de injertos colocados, complicaciones intraquirúrgicas y mortalidad intraoperatoria.
- Frecuencia cardíaca prequirúrgica, intraquirúrgica y postquirúrgica.
- Presión arterial sistólica prequirúrgica, intraquirúrgica y postquirúrgica.
- Presión arterial diastólica prequirúrgica, intraquirúrgica y postquirúrgica.
- Presión arterial media prequirúrgica, intraquirúrgica y postquirúrgica.
- Saturación de oxígeno prequirúrgica, intraquirúrgica y postquirúrgica.
- Variables postoperatorias: mortalidad, complicaciones postquirúrgicas, estancia en Unidad de Cuidados Intensivos, días totales, días prequirúrgicos, días postquirúrgicos, fracción de eyección ventricular izquierda postquirúrgica.

4.2. Procedimientos del análisis estadístico.

Para realizar el análisis estadístico de este estudio se ha utilizado el programa estadístico SPSS para Windows versión 20.0 (IBM SPSS Statistics, IBM Corporation, Chicago, IL).

Los valores se consideraron estadísticamente significativos cuando $p < 0,05$. Las variables continuas se expresan como media (Desviación típica) y los cualitativos como valores absolutos y porcentajes.

A continuación, se describen las diferentes medidas que se utilizaron para la obtención de los resultados:

- Se realizó un estudio descriptivo y comparativo intergrupos de las características demográficas de los pacientes atendiendo al grupo de edad, para ello se utilizó el test de la Chi cuadrado o la T de Student para muestras independientes.

- Para comparar el rendimiento postoperatorio con respecto a los niveles preoperatorios se utilizó un análisis de varianza de medidas repetidas.
- Con el objetivo de dividir la muestra en función del rango de edad y para que sea homogénea, se calculó el tamaño óptimo de la muestra, utilizando el número medio de intervenciones de cirugía cardíaca en los últimos 5 años para cada grupo, una proporción estimada de exclusión para la evaluación neuropsicológica de acuerdo con nuestros criterios de exclusión del 30%, una proporción estimada de pacientes mayores con disfunción cognitiva postoperatoria del 35%, un error alfa de 0,05, una potencia estadística del 80% y una pérdida del 5%. Con estos parámetros, se requirió una muestra mínima de 27 sujetos por grupo.
- Para identificar factores de riesgo independientes de DCP se utilizaron análisis de regresión múltiple. Se calculó el Odds Ratio (OD), el intervalo de confianza del 95% (IC 95%), el coeficiente B y el coeficiente de determinación (R²).
- Para obtener los porcentajes de cambio de cada una de las evaluaciones postquirúrgicas con respecto a la evaluación prequirúrgica basal (estudio comparativo intergrupos) se realizó un estudio comparativo de la caracterización cognitiva entre el Grupo Sin CEC y el grupo Con CEC mediante el test de la Chi cuadrado, para variables sin distribución normal, o la T de Student, para variables con distribución normal, para muestras independientes.
- Con el objetivo de tener una medida unitaria de deterioro cognitivo, se obtuvo un índice global de rendimiento cognitivo, como variable dicotómica que se generó incluyendo la definición de deterioro cognitivo (obtener un percentil $\leq 10\%$ en al menos un test) en las evaluaciones postquirúrgicas. Se construyó un modelo de regresión junto con variables independientes para estudiar su valor predictivo en el DCP.



1. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS, CLÍNICOS Y QUIRÚRGICOS DE LA MUESTRA.

Un total de 70 pacientes fueron incluidos inicialmente en este estudio, 34 sometidos a cirugía con circulación extracorpórea (CEC), y 36 sin CEC. Durante las cuatro primeras evaluaciones de seguimiento hubo cinco pérdidas (cuatro fallecimientos postoperatorios tempranos, dos en cada grupo, y uno no cardiovascular a los 8 meses en el grupo sin CEC), por lo que el grupo con CEC se quedó en 32 pacientes y el grupo sin CEC en 33, siendo, finalmente, 65 pacientes los que completaron el seguimiento postoperatorio a los 12 meses. En la valoración realizada a los 48 meses de seguimiento tras la cirugía, la muestra estaba formada por 59 pacientes en total (28 del grupo con CEC y 31 del grupo sin CEC), debido a seis pérdidas más (en el grupo con CEC un fallecimiento no cardiovascular y tres muertes cardiovasculares; y en el grupo sin CEC, dos fallecimientos cardiovasculares).

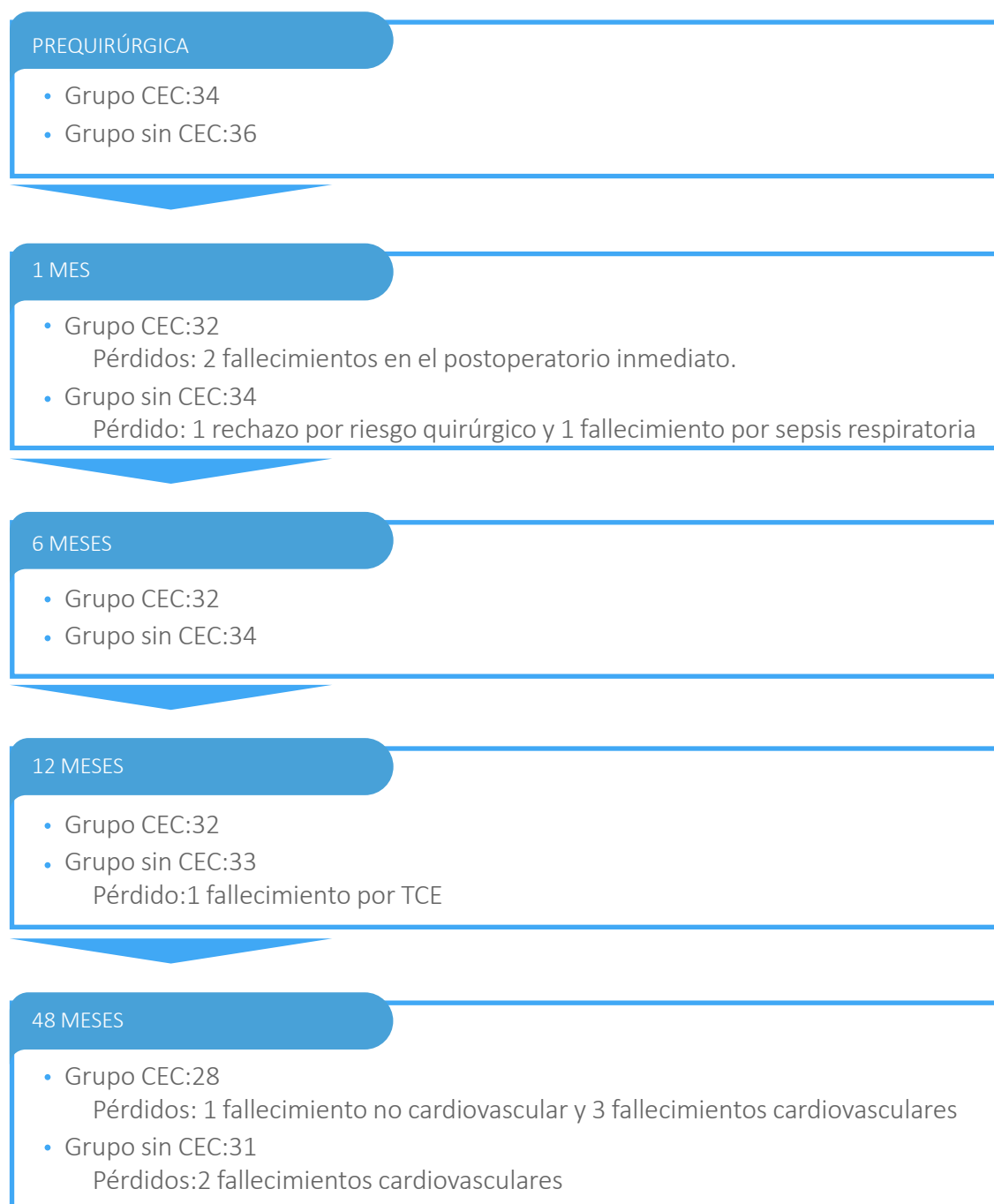


Figura 1. Diagrama de flujo por evaluaciones y por número de pacientes.

Además, los pacientes también fueron agrupados por el rango de edad al que pertenecen (39 pertenecientes al grupo menor de 70 años y 31 en el grupo de mayor o igual de 70 años).

Los datos sociodemográficos, clínicos y quirúrgicos de la muestra en total, de ambos grupos (con CEC y sin CEC), así como el grupo mayor y menor de 70 años, se muestran en la Tabla 3.

Variables	n=70	Sin CEC (n=36)	Con CEC (n=34)	<70 años (n=39)	≥70 años (n=31)
Edad (años)	65,9 (1,5)	65,9 (1,4)	65,8 (1,5)	59,8 (1,2)	74,5 (1,5) [†]
Hombres	53 (75,7%)	25 (69,9%)	28 (82,4%)	32 (82,1%)	21 (67,7%)
Años de escolarización	6,5 (0,7)	5,8 (0,6)	7,1 (0,8)	7 (0,7)	5,9 (0,6)
Índice Barthel (puntuación)	96 (8,5)	95 (4,4)	97 (3)	97,4 (1,4)	93,6 (1,1)
Tabaquismo	55 (78,6%)	27 (75%)	28 (82,3%)	35 (89,7%)	20 (64,5%) [†]
Hipertensión arterial	54 (77,1%)	26 (72,2%)	28 (82,4%)	28 (71,8%)	26 (83,9%)
Dislipemia	55 (78,6%)	24 (66,7%)	26 (76,4%)	31 (79,5%)	24 (77,4%)
Diabetes mellitus	36 (51,4%)	19 (52,8%)	17 (50%)	19 (48,7%)	17 (54,8%)
Obesidad (IMC)	28 (40%)	14 (38,9%)	14 (41,2%)	15 (38,5%)	13 (41,9%)
Fallo cardíaco	32 (45,7%)	8 (22,2%)	24(70,6%) [‡]	15 (38,5%)	17 (54,8%)*
Fracción de eyección del ventrículo izq (%)	59 (6)	57 (5)	60 (6)	58 (5,1)	60 (5,3)
Arteriopatía periférica	15 (21,4%)	5 (13,9%)	0(29,4%)*	11 (28,2%)	4 (12,9%)*
Enfermedad renal crónica	9 (12,9%)	6 (16,7%)	3 (8,8%)	2 (5,1%)	7 (22,6%)*
Ictus	5 (7,1%)	3 (8,3%)	2 (6,5%)	3 (7,7%)	2 (6,5%)
Fibrilación auricular	8 (11,4%)	2 (5,6%)	6 (17,6%)	4 (10,3%)	4 (12,9%)
Años de Enfermedad Coronaria	5,4 (1,5)	4,6 (1,4)	6,2 (1,6)	5,1 (1,1)	5,7 (1,1)
Enfermedad de 3 vasos	42 (60,0%)	26 (72,2%)	16(47,1%) [†]	23 (59%)	19 (61,3%)
EuroSCORE	5,5 (1,3)	3,8(1)	7,1 (1,7) [‡]	4,3 (0,5)	6,7(1)*
Tiempo de operación (minutos)	275 (37)	235 (21)	315 (32) [‡]	283 (16)	264 (13)
Tiempo de intubación (minutos)	618 (63)	537 (55)	699 (70) [†]	577 (21)	670 (63) [†]
Complicaciones intraoperatorias	19 (27,1%)	6 (16,6%)	10 (29,4%)	7 (17,9%)	9 (29%)*
Complicaciones postoperatorias	23 (32,8%)	9 (25%)	14 (41,2%)	11 (28,2%)	12 (38,7%)
Estancia en la UCI (días)	3,5 (0,6)	3,3 (0,5)	3,7 (0,7)	3,4 (0,2)	3,6 (0,2)

Tabla 4. Variables sociodemográficas, clínicas y quirúrgicas. Estudio comparativo intergrupos (con y sin CEC; mayor y menor de 70 años). Los datos se expresan en media (error estándar de la media) y en porcentaje (%). EuroSCORE: Sistema europeo de Evaluación del riesgo de cirugía cardíaca. *p<0,5; †p<0,01; ‡p<0,001.

Según se observa en la tabla anterior, analizando los datos del grupo de pacientes sometidos a cirugía con CEC y los intervenidos sin CEC, encontramos que existen diferencias significativas en antecedentes personales tales como la dislipemia, insuficiencia cardíaca, arteriopatía periférica, enfermedad coronaria de 3 vasos, siendo en todas ellas mayor en el grupo intervenido con CEC menos en la enfermedad de 3 vasos coronarios. Además, se encuentran diferencias significativas en variables operatorias como en EuroSCORE, tiempo de la operación y tiempo de intubación, siendo mayor en el grupo intervenido con CEC.

En referencia a las diferencias significativas entre el grupo menor de 70 años con el mayor de 70 años, encontramos que existen en antecedentes personales como en la historia de tabaquismo, insuficiencia cardíaca, arteriopatía periférica, enfermedad renal crónica, siendo todas mayores en el grupo de más edad menos en la arteriopatía periférica. También se observan diferencias significativas en variables operatorias como el EuroSCORE, el tiempo de intubación, las complicaciones intra y postoperatorias, todas ellas superiores en el grupo de pacientes mayores o igual a 70 años.

2. UTILIDAD DE LAS PRUEBAS DE SCREENING/CRIBADO FRENTE A LOS TEST ESPECÍFICOS

En este apartado se muestran los resultados del análisis comparativo de los test de cribado cognitivo utilizados en el estudio (MMSE y Test del Reloj) con los test cognitivos breves de dominio específico, específicamente dos: el TMT para la valoración de las funciones ejecutivas/atención y los Test de Fluencia Verbal Semántica (TFVS) y Fonética (TFVF) para la valoración de la fluencia verbal. Ambas pruebas cognitivas se caracterizan por ser de rápida administración (menos de 5 minutos) y de fácil corrección. Han sido elegidos para esta comparación debido a su brevedad, característica que lo asemeja a los test de cribado, y no presentan otros test cognitivos utilizados en la valoración, como el FCSRT o el test de Stroop.

Los resultados brutos de las pruebas cognitivas tanto preoperatorias (basales) y postoperatorias se muestran en la tabla 5. La significación estadística se estableció comparando las puntuaciones postoperatorias con respecto a las puntuaciones preoperatorias y solo se muestran datos estadísticamente significativos. Los resultados de TMT Parte A y Parte B se basan en la cantidad de segundos necesarios para completar la tarea y los resultados de MMSE, Test del Reloj (TDR), TFVS y TFVF se basan en la cantidad de éxitos o respuestas correctas. También se refleja al final de la tabla el porcentaje de pacientes que presentaron alteración cognitiva leve, rendimiento normal inferior y su suma en cada una de las evaluaciones (la prequirúrgica y las tres postquirúrgicas).

Analizando los datos brutos de forma general, se observa como únicamente los test breves de dominios cognitivos específicos analizados (TMT y Test de Fluencia) muestran cambios significativos en las evaluaciones de seguimiento, en comparación con la basal. Sin embargo, las pruebas de cribado se mantienen estables en todas las valoraciones.

Test	PreQx (línea base)	1 mes postQx	6 meses postQx	12 meses postQx
Puntaciones de los test (datos brutos)				
MMSE	28.4 (0.3)	28.1 (0.2)	27.8 (0.2)	27.9 (0.2)
TDR	6.5 (0.2)	6.5 (0.2)	6.5 (0.2)	6.5 (0.2)
TMT (A)	63 (4)	68 (4)	75 (4)‡	69 (3)*
TMT (B)	133 (10.2)	135 (10.5)	147 (10.5)‡	141 (10.5)*
TFVS	24 (1.1)	21.8 (1)†	20.3 (1)‡	20.7 (1)†
TFVF	16.3 (0.7)	15.3 (0.8)*	14.7 (0.6)*	14.8 (0.6)*
Porcentaje de pacientes con deterioro cognitivo leve, rendimiento inferior normal y su suma				
TMT (A)	11.5/7.9/19.4	17.9†/10.7†/28.6†	24.4‡/20.2‡/44.6‡	12.2/8.8/21
TMT (B)	8.4/4.3/12.7	5.9/13.9‡/19.8†	9.1/20.8‡/29.9‡	4.6/10.7‡/15.3†

Tabla 5. Línea base de las puntuaciones (resultados brutos) de las evaluaciones pre y postquirúrgicas y porcentaje de pacientes con deterioro cognitivo leve, rendimiento inferior normal y su suma. MMSE: Mini Mental State Examination Test; TMT: Trail Making Test; TFVS: Test de fluencia verbal semántica; TFVF: Test de fluencia verbal fonológica. *p<0.05; †p<0.01; ‡p<0.001.

En referencia al porcentaje de pacientes que presentan alteración o rendimiento inferior en el TMT, de forma significativa se muestra que, antes de la cirugía, cerca de un 20% de los pacientes presentaban alteración atencional leve o un rendimiento normal inferior (observado en el TMT parte A) que fue aumentando en las evaluaciones de seguimiento, encontrándose el máximo a los 6 meses de la operación, rozando el 45%. Un patrón similar (aunque en menor medida) se observa en el TMT parte B, indicativo de alteración ejecutiva de atención alternante, encontrándose también el mayor porcentaje a los 6 meses de la operación, casi un tercio de la muestra.

En la Figura 2 se muestra el porcentaje de empeoramiento postoperatorio en el desempeño de las pruebas de cribado y de las pruebas cognitivas breves de dominios específicos con respecto al valor preoperatorio (basal).

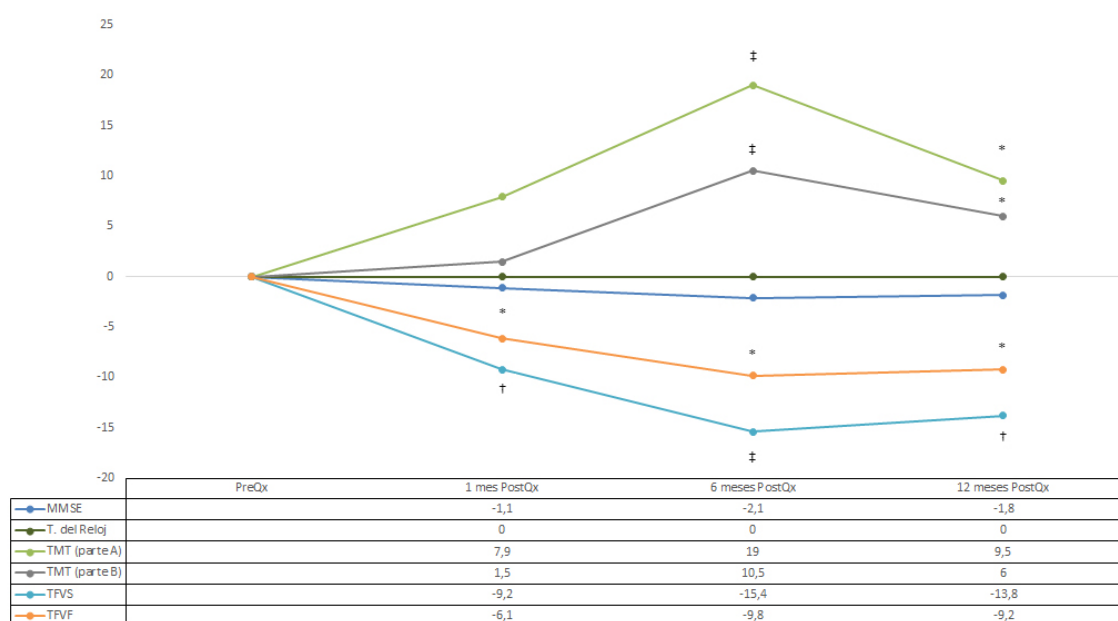


Figura 2: Porcentaje de empeoramiento en el rendimiento de los test después de la cirugía cardíaca en comparación con la valoración basal (prequirúrgica).

MMSE: Mini Mental State Examination Test; TMT: Trail Making Test; TPVS: Test de fluencia verbal semántica; TPVF: Test de fluencia verbal fonológica.

* $p < 0,05$; † $p < 0,01$; ‡ $p < 0,001$.

Se aprecia como los test específicos reflejan el cambio postquirúrgico mientras que los test de cribado no lo reflejan. Tras el análisis realizado de las puntuaciones obtenidas por los pacientes en las evaluaciones postquirúrgicas, se ha encontrado que las pruebas cognitivas breves de dominio específico (TMT y Test de Fluencia) experimentaron un empeoramiento postoperatorio significativo en su rendimiento en las tres valoraciones postquirúrgicas (al mes, los 6 y 12 meses), como se puede observar en la Figura 2, el empeoramiento mayor se muestra en la valoración cognitiva a los seis meses de la operación. Sin embargo, analizando los resultados obtenidos en las pruebas de cribado cognitivo (MMSE y Test del Reloj), se encuentran que estas pruebas no mostraron cambios significativos durante las tres valoraciones de seguimiento en comparación con la evaluación basal, se mantuvieron estables en las tres evaluaciones postquirúrgicas, por tanto, no reflejan el cambio postquirúrgico.

3. ESTUDIO COMPARATIVO DEL DETERIORO COGNITIVO EN PACIENTES TRATADOS CON O SIN CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA: FACTORES DE RIESGO IMPLICADOS E INFLUENCIA DE LA EDAD

En este apartado se muestran los resultados obtenidos en el análisis comparativo en el rendimiento cognitivo entre el Grupo con y sin CEC (34 y 36 pacientes, respectivamente) en las evaluaciones postquirúrgicas 1, 6, 12 y 48 meses posteriores respecto a la evaluación prequirúrgica basal. Además, se reflejan los factores de riesgo analizados como predictores del deterioro cognitivo postquirúrgico, destacando particularmente la influencia de la edad.

Las medias de las puntuaciones escalares de cada una de las pruebas cognitivas en la valoración prequirúrgica y en las de seguimiento a los 6, 12 y 48 meses de ambos grupos quirúrgicos se muestran en la Figura 3 y 4. Es importante destacar que las puntuaciones escalares están ajustadas por edad y escolaridad, lo que elimina el sesgo de que el rendimiento empeora por tener más edad o por tener menos escolaridad. Se observan diferencias significativas ($p < 0,01-0,05$) comparando desde la línea base con las evaluaciones de seguimiento, existiendo en la mayoría de las pruebas diferencias de dos o más escalares. Comparando ambos grupos, se evidencia como el grupo con CEC obtiene peores rendimientos cognitivos, llegando a obtener en pruebas como FCSRT y STROOP puntuaciones por debajo de la escalar 7 y, además, obtiene mayor diferencia en comparación con la valoración prequirúrgica ($p < 0,01$), sobre todo en STROOP.

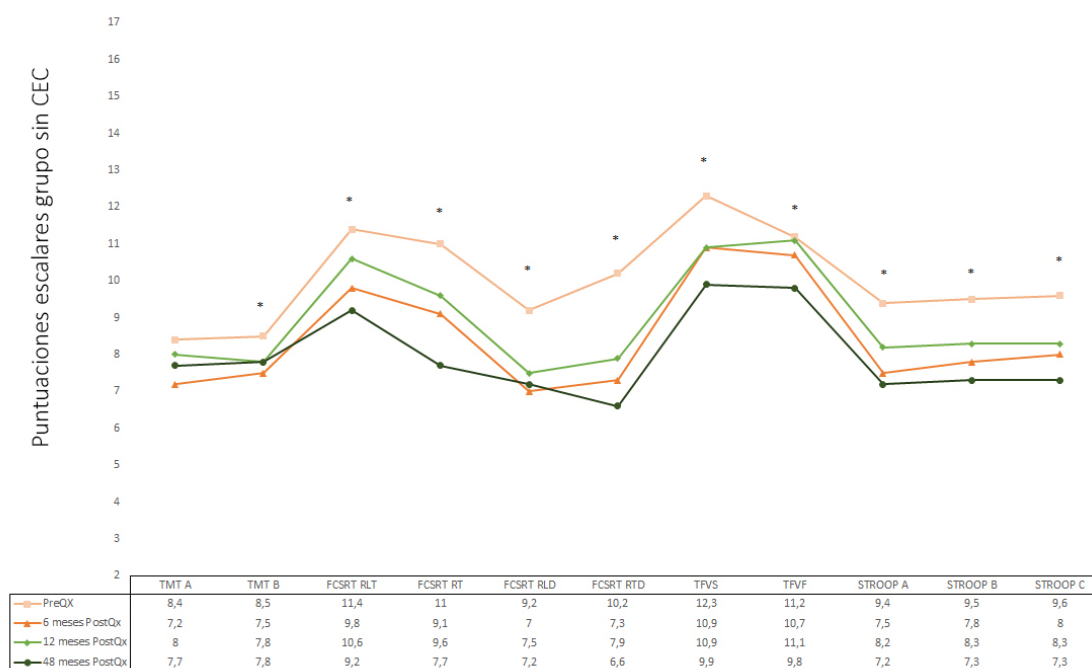


Figura 3: Media de las puntuaciones escalares obtenidas en las pruebas cognitivas en los pacientes del grupo sin CEC. TMT: Trail Making Test; TFVS: Test de fluencia verbal semántica; TFVF: Test de fluencia verbal fonológica; FCSRT: Test del Recuerdo Libre y Facilitado de Buschke; RLD: Recuerdo libre diferido; RTL: recuerdo total libre; RTD: recuerdo total diferido; RT: Recuerdo Total. * $p < 0,05$; † $p < 0,01$.

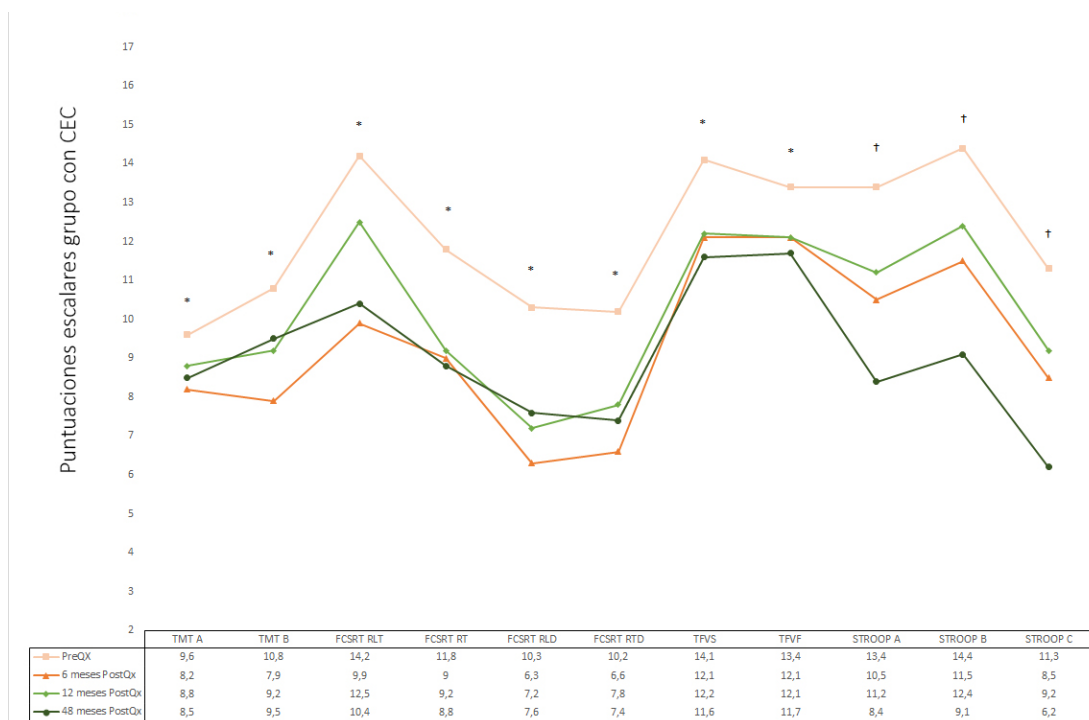


Figura 4: Media de las puntuaciones escalares obtenidas en las pruebas cognitivas en los pacientes del grupo con CEC. TMT: Trail Making Test; TFVS: Test de fluencia verbal semántica; TFVF: Test de fluencia verbal fonológica; FCSRT: Test del Recuerdo Libre y Facilitado de Buschke; RLD: Recuerdo libre diferido; RTL: recuerdo total libre; RTD: recuerdo total diferido; RT: Recuerdo Total. * $p < 0,05$; † $p < 0,01$.

La presencia de Deterioro Cognitivo Leve con criterios clínicos se definió por un deterioro significativo en al menos una función cognitiva sin afectación significativa en la capacidad funcional para las actividades de la vida diaria. Aplicando este criterio, los pacientes se distribuyeron en Grupo con Deterioro Cognitivo Leve (DCL) (percentiles de distribución inferiores al 10 % en relación con su población de referencia) y en Grupo con Rendimiento dentro de la Normalidad (RN) (percentiles de distribución superiores 10 % en relación con su población de referencia).

El estudio comparativo entre ambos grupos en referencia al porcentaje de pacientes sugerentes de presentar DCL no ofreció diferencias significativas antes de la cirugía, (13% grupo con CEC Vs. 18% grupo sin CEC), ni en el primer mes postquirúrgico (22% Vs. 29%), aunque el porcentaje aumentó significativamente tras el procedimiento quirúrgico (Figura 5).

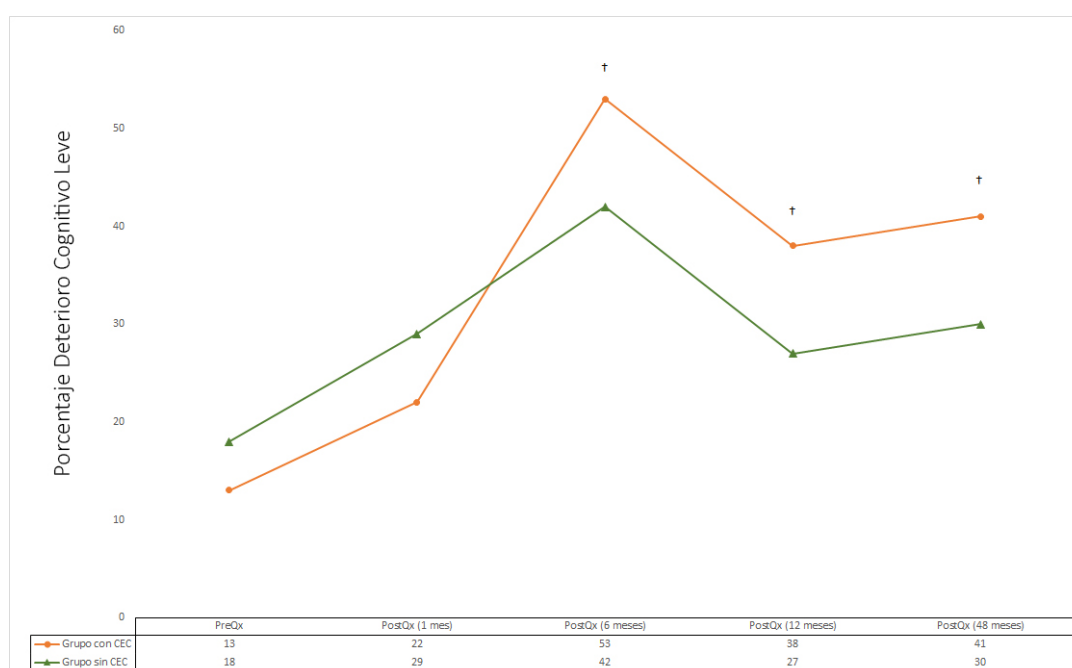


Figura 5: Porcentaje de pacientes con deterioro cognitivo leve antes y después de la cirugía en ambos grupos. Se muestran los valores de P de las diferencias entre grupos en la evaluación basal (PreQx) y las postoperatorias al mes, 6, 12 y 48 meses. * $p < 0,05$; † $p < 0,01$

El porcentaje de pacientes con presencia de DCL obtenido en las valoraciones de seguimiento fue significativamente mayor en los pacientes del grupo con CEC a los 6, 12 y 48 meses en comparación con el grupo Sin CEC. Observando el avance del deterioro cognitivo a través de las evaluaciones de seguimiento, se muestra una tendencia ascendente del deterioro cognitivo, alcanzando sus mayores niveles a los 6 meses, disminuyendo levemente al año y manteniéndose a los cuatro años (Figura 5).

En referencia a los factores de riesgo estudiados (Tabla 6), mediante análisis de regresión múltiple, se obtuvieron resultados significativos como predictores independientes del DCP factores clínicos y sociodemográficos como la edad, el tabaquismo, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la insuficiencia cardíaca y los niveles preoperatorios de hemoglobina ≤ 10 g/dL, así como factores quirúrgicos como EuroSCORE >5 , tiempo de intubación >600 minutos y tiempo de Bypass cardiopulmonar >160 minutos, por lo que han sido identificados como los factores de riesgo independientes para presentar deterioro cognitivo postquirúrgico, utilizando el índice global de rendimiento cognitivo como variable dependiente.

		R ² = 0,69	Coefficiente B	Valor <i>p</i>
No modificables	Edad ≥ 70 años	4,8 (1,9-8,6)	0,613	$<0,01$
	Insuficiencia cardíaca	1,9 (1,2-4,1)	0,512	0,02
Parcialmente modificable	EuroSCORE >5	2,0 (1,4-3,8)	0,520	$<0,01$
Modificables	Tabaquismo	2,9 (1,2-5,1)	0,548	$<0,01$
	Diabetes mellitus	1,8 (1,2-4,0)	0,502	0,03
	Hipertensión arterial	1,6 (1,1-3,2)	0,499	0,03
	Hemoglobina ≤ 10 g/dL	1,8 (1,2-3,7)	-0,451	0,03
	Hematocritos $\leq 30\%$	2,2 (1,4-4,1)	-0,513	0,02
	Tiempo de intubación ≥ 600 minutos	2,1 (1,3-4,6)	0,536	$<0,01$
	Tiempo del Bypass Cardiopulmonar ≥ 160 minutos	3,1 (1,8-5,9)	0,601	$<0,01$

Tabla 6: Factores de riesgo del deterioro cognitivo postquirúrgico.

95% CI: 95% de intervalo de confianza; EuroSCORE: Sistema europeo de Evaluación del riesgo de cirugía cardíaca; g/dL: gramos/decilitros; OR (95% CI); R²: Análisis de regresión múltiple con Coeficiente de Determinación para el rendimiento postquirúrgico OR (95% CI).

3.1. Influencia de la edad en el DCP a largo plazo

A partir de este análisis de los factores de riesgo, se realizó un análisis específico utilizando la edad como variable categórica, ya que se ha mostrado que una variable significativa. Para poder realizar este análisis, la muestra de 70 pacientes fue dividida en dos grupos en función de la edad (con el procedimiento explicado en el apartado de Métodos), formando un grupo de 39 pacientes que son menores a 70 años de edad y otro de 31 pa-

cientes mayores o igual a 70 años de edad. Las características sociodemográficas, clínicas y quirúrgicas basales de ambos grupos se resumen en la Tabla 4. El rango de edad para el grupo de pacientes <70 años fue desde los 50 años a los 69 años, y en el otro grupo, fue desde los 70 años a los 83 años.

Como se ha comentado previamente (tabla 4), los pacientes pertenecientes al grupo de ≥ 70 años presentaban mayor insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica, deterioro cognitivo y mayor puntuación en EuroSCORE, así como mayor tiempo de intubación y más complicaciones intraoperatorias y postoperatorias. En cambio, el tabaquismo y la arteriopatía periférica fueron más frecuentes en el grupo de pacientes menores de 70 años.

Observando los datos brutos de los test cognitivos obtenidos en ambos grupos en la evaluación basal prequirúrgica (Tabla 7), se puede ver como el rendimiento cognitivo bruto fue inferior en la mayoría de los test en el grupo de mayor edad, describiéndose diferencias significativas en el TMT, ambas partes, el test de Stroop, las tres partes, el test de fluencia semántica y el recuerdo total libre del FCSRT.

Test Cognitivos	Pacientes <70 años (n=39)	Pacientes ≥ 70 años (n=31)	Valor p
TMT parte A	54,6 (3,6)	73,1 (4,1)	<0,01
TMT parte B	114,2 (10,1)	157,2 (10,7)	<0,01
STROOP parte A	104,1 (5,5)	77,5 (3,5)	<0,001
STROOP parte B	73,4 (4,2)	54,3 (3,5)	<0,001
STROOP parte C	33,4 (1,6)	25,5 (1,2)	<0,001
FCSRT RTL	30,1 (0,9)	24,7 (0,7)	<0,001
FCSRT RT	42,7 (0,6)	39,8 (0,6)	0,02
FCSRT RTD	13,0 (0,3)	12,0 (0,3)	0,04
TFVS	27,0 (1,0)	20,0 (1,0)	<0,01
TFVF	17,8 (0,8)	14,0 (0,6)	0,02
JOLT	25,9 (0,5)	24,7 (0,7)	0,08

Tabla 7: Datos brutos (media y DE) de las pruebas cognitivas de la evaluación prequirúrgica en ambos grupos de edad. TMT: Trail Making Test; TFVS: Test de fluencia verbal semántica; TFVF: Test de fluencia verbal fonológica; FCSRT: Test del Recuerdo Libre y Facilitado de Buschke; RTL: recuerdo total libre; RTD: recuerdo total diferido; RT: Recuerdo Total; JOLT: Test de Juicio de Orientación de Líneas de Benton.

En cuanto al rendimiento cognitivo de los pacientes, se utilizó el índice global de rendimiento cognitivo de cada paciente, observando que el grupo de pacientes ≥ 70 años presentó significativamente mayor alteración cognitiva preoperatoria (22,6 vs 7,7%, $p < 0,01$,

respectivamente), reflejado en la obtención de menores puntuaciones en todas las pruebas cognitivas excepto para el JOLT.

Tras la cirugía, los dos grupos de edad experimentaron significativamente un menor rendimiento cognitivo (ambos $p < 0,01$), siendo mayor el empeoramiento en el grupo de ≥ 70 años en comparación con el grupo de < 70 años, tanto al mes (35,5 vs 14,7%, $p < 0,01$, respectivamente), a los 6 meses (65,9 vs 22,1%, $p < 0,01$, respectivamente) y a los 12 meses (39,2 vs 14,3%, $p < 0,01$, respectivamente) de la operación con un empeoramiento en el rendimiento de los test TMT, STROOP, FCSRT, TFVS y TFVF en comparación con el nivel preoperatorio. El JLOT se mantuvo invariante durante los meses de seguimiento, es una prueba que no mostró utilidad en este estudio, pero se empleó con el objetivo de explorar un rango más amplio de funciones cognitivas.

Se ha obtenido el porcentaje de cambio de las evaluaciones postquirúrgicas en comparación con la evaluación basal preoperatoria (Figura 6). En la mayoría de las pruebas, menos en el TMT, se obtienen porcentajes negativos porque a menor puntuación bruta obtenida, peor rendimiento, con la excepción que, en el TMT a mayor puntuación bruta, peor rendimiento. Analizando las gráficas atendiendo a la diferencia entre ambos grupos de edad, se observa en las pruebas TMT (parte A y B), STROOP (parte A y C), FCSRT (Recuerdo Total Libre y Recuerdo Total Diferido), TFVS y TFVF se obtuvieron las diferencias significativas comparando ambos grupos, no se obtuvieron diferencias significativas en el Recuerdo Total del FCSRT, en la parte B del STROOP ni el JOLT. En todos los gráficos se evidencia peores rendimientos postquirúrgicos en el grupo de mayor edad (≥ 70 años). De forma general se refleja empeoramiento significativo, sobre todo, a los 6 meses de seguimiento, reduciéndose ligeramente, pero manteniéndose a los 12 meses de la operación.

Por otro lado, utilizando la edad como variable continua (pacientes ≥ 65 años), y no como categórica como se acaba de describir, se ha analizado su influencia en el DCP a largo plazo. Se obtuvo que el porcentaje del grupo de pacientes de mayor edad que cumplían criterios clínicos de deterioro cognitivo leve aumentó (33,5%, 63,4% y 38,9% a 1, 6 y 12 meses, respectivamente) en comparación con el porcentaje de pacientes que lo presentaban en la línea de base (20,5%).

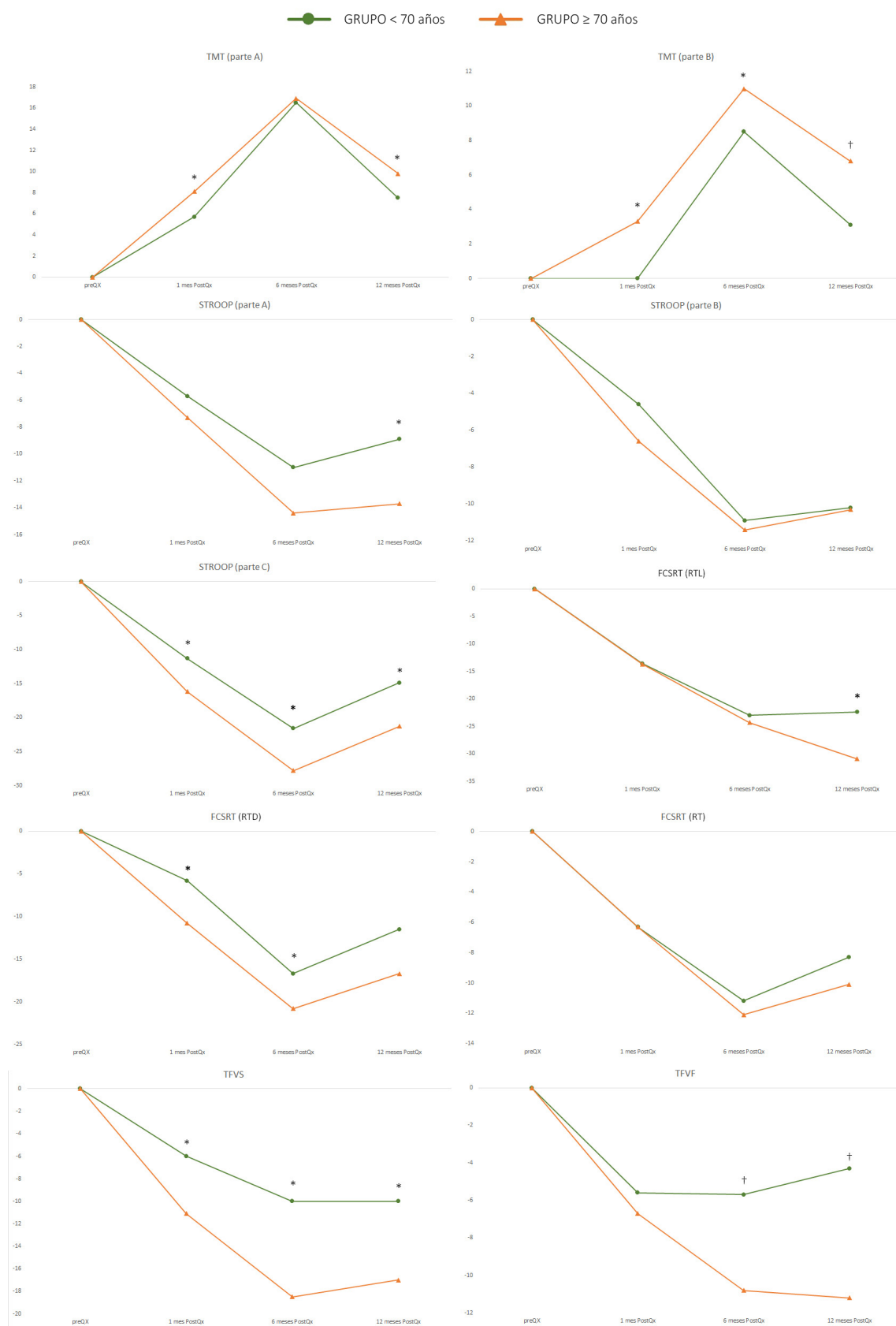


Figura 6: Porcentaje de cambio en cada uno de los test cognitivos después de la cirugía respecto a la evaluación basal en ambos grupos de edad. TMT: Trail Making Test; TFVS: Test de fluencia verbal semántica; TFVF: Test de fluencia verbal fonológica; FCSRT: Test del Recuerdo Libre y Facilitado de Buschke; RTL: recuerdo total libre; RTD: recuerdo total diferido; RT: recuerdo total. *p<0,05; †p<0,01.

4. TRASTORNO COGNITIVO MENOR Y MAYOR EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA CARDIACA A MUY LARGO PLAZO (CRITERIOS DSM-5)

En este apartado se detallan los resultados obtenidos en el análisis de los datos de la muestra a los 48 meses de la intervención quirúrgica en ambos grupos, con CEC y Sin CEC. A diferencia con el estudio longitudinal realizado hasta ahora, además de estudiar el rendimiento cognitivo de los pacientes a los cuatro años de la cirugía, se ha valorado la presencia en los pacientes de Trastorno Neurocognitivo (TNC) en base a los criterios del DSM-5 (explicados en la introducción) en dos grupos: TNC Menor, de 1-2 desviaciones estándar por debajo de lo esperado por su grupo de referencia, lo que equivale a una puntuación escalar aproximada en el rango entre 4 y 7 del Proyecto NEURONORMA (con un rango de percentil de 18 a 3%), sin alteración en las pruebas que evalúan la capacidad funcional; y TNC Mayor, más de 2 desviaciones estándar por debajo, equivale a una puntuación escalar igual o menor a 3 (rango de percentil <3%) y superar el punto de corte de la escala funcional de Bayer (3,3).



Figura 7. Porcentaje de pacientes que presentan Trastorno Neurocognitivo Menor y Mayor de forma prequirúrgica y a los 1, 6, 12 y 48 meses postquirúrgicos en ambos grupos, con CEC y sin CEC. Se muestran los valores de p de la diferencia entre grupos. TNC: Trastorno Neurocognitivo

Comparación intragrupo de medidas repetidas* $p<0,05$; † $p<0,01$; ‡ $p<0,001$

Con los criterios explicados anteriormente, se ha calculado porcentaje de pacientes de ambos grupos (CEC y sin CEC) que presentan TNC Mayor y Menor desde la evaluación basal prequirúrgica hasta los 4 años postquirúrgicos (Figura 7). Antes de la operación, no había pacientes con criterios para el diagnóstico del TNC Mayor, sin embargo, prácticamente la mitad de la muestra presentaban un TNC Menor prequirúrgico, siendo mayor en el grupo sin CEC (33,3% grupo sin CEC Vs. 14,7% grupo con CEC).

Tras la cirugía, se produce un aumento generalizado de ambos trastornos en toda la muestra. En el grupo con CEC hubo un aumento significativo de pacientes con TNC, el máximo porcentaje de pacientes con diagnóstico de TNC Mayor se observa a los 6 meses de seguimiento (18,9%), descendiendo drásticamente al año; además, se observó un incremento de pacientes con TNC Menor, llegando padecerlo casi la mitad de los pacientes (46,9%) de este grupo al año de seguimiento. En el grupo sin CEC, se observa un aumento significativo de pacientes con diagnóstico de TNC Menor, tanto a los 6 como a los 12 meses de seguimiento (48,4% y 48,5%, respectivamente), destacando que son pocos los que cumplen criterios para TNC Mayor llegando a recuperarse al año de seguimiento.

Centrándonos en los datos obtenidos en el seguimiento a muy largo plazo (a los 48 meses de la operación), se muestra que existe una ligera tendencia descendente (no significativa) de ambos TNC en los dos grupos quirúrgicos, sin llegar a los rendimientos prequirúrgicos. A los cuatro años de la cirugía, se observa, al igual en las otras valoraciones seguimiento, que el deterioro cognitivo más grave se encuentra en el grupo con CEC, un 7,1% presentaba TNC Mayor, mientras que no había pacientes con este diagnóstico en el grupo sin CEC. En toda la muestra, cerca un 40% presentaba un TNC Menor, lo que supone un alto porcentaje de la muestra total con diagnóstico de TNC Menor a los cuatro años de la intervención quirúrgica.

Dentro de los criterios diagnósticos para el TNC Menor y Mayor se encuentra el desempeño de los pacientes en las actividades de la vida diaria, por ello, en la tabla 8 se muestran los resultados obtenidos en ambas pruebas funcionales de la vida diaria, Índice de Barthel y Escala de Bayer para las AVD, en los dos grupos de cirugía en las 5 evaluaciones cognitivas.

Índice Barthel			Índice Barthel ≤ 90			Escala B-ADL			Escala B-ADL $\geq 3,3$		
	Sin CEC	Con CEC	Valor P	Sin CEC	Con CEC	Valor P	Sin CEC	Con CEC	Valor P	Sin CEC	Con CEC
PreQX	95,3 $\pm$ 4,1	96,0 $\pm$ 3,8	0,203	4 (11,1%)	4 (11,8%)	0,401	1,1 $\pm$ 0,2	1,2 $\pm$ 0,4	0,324	0	0
1 mes PostQX	93,7 $\pm$ 5,2	93,0 $\pm$ 5,3	0,307	5 (14,7%)	6 (18,8%)	0,197	1,3 $\pm$ 0,3	1,5 $\pm$ 0,5	0,199	1 (2,9%)	3 (9,4%)
6 meses PostQX	90,7 $\pm$ 6,8	90,0 $\pm$ 6,9	0,305	9 (27,3%)	13 (40,6%)	0,014	2,2 $\pm$ 0,6	3,3 $\pm$ 0,8	0,029	4 (12,1%)	10 (31,3%)
12 meses PostQX	90,2 $\pm$ 7,0	89,2 $\pm$ 7,3	0,213	11 (33,3%)	13 (40,6%)	0,021	3,0 $\pm$ 0,7	4,0 $\pm$ 0,9	0,041	6 (18,2%)	12 (37,5%)
48 meses PostQX	89,4 $\pm$ 7,1	87,8 $\pm$ 7,5	0,101	12 (38,7%)	14 (50,0%)	0,018	2,3 $\pm$ 0,6	3,1 $\pm$ 0,8	0,040	5 (16,7%)	7 (25%)
Valor P	0,031	0,024		0,019	0,011		0,020	<0,01		0,029	0,013

Tabla 8. Resultados del Índice de Barthel y de la Escala de Actividades de la Vida Diaria de Bayer de los grupos sin y con CEC preoperatorios y a 1, 6, 12 y 48 meses después de la cirugía. Los datos continuos se muestran como media $\pm$ desviación estándar y los datos cualitativos como valor absoluto (porcentaje). Los valores P muestran la diferencia entre los grupos y con cada grupo de cirugía antes de la operación y a los 1, 6, 12 y 48 meses después de la misma.

B-ADL: Escala de Bayer para las Actividades de la Vida Diaria.

En referencia al Índice de Barthel, el porcentaje de pacientes que obtiene puntuaciones ≤ 90 va en aumento a lo largo de las valoraciones postquirúrgicas, con diferencias significativas entre ambos grupos, con y sin CEC, a los 6, 12 y 48 meses de seguimiento postquirúrgicos ($p=0,014$, $p=0,021$ y $p=0,018$, respectivamente). En la Escala de Bayer, encontramos resultados similares, obteniendo diferencias significativas entre grupos a partir de los 6 meses ($p=0,019$, $p=0,018$, $p=0,043$), y destacando que, a los cuatro años de la cirugía, las puntuaciones disminuyen. En las dos pruebas y en todas las valoraciones de seguimiento el grupo con CEC obtiene peores rendimientos funcionales en comparación con el otro grupo, siendo significativas estas diferencias entre grupos.

Utilizando el índice global de rendimiento cognitivo como variable dependiente, y con el objetivo de estudiar las variables predictoras, al igual que en el apartado anterior, a los 48 meses de seguimiento, se calculó la razón de probabilidad (odds ratio) para ambos diagnósticos, TCN Menor y Mayor. Se observa que en el TNC Mayor son las variables quirúrgicas intraoperatorias las que tiene mayor predicción del DCP, saturación media de O₂, la presión parcial de oxígeno intraoperatorio y el bypass cardiopulmonar son las que obtiene mayor influencia ($p<0,001$), mientras que en el TNC Menor son los factores de riesgo clínicos los que tienen mayor capacidad de predicción, específicamente la historia de tabaquismo y la diabetes mellitus, $p<0,001$ y $p=0,012$, respectivamente, siendo ambos factores de riesgo modificables (Tabla 9).

Trastorno Neurocognitivo Menor		OR (95%CI)	Valor P
Modificable	Tabaquismo	7,5 (2,6-13,4)	<0,001
	Diabetes mellitus	2,9 (1,4-6,0)	0,012
	Hipertensión arterial	2,0 (1,2-4,3)	0,032
No modificable	Arteriopatía periférica	2,2 (1,2-4,7)	0,025
	Enfermedad coronaria de 3 vasos	2,0 (1,1-4,1)	0,030
	Grado de angina CCS	1,5 (1,1-3,1)	0,040
Trastorno Neurocognitivo Mayor		OR (95%CI)	Valor P
Modificable	Tabaquismo	4,9 (2,2-10,4)	<0,001
	Diabetes mellitus	1,9 (1,1-3,9)	0,035
	Bypass Cardiopulmonar	3,1 (1,5-7,0)	<0,001
Parcialmente modificable	Saturación media de O ₂ intraoperatorio (%)	5,9 (2,8-12,8)	<0,001
	pO ₂ intraoperatorio (mmHg)	4,7 (2,1-10,2)	<0,001
	EuroSCORE	2,4 (1,2-5,0)	0,022
No modificable	Insuficiencia cardiaca	3,0 (1,5-6,5)	0,011
	Hipertrofia ventricular izquierda	2,2 (1,2-4,7)	0,028
	Arteriopatía periférica	1,5 (1,1-3,1)	0,041

Tabla 9. Predictores del trastorno neurocognitivo postoperatorio menor y mayor a largo plazo.

Análisis de regresión lineal múltiple para el trastorno neurocognitivo postoperatorio menor y mayor.

CCS: Sociedad Cardiovascular Canadiense; 95%CI: Intervalo de confianza del 95%; EuroSCORE: Sistema Europeo para la Evaluación del Riesgo Operativo Cardíaco; OR: Odd Ratio; pO₂: presión parcial de oxígeno.



DISCUSIÓN

El Deterioro Cognitivo Postquirúrgico (DCP) representa la complicación más frecuente en la cirugía cardíaca moderna (Gerriets et al., 2010). Los resultados extraídos del estudio previo de nuestro grupo mostraron la importante prevalencia de deterioro cognitivo prequirúrgico y postquirúrgico en pacientes con enfermedad coronaria y/o valvulopatía aórtica programados para cirugía cardíaca (Pérez Belmonte et al., 2015). A pesar de las mejoras en las técnicas quirúrgicas y anestésicas, el deterioro cognitivo y el delirio son las lesiones neurológicas más comunes en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca, lo que provoca un aumento significativo de la duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos, del tiempo de ingreso en el hospital y un mayor deterioro funcional (Cropsey et al., 2015).

Como se ha hecho referencia anteriormente, el presente estudio supone la continuación de una línea de investigación centrada en la caracterización del DCP en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Las cuatro primeras evaluaciones fueron realizadas e incluidas en la tesis doctoral del Dr. Luis M. Pérez Belmonte. En el presente estudio se han realizado subanálisis de aquellos datos que han aportado nuevos resultados y conclusiones, y se ha caracterizado el DCP a muy largo plazo (48 meses) tras la cirugía, lo que ha permitido la publicación de varios artículos científicos y de otros que se encuentran en fase de elaboración (anexo 1). También, en nuestro equipo de investigación estamos realizando la caracterización cognitiva del DCP en pacientes operados con técnica TAVI (implantación transcathéter de la válvula aórtica), cuyos resultados no se muestran en este trabajo por estar en fase de estudio.

En el presente estudio de investigación se han analizado pacientes con enfermedad coronaria y/o valvulopatía aórtica severa, recogiendo numerosas variables clínicas y el rendimiento cognitivo en diferentes evaluaciones de seguimiento a largo plazo, comparando los resultados entre ellas, utilizando una batería de test neuropsicológicos, validados y extensamente utilizados para valorar diferentes dominios cognitivos; de una manera especial, nos hemos centrado en el estudio y caracterización del deterioro cognitivo a muy largo plazo. Todo ello, con el objetivo principal de estudiar el DCP que padecen estos pacientes, para conocer la intensidad, duración e interferencia funcional, además, de analizar qué posibles factores de riesgo pueden ser predictores del DCP.

1. EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA DEL DCP

El diseño de este proyecto destaca tanto por contemplar la realización de una amplia evaluación neuropsicológica del rendimiento cognitivo, como por tratarse de un estudio longitudinal con cinco evaluaciones completas realizadas a cada paciente.

La importancia de la evaluación neuropsicológica antes y después de una cirugía cardíaca reside en que el uso de pruebas neuropsicológicas detecta, define, caracteriza y predice el DCP a largo plazo después del bypass coronario con una precisión aceptable, en comparación con los biomarcadores, con la difusión por resonancia magnética (DWI), con la edad o las variables intraoperatorias (Gerriets et al., 2010). Es muy importante que se puedan unificar los criterios de valoración del DCP, ya que, hasta ahora, en los numerosos estudios de este ámbito se han usado diferentes pruebas cognitivas para su detección, lo que provoca alta variabilidad en los resultados (Glumac et al., 2019). La incidencia del DCP después de un injerto de bypass en la arteria coronaria varía significativamente de un estudio a otro (Kotekar et al., 2018) y, uno de los motivos de esta variabilidad son los diferentes criterios elegidos, además del uso de grupos control cuando no existe evaluación preoperatoria, por ello, “la evaluación del cambio individual en el rendimiento previo tiempo después de la operación es esencial” (Selnes y Zeger, 2007).

Uno de los objetivos de este estudio era analizar la eficacia de los test de screening/cribado utilizados de forma rutinaria en la práctica clínica para la detección del DCP. En este sentido, se ha encontrado que el DCP a largo plazo descrito tras cirugía cardíaca no se refleja en el rendimiento de las pruebas de screening cognitivo utilizadas (MMSE y Test del Reloj), mientras que otras pruebas cognitivas para la evaluación de funciones cognitivas específicas utilizadas mostraron y reflejaron el DCP en las evaluaciones postoperatorias.

Dentro de las pruebas cognitivas breves, el MMSE es la que se utiliza más frecuentemente en la práctica clínica diaria, pero tiene limitaciones significativas y es de poca utilidad para la detección de la alteración cognitiva (Carnero-Pardo, 2013). Resultados similares se han encontrado en este trabajo, ya que el rendimiento obtenido en el MMSE se mantuvo invariable a lo largo de las evaluaciones postquirúrgicas, por lo que no detectó el DCP.

En la misma línea se encuentran los resultados obtenidos por el Test del Reloj, que tampoco mostró variaciones significativas en las evaluaciones postquirúrgicas, sin reflejar el DCP descrito en la valoración cognitiva completa. La combinación de este test con la prueba Abbreviated Mental permitió detectar déficits cognitivos en pacientes con alteración

cardiaca, sugiriéndose que Montreal Screening (MoCA) es adecuado dentro de los test de cribado para la detección del deterioro cognitivo en pacientes con enfermedad cardiaca (Davis y Allen, 2013).

Por lo tanto, en este estudio, las pruebas de cribado cognitivo no han sido útiles para la detección del DCP (Pérez-Belmonte et al., 2019). En esta misma línea, Rudolph y colaboradores (2010) en su revisión de estudios sobre el DCP, descartaron los estudios en los que la función cognitiva había sido evaluada utilizando sólo con pruebas de screening, lo que a nuestro juicio es un criterio adecuado.

De hecho, la Declaración de Consenso sobre la Evaluación de los Resultados de la Conducta Neurológica después de la Cirugía Cardíaca, en 1995, recomendó el uso una batería de pruebas para la evaluación del DCP, que estaría formada por una evaluación cognitiva multidominio sin utilizar pruebas de cribado (Murkin et al., 1995). La batería de test cognitivos que ha sido utilizada en esta investigación pertenece al proyecto NEURONORMA, son pruebas específicas y connormalizadas en población española, que evalúan las diferentes funciones cognitivas con el objetivo de valorar de forma global el estado cognitivo de los pacientes.

Se decidió comparar los resultados obtenidos en las dos pruebas de cribado utilizadas, MMSE y Test del Reloj, con dos pruebas cognitivas específicas breves, el TMT (recomendado por el Declaración de Consenso de 1995) y las pruebas de Fluencia Verbal (Semántica y Fonológica), con el objetivo de comprobar si estas pruebas administradas en poco tiempo, pueden llegar a obtener resultados significativos en la detección del DCP. Se obtuvo que tanto el TMT como las pruebas de Fluencia Verbal son test específicos que muestran un empeoramiento significativo en las evaluaciones de seguimiento tras cirugía cardíaca. Ambas son pruebas que evalúan las funciones ejecutivas, específicamente, el TMT se centra en valorar atención sostenida y alternante, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo y rastreo visual; y las pruebas de Fluencia Verbal, el acceso al léxico, lenguaje y memoria semántica, utilizando ambos test el «tiempo» como unidad de medida. Por tanto, el deterioro significativo en estas pruebas indica, además de una alteración de las funciones atencionales-ejecutivas, un descenso de la velocidad de procesamiento.

Funciones cognitivas como la memoria, la atención y la velocidad de procesamiento de la información se ven frecuentemente alteradas después de cirugía cardíaca (Glumac et al., 2019), por tanto, deben ser evaluadas, pero teniendo en cuenta que la principal limitación de las evaluaciones mediante una batería de pruebas es que necesitan un mínimo de

45-60 minutos para ser administradas (Zamvar et al., 2002; Pérez-Belmonte et al., 2018).

Teniendo en cuenta este contexto y que todavía no se han establecido medidas preventivas preoperatoriamente para la detección del DCP (Pérez-Belmonte et al., 2015), uno de los objetivos de esta tesis era proponer un protocolo de cribado breve, compuesto por pruebas neuropsicológicas que permitan la detección y el seguimiento del DCP en pacientes con enfermedad coronaria tratados quirúrgicamente. Pruebas que sean capaces de reflejar el cambio cognitivo tras la cirugía, en vez de seguir utilizando test de cribado que no reflejan el cambio postquirúrgico (Pérez-Belmonte et al., 2019).

Se propone una batería cognitiva breve, de valoración multidominio, para uso en la práctica clínica dentro del protocolo prequirúrgico, de corto tiempo de administración, que cuenta con datos normalizados en población española (proyecto NEURONORMA) para comparar los resultados con el grupo de referencia. Teniendo en cuenta los resultados descritos, podría estar integrada por:

- Test del Trazo (TMT): test cognitivo que evalúa las funciones ejecutivas (atención sostenida y alternante, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo y rastreo visual) en un tiempo aproximado de 3-5 minutos.
- Test de Fluencia Verbal, semántica y fonológica: prueba cognitiva que evalúa fluidez verbal, lenguaje, función ejecutiva y memoria semántica, en 2 minutos de tiempo de administración.

Sería aconsejable añadir una prueba para la valoración breve de la memoria, pudiéndose unir a la batería propuesta. Una opción adecuada sería el Test Memory Impairment Screen (MIS), versión española (Böhm et al., 2005) o Test de la Fotos (Carnero-Pardo et al., 2004), que además puede ser utilizado en pacientes iletrados, con el objetivo de valorar la memoria en unos 3-4 minutos de administración, basándonos en que ambos test han demostrado un excelente rendimiento con un tiempo de administración menor de 5 minutos (Villarejo y Puertas-Martín, 2011). En el caso de que se disponga de acceso a un familiar cercano del paciente, sería adecuado administrar una escala funcional, como puede ser el Test de Bayer (B-ADL), con el objetivo de identificar la posible repercusión en la capacidad funcional para las actividades de la vida diaria del deterioro cognitivo tanto prequirúrgico como postquirúrgico y poder caracterizar si existe un TNC Menor o Mayor, según los resultados cognitivos y funcionales.

Como recomiendan los autores de la revisión sobre las consecuencias cognitivas a medio y largo plazo después de procedimientos cardiovasculares en adultos mayores, la batería cognitiva propuesta debería ser sensible a los cambios, minimizar los efectos de aprendizaje y ser ampliamente aplicada (Fink et al., 2015), sin llegar a agotar al paciente en el período postoperatorio más reciente (Glumac et al., 2019). Por ello, se propone una batería cognitiva corta, de fácil administración, útil en la práctica clínica diaria, formada por pruebas cognitivas que son sensibles en detectar el DCP a corto, largo y muy largo plazo.

2. DETERIORO COGNITIVO POSTQUIRÚRGICO

Antes de comenzar a describir las características del DCP observado en este estudio, hay que tener en cuenta ciertas consideraciones a la hora de contextualizar, definir y cuantificar la incidencia del DCP.

La falta de una definición aceptada y unificada del DCP hace más difícil definir los hallazgos y poder compararlos con otros estudios; por ello, los grandes meta-análisis de este ámbito suelen llegar a la misma conclusión: existe una alta variabilidad en la incidencia del DCP y es común encontrar una elevada heterogeneidad en los resultados (Greaves et al., 2019). Los investigadores del DCP se enfrentan a un problema metodológico por las numerosas definiciones de este deterioro cognitivo, lo que puede tener consecuencias importantes en las conclusiones del estudio (Glumac et al., 2019). Los hallazgos dispares del DCP encontrados en diferentes artículos incluso han llegado a cuestionar la existencia de un deterioro cognitivo detectable en adultos mayores asociado con la cirugía cardíaca (Whitlock et al., 2019).

En este sentido, hay que tener en cuenta, que las conclusiones deben tener en consideración factores diversos como el tamaño de la muestra o la composición de la batería de evaluación neuropsicológica, ya que se ha descrito que, por ejemplo, la incidencia de DCP tras bypass coronario aumentó a medida que era mayor el número de pruebas cognitivas utilizadas (Lewis et al., 2006).

2.1. Perfil neuropsicológico/cognitivo del DCP a largo plazo

El DCP observado en este estudio, se caracteriza por un deterioro significativo en todas las valoraciones postquirúrgicas en comparación con la evaluación prequirúrgica. Específicamente, se ha encontrado un descenso de las funciones atencionales-ejecutivas, la memoria inmediata y diferida, la fluidez verbal (semántica y fonológica) y de la velocidad de procesamiento de la información. Por tanto, el perfil cognitivo postquirúrgico de los pacientes de este estudio se caracteriza por ser una afectación multidominio. Así, se ha descrito que el DCP de una cirugía cardíaca, en comparación con la cirugía no cardíaca, afecta a un mayor número de áreas cognitivas lo que podría estar relacionado con una afectación más amplia de las redes neuronales que las sustentan (Hovens et al., 2016).

Al analizar en profundidad la alteración de las funciones ejecutivas, se encuentra afectación en atención sostenida y alternante e inhibición (observado en el TMT y el Stroop,

respectivamente), lo que puede alterar parte del rendimiento observado en memoria (reflejado en el FCSRT) y en el acceso al léxico (observado en las pruebas de Fluencia Verbal). Los resultados obtenidos en la prueba de memoria, se caracterizan por presentar alteración significativa tanto en el recuerdo libre como en el total (cuando se les facilitan las pistas a los pacientes). Analizando el patrón obtenido se evidencia que el rendimiento mejoró ligeramente con las pistas semánticas, este hallazgo indica que la alteración se encuentra tanto en el almacenamiento como en el acceso a la información memorizada, siendo una característica propia de fallo mnésico y ejecutivo.

Tras varias evaluaciones repetidas de seguimiento, es importante destacar la posible influencia del efecto práctica en los rendimientos de los test cognitivos, sobre todo, en los de memoria, siendo ésta es una limitación de este proyecto (comentada más adelante). Sobre este ámbito, existe un interesante estudio, utilizando también la batería NEURONORMA (como en el presente estudio) en el que se concluye que existe efecto aprendizaje en el FCSRT después de un año en adultos sanos (Sánchez-Benavides et al., 2016). Por tanto, los resultados obtenidos en el test de memoria utilizado en este proyecto podrían estar infravalorados teniendo en cuenta este efecto aprendizaje, deduciendo que el fallo mnésico podría ser más acentuado que el descrito.

El DCP descrito, no solo es observado al comparar con la línea base, sino que se encuentra también reflejado cuando se compara con su grupo normativo de control (proyecto NEURONORMA), por lo que los pacientes cumplían criterios clínicos en cuanto a su rendimiento en las pruebas para ser diagnosticados de Deterioro Cognitivo.

En la introducción del presente estudio, se define el DCL y los tres subtipos de la clasificación de la Clínica Mayo: amnésico, disejecutivo y anómico (Machulda et al., 2019). Esta clasificación está muy centrada en si existe o no fallo en la memoria, siendo lo propio en las etapas preclínicas de la Enfermedad de Alzheimer, y en la alteración de un único dominio cognitivo. En este sentido hay que tener en cuenta que el DCL puede estar originado por un desencadenante diferente, como ocurre en este proyecto.

El perfil cognitivo del DCP descrito coincide con el DCL de origen cardiovascular, que se caracteriza por alteración en las funciones ejecutivas, en memoria y en el lenguaje, junto con un mayor enlentecimiento de la velocidad de procesamiento de la información que, unido con la presencia de otros factores de riesgo, como se comentará más adelante, puede contribuir a la progresión de una demencia (Petersen et al., 2009).

Las características neuropsicológicas de los pacientes de esta investigación coinciden, en parte, con lo que unos autores han denominado “Deterioro Cognitivo Leve Vascular (VaDCL)”, en el que la alteración de las funciones ejecutivas es lo más característico del trastorno, basado en el concepto multidimensional de las funciones ejecutivas (Sudo et al., 2017). Este meta-análisis sobre los déficits cognitivos en las primeras fases del deterioro cognitivo subcortical-vascular, que analiza un total de 11 estudios que incluye 849 sujetos, explica que los pacientes presentaban un notable aumento en el tiempo requerido para completar la prueba TMT (parte B) y la prueba Stroop en comparación con los sujetos sanos, sin embargo, de las pruebas de fluencia verbal (semántica y fonológica) no obtuvieron conclusiones significativas (Sudo et al., 2017). En este estudio se han obtenido resultados similares, dónde los pacientes necesitaron mayor tiempo de ejecución para realizar el TMT y el Stroop, aunque existen diferencias porque, además, obtuvieron bajos rendimientos en las fluencias verbales y memoria. En este estudio, hemos constatado además que ese menor rendimiento se mantiene a largo y muy largo plazo.

Por todos los datos expuestos, y sabiendo que el 13% de los pacientes intervenidos con CEC y el 18% del grupo sin CEC eran sugerentes de presentar DCL antes de la operación, se podría hipotetizar que estos pacientes presentaban un DCL que se ha visto acentuado e incrementado tras la intervención quirúrgica, y que debe ser seguido por si existe progresión a un deterioro mayor o demencia. Por otro lado, existe un porcentaje alto de pacientes que no presentaban DCL antes de la cirugía, pero sí presentaron DCP después de la intervención, lo que puede deberse tanto al impacto de la propia cirugía, como a los factores de riesgo vascular que siguen presentes.

2.2. Deterioro Cognitivo Postquirúrgico a largo y muy largo plazo

El análisis longitudinal de la muestra de este proyecto cuenta con valoraciones a corto (un mes), medio (6 meses), largo (12 meses) y muy largo (48 meses) plazo. Analizando todas ellas, se destaca que la característica más llamativa del DCP encontrado se basa en que el mayor declive cognitivo fue reflejado a los 6 meses de la operación (observado en todos los test cognitivos utilizados, menos JLOT), disminuyendo al año, aunque manteniéndose significativo hasta los 4 años después de la intervención quirúrgica, sin recuperar el rendimiento prequirúrgico.

Los resultados descritos en este trabajo son similares a los encontrados en el meta-análisis de Greaves y colaboradores (2019), en el que describen que, antes de la operación, el 19% de los pacientes tenían un deterioro cognitivo, que aumentó a casi el doble

los casos de DCP agudos tempranos y luego disminuyó a alrededor de una quinta parte de los pacientes tras un año postoperatorio. En el presente estudio de forma prequirúrgica un 16% de los pacientes cumplían criterios de rendimiento cognitivo sugerentes de la presencia de Deterioro Cognitivo Leve, tras la cirugía, ese porcentaje aumentó significativamente a los 6 meses (44%), disminuyendo a los 12 meses (30%), manteniéndose a los 48 meses (35%). Los hallazgos de este estudio sugieren que hay una recuperación parcial del deterioro cognitivo entre los 6 y 12 meses de seguimiento, que se mantiene en el tiempo, sin llegar al rendimiento descrito antes de la cirugía. Se encontraron resultados similares en un meta-análisis sobre los cambios cognitivos después de la cirugía de injerto de bypass de la arteria coronaria, que concluyeron que en el primer año después de la cirugía se produce la mejora del rendimiento cognitivo en comparación con la línea de base (nivel preoperatorio) (Cormack et al., 2012).

Comparando estos resultados con un estudio reciente realizado por Giovannetti y otros (2019) sobre los resultados cognitivos después de reemplazo de válvula aórtica (RVA), determinó que sólo el 12,4% de los pacientes presentaban DCP entre 4 y 6 semanas después de la cirugía y observó una recuperación cognitiva completa después de 12 meses en la mayoría de los pacientes. Estas diferencias pueden explicarse por el hecho de que los pacientes de esta investigación se sometieron a un procedimiento cardíaco más extenso (tanto bypass como RVA) con un mayor riesgo operativo y tenían un perfil cardiovascular más arriesgado en la línea de base. Otro factor a tener en cuenta en estas diferencias es que la evaluación cognitiva de este proyecto fue completa y no basada únicamente en un test de cribado (MMSE) como en el estudio de Giovannetti, sabiendo que el MMSE se mantiene invariable y no refleja el DCP, como se ha demostrado anteriormente.

Este estudio prospectivo analiza también el seguimiento a muy largo plazo, específicamente a los 48 meses después de la cirugía cardíaca. Los resultados muestran que el DCP descrito en los grupos con y sin CEC a los 12 meses después de la cirugía cardíaca se mantiene sin cambios significativos a los 48 meses, a pesar de haber transcurrido 3 años. Esta estabilidad en el rendimiento cognitivo podría estar relacionada con un mejor control de los factores de riesgo identificados y una mejor función cardíaca después de la cirugía.

Al ser pocos los estudios que analizan los cambios cognitivos varios años después de la cirugía cardíaca, los resultados obtenidos a muy largo son difíciles de comparar. Existe un proyecto muy similar al presente, estudio Octopus, que compara el rendimiento cognitivo de pacientes sometidos a cirugía cardíaca con y sin CEC, a los 3, a los 12 meses y después a los 5 años (van Dijk et al., 2002 y 2007). Demostraron que la mitad de los pacientes de la

muestra (formada por 240 pacientes) presentaban deterioro cognitivo cinco años después de ambos procedimientos quirúrgicos (van Dijk et al., 2007). Otros autores concluyen que entre el primer y el quinto año después de la cirugía, el deterioro cognitivo aumentó y se observó en casi el 40% de los pacientes (metaanálisis de Greaves et al., 2019). En el presente estudio, se han encontrado resultados similares, aproximadamente el 35% de los pacientes eran sugerentes de presentar DCL a los cuatro años de seguimiento.

En el estudio del DCP a muy largo plazo de una muestra específica es habitual encontrarnos con una limitación importante, el abandono de pacientes, ya sea por fallecimiento o grave empeoramiento u otros motivos (Greaves et al., 2019). En este caso, existió el abandono de 6 pacientes en comparación con la muestra de la valoración al año de seguimiento, siendo solo uno por motivo no cardiovascular, los otros cinco abandonos fueron por fallecimiento cardiovascular de seguimiento. Comparando con el número de pacientes que formaban la muestra en la valoración prequirúrgica, existió una tasa de abandono del 16% a los cuatro años de seguimiento; se trataba además de pacientes con mayor deterioro cognitivo y funcional.

A este respecto, en las revisiones realizadas se refleja que la muestra utilizada en estos análisis de seguimiento a muy largo plazo fue probablemente más saludable (formada por los que están vivos y lo suficientemente sanos para participar) que las muestras de los estudios del DCP de menos años de seguimiento, produciendo una subestimación de deterioro cognitivo; pese a eso, el porcentaje pacientes con deterioro cognitivo significativo aumentó con el tiempo de evaluación, como ya se ha comentado (Greaves et al., 2019). Otros autores refieren que los resultados más allá de los 6 meses de seguimiento es difícil poder establecer las causas intervinientes-que pueden ser de muy distinta naturaleza como la válvula quirúrgica, factores de riesgo o la edad avanzada- que determinan la vulnerabilidad cognitiva observada (Oldham et al., 2018).

Ciertamente, transcurridos varios años de la intervención, se encuentra la dificultad de discernir el deterioro cognitivo asociado la cirugía cardíaca. Hay que tener en cuenta que este perfil de pacientes presenta una gran variedad de factores de riesgo, que en los años de seguimiento han podido recibir diferentes tipos de cuidado, tanto personal como médico, o que ha podido aparecer otro evento patológico que acentúe su situación. Por lo que, a mayor tiempo que transcurra desde la operación, mayor probabilidad que aparezcan otros factores (efectos del envejecimiento natural, la progresión o la nueva aparición de enfermedades cardiovasculares, etc.) que influyan en el deterioro cognitivo (Patel et al., 2015). Pacientes que no presentaban deterioro cognitivo previo, tras la cirugía, lo han

desarrollado y en un porcentaje significativo de ellos se ha mantenido en el tiempo, y en los pacientes que ya presentaban deterioro cognitivo preoperatorio, éste se ha acentuado tras la cirugía y se ha mantenido a lo largo de los años. Este estudio muestra que la cirugía cardiaca se asocia con una mayor presencia de deterioro cognitivo que se mantiene en el tiempo en un importante porcentaje de pacientes y que debería ser tenido en cuenta para su seguimiento.

2.3. Comparación del DCP entre el grupo con y sin CEC

El presente estudio se basa en una muestra formada por dos grupos de pacientes según la intervención quirúrgica a la que fueron sometidos: cirugía con circulación extracorpórea (CEC), con bomba; o sin CEC, sin bomba. Esto ha permitido poder comparar el rendimiento cognitivo postquirúrgico y analizar el perfil cognitivo obtenido de ambos grupos.

En la bibliografía actual, existen diferentes investigaciones que analizan el DCP comparando ambos procedimientos quirúrgicos, aunque muestran resultados contradictorios o poco concluyentes. Prueba de ello es que, en las revisiones más actuales de este ámbito, una de ellas concluye que el nivel de evidencia es reducido por la presencia un riesgo moderado de sesgo en los diseños (Fink et al., 2015). Otra más actual refiere que los resultados que son inconsistentes, destacando la necesidad de estudios prospectivos bien diseñados (Yuan y Lin, 2019). Este estudio-aunque con limitaciones que se comentarán más adelante-se ha realizado con esa orientación.

Con respecto a los resultados encontrados en la diferencia entre los dos procedimientos, el grupo de pacientes intervenidos con CEC presentó un rendimiento cognitivo significativamente menor en la mayoría de las pruebas cognitivas en comparación con el grupo sin CEC en las cuatro valoraciones de seguimiento tras la cirugía (al mes, 6, 12 y 48 meses postoperatorios). Es importante remarcar que, en la valoración cognitiva prequirúrgica, el grupo sin CEC fue el que obtuvo peor rendimiento cognitivo (quizá asociado a la mayor presencia de enfermedad coronaria >3 vasos).

En línea con estos resultados, destaca un meta-análisis específico de este tema, con revisión de 13 artículos (1166 pacientes del grupo con CEC, y 1160 del grupo sin CEC) que concluye que el DCP tras la cirugía sin CEC fue significativamente menor en el período postoperatorio temprano (entre 1 semana y 3 meses), sin diferencias significativas a los 6 y 12 meses. Los autores explican que estos hallazgos pueden ser debido a la generación de microémbolos durante el bypass cardiopulmonar y a que en el grupo sin CEC se realizaron menos injertos, lo que

requiere menos manipulación y, potencialmente, puede reducir el riesgo de una respuesta inflamatoria (Sun et al., 2012). El estudio Octoplus, mencionado anteriormente por presentar un diseño longitudinal similar al presente, demostró que los pacientes que se sometieron a una cirugía cardiaca sin CEC presentaron menor alteración cognitiva a los 3 meses después de la cirugía, pero esta pequeña diferencia desapareció al año y a los 5 años de seguimiento (van Dijk et al., 2002 y 2007). Es importante destacar que la media de edad de la muestra del estudio Octoplus es cinco años menor a la de este estudio, lo que podría explicar parte de las diferencias encontradas. Otro estudio destaca que los pacientes que se sometieron a una cirugía sin CEC presentaron tasas similares de deterioro cognitivo en los 4 días posteriores que el grupo con CEC, aunque éste disminuyó al mes de seguimiento (Kok et al., 2014), pero no se valoró a largo plazo lo que sí se ha realizado en este estudio.

Por otro lado, varios estudios analizan las diferencias cognitivas entre ambos procedimientos quirúrgicos, alcanzando conclusiones contradictorias a lo descrito: aunque se espera encontrar peores resultados cognitivos en los pacientes operados con CEC, no se encuentran diferencias significativas entre ambos procedimientos (Vedin et al., 2006; Selnes et al., 2008; Shroyer et al., 2009; Kennedy et al., 2013).

Como se ha demostrado, el grupo de pacientes intervenidos sin CEC obtiene mejor rendimiento cognitivo en comparación con el grupo con CEC, este hallazgo puede ser debido, entre otros motivos, a que la cirugía sin CEC es una técnica que no requiere bypass cardiopulmonar y, por tanto, implica menor manipulación aórtica, que puede reducir el riesgo de un accidente cerebrovascular perioperatorio y el deterioro neurocognitivo (Newman et al., 2001). Observando las diferencias significativas entre las variables quirúrgicas de los dos grupos, se evidencia que el grupo con CEC presentó más complicaciones intra- y postoperatorias, y que el tiempo de la operación y de intubación fue significativamente mayor que el grupo sin CEC.

Por otro lado, además de las diferencias propias entre los procedimientos quirúrgicos, el perfil de pacientes que fue sometido a cirugía con CEC presentaba factores de riesgo cardiovascular más graves, específicamente, existían diferencias significativas en fallo cardiaco, arteriopatía periférica y presentaron un mayor riesgo quirúrgico, evaluado con EuroSCORE. Cabe mencionar que los pacientes elegidos para la intervención sin CEC suelen tener de menor riesgo cardiovascular, por tanto, se eliminan pacientes de alto riesgo, lo que puede introducir un sesgo en a favor de la cirugía sin CEC (Sun et al., 2012). En este estudio, teniendo en cuenta que se encontraron diferencias significativas sólo en las variables mencionadas, los pacientes de ambos grupos presentaban un alto número de factores de riesgo cardiovascular.

2.4. Progresión de los Trastornos Neurocognitivos preoperatorios tras cirugía cardíaca

A lo largo de este trabajo se ha evidenciado la importancia e incidencia del DCP en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, conociendo que una parte de ellos ya cumplían criterios de rendimiento cognitivo sugerentes de la presencia DCL previo y posterior a la operación (Pérez-Belmonte et al., 2018). Consideramos de vital importancia que puedan ser diagnosticados en base a los criterios del Manual DSM-5 para facilitar el seguimiento y tratamiento de esta patología y porque es una guía clínica que se usa frecuentemente en la práctica diaria, aunque no contemple el deterioro cognitivo en el contexto de la cirugía.

Otro de los motivos de incluir la clasificación del DSM-5 en este trabajo es porque este manual ha introducido un importante cambio al eliminar el término “Demencia” y sustituirlo por “Trastorno Neurocognitivo Mayor”, además contempla por primera vez un estadio patológico pre-demencia, equivalente al DCL, el “Trastorno Neurocognitivo Menor”. Esta nueva clasificación de los trastornos cognitivos permite tener un continuo para diferenciar las formas menores de las mayores (López-Álvarez y Agüera-Ortiz, 2015). Principalmente, el DSM-5 es una guía de criterios diagnósticos que se suele utilizar con fines clínicos. Cuando se trata de objetivos de investigación clínica (por ejemplo, para estudios de cohorte longitudinal), se suele recomendar el uso de la guía de clasificación del Instituto Nacional del Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer (NIA-AA por sus siglas en inglés) (Custodio, 2018). En el NIA-AA, además de describir los síntomas clínicos, los biomarcadores tienen un papel principal para el diagnóstico del deterioro cognitivo (Evered et al., 2018a). Este estudio pretende poner de manifiesto criterios clínicos que faciliten la detección y el seguimiento de pacientes con riesgo de sufrir deterioro cognitivo y no cuenta, además, con pruebas de neuroimagen (una limitación que se refiere más adelante), por lo que es adecuado realizar el análisis y mostrar los resultados obtenidos tras la aplicación de los criterios diagnósticos del DSM-5.

En la población general se ha descrito que, entre 14 y 48% de los mayores de 70 años sufren trastornos cognitivos leves y muchos de ellos tendrán que someterse a una cirugía, por lo que puede ser contraproducente y confuso cambiar la terminología y/o clasificación del diagnóstico a DCP tras la cirugía (Evered et al., 2018a). Por ello, recomiendan denominar DCP al deterioro cognitivo que se produce únicamente en el primer mes postoperatorio y, a partir de ese límite temporal, utilizar la nomenclatura del DSM-5 especificando que es postoperatorio: “TNC postquirúrgico Mayor” o “TNC postquirúrgico Menor”, asumiendo que no puede ser explicado por otra patología médica (Evered et al., 2018a).

En este contexto y a partir de la información disponible en la práctica clínica habitual, en este estudio se propone un cambio de terminología a la hora clasificar la alteración cognitiva descrita, empleando la denominación “Trastorno Neurocognitivo Mayor” en lugar de Demencia, eliminando la connotación negativa del término, y “Trastorno Neurocognitivo Menor”, considerando que es similar al DCL, aunque teniendo en cuenta que no son equivalente, ya que el DCL se establece cuando existe un descenso ≥ 1.5 SD, y en el TNC Menor el descenso es entre 1-2 SD.

Las completas valoraciones neuropsicológicas del presente estudio longitudinal, ha permitido analizar en profundidad el rendimiento en las pruebas cognitivas y los resultados de los test funcionales (valoración de las actividades de la vida diaria, AVD). Con esta información, se ha clasificado a los pacientes de cada grupo quirúrgico en base a los criterios diagnósticos de los dos tipos de Trastornos Neurocognitivos definidos en el DSM-5 (explicados en la introducción): Menor y Mayor. Cuando el rendimiento cognitivo se distancia una o dos desviaciones típicas por debajo de la media y no existe alteración en la capacidad funcional, se considera Trastorno Neurocognitivo Menor; cuando son dos o más desviaciones típicas y existe repercusión funcional (medida por la escala B-ADL), se considera Trastorno Neurocognitivo Mayor. Partiendo de esta clasificación, se ha calculado el porcentaje de pacientes que presentaban cada uno de los trastornos en la valoración preoperatoria y en las cuatro de seguimiento.

En la evaluación prequirúrgica, no había ningún paciente que cumpliera los criterios diagnósticos de presentar TNC Mayor, ya que hubiera sido motivo de exclusión del estudio. Sin embargo, en ambos grupos quirúrgicos, había pacientes que cumplían los criterios para el diagnóstico de TNC Menor, destacando que el porcentaje era mayor en el grupo sin CEC (33,3%), frente a un 14,7% en el grupo con CEC. Son datos muy relevantes ya que está demostrado que la presencia de deterioro cognitivo previo a anestesia y a una cirugía es un factor de riesgo independiente para el DCP a largo plazo (Yan et al., 2019). En las recomendaciones de nomenclatura para el DCP de 2018, “Deterioro Cognitivo Preexistente” es el término que ha sido utilizado para referirse a los pacientes con ligero deterioro cognitivo objetivamente valorado en la línea de base, generalmente en comparación con datos normativos (Evered et al., 2018a).

En las valoraciones cognitivas de seguimiento tras la cirugía, se evidencia que aumenta significativamente el porcentaje de pacientes con ambos diagnósticos, tanto de TNC Mayor como del Menor, en los dos grupos de pacientes (con y sin CEC). El mayor aumento

se observó en el porcentaje de pacientes con diagnóstico de TNC Menor, sin diferencias significativas entre procedimientos quirúrgicos. A los 6 meses de seguimiento, se observó el mayor aumento de pacientes con diagnóstico de TNC Menor, alcanzando un 48,4% en el grupo sin CEC y un 40,7% en el grupo con CEC, al año estos porcentajes se mantienen, aumentando ligeramente en el grupo con CEC (46,9%), y a los cuatro años se observó un ligero descenso (40,8% en el grupo sin CEC y 39,3% en el grupo con CEC). El motivo por el que el grupo con CEC obtiene porcentajes menores en todas las evaluaciones de seguimiento es porque parte de los pacientes de este grupo obtuvieron criterios para el otro diagnóstico, de mayor gravedad cognitiva. En su conjunto, la suma del porcentaje de pacientes que presentaron TNC mayor o menor fue superior en el grupo de pacientes intervenidos con CEC, como se ha evidenciado en los resultados descritos anteriormente.

En referencia al grupo de TNC Mayor, uno de los hallazgos más relevantes es el significativo aumento de pacientes en el grupo con CEC a los 6 meses de seguimiento, alcanzado un 18,9%, existiendo diferencia significativa ($p < 0,01$) con el grupo sin CEC (6,1%), que al año disminuye drásticamente, ninguno en el grupo sin CEC y un 9,4% en el grupo con CEC, manteniéndose a los cuatro años tras la cirugía, 0% en el grupo sin CEC y 7,1% en el grupo con CEC.

Como se comentó anteriormente, muy pocos estudios han valorado el DCP a tan largo plazo, y menos aún que lo asocien a la incidencia de demencia. En este sentido, se encuentra el estudio de Evered y colaboradores (2016), en el que concluyen una prevalencia de demencia del 30,8% (de un total de 117 pacientes) tras 7,5 años después del coronario, los autores refieren que estos datos pueden ser debido tanto a la cirugía y la anestesia como al deterioro cognitivo propio de pacientes mayores que tienen enfermedades cardiovasculares graves. Otro estudio que comparó el bypass coronario con la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) encontró que los pacientes que se sometían a una cirugía con CEC presentaban mayor riesgo de Enfermedad de Alzheimer en comparación con los pacientes con enfermedades cardiovasculares que se sometieron al otro procedimiento, explicando que la cirugía con CEC se asocia con una menor reserva neuronal en la población mayor (Lee et al., 2005). También hay que destacar que existen algunos estudios que han analizado la prevalencia de demencia a largo plazo tras cirugía cardíaca y no han encontrado asociación entre ellas (Knopman et al., 2005; Selnes et al., 2008). El estudio de Knopman y colaboradores (2005) presentaba una muestra muy pequeña de pacientes que habían sido operados con CEC, tanto en el grupo de demencia como el de control, no superaba el 5%. La investigación de Selnes y colaboradores (2008), fue un estudio no randomizado que comparó cuatro grupos diferentes de sujetos: operados con CEC, operados sin CEC, pacientes cardíacos no operados y pacientes sanos sin problemas cardíacos.

Otro dato analizado fue el rendimiento de los pacientes en las actividades de la vida diaria (AVD), aspecto fundamental porque, por un lado, influye en la determinación de un TNC Mayor o Menor, y, por otro lado, porque el grado de independencia funcional de los pacientes postquirúrgicos repercute directamente en la percepción que tienen de la calidad de vida. Una buena recuperación postoperatoria, definida como un retorno a la línea base de varios aspectos, fue significativamente peor a los 12 meses postquirúrgicos en el grupo de pacientes que estuvieron más tiempo ingresados en la UCI, ya que tenían una tasa significativamente más lenta de recuperación de las AVD (Diab et al., 2018).

En los resultados obtenidos en las pruebas funcionales, Índice de Barthel y Escala de Bayer (B-ADL), se observa que los pacientes de ambos grupos van obteniendo progresivamente peores rendimientos funcionales a través de las valoraciones de seguimiento, sin llegar a mostrar un grado de dependencia moderado. La repercusión funcional es mayor en el grupo de pacientes sometidos a cirugía con CEC, existiendo diferencias significativas entre grupos ($p < 0,05$) a partir de los 6 meses de seguimiento.

Aunque ambas pruebas obtienen resultados similares, existe cierta diferencia entre ellas. El índice de Barthel, que es una prueba que evalúa principalmente las actividades básicas de las AVD, refleja un ligero empeoramiento funcional progresivo a lo largo de las evaluaciones (a mayor edad, mayor dependencia). Por otro lado, la escala Bayer-ADL, prueba más destinada a valorar la alteración funcional en el contexto del deterioro cognitivo (Erzigkeit, 2001), detecta algo mejor el DCP tras cirugía cardíaca, reflejando ligera mejoría funcional a los cuatro años de la intervención. Por tanto, el análisis de las escalas de las AVD indica que no existe paralelismo entre el rendimiento cognitivo y el funcional en este perfil de pacientes, ya que existe una recuperación parcial del deterioro cognitivo a largo plazo (asociado con el impacto quirúrgico en pacientes de alto riesgo cardiovascular), pero esa recuperación no se refleja en el rendimiento funcional.

Esta falta de paralelismo puede ser debido a que ninguna de las pruebas funcionales utilizadas están destinadas a evaluar el deterioro funcional tras cirugía cardíaca. Tan sólo, para el caso de pacientes hospitalizados y por tanto, no aplicable en este estudio, se ha validado el test de Identificación de pacientes hospitalizados de edad avanzada en riesgo (Identification of Seniors At Risk-Hospitalised Patients, ISAR-HP), test de screening funcional que valora el deterioro cognitivo, que demostró ser adecuada para valorar la alteración funcional propia de pacientes sometidos a cirugía cardíacas en el seguimiento de los tres primeros meses (Hoo-gerduijn et al., 2014). El declive funcional de los pacientes postoperatorios tiene importancia ya que se ha demostrado que la recuperación de las AVD en las primeras 4-6 semanas es clave

para la recuperación posterior y que los pacientes que ya presentaban alteración funcional previo a la cirugía necesitarán más ayuda durante los primeros dos o más meses postoperatorios (Min et al., 2015).

Al utilizar los criterios del DMS-5 se ha demostrado que cerca del 40% de la muestra total presenta TNC, principalmente menor, tras varios años de la intervención, un importante dato que evidencia aún más la necesidad de seguimiento de estos pacientes. Además, se debe destacar que probablemente muchos de ellos no habrían sido diagnosticados si no hubieran participado en este proyecto de investigación, lo que remarca la importancia de implantar medidas preventivas de forma preoperatoria y protocolizar un seguimiento.

3. FACTORES DE RIESGO PREDICTORES DEL DCP A LARGO PLAZO

El estudio de los factores de riesgo del DCP a largo plazo con el fin de identificar cuáles pueden ser predictivos es uno de los objetivos propuestos en este estudio. En este sentido, es importante diferenciar entre los factores relacionados con los pacientes, con los relacionados con la modalidad de la intervención quirúrgica, y cómo éstos pueden ser de modificables o no, o parcialmente modificables (Glumac et al., 2019). Es crucial realizar este tipo de investigación para determinar mejor estos factores y poder transmitir a los pacientes y al equipo médico la importancia de su control, especialmente de los que son modificables, lo que podría modificar sustancialmente su evolución en la práctica clínica. Se ha sugerido que las estrategias preventivas, la rápida detección y el tratamiento de los factores de riesgo perioperatorio parecen ser la mejor modalidad para hacer frente al DCP hasta que se produzcan nuevos avances en las intervenciones (Kotekar et al., 2018).

En referencia a los factores de riesgo relacionados con las variables de los propios pacientes, la presencia de enfermedad neurológica crónica e incapacitante, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica y/o vivir solo se asocian a la presencia del DCP (Ho et al., 2004). Una revisión actual de Shi-Min Yuan y Hong Lin de 2019 resume los siguientes factores como predictivos para el DCP tras cirugía cardíaca: mayor edad, sexo femenino, bajo nivel educativo, preexistencia de enfermedad cerebral, cardíaca y/o vascular y abuso de alcohol. En este estudio se ha demostrado que las características clínicas del paciente modificables, como el tabaquismo, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y los niveles preoperatorios de hemoglobina ≤ 10 g/dL, así como los no modificables como la edad y la insuficiencia cardíaca son factores de riesgo predictores preoperatorios que funcionan como predictores del DCP a largo plazo.

Por otro lado, los factores de riesgo relacionados con el procedimiento quirúrgico, tanto intra como postoperatorios, también han mostrado en este estudio un papel importante en el desarrollo del DCP. En este estudio, se ha descrito que las variables quirúrgicas modificables o parcialmente modificables, como el riesgo quirúrgico (evaluado por un EuroSCORE >5), el tiempo de intubación >600 minutos y tiempo de Bypass cardiopulmonar >160 minutos han sido identificados como factores de riesgo quirúrgicos del DCP a largo plazo.

Los factores de riesgo descritos, diferenciando los relacionados con el paciente con los quirúrgicos indican la diversidad de variables que subyacen al DCP. En esta misma línea, la literatura de los factores de riesgo pre- y perioperatorios asociados con la patogénesis del DCP sugiere que no hay un único factor responsable, sino que tiene un origen multifactorial (Patel et al., 2015).

Otro análisis realizado es el de identificar los factores de riesgo diferenciando los dos grupos de diagnóstico, TNC Mayor o Menor. Las variables quirúrgicas intraoperatorias como el porcentaje de saturación media de O₂, la presión parcial de oxígeno intraoperatorio (mmHg) y el bypass cardiopulmonar tienen mayor predicción en el grupo TNC Mayor, en el que el DCP es más grave, pudiendo ser otro indicativo más de que la anestesia general y la cirugía pueden estar asociadas con el daño neuronal a corto plazo (Evered et al., 2018b). Sin embargo, en los pacientes diagnosticados de TNC Menor, son los factores de riesgo clínicos los que tienen mayor capacidad de predicción, específicamente la historia de tabaquismo y la diabetes mellitus.

Los estudios actuales sugieren que existe una participación significativa de las respuestas inflamatorias a los procedimientos quirúrgicos cardíacos en la complicada naturaleza de la patogénesis del DCP, además, sugieren que la perfusión quirúrgica y los factores de riesgo relacionados con el paciente tienen un mayor impacto en las funciones cognitivas que los factores de riesgo relacionados con la anestesia (Glumac et al., 2019). Incluso se ha estudiado al propio DCP como un factor de riesgo, ya que se ha demostrado que el DCP a los tres meses de la cirugía cardíaca, más allá de la fase aguda, sirve como factor de pronóstico para continuar con el declive cognitivo individual un año después, además, existe asociación entre el DCP a los 3 meses y la mortalidad postoperatoria (Kok et al., 2017).

En la actualidad, se estudian la relación entre diferentes variables como la distribución de los glóbulos rojos (Wan et al., 2020), la infracción cerebral (Giovannetti et al., 2019), la oximetría cerebral (Holmagarard et al., 2019) y el DCP tras cirugía cardíaca, con el fin de encontrar factores predictores específicos del DCP.

3.1. La influencia de la edad como factor de riesgo del DCP

Dentro del análisis de los factores de riesgo asociados al DCP, se ha estudiado el papel que ejerce la edad en este perfil de pacientes, entendiendo que la edad es un factor de riesgo preoperatorio para el DCP no modificable (Glumac et al., 2019). Dentro de este contexto, tras dividir la muestra en dos grupos: mayores y menores de 70 años, se encuentra que los pacientes de mayor edad de la muestra presentaban significativamente mayor deterioro cognitivo prequirúrgico y postquirúrgico, en comparación con el grupo de menor edad. El mismo hallazgo se encontró cuando se analizó la edad como variable continua, confirmando los resultados anteriores. Estos datos confirman que los pacientes de mayor edad son más vulnerables a presentar deterioro cognitivo después de una intervención cardíaca (Patel et al., 2016) y tienen mayor riesgo de sufrir DCP (Brown y Purdon, 2013; Neupane et al., 2017).

Los datos sobre la presencia de deterioro cognitivo en pacientes mayores después de una cirugía cardíaca son limitados y heterogéneos (Dalton y Zafirova, 2018). Aproximadamente, un 25% de todos los pacientes de edad avanzada que se someten a una cirugía mayor experimentarán DCP y la mitad de ellos tendrán un deterioro permanente (Brown y Purdon, 2013). En el presente estudio se ha encontrado que el grupo de mayor edad presentaban mayor empeoramiento cognitivo, alcanzando al mes un 35,5%, a los 6 meses un 65,9% y a los 12 meses un 39,2%, en comparación con el grupo de menor edad (<70 años), siendo estas diferencias significativas. Este descenso cognitivo se observó en la mayoría de las pruebas cognitivas administradas, menos en el JLOT, indicando un deterioro multidominio.

Jensen y colaboradores (2006) realizaron un ensayo aleatorio para evaluar el efecto de la cirugía cardíaca con y sin CEC en la función cognitiva a los tres meses de la operación en pacientes mayores de alto riesgo. Encontraron que el 7,4% y el 9,8% de los pacientes presentaban deterioro cognitivo después de la cirugía con y sin CEC respectivamente, sin diferencias significativas entre los grupos. A diferencia con este trabajo, el estudio de Jensen y colaboradores sólo exploró el DCP a corto plazo y los pacientes sólo se sometieron a la derivación cardiopulmonar (Jensen et al., 2006).

Diferentes autores concluyen que la combinación entre embolia, hipoperfusión y respuesta inflamatoria tras cirugías importantes produce consecuencias cerebrales en los pacientes de edad avanzada (Ho et al., 2004; McDonagh et al., 2014; Pérez-Belmonte et al., 2018). Todos estos factores juntos, tanto los quirúrgicos como los relativos al paciente,

contribuyen a alterar de forma difusa el estado hemodinámico cerebral, predisponiendo a los pacientes a un deterioro cognitivo multidominio durante períodos de tiempo más largos después de la cirugía (Ho et al., 2004; Pérez-Belmonte et al., 2018).

Todos los datos expuestos anteriormente nos confirman que los pacientes de mayor edad son más frágiles ante una intervención quirúrgica mayor. La cirugía cardíaca es un evento estresante para el paciente adulto mayor, es una población que tal vez no pueda recuperarse de ese estrés ya que es una población frágil. En este sentido, la literatura sobre el impacto de la fragilidad perioperatoria sigue siendo muy heterogénea, por lo que un examen preoperatorio es útil para identificar las vulnerabilidades de este perfil de pacientes de mayor edad (Neupane et al., 2017). Por este motivo, proponemos la valoración cognitiva del paciente antes de la intervención quirúrgica, para valorar si es vulnerable presentando un deterioro cognitivo previo la cirugía cardíaca y así, comenzar a implantar estrategias preventivas para el posible DCP posterior. En el intento de encontrar mecanismos preventivos, se ha demostrado que la administración preoperatoria de memantina protege a los pacientes de DCP tras cirugías cardíacas, incluso puede mejorar la función cognitiva 3 meses después de la intervención (Ghaffary et al., 2017).

Debilidades y fortalezas de este estudio. Consideraciones futuras

Las limitaciones de este estudio son el número relativamente pequeño de pacientes incluidos, la falta de correlación con pruebas de neuroimagen y de estudios bioquímicos para valorar las variables inflamatorias. Además, a pesar del análisis de regresión múltiple, no se puede excluir la posibilidad de que existan factores de confusión residuales no medidos, como el efecto de aprendizaje, entre otros. Existen variables recogidas cuyo estudio no se ha terminado aún, como la valoración del estado anímico y de la calidad de vida, aunque los resultados preliminares sugieren su importancia y permitirán la elaboración de nuevos trabajos científicos.

Las fortalezas a destacar de esta investigación incluyen que es un estudio longitudinal y prospectivo, con una amplia recogida de numerosas variables tanto clínicas como quirúrgicas, una exhaustiva evaluación neuropsicológica de seguimiento a muy largo plazo, además del análisis y comparación de dos procedimientos de cirugía cardiaca. Se ha utilizado el índice global de rendimiento cognitivo, como una medida única que refleja el rendimiento cognitivo utilizada como variable independiente en el estudio de los factores de riesgo asociados al DCP, aunque su uso también presente algunas limitaciones. En población española, que tengamos constancia, somos el único grupo de investigación que ha estudiado el DCP tras cirugía cardiaca a tan largo plazo con una muestra de estas características.

Se debe tener en cuenta que se utiliza una batería de pruebas para la evaluación neuropsicológica ampliamente utilizada en la práctica clínica para la caracterización del deterioro cognitivo por muy diversas causas. Como se ha comentado, son test validados y connormalizados en población española (Proyecto NEURONORMA) que permiten ajustar por edad y escolaridad para la valoración del rendimiento cognitivo y el establecimiento de los puntos de corte. Es posible que nuestros hallazgos no se extrapolen completamente a otros estudios que utilizan una batería de pruebas diferente (Pérez-Belmonte et al., 2015,2018; Rudolph et al., 2010).

El mayor desafío en este ámbito de estudio es establecer una definición única y validada del DCP, que incluya un enfoque estadístico adecuado, una batería standard de pruebas neuropsicológicas y un tiempo de evaluación apropiado, este enfoque estandarizado asegurará la credibilidad de los resultados del estudio, simplifica las comparaciones entre los estudios y garantiza la excelencia de la investigación (Glumac et al., 2019). Para futuros estudios, es necesario seguir investigando para confirmar estos resultados, identificar otros factores de predicción y mejorar la estratificación del riesgo quirúrgico y el seguimiento de estos pacientes.

Hasta la fecha, no se han establecido estrategias perioperatorias para la prevención de DCP como parte de la práctica clínica habitual (Dalton y Zafirova, 2018). Para los pacientes con alto riesgo de padecer DCP, o para los que padecen múltiples factores de riesgo o como los de edad avanzada, sería idóneo que recibieran asesoramiento preoperativo sobre el riesgo del DCP, de la misma manera que se asesoran a los pacientes preoperativos sobre otros riesgos que conlleva la cirugía (Berger et al., 2015). Para que la valoración cognitiva y funcional se implante en la práctica diaria, se aconseja reducir la carga de las pruebas de detección, tanto para los pacientes como para los profesionales, por ello, más que evaluar todas las AVD, una opción sería evaluar primero las más complejas, que tienen más probabilidades de sufrir un deterioro preoperatorio (conducción, gestión de la medicación y económica) (Min et al., 2015). Por este mismo motivo, se ha propuesto una batería cognitiva breve de detección del DCP para que sea rápida y útil para los profesionales sanitarios.

Como se ha demostrado a lo largo del estudio, existe un importante porcentaje de pacientes que pueden llegar a desarrollar una demencia/TNC Mayor, lo que hace más vital aún establecer un seguimiento cognitivo exhaustivo de estos pacientes. Por ello, consideramos que se debería añadir la evaluación cognitiva y funcional como complemento de la evaluación previa integral que se realiza a los pacientes que se someten a intervenciones cardíacas importantes, además de aplicar estrategias pre y perioperatorias para reducir el impacto neurocognitivo.

CONCLUSIONES



- 1.** El Minimal State Examination y el Test del Reloj-test de cribado utilizados frecuentemente en la práctica clínica diaria- no se mostraron adecuados en este estudio para detectar la presencia de Deterioro Cognitivo Postquirúrgico tras cirugía cardiaca.
- 2.** El Test del Trazo y el Test de Fluencia Verbal (variedades semántica y fonológica)-pruebas cognitivas específicas de rápida administración-, se mostraron adecuados en este estudio para detectar la presencia de Deterioro Cognitivo Postquirúrgico tras cirugía cardiaca. Se propone un protocolo de cribado cognitivo breve formado principalmente por estos test para evaluación y seguimiento del Deterioro Cognitivo Postquirúrgico.
- 3.** Previo a la cirugía, un porcentaje reducido de pacientes (16%) presentaba un perfil neuropsicológico sugerente de la presencia de Deterioro Cognitivo Leve. Tras la cirugía, ese porcentaje aumentó significativamente a los 6 meses (44%), disminuyendo a los 12 meses (30%), manteniéndose a los 48 meses (35%) sin regresar a la situación cognitiva prequirúrgica.
- 4.** Los pacientes de mayor edad (≥ 70 años) sometidos a cirugía cardiaca obtuvieron un peor rendimiento cognitivo con respecto a los de menor edad ($p < 0.01-0.05$), por lo que se considera un grupo de riesgo que precisaría un mayor seguimiento en su evolución.
- 5.** En el seguimiento a muy largo plazo tras la cirugía cardiaca (48 meses), los pacientes presentaron Deterioro Cognitivo Multidominio, obteniendo un perfil caracterizado, principalmente, por alteración de funciones atencionales-ejecutivas, memoria a corto y largo plazo, fluidez verbal (semántica y fonológica) y velocidad de procesamiento de la información.
- 6.** El Deterioro Cognitivo Postquirúrgico observado a los 48 meses tras la cirugía cardiaca no mostró diferencias significativas con el descrito a los 12 meses de seguimiento, observándose una estabilización de su rendimiento cognitivo, pese al tiempo transcurrido.
- 7.** En la evaluación del Deterioro Cognitivo Postquirúrgico a muy largo plazo (48 meses), el grupo de pacientes sometidos a cirugía con Circulación Extracorpórea mostró mayor deterioro cognitivo y funcional que los tratados sin Circulación Extracorpórea ($p < 0.01$).
- 8.** El porcentaje de pacientes que cumplía criterios diagnósticos de Trastorno Neurocognitivo Menor del DSM-5 para los grupos intervenidos sin y con Circulación Extracorpórea fueron, respectivamente, 48 % y 41 % (6 meses), 48% y 47 % (12 meses), y 41% y 39% (48 meses).

9. El porcentaje de pacientes que cumplía criterios diagnósticos de Trastorno Neurocognitivo Mayor del DSM-5 para los grupos intervenidos sin y con Circulación Extracorpórea fueron, respectivamente, 6% y 19% (6 meses), 0% y 9% (12 meses), y a 0% y 7% (48 meses).

10. En los pacientes con diagnóstico de Trastorno Neurocognitivo Menor tras cirugía cardiaca, se mostraron como predictores de deterioro cognitivo a largo plazo (48 meses) factores de riesgo clínicos modificables como el tabaquismo, la diabetes mellitus y la hipertensión arterial, y no modificables como la arteriopatía periférica, la enfermedad coronaria de 3 vasos y el grado de angina.

11. En los pacientes con diagnóstico de Trastorno Neurocognitivo Mayor tras cirugía cardiaca, se mostraron como predictores de deterioro cognitivo a largo plazo (48 meses) las variables quirúrgicas intraoperatorias como el bypass cardiopulmonar (modificable) la saturación media de O₂, el EuroSCORE y la presión parcial de oxígeno intraoperatorio (parcialmente modificables), y los factores de riesgo clínicos modificables como el tabaquismo, la diabetes mellitus y los no modificables como la insuficiencia cardiaca, la hipertrofia ventricular izquierda y la arteriopatía periférica

12. Los hallazgos descritos reflejan la prevalencia y relevancia del Deterioro Cognitivo Pre- y Postquirúrgico a muy largo plazo en pacientes con coronariopatía y/o valvulopatía aórtica operados con/sin circulación extracorpórea, que no se evalúan en la práctica clínica diaria. Sugieren la necesidad de implantar protocolos que permitan la detección, caracterización, evaluación, seguimiento y posible tratamiento del perfil cognitivo de estos pacientes.



- American Psychiatric Association (2014). Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5), 5ª Ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Ardila, A. & Ostrosky-Solis, F. (2012). Guía para el Diagnóstico neuropsicológico. Miami, FL; Florida International University.
- Avidan MS, Evers AS. The Fallacy of Persistent Postoperative Cognitive Decline. *Anesthesiology*. 2016;124(2):255-258. doi:10.1097/ALN.0000000000000958.
- Barnes JN. Exercise, cognitive function, and aging. *Adv Physiol Educ*. 2015;39(2):55-62. doi:10.1152/advan.00101.2014.
- Benton, A., Hannay, H. J., & Varney, N. R. Visual perception of line direction in patients with unilateral brain disease. *Neurology*. 1975; 25: 907–910.
- Berger M, Nadler JW, Browndyke J, et al. Postoperative Cognitive Dysfunction: Mining the Gaps in Our Knowledge of a Common Postoperative Complication in the Elderly. *Anesthesiol Clin*. 2015;33(3):517-550. doi:10.1016/j.anclin.2015.05.008.
- Blázquez-Alisente J.L., González-Rodríguez B., Paúl-Lapedriza N. Evaluación neuropsicológica. En Tirapu J., Ríos M., Maestú F. Manual de Neuropsicología. 2ª edición, Editorial Viguera; 2008 (pp.33-56).
- Böhm P, Peña-Casanova J, Gramunt N, Manero RM, Terrón C, Quiñones-Ubeda S. Versión española del Memory Impairment Screen (MIS): datos normativos y de validez discriminativa [Spanish version of the Memory Impairment Screen (MIS): normative data and discriminant validity]. *Neurología*. 2005;20(8):402-411.
- Brown, E.N., Purdon, P.L. The aging brain and anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2013; 26 (4), 414-419. <https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e328362d183>.
- Buschke, H. Selective reminding for analysis of memory and learning. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*. 1973; 12, 543–550.
- Buschke, H. Cued recall in amnesia. *Journal of Clinical Neuropsychology*. 1984; 6, 433–440.

- Butz M, El Shazly J, Sammer G, et al. Decreasing postoperative cognitive deficits after heart surgery: protocol for a randomized controlled trial on cognitive training. *Trials*. 2019;20(1):733. Published 2019 Dec 16. doi:10.1186/s13063-019-3799-0.
- Cannon JA, Moffitt P, Perez-Moreno AC, et al. Cognitive Impairment and Heart Failure: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Card Fail*. 2017;23(6):464-475. doi:10.1016/j.cardfail.2017.04.007.
- Carnero-Pardo C, Montoro-Ríos MT. Test de las fotos [The photo test] [published correction appears in Rev Neurol. 2004 Dec 16-31;39(12):1200]. *Rev Neurol*. 2004;39(9):801-806.
- Carnero-Pardo C, Rego-García I, Mené Llorente M, Alonso Ródenas M, Vílchez Carrillo R. Diagnostic performance of brief cognitive tests in cognitive impairment screening [published online ahead of print, 2019 Aug 8]. Utilidad diagnóstica de test cognitivos breves en el cribado de deterioro cognitivo [published online ahead of print, 2019 Aug 8]. *Neurología*. 2019;S0213-4853(19)30086-6. doi:10.1016/j.nrl.2019.05.007.
- Carnero-Pardo C. Should the mini-mental state examination be retired?. *Neurología*. 2014;29(8):473-481. doi:10.1016/j.nrl.2013.07.003.
- Cormack F, Shipolini A, Awad WI, et al. A meta-analysis of cognitive outcome following coronary artery bypass graft surgery. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012;36(9):2118-2129. doi:10.1016/j.neubiorev.2012.06.002.
- Cropsey C, Kennedy J, Han J, Pandharipande P. Cognitive Dysfunction, Delirium, and Stroke in Cardiac Surgery Patients. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015;19(4):309-317. doi:10.1177/1089253215570062.
- Cuenca J, Bonome C. Cirugía coronaria sin circulación extracorpórea y otras técnicas mínimamente invasivas [Off-pump coronary artery bypass grafting and other minimally invasive techniques]. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58(11):1335-1348.
- Culbertson, W. C., & Zillmer, E. A. (2001). Tower of London Drexel University (TOLDX). Technical manual. Toronto, ON: Multi-Health Systems Inc.

- Custodio N. Los nuevos criterios para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer no dependen de los síntomas clínicos. *Rev Neuropsiquiatr.* 2018; 81(2), 2018. doi:<https://doi.org/10.20453/rnp.v81i2.3330>.
- Dalton A., Zafirova Z. Preoperative management of the geriatric patient: Frailty and Cognitive Impairment. *Anesthesiol Clin.* 2018; 36 (4), 599-614. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2018.07.008>.
- Davis KK, Allen JK. Identifying cognitive impairment in heart failure: a review of screening measures. *Heart Lung.* 2013;42(2):92-97. doi:10.1016/j.hrtlng.2012.11.003.
- De Renzi, E., & Faglioni, P. Development of a shortened version of the Token test. *Cortex.* 1978; 14, 41-49.
- Diab MS, Bilkhu R, Soppa G, et al. The influence of prolonged intensive care stay on quality of life, recovery, and clinical outcomes following cardiac surgery: A prospective cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;156(5):1906-1915.e3. doi:10.1016/j.jtcvs.2018.05.076.
- Erzigkeit H, Lehfeld H, Peña-Casanova J, et al. The Bayer-Activities of Daily Living Scale (B-ADL): results from a validation study in three European countries. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2001;12(5):348-358. doi:10.1159/000051280.
- Eshkoor SA, Hamid TA, Mun CY, Ng CK. Mild cognitive impairment and its management in older people. *Clin Interv Aging.* 2015;10:687-693. Published 2015 Apr 10. doi:10.2147/CIA.S73922.
- Esteve N, Valdivia J, Ferrer A, Mora C, Ribera H, Garrido P. ¿Influyen las técnicas anestésicas en los resultados postoperatorios? Parte II [Do anesthetic techniques influence postoperative outcomes? Part II]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2013;60(2):93-102. doi:10.1016/j.redar.2012.09.002.
- Evered LA, Silbert BS, Scott DA, Maruff P, Ames D. Prevalence of Dementia 7.5 Years after Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Anesthesiology.* 2016;125(1):62-71. doi:10.1097/ALN.0000000000001143.

- a) Evered L, Silbert B, Knopman DS, et al. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018. *Br J Anaesth*. 2018;121(5):1005-1012. doi:10.1016/j.bja.2017.11.087
- b) Evered L, Silbert B, Scott DA, Zetterberg H, Blennow K. Association of Changes in Plasma Neurofilament Light and Tau Levels With Anesthesia and Surgery: Results From the CAPACITY and ARCADIAN Studies. *JAMA Neurol*. 2018;75(5):542-547. doi:10.1001/jamaneurol.2017.4913.
- Fink HA, Hemmy LS, MacDonald R, et al. Intermediate- and Long-Term Cognitive Outcomes After Cardiovascular Procedures in Older Adults: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2015;163(2):107-117. doi:10.7326/M14-2793.
- Fowkes R, Byrne M, Sinclair H, Tang E, Kunadian V. Coronary artery disease in patients with dementia. *Coron Artery Dis*. 2016;27(6):511-520. doi:10.1097/MCA.0000000000000377.
- Gerriets T, Schwarz N, Bachmann G, et al. Evaluation of methods to predict early long-term neurobehavioral outcome after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 2010;105(8):1095-1101. doi:10.1016/j.amjcard.2009.12.009.
- Ghafar MZAA, Miptah HN, O'Caoimh R. Cognitive screening instruments to identify vascular cognitive impairment: A systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2019;34(8):1114-1127. doi:10.1002/gps.5136
- Ghaffary S, Ghaeli P, Talasaz AH, et al. Effect of memantine on post-operative cognitive dysfunction after cardiac surgeries: a randomized clinical trial. *Daru*. 2017;25(1):24. doi:10.1186/s40199-017-0190-0.
- Giovannetti T, Price CC, Fanning M, et al. Cognition and Cerebral Infarction in Older Adults After Surgical Aortic Valve Replacement. *Ann Thorac Surg*. 2019;107(3):787-794. doi:10.1016/j.athoracsur.2018.09.057.
- Glumac S, Kardum G, Karanovic N. Postoperative Cognitive Decline After Cardiac Surgery: A Narrative Review of Current Knowledge in 2019. *Med Sci Monit*. 2019;25:3262-3270. Published 2019 May 3. doi:10.12659/MSM.914435.

- Golden, C. J. A group form of the Stroop color and word test. *Journal of Personality Assessment*. 1975; 39, 386–388.
- Gosalbez Jorda, Francisco, (1995). *Introducción de la Cirugía Cardíaca*, España, Servicio de Publicaciones de la Universidad de Oviedo.
- Greaves D, Psaltis PJ, Ross TJ, et al. Cognitive outcomes following coronary artery bypass grafting: A systematic review and meta-analysis of 91,829 patients. *Int J Cardiol*. 2019;289:43-49. doi:10.1016/j.ijcard.2019.04.065.
- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Guía de práctica clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Plan de calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya, 2011.
- Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32(1):50-55. doi:10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.
- Hamilton M. Rating depressive patients. *J Clin Psychiatry*. 1980; 41:21-4.
- Harvey PD. Domains of cognition and their assessment. *Dialogues Clin Neurosci*. 2019;21(3):227-237. doi:10.31887/DCNS.2019.21.3/pharvey.
- Ho PM, Arciniegas DB, Grigsby J, et al. Predictors of cognitive decline following coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg*. 2004;77(2):597-603. doi:10.1016/S0003-4975(03)01358-4.
- Holmgaard F, Vedel AG, Rasmussen LS, Paulson OB, Nilsson JC, Ravn HB. The association between postoperative cognitive dysfunction and cerebral oximetry during cardiac surgery: a secondary analysis of a randomised trial. *Br J Anaesth*. 2019;123(2):196-205. doi:10.1016/j.bja.2019.03.045.
- Hong SW, Shim JK, Choi YS, Kim DH, Chang BC, Kwak YL. Prediction of cognitive dysfunction and patients' outcome following valvular heart surgery and the role of cerebral oximetry. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33(4):560-565. doi:10.1016/j.ejcts.2008.01.012.

- Hoogerduijn JG, de Rooij SE, Grobbee DE, Schuurmans MJ. Predicting functional decline in older patients undergoing cardiac surgery. *Age Ageing*. 2014;43(2):218-221. doi:10.1093/ageing/aft165.
- Hovens IB, van Leeuwen BL, Mariani MA, Kraneveld AD, Schoemaker RG. Postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation; Cardiac surgery and abdominal surgery are not the same. *Brain Behav Immun*. 2016;54:178-193. doi:10.1016/j.bbi.2016.02.003.
- Ismail Z, Rajji TK, Shulman KI. Brief cognitive screening instruments: an update. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010;25(2):111-120. doi:10.1002/gps.2306.
- Jensen BO, Hughes P, Rasmussen LS, Pedersen PU, Steinbrüchel DA. Cognitive outcomes in elderly high-risk patients after off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting: a randomized trial. *Circulation*. 2006;113(24):2790-2795. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.587931.
- Kaplan, E. F., Goodglass, H., & Weintraub, S. (2001). The Boston naming test (2nd ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Kaplan, E., Fein, D., Morris, R., & Delis, D. (1991). WAIS-R as a neuropsychological instrument. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Kastaun S, Gerriets T, Schwarz NP, et al. The Relevance of Postoperative Cognitive Decline in Daily Living: Results of a 1-Year Follow-up. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016;30(2):297-303. doi:10.1053/j.jvca.2015.12.008.
- Kennedy ED, Choy KC, Alston RP, et al. Cognitive outcome after on- and off-pump coronary artery bypass grafting surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013;27(2):253-265. doi:10.1053/j.jvca.2012.11.008.
- Knipp SC, Weimar C, Schlamann M, et al. Early and long-term cognitive outcome after conventional cardiac valve surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2017;24(4):534-540. doi:10.1093/icvts/ivw421.

- Knopman DS, Petersen RC, Cha RH, Edland SD, Rocca WA. Coronary artery bypass grafting is not a risk factor for dementia or Alzheimer disease. *Neurology*. 2005;65(7):986-990. doi:10.1212/01.wnl.0000171954.92119.c7.
- Kok WF, van Harten AE, Koene BM, et al. A pilot study of cerebral tissue oxygenation and postoperative cognitive dysfunction among patients undergoing coronary artery bypass grafting randomised to surgery with or without cardiopulmonary bypass*. *Anaesthesia*. 2014;69(6):613-622. doi:10.1111/anae.12634.
- Kok WF, Koerts J, Tucha O, Scheeren TW, Absalom AR. Neuronal damage biomarkers in the identification of patients at risk of long-term postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Anaesthesia*. 2017;72(3):359-369. doi:10.1111/anae.13712.
- Kotekar N, Shenkar A, Nagaraj R. Postoperative cognitive dysfunction- current preventive strategies. *Clin Interv Aging*. 2018; 13:2267-2273. Published 2018 Nov 8. doi:10.2147/CIA.S133896.
- Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, et al. Effects of off-pump and on-pump coronary-artery bypass grafting at 1 year. *N Engl J Med*. 2013;368(13):1179-1188. doi:10.1056/NEJMoa1301228.
- Lee TA, Wolozin B, Weiss KB, Bednar MM. Assessment of the emergence of Alzheimer's disease following coronary artery bypass graft surgery or percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Alzheimers Dis*. 2005;7(4):319-324. doi:10.3233/jad-2005-7408.
- Leung JM, Sands LP. Long-term cognitive decline: is there a link to surgery and anesthesia?. *Anesthesiology*. 2009;111(5):931-932. doi:10.1097/ALN.0b013e3181bc988f.
- Lewis MS, Maruff P, Silbert BS, Evered LA, Scott DA. Detection of postoperative cognitive decline after coronary artery bypass graft surgery is affected by the number of neuropsychological tests in the assessment battery. *Ann Thorac Surg*. 2006;81(6):2097-2104. doi:10.1016/j.athoracsur.2006.01.044.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B. y Loring, D.W. (2012). Neuropsychological assessment (5a ed.). New York: Oxford University Press.

- Lira D, Mar-Meza M, Montesinos R, et al. Una complicación quirúrgica escasamente sospechada: la disfunción cognitiva postoperatoria. *Rev Neuropsiquiatr*. 2018;81(2):113. doi:10.20453/rnp.v81i2.3339.
- López-Alvarez J, Agüera-Ortiz LF. Nuevos criterios diagnósticos de la demencia y la enfermedad de Alzheimer: una visión desde la psicogeriatría. *Psicogeriatría*. 2015; 5(1): 3-14.
- Machulda MM, Lundt ES, Albertson SM, et al. Neuropsychological subtypes of incident mild cognitive impairment in the Mayo Clinic Study of Aging. *Alzheimers Dement*. 2019;15(7):878-887. doi:10.1016/j.jalz.2019.03.014.
- Mahanna EP, Blumenthal JA, White WD, et al. Defining neuropsychological dysfunction after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 1996;61(5):1342-1347. doi:10.1016/0003-4975(95)01095-5.
- Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J*. 1965;14:61-65.
- Mashour GA, Woodrum DT, Avidan MS. Neurological complications of surgery and anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2015;114(2):194-203. doi:10.1093/bja/aeu296.
- McDonagh DL, Berger M, Mathew JP, Graffagnino C, Milano CA, Newman MF. Neurological complications of cardiac surgery. *Lancet Neurol*. 2014;13(5):490-502. doi:10.1016/S1474-4422(14)70004-3.
- Min L, Mazzurco L, Gure TR, et al. Longitudinal functional recovery after geriatric cardiac surgery. *J Surg Res*. 2015;194(1):25-33. doi:10.1016/j.jss.2014.10.043.
- Munguira JB, Centella T, Hornero F. Cirugía cardiovascular en España en el año 2013. Registro de intervenciones de la Sociedad Española de Cirugía Torácica-Cardiovascular. *Cir Cardiov*. 2014;21(4):271–285. Publicado por Elsevier España.
- Murkin JM, Newman SP, Stump DA, Blumenthal JA. Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 1995;59(5):1289-1295. doi:10.1016/0003-4975(95)00106-u.

- Neupane I, Arora RC, Rudolph JL. Cardiac surgery as a stressor and the response of the vulnerable older adult. *Exp Gerontol*. 2017;87(Pt B):168-174. doi:10.1016/j.exger.2016.04.019.
- Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, et al. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery [published correction appears in *N Engl J Med* 2001 Jun 14;344(24):1876]. *N Engl J Med*. 2001;344(6):395-402. doi:10.1056/NEJM200102083440601.
- Olazarán J, Hoyos-Alonso MC, del Ser T, et al. Practical application of brief cognitive tests. *Neurologia*. 2016;31(3):183-194. doi:10.1016/j.nrl.2015.07.009.
- Oldham MA, Vachon J, Yuh D, Lee HB. Cognitive Outcomes After Heart Valve Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(12):2327-2334. doi:10.1111/jgs.15601.
- Osterrieth, P. A. Le test de copie d'une figure complexe: Contribution e` l'e'tude de la perception et la me'moire. *Archives de Psychologie*. 1944; 30, 286–356.
- Partington, J., & Leiter, R. Partington's pathways test. *The Psychological Service Center Bulletin*. 1949; 1, 9–20.
- Patel D, Lunn AD, Smith AD, Lehmann DJ, Dorrington KL. Cognitive decline in the elderly after surgery and anaesthesia: results from the Oxford Project to Investigate Memory and Ageing (OPTIMA) cohort. *Anaesthesia*. 2016;71(10):1144-1152. doi:10.1111/anae.13571.
- Patel N, Minhas JS, Chung EM. Risk Factors Associated with Cognitive Decline after Cardiac Surgery: A Systematic Review. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. 2015;2015:370612. doi:10.1155/2015/370612.
- Peña-Casanova J, Blesa R, Aguilar M, et al. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): methods and sample characteristics. *Arch Clin Neuropsychol*. 2009;24(4):307-319. doi:10.1093/arclin/acp027.
- Pérez-Belmonte LM, Florido-Santiago M, Millán-Gómez M, Barbancho MA, Gómez-Huelgas R, Lara JP. Research Long-term Cognitive Impairment After Off-Pump Versus On-Pump Cardiac Surgery: Involved Risk Factors. *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19(7):639-640.e1. doi:10.1016/j.jamda.2018.02.012.

- Pérez-Belmonte LM, Lara JP, Olalla-Mercadé E, Gutiérrez de Loma J, Barbancho MA, San Román-Terán CM. Deterioro cognitivo en pacientes con enfermedad coronaria: relación con variables clínicas [Cognitive impairment in patients with coronary disease: relationship with clinical variables]. *Med Clin (Barc)*. 2014;143(3):109-112. doi:10.1016/j.medcli.2013.06.031.
- Pérez-Belmonte LM, San Román-Terán CM, Jiménez-Navarro M, Barbancho MA, García-Alberca JM, Lara JP. Assessment of long-term cognitive impairment after off-pump coronary-artery bypass grafting and related risk factors. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(3):doi:10.1016/j.jamda.2014.12.001.
- Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, et al. Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch Neurol*. 2009;66(12):1447-1455. doi:10.1001/archneurol.2009.266.
- Pinto TCC, Machado L, Bulgacov TM, et al. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) screening superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) in the detection of mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's Disease (AD) in the elderly?. *Int Psychogeriatr*. 2019;31(4):491-504. doi:10.1017/S1041610218001370
- Portellano, J.A. (2007). Neuropsicología infantil. Madrid: Síntesis.
- Rajaei M, Tabari M, Soltani G, et al. Comparison between the Effects of Dexmedetomidine and Midazolam on Postoperative Cognitive Impairment after Coronary Artery Bypasses Graft Surgery: A Randomized Clinical Trial. *J Tehran Heart Cent*. 2019;14(2):67-73.
- Ramier, A. M., & He'caen, H. Role respectif des atteintes frontales et de la lateralisation le'sionnelle dans les de'ficits de la fluence verbale. *Revue Neurologique*. 1970; 132, 17-22.
- Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, et al. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001;45(3):275-289. doi:10.1034/j.1399-6576.2001.045003275.x.
- Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, et al. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001;45(3):275-289. doi:10.1034/j.1399-6576.2001.045003275.x.

- Reitan, R. M., & Wolfson, D. (1993). The Halstead-Reitan neuropsychological test battery. Theory and clinical interpretation (2nd. ed.). Tucson, AZ: Neuropsychology Press.
- Rey, A. L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique. *Archives de Psychologie*. 1941; 28, 286–340.
- Roques F, Nashef SA, Michel P, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;15(6):816-823. doi:10.1016/s1010-7940(99)00106-2
- Rudolph JL, Schreiber KA, Culley DJ, et al. Measurement of post-operative cognitive dysfunction after cardiac surgery: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010;54(6):663-677. doi:10.1111/j.1399-6576.2010.02236.x.
- Sánchez-Benavides G, Peña-Casanova J, Casals-Coll M, et al. Cognitive and neuroimaging profiles in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: data from the Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project). *J Alzheimers Dis*. 2014;41(3):887-901. doi:10.3233/JAD-132186.
- Sánchez-Benavides G, Peña-Casanova J, Casals-Coll M, et al. One-Year Reference Norms of Cognitive Change in Spanish Old Adults: Data from the NEURONORMA Sample. *Arch Clin Neuropsychol*. 2016;31(4):378-388. doi:10.1093/arclin/acw018
- Saxena S, Uchida Y, Maze M. Restoring Order to Postoperative Neurocognitive Disorders. *JAMA Neurol*. 2018;75(5):535-536. doi:10.1001/jamaneurol.2017.4030.
- Schwarz N, Kastaun S, Schoenburg M, Kaps M, Gerriets T. Subjective impairment after cardiac surgeries: the relevance of postoperative cognitive decline in daily living. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;43(6):e162-e166. doi:10.1093/ejcts/ezt078.
- Selnes OA, Grega MA, Bailey MM, et al. Cognition 6 years after surgical or medical therapy for coronary artery disease. *Ann Neurol*. 2008;63(5):581-590. doi:10.1002/ana.21382.
- Selnes OA, Zeger SL. Coronary artery bypass grafting baseline cognitive assessment: essential not optional. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(2):374-376. doi:10.1016/j.athorac-sur.2006.07.005.

- Shah S, Vanclay F, Cooper B. Improving the sensitivity of the Barthel Index for stroke rehabilitation. *J Clin Epidemiol*. 1989;42(8):703-709. doi:10.1016/0895-4356(89)90065-6.
- Sheth KN, Nourollahzadeh E. Neurologic complications of cardiac and vascular surgery. *Handb Clin Neurol*. 2017; 141:573-592. doi:10.1016/B978-0-444-63599-0.00031-4.
- Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, et al. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2009;361(19):1827-1837. doi:10.1056/NEJMoa0902905.
- Silbert BS, Scott DA, Evered LA, Lewis MS, Maruff PT. Preexisting cognitive impairment in patients scheduled for elective coronary artery bypass graft surgery. *Anesth Analg*. 2007;104(5):doi:10.1213/01.ane.0000263285.03361.3^a.
- Smith, A. (1973). Symbol Digit Modalities Test. Manual. Los Angeles: Western Psychological Services.
- Strauss, E., Sherman, E. M. S. y Spreen, O. (2006). A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary (3a ed.) New York: Oxford University Press.
- Sudo FK, Amado P, Alves GS, Laks J, Engelhardt E. A continuum of executive function deficits in early subcortical vascular cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Dement Neuropsychol*. 2017;11(4):371-380. doi:10.1590/1980-57642016dn11-040006.
- Sun JH, Wu XY, Wang WJ, Jin LL. Cognitive dysfunction after off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *J Int Med Res*. 2012;40(3):852-858. doi:10.1177/147323001204000303.
- Takagi H, Umemoto T; All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence (ALICE) Group. Worse long-term survival after off-pump than on-pump coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(5):1820-1829. doi:10.1016/j.jtcvs.2014.05.034.
- Tena MÁ, Urso S, Martínez-Comendador JM, et al. Cirugía coronaria sin bomba: revisión sistemática contemporánea y metaanálisis de sus resultados respecto a la cirugía con circulación extracorpórea. *Cirugía Cardiovasc*. 2019;26(2):81-91. doi:10.1016/j.circv.2018.12.001.

- Tirapu Ustárroz J. La evaluación neuropsicológica. *Intervención Psicosocial*. 2007;16(2): 189-211. ISSN: 1132-0559.
- Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe--epidemiological update 2015. *Eur Heart J*. 2015;36(40):2696-2705. doi:10.1093/eurheartj/ehv428.
- Van Dijk D, Jansen EW, Hijman R, et al. Cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery: a randomized trial. *JAMA*. 2002;287(11):1405-1412. doi:10.1001/jama.287.11.1405.
- Van Dijk D, Spoor M, Hijman R, et al. Cognitive and cardiac outcomes 5 years after off-pump vs on-pump coronary artery bypass graft surgery. *JAMA*. 2007;297(7):701-708. doi:10.1001/jama.297.7.701.
- Van Heugten CM, Walton L, Hentschel U. Can we forget the Mini-Mental State Examination? A systematic review of the validity of cognitive screening instruments within one month after stroke. *Clin Rehabil*. 2015;29(7):694-704. doi:10.1177/0269215514553012.
- Vedel AG, Holmgaard F, Siersma V, et al. Domain-specific cognitive dysfunction after cardiac surgery. A secondary analysis of a randomized trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2019;63(6):730-738. doi:10.1111/aas.13343.
- Vedin J, Nyman H, Ericsson A, Hylander S, Vaage J. Cognitive function after on or off pump coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;30(2):305-310. doi:10.1016/j.ejcts.2006.03.037.
- Villarejo A, Puertas-Martín V. Utilidad de los test breves en el cribado de demencia [Usefulness of short tests in dementia screening]. *Neurología*. 2011;26(7):425-433. doi:10.1016/j.nrl.2010.12.002.
- Wan J, Luo P, Du X, Yan H. Preoperative red cell distribution width predicts postoperative cognitive dysfunction after coronary artery bypass grafting. *Biosci Rep*. 2020;40(4):BSR20194448. doi:10.1042/BSR20194448.
- Warrington, E. K., & James, M. (1991). The visual object and space perception battery. Bury St. Edmunds, Suffolk, England: Thames Valley Test Company.

- Whitlock EL, Diaz-Ramirez LG, Smith AK, Boscardin WJ, Avidan MS, Glymour MM. Cognitive Change After Cardiac Surgery Versus Cardiac Catheterization: A Population-Based Study. *Ann Thorac Surg*. 2019;107(4):1119-1125. doi:10.1016/j.athorac-sur.2018.10.021.
- Yan L, Liu Q, Zhu Y, et al. Association of Preexisting Neurocognitive Impairments and Perioperative Neurocognitive Disorders for Hip Joint Replacement Surgery: A Prospective Cohort Study. *Med Sci Monit*. 2019;25:4617-4626. Published 2019 Jun 22. doi:10.12659/MSM.914655
- Yu W, Gao D, Wang Z, et al. Probiotics alleviate cognitive dysfunction associated with neuroinflammation in cardiac surgery. *Am J Transl Res*. 2019;11(12):7614-7626. Published 2019 Dec 15.
- Yuan SM, Lin H. Postoperative cognitive dysfunction after coronary artery bypass grafting. *Brazilian J Cardiovasc Surg*. 2019;34(1):76-84. doi:10.21470/1678-9741-2018-0165.
- Zamora E, Delgado L, Castro MA, et al. Cirugía coronaria con mini-circulación extracorpórea: experiencia de un grupo en España [Coronary artery bypass surgery using the mini-extracorporeal circulation system: a Spanish unit's experience]. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(4):376-381.
- Zamvar V, Williams D, Hall J, et al. Assessment of neurocognitive impairment after off-pump and on-pump techniques for coronary artery bypass graft surgery: prospective randomised controlled trial. *BMJ*. 2002;325(7375):1268. doi:10.1136/bmj.325.7375.1268.

ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1. Criterios diagnósticos del DSM-5 de los trastornos neurocognitivos y los subtipos clasificados por la etiología.
- Tabla 2. Factores de riesgo modificables, parcialmente modificables y no modificables más comunes para el DCP (Glumac et al., 2019)
- Tabla 3: Explicación detallada de los test neuropsicológicos.
- Tabla 4. Variables sociodemográficas, clínicas y quirúrgicas. Estudio comparativo intergrupos (con y sin CEC; mayor y menor de 70 años).
- Tabla 5. Línea base de las puntuaciones (resultados brutos) de las evaluaciones pre y postquirúrgicas y porcentaje de pacientes con deterioro cognitivo leve, rendimiento inferior normal y su suma.
- Tabla 6: Factores de riesgo del deterioro cognitivo postquirúrgico.
- Tabla 7: Datos brutos (media y DE) de las pruebas cognitivas de la evaluación prequirúrgica en ambos grupos de edad.
- Tabla 8. Resultados del Índice de Barthel y de la Escala de Actividades de la Vida Diaria de Bayer de los grupos sin y con CEC preoperatorios y a 1, 6, 12 y 48 meses después de la cirugía.
- Tabla 9. Predictores del Trastorno Neurocognitivo Postoperatorio Menor y Mayor a largo plazo.

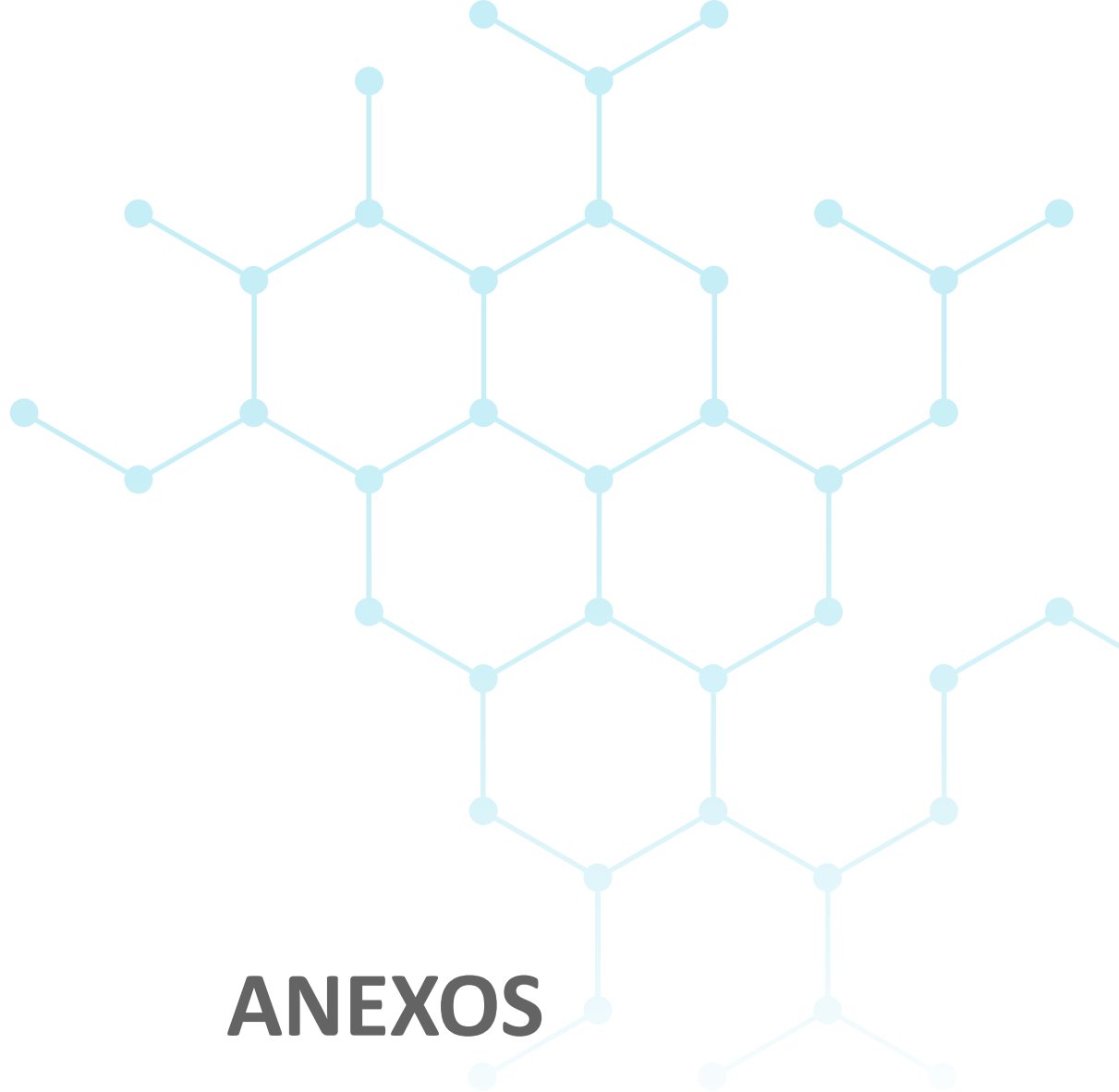
ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1. Diagrama de flujo por evaluaciones y por número de pacientes.
- Figura 2: Porcentaje de empeoramiento en el rendimiento de los test después de la cirugía cardíaca en comparación con la valoración basal (prequirúrgica).
- Figura 3: Media de las puntuaciones escalares obtenidas en las pruebas cognitivas en los pacientes del grupo sin CEC.
- Figura 4: Media de las puntuaciones escalares obtenidas en las pruebas cognitivas en los pacientes del grupo con CEC.
- Figura 5: Porcentaje de pacientes sugerentes de presentar deterioro cognitivo leve antes y después de la cirugía en ambos grupos.
- Figura 6: Porcentaje de cambio en cada uno de los test cognitivos después de la cirugía respecto a la evaluación basal en ambos grupos de edad.
- Figura 7: Porcentaje de pacientes que presentan Trastorno Neurocognitivo Menor y Mayor de forma prequirúrgica y a los 1, 6, 12 y 48 meses postquirúrgicos en ambos grupos, con CEC y sin CEC.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- AVD: actividades de la vida diaria
- B-ADL: Test de Bayer-Activities of Daily Living Scale
- CCS: Sociedad Cardiovascular Canadiense
- CEC: Circulación Extracorpórea
- CEI: Comité de Ética de la Investigación
- DCL: Deterioro Cognitivo Leve
- DCP: Deterioro Cognitivo Postoperatorio
- DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Manual diagnóstico y estadístico de las enfermedades mentales).
- EQ-5D: Cuestionario de Salud EuroQol-5D
- EuroSCORE: Sistema Europeo para la Evaluación del Riesgo Operativo Cardíaco
- FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test (Test de Recuerdo Libre y Selectivamente Facilitado)
- g/dL: gramos/decilitros
- IC: Intervalo de Confianza
- JLOT: Judgement of Line Orientation Test (Test de la Orientación de Líneas)
- MEC: Mini Examen Cognoscitivo
- MIS: Memory Impairment Screen
- MIS: Test Memory Impairment Screen
- MMSE: Mini-Mental State Examination
- NIRS: oxigenación tisular cerebral no invasiva
- O₂: oxígeno
- OD: Odds Ratio
- OPCABG: off-pump CABG
- pO₂: presión parcial de oxígeno
- PostQx: postquirúrgico
- PreQx: prequirúrgico
- R²: Coeficiente de Determinación
- RAVLT: Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey
- RTF: Recuerdo Total Facilitado
- RTL: Recuerdo Total Libre
- RN: Rendimiento dentro de la Normalidad
- RT: Recuerdo total
- RVA: Reemplazo válvula aórtica

- SPSS: Statistical Package for the Social Sciences
- Stroop: Test de interferencia de colores y palabras
- T@M: Test de Alteración de Memoria
- TDR: Test del Dibujo del Reloj
- TFV: Test de Fluidez Verbal
- TFVF: Test de Fluencia Verbal Fonética
- TFVS: Test de Fluencia Verbal Semántica
- TMT: Trail Making Test (Test del Trazo)
- TNC: Trastorno Neurocognitivo
- TR: Total Recall (Recuerdo Total)
- VaDCL: Deterioro Cognitivo Leve Vascular



ANEXOS

ANEXO 1: ARTÍCULOS CIENTÍFICOS QUE AVALAN LA TESIS

- Screening Versus Brief Domain-specific Tests to Assess Long-term Postoperative Cognitive Dysfunction After Concomitant Aortic Valve Replacement and Coronary Artery Bypass Grafting. Publicado en *Journal of Cardiovascular Nursing* (índice de impacto de 1.67, D1, SJR de 0,63) en 2019, Vol. 34, No. 6, pp. 511–516.
- Assessment of long-term cognitive dysfunction in older patients who undergo heart surgery. Publicado en *Neurología* (índice de impacto de 2.283, Q3, SJR de 0.493) en 2021, Feb 2:S0213-4853(20)30443-6.

ANEXO 2: ARTÍCULOS DE CV RELACIONADOS CON LA TESIS NO CONSIDERADOS PUBLICACIONES AVAL

- Research Long-term Cognitive Impairment After Off-Pump Versus On-Pump Cardiac Surgery: Involved Risk Factors. Publicado en *JAMDA (Journal of Post-Acute and Long-Term Care Medicine)* -índice de impacto de 4.367, D1, SJR de 2.054) en 2018, Jul;19(7):639-640.

ANEXO 3: COMUNICACIONES ORALES RELACIONADAS CON LA TESIS

- Evaluación breve para detectar el deterioro cognitivo tras cirugía cardíaca: test de cribado versus test específicos. LXIX Reunión Anual Sociedad Española Neurología. Valencia (21-25 noviembre 2017)
- Evaluación breve para detectar el deterioro cognitivo post operatorio en cirugía cardíaca: test de cribado versus test específicos. II Congreso iberoamericano de Neuropsicología. Almería (4 de mayo de 2018).
- Deterioro Cognitivo a largo plazo tras cirugía cardíaca «con bomba» versus «sin bomba»: factores de riesgo. LXX Reunión Anual Sociedad Española Neurología. Sevilla (20-24 noviembre 2018).
- Deterioro Cognitivo postquirúrgico a largo plazo tras cirugía cardíaca. XII Congreso Nacional de Neuropsicología (FANPSE). Sevilla (5-7 marzo de 2020).

ANEXO 4: PROTOCOLO DE EVALUACIÓN COGNITIVA ADMINISTRADO

Nombre Fecha HC

Escoja la respuesta más adecuada. 1: nunca (**mejor**); 10: siempre (**peor**).Puntuación: $\frac{\text{Suma}}{\text{Nº ítems (1 - 10)}}$

En caso de duda pregunte al examinador al entregar esta hoja

¿Tiene la persona dificultades para...

No
procedeNo lo
sé

1	...llevar a cabo sus actividades diarias?	nunca ①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩ siempre		
2	... cuidar se sí misma?	nunca ①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩ siempre		
3	...tomar medicamentos sin supervisión?	nunca ①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩ siempre		
4	...llevar a cabo la higiene personal?	nunca ①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩ siempre		
5	...acordarse de citas, fechas o acontecimientos señalados?	nunca ①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩ siempre		
6	...concentrarse en lo que lee?	nunca ①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩ siempre		
7	...describir lo que acaba de ver u oír?	nunca ①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩ siempre		
8	...participar en una conversación?	nunca ①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩ siempre		
9	...usar el teléfono?	nunca ①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩ siempre		
10	...coger un recado para otra persona?	nunca ①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩ siempre		
11	...salir a dar un paseo sin perderse?	nunca ①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩ siempre		
12	...ir de compras?	nunca ①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩ siempre		
13	...preparar la comida?	nunca ①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩ siempre		
14	...contar el dinero correctamente?	nunca ①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩ siempre		
15	...comprender y administrar sus asuntos financieros?	nunca ①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩ siempre		
16	...indicar el camino a seguir si alguien le pregunta?	nunca ①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩ siempre		
17	...usar electrodomésticos?	nunca ①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩ siempre		
18	...orientarse en un lugar que no le es familiar?	nunca ①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩ siempre		
19	...utilizar medios de transporte por sí misma?	nunca ①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩ siempre		
20	...participar en actividades de ocio?	nunca ①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩ siempre		
21	...continuar en lo que estaba haciendo tras una breve interrupción?	nunca ①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩ siempre		
22	...hacer dos cosas al mismo tiempo?	nunca ①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩ siempre		
23	...desenvolverse en situaciones que no le son familiares?	nunca ①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩ siempre		
24	...hacer cosas sin cometer torpezas ni herirse?	nunca ①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩ siempre		
25	...llevar a cabo una tarea bajo presión?	nunca ①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩ siempre		

Índice de Barthel

Ítem	Situación del paciente	Puntos
Comer	- Totalmente independiente	10
	- Necesita ayuda para cortar carne, el pan, etc.	5
	- Dependiente	0
Lavarse	- Independiente: entra y sale solo del baño	5
	- Dependiente	0
Vestirse	- Independiente: capaz de ponerse y de quitarse la ropa, abotonarse, atarse los zapatos	10
	- Necesita ayuda	5
	- Dependiente	0
Arreglarse	- Independiente para lavarse la cara, las manos, peinarse, afeitarse, maquillarse, etc.	5
	- Dependiente	0
Deposiciones (Valórese la semana previa)	- Continencia normal	10
	- Ocasionalmente algún episodio de incontinencia, o necesita ayuda para administrarse supositorios o lavativas	5
	- Incontinencia	0
Micción (Valórese la semana previa)	- Continencia normal, o es capaz de cuidarse de la sonda si tiene una puesta	10
	- Un episodio diario como máximo de incontinencia, o necesita ayuda para cuidar de la sonda	5
	- Incontinencia	0
Usar el retrete	- Independiente para ir al cuarto de aseo, quitarse y ponerse la ropa...	10
	- Necesita ayuda para ir al retrete, pero se limpia solo	5
	- Dependiente	0
Trasladarse	- Independiente para ir del sillón a la cama	15
	- Mínima ayuda física o supervisión para hacerlo	10
	- Necesita gran ayuda, pero es capaz de mantenerse sentado solo	5
	- Dependiente	0
Deambular	- Independiente, camina solo 50 metros	15
	- Necesita ayuda física o supervisión para caminar 50 metros	10
	- Independiente en silla de ruedas sin ayuda	5
	- Dependiente	1
Escalones	- Independiente para bajar y subir escaleras	10
	- Necesita ayuda física o supervisión para hacerlo	5
	- Dependiente	0
Total:		

Máxima puntuación: 100 puntos (90 si va en silla de ruedas)

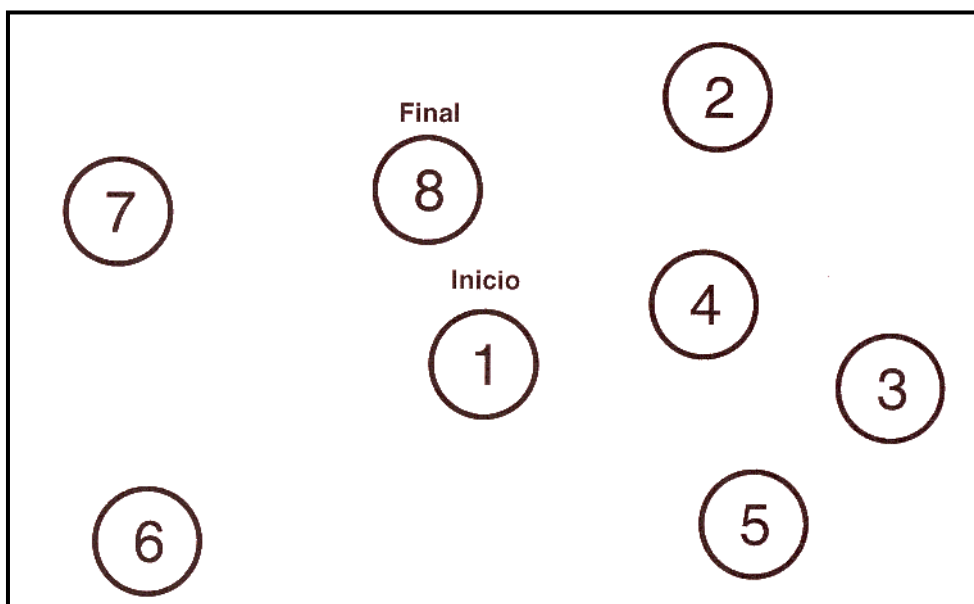
Nombre..... Edad..... Escolaridad Fecha HC

- Explique la prueba con el ejemplo para cada una de las formas del test.
- Utilice la tarea de ejemplo para asegurar la comprensión. Corrija cualquier error, y reexplique la tarea tantas veces como haga falta.
- Cronometre la ejecución de cada subtest (forma A y B), corrigiendo errores cuando ocurran.

	Puntuación Bruta	Puntuación Ajustada
FORMA A		
FORMA B		
TOTAL (A+B)/2		

Observaciones:

PARTE A
(Práctica)



PARTE A
(Test)

15

17

21

20

19

16

18

5

4

22

13

6

Inicio

1

24

14

7

8

10

2

3

9

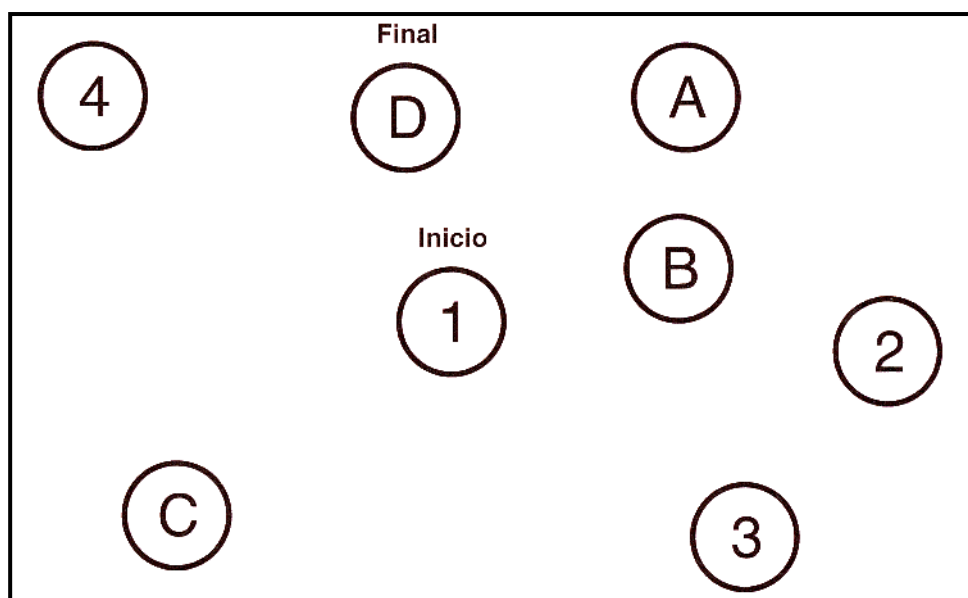
Final

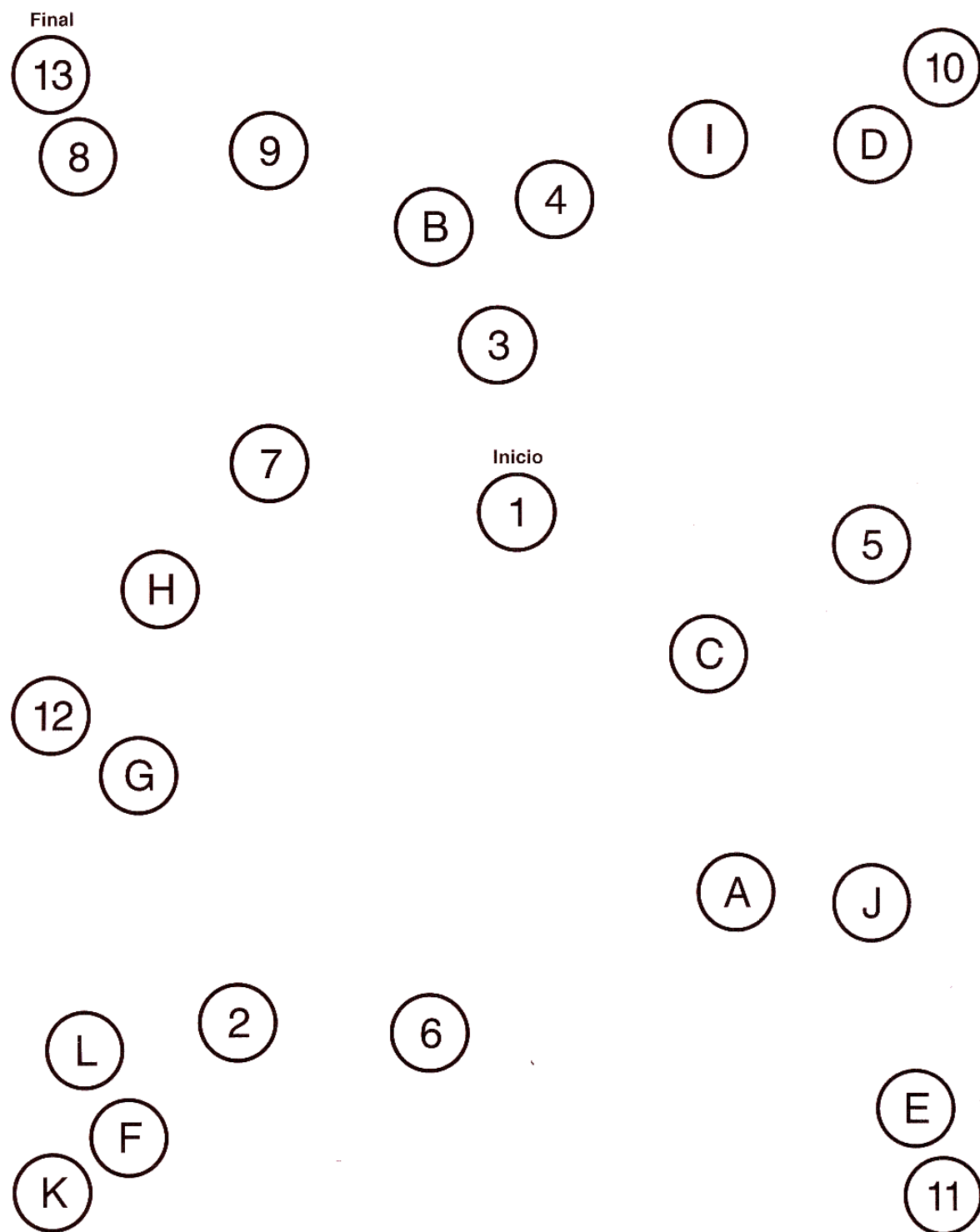
25

23

12

11



PARTE B
(Test)

PARTE A: LECTURA DE PALABRAS (tiempo de valoración: 45 seg.)

ROJO	AZUL	VERDE	ROJO	AZUL
VERDE	VERDE	ROJO	AZUL	VERDE
AZUL	ROJO	AZUL	VERDE	ROJO
VERDE	AZUL	ROJO	ROJO	AZUL
ROJO	ROJO	VERDE	AZUL	VERDE
AZUL	VERDE	AZUL	VERDE	ROJO
ROJO	AZUL	VERDE	AZUL	VERDE
AZUL	VERDE	ROJO	VERDE	ROJO
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	AZUL
AZUL	VERDE	VERDE	AZUL	VERDE
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	ROJO
ROJO	AZUL	ROJO	VERDE	AZUL
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	VERDE
AZUL	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
ROJO	VERDE	VERDE	AZUL	AZUL
AZUL	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
ROJO	VERDE	AZUL	ROJO	VERDE
VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	AZUL
ROJO	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	VERDE

ERRORES: _____ CASI-ERRORES: _____ NÚM. PALABRAS / 45 SEG: _____

PARTE B: DENOMINAR COLORES

AZUL	ROJO	AZUL	VERDE	ROJO
ROJO	AZUL	VERDE	ROJO	AZUL
VERDE	VERDE	ROJO	AZUL	VERDE
AZUL	ROJO	AZUL	VERDE	ROJO
VERDE	VERDE	ROJO	ROJO	AZUL
ROJO	AZUL	VERDE	AZUL	VERDE
VERDE	VERDE	ROJO	VERDE	ROJO
ROJO	ROJO	AZUL	ROJO	AZUL
AZUL	AZUL	VERDE	AZUL	VERDE
ROJO	ROJO	ROJO	VERDE	AZUL
AZUL	AZUL	VERDE	AZUL	VERDE
VERDE	VERDE	AZUL	ROJO	ROJO
ROJO	AZUL	ROJO	AZUL	AZUL
VERDE	VERDE	VERDE	ROJO	VERDE
AZUL	ROJO	AZUL	VERDE	ROJO
VERDE	VERDE	VERDE	AZUL	AZUL
AZUL	ROJO	ROJO	VERDE	ROJO
ROJO	AZUL	AZUL	ROJO	VERDE
VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	AZUL
AZUL	VERDE	AZUL	ROJO	ROJO

ERRORES: _____ CASI-ERRORES: _____ NÚM. PALABRAS / 45 SEG: _____

HC Iniciales:

PARTE C: INTERFERENCIA

AZUL	ROJO	AZUL	VERDE	ROJO
ROJO	AZUL	VERDE	ROJO	AZUL
VERDE	VERDE	ROJO	AZUL	VERDE
AZUL	ROJO	AZUL	VERDE	ROJO
VERDE	VERDE	ROJO	ROJO	AZUL
ROJO	AZUL	VERDE	AZUL	VERDE
VERDE	VERDE	ROJO	VERDE	ROJO
ROJO	ROJO	AZUL	ROJO	AZUL
AZUL	AZUL	VERDE	AZUL	VERDE
ROJO	ROJO	ROJO	VERDE	AZUL
AZUL	AZUL	VERDE	AZUL	VERDE
VERDE	VERDE	AZUL	ROJO	ROJO
ROJO	AZUL	ROJO	AZUL	AZUL
VERDE	VERDE	VERDE	ROJO	VERDE
AZUL	ROJO	AZUL	VERDE	ROJO
VERDE	VERDE	VERDE	AZUL	AZUL
AZUL	ROJO	ROJO	VERDE	ROJO
ROJO	AZUL	AZUL	ROJO	VERDE
VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	AZUL
AZUL	VERDE	AZUL	ROJO	ROJO

ERRORES: _____ CASI-ERRORES: _____ NÚM. PALABRAS / 45 SEG: _____

RESULTADOS

PARTE A: P

PARTE B: C

PARTE C: PC

PC/P+C = PC'

PC - PC' = Interferencia

Puntuación

Nombre Edad		Puntuación:	
.....		Bruta	Ajustada
Escolaridad Fecha HC			

ÍTEMS DE PRÁCTICA				
A.....1-6	B.....4-8	C.....4-10	D.....7-8	E.....2-4
A'.....1.....6	B'.....4.....8	C'.....4.....10	D'.....7.....8	E'.....2.....4

Existen cuatro tipos de estímulos:
 HH: dos segmentos lineales distantes.
 MM o LL: dos segmentos lineales medios o proximales.
 HL, LH, HM, MH o LM: dos segmentos lineales diferentes.

ÍTEMS DEL TEST FORMA "H"	
1.....5-10 HH	16.....10-11 HH
2.....5- 6 LL	17.....2- 5 HL
3.....6- 7 LH	18.....1- 4 MM
4.....1- 2 LL	19.....1- 9 LL
5.....2-11 MM	20.....2-9 LL
6.....1- 7 HH	21.....9-11 HH
7.....1-10 MM	22.....6-10 LL
8.....1- 7 MM	23.....3-11 LL
9.....7- 9 MM	24.....8- 9 LL
10.....1- 3 MM	25.....3- 8 HH
11.....5-11 MM	26.....7-10 LL
12.....4- 5 HH	27.....3- 4 LM
13.....7- 8 MM	28.....3-10 HL
14.....2-6 HH	29.....5- 8 HM
15.....3-5 HH	30.....8-11 HH

CORRECTOS (bruta):

Observaciones:

Nombre:..... Escolaridad:						Puntuación	
						Bruta	Ajustada
Edad: Fecha: HC:							
Ejecución verbal: fluencia formal de palabras iniciadas por la letra p							
El sujeto debe decir el máximo número de palabras que empiecen con la letra “P” durante 1 minuto de tiempo. Anotar las producciones del sujeto separadas por fracciones de 15 segundos. No son válidas formas derivadas de una misma palabra ni nombres propios.							
Intervalo 1: 0-15 seg.		Intervalo 2: 16-30 seg.		Intervalo 3: 31-45 seg		Intervalo 4: 46-60 seg.	
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							
Primer intervalo		Segundo intervalo		Tercer intervalo		Cuarto intervalo	
Palabras totales		Palabras totales		Palabras totales		Palabras totales	
Palabras correctas		Palabras correctas		Palabras correctas		Palabras correctas	
Repeticiones		Repeticiones		Repeticiones		Repeticiones	
Instrusiones		Instrusiones		Instrusiones		Instrusiones	
Puntuación Total (suma de los cuatro intervalos de 15 segundos)							
Palabras totales:							
Palabras correctas:							
Repeticiones:							
Intrusiones / asociaciones anómalas:							

Observaciones:

Nombre:..... Escolaridad:						Puntuación	
						Bruta	Ajustada
Edad: Fecha: HC:							
Ejecución verbal: fluencia verbal semántica de animales							
El sujeto debe decir el máximo número de palabras que empiecen con la letra “P” durante 1 minuto de tiempo. Anotar las producciones del sujeto separadas por fracciones de 15 segundos. No son válidas formas derivadas de una misma palabra ni nombres propios.							
Intervalo 1: 0-15 seg.		Intervalo 2: 16-30 seg.		Intervalo 3: 31-45 seg		Intervalo 4: 46-60 seg.	
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							
Primer intervalo		Segundo intervalo		Tercer intervalo		Cuarto intervalo	
Palabras totales		Palabras totales		Palabras totales		Palabras totales	
Palabras correctas		Palabras correctas		Palabras correctas		Palabras correctas	
Repeticiones		Repeticiones		Repeticiones		Repeticiones	
Instrusiones		Instrusiones		Instrusiones		Instrusiones	
Puntuación Total (suma de los cuatro intervalos de 15 segundos)							
Palabras totales:							
Palabras correctas:							
Repeticiones:							
Intrusiones / asociaciones anómalas:							

Observaciones:

Nombre..... Fecha Edad..... Escolaridad HC

Nota: Para la obtención de valores de primacía y de recencia es necesario anotar el orden en que el sujeto evoca las palabras en los distintos ensayos de recuerdo. Para la correcta administración de la prueba refiérase a la ficha de administración.

I = Identificación				Ensayo 1		Ensayo 2		Ensayo 3		Rec. Diferido	
	CATEGORIA	ITEM	I	FR1	CR1	FR2	CR2	FR3	CR3	FRD	CRD
1	AVE	CUERVO									
2	MAT. LECTURA	ENCICLOPEDIA									
3	VERDURA	APIO									
4	CALZADO	ALPARGATAS									
5	REPTIL	CAIMÁN									
6	MATERIAL DE CONSTRUCCIÓN	MÁRMOL									
7	P. PRECIOSA	TURQUESA									
8	EDIFICIO	PISO									
9	MUEBLE	ESCRITORIO									
10	VEHÍCULO	AUTOCAR									
11	HERRAMIENTA	HOZ									
12	INST. MUSICAL	ARMÓNICA									
13	UTENSILIO DE COCINA	COLADOR									
14	DEPORTE	GIMNASIA									
15	PLANTA	JAZMÍN									
16	TIPO DE BARCO	PESQUERO									
Total de Identificación (I)											
Recuerdo libre total (0-48)											
Recuerdo facilitado total (0-48)											
RECUERDO TOTAL (0-48)											
Recuerdo diferido total (0-16)											

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)

Basado en Folstein et al. (1975), Lobo et al. (1979)

Nombre: Varón [] Mujer []
 Fecha: F. nacimiento: Edad:
 Estudios/Profesión: N. Hª:
 Observaciones:

¿En qué año estamos? 0-1 ¿En qué estación? 0-1 ¿En qué día (fecha)? 0-1 ¿En qué mes? 0-1 ¿En qué día de la semana? 0-1	ORIENTACIÓN TEMPORAL (Máx.5)	
¿En qué hospital (o lugar) estamos? 0-1 ¿En qué piso (o planta, sala, servicio)? 0-1 ¿En qué pueblo (ciudad)? 0-1 ¿En qué provincia estamos? 0-1 ¿En qué país (o nación, autonomía)? 0-1	ORIENTACIÓN ESPACIAL (Máx.5)	
Nombre tres palabras Peseta-Caballo-Manzana (o Balón- Bandera-Arbol) a razón de 1 por segundo. Luego se pide al paciente que las repita. Esta primera repetición otorga la puntuación. Otorgue 1 punto por cada palabra correcta, pero continúe diciéndolas hasta que el sujeto repita las 3, hasta un máximo de 6 veces. Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)	Nº de repeticiones necesarias FIJACIÓN-Recuerdo Inmediato (Máx.3)	
Si tiene 30 pesetas y me va dando de tres en tres, ¿Cuántas le van quedando?. Detenga la prueba tras 5 sustracciones. Si el sujeto no puede realizar esta prueba, pídale que deletree la palabra MUNDO al revés. 30 0-1 27 0-1 24 0-1 21 0-1 18 0-1 (O 0-1 D 0-1 N 0-1 U 0-1 M 0-1)	ATENCIÓN- CÁLCULO (Máx.5)	
Preguntar por las tres palabras mencionadas anteriormente. Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)	RECUERDO diferido (Máx.3)	
.DENOMINACIÓN. Mostrarle un lápiz o un bolígrafo y preguntar ¿qué es esto?. Hacer lo mismo con un reloj de pulsera. Lápiz 0-1 Reloj 0-1 .REPETICIÓN. Pedirle que repita la frase: "ni sí, ni no, ni pero" (o "En un trigal había 5 perros") 0-1 .ÓRDENES. Pedirle que siga la orden: "coja un papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad, y póngalo en el suelo". Coje con mano d. 0-1 dobla por mitad 0-1 pone en suelo 0-1 .LECTURA. Escriba legiblemente en un papel "Cierre los ojos". Pídale que lo lea y haga lo que dice la frase 0-1 .ESCRITURA. Que escriba una frase (con sujeto y predicado) 0-1 .COPIA. Dibuje 2 pentágonos intersectados y pida al sujeto que los copie tal cual. Para otorgar un punto deben estar presentes los 10 ángulos y la intersección. 0-1	Lenguaje (Máx.9)	
Puntuaciones de referencia 27 ó más: normal 24 ó menos: sospecha patológica 12-24: deterioro 9-12 : demencia	Puntuación Total (Máx.: 30 puntos)	

a.e.g.(1999)

