

Área de Farmacología  
Facultad de Medicina  
Universidad de Málaga

## TESIS DOCTORAL

# Saturación regional cerebral de oxígeno y APOE4 en el déficit cognitivo postoperatorio en cirugía cardíaca



**Eva María Aldana Díaz**

12 de Noviembre, 2015

**Directores:**


**Inmaculada Bellido Estevez**

**José Aurelio Gómez Luque**



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

AUTOR: Eva María Aldana Díaz

 <http://orcid.org/0000-0002-0665-4879>

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](http://riuma.uma.es)





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

**Inmaculada Bellido Estevez, Profesora Titular de Farmacología y Terapéutica Clínica del Área de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga y José Aurelio Gómez Luque, Facultativo Especialista de Área del Servicio de Anestesia, Reanimación y Medicina del Dolor del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga y Catedrático de Anestesia Reanimación y Medicina del Dolor de la Facultad de Medicina de Málaga.**

**Certifican que:**

**Dña. Eva María Aldana Díaz** ha realizado los trabajos correspondientes a su Tesis Doctoral titulada “**Saturación regional cerebral de oxígeno y APOE4 en el déficit cognitivo postoperatorio en cirugía cardíaca**”, y su preparación para su lectura y defensa bajo nuestra dirección, planificación y supervisión.

**Lo que firmamos en Málaga a 12 de Noviembre de 2015.**

**Profa. Dra. Inmaculada Bellido Estevez      Prof. Dr. José Aurelio Gómez Luque**





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

*A mi Juan Luis y a mis hijos*



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## AGRADECIMIENTOS

Quiero mostrar mi más sincera gratitud a todas las personas que han hecho posible la elaboración de esta tesis doctoral.

En primer lugar, quiero agradecer a mis directores de tesis, Inmaculada Bellido Estevez y José Aurelio Gómez Luque. Sin vuestro empuje y ayuda no habría sido capaz de alcanzar este objetivo tan deseado.

También quiero agradecer su ayuda a Víctor Campos, Cristina Green y Silvia Medina, por todo el tiempo dedicado a este trabajo y por su disponibilidad constante, sin su ayuda para realizar la valoración de la función cognitiva de los pacientes y la dedicación personal dedicada a ellos estetrabajo no hubiera sido posible. Y a Maria Jose Ariza, por su buen hacer, su buena voluntad de aportar su experiencia a la determinación de la APOE4 y por estar siempre dspuesta a ayudar en todo.

Quiero también dar las gracias a todo el personal médico, compañeros y amigos de mi hospital Vithas Xanit. Especialmente a mi equipo de anestesia por hacer que todos los días de trabajo se conviertan en algo estimulante y más que agradable al compartirlos con gente a la que se aprecia, se admira y con la que se aprende de forma continua. Pero, sobre todo, gracias por hacerme sentir tan a gusto como si fuerais mi otra familia.

A mis amigos y amigas, gracias a todos por ser amigos de verdad, los mejores que pueda imaginarse, los que me conocen y saben lo que pienso incluso sin que se lo diga. Gracias por compartir las risas y las lágrimas, por demostrarme que la bondad y generosidad existe, por alegrarme en tantos momentos y escucharme en otros. Gracias por conocerme y quererme. Gracias por esperarme y adaptaros a mis circunstancias. Y sobre todo, gracias por estar siempre ahí.

A mi familia, sobre todo a mi padre y mi madre, constantes estímulos en mi vida y ejemplo de entereza, arrojo, energía, fortaleza y amor incondicional. Gracias por haber sido todo para mí, por vuestro apoyo constante y por enseñarme tanto, en lo bueno y también en los malos momentos, en los que no podría imaginar mejores compañeros para aprender de cada obstáculo que hemos ido superando juntos.

A Juan Luis, mi marido, mi amigo y mi compañero, y a mis dos niños, quiero agradecerlos por disculpar todas las horas que os he "robado" por estar trabajando, los nervios y las prisas por las que habéis pasado conmigo. Muchas gracias por la paciencia de los últimos meses y por facilitarme el camino que, en ocasiones, me separa temporalmente de vosotros pero, sobre todo, gracias por esperarme todos los días, con paciencia, por darme vuestra alegría y apoyo incondicional, y por iluminarme con vuestra ilusión y felicidad y por darme vuestra fuerza, cuando estoy y cuando no estoy a vuestro lado, sin vosotros yo no sería nadie. No hay nada que el amor de la familia no pueda vencer y vosotros me ayudáis, me sostenéis y me enseñáis y me dais mucho de ese amor cada día.

**Eva María Aldana Díaz**



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



## RESUMEN

La cirugía cardíaca mejora la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes con patología cardíaca. No obstante, se ha descrito la existencia de déficits cognitivos tanto en el postoperatorio (DCPO) inmediato como tardío. Las causas más relacionadas son los procesos de isquemia/reperfusión a nivel cerebral, las modificaciones del flujo de la microcirculación, las pérdidas sanguíneas e hipotensión periquirúrgicas, la activación de tromboxano secundaria a la activación plaquetaria y a la liberación de mediadores inflamatorios, entre otros. Como la edad media de los pacientes intervenidos se ha incrementado en las últimas décadas y la prevalencia de DCPO está directamente relacionada con la edad, cabe suponer que su incidencia se incremente en los próximos años. Se precisa, por tanto, de una estrategia de identificación y manejo perioperatorio que evite situaciones de alto riesgo. La apolipoproteína E (ApoE) es una proteína con una función destacada en la recuperación de las lesiones del sistema nervioso central. La isoforma E<sub>4</sub> parece aumentar el riesgo de enfermedad de Alzheimer y parece ser un factor predisponente para padecer DCPO en cirugía cardíaca. Por otra parte, la espectroscopia *cercana al infrarrojo* es un nuevo método de monitorización anestésica que permite cuantificar las variaciones en la saturación de la hemoglobina en los tejidos (SrO<sub>2</sub>). Esta nueva metodología se ha utilizado para detectar cambios en la SrO<sub>2</sub> cerebral durante la cirugía cardíaca y carotídea para evitar potenciales situaciones de hipoxemia que predispongan al DCPO. En este sentido, la determinación previa a la cirugía cardíaca de la presencia del alelo que codifica la síntesis de la apolipoproteína E<sub>4</sub> (APOE<sub>4</sub>) y la utilización de la monitorización intraoperatoria de la SrO<sub>2</sub> cerebral, podrían ser elementos valiosos para identificar y monitorizar a pacientes de alto riesgo.

Nuestro objetivo principal ha sido relacionar la presencia del alelo de la ApoE<sub>4</sub> con la aparición de DCPO. Así mismo valorar el valor predictivo de la monitorización de la saturación regional cerebral de oxígeno medido mediante espectroscopia *cercana al infrarrojo* con en el déficit cognitivo postoperatorio a corto (una semana) y medio plazo (3 meses), en cirugía cardíaca. Y nuestro objetivos secundarios fueron relacionar los valores de BIS intraoperatorios y el déficit cognitivo postoperatorio, relacionar la patología previa con la reserva cognitiva, determinar los posibles factores de riesgo del déficit cognitivos tanto en el postoperatorio y estudiar la relación de las variaciones de los parámetros analíticos de la respuesta inflamatoria con la aparición de déficits cognitivos tanto en el postoperatorio

Para comprobar esta hipótesis, realizaremos un estudio prospectivo, longitudinal, antes y después, en pacientes clase ASA II-IV intervenidos de cirugía cardíaca y sometidos a anestesia general intravenosa con remifentanilo y propofol, para determinar el riesgo de DCPO relacionado con comorbilidades quirúrgicas y no quirúrgicas.

Se recogerán variables demográficas, del historial médico, datos anestésicos, quirúrgicos y de perfusión, previo a la intervención, en el intraoperatorio, Unidad de Cuidados Críticos y planta de hospitalización, además de parámetros del control fisiológicos, función hemodinámica, datos bioquímicos y características de la estancia hospitalaria. Los posibles cambios cognitivos serán determinados en los pacientes basalmente (prequirúrgico) a los 7 días y a los 3 meses de la intervención mediante test validados y estandarizados de capacidad de atención, lenguaje, memoria verbal y visual, orientación visual-espacial, capacidad ejecutiva, psicomotora y motora, así como la independencia futura en la vida diaria y la percepción del paciente de su situación psicológica postquirúrgica.

Enrolamos un total de 47 pacientes, un 72,3% eran hombres, de edad media  $59,4 \pm 1,72$  años, un 66% <65 años frente a  $34 \geq 65$  años, la mayoría con estudios medios y superiores y de nacionalidad española casi en su totalidad. Como cabía esperar en esta población, los antecedentes personales más frecuentes fueron HTA 63,8%, dislipemia 48,9%, EPOC un 23,4% diabetes mellitus un 21,3% y un 21,3% eran fumadores. La patología cardíaca predominante fueron las valvulopatías un 61,7%, las cardiopatías isquémicas en un 53,2% e IAM un 19,1%. La mayoría de los pacientes presentaban un NYHA grado menor de IV, un 97,9% y fracción de eyección normal 89,5%. La mayoría de los pacientes presentaron un genotipo APOE3/3 (genotipos 2/3 y 3/3, como cabía esperar en la población europea. Pero un 23,4% presentaron genotipo APOE3/4, de ellos 10 pacientes fueron mujeres (29,4%) y sólo un hombre (7,7%). Los pacientes estaban en tratamiento concordante para su patología y se observó un buen cumplimiento de la medicación. Más de la mitad estaban en tratamiento con antiagregantes (57,4%), hipotensores

(61,7%), Beta-bloqueantes (63,8%), y estatinas (61,7%). Los pacientes estaban programados para cirugía coronaria en un 38,3%, el reemplazo de la válvula aórtica en un 12,8%, la sustitución de la válvula mitral en un 14,9%, cirugía coronaria y reemplazo valvular en un 8,5% y otros tipos de cirugía en un 25,5%. De ellos, en un 87,2% se usó la bomba de perfusión extracorpórea. Y en un 72,3% se observó la existencia de placas carotídeas sin estenosis (tabla 5). La función cardiopulmonar, la saturación de oxígeno cerebral intraoperatoria (rSO<sub>2</sub>) y el índice bispectral (BIS) se cuantificaron continuamente, se registraron y corrigieron durante la cirugía. Se detectó una reducción de la rSO<sub>2</sub> superior al 10% (un 16,41%) al final de la cirugía en comparación con los valores basales T1 en un 46,5% de los pacientes al final de la cirugía en comparación con los valores basales T1. El BIS, como requería este tipo de intervención, se mantuvo a lo largo de la cirugía en valores inferiores al 50% de los valores basales T1 (con una reducción del BIS de un -52,34% respecto T1 al final de la cirugía). Ni la temperatura ni la SPO<sub>2</sub> sufrieron variaciones respecto al valor Basal T1 a lo largo de todo el seguimiento (tabla 6 y figura 6).

De los resultados obtenidos hemos extraído las siguientes conclusiones: 1. No hemos podido establecer ninguna relación entre las patologías previas y los valores del BIS intraoperatorios y la reserva cognitiva y las pruebas de la función cognitiva postoperatorias. 2. La saturación de oxígeno cerebral (rSO<sub>2</sub>) nos podría ayudar a predecir la disfunción cognitiva postoperatoria en los pacientes, especialmente en los ancianos sometidos a cirugía cardíaca. 3. La reducción de la rSO<sub>2</sub> durante la cirugía cardíaca superior al 10% se relacionó con el desarrollo de síntomas de delirio durante la estancia postquirúrgica en unidad de recuperación post-anestésica. 4. Observamos una tendencia a presentar una menor función cognitiva en los pacientes portadores del alelo para APOE4, sobre todo, cuando estos tenían más de 65 años. 5. La desaturación cerebral intraoperatoria rSO<sub>2</sub> superior al 15% al final de la cirugía puede ser un factor predictor de disfunción cognitiva postoperatoria en cirugía cardíaca, sobre todo en los ancianos mayores de 65 años.

## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
1. CONCIENCIA	3
1.1. Concepto	3
1.2 Anatomía-fisiología	3
2. FUNCIONES COGNITIVAS	4
2.1. Concepto	4
2.2. Redes neuronales	5
2.2.1. Concepto de red neuronal y teoría de los grafos	5
2.2.2. Conectividad de las redes neuronales	7
2.2.3. Núcleos centrales principales de redes neuronales para la elaboración de los procesos cognitivos (“Core neurocognitive networks”). El modelo triple de las redoneuronales (“triple network model”)	8
2.2.4. Relación entre la sustancia blanca y las funciones cognitivas	9
2.2.5. Núcleos del tálamo y su relación con la sincronía, transmisión de la información y cognición	10
2.2.6. Análisis de las redes neuronales en circunstancias patológicas	10
3. DÉFICIT COGNITIVO POSTOPERATORIO	10
3.1. Definición	10
3.2. Incidencia	11
3.3. Fisiopatología	13
3.3.1. Relación con la acción de los fármacos anestésicos	13
3.3.1.1 Anestesia general y su repercusión en la pérdida de la conciencia	14
3.3.1.2. Anestesia, neuroplasticidad y daño cerebral	16
3.3.2. Relación con la cascada inflamatoria e inmunomoduladora que desencadena el proceso Quirúrgico	18
3.4. Factores de riesgo:	20
3.4.1 Factores de riesgo relacionados con el paciente	20
3.4.1.1. Generalidades	20
3.4.1.2. Edad avanzada	20
3.4.1.3. Los trastornos cognitivos en el período preoperatorio	21
3.4.1.3.1. Reserva cognitiva (RC)	22
3.4.1.3.2. El deterioro cognitivo leve (DCL)	22
3.4.1.3.3. Demencia	24
3.4.1.3.4. Síndrome metabólico	25
3.4.1.3.5. Trastorno del Sueño	26
3.4.1.3.7. Abuso de alcohol	26
3.4.1.3.8. Factores genéticos	26
3.4.2. Factores relacionados con la cirugía	27
3.4.3. Factores relacionados con la anestesia	27
3.5. Diagnóstico	28
3.5.1 Test neuropsicológicos	28
3.5.2. Estudios de marcadores y parámetros analíticos	29
3.5.2.1. APOE-ε4	30
3.5.2.2. S-100B	30
3.5.2.3. Enolasa específica neuronal (EEN)	31
3.5.2.4. Proteína TAU	31
3.5.2.5. Proteína C reactiva (PCR), C3a y peroxidasas.	31
3.5.2.6. Interleuquinas.	32
3.5.2.7. Transaminasas	32
3.5.2.8. Deshidrogenasa láctica (LDH)	33
3.5.2.9. Creatín-fosfoquinasa-BB (CPK-BB)	33
3.5.2.10. Lactato	33
3.5.3 Estudios de imagen	33
3.5.3.1. Resonancia Magnética nuclear (RMN) cerebral	33
3.5.3.2. PET(18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET),	34
3.5.4 Diagnóstico diferencial	34
3.5.4.1. Delirio	34
3.5.4.2. Déficit cognitivo leve	35
3.6. DCPO y Cirugía cardíaca	35

3.6.1. Conceptos generales de DCPO y cirugía cardíaca	35
3.6.2. Factores de riesgo	36
3.6.2.1. Factores relacionados con el paciente	36
3.6.2.2. Factores de riesgo intraoperatorios	36
3.6.2.3. Tipo de cirugía (valvular o coronaria)	37
3.6.2.4. Tipos de cirugía	37
3.6.2.4.1. Sin bomba de circulación extracorpórea	37
3.6.2.4.2. Con bomba de circulación extracorpórea	39
3.7. Tipos. Evolución en el tiempo. Pronóstico.	42
3.8. Prevención intraoperatoria	43
3.8.1 Monitorización de la profundidad anestésica	43
3.8.2. Monitorización de la saturación regional de oxígeno cerebral	44
3.8.3. Doppler transcraneal	47
3.8.4 Monitorización hemodinámica	48
3.9. Técnica anestésica: Neuroprotección	50
3.10. Neuroprotección en cirugía cardíaca. Prevención y tratamiento	52
4. HIPÓTESIS DE TRABAJO	55
<b>OBJETIVOS</b>	<b>57</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>61</b>
1. DISEÑO DEL ESTUDIO	63
1.1. Tipo de estudio	63
1.2. Centro de realización del estudio y periodo de estudio	63
1.3. Consideraciones éticas.	63
1.4. Población de estudio, criterios de selección.	63
1.4.1. Criterios de inclusión	63
1.4.2. Criterios de exclusión	63
1.4.3. Criterios de retiradas y abandonos	63
2. PROTOCOLO DEL ESTUDIO	64
2.1. Cronograma	64
2.2. Recogida de datos	64
2.2.1. Estudio basal preoperatorio	64
2.2.2. Recogida de datos intraoperatoria	65
2.2.3. Recogida de datos postoperatorio precoz	66
2.2.3.1. Entrada en UCI:	66
2.2.2.2. A las 24 h de UCI, se valoran de nuevo los parámetros analíticos anteriores.	66
2.2.2.3. A las 48 h de UCI, se valoran de nuevo los parámetros analíticos anteriores.	66
2.2.4. Recogida de datos postoperatorio tardío	67
2.3. Monitorización	67
2.3.1. Monitorización respiratoria	67
2.3.2. Monitorización hemodinámica	67
2.3.3. Monitorización neurológica	67
2.3.3. Monitorización de las gasometrías arteriales	67
2.4. Técnica anestésica	68
2.4.1. Inducción	68
2.4.2. Mantenimiento	68
2.4.3. Final de la cirugía	68
2.5. Evaluación neuropsicológica	69
2.5.1. Evaluación de las funciones cognitivas, ámbito cognitivo	69
2.5.1.1. Reserva cognitiva	69
2.5.1.2. Test de cribado. Mini Mental State Examination	69
2.5.1.3. Evaluación del grado de ansiedad. STAI TEST	70
2.5.1.4. Evaluación de la Memoria de Trabajo	71
2.5.1.4.1. Valoración de la memoria auditiva	71
2.5.1.4.2. Valoración de la memoria visual. Subtest de Span Visual: Weschler Memory Scale Revised (WMS-R), 1997. Localización espacial en orden directo e inverso. Block Span	71
2.5.1.5. Evaluación de la velocidad de procesamiento.	72
2.5.1.6. Evaluación de la memoria auditiva	72
2.5.1.7. Valoración de la memoria visual mediante LA FIGURA COMPLEJA DE REY	73
2.5.1.8. Valoración del Lenguaje	73
2.5.1.9. Valoración de la función ejecutiva	73
2.5.1.10. Valoración de la atención	75

2.5.2. Evaluación de las funciones cognitivas, valoración del estado psicológico	75
2.5.2.1. Test de Barthel	75
2.5.2.2. Escala de depresión (GERIATRIC DEPRESSION SCALE) GDS de Yesavage	75
2.5.2.3. QOLIE-31	76
2.5.2.4. EPQ-RS, Cuestionario de personalidad de Eysenck	76
2.5.2.5. CAM-ICU	77
2.6. Determinación de APO e4	78
2.8. Análisis estadístico	81
<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	<b>83</b>
1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO	87
2. ANÁLISIS COMPARATIVO	101
2.1. Desaturación cerebral intraoperatoria (reducción de la rSO <sub>2</sub> medida con el INVOS)	102
2.2. APOE4 vs. APOE3 (APOE2/3 y APOE 3/3)	120
3. DISCUSIÓN ESPECÍFICA	126
4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	131
5. POSIBILIDADES DE FUTURO	132
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>133</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>137</b>
<b>PUBLICACIONES</b>	<b>163</b>



## GLOSARIO

**Red neuronal o “Network”** : población de neuronas físicamente interconectadas o grupo de neuronas aisladas que reciben señales que procesan la **información** recibida. Están representadas gráficamente por nodos y aristas.

**Redes neuronales a gran escala**: constituyen la arquitectura de conexiones del cerebro que controla la actividad neuronal (“large scale networks”), distribuidas por toda la extensión cerebral.

**Área cerebral** : subred neuronal dentro de una red a gran escala, organizadas en unidades o módulos estructural y funcionalmente complejos.

**Teoría de grafos**: campo de estudio de las matemáticas y la informática que analiza las gráficas de sistemas complejos o grafos.

**Grafo**: entidad matemática compuesta por nodos y sus conexiones “edges”.

**Nodos**: unidad fundamental de la red neuronal con una organización local identificable, un patrón de conexión estructural y funcional definido a gran escala.

**Aristas o “Edges”**: componente de la red neuronal que une los nodos, constituídos por fibras axonales de sustancia blanca.

**Coefficiente de agrupamiento o “clustering”**: Indica el nivel de conexión local de un grafo.

**Longitud media de la trayectoria o “path length”**: proximidad con la que un nodo de la red está conectado con cada nodo.

**Grado de un nodo**: describe el número de conexiones que tiene globalmente.

**Medidas de centralidad**: indican cuántas de las vías más cortas existentes dentro de una red pasan por un nodo específico de ésta. Es una medida de eficacia.

**Hub**: nodos altamente conectados en la red cerebral, también llamados núcleos o centros de la red, que actúan como condensadores de la información. Fundamentales para la cognición.

**Red neuronal tipo “Mundo pequeño” o “small World**: representan un tipo de red compleja homogénea que sigue una ley exponencial, compuesta por grupos neuronales de alta eficiencia y rapidez. Coeficiente de agrupamiento elevado y longitud media corta.

**Red neuronal libre de escala o “scale free networks”**: representan un tipo de redes complejas no homogéneas que siguen una ley de potencias. Constituyen redes de alto grado y centralidad. Poseen propiedades de “small word” y nodos “hubs”.





## DICCIONARIO DE SIGLAS

Sigla	Significado
A $\beta$	péptido amiloide $\beta$
A/E	ansiedad Estado
A/R	ansiedad rasgo
AAS	ácido acetil salicílico
ABC	área Bajo la Curva.
ACC/AHA	The American College of Cardiology/American Heart
ACh	acetilcolina
AG	anestesia general
AI	ínsula anterior
ALT	alanina amino transferasa.
AMPc	adenil monotransferasa cíclica.
Ao	aórtico
APOE4	apolipoproteína E <sub>4</sub>
AR	anestesia regional
ASA	escala de valoración de riesgo anestésico (American Society of Anesthesiologists)
AST	aspartato aminotransferasas
ASYM	indicador de Asimetría
AVC	accidente vascular cerebral
A $\beta$	proteína $\beta$ -Amyloid , incluyendo A $\beta$ 40 y A $\beta$ 2,
A $\beta$ /tau ratio	nivel preoperatorio en LCR de A $\beta$ /tau ratio
BDNF	factor neurotrópico cerebral
BDZ	benzodiazepinas
BIS	profundidad anestésica mediante análisis biespectral
C3 y C4	factores de complemento C3 y C4,
Ca	calcio
Ca ++	calcio
Caa3	citocromo Caa <sub>3</sub> oxidasa
CABGC	cirugía de bypass aortocoronario
CAM	concentración alveolar mínima
CAM	método de estimación de confusión
CAM-ICU	confusion assessment method for the intensive care unit (CAM- ICU).
canales K	canales de K intramitocondriales
canales KATP	canales de KATP mitocondriales
CAP	catéter de arteria pulmonar
CE	células endoteliales
CEC	circulación extracorporea
CK	citokinas proinflamatorias
CKe	enzima creatina cinasa (CK-MM, CK-MB y CK-BB), isoformas citoplasmáticas de CK
cm de H <sub>2</sub> O	centímetros de agua
cm/seg	centímetros por segundo
CMRO <sub>2</sub>	consumo metabólico cerebral de oxígeno indispensable para el buen funcionamiento cerebral
CO <sub>2</sub> (PaCO <sub>2</sub> )	CO <sub>2</sub> (PaCO <sub>2</sub> )
CPK-BB	enzima creatín-fosfoquinasa-BB
CRC	cuestionario de reserva cognitiva
DAVO <sub>2</sub>	diferencia arterio-venosa de oxígeno
DCL	deterioro cognitivo leve
DCP	derivación cardiopulmonar
DCPO	déficits cognitivos postoperatorio
DHb	desoxihemoglobina
DIGIT SPAN	subtest dígitos, escala de inteligencia de Weschler para adultos (Weschler, 1997)
Dinas-s-m <sup>2</sup> /cm <sup>5</sup>	dinas por segundo por metro cuadrado por centímetros elevados a la 5
DM	diabetes melitus
DO <sub>2</sub>	aporte el consumo de oxígeno
DP	delirio postoperatorio
DSM-5	manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (5 <sup>a</sup> ed) (Sociedad Americana de Psiquiatría)

DSM-IV-TR	manual de estadística y diagnóstico de los desórdenes mentales
DT	desviación standard
DTC	dopler transcraneal
DTI	tensor de difusión
DTI	imagen de tensor de difusión
DWI	resonancia nuclear magnética de difusión (Diffusion-Weighted Imaging)
e.v.	endovenoso
EA	enfermedad de Alzheimer
EB	exceso de base
ECV	enfermedad cardiovascular
EEG	electroencefalograma
EEN	enolasa específica neuronal
EMC	electromiograma
EPOC	enfermedad pulmonar obstructiva crónica
EPQ-RS	cuestionario de personalidad de Eysenck Manual of the Eysenck Personality
ETCO2	end tidal carbon dioxide
ETE	ecografía transesofágica
FA	anisotropía fraccional
FA	fosfatasa alcalina
FB	información feedback
FC	Frecuencia cardiaca
FE	fracción de eyección
FF	feedforward (prealimentación retroalimentada)
FGO	fluidoterapia guiada por objetivos
FSC	flujo sanguíneo cerebral
G	Glucosa
g/dl	gramos por decilitro
g/l	gramos por litro
GABA	ácido gamma amino butírico
GC	gasto cardiaco.
GC L/min	gasto cardiaco en L/min
GCPA	medición del gasto cardíaco basado en la presión arterial Factor de conversión KHI
GDS	escala de depresión (Geriatric depression scale) de Yesavage
Hb	hemoglobina.
HCO <sub>3</sub> Na	concentración de bicarbonato sanguíneo
HDL	lipoproteínas de alta densidad ,
Hgb	concentración de hemoglobina
HTA	hipertensión arterial
Htc	hematocrito
IAM	infarto agudo de miocardio
IC	intervalo de Confianza.
IC L/min/m <sup>2</sup> ,	índice cardiaco (IC) L/min/m <sup>2</sup>
ICD	clasificación diagnóstica de enfermedades tipo demencia
ICS	índice de calidad de la señal
IGF-1	factor de crecimiento similar a la insulina
Ik-1 $\beta$	interleukina proinflamatoria 1 beta
IL 6	interleukina 6
IL-1 $\beta$	interleukinas e IL-6
IL-10	interleucina-10, factor de inhibición de la síntesis de citocinas.
IMC	índice de masa corporal
Indice Cox	índice de velocidad media (MX)
INVOS	dispositivos comercial de SrO <sub>2</sub>
IRVS	índice de resistencia vasculares sistémicas- dinas-s-m <sup>2</sup> /cm <sup>5</sup> ,
ISPOCD	international Study of Postoperative Cognitive Dysfunction
ITD	tractografía de las fibras de la sustancia blanca cerebral basada en el tensor de difusión
IU/K	unidades internacionales por Kg
IVP	índice de Velocidad de Procesamiento .
K+	potasio
L/min/m <sup>2</sup>	índice cardiaco normal, litros por minuto por metro cuadrado.
LCR	liquido cefalorraquídeo

LCR	líquido cefalorraquídeo
LDH	lactato deshidrogenasa láctica
LVR	fluidoterapia no guiada por objetivos
M1, M2 y M3	muscarínicos M1, M2 y M3
MAPT	proteínas asociadas a los microtúbulos microtúbulos (MT).
mcg/k/min	microgramo por kilogramo por minuto.
MDE	matriz de densidad espectral
Mg	magnesio
mg/dL	miligramos por decilitro
mg/dl	miligramos
mg/k	miligramos por Kilogramo
mg/l	miligramos por litro
min %	minutos % del área bajo la curva
ml/h	mililitros por hora
MLT	lóbulo temporal medial
mm de Hg	milímetros de mercurio
mmol/l	minimoles por litro
MMSE	mini-mental examination
mPFC	córtex frontoparietal medial
mPTP	mecanismo de acción del neurocondicionamiento isquémico y farmacológico
MT	memoria de trabajo
Na+	sodio
NART	test de medida de la inteligencia cristalizada,
NF-kB	factor NF-kB en los macrófagos
ng/ml	Nanogramos/mililitros
NIRS	near infrared reflectance spectroscopy.
NMDA	N- Metil D- Aspartato.
N-M-D-aspartate	N-METHYL-D-aspartate
NO	óxido nítrico
NREM	fase no REM del sueño
NYHA	New York Heart Association. Clasificación del Grado funcional
°C	grados centígrados
OHb	oxihemoglobina
PaCO <sub>2</sub>	presión arterial de anhídrido carbónico en aire espirado
PaCO <sub>2</sub>	presión parcial arterial de dióxido de carbono.
PAM	presión arterial media
PaO <sub>2</sub>	presión parcial Arterial de Oxígeno.
PC	percentiles
PCA	Proteína C activada
PCC	córtex cingulado posterior
PEEP	positive end-expiratory pressure
PESS	potenciales evocados somatosensoriales
PET	<sup>18</sup> F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET)
PET	positron emission tomography
PFC	córtex frontoparietal
pH	pH sanguíneo
PIC	presión intracraneal
PjO <sub>2</sub>	presión parcial de oxígeno yugular
PMN	polimorfonucleares
PPC	córtex parietal posterior
PPC	presión de perfusión cerebral
Ps	segundos protamina según control Tiempo coagulación activado (ACT)
PtiO <sub>2</sub>	presión tisular de oxígeno
PVC	presión venosa central
PvO <sub>2</sub>	presión parcial venosa de oxígeno.
QOLIE-31	quality-of-life in epilepsy inventory cuestionario específico de concepto de calidad de vida relacionada con la salud para la epilepsia. Consta de 31 items
Questionnaire	questionnaire
RA	receptores androgénicos
RAR	red de asignación de relevancia (saliency)
RASS	escala Richmond Agitation-Sedation Scale

RC	reserva cognitiva
Rc	receptores
Rc AMPA	Receptor AMPA para el glutamato
Rc GABA	Receptor GABA (gamma aminobutíricos)
Rc $\alpha$ 2 N-Metil	receptor alfa 2, (N-Metil dexmetomidina)
RCE	red central ejecutiva
REHACOP	programa de rehabilitación cognitiva
REM	movimientos oculares rápidos
RGE	redes neuronales a gran escala
RM	resonancia magnética cerebral
RMD	redes de modo por defecto
RMF	resonancia magnética funcional
ROS	radicales de oxígeno reactivos
RVS	resistencias vasculares sistémicas (RVS)
RVS	resistencias vasculares sistémicas.
S-100 $\beta$	proteína S-100 $\beta$
SAIT	señales de alta intensidad transitorias intraoperatorias
SaO2	saturación arterial de oxígeno
SCEC	sin circulación extracorpórea
SDMT	symbol digit modalities test
SjO2	saturación venosa de oxígeno yugular.
SM	el síndrome metabólico
SNC	sistema nervioso central.
SPECT	single-photon emission computed tomography
SpO2 %	pulsioximetría continua
SrcO2	saturación regional cerebral de oxígeno
SRIS	síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
SSI	signal strength indicator
STAI TEST	spielberg state-trait anxiety inventory test
SvO2	saturación mixta de oxígeno.
SvO2	saturación venosa central
TAU	proteína TAU
TCA	tiempo activado de coagulación
TCI	target controlled infusión
TGO	terapia guiada por objetivos
TIVA	total intravenous anesthesia
TMT A	trail making test A. test del trazo
TMT B	trail making test B
TNF $\alpha$	factor de necrosis tumoral
TOI	microcirculación del córtex t $\acute{e}$ mporoparietal
Triple LOW	combinación de TA media <75 mmHg, bajo BIS <45 concentración alveolar mínima de agentes volátiles <0,7 y su relación con la mortalidad. State of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anesthesia
U/L	unidades por litro
UCI	unidad de cuidados intensivos
VEGF	factor de crecimiento vascular endotelial
vía M2	vía M2 antiinflamatoria: activación microglial
VO2	consumo de oxígeno
VPP	variación de la presión de pulso. delta-PP
VPS	variación de la presión sistólica
VT	VT Transmisión por volumen
VVS	Variación de volumen sistólico (delta down y delta up)
WAIS-III	escala de inteligencia de Wechsler para adultos-III
WAIS-IV	escala de inteligencia de Wechsler para adultos-IV
WMS-III	escala de Memoria Wechsler-III
WT	transmisión por cableado o "wiring transmisión" (señal transmitida por canales físicos bien delimitados, como un "cable")

## INTRODUCCIÓN



# INTRODUCCIÓN

## 1. CONCIENCIA

### 1.1. Concepto

La conciencia es el propósito final de nuestro sistema de atención para ayudar a nuestro cerebro a sintonizar con el mundo. La palabra “conciencia” proviene del latín *conscientia*, que significa, literalmente, «con conocimiento» (del latín “cum scientia”). Es darse cuenta de la información recibida por el cerebro, y usar la percepción del mundo en beneficio propio (Rosenfeld, 2007).

La información por sí sola no produce la conciencia, requiere ser transformada por el cerebro para hacerla coherente y adquirir un significado. Los prerequisites mínimos de la conciencia son el estado de alerta y la atención, requiriendo la percepción y la memoria. La conciencia pues, enlaza con la cognición -del latín: *cognoscere*, ‘conocer’- que se define como la habilidad para coordinar pensamientos y acciones para dirigirlos hacia los objetivos planteados. Es necesaria para planear, orquestar y dirigir el comportamiento. Comprende procesos tales como el aprendizaje, razonamiento, atención, memoria, resolución de problemas, toma de decisiones y lenguaje (Miller, 2009).

Todas las funciones de la conciencia tienen una amplia difusión a las regiones llamadas “inconscientes” del cerebro. Agnati hace mención a la metáfora de la “galería de los espejos, basada en las características peculiares de las neuronas espejo. La actividad mental integrada se asemeja a un teatro interior. Sugiere que existe una interacción entre las estructuras de la corteza cerebral a todos los niveles, siendo posible reflejar los contenidos de unas áreas cerebrales y a la vez recibir “feedback” desde otras. La organización del córtex estaría conformada por módulos funcionales dinámicos que van integrando fragmentos de información y procesándolos en contenidos cada vez más complejos. Como si de un mosaico se tratase, el resultado final que percibimos sería la integración de todas las aportaciones con todos sus matices. Describe la conciencia como un “epifenómeno” de la interrelación de todos estos módulos funcionales. Esta integración indica que las áreas cerebrales y sus funciones están dinámicamente interrelacionadas, no guardan un orden de sucesión estático. Los fenómenos internos y externos del organismo pueden producirse paralelamente y se van relacionando a través de distintas áreas implicadas en una determinada acción dando lugar a una experiencia completa. La comunicación funcional entre las regiones del cerebro desempeña un papel clave en los procesos cognitivos complejos (Agnati et al, 2012).

### 1.2. Anátomo-fisiología

Para que la conciencia se produzca se precisa de una perfecta coordinación del tronco encefálico con el sistema reticular ascendente, el diencefalo, el prosencéfalo y la actividad de la corteza cerebral (Guyton, 2006), implicando siempre una actividad de los centros nerviosos superiores –principalmente la neocorteza cerebral–, en virtud de la cual el hombre es consciente al desarrollo de los fenómenos internos y externos del propio organismo. Requiere un sistema cerebral que involucre la recepción de la información de todas las percepciones sensoriales disponibles en nuestra corteza cerebral como redes neuronales o “networks” y la integración de sus interacciones, por regiones altamente especializadas a través de redes a gran escala o “large scale networks” que recorren el cerebro. La función cerebral normal es facilitada por la gran organización e interconexión estructural, permitiendo la integración de la información sensorial y la respuesta motora.

En los últimos años se ha desarrollado un concepto más dinámico y funcional de la anatomía cerebral, basado en técnicas de imagen y de electroencefalografía que nos informan de las distintas interacciones entre las regiones cerebrales sin tener demasiado en cuenta la “morfología estructural tradicional” (Patel et al, 2014; Tymofiyeva et al, 2014; Tymofiyeva et al, 2014).

La actividad oscilatoria neuronal posibilita la sincronización entre grupos neuronales de la misma área cortical o de áreas distantes entre sí que intervienen en una acción motora, tarea cognitiva o perceptiva. El conjunto de proyecciones axonales de corto, mediano y largo alcance, permiten que módulos neuronales, interconectados, oscilen en sincronía a lo largo de amplias regiones cerebrales. Varios estudios sugieren que el aumento en la sincronía neuronal se produce tanto en el estado de vigilia como en la inconsciencia pero con distintos patrones: “*Sincronía flexible y transitoria*” en la banda de frecuencia gamma seguidas de “*desincronización activa*” que produciría la conciencia (Ching et al, 2010; Supp et al, 2011).

Estas oscilaciones modulan la respuesta celular a las entradas sinápticas que ocurren en frecuencias funcionalmente relevantes y que darán lugar a los diferentes ritmos cerebrales. La actividad sincronizada de las neuronas corticales, con sus dendritas apicales perpendiculares a la superficie del córtex, estructuradas en capas, originan también una corriente extracelular que da lugar a un potencial eléctrico ( $\mu\text{V}$ ) que se registra desde el cuero cabelludo: el electroencefalograma. Su actividad se caracteriza por su morfología, su frecuencia de oscilación y el contexto experimental en el que fue registrada. Los llamados ritmos corticales se clasifican en rangos de frecuencia:  $\delta$  (<3.5 Hz),  $\theta$  (4-7.5 Hz),  $\alpha$  (8-13 Hz),  $\beta$  (14-30 Hz),  $\gamma$  (30-100 Hz) y de alta frecuencia (>100 Hz) (Engels et al, 2001). Dicha actividad se ha asociado a diversas funciones fisiológicas como el procesamiento de información sensorial, la memoria, el ciclo vigilia-sueño y la conciencia.

Las proyecciones “feedforward” parecen representar la recepción de estímulos sensoriales, mientras que las proyecciones “feedback” juegan un papel modulador en la selección e interpretación contextual de la información. Por ello los estudios avalan que la información feedback desde el córtex frontal a otras regiones corticales, especialmente al córtex parietal, es un proceso recurrente y parece mediar la conciencia. (Dehaene et al, 2011; Changeux et al, 2012). En contraste, la información feedforward (pre-alimentación) describe un tipo de sistema que reacciona a los cambios en su entorno, normalmente para mantener algún estado concreto del sistema. Un sistema que exhibe este tipo de comportamiento responde a las alteraciones de manera predefinida, (en contraste con los sistemas retroalimentados) fluye en dirección posterior a anterior, y se piensa que media el procesamiento sensorial, el cual puede ocurrir fuera de la conciencia. Lee et al han demostrado que el feedback fronto-parietal excede significativamente al feedforward en la conciencia. Éste feedback dominante es atenuado por los anestésicos GABAérgicos como el propofol y sevofluorano (Lee et al, 2009)

La “conciencia piloto” es una descripción metafórica de una banda de frecuencia Gamma (30-90 Hz) EEG sincronizada, como vehículo para asumir el control de los procesos conscientes, ante estímulos externos. Esta red gamma sincronizada, puede cambiar rápidamente la topología y moverse a través del cerebro, como una integración colectiva espaciotemporal, realizándose la voluntad de uno mismo (Hameroff et al, 2010).

## 2. FUNCIONES COGNITIVAS

### 2.1. Concepto

La función primaria del cerebro es generar “significados” desde el flujo de información producidos por la conectividad funcional y efectiva, que hacen posible que estas redes a gran escala desarrollen las distintas funciones cognitivas (Bressler et al, 2010 ). La comprensión de cómo el cerebro humano produce la cognición depende en última instancia del conocimiento de su organización a gran escala. Aunque por mucho tiempo se ha supuesto que las funciones cognitivas se deben a las operaciones aisladas de las áreas cerebrales individuales, existen evidencias que apoyan la opinión de que la cognición resulta de las interacciones dinámicas (“conectoma humano”) de las áreas del cerebro distribuidos que operan en redes a gran escala. (Bullmore et al, 2009)



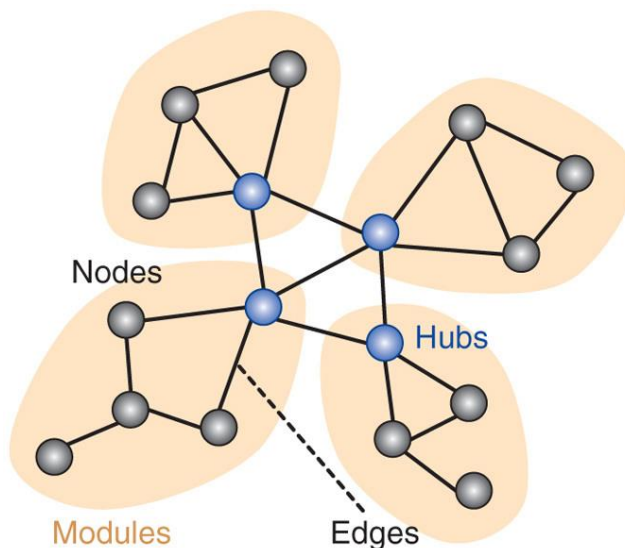
## 2.2. Redes neuronales

### 2.2.1. Concepto de red neuronal y teoría de los grafos

El cerebro se construye a partir de fibras paralelas y perpendiculares que se cruzan entre sí de manera ordenada, según ha podido comprobarse en imágenes de resonancia magnética funcional (RMF), formando la red neuronal. Una red neuronal o “network” se define como una población de neuronas físicamente interconectadas o un grupo de neuronas aisladas que reciben señales que procesan la información recibida, por lo que su interdependencia puede ser estructural o funcional (Van den Heuvel et al, 2010). Las redes neuronales a gran escala constituyen la arquitectura de conexiones del cerebro que controla la actividad neuronal (“large scale networks”); son los sistemas neuronales que están distribuidos por toda la extensión cerebral (Bressler et al, 2010). Un área cerebral puede ser descrita como una subred neuronal dentro de una red a gran escala. Estas subredes están organizadas en unidades o módulos estructural y funcionalmente complejos (Bullmore et al 2009; Yan et al, 2011; Watts et al 1998). La comprensión de cómo el cerebro humano produce la cognición depende en última instancia del conocimiento de la compleja organización de este entramado neuronal y sus relaciones, pues durante mucho tiempo se ha supuesto que las funciones cognitivas se debían a las operaciones aisladas de las regiones cerebrales. Sin embargo, existen evidencias que apoyan que la cognición resulta de las interacciones dinámicas de las áreas del cerebro (Bullmore et al 2009; Sporns et al, 2004; Stam et al, 2007).

Sin duda, muchos sistemas en la naturaleza se pueden describir por medio de redes complejas. La teoría de grafos es un campo de estudio de las matemáticas y la informática que analiza las gráficas de sistemas complejos o grafos. Un grafo es una representación gráfica de una red; es una entidad matemática consistente en una colección de nodos o vértices considerados como la unidad fundamental, tienen una única organización local identificable, un patrón de conexión estructural definido a gran escala y una actividad funcional que les permite ser diferenciados de sus vecinos. Por otro lado, las largas fibras axonales de sustancia blanca, que conectan a los nodos estableciendo un nexo entre ellos, constituyen las aristas o “edges”(Figura 1).

**Figura 1. Representación de una red compleja.**

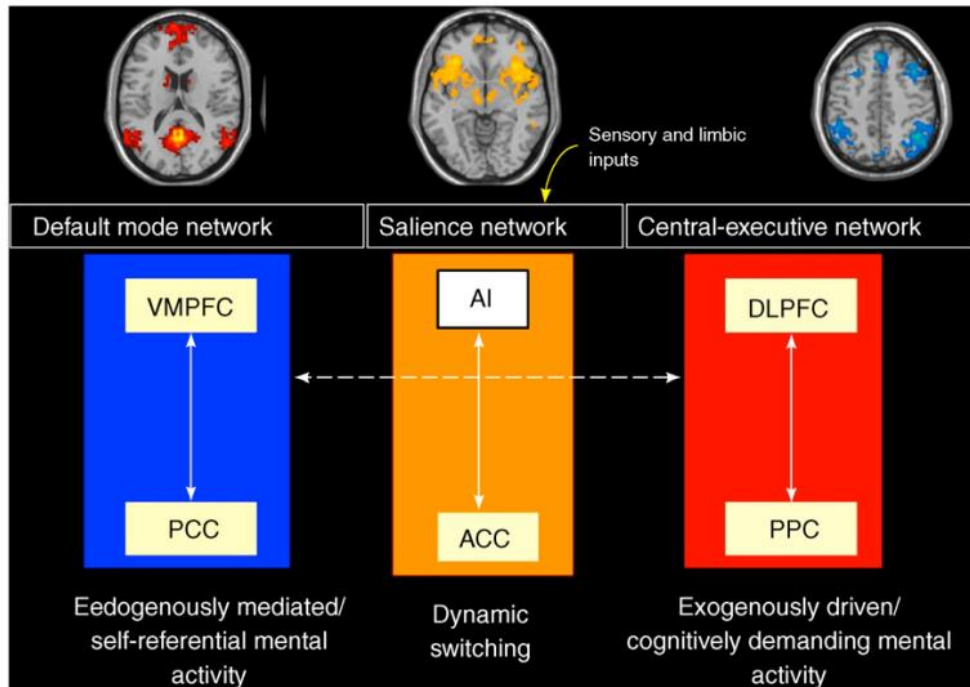


(Tomado de: Olaf Sporns Making sense of brain network data. *Nature Methods* 10, 491–493)

El análisis de las redes neuronales o “network analysis”, que forman el conectoma humano, permite estudiar las interrelaciones entre las mismas. En Neurociencias se usa para representar la conectividad anatómica y funcional de las redes neuronales cerebrales (Bullmore et al 2009; Lee et al 2010; Sporns,

2011) (Figura 2). Aunque se han propuesto muchas medidas cuantitativas de redes complejas, hay tres conceptos que juegan un papel clave: *el coeficiente de agrupamiento* o “*clustering coefficient*”, *la longitud media de la trayectoria* o “*path length*”, *la distribución de grados* y *la medida de centralidad* (Bullmore et al 2009; Sporns et al, 2004; Stam et al, 2007).

**Figura 2. Conectividad anatómica y funcional de las redes neuronales cerebrales.**



TRENDS in Cognitive Sciences

Multi-network switching initiated by the salience network. It is hypothesized that the salience network initiates dynamic switching between the central-executive and default-mode networks, and mediates between attention to endogenous and exogenous events. In this model, sensory and limbic inputs are processed by the AI, which detects salient events and initiates appropriate control signals to regulate behavior via the ACC and homeostatic state via the mid and posterior insular cortex. Key nodes of the salience network include the AI and ACC; the default-mode network includes the VMPFC and PCC; the central-executive network includes the DLPFC and PPC.

Aproximadamente un 80% de las neuronas corticales son excitatorias (colinérgicas). El sistema colinérgico incluye neuronas localizadas en el cerebro basal anterior y sus axones largos proyectan a la corteza cerebral e hipocampo. Este sistema modula la función cognitiva (Orta-Salazar et al, 2012).

(Tomado de: Large-scale brain networks in cognition: emerging methods and principles Steven L. Bressler and Vinod Menon. Trends in Cognitive Sciences 2010 Vol.14 No.6

*El coeficiente de agrupamiento* de un grafo aporta información del grado de conexión existente entre los nodos adyacentes a un determinado nodo. Indica el nivel de conexión local de un grafo.

*La longitud media de la trayectoria*, característica de un grafo, describe la proximidad con la que un nodo de la red está conectado con cada nodo, y nos revela el nivel de conectividad global de la red y la eficiencia con la que puede integrarse la información de diferentes sistemas.

*El grado de un nodo* describe el número de conexiones que tiene globalmente y nos da información sobre los nodos altamente conectados que constituyen un núcleo “hub” en la red cerebral, también llamados núcleos o centros de la red, que actúan como condensadores de la información.

*Las medidas de centralidad* nos dan idea de la importancia de los nodos en la red; si un nodo tiene un nivel alto de centralidad, indica que posee conexiones cortas dentro de la propia red. Valora la fuerza de estas conexiones. Desempeña un papel fundamental en la eficiencia de comunicación global de dicha red. Estas características son propias de los nodos “hub” y son claves para el desarrollo de las funciones

cognitivas.

Consideradas conjuntamente, estas medidas y sus valores permiten conocer la estructura de una red y definen una organización específica (Lo et al, 2011; Rubinov et al, 2010).

Del análisis cuantitativo de la teoría de grafos surgen dos tipos de redes neuronales principales. Las redes con organización de “*mundo pequeño*” o “*small world*”, representan un tipo de red compleja homogénea que sigue una ley exponencial, compuesta por grupos neuronales de alta eficiencia y rapidez, para el procesamiento de la información con un bajo coste energético y una gran conectividad; poseen un *elevado coeficiente de agrupamiento* y una *longitud de trayectoria* entre dos nodos pequeña.

Las *redes neuronales libres de escala* o “*scale free networks*”, otro tipo de red compleja muy relacionada con las anteriores, que poseen propiedades de “*small world*” y nodos “*hubs*” (Bullmore E et al 2012; Van den Heuvel 2008; Bassett 2006). Son redes complejas no homogéneas que siguen una ley de potencias. Constituyen redes de alto grado y centralidad. (Tymofiyeva et al, 2014; Tymofiyeva et al, 2014; Rubinov et al 2010; Van den Heuvel et al 2008).

### 2.2.2. Conectividad de las redes neuronales

Se han descrito cuatro diferentes modos de establecer comunicación entre neuronas: intercelular, estructural, funcional y efectiva

En la *conectividad intercelular*, los astrocitos juegan un papel fundamental. Los procesos de homeostasis pueden afectar a la función cerebral, vía neuronal visceral, especialmente aferencias vagales y a través de señales endocrinas. Las redes de astrocitos están en una posición privilegiada para responder a las variaciones procedentes de la sangre y del LCR mediadas por células endoteliales y ependimales. Estas señales incluyen pequeñas moléculas como las hormonas y neuropéptidos. La excitabilidad celular astrocitaria es desencadenada por la actividad sináptica neuronal (Guidolin D et al, 2011).

El modelo de la “triple sinapsis”, funcionalmente constituido por la interacción entre las neuronas pre y post sinápticas con los astrocitos, juega un papel esencial en la base anatómica celular y de procesamiento cognitivo de las redes neuronales (Pannasch et al, 2013; Giaume C et al, 2010). Los astrocitos pueden modular la actividad sináptica dentro de estas singulares organizaciones a través de la liberación de mediadores o gliotransmisores que pueden activar o inhibir las membranas neuronales adyacentes. Actuarían como unidades “*hubs*” locales o microcircuitos especializados en integrar información específica. Los astrocitos son una pieza clave en la cognición al estar directamente involucrados en la transmisión y almacenamiento de información en el sistema nervioso, así como en los mecanismos de modulación de la plasticidad neuronal (Oberheim, et al 2009; Pereira A et al, 2010).

Una característica básica de los procesos que llevan a la conciencia es la existencia de formaciones supracelulares en las que fluye la información intercelular con distintas peculiaridades. En la *transmisión por cableado* o “*wiring transmission*”, la señal se transmite por canales físicos bien delimitados. Los astrocitos utilizan este tipo de transmisión al poseer “*gap junctions*”. La *transmisión por volumen* o “*volume transmission*” consiste en señales químicas transmitidas mediante la generación de *campos electromagnéticos*, producidos por el flujo neuronal debido a los movimientos iónicos intercelulares y a la difusión en el espacio extracelular. Recientemente se han descubierto la existencia de otras estructuras especializadas, microvesículas y nanotubos de túneles “*tunneling nanotube*”, que permiten el intercambio intercelular en diferentes situaciones, fisiológicas y patológicas, amplificando a otro nivel la comunicación. Se requieren más estudios para dilucidar su función (Agnati et al, 2010; Agnati et al, 2014).

La *conectividad estructural* hace referencia a la conectividad anatómica, derivada de la conexión directa entre distintas regiones cerebrales a través de tractos de sustancia blanca, conformados por las trayectorias de los paquetes axonales (Damoiseaux et al, 2009), permitiendo la interacción en tiempo real. La conectividad funcional y la estructural mantienen una estrecha relación en el cerebro humano como se ha podido comprobar en estudios que combinan la RMF en estado de reposo con determinaciones basadas en la técnica de imagen de tensor de difusión (Sporns et al, 2011; Honey et al, 2009; Ding et al, 2013).

La *conectividad funcional* es la interrelación temporal de señales neurofisiológicas entre áreas neuronales que están espacialmente separadas (He et al, 2010). La conectividad funcional puede analizarse a través de métodos estadísticos dirigidos por los datos de neuroimagen de RMF inducidos al realizar una

acción o por RMF en reposo. El uso de la RMF en estado de reposo, el electroencefalograma (EEG) y la magnetoencefalografía (MEG) son útiles para determinar la conectividad funcional de dichas redes (Sporns et al, 2011). La conectividad efectiva trata de explicar esta dependencia en el tiempo.

Finalmente, *la conectividad efectiva* describe los efectos causales derivados de las influencias que las poblaciones neuronales ejercen entre sí (Friston, 2011). Se puede analizar mediante un modelo simple de dinámica neuronal aplicable a la RMF, donde se estudian la repercusión de un sistema sobre el estado de otro, descrito por Friston. Es el “Modelo Causal Dinámico”, que permite detectar actividad neurológica oculta entre grupos neuronales y su modulación a través de mecanismos inhibidores o excitadores (Friston et al, 2003). La conectividad funcional y la efectiva son de vital importancia para el funcionamiento de la conciencia y la cognición, valorando la interacciones interregionales (Friston, 2011; Greicius et al 2003).

### **2.2.3. Núcleos centrales principales de redes neuronales para la elaboración de los procesos cognitivos (“Core neurocognitive networks”). El modelo triple de las redes neuronales (“triple network model”)**

La función cerebral es el resultado de la interacción entre la actividad neuronal generada en estado de reposo y la que aparece cuando realizamos tareas específicas. Están representadas por redes diferentes según su funcionalidad, con una actividad basal organizada en perfiles espacio-temporales estructurados, reflejo de la arquitectura funcional del cerebro. En cada una de estas redes principales, diversas áreas anatómicas interaccionan con otras áreas cerebrales asociativas. El acoplamiento entre ellas se podría originar a través de la oscilación sincronizada (Kirschner et al, 2012). Para la elaboración de los procesos cognitivos son esenciales tres redes neuronales.

*La Red central ejecutiva “central executive network” (RCE)* hace referencia a los procesos cognitivos orientados hacia la resolución de situaciones complejas. Éstos comprenden la memoria de trabajo, la orientación y atención, toma de decisiones, la capacidad para mantener la información “on line”, la inhibición de respuestas no deseadas y vigilancia de la conducta. Es un sistema anclado en el córtex prefrontal dorsolateral (CPF DL) y córtex parietal posterior (CPP) (Vincent et al, 2008).

*Las Redes neuronales por defecto “default mode networks” (RND)* son un conjunto de regiones cerebrales que están más activas durante el estado de reposo e introspección que durante la ejecución de tareas dirigidas a una meta (“task-negative network”) (Raichle et al, 2001). Intervienen en la integración cognitiva y emocional. Representa el pensamiento no relacionado con los estímulos externos y lapsus atencionales (Mason et al, 2007). Una de sus funciones principales es elaborar perspectivas para posibles situaciones futuras, basadas en la reflexión sobre las experiencias pasadas y pensamientos autorreferenciales. Se ha podido comprobar que su actividad persiste bajo el estado de anestesia y que presenta distintos grados de deterioro en la enfermedad de Alzheimer (EA), en el autismo y esquizofrenia (Buckner et al, 2007). Anatómicamente está anclada en el córtex cingulado posterior (CCP), formación hipocámpal (FH) y córtex prefrontal ventro medial (CPFVM) y parietal inferior, con nodos prominentes en el lóbulo temporal medial (LTM). Nodos en el CCP y FH están involucrados con el procesamiento visuoespacial, reflexiones sobre uno mismo, aspectos de conciencia (Buckner et al, 2008), memoria autobiográfica (Spreng et al 2009; Dastjerdi et al, 2011) y memoria semántica que accede a los recuerdos de los significados de los conceptos sin necesidad de recuperar las experiencias específicas donde se obtuvieron (Binder et al, 2009), mientras el CPFVM es importante para la representación de nuestra personalidad y la cognición social (Spreng et al 2009; Amodio et al, 2006), juicios que dependen de los valores sociales (Akaishi et al, 2013) y regulación de las emociones, donde también intervienen solapadamente otras regiones como CCP y FH (Etkin et al, 2011). La memoria episódica o recuerdo de eventos marcados por referencias temporales, espaciales o por experiencias personales, parece estar relacionada con CPFVM, FH y CCP (Vannini et al, 2011).

*La red de asignación de relevancia “Salience network” (RAR)* es una red de orden superior por la que los estímulos más relevantes atraen el foco de la atención, para decidir su uso posterior e incorporarlos al pensamiento y a la conducta; actúa como un filtro. Se ha situado en el sistema operculado cingulado-frontal anclado en el córtex cingulado anterior (CCA) y córtex frontoinsular. Se relacionan con las dimensiones emocionales de los sentimientos y diversas funciones autonómicas. La mayoría restante de nodos son subcorticales involucrados en la emoción, regulación homeostática y mecanismos de recompensa. En las imágenes funcionales basadas en la realización de tareas, el RAR y RCE han sido

difíciles de aislar. El análisis de la conectividad funcional revela que estas regiones forman distintas redes frontoparietales y cíngulo-operculares (Seeley et al, 2007).

La ínsula anterior (IA) parece tener un papel primordial; participa en la integración de procesos emocionales y cognitivos de orden superior preparando el soporte emocional a la experiencia sensorial. Se ha relacionado con la ansiedad y la conducta adictiva (Lovero et al 2009). Recientes descubrimientos han revelado que la IA y CCA son parte de un circuito que muestra interacciones dinámicas con las redes atencionales y las de introspección, por lo que seleccionan los estímulos más adecuados para guiar el comportamiento (Seeley et al, 2007; Menon et al, 2010).

El correcto funcionamiento de estas redes es crucial para nuestra homeostasis. Cuando realizamos una tarea cognitiva que demanda atención se producen dos tipos de respuesta opuestas: el incremento de la activación de un conjunto de regiones frontales y parietales, relacionadas con la red atencional y el control ejecutivo (RCE) y la desactivación de áreas cerebrales correspondientes a las RND. Presentan una correlación negativa (Greicius et al, 2004). Estudios de RMF reflejan la participación de la RAR en la conexión y desconexión de la RND y la RCE, desempeñando un papel crítico en el cambio de la predominancia de la RCE respecto a la RND y viceversa. La red frontoparietal incluiría tanto regiones de la RCE, como de la RND, esta particularidad la convierte en una aspirante ideal para integrar información de ambas redes y actuar como un medio en el que se originan los cambios entre ellas. Integra así los mecanismos endógenos y exógenos de la cognición (Sridharan et al, 2008). El malfuncionamiento de estas tres estructuras puede favorecer el desarrollo de distintas enfermedades y su conocimiento ha contribuido a explicar la fisiopatología subyacente (Greicius et al, 2004) (Figura 2).

#### **2.2.4. Relación entre la sustancia blanca y las funciones cognitivas**

La sustancia blanca juega un papel fundamental en las redes neuronales. La conectividad y la velocidad de procesamiento proporcionada por la sustancia blanca son aspectos centrales para la cognición, la emoción y la propia conciencia. El tensor de difusión (DTI), permite visualizar cómo las vías de la sustancia blanca participan en las operaciones cognitivas. Las imágenes con DTI permiten evaluar dos parámetros: anisotropía fraccional (FA), que mide la dirección de la difusión y detecta lesiones de la sustancia blanca, y difusividad media, que mide la extensión de la difusión y es sensible para detectar daño ultraestructural de la sustancia blanca. (Duque et al, 2008). Las modificaciones modestas en la sustancia blanca pueden ocasionar grandes cambios en la capacidad cognitiva (Keller et al, 2009)

Se ha demostrado que la sustancia blanca de las estructuras subcorticales puede diferenciarse en dos áreas, una subcortical que se caracteriza por la presencia de fibras U de alta densidad con trayecto corto que conectan áreas corticales vecinas y otra más profunda alrededor de los ventrículos, contiene fibras largas de asociación que conectan la corteza con los núcleos subcorticales y con regiones más distantes. Esta diferenciación anatómica podría afectar a lo cognitivo de distinta manera. (Smith et al, 2000)

Existe una correlación entre la integridad de los haces de sustancia blanca y las capacidades de memoria y las habilidades visoespaciales. La relación entre memoria de trabajo y áreas temporales, parietales y frontales ha sido documentada por diversos estudios, siendo especialmente relevante la integridad de la sustancia blanca profunda del lóbulo frontal predominantemente izquierdo en la memoria de trabajo verbal. (Wang et al, 2013)

En cuanto a habilidades visoespaciales, diferentes estudios de neuroimagen estructural y funcional consideran su ubicación en el hemisferio derecho, lóbulo parietal inferior derecho, la unión ténporoparietal, el córtex frontal ventrolateral derecho y la ínsula. Dos sistemas neurales están implicados en esta función, el sistema ventral para la identificación del objeto y el sistema dorsal para la localización (Alvarez et al, 2004). Las principales funciones relacionadas con la sustancia blanca son: memoria y capacidad ejecutiva, destreza visomotora, rapidez motora, memoria de atención y trabajo, velocidad de procesamiento, desplazamiento y flexibilidad y construcción visoespacial (Charlton et al, 2006; Filley et al, 2005).

La hipótesis de que la inteligencia se basa en la eficiencia de integración de la información (Van den Heuvel et al, 2009) ha sido respaldada también por los resultados de EEG que han indicado que los pacientes con un mayor nivel de estudios tienen, en promedio, una longitud de trayectoria más corta que los que tienen menos estudios (Micheloyannis et al, 2006). La calidad de los tractos de sustancia blanca existentes entre regiones cerebrales asociativas está relacionada con el rendimiento intelectual (Chiang et

al, 2009), así como con el nivel de organización global de los tractos de sustancia blanca entre las distintas regiones cerebrales (Li et al, 2009; Van den Heuvel et al, 2009).

### **2.2.5. Núcleos del tálamo y su relación con la sincronía, transmisión de la información y cognición**

El núcleo intralaminar y medial del tálamo forman parte del tálamo de alto rango, que recibe escasos estímulos sensoriales y forma largas vías córtico-tálamo-corticales. El núcleo mediodorsal del tálamo conecta fundamentalmente con el córtex prefrontal, el núcleo intralaminar subyacente conecta con el córtex frontoparietal y el núcleo medial del tálamo conecta con el córtex prefrontal medial y el lóbulo medio temporal. Teniendo en cuenta esta conexión, los núcleos intralaminar y medial han sido implicados en una variedad de funciones cognitivas, incluyendo memoria, procesamiento, atención y orientación y comportamiento basado en la recompensa. Estos núcleos podrían regular la transmisión de la información en los circuitos corticales y modular el grado de sincronía entre los diferentes grupo de neuronas corticales dependiendo de la demanda de comportamientos a realizar.

Esta sincronía mediada por el tálamo da lugar a la integración de la información a través de las redes neuronales a gran escala influenciando el nivel de conciencia y vigilancia. Existe una evidencia creciente que estos núcleos de alto rango del tálamo también intervienen en los procesos cognitivos (Saalman et al, 2014).

### **2.2.6. Análisis de las redes neuronales en circunstancias patológicas**

El estudio de las redes neuronales ha permitido un nuevo concepto de medicina basada en la identificación de los módulos funcionales afectados por las alteraciones moleculares. Los investigadores han centrado su atención en las señales aberrantes producidas por malfuncionamiento de los nodos y de los "edges", dando lugar a patrones de conexión anómalos que se propagarán por toda la red. Varias entidades como la demencia, el déficit cognitivo leve (DCL), la epilepsia, esquizofrenia, autismo, la enfermedad de Alzheimer y el déficit cognitivo postoperatorio (DCPO) parecen estar relacionadas con disfunciones de las redes complejas (Sporns, 2011; Fuxe et al, 2012; Stam et al, 2012; Ponten et al, 2007).

## **3. DÉFICIT COGNITIVO POSTOPERATORIO**

### **3.1. Definición**

La disminución de la función cognitiva postoperatoria es un acontecimiento cuya resonancia es cada vez más manifiesta. Fue descrito por primera vez en 1955 por Bedford en la revista Lancet bajo la designación de "efectos adversos cerebrales de las anestesia en los pacientes ancianos" (Bedford, 1955). Su prevalencia es elevada, comparada con otras complicaciones perioperatorias, dependiendo de la edad y del procedimiento quirúrgico y su etiología es multifactorial.

El déficit cognitivo postoperatorio (DCPO) es una entidad clínica con necesidad de reconocimiento por parte de la clase sanitaria relacionada con el proceso perioperatorio (cirugía, anestesiología, enfermería, etc.) pues su impacto se refleja en una prolongación de la estancia hospitalaria, deterioro en la calidad de vida a mediano y largo plazo e incremento de la morbilidad y mortalidad especialmente al año, (Monk et al, 2008) lo que supone consecuencias negativas tanto a nivel personal, familiar, económico y asistencial. Como consecuencia de la creciente incidencia de la población anciana en nuestro medio y puesto que es más vulnerable al desarrollo de DCPO, se deberían detectar preoperatoriamente a los pacientes con alto riesgo para el desarrollo de la DCPO, evaluando la función cognitiva y aplicando estrategias de manejo quirúrgico y posquirúrgico inmediato con el objeto de emplear medidas preventivas y terapéuticas tempranas.

Podría considerarse como una entidad subclínica en la que se origina un deterioro en la trayectoria cognitiva de un sujeto tras un proceso quirúrgico cuya valoración se realiza a través de una batería de test cognitivos estandarizados (Avidan et al, 2011). Aunque todavía no se reconoce un código concreto para este cuadro en la Clasificación Internacional de la Enfermedad, se considera como un desorden neurocognitivo moderado en la IV edición del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder (DSM-

IV) (Abildstrom et al, 2000). Se definiría como la disminución de la función cognitiva desde los niveles basales preoperatorios, días o semanas después de la cirugía, aunque los síntomas pueden perdurar varios meses, considerándose DCPO establecido cuando persisten a los tres meses. (Abildstrom et al, 2000).

Se caracteriza por deterioro en la memoria, aprendizaje, atención, función ejecutiva y lenguaje (Bekker et al, 2003). Otras áreas afectadas son la percepción y el pensamiento abstracto (Deiner et al 2009). Se relaciona con alteraciones en la actividad diaria, jubilación precoz y dependencia institucional (Phillips-Bute et al, 2006). También puede ser definido como el descenso de una desviación standard o más en la ejecución de al menos dos de las medidas neurocognitivas utilizadas (Slater et al, 2009). Según el grupo ISPOCD (International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction) se considera cuando tiene al menos 2 Zscores en un test individual o el conjunto de Zscores (de las 7 variables derivadas de los test utilizados por el estudio ISPOC) es mayor que 1,96 (Steinmetz et al 2009).

### 3.2. Incidencia

Una de las primeras referencias sobre el debut de DCPO y la evidencia de un aumento de la morbilidad y mortalidad en estos pacientes fue publicado por Roach et al en 1996 (Roach et al, 1996) en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca.

Sin embargo, el DCPO se extiende a un gran número de intervenciones quirúrgicas, principalmente cirugía mayor y en pacientes ancianos. Esto fue confirmado con la publicación por parte del grupo de los resultados del primer estudio internacional multicéntrico sobre DCPO en pacientes ancianos sometidos a cirugía mayor no cardíaca (Moller, 1998). Transcurrida una semana tras la intervención, el 25,8% de los pacientes (266) presentaron DCPO. Al cabo de tres meses el 9,9% (94) cumplían criterios de DCPO.

Posteriormente el mismo grupo de estudio (ISPOCD 2) observa por primera vez, que no hay diferencias significativas al comparar técnicas de anestesia regional y de anestesia general en 438 paciente ancianos sometidos a cirugía mayor no cardíaca, a los tres meses de seguimiento posoperatorio, apareciendo en el 16-21% de los casos (Rasmussen, 2003). Sin embargo parece que la anestesia regional podría disminuir la incidencia de DCPO y la mortalidad en el postoperatorio inmediato. En ese mismo año, el grupo ISPOCD realiza el estudio en pacientes sometidos a cirugía menor, comprobándose que los pacientes ancianos presentaban una alta proporción de DCPO durante el postoperatorio. Los pacientes ambulatorios desarrollaron menor DCPO (3,5%) que los ingresados (9,8%) en el postoperatorio inmediato. A los tres meses el 6,6% de la población estudiada desarrollaba DCPO (Canet, 2003).

Monk et al realizan un estudio en cirugía mayor no cardíaca observando que los ancianos, tienen mayor probabilidad de DCPO a los tres meses del postoperatorio. Los pacientes con DCPO al alta hospitalaria y a los tres meses presentaban un 10% de mortalidad dentro del primer año tras la cirugía frente al 2% de mortalidad en los pacientes sin DCPO durante el perioperatorio (Monk et al, 2008)

La incidencia estimada de la DCPO varía entre 25 y 80% de los pacientes postoperados, lo que depende del tipo de cirugía, de los criterios utilizados para definirla y del momento en que se aplicaron las pruebas diagnósticas en el periodo posquirúrgico (Rasmussen et al, 2006).

La cirugía cardíaca se ha relacionado directamente con el desarrollo de DCPO. Se calcula que aparece en un 30 a 80% tras semanas del evento quirúrgico y de 60 a 10% a los 3-6 meses de la cirugía, respectivamente (Selnes et al, 2005). Newman encontró DCPO en 53% de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca en el periodo de alta hospitalaria; en 36%, a las seis semanas, y en 24%, a los seis meses del evento quirúrgico (Newman et al, 2001).

Van Dijk en un estudio prospectivo aleatorizado, en el que se incluyen 281 pacientes con edad media de 61 años, sometidos a primera cirugía de revascularización, randomizados aleatoriamente en dos grupos, con bomba de circulación extracorpórea o sin ésta, la DCPO se presentó en 21% de los pacientes sin bomba y en 29% de los pacientes sometidos a bomba a los tres meses de la cirugía. Se demostró además, una mejoría limitada en la función cognitiva a los 3 meses en aquellos pacientes sometidos a cirugía de revascularización sin bomba, no encontrando diferencias a los 12 meses entre ambos grupos (Van Dijk et al, 2002).

Tabla 1 Estudios más relevantes sobre déficit cognitivo

TIPO DE CIRUGÍA	TIPO ESTUDIO	CONCLUSIONES	AUTOR
Cirugía con anestesia general	Retrospectivo	Relación positiva de DCPO con el agente anestésico y la hipotensión	Bedfort, 1955
Cirugía coronaria	Prospectivo multicéntrico	Los efectos adversos cerebrales postoperatorios están asociados a un aumento de la mortalidad, tiempo de hospitalización y cuidados.	Roach et al., 1996
Cirugía mayor abdominal, ortopédica y torácica	Prospectivo multicéntrico	DCPO a los tres meses se relaciona con la edad	Moller et al. (ISPOCDI), 1998
Cirugía mayor abdominal, ortopédica y torácica	Prospectivo multicéntrico	Similar incidencia de DCPO.	Abildstrom et al. (ISPOCDI), 2000
Cirugía mayor abdominal, ortopédica	Prospectivo multicéntrico	Diferencia en incidencia DCPO a la semana entre pacientes y control Sin diferencia a los tres meses	Johnson et al. (ISPOCD2), 2002
Cirugía mayor abdominal, ortopédica	Prospectivo multicéntrico aleatorizado	A los 7 días mayor incidencia de DCPO en el grupo anestesia general vs anestesia regional Esta diferencia desaparece a los tres meses La anestesia regional reduce la incidencia de DCPO temprano, mortalidad y tromboembolismo.	Rasmussen et al. (ISPOCD2), 2003
Cirugía menor (CMA y corta estancia)	Prospectivo multicéntrico	Mayor incidencia de DCPO en mayores de 70 años ingresados vs no ingresados sometidos a cirugía menor	Canet et al., (ISPOCD2), 2003
Cirugía ortopédica, ORL, torácica, urológica y gastrointestinal	Prospectivo multicéntrico aleatorizado	La historia de abuso de alcohol en mayores de 55 años en cirugía no cardiaca con anestesia general contribuye al DCPO	Hudetz et al., 2007
Cirugía mayor no cardiaca	Estudio de cohortes prospectivo longitudinal	Incremento de la mortalidad dentro del primer año de la cirugía en los pacientes con DCPO a la primera semana y a los 3 meses de la cirugía. Factores de riesgo de DCPO a los 3 meses fueron la edad, el bajo nivel educacional, historia de ACV sin secuela y DCPO a la primera semana Sólo ancianos con DCPO tuvieron más predisposición a que éste se prolongase en el tiempo	Monk et al., 2008
Cirugía mayor no cardiaca	Prospectivo longitudinal	Los ancianos tienen mayor riesgo de DCPO pero sólo aquellos con la alteración conjunta de la función ejecutiva y de la memoria conjuntamente tuvieron limitaciones funcionales	Price et al., 2008
Cirugía mayor no cardiaca		DCPO a la semana se asocia a recibir ayuda social y a jubilación precoz. DCPO a los tres meses se asocia a mayor mortalidad	Steinmetz et al., 2009
Cirugía cardiaca y no cardiaca	Prospectivo aleatorizado	Incidencia de DCPO a los 3 meses de la cirugía es independiente del tipo de cirugía y del procedimiento anestésico (general o sedación)	Evered et al., 2011
Cirugía mayor y menor	Observacional (grupo danés del ISPOD)	Falta de relación entre DCPO a la semana ni a los tres meses con el desarrollo de demencia o depresión. Los pacientes con DCPO a los tres meses presentan una mayor mortalidad.	Steinmetz et al., 2013



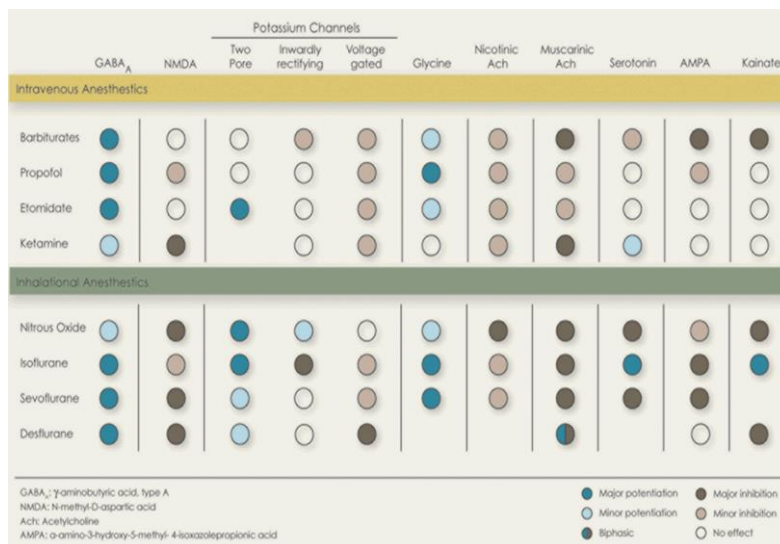
### 3.3. Fisiopatología.

#### 3.3.1. Relación con la acción de los fármacos anestésicos

La anestesia general es una respuesta farmacológica compleja producida por fármacos heterogéneos que involucran mecanismos que permanecen aún sin ser entendidos en su totalidad. Los principios que definen la anestesia como la amnesia, inconsciencia e inmovilidad son producidos por los efectos farmacológicos en las redes neuronales específicas en las diferentes áreas cerebrales (Rudolph et al, 2004).

Los lugares diana y las acciones dosis específicas en las redes neuronales no han sido definidas para la mayoría de los anestésicos, aunque probablemente los candidatos han sido caracterizados e identificados. Estos incluyen los canales iónicos inhibitorios (receptores para ácido gamma amino butírico (GABA) y glicina) o excitatorios (N- Metil-aspartato (NMDA) y los subtipos de Rc AMPA para el glutamato) para la transmisión sináptica, canales iónicos Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, and K<sup>+</sup> que regulan la excitabilidad neuronal, la transmisión química y las señales intracelulares que comunican las células (Hemmings et al, 2005). Los anestésicos generales son altamente solubles en lípidos y pueden disolverse en las membranas, penetrando en las organelas e interactuando con numerosos constituyentes celulares. Su acción es rápida y reversible por completo con una acción farmacodinámica adaptada a las características farmacocinéticas de cada fármaco. Recientes estudios han evidenciado cambios en la expresión genética, síntesis de proteínas y función celular que permanecen más allá de la reversión de los efectos de la anestesia los cuales aportan una base molecular para entender la perpetuidad de la acción de los fármacos anestésicos y las consecuencias particulares que produce en periodos específicos de desarrollo y en determinados contextos fisiopatológicos. (Perouansky et al, 2009). La acción de los anestésicos intravenosos se reduce a unos cuantos lugares diana, sin embargo los anestésicos inhalatorios tienen una mayor distribución en cuanto a lugares de acción con efectos menos específicos y potentes. Ambos pueden solapar su acción a través de su interacción con los Rc GABA y NMDA. En el estado de anestesia parece que están implicadas las siguientes estructuras, que pueden ver alteradas sus conexiones funcionales y estructurales: Tronco encefálico, particularmente el tálamo, región cúnea –precúnea y córtex posterior cingulado y el córtex de asociación fronto-parietal (Figura 3).

**Figura 3. Mecanismos iónicos y dianas farmacológicas de los principales agentes anestésicos**



(Alkire MT, Hudetz HG, Tononi G. Consciousness and Anesthesia. *Science*. 2008; 322(5903): 876–880 )

Se pueden clasificar los anestésicos dependiendo del lugar diana desde el punto de vista bioquímico:

- Efecto inhibitorio de la neurotransmisión (receptor GABA<sub>A</sub> y su lugar de glicina y los canales de potasio): barbitúricos, propofol, etomidato benzodiacepinas, que inducen inconsciencia pro no una eficaz supresión de movimientos.

- Anestésicos volátiles como el sevoflurano, desflurano e isoflurano que son potentes hipnóticos, inmobilizadores y amnésicos y tienen diversos efectos moleculares como agonistas GABA<sub>A</sub> y receptores de glicina, canales de activación de K y antagonismo de los neurotransmisores excitatorios.
- Efecto excitatorio de la neurotransmisión (canales glutamérgicos, N-METHYL-D-aspartate, receptores nicotínicos de acetilcolina y receptores serotoninérgicos): ketamina, óxido nitroso y xenon. Estos compuestos tienen una gran potencia analgésica, pero son hipnóticos débiles e inmobilizadores.

La Ketamina no comparte las mismas características de neuroanatomía molecular o neurofisiológica del propofol y el sevoflurano. La ketamina actúa glutamato-N-metil-d-aspartato, Receptores o canales de HCN. La Ketamina no inhibe metabólicamente el tálamo. No activa el sueño asociado con el núcleo preóptico ventrolateral como los anestésicos del Grupo 1 y 2, pero activa numerosos centros excitatorios del tronco y del diencefalo. Estos mecanismos de excitación pueden contribuir al aumento de alta frecuencia y ondas de desincronización observadas en el EEG.

Por ello los efectos de la Ketamina y el óxido nitroso no están reflejados en los aparatos comercializados de monitorización cerebral, que se basan en bajas frecuencias EEG, por lo que no pueden ser monitorizados por la tecnología convencional.

Los diferentes anestésicos y su combinación afectan a las redes neuronales principales que constituyen la base de los procesos cognitivos (RND, RCE y RA) (Alkire et al, 2008).

### 3.3.1.1. Anestesia general y su repercusión en la pérdida de conciencia

Se han publicado numerosas teorías para dilucidar la sucesión de acontecimientos que se producen hasta la pérdida de la conciencia en la anestesia general, como la teoría de Flohr (Flohr, 1995) del procesamiento de la información, la teoría de Alkire (Alkire et al, 2000), basada en imágenes funcionales, la cual mostró que durante la inconsciencia inducida por los anestésicos se inhiben los núcleos del tálamo y de la formación reticular originando una disrupción tálamo-cortical, siendo el tálamo un posible interruptor de “conexión” o “desconexión” de la anestesia. La teoría de “la cascada anestésica”, que ratifica el paradigma de la conciencia escindida o “cognitive unbinding” de John y Prichep, postula una secuencia escalonada de eventos en las estructuras subcorticales hasta la supresión de la conciencia (John et al, 2005).

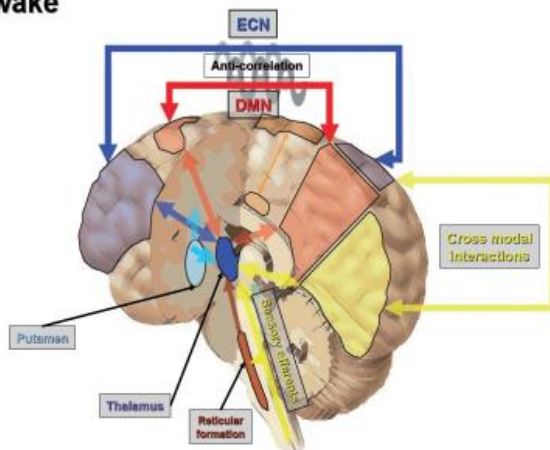
En un estudio posterior Alkire realiza una descripción de las acciones celulares de los anestésicos en los distintos receptores a través de canales iónicos en regiones claves del cerebro y la médula. Propone que la mayoría de los anestésicos producen la inconsciencia actuando en el complejo córtico talámico póstero-lateral, ya que éste es especialmente vulnerable debido a su organización de pequeño mundo o “small world” que presenta una alta conectividad. Estas regiones forman parte de las RND y RCE las cuales quedarían afectadas. Se produciría una desconexión funcional entre subregiones de este complejo. La supresión de la conciencia se originaría previniendo la integración de la información (bloqueando la interacción entre regiones cerebrales especializadas) o reduciéndola, desactivando algunas de las conexiones entre las redes neuronales, disminuyendo la conectividad funcional y la efectiva, afectando a la integración cortical, como también afirma Hudetz (Alkire et al, 2008; Hudetz, 2012). Algunas teorías parecen apoyar estas hipótesis, otras muestran resultados contradictorios, aunque no reemplazan a algunos mecanismos implicados en éstas (Hudetz, 2012; Mashour, 2014).

Boveroux, observa en imágenes de RMF la disminución de la conectividad funcional córtico cortical y tálamo-cortical inducida por el propofol con afectación de las conexiones de las regiones frontoparietal dorsolateral. Se altera la actividad de las RND y las RCE. En contraste, la conectividad en las cortezas sensoriales primarias auditiva y visual se muestra más protegida (Boveroux et al 2010). Los estudios del grupo de Bonhomme (Bonhomme et al, 2012; Bonhomme et al, 2011) ratifican estos hallazgos. Las redes neuronales “*de rango superior*”, RND y la RCE y las redes subcorticales, implicadas en la regulación de la actividad talámica, parecen afectarse en primer lugar por el incremento de la concentración de agentes hipnóticos. Las redes neuronales “*de rango inferior*” están preservadas incluyendo su conectividad tálamo cortical, incluso a concentraciones que suprimen las respuestas, aunque las interacciones sensoriales se modifican. El efecto de un agente hipnótico es dosis dependiente con la consiguiente repercusión en la conectividad funcional Boveroux (Jordan et al, 2013; Sleigh, 2013). Simultáneamente

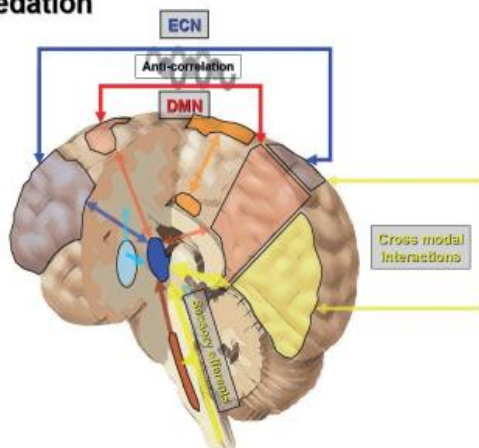
ambos métodos, RMF y EEG, se confirmó una disminución en el feedback de las redes neuronales fronto-parietales cuando el propofol induce la pérdida de conciencia (Bonhomme et al, 2011) (Figura 4).

**Fig.4 Representación esquemática de las modificaciones de la conectividad observadas durante los estudios de RNM funcional a diferentes niveles de sedación por los agentes hipnóticos que promueven la inhibición de la neurotransmisión.**

### Awake



### Light sedation



Estado de conciencia "awareness": se piensa que la conciencia se sustenta por la actividad sincronizada y antagónica entre la DMN (rojo) y la ECN (azul), así como por otras redes de alto rango no representadas. La actividad cortical es sostenida por la actividad de la formación reticular (marrón) y por las interacciones córticotálamicas entre esas redes. La información sensorial de la periferia es transferida a través del tálamo (amarillo) hacia las redes sensoriales de bajo rango donde se producen interacciones antes de ser transferidas a las redes de alto rango. La información transferida a través del tálamo es regulada por los sistemas subcorticales involucrando al putamen (azul claro).

Sedación ligera: disminuye la conectividad en las redes de alto rango (incluyendo memoria y emoción) Alkire M.T. Neuroimaging analysis of an anesthetic gas that blocks human emotional memory. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2008;105:1722-27 así como el antagonismo entre DMN y ECN (flechas más finas). La conectividad funcional también está reducida en el sistema subcortical, regulando la actividad talámica (putamen azul claro). La conectividad de las redes sensoriales de bajo rango, incluyendo la actividad tálamo cortical está preservada, mientras que la actividad en las redes sensoriomotoras está incrementada (naranja). La formación reticular se mantiene activa y el tálamo permanece activado ante los estímulos externos.

Sedación profunda: la conectividad entre DMN y ECN disminuye y el antagonismo entre ambas desaparece. Estas redes presentan una actividad antagónica con el tálamo. La conectividad sensorial en redes de bajo rango está preservada pero las interacciones están alteradas. No existen en la literatura estudios suficientes referentes a la conectividad entre las redes sensoriomotoras.

Para aquellos agentes que actúan primariamente en la actividad cortical la modificación de la actividad GABAérgica inhibitoria interneuronal, podría ser el enlace (Brown et al, 2010; Bonhomme et al, 2012).

La inhibición del flujo de información desde el área frontal a la parietal provocada por los diferentes fármacos anestésicos (propofol, ketamina y sevoflurano) parece tener unas características similares (Jordan et al, 2013; Lee et al, 2013). Mashour propone que la cadena de eventos que originan la inconsciencia sigue el modelo descendente o “top down”, que implicaría la disrupción de la conectividad desde los centros superiores en primer lugar, estando involucradas también sus relaciones córtico-talámicas. Los mecanismos ascendentes o “bottom up” (en los que la sucesión de desconexiones se produce en orden inverso) estarían más preservados, lo cual corrobora las hipótesis anteriormente descritas, avaladas por estudios de imagen y de actividad eléctrica cerebral. Los potenciales de latencia larga reflejo de la actividad cortical, son afectados precozmente, mientras que los de latencia temprana resultan más conservados. Según Mashour, “ambas perspectivas (“top down” y “bottom up”) no son excluyentes pues los núcleos talámicos que están íntimamente relacionados con las funciones corticales juegan un papel relevante en las mismas”(Mashour, 2014; Jordan et al, 2013).

Las redes neuronales cerebrales tienen la propiedad de “reconfiguración adaptativa” ante los cambios (vigilia, anestesia y recuperación), preservándose por una parte, un alto grado de organización global funcional, especialmente la que involucra a las redes libres de escala, “scale free” y por otra, promoviéndose la interrupción de las mismas generada por la anestesia (fundamentalmente en la banda  $\delta$ ), siendo las conexiones tálamo corticales y la córtico-corticales muy sensibles. Los anestésicos necesitan afectar sólo una pequeña parte de este entramado para inducir cambios. La anestesia general no parece mediar un fallo completo de las redes neuronales debido a la *organización dinámica de las redes neuronales tanto en el dominio espacial y temporal*, lo cual se ha podido evidenciar en estudios basados en la teoría de grafos (Lee et al, 2010). En un trabajo reciente de Lee y Mashour realizado en voluntarios sanos, con análisis de la teoría de grafos aplicada a datos EEG, se reafirma la reorganización de estas unidades funcionales en la pérdida de la conciencia inducida por el propofol, concluyendo que esta reconfiguración de las estructuras “hub” podría explicar la pérdida del “feed back” fronto parietal propio del estado conciente más que la afectación de la conectividad en sí (Lee et al, 2013).

La actividad oscilatoria neuronal posibilita la sincronización entre grupos neuronales de la misma área cortical o de regiones distantes, así como su acoplamiento funcional temporal. Se mantiene la correlación negativa entre las sincronías de las RND y las redes que realizan tareas específicas (Kirschner et al, 2012).

Varios estudios sugieren que el aumento en la sincronía neuronal se produce tanto en el estado de vigilia como en la inconsciencia pero con distintos patrones: “*Sincronía flexible y transitoria*” en la banda de frecuencia gamma seguidas de “*desincronización activa*” que produciría la conciencia, como hemos dicho antes, y “*Sincronía inflexible y persistente*” en la banda alfa que está asociado con la actuación de los fármacos anestésicos y la pérdida de conciencia (Ching et al 2010; Supp et al, 2011).

Durante la anestesia general hay un aumento de las sincronías locales que afecta a las oscilaciones de larga distancia, con una disminución de la sincronía global, originando la pérdida de integración de la información crítica para alcanzar la conciencia (Schröter et al, 2012). La conectividad funcional de los sistemas tálamo-corticales no específicos, parece ser la más afectada (Liu et al, 2013). La Sincronía de campo global (“Global field synchrony”, GFS), es una medida de la sincronización funcional generalizada, aportando además información espacial. Se ha utilizado para el estudio del deterioro cognitivo en el Alzheimer, en la epilepsia (Ma et al, 2014) y más recientemente, para analizar cómo se afectan los patrones de sincronía de fase durante la administración de la anestesia, especialmente afectados en la banda de frecuencia  $\gamma$ . Se precisan más estudios para el desarrollo de un índice del grado de hipnosis durante la cirugía basado en GFS (Nicoalau et al, 2014).

### 3.3.1.2. Anestesia, neuroplasticidad y daño cerebral

Existe un equilibrio entre la actividad inhibitoria y excitatoria para el mantenimiento de la homeostasis neuronal. La naturaleza de la cirugía o la farmacología inducen cambios que pueden interferir en el balance sináptico. El cerebro, por su complejidad, posee numerosos mecanismos de reparación y modificación que forman parte de la plasticidad cerebral, propiedad fundamental de los sistemas neuronales que se expresa en la formación de nuevos circuitos y reestructuración de otros, como resultado de las experiencias o como restauración del daño causado por lesiones (Crosby et al, 2011; Vutskits, 2012).

La anestesia general actuaría en la pérdida temporal de la conciencia y podría ser el inicio de una serie de variaciones en la estructura y función neuronal con la posibilidad de perpetuarse en el tiempo. No debería considerarse sólo por un efecto tóxico “per se”, sino como un modulador de la plasticidad neuronal en situaciones contexto-dependiente, incidiendo especialmente en periodos críticos del desarrollo. Se han visto implicados varios factores, como el factor neurotrófico cerebral, involucrado en el mecanismo molecular que subyace a la memoria y aprendizaje entre otras capacidades cognitivas. La aparición de ciertas patologías podría guardar relación con las modificaciones inducidas por la anestesia (Vutskits, 2012; Martínez-Levy et al, 2014).

La respuesta inmunoinflamatoria secundaria al pro ceso anestésico-quirúrgico repercute en la plasticidad neuronal afectando las funciones cognitivas, posibilitando la aparición de disfunción cognitiva postoperatoria (Vutskits, 2012). Se producirían modificaciones en la conectividad que desencadenan cambios a nivel celular y molecular en los nodos neuronales, a través de la activación de algunos receptores, como los receptores acoplados a proteínas G o “*G protein-coupled receptors*”, alterando moléculas de RNA, proteínas, genes y metabolitos. Los distintos tipos de redes neuronales sufren, de este modo, variaciones que comprometen la integridad de los sistemas. Como resultado de la interconectividad intercelular e intracelular, el impacto de un pequeño cambio proteico o genético puede ser transmitido a lo largo de las redes nodales dando lugar a diversas patologías o alteraciones de fenotipo. (Barabási et al, 2011; Sanders, 2013; Fuxe et al, 2012).

El papel de los anestésicos en la fisiopatogenia del DCPO ha sido ampliamente debatido y continúa siendo controvertido. En estudios previos se observó que en los pacientes sometidos a procedimientos de anestesia general vs anestesia regional no hubo diferencias estadísticamente significativas a los tres meses del postoperatorio (Evered et al, 2011).

Los dos extremos de la edad en el humano, son los más susceptibles para la acción de los anestésicos. Existen dos teorías acerca de la neurotoxicidad durante el periodo de desarrollo, existiendo evidencias de que los anestésicos pueden abolir la señal sináptica neurotrópica conduciendo a la apoptosis de la neurona postsináptica a través de la vía intrínseca (la cual conlleva activación citocromo C y del factor proapoptótico BAX), en la que parecen estar involucrados mecanismos moleculares GABA (propofol, midazolán, tiopental y anestésicos volátiles) y NMDA. La vía extrínseca de la apoptosis está inducida por un estímulo externo como la citoquina TNF, parece ser que anestésicos que actúan como antiinflamatorios en el adulto, son pro-inflamatorios en las etapas de desarrollo. También se altera la actividad del factor neurotrópico cerebral (BDNF). Por tanto, la neuro-génesis y sinapto-génesis estarían afectadas en el periodo crítico de desarrollo induciendo cambios en las funciones cognitivas, como el aprendizaje, comportamiento, etc. Existen dos estudios para niños, en desarrollo, el estudio PANDAS (clinicaltrials.gov/ct2/show/ NCT00754897) y el GAS (clinicaltrials.gov/ct2/ show/NCT00756600) (Stratmann et al, 2011; Sanders et al, 2013).

Con la edad, la tasa de neuro-génesis y sinapto-génesis decrece, así como el número total de neuronas y se produce un acúmulo potencial de productos tóxicos. Ello origina una pérdida gradual de la reserva cerebral, aumento de la vulnerabilidad a las injurias, como son la exposición a los eventos perioperatorios.

Existen múltiples teorías de cómo los anestésicos afectan al anciano contribuyendo al DCPO incluyendo un efecto tóxico directo, como la alteración en la homeostasis del calcio (Wei et al, 2009) efectos inflamatorios sistémicos secundarios al proceso quirúrgico, (Wan et al, 2007) supresión de la función de las células madre neuronales sensible a la edad (Stratmann et al, 2009) y aceleración de los procesos neurodegenerativos (Xie et al, 2008).

Por lo tanto, no existen argumentos en el modelo humano que ratifiquen la teoría del efecto deletéreo potencial que confieren los anestésicos a largo plazo sobre la función cognitiva. Hasta el momento, la teoría sobre la toxicidad en las células cerebrales inducida por los anestésicos inhalados (Kadoi et al 2007) sólo se sustenta de manera experimental por diferentes modelos animales e *in vitro*, los cuales no son extrapolables en la medicina traslacional como mecanismos implicados en la DCPO en seres humanos (Avidan et al, 2011; Perouansky et al, 2009; Hudson et al, 2011).

Muchos de los resultados dispares se deben a la utilización de medidas variables para la valoración de la existencia de DCPO, especialmente en los periodos de desarrollo (Ing et al, 2014).

Evidencias recientes aunque no concluyentes sugieren que los anestésicos intravenosos podrían

desempeñar un papel neurotóxico y neuroprotector durante el periodo perioperatorio (Bilotta et al, 2014).

### 3.3.2. Relación con la cascada inflamatoria e inmunomoduladora que desencadena el proceso quirúrgico

La cascada inflamatoria e inmunomoduladora desencadenada por el proceso quirúrgico, parece servir de tróquel para poner en marcha los mecanismos que conducen a la disfunción cognitiva.

Ningún procedimiento quirúrgico/anestésico está exento de desencadenar una respuesta inflamatoria sistémica con la consecuente liberación de hormonas de estrés como el cortisol y las catecolaminas, las cuales interaccionarían de manera negativa sobre estructuras del sistema nervioso central, impactando así en la función cognitiva.

Las citocinas (CK) tienen un papel muy importante en esta respuesta. Son proteínas que regulan la función de las células que las producen u otros tipos celulares. Son los agentes responsables de la comunicación intercelular, inducen la activación de receptores específicos de membrana, funciones de proliferación y diferenciación celular, quimiotaxis, crecimiento y modulación de la secreción de inmunoglobulinas. Son producidas fundamentalmente por los linfocitos y los macrófagos activados, aunque también pueden ser producidas por leucocitos polimorfonucleares (PMN), células endoteliales, epiteliales, adipocitos y del tejido conjuntivo. Según la célula que las produzca se denominan linfocinas (linfocito), monocinas (monocitos, precursores de los macrófagos), adipocinas (células adiposas o adipocitos) o interleucinas (células hematopoyéticas). Su acción fundamental es la regulación del mecanismo de la inflamación. Hay CK pro-inflamatorias y otras anti-inflamatorias.

Los hallazgos en estudios animales sugieren este papel tan importante de la respuesta inmune tras la cirugía. Cibelli observó que existía un aumento de citocinas proinflamatorias, interleukinas (IL)-1 $\beta$  e IL-6 después de la cirugía, con un pico a las 6 h y permanecían elevadas 24 h después, y que la minociclina, un antibiótico con propiedades antiinflamatorias, reduce los niveles de IL (Cibelli et al, 2010). Eckenhoff propone que la anestesia y la cirugía ejercen un efecto en el SNC a través de los mediadores inflamatorios (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6) viajando la señal a través de aferencias vagales y cruzando la barrera hematoencefálica (BHE). Ello produce una exagerada respuesta neuroinflamatoria que podría dañar las sinapsis y neuronas, conduciendo al DCPO (Eckenhoff et al, 2012). Terrando et al confirman este mecanismo de neuroinflamación demostrando que la cirugía disrumpe la BHE liberando TNF- $\alpha$ , lo cual facilita la migración de macrófagos al hipocampo (Terrando et al, 2011) y el inicio de una cascada de liberación de CK que conducen al DCPO. La profilaxis con Ac anti TNF atenúa esta respuesta (Terrando et al, 2010). Estos estudios animales son soporte para admitir la teoría de la microglía ("priming"), la cual mantiene que ésta presenta en la enfermedad y en el anciano, una degeneración subclínica, alterando su fenotipo para producir moléculas neurotóxicas en respuesta a las señales sistémicas inflamatorias (Cunningham et al, 2005). (Perry et al 2007). Estas evidencias apoyan los estudios de Eckenhoff (Eckenhoff et al, 2012), concluyendo que la respuesta inflamatoria aguda actúa como trigger en enfermedades graves, infecciones y anestesia-cirugía.

El endotelio, una monocapa de células que recubre la pared luminal de los vasos sanguíneos, regula la interacción de las células y las proteínas circulantes con las células residentes en la pared vascular, ejerciendo un papel central como sensor y transmisor de señales. Protege la pared arterial frente al desarrollo de lesiones y contribuye a la homeostasis vascular a través de ese control continuo de los estímulos que recibe y la adaptación de su estado funcional. Las células endoteliales (CE), mediante un programa de expresión génica y la síntesis y procesamiento de proteínas altamente regulable, son capaces de detectar los cambios tanto físicos (estrés mecánico hemodinámico) como químicos (liberación de moléculas en su entorno) y transformarlos en respuestas funcionales adaptativas. Esta capacidad de adaptación le confiere un papel clave, siendo el mayor determinante en la regulación de la homeostasis vascular.

La disfunción endotelial puede definirse como un desequilibrio en la biodisponibilidad de sustancias activas de origen endotelial que predispone a la inflamación, la vasoconstricción y el incremento de la permeabilidad vascular, y que puede facilitar el desarrollo de arteriosclerosis, agregación plaquetaria y trombosis (Badimon et al, 2006). El endotelio es fácilmente dañado por factores extrínsecos e intrínsecos, y dado su bajo potencial para regenerarse, depende, en última instancia, de las células endoteliales progenitoras circulantes de la médula ósea para su proliferación y reparación (Riedel et al, 2013).

Las células endoteliales son sensibles a estímulos nocivos, mucho de los cuales son comunes en el periodo perioperatorio, como son la hipoxia (isquemia-reperfusión), exposición a endotoxinas, CK inflamatorias, micropartículas o daños derivados de la manipulación quirúrgica y stress hemodinámico (Bhagat et al, 1996). Estos estímulos alteran el fenotipo endotelial y como la reserva endotelial es limitada, si la injuria persiste, se produce disrupción de su función barrera, incluyendo la BHE, con aumento de la permeabilidad microvascular, con pérdida de la homeostasis circulatoria, reduciéndose el aporte de oxígeno tisular, migración de los macrófagos al SNC a través de la BHE dañada produciendo deterioro de la memoria (Terrando et al, 2011). Finalmente todo ello conduce a disfunción de órganos y aumento del riesgo de DCPO.

En un estudio prospectivo, llevado a cabo en 140 pacientes críticos, Hughes et al demostraron una asociación negativa entre la función sistémica endotelial y delirio. Aquellos con peor función endotelial sistémica (medido por tonometría arterial periférica), presentaban un aumento de la disfunción cerebral aguda. Podría ser debido como resultado directo de la alteración de la función microvascular vasomotora reduciendo el flujo sanguíneo, con alteración de la permeabilidad de la BHE que aumenta la inflamación neuronal y el daño tisular, modulando la síntesis de neurotransmisores y alterando la expresión de Rc. Se demuestra así la relación entre inflamación, daño endotelial y DCPO. La enfermedad endotelial previa puede predisponer a una más fácil sucesión de los hechos y estimulación de la cascada inflamatoria (Hughes et al, 2013). Extrapolando estos datos de pacientes críticos al insulto inflamatorio perioperatorio podremos obtener indirectamente, a través de la medida de la función endotelial, la afectación de la BHE y la magnitud del proceso inflamatorio.

La función cognitiva permanece indemne si este mecanismo inflamatorio es bloqueado por la activación de la vía colinérgica antiinflamatoria que previene la secreción de Ck proinflamatorias (Vacas S et al, 2013). Las drogas utilizadas perioperatoriamente, incluyendo los anestésicos, ejercen una actividad anticolinérgica que puede traducirse en una no resolución de la inflamación conduciendo a DCPO y delirio (Plaschke et al, 2007).

La edad avanzada está asociada con un declive de la función colinérgica, lo cual puede ser relevante para explicar la alta prevalencia de DCPO en el paciente anciano. Existe un desequilibrio en la síntesis, liberación e inactivación de neurotransmisores (dopamina, GABA y la acetilcolina) que modulan el control de la función cognitiva y comportamiento. La dopamina incrementa la actividad de las neuronas, el GABA y la acetilcolina disminuyen la excitabilidad neuronal. Este desequilibrio resulta en una inestabilidad neuronal y de neurotransmisión. Por lo tanto, el exceso de dopamina y la depleción de acetilcolina intervienen en la fisiopatogenia de la DCPO. La serotonina, las endorfinas y el incremento de la actividad neuroadrenérgica central son otros mediadores involucrados. El factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) y la somatostatina son importantes reguladores de la función cognitiva. La infusión de somatostatina mejora la memoria en pacientes con enfermedad de Alzheimer y la administración de IGF-1 atenúa el déficit cognitivo en un modelo de lesión cerebral en ratas; por lo tanto, su incremento es un mecanismo protector en el modelo de delirium inducido por lesión cerebral (Gunther et al, 2008; Craft et al, 1999).

Estudios recientes mostraron que en la fisiopatogenia de la DCPO participan mecanismos de neurodegeneración mediados por el estrés oxidativo generados por la isquemia intraoperatoria. Mecanismos implicados en la fisiopatogenia de la demencia de tipo Alzheimer a través de la hiperfosforilación de las proteínas Tau, además de depósitos extracelulares de placas de péptido amiloide- $\beta$ . También contribuye la inflamación sistémica con el inicio de la apoptosis cerebral por vía de las caspasas, así como la vía activada tras la exposición principalmente a los anestésicos inhalados como el halotano e isoflorano; sin embargo, estos mecanismos han sido documentados sólo en modelos animales e in vitro (Silverstein et al, 2007; Eckel et al, 2010).

La disfunción del lóbulo frontal en el postoperatorio precipita el desarrollo de alteraciones cognitivas, lo que es debido a: 1) Alteración de neurotransmisores involucrados en el mantenimiento de la conciencia y la atención a diferentes niveles (prefrontal, cíngulo y corteza parietal, actividad del sistema reticular, y tálamo), 2) pérdida de la función y actividad eléctrica y 3) incremento de la presión intracraneal. Las lesiones del hemisferio derecho son más proclives a asociarse a delirium, debido a que en el hemisferio dominante se encuentra el proceso de atención (Rudolph et al, 2008).

### 3.4. Factores de riesgo

#### 3.4.1 Factores de riesgo relacionados con el paciente

##### 3.4.1.1. Generalidades

Se han barajado algunos indicadores de riesgo como la edad avanzada, el sexo, el nivel educativo, la reserva cognitiva, la historia familiar de demencia, las quejas subjetivas de memoria, diversos problemas médicos (hipertensión, dislipidemia, diabetes, etc), sin embargo se precisan más estudios para definirlos. La tabla 2 resume los principales factores de riesgo destacados hasta la fecha que posteriormente son descritos en detalle

**Tabla 2. Factores de riesgo del DCPO**

	FACTORES DE RIESGO DCPO	REFERENCIA
PACIENTE	Edad avanzada Enfermedad cardiaca, vascular o cerebral preexistente Síndrome metabólico Deterioro cognitivo preoperatorio (MCI) Reserva cognitiva y nivel educación Factores genéticos APOE4 Historia de abuso de alcohol Alteraciones del sueño	ISPOCD, Stockon,Ancelin,Monk Monk Hudetz Johnson ISPOCD, Monk Heyer,Telis,Leung,Tardiff Hudetz Vacas
CIRUGÍA	Tipo de cirugía Complicaciones intra-postoperatorias Reintervención	ISPOCD ISPOCD ISPOCD
ANESTESIA	Anestésicos de larga duración Tipo de anestesia Alteración importante de la homeostasis Calentamiento perioperatorio Isquemia de órganos debido a hipoxia e hipoperfusión Hiperglucemia Dolor Hipertensión	Controvertido Evered Salazar Heringlake Zhang Zywiel Yocum

##### 3.4.1.2. Edad avanzada

Corroborada por los estudios ISPOCD (Abildstrom et al, 2000; Moller et al, 1998; Monk et al, 2008). Las causas por las cuales se produce el DCPO continúan sin aclararse y sólo la edad aparece como un factor de riesgo cuando el DCPO persiste 3 meses después de la cirugía. Parece ser que está relacionada con la susceptibilidad subsidiaria a los cambios existente en el anciano (Canet et al, 2003; Roach et al, 1996). Las dificultades sensorio-motoras, la actividad metabólica reducida en ciertas áreas cerebrales, la disminución del volumen hipocampal (Chen et al, 2013), el rendimiento disminuido en la memoria asociativa y en denominación, la baja plasticidad cognitiva o el potencial de aprendizaje serían otras variable a tener en cuenta en la predicción del deterioro cognitivo entre los mayores. El potencial de aprendizaje hace referencia al nivel de ejecución cognitiva o intelectual que pueden mostrar los mayores en condiciones óptimas, fundamentalmente tras un periodo de entrenamiento de la habilidad cognitiva en cuestión (Calero-García et al, 2007). Otros factores son la depresión, la escasa habilidad de lecto-escritura, el estado cognitivo general, la escasa participación en actividades sociales, el ejercicio físico disminuido, la falta de apoyo social, el uso de medicación y los problemas relacionados con el sueño (Bidzan et al, 2007). Todo ello podría contribuir de alguna manera a la predicción del deterioro cognitivo especialmente en la senectud.



Con el paso del tiempo se gestan algunos cambios que van mermando la memoria, aprendizaje, función motora y capacidad ejecutiva. Incluso puede aparecer DCL (DSM-IV) (Petersen et al, 2001). Finalmente se instaura un declive en las funciones cognitivas en ausencia de enfermedad, con cambios estructurales y funcionales de las redes neuronales (Andrews-Hanna et al, 2007), cambios en la sustancia blanca (Pantoni et al, 1987; Jimenez et al, 2008) y de la plasticidad neuronal (Monique et al, 2013).

Usando un diseño longitudinal durante 6 años se han analizado, según la teoría de grafos, los cambios normales relacionados con la edad en la organización topológica de las redes neuronales cerebrales. Mediante técnicas funcionales de imagen se detectan anomalías globales y regionales en las redes estructurales (Taki et al, 2012). Estas redes se desarrollan y distribuyen rápidamente hasta los 50 años aproximadamente. Posteriormente se originan alteraciones, sobre todo en las áreas de las redes por defecto, atención y sistemas de memoria.

Hachinski et al en 1987 utilizan por primera vez el término leucoaraiosis o rarefacción de la sustancia blanca, existiendo una asociación con el deterioro cognitivo (Pantoni et al, 1987; Jimenez et al, 2008). El volumen de lesión de la sustancia blanca y la localización es fundamental para la presencia de alteración cognitiva en personas con leucoaraiosis (De Groot et al, 2000). Ésta se incrementa con la edad, es mayor en la región frontal y se precisa que sea lo suficientemente grande para evidenciar declive cognitivo, aunque se debate si son anomalías relacionadas con la edad o se deben al deterioro cognitivo (Nilsson et al, 2014). En pacientes con DCL, la sustancia blanca se altera en todos los lóbulos cerebrales, zonas temporales mediales, sobre todo posteriores. La alteración de la memoria tiene concordancia significativa con la alteración de la sustancia blanca. La memoria verbal se ve afectada cuando se produce interrupción de las fibras tálamo-córticofrontales y repercute en la memoria de trabajo. La sustancia blanca parietal y temporal, se relacionan con la memoria visual y el aprendizaje. La sustancia blanca frontal y parietal están implicadas en la memoria de trabajo (Voineskos et al, 2012). Por tanto, las principales funciones afectadas son: capacidad ejecutiva, destreza visomotora, rapidez motora, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento (Charlton RA et al, 2006).

La plasticidad permite la adaptación a los cambios para mejorar y está especialmente relacionada con la memoria de trabajo y velocidad de procesamiento, estando presente en la edad adulta, aunque su capacidad está mermada. Una elevada reserva cognitiva, sería un factor protector. La elevación de los niveles de ACh objetivadas en el hipocampo cuando se realiza una acción, podría repercutir en la realización de tareas importantes (Monique et al, 2013). Las alteraciones en la plasticidad de la memoria reflejan una disminución del procesamiento frontal. La afectación del lóbulo parietal repercute en realizar acciones concretas (Jones et al, 2006).

Todos estos cambios determinan que a partir de los 45-50 años de edad se inicia un descenso progresivo de los volúmenes de sustancia blanca y gris que afectan el peso del cerebro (Hedman et al, 2012). El descenso en la masa total del cerebro es máximo a los 85 años y puede ser debido también a las enfermedades asociadas como la diabetes e hipertensión que afectan negativamente a la sustancia blanca (Aine et al, 2011). Además, se produce un descenso de la neurogénesis que limita la habilidad de aprender y contribuye al deterioro cognitivo (Kempermann et al, 2002). A lo anterior se asocia un incremento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE) (Farral et al, 2009) y una alteración del feedback antiinflamatorio en el cerebro anciano (Corona et al, 2012). La suma de estos elementos contribuye a la pérdida de adquisición de conocimientos y al deterioro de la memoria (más evidente a partir de los 60 años (Salthouse et al, 2011; Small et al, 2001).

Múltiples factores contribuyen a este hecho. El incremento de la inflamación cerebral con la edad y las enfermedades sistémicas asociadas como el síndrome metabólico está asociadas con cambios cognitivos (Ownby et al, 2010). Factores de riesgo, incluyendo HTA, DM y elevación plasmática de homocisteína, determinados fenotipos (presencia de APO E4), están asociados con la aparición de arterioesclerosis relacionada con la edad y enfermedad cerebrovascular por alteración de la vasculatura, desencadenando infartos y hemorragias (Grindberg et al, 2010). La polifarmacia posiblemente también contribuya en alguna medida (White, 2010).

### 3.4.1.3. Los trastornos cognitivos en el período preoperatorio

La valoración del estado de la función cognitiva preoperatoria, es un importante factor determinante de la DCPO (Hogue et al, 2006; Silbert et al, 2007; Crosby et al, 2011)

### 3.4.1.3.1. Reserva cognitiva (RC)

En 1993 Satz elucidó la teoría de la capacidad de reserva cerebral para explicar el umbral a partir del cual ocurren manifestaciones de un daño cerebral, pues éstos pueden ocurrir antes de que los síntomas clínicos aparezcan (Satz et al, 1993; Stern, 2007). La RC ha sido definida como la adaptación del cerebro a una situación de lesión utilizando recursos cognitivos preexistentes de procesamiento, o bien recursos de compensación mediante la activación de nuevas redes neuronales. Esto permitiría tolerar mejor los efectos de la patología asociada a la demencia, soportando mayor cantidad de neuropatología antes de llegar a la manifestación de la enfermedad. Viene dada por el conjunto de actividades intelectuales y físicas realizadas por el individuo a lo largo de su vida (Xiangfei et al, 2012; Steffener et al, 2012).

Se ha clasificado como Reserva pasiva o Reserva cerebral y Reserva activa o Reserva cognitiva propiamente dicha. La *reserva cerebral* es un concepto ligado a la reserva cognitiva, desde un enfoque pasivo, la reserva está relacionada con aspectos neurobiológicos y deriva del tamaño o número de neuronas. Podría ser definida como la cantidad de cerebro que se mantiene intacta cuando existe un daño antes de llegar a un umbral en el que la persona manifiesta síntomas clínicos. Son diferencias individuales en el propio cerebro que permiten a algunos individuos a compensar la patología. Es de carácter cuantitativo, (Stern et al, 2009). La *reserva cognitiva* por otro lado se refiere a una mejora funcional en lugar de simplemente estructural (Tucker et al, 2011) y se ha asociado con una amplia variedad de factores intelectuales, sociales y físicos que se presentan en la vida diaria de un individuo a lo largo de su ciclo vital. Este concepto se relaciona con la forma en que los individuos manejan las informaciones de su medio y las procesan para la realización de una tarea. Las investigaciones apuntan a que factores como el nivel de educación, (Meng et al, 2012) la realización de ciertas actividades recreativas estimulantes, el bilingüismo, (Schweizer et al, 2012) están fuertemente ligados a la reserva cognitiva.

La educación es la variable más estudiada asociada a la RC y, aunque la mayoría de los estudios apoyan que el nivel educativo alto retrasa la aparición de demencia, se encuentran divergencias en cuanto a la evolución de los síntomas una vez que manifiestan la enfermedad. Existe una amplia evidencia de que las personas con mayor nivel educativo, una vez presentados los síntomas, mostrarían un declive más rápido (Andel et al, 2006 ;Stern et al, 1999; Stern, 2002; Wilson et al, 2004; Carnero et al, 2007). Este declive no se debe asociar de forma directa con una mortalidad más elevada, puesto que la muerte en las personas con Enfermedad de Alzheimer (EA) tiene un origen multifactorial, incluyendo no solo la manifestación de la neuropatología sino también la salud física general y mecanismos compensatorios entre los que sí se incluiría la educación (Paradise et al, 2009). En la literatura reciente adquieren importancia las relaciones entre las variables relacionadas con la experiencia de la vida y la reserva cognitiva, mientras otras variables como el volumen cerebral pierden peso. Un medio ambiente enriquecido con actividades de estimulación cognitiva y física, pueden tener efectos a nivel molecular, celular y comportamental, convirtiéndose en mecanismos facilitadores de una mayor reserva cerebral y cognitiva (Nithiananthaiah et al, 2011). En esta línea, algunos autores utilizan el NART, que es un test de medida de la inteligencia cristalizada, refleja el enriquecimiento medioambiental conseguido a través de la influencia de variables como el nivel educativo y la complejidad laboral (Vemuri et al, 2011).

La hipótesis de la RC ha sido muy estudiada en su relación con el retraso de la manifestación de los síntomas de la EA u otras demencias, explicaría las observaciones realizadas sobre su papel protector en la población afectada de Alzheimer y en el DCPO. La educación parece modular la conectividad funcional en el córtex posterior cingulado, cuya desconexión con los lóbulos temporales parece ser umbral en el paso de MCI a EA (Bozzali et al, 2014). La evidencia epidemiológica sugiere que la reserva cognitiva determina la cognición del paciente, más que su patología asociada (Stern et al, 2009). Sin embargo, cambios bioquímicos y anatómicos han sido descritos en el cerebro anciano, el mecanismo exacto por lo que esto causa alteraciones de la reserva cognitiva es desconocido. La disminución en la RC funcional se manifiestan en un descenso de las actividades de la vida diaria., incrementando la sensibilidad a los agentes anestésicos e incrementando el riesgo de Delirio postoperatorio y DCPO (Strøm et al, 2014).

### 3.4.1.3.2. El deterioro cognitivo leve (DCL)

Es un síndrome definido por un declive cognitivo mayor que el esperado para un individuo con una edad y un nivel educacional determinado pero que no interfiere notablemente con las actividades de la vida diaria. El DCL es una frontera entre el envejecimiento normal y la demencia, agrupa a pacientes con un

menoscabo cognitivo cuya cuantía sobrepasa el envejecimiento normal, aunque no es suficientemente severo para diagnosticar una demencia. Según el DSM-5 se clasifica como un trastorno neurocognitivo leve y lo define como: Evidencias de un declive cognitivo moderado comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad perceptual motora o cognición social) basada en:

1. Preocupación en el propio individuo, en un informante que le conoce o en el clínico, porque ha habido un declive significativo en una función cognitiva y
2. Un deterioro modesto del rendimiento cognitivo, preferentemente documentado por un test neuropsicológico estandarizado o, en su defecto, por otra evaluación clínica cuantitativa.
3. Los déficits cognitivos no interfieren en la capacidad de independencia en las actividades cotidianas (conserva las actividades instrumentales complejas de la vida diaria, pero necesita hacer un mayor esfuerzo, o recurrir a estrategias de compensación o de adaptación).
4. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un síndrome confusional.
5. Los déficits cognitivos no se explican mejor por otro trastorno mental (p. ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia) (DSM-5, 2013). La prevalencia en la población basada en los estudios epidemiológicos oscila entre el 14 a 77% en adultos de más de 65 años por 1000 pacientes y año (Tschanz et al, 2006). Pero ésta varía enormemente, debido en gran parte a la dificultad de su identificación, ya que se han utilizado diferentes criterios diagnósticos, instrumentos de medida, definiciones y poblaciones de estudio. Algunos pueden permanecer estables, pero más de la mitad progresan hacia la demencia dentro de un periodo de cinco años. Su identificación podría conducir a una prevención secundaria controlando los factores predisponentes (Gauthier et al, 2006).

Evered et al mostraron que el deterioro cognitivo leve es una afección común en los pacientes ancianos con cirugía mayor ortopédica, incluso cuando son capaces de realizar actividades de la vida normal, y su trabajo es una de las mejores documentaciones sobre este tipo de pacientes y el DCL en este tipo de cirugía no cardíaca (Evered et al 2011).

Se puede dividir en amnésico y no amnésico y pueden ser multidominio o no dentro de cada uno. Los criterios que han causado mayor impacto y han tenido mayor seguimiento han sido los de Petersen (Petersen et al, 2009) que son admitidos por la mayoría de los expertos:

- Presencia de quejas de memoria preferiblemente corroboradas por un informador.
- Deterioro objetivo de memoria medido por test: 1,5 desviación típica por debajo de la media de la edad.
- Función cognitiva general normal.
- Actividades de la vida diaria sencillas intactas, aunque pueda tener ligeras alteraciones en las complejas.
- Ausencia de demencia.

Dado que ese concepto de DCL se centraba en la memoria y su modelo era la Enfermedad de Alzheimer (EA), el mismo grupo de autores (Petersen et al, 2001, 2004) diferenció en esta entidad 3 subtipos o formas de presentación con diferente evolución:

1. DCL amnésico de dominio único, DCL amnésico con afectación en múltiples áreas, DCL no amnésico de dominio único y DCL no amnésico con afectación en múltiples áreas (también llamado de dominio múltiple). Un paciente cuya única queja cognitiva se relacione con un déficit en las funciones mnésicas, se etiquetaría como 'DCL de tipo amnésico con dominio único'. Si evoluciona a demencia lo más probable es que lo haga hacia EA.
2. Un paciente con déficit de memoria y quejas en otras áreas, como resolución de problemas o denominación de palabras, quedaría categorizado como 'DCL de tipo amnésico con afectación múltiple'.
3. Si el sujeto no refiere quejas de memoria, pero sí las manifiesta en otras áreas, al paciente le sería diagnosticado 'DCL no amnésico', que podría ser de dominio único o dominios múltiples.

Según diversos estudios alrededor del 15% de los sujetos con DCL evolucionan cada año a demencia (Petersen et al, 2009). Actualmente, dado este alto porcentaje anual de evolución a demencia y, sobre

todo a EA, numerosos estudios se focalizan en el DCL como un estadio previo a esta enfermedad. Según diversos autores, los cambios que suceden en la EA comienzan a aparecer muchos años antes (Sperling et al, 2011). Ellos distinguen los siguientes estadios:

1. Un *estadio preclínico* en el que no hay ningún dato de alteración cognitiva pero ya se dan varios procesos patofisiológicos: un aumento del depósito de B-amiloide que origina disfunción sináptica; posteriormente se suceden cambios de neurodegeneración que llevan a alteraciones estructurales de algunas regiones del cerebro.
2. Un estadio de *DCL o fase prodrómica* en el que ya se observan alteraciones en la cognición, primero generalmente en la memoria, luego en lenguaje o funciones ejecutivas y en el resto de áreas cognitivas. Las alteraciones funcionales son mínimas.
3. Un *estadio clínico* o de *demencia* en el que se presentan las alteraciones anteriores y las funcionales.

En un estudio realizado en pacientes con DCL, el DCPO se observó en todos los tests, aunque con una mayor repercusión en la atención y en la velocidad de procesamiento (Jeffrey et al, 2007). Los pacientes con DCL y afectación de la memoria de trabajo, sometidos a cirugía cardíaca, tienen mayor riesgo de sufrir deterioro funcional de la conducta a los tres meses de la cirugía. La evaluación cognitiva preoperatoria sería pues esencial para identificar los pacientes con mayor predisposición a esta discapacidad tras cirugía cardíaca ((Messerotti Benvenuti, 2014).

La edad, el género y los niveles de educación han sido asociados de forma inconsistente al DCL (Kryscio et al, 2006). En cambio, la HTA, (Reitz et al, 2007), la diabetes mellitus, incluso en ausencia de síntomas de enfermedad cerebro-vascular (Luchsinger et al 2007; Roberts et al 2010), la obesidad, (Ganguli et al, 2013), los ACV, (Kryscio et al, 2006) las enfermedades cardíacas (Roberts et al, 2013) y la presencia del genotipo E épsilon 4 (Boyle et al, 2010) se han asociado con un incremento del riesgo de DCL y más frecuentemente del tipo no-amnésico (Roberts et al, 2013).

### 3.4.1.3.3. Demencia

El DCPO difiere de la demencia en que ésta describe un deterioro crónico, a menudo insidioso, de la función cognitiva. Según la DSM-5, 2013 (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (5ª edición), se reemplaza el término demencia por trastorno neurocognoscitivo mayor. Este cambio ha resultado controvertido pero se ajusta más al listado de enfermedades que engloba y permite establecer el diagnóstico de trastorno neurocognoscitivo en fases muy iniciales. Se sospecha la existencia de un trastorno neurocognoscitivo mayor leve cuando la persona exprese dificultad para realizar las tareas, bien porque las percibe como más difíciles, o le requieren más tiempo o esfuerzo, o bien porque para realizarlas precise efectuar estrategias compensatorias. Puede ocurrir en algunos casos que estos síntomas pasen desapercibidos por el propio paciente o por la familia al ser atribuidos a la edad, de ahí que se resalte la importancia de realizar una buena historia clínica (Ganguli et al, 2011). La Clasificación Diagnóstica de Enfermedades tipo demencia (ICD) es: Alzheimer, demencia vascular, demencia frontotemporal y demencia sin especificar. La edad es un importante factor de riesgo para el desarrollo de la demencia y del DCPO, que se ven aumentados por el envejecimiento de la población (Funder et al, 2009). La demencia o trastorno neurocognoscitivo mayor es diagnosticada (Criterios del National Institute on Aging y la Alzheimer's Association) cuando se dan síntomas cognitivos o conductuales que:

1. Interfieren con la capacidad funcional en el trabajo o en las actividades usuales.
2. Representan un declive con respecto a los niveles previos de funcionalidad y rendimiento.
3. No se explican por la presencia de un delirio ni de un trastorno psiquiátrico mayor. El deterioro cognitivo es detectado y diagnosticado a través de la combinación de la realización de una historia clínica con datos del paciente y de un informador reconocido, y una evaluación cognitiva objetiva. Debería llevarse a cabo un estudio neuropsicológico cuando la historia clínica rutinaria y el examen de cabecera del estado mental no puedan aportar un diagnóstico fiable.
4. El deterioro cognitivo o conductual incluye un mínimo de dos de los siguientes dominios:
  - 4.1. Deterioro de la capacidad para adquirir y recordar información nueva; los síntomas incluyen: preguntas o conversaciones repetitivas, colocación errónea de pertenencias personales, olvido de sucesos o citas, perderse en una ruta familiar.
  - 4.2. Deterioro del razonamiento y del manejo de tareas complejas, juicio empobrecido; los síntomas incluyen: mal entendimiento de riesgos de seguridad, incapacidad para el manejo de finanzas,

capacidad empobrecida para la toma de decisiones, incapacidad para planear actividades complejas o secuenciales.

- 4.3. Deterioro de las capacidades visuoespaciales; los síntomas incluyen: incapacidad para reconocer rostros u objetos comunes, o para encontrar objetos que están a la vista pese a una buena agudeza visual, incapacidad para operar con herramientas simples, o para orientar la ropa al cuerpo.
- 4.4. Deterioro de las funciones del lenguaje (hablar, leer, escribir); los síntomas incluyen: dificultad para encontrar las palabras adecuadas mientras se habla, vacilaciones; errores en el habla, en el deletreado y en la escritura.
- 4.5. Cambios en la personalidad, la conducta o el comportamiento; los síntomas incluyen: fluctuaciones insólitas del humor tales como agitación, deterioro de la motivación e iniciativa, apatía, pérdida de la iniciativa, retraimiento social, interés reducido en actividades anteriores, pérdida de empatía, conductas compulsivas u obsesivas, comportamientos socialmente inaceptables.

La diferenciación entre la demencia y el DCL descansa en la determinación de si hay o no una interferencia significativa en la capacidad funcional en el trabajo o en las actividades cotidianas usuales (Roselli et al, 2012).

Se ha propuesto que existe una asociación entre el DCPO y el desarrollo de demencia tipo Alzheimer debido a un mecanismo patológico común a través de los efectos que producen los agentes anestésicos en la oligomerización y depósito del péptido amiloide  $\beta$  ( $A\beta$ ) (Fodale et al, 2010) esta evidencia es corroborada en modelos animales con la exposición a anestésicos inhalatorios (Xie et al, 2008). Éstos interfieren con la fosforilación, agregación y función de los microtúbulos asociados a la proteína Tau (Whittington et al, 2012). Así mismo la hipotermia inducida por la anestesia aumenta la tau hiperfosforilación por incremento de la actividad fosfatasa 2<sup>a</sup>, también puede ser incrementada por los anestésicos (Planel et al, 2008; Bretteville et al 2012). El propofol y el Tiopental podrían ser un efecto protector al disminuir la producción de  $A\beta$  (Yamamoto et al, 2013 ; Avidan et al, 2009). El desflurano parece disminuir el  $A\beta$  en el líquido céfallo-raquídeo (LCR) (Zhang et al 2013). En un reciente estudio del grupo ISPOCD en 686 pacientes de la población danesa, con una edad media de 67 años, se demostró que en un periodo de 11 años aproximadamente, el DCPO no estaba significativamente asociado con la aparición de demencia ni con depresión (Steinmetz et al, 2013). Sin embargo estos resultados son controvertidos. En los últimos años no se ha encontrado una relación clara entre anestesia, cirugía y EA (Avidan et al, 2011; Seitz et al, 2011; Seitz et al, 2013). La enfermedad de Alzheimer es la causa más frecuente de demencia. La existencia de Alzheimer postoperatorio está relacionada con la presencia del alelo E4 de la APOE4 (Jacqueline et al, 2007). La neurodegeneración tipo Alzheimer está acelerada por la neuroinflamación (Agostinho et al, 2010). aumentando la posibilidad de que el fallo en resolver la neuroinflamación pueda provocar cambios degenerativos que den lugar a un declive cognitivo persistente. El dolor postoperatorio no controlado también puede ser causa de delirio y DCPO (Bruce et al, 2007; Nie et al, 2012). Las enfermedades neurológicas sintomáticas preoperatorias, incluyendo la demencia y otras enfermedades del sistema nervioso, son a menudo consideradas criterios de exclusión de los estudios de DCPO (Monk et al, 2008), por lo que esta población estaría infravalorada en los estudios.

#### 3.4.1.3.4. Síndrome metabólico

El síndrome metabólico (SM) es cada vez más frecuente en la población y tanto su definición como los criterios diagnósticos continúan en desarrollo (Eckel et al, 2010). Se denomina síndrome metabólico al conjunto de alteraciones metabólicas constituidas por la obesidad de distribución central, la disminución de las concentraciones del colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), la elevación de las concentraciones de triglicéridos, el aumento de la presión arterial (HTA) y la hiperglucemia por resistencia a la insulina. El SM se está convirtiendo en uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI. Asociado a un incremento de 5 veces en la prevalencia de diabetes tipo 2 y de 2-3 veces en la de enfermedad cardiovascular (ECV) (Zimmet et al, 2005). Se considera que el SM es un elemento importante en la extensión actual de diabetes y de enfermedad cardiovascular, de manera que se ha convertido en un problema de salud pública importante en todo el mundo. Éste síndrome aumenta el riesgo de complicaciones postoperatorias contribuyendo a un significativo aumento de la morbilidad y la mortalidad prematuras (Kajimoto et al, 2009; Hudetz et al, 2011; Hudetz et al, 2011; Hudetz et al, 2011).

Aunque cada uno de los fenotipos que definen el SM tiene un fuerte componente genético, la dieta con alto contenido de grasas saturadas y/o carbohidratos simples contribuye a su desarrollo; la dieta mediterránea parece tener un papel protector, de ahí la menor incidencia en España (Cornier et al, 2008). Muchas de las complicaciones del SM, incluyendo la arterioesclerosis, son de naturaleza inflamatoria y el metabolismo patológico producido por los almacenes de adipocitos pueden ser la fuente de las adipocinas proinflamatorias que podrían estar involucradas en la génesis del DCPO (Buechler et al, 2010). La adiponectina es una lipocina con potentes efectos antiinflamatorios, bloquea moléculas de adherencia, inhibe la producción de CK inflamatorias y estimula la producción de interleucina-10 (IL10). Se le atribuye una función de protección vascular. La IL10, también conocida como factor de inhibición de la síntesis de citocinas (Park et al, 2007) es una citocina con propiedades antiinflamatorias capaz de inhibir la síntesis de CK proinflamatorias por los linfocitos T y los macrófagos. Ha sido demostrada su presencia en las placas ateroscleróticas humanas, observándose en estudios experimentales que niveles bajos de IL-10 favorecen el desarrollo de lesiones ateroscleróticas más extensas y morfológicamente más inestables (Moore et al, 2001).

Yaffe et al encontraron que los pacientes con SM tenían puntuaciones más bajas en el Mini-Mental Examination scores que los individuos sanos (Yaffe et al, 2007). Se ha evidenciado una asociación entre la presencia de factores de riesgo del SM y evolución a demencia vascular después de un periodo de 25 años (Kalmijn et al, 2000). Más recientemente se ha relacionado el SM con una alta incidencia de Alzheimer (Vanhanen et al, 2006) y con el síndrome frontal-subcortical geriátrico (Roriz-Cruz et al, 2007). Los pacientes que sufren SM pueden ser especialmente susceptibles de padecer DCPO tras cirugía cardíaca y no cardíaca, pues en este síndrome subyacen mecanismos comunes en los que interviene la cascada inflamatoria (Hudetz JA, 2011; Cornier et al, 2008; Tung et al, 2010).

#### **3.4.1.3.5. Trastorno del sueño**

El sueño es fundamental para reparar desbalances especialmente relacionados con el sistema inmune y el SNC, ejerciendo una actividad anabólica, restaurando propiedades que mejoran la función inmune y cognitiva. Durante la fase NREM las ondas de actividad lenta mejoran la función homeostática y reduce la fuerza de las sinapsis que han sido adquiridas durante la vigilia (Tononi et al, 2006). Las fases REM y NREM son necesarias para la consolidación de la memoria, mientras que la falta de higiene del sueño y su deprivación produce disfunciones cognitivas (Sanders et al, 2011; v.Walker, 2008, da Costa Souza A et al, 2015), contribuye al delirio (Yildizeli et al, 2005), tiene efectos adversos en la inmunidad, (Ozturk et al, 1999) e independientemente, aumenta la morbilidad y mortalidad (Gallicchio et al, 2009). Estudios preclínicos han demostrado alteración de la memoria por la falta de sueño en ratones (Vacas et al, 2011) y cambios neuroinflamatorios. Se piensa que es debido a la expresión de CK inflamatorias en el cerebro (Vacas et al, 2012; Zhu B et al, 2012).

Los anestésicos tienen diferentes lugares diana de acción con distintas consecuencias. El estudio MENDs (Pandharipande et al, 2010; Pandharipande, et al 2006) refleja los beneficios de la dexmetomidina (alfa 2 agonista adrenérgico) en la recuperación de los pacientes de UCI, cuyos efectos están relacionados con las vías del sueño a nivel del tronco cerebral, mientras que aquellos que actúan modulando los Rc GABA convergen a nivel del hipotálamo. Las benzodiacepinas también están relacionadas con la aparición del delirio, incrementando su incidencia y duración, así como la disrupción brusca de las mismas y de opioides (Pandharipande et al, 2006; Pisani MA, 2009). Se deben usar anestésicos que presenten la mejor similitud con el sueño natural, para minimizar sus efectos neurológicos adversos, como la dexmetomidina.

#### **3.4.1.3.7. Abuso de alcohol**

El consumo crónico y excesivo de alcohol en el anciano, representa un riesgo para el desarrollo de DCPO en los dominios de habilidades visuoespaciales y función ejecutiva que puede tener importantes implicaciones para la calidad de vida y riesgos de salud (Hudetz et al, 2007).

#### **3.4.1.3.8. Factores genéticos**

El gen para la apolipoproteína E4 está asociado con el desarrollo de Alzheimer y problemas neurológicos tras la cirugía (Newman et al, 1999; Dirk et al, 2000)). En un estudio randomizado, casos controles realizado en 2000 pacientes se vio la asociación entre la ApoE4 y el desarrollo de DCPO en el anciano, después de la anestesia inhalatoria (Cai et al, 2012). Existen otros estudios a favor de su contribución

en la aparición de DCPO y delirio (Tardiff et al 1997; Heyer et al, 2005; Lelis et al, 2006; Leung et al, 2007). Otras investigaciones cuestionan su relación con el DCPO Silbert et al, 2008; Abildstrom et al, 2004).

### 3.4.2. Factores relacionados con la cirugía

El cerebro responde a diferentes mecanismos de lesión cerebral primaria y/o secundaria con una respuesta inflamatoria y la liberación de diferentes mediadores de inflamación (Rosczyk et al, 2008). Esta respuesta inflamatoria secundaria al proceso quirúrgico y anestésico aumenta los niveles de mediadores inflamatorios que favorecen el daño tisular y la respuesta adrenal al estrés. Tiene su máximo entre 6-24 horas posterior a la cirugía, normalizándose a los 2- 4 días. Ante sucesivas intervenciones la inflamación se perpetúa, afectando la BHE e induciendo un mayor DCPO (Riedel et al, 2014 ).

La cirugía y la terapia intervencionista cardíaca y vascular se acompañan con frecuencia de disfunciones cognitivas secundarias a la disminución permanente o transitoria de la perfusión cerebral por fenómenos tromboembólicos o de disfunción cardiovascular (Falkensammer et al, 2008; Wilson et al, 2008). pero éstos no son exclusivos de la cirugía cardiovascular. En un estudio prospectivo de cohortes se demostró que incluso los pacientes de bajo riesgo para cirugía de bypass coronario con bomba de circulación extracorporea presentaban como factores de riesgo independiente de DCPO, alto nivel de creatinina preoperatorio, pobre función ventricular izquierda y larga estancia en UCI. La hipotermia suave es un factor protector independiente para el declive postoperatorio (Boodhwani et al 2006). La cirugía de endarterectomía carotídea está asociada al DCPO y parece ser que la APOE4 es un factor de riesgo independiente (Heyer et al, 2005).

Las fracturas de cadera están asociadas a daño funcional y decremento en la calidad de vida; la frecuencia de mortalidad a un año después de cirugía es aproximadamente del 20%, con mayor riesgo en hombres mayores de 75 años, quienes requieren de cuidados en casa y sumándose a aquellos que presentan deterioro cognitivo. El objetivo del tratamiento de la fractura de cadera es disminuir el dolor y retornar a los pacientes al nivel de función previo a la fractura. Del 30 al 50% de los pacientes con fractura de cadera sufren demencia y más del 37% pueden experimentar disfunción cognitiva postoperatoria. La cirugía ortopédica de implantación de prótesis, una de las más frecuentes en ancianos, no está exenta de complicaciones tromboembólicas. Sulek y col., utilizando la técnica de doppler transcraneal intraoperatoria, encontraron hasta un 60% de microembolia cerebral en su grupo de estudio. Sin embargo, no pudieron detectar defectos cognitivos porque no utilizaron los medios diagnósticos necesarios (Sulek et al 1999). En varios estudios ISCPOD se constata el aumento de DCPO en cirugía ortopédica (Jeffrey et al, 2007) y este deterioro es independiente del tipo de anestesia aplicada (Evered et al, 2011; Rasmussen et al, 2003). Otros estudios así lo ratifican (McDonagh et al, 2010). En la Cirugía de hombro en posición de silla de playa parece que se produce desaturación regional de oxígeno pero no se desarrolla DCPO (Salazar et al, 2013).

En la cirugía mayor, el patrón de secreción de cortisol está profundamente afectado, por lo que esto representaría una disfunción del eje hipotálamo hipofisario, lo cual está significativamente relacionado con la incidencia de DCPO (Rasmussen et al, 2005). Este tipo de cirugía de larga estancia hospitalaria contrasta con los resultados obtenidos con la cirugía "fast track" o de corta estancia, en la que no se han visto diferencias significativas en la incidencia de DCPO tardío (9%) aunque sí una incidencia menor en el DCPO que ocurre inmediatamente (1 al 2 %) tras la cirugía en el recambio protésico de cadera y de rodilla (Krenk et al, 2014). En cuanto a la incidencia de delirio en este mismo tipo de cirugía, si se ha visto una disminución en su aparición (Krenk et al, 2012) . En otro estudio realizado por el mismo equipo se constató la reducción del DCPO al 50% y la ausencia de delirio en el postoperatorio inmediato (Krenk et al, 2012).

### 3.4.3. Factores relacionados con la anestesia

Según algunos estudios la anestesia por sí misma, a altas concentraciones y por periodos prolongados de tiempo, puede producir, un síndrome Alzheimer like, aunque esta afirmación es controvertida (Xie et al, 2006 ; Dong et al, 2012; Xie Z, 2007; Tang et al, 2011). No obstante, el estudio ISPOCD 2, como mencionamos anteriormente, observó que no había diferencias significativas al comparar técnicas de anestesia regional y de anestesia general en 438 paciente ancianos a los tres meses de seguimiento posoperatorio, ratificado por Evered (Rasmussen et al, 2003; Evered et al, 2011). Tampoco se ha encontrado relación entre la incidencia de DCPO y variaciones en el tratamiento del dolor, profundidad

anestésica y medicación utilizada aunque existe controversia de si los agentes anestésicos contribuyen al desarrollo del DCPO y la demencia (Tang , 2011). También existen estudios que preconizan que la monitorización intraoperatoria con medición de la saturación regional de oxígeno cerebral y de la profundidad anestésica pudiese disminuir la incidencia de DCPO (Ballard et al, 2012). Deben realizarse más estudios al respecto (Farag et al, 2006).

Al mismo tiempo, durante el proceso anestésico-quirúrgico, se producen determinadas situaciones clínicas que podrían estar relacionados con la patogénesis del DCPO, como por ejemplo, la aparición intraoperatoria de hiperglucemia o hipoglucemia. Así, la resistencia a la insulina perioperatoria en cirugía cardíaca está asociada a problemas cognitivos postoperatorios, con una posible contribución de factores adyuvantes como son la edad, el sexo, la transfusión de productos sanguíneos, disfunción cardíaca significativa y la estancia en UCI postoperatoria. En un estudio observacional en cirugía coronaria, pacientes no diabéticos con glucemias mayores que 200 mg/dL presentaban disfunción cognitiva 6 semanas después de la cirugía (Puskas et al, 2007). Los pacientes diabéticos son candidatos al DCPO (Reijmer et al, 2012). El mantenimiento de la normoglucemia a través de la terapia con glucosa e insulina mejora la disfunción de la memoria después de cirugía cardíaca (Schricker et al, 2014). Es necesario un control exhaustivo de la glucemia para evitar su aparición (Zhang et al, 2014). La disfunción de la insulina parece producir un aumento de la hiperfosforilación de la proteína Tau, aunque aún queda por dilucidar si la temperatura influye en estos estudios (El Khoury, 2014). De igual manera, parece ser que los episodios de hipoglucemia están relacionados con el deterioro cognitivo (Whitmer et al, 2009).

En un estudio reciente se ha constatado que el calentamiento perioperatorio está asociado a una elevada incidencia de DCPO a los 4 días del posoperatorio en la cirugía de recambio de rodilla en pacientes mayores de 65 años de edad (Salazar et al, 2011). El mantenimiento de la normotermia, evita la hiperfosforilación de la proteína Tau en estudios animales (Xiao et al, 2013). También la hipertensión y la hipotensión están asociadas a un aumento en la aparición de DCPO precoz y al mes, en los individuos hipertensos sometidos a anestesia regional (Yocum et al, 2009) al igual que tanto las condiciones de hiperoxia como de hipoxia pueden influir en la respuesta oxidativa. La oxigenación dentro de rangos normales, monitorizada por la saturación regional de oxígeno cerebral y por la oxigenación periférica puede ayudar a disminuir la incidencia de DCPO (Kopp VJ et al, 2013; Ballard et al, 2012). El dolor postoperatorio no controlado también puede ser causa de delirio y DCPO (Bruce et al, 2007; Nie et al, 2012). Parece ser que la analgesia oral disminuye el riesgo comparada con la analgesia parenteral (Wang et al, 2007). Los analgésicos no opiáceos parecen disminuir la incidencia de DCPO (Zywiell et al, 2014).

### 3.5. Diagnóstico

#### 3.5.1 Test neuropsicológicos

Requerirá la realización preoperatoria de la anamnesis incidiendo en los factores de riesgo más relacionados con el DCPO. El objetivo de la exploración neuropsicológica es definir el estado cognitivo destacando y diferenciando las capacidades cognitivas preservadas y las afectadas, con el objetivo de conocer la naturaleza del daño cerebral y planificar la rehabilitación. El DSM-5 se adapta a la realidad clínica y explora, para la evaluación cognitiva, seis dominios: la atención compleja (atención, velocidad de procesamiento), las habilidades ejecutivas (planificación, toma de decisiones, corrección de los errores, flexibilidad, modificación de hábitos), el aprendizaje y la memoria (reciente e inmediata), el lenguaje (expresivo y comprensivo), la habilidad perceptual y visuoespacial (construcción, percepción visual) y la cognición social (regulación del comportamiento y de las emociones).

Permite realizar un diagnóstico precoz al clínico cuando detecta la existencia de un deterioro leve en la función cognitiva que, aunque modesto, queda reflejado en el rendimiento cognitivo, que preferiblemente ha de estar documentado por test neuropsicológicos estandarizados (DSM-5, 2013).

Para poder realizar el diagnóstico de la DCPO desde sus manifestaciones iniciales y subclínicas, se requiere de una amplia batería de pruebas neuropsicológicas, que englobe una serie de pruebas de cribado junto con test específicos que miden diversos ámbitos cognitivos, emocionales y funcionales junto con la recogida de otros datos de interés sobre todo de cara a la corrección de las pruebas como es la edad, el género, el nivel educativo, la dominancia, la nacionalidad).



En la práctica clínica, la mayor dificultad consiste en establecer cual es la capacidad cognitiva normal de cada individuo según su edad, por lo cual debe realizarse un test preoperatorio base para compararlo con los resultados postoperatorios.

La Tabla 3 muestra la batería de test que podría ser utilizada una semana antes de la intervención quirúrgica, una semana después y a los tres meses del postoperatorio, aunque actualmente existe disparidad en los tipos de test a utilizar, requiriendo una pronta unificación de los mismos, para homogeneizar los estudios.

En la primera entrevista se recogen datos relativos a la reserva cognitiva (Rami et al, 2011) puesto que ésta se ha empleado para explicar la falta de correspondencia entre las características clínicas de los pacientes con demencia, principalmente EA y los hallazgos neuropatológicos y de neuroimagen. Diferentes estudios han mostrado que patrones complejos de actividad mental a lo largo de la vida se relacionan con una reducción en la incidencia de la demencia y que existe una fuerte asociación entre las medidas de RC y una disminución en el índice de deterioro cognitivo (León et al, 2011).

Como test de cribado cognitivo se suele emplear el Mini Mental State Examination (MMEE) y puntuaciones de 25 sugieren la presencia de deterioro cognitivo. Por otro lado se han empleado test específicos para la medida de funciones cognitivas (atención/concentración auditiva y visual, memoria auditiva, memoria visual, lenguaje y función ejecutiva), emocionales y su estado a nivel funcional (sólo actividades básicas de la vida diaria). Se pueden observar algunos de los test más empleados en la siguiente tabla:

Para la corrección de algunas pruebas se ha empleado el Proyecto NEURONORMA (Peña-Casanova et al, 2009) que ha sido diseñado para la conormalización de diferentes pruebas en población española atendiendo a la edad, el género y la escolarización. La puntuación directa obtenida en algunos de estos test han tendido que ser ajustados por edad, escolarización y género. Se determina la presencia de deterioro cognitivo leve con percentiles PC  $\leq 10$ , puntuaciones escalares inferiores a 7, 1 DT y media; y de demencia cuando los PC  $\leq 2$ , puntuaciones escalares inferiores a 4 ó 2 DT. Otras pruebas se corrigen directamente a partir de las puntuaciones directas. <http://lujosester.blogspot.com.es/p/transformar-puntuaciones.html>

**Tabla 3. Principales Test neuropsicológicos utilizados en el diagnóstico del déficit cognitivo**

DOMINIO EVALUADO	SUBTIPOS	PRUEBAS EMPLEADAS
Reserva cognitiva		Cuestionario de Reserva Cognitiva
Test cribado		MMSE
Memoria de trabajo	Auditiva	Dígitos en orden directo e inverso (WMS-III)
	Visual	Localización espacial en orden directo e inverso (WMS-III)
Velocidad de procesamiento		SDMT
Memoria auditiva		Lista de palabras (WMS-III)
Memoria visual		Figura Compleja de Rey
Lenguaje		Denominación (Test de Barcelona)
		Vocabulario (WAIS-III)
Función ejecutiva		FAS (P,M,R SEMÁNTICA)
		LETRAS Y NÚMEROS (WMS-III)
		STROOP
		TMT A Y B
Independencia		TEST DE BARTHEL
Ansiedad		STAI TEST
Depresión		GERIATRIC DEPRESSION SCALE
Percepción subjetiva		QOLIE 31

### 3.5.2. Estudios de marcadores y parámetros analíticos

La investigación de diversos «marcadores» moleculares de la intensidad del daño cerebral, que pudieran ser determinados en sangre o LCR y que teóricamente no fueran afectados por la medicación administrada al paciente, es el objetivo fundamental.

### 3.5.2.1. APOE-ε4

La apolipoproteína E (APOE) es una proteína polimórfica cuyo gen, situado en el cromosoma 19q13.2, presenta tres alelos: APOE-ε2, APOE-ε3 (el más común) y APOE-ε4. La neurobiología del APOE fue publicada recientemente (Mahley et al 2006; Savitz et al, 2006). Tiene un papel relevante en la movilización y redistribución del colesterol para la reparación, crecimiento y mantenimiento de la mielina y las membranas neuronales durante y después de la agresión (Mahley et al, 2000; Boyle, 1989). APOE-ε2 y APOE-ε3 parecen ser más efectivos que APOE-ε4 en el proceso normal de mantenimiento y reparación de las células; de hecho, la influencia del genotipo APOE-ε4 puede ser perjudicial en estos procesos. La mayoría de los trabajos muestran que los portadores del alelo APOε4 tienen una mayor concentración plasmática de colesterol total y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, así como un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares (Lahoz et al, 2001).

Mediante técnicas inmunocitoquímicas se ha demostrado que la APOE está presente en las placas seniles, en el amiloide vascular y en los haces neurofibrilares (Mahley et al, 1988). La existencia de APOE4 podría ser un factor predisponente para padecer DCPO (Lelis et al, 2006). Aunque existen controversias (Abildstrom et al, 2004) el alelo APOE-ε4 ha sido vinculado a la enfermedad de Alzheimer (Corder et al, 1993; Corder et al, 1994; Hauser et al, 2013) y está asociado a la disfunción cognitiva que se manifiesta después de una cirugía (Heyer et al, 2005) en particular cuando se induce anestesia inhalatoria (Cai et al, 2012). También se lo asocia a manifestaciones de delirio en pacientes gravemente enfermos y en la etapa postoperatoria (Leung et al, 2007). La presencia del genotipo para la APOE4 se ha asociado con un aumento del riesgo de padecer déficit cognitivo leve (Boyle et al, 2010) y más frecuentemente del tipo no amnésico (Roberts et al, 2013).

Si bien no se encontró una relación directa entre la presencia del alelo APOE-ε4, la exposición a la anestesia y la aparición de EA, se encontraron y analizaron algunas características comunes. Se ha observado que los ratones transgénicos con EA tienen valores más altos de concentración alveolar mínima (CAM) para agentes volátiles (Bianchi et al, 2010; Eckel et al, 2010). En humanos, los sujetos con presencia del alelo APOE-ε4 necesitan mayor concentración sitio-efecto de propofol para inducir pérdida de la conciencia (Lobo et al, 2008). Existen estudios que no encuentran esta asociación entre APOE4 y DCPO, incluso en cirugía cardíaca (Silbert et al, 2008; Abildstrom et al, 2004).

Existen cada vez más evidencias acerca del papel que desempeñan los andrógenos y los receptores androgénicos (RA) en la cognición. La APOE4 también está involucrada en los mecanismos que regulan los receptores androgénicos (RA), pues parece disminuir la unión a estos RA, afectando a las alteraciones cognitivas que acontecen con la edad y en la EA. Parece que los andrógenos tienen un papel protector y antiinflamatorio antagonizando los efectos deletéreos de la APOE4 en la función cognitiva y el enlace con los RA parece proteger también de otros factores inductores de la EA, por lo que las mujeres serían más susceptibles a padecerlo. Mas investigaciones son necesarias para vislumbrar el rol de los RA en nuestra fisiología (Jacob et al, 2008). En este metanálisis se encuentra asociación entre la presencia de APOE4 y DCPO a la semana de la cirugía, pero sólo en los estudios con gran número de pacientes. No se encontró asociación al mes, a los tres meses y al año (Cao et al, 2014). La Apolipoproteína E parece estar involucrada junto a la interleukina 6 en la disfunción cognitiva y en la supervivencia de los pacientes críticos pero está aún por dilucidar (Alexander et al, 2014). Se ha visto la interacción entre el genotipo APOE4, la S-100B y la enolasa, por lo que estos mecanismos estarían íntimamente involucrados, la presencia de tal genotipo podría ser un factor de riesgo para la respuesta inflamatoria y su activación (Kofke et al, 2004; Grocott et al, 2005).

### 3.5.2.2. S-100B

Es importante la determinación de posibles marcadores que se expresan predominantemente en las células cerebrales y son liberadas al líquido céfaloorraquídeo y la sangre, en respuesta a un daño agudo del cerebro como ocurre tras la cirugía cardíaca (Kalman 2006). Una de estas proteínas es la S-100B, una proteína astrogliar que procede de las células dañadas y que atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE) (Linstedt, 2002). Parece ser más específica como marcador de cirugía cardíaca (Vaage et al, 2001; Peng et al, 2013). Los niveles séricos de IL6 y S-100β aumentan tras cirugía de recambio de prótesis total de cadera y tal incremento puede predecir la aparición de DCPO (Li et al, 2012). Sin embargo estos estudios son contradictorios, pues su elevación no está relacionada con el DCPO en otros trabajos (Baranyi et al, 2013).

### 3.5.2.3. Enolasa específica neuronal (EEN)

Es una de las 5 isoenzimas de la enzima glicolítica, enolasa, otro potente marcador de daño cerebral. La EEN es considerada como el marcador enzimático más específico de daño neuronal y tiene la ventaja sobre la CPK-BB de una mayor vida media plasmática. La EEN en sangre y/o LCR se correlaciona con la extensión y la duración de la isquemia cerebral en modelos animales y se ha encontrado que tiene gran valor predictivo de secuelas neurológicas tras un accidente anóxico en seres humanos. Niveles de NSE persistentemente altos tras cirugía cardíaca podrían ser marcadores útiles de DCPO (Baranyi A, 2013).

### 3.5.2.4. Proteína TAU

Las alteraciones de la proteína tau dan lugar a un grupo de patologías (tautopatías) entre las que se encuentra la enfermedad de Parkinson y alteraciones cognitivas. El haplotipo H1H1 para el gen de los microtúbulos asociados a la proteína tau (MAPT) resulta ser el mayor factor de riesgo genético para el desarrollo de demencia, la MAPT codifica la síntesis de proteína TAU que está implicada en el ensamblaje y estabilización de microtúbulos, liberándose tras el daño axonal. Los microtúbulos son componentes esenciales del citoesqueleto que es la estructura celular responsable de la morfología neuronal. La estabilidad y el dinamismo en el ensamblaje de los microtúbulos, entre otros factores, lo facilitan las proteínas asociadas a los microtúbulos. La proteína tau es una de estas MAP y participa en el ciclo de asociación/disociación de los microtúbulos confiriendo dinamismo a los mismos. Su forma defosforilada aporta estabilidad a los microtúbulos (MT). Cuando se produce la fosforilación de tau, la proteína se separa de los microtúbulos y se vuelve citoplasmática; a su vez, la hiperfosforilación de la proteína tau puede conducir a la ruptura de microtúbulos pero también a la asociación de tau con la producción de ovillos neurofibrilares. La proteína tau forma acúmulos anormales en algunas enfermedades neurodegenerativas como en la EA y otras entidades descritas más recientemente. En la EA se ha evidenciado que ocurren 2 acúmulos de importancia anatomopatológica: las placas seniles y los ovillos neurofibrilares. Estos últimos se encuentran frecuentemente en la neuropatología del SNC en un grupo de enfermedades, además de la EA, la proteína tau está presente en ovillos neurofibrilares de otras enfermedades denominadas taupatías. La proteína tau es indispensable para el correcto funcionamiento y desarrollo del sistema nervioso y la presencia de formas modificadas de estas en el SNC produce efectos patológicos importantes en las neuronas que conduce a las neurodegeneraciones (Reiber et al, 2001; Shaw GJ, 2002).

Un estudio experimental ha demostrado que la exposición a sevoflurano está asociada a un incremento de la fosforilación de tau a través de la activación de quinasas específicas y a déficit de la memoria espacial. Este estudio correlaciona la exposición a agentes inhalatorios y el DCPO (Le Freche et al, 2012). En cuanto al efecto del desflurano e isoflurano, se han encontrado resultados contradictorios en estudios randomizados y su afectación a la cognición es incierta (Zhang et al, 2013).

### 3.5.2.5. Proteína C reactiva (PCR), C3a y peroxidasas.

El postoperatorio se relacionan con la liberación de reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR) y niveles altos de C3 y C4, entre otros. Los niveles de la PCR de fase aguda se incrementan a las seis horas después de la cirugía y alcanzan sus niveles máximos al segundo día. La PCR podría activar el sistema del complemento a través de la vía clásica (Wolbink et al, 1996) durante la fase de reacción aguda inducida por la cirugía; la activación del complemento mediada por la PCR, se puede constatar por el ascenso de los niveles de complejos de C3-PCR y C4-PCR desde el primer hasta el quinto día del postoperatorio. El incremento de C3d-PCR, el cual es secretado específicamente por la activación del complemento modulada por PCR, comienza a incrementarse desde la cirugía y el aumento de la PCR es posterior a la activación del complemento asociada a la PCR. Por tanto, la activación del complemento por la vía clásica ocurre durante la cirugía cardíaca, y también la activación por la vía alterna. La protamina podría inducir también la activación del complemento modulada por la PCR, pues se ha visto un incremento de los complejos C4-PCR y C3.

El nivel de PCR parece indicar la activación de la cascada inflamatoria modulando al complemento (Manian et al, 1995). La activación del complemento ocurre también en los primeros días y se debe a una serie de mediadores liberados durante y después de la circulación extracorpórea se relaciona con la disfunción multiorgánica en el postoperatorio (Bruins et al, 1997). Un estudio reciente ha comprobado la cinética de la PCR y su incremento en los primeros días del postoperatorio (Santonocito et al, 2014). Los

niveles de peroxidasa, complemento C3a y PCR también se han encontrado alterados en otros estudios (Ben-Abraham et al, 2003; Baufreton et al, 2005; Perry et al, 2007). En el estudio de Ramlawi (Ramlawi et al, 2006) se evidencia que la NSE y la proteína tau estaban significativamente elevadas en el grupo de DCPO a las 6 h desde el inicio de la intervención, por lo que sugiere que la NSE y tau podrían ser los mejores marcadores de daño, comparado con el S-100B, con una fuerte asociación con el DCPO tras cirugía de by pass, además no estaría influenciado por factores perioperatorios como la retransfusión. También se demostró una gran conexión entre los niveles de CPR, C3a y niveles de peroxidasa en relación al DCPO temprano y que la Aprotinina, no influencia en el daño cerebral (Jonsson et al, 2004; Lloyd et al, 2000; Rasmussen et al, 1999; Westaby et al, 2000).

La PCR elevada parece estar relacionada con la aparición de fallo multiorgánico y la mortalidad (Lobo et al, 2003). Estudios genéticos han demostrado, que variantes de los genes de la PCR y de la P-selectina parecen estar asociados con una reducción en los niveles de PCR y activación plaquetaria respectivamente, reduciendo el estado inflamatorio perioperatorio, con el consiguiente descenso de incidencia de DCPO (Joseph et al, 2007). El uso combinado de los valores de lactato sérico, PCR e IL6 son muy útiles para medir la respuesta inflamatoria y predecir resultados (Ravishankaran et al, 2011). Así mismo se ha visto que no es específico de un proceso inflamatorio determinado pero sí sensible para detectar la actividad inflamatoria de distintos procesos (Vincent et al, 2011). Los niveles postoperatorios elevados precoces de PCR parecen relacionarse finalmente con los resultados neurológicos a largo plazo, en un estudio retrospectivo de 1046 pacientes sometidos a cirugía sin bomba de circulación extracorporea, con correlación clínica con parámetros que valoran la inflamación e hipoperfusión. La terapia con estatinas parece mejorar la evolución (Min et al, 2014).

### 3.5.2.6. Interleuquinas

La Interleuquina 6 (IL-6) es una glucoproteína segregada por los macrófagos, células T, células endoteliales y fibroblastos. Localizado en el cromosoma 7, su liberación está inducida por la IL-1 y se incrementa en respuesta a TNF $\alpha$ . En la actualidad se la reconoce como el principal mediador de la respuesta de fase aguda; también posee efectos antiinflamatorios al ejercer un control parcial sobre la producción de IL1 y TNF- $\alpha$ . A diferencia de la IL1 y el TNF- $\alpha$ , que poseen acciones proinflamatorias, los efectos de la IL-6 en la inmunidad dependen del contexto y de su concentración local, así como de la presencia o ausencia de otras proteínas reguladoras que actúan en la vía de transducción de señales, o de la concentración de su receptor soluble.

Es pues, una citocina con actividad antiinflamatoria y proinflamatoria. (O'Malley et al, 2006). En un metanálisis reciente pudo comprobarse que existe una relación entre la elevación de IL6 y S B100 con la existencia de DCPO (Peng et al, 2013). Además, los niveles de IL6 y los de cortisol están elevados en los pacientes que presentan delirio postoperatorio en el postoperatorio de cirugía cardíaca relacionándose con un valor de BIS bajo (Plaschke et al, 2010).

La proteína  $\beta$ -Amyloid (A $\beta$ ), incluyendo A $\beta$ 40 y A $\beta$ 2, componentes esenciales de las placas seniles en los pacientes con EA y la proteína tau, son el sello de identidad de la neuropatogénesis de la EA. La IL-A $\beta$  se ha encontrado elevada a los 7 días del postoperatorio en los pacientes ancianos con DCPO (Ji et al, 2013). El nivel preoperatorio en LCR de A $\beta$ /tau ratio está asociado con cambios postoperatorios en algunos dominios cognitivos. La presencia de estos marcadores de EA, puede identificar a los pacientes con alto riesgo de DCPO tras la cirugía. La reducción de los niveles de A $\beta$ 40 y A $\beta$ 42 con la elevación de los niveles tau, se ha encontrado en los pacientes con EA (Xie Z et al, 2013).

### 3.5.2.7. Transaminasas

En los tejidos de los seres vivos se encuentran enzimas características que sólo se detectan en la sangre cuando se lesionan o destruyen las células que las contienen, la presencia de tales enzimas específicas en el torrente sanguíneo, en cantidades significativas, sugiere daño tisular. Entre las pruebas de función hepática comúnmente disponibles se incluyen la determinación de las transaminasas: la alanina amino transferasa (ALT) y aspartato aminotransferasas (AST), respectivamente y la Fosfatasa Alcalina (FA). Podrían ser expresión del stress oxidativo y se cree que la gamma glutamil transpectidasa podría ser un posible marcador de dicho stress oxidativo en la EA (Lee et al, 2004; Yavuz et al, 2008). Se ha relacionado variaciones de la fosfatasa alcalina con cambios cognitivos tras cirugía bariátrica (Alosco et al, 2014).

### 3.5.2.8. Deshidrogenasa láctica (LDH)

Otros marcadores con actividad enzimática que pueden ser empleados para determinar daño cardíaco son: la deshidrogenasa láctica (LDH) y sus isoformas (Zhang et al, 2000) las cuales son de bajo costo. La LDH es una enzima que se encuentra en muchos tejidos del cuerpo, tales como el corazón, hígado, riñones, músculos, eritrocitos, cerebro y los pulmones, su elevación en el suero es un signo de daño tisular, es valiosa para el diagnóstico y seguimiento del infarto agudo de miocardio. Esta enzima posee 5 isoenzimas. En caso de daño tisular a nivel cardíaco se presentan mayormente aumentos de las isoformas 1 y 2 de la LDH. Se ha visto la relación de la LDH con la troponina (Hessel et al, 2008).

### 3.5.2.9. Creatin-fosfoquinasa-BB (CPK-BB)

La enzima creatina cinasa (CK) es un regulador significativo en la producción de fosfato de alta energía, utilizado por el tejido contráctil, que puede encontrarse en la musculatura lisa, estriada y en el tejido cerebral. Su concentración sérica ha sido empleada como indicador del daño tisular, específicamente en el tejido esquelético y cardíaco, esta enzima tiene tres isoformas citoplasmáticas (CK-MM, CK-MB y CK-BB), la determinación de CK proporciona información sustancial del daño celular de estos tejidos (Takagi et al, 2001; Rosalki et al, 2004). En un estudio realizado en cirugía cardíaca no se encontró relación entre el DCPO y la cifra de CPK a las 24 horas de la cirugía, aunque sí para la ENN (Masataka et al, 2004).

Un marcador de lesión tisular cerebral es la enzima intracelular CPK-BB, relativamente específica del tejido cerebral, y cuyos niveles en sangre o LCR en neonatos con asfisia perinatal se correlacionan con las secuelas neurológicas. Sin embargo, su rápida eliminación plasmática y el hecho de que también pueda ser liberada por el tejido intestinal y otros tejidos dificultan su aplicabilidad clínica (Fernández et al, 1987). Podría existir relación entre niveles elevados de CPK tras síndrome coronario y la aparición de zonas de silencio neuronal cerebral. (Aykan et al, 2014).

### 3.5.2.10. Lactato

El lactato en LCR es un indicador de metabolismo anaerobio y refleja, por lo tanto, que ha habido hipoxia-isquemia cerebral, pero no implica que se haya producido necrosis neuronal. (Fernández et al, 1987). En un estudio randomizado en cirugía cardíaca con bypass las concentraciones de lactato fueron significativamente menores a las 24 h del postoperatorio en el grupo que recibió mayores presiones de perfusión durante el bypass cardiopulmonar, respecto a los que recibieron presiones de perfusión convencionales, con una menor incidencia de DCPO (Siepe M et al, 2011).

## 3.5.3 Estudios de imagen

### 3.5.3.1. Resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral

La RMN cerebral ayuda al diagnóstico de demencias y otros procesos neurodegenerativos. La neuroimagen emplea una tecnología muy avanzada que resulta definitiva a la hora de establecer el diagnóstico en pacientes aquejados de EA, DCL u otras causas de demencia.

Los estudios de RMN cerebral con secuencia de alto contraste proporcionan una gran resolución espacial para valorar la relación entre la sustancia gris, responsable del procesamiento de la información y la sustancia blanca, encargada de la transmisión de la información. Se utilizan planos coronales para establecer la atrofia de los hipocampos y la dilatación de las astas temporales, hallazgos presentes en la EA.

El hipocampo está ubicado en el lóbulo temporal, en la porción ventromedial, la cual ha sido reconocida como componente del sistema límbico. Es una estructura implicada en el aprendizaje, en la memoria y en la neurogénesis con una gran capacidad plástica. Las imágenes estructurales de RMN de pacientes quirúrgicos demostraron la atrofia postoperatoria del córtex e hipocampo 6 meses después de la cirugía (Kline et al, 2012). Curiosamente, tanto el DCPO como la atrofia cerebral se normalizaron en la mayoría de los individuos, regresando al estadio inicial. Este estudio refuerza la hipótesis de la gran capacidad adaptativa del cerebro y de cómo la neuroplasticidad perdura a lo largo de los años de la vida (Mahncke et al, 2006; Sala-Llonch, 2014).

Las imágenes derivadas de la RMN de difusión (Diffusion-Weighted Imaging) estiman la fluidez del agua a través de los tejidos. Se han visto lesiones cerebrales isquémicas tras cirugía cardíaca y DCPO asociado (Barber, 2008). La tractografía de la sustancia blanca cerebral basada en el tensor de difusión (ITD) es

una reciente técnica de RMN que proporciona la visualización de la anatomía y la integridad de los tractos de dicha sustancia blanca. Estudia la difusión de las partículas de agua en el cerebro humano. Las imágenes aportan hallazgos adicionales y únicos en los estudios de la anatomía en comparación con los obtenidos con RMN convencional y es de esperar avances en el conocimiento de la conectividad funcional del cerebro y la médula. Las ITD pueden detectar lesiones en la sustancia blanca antes de que sean evidentes mediante RMN convencional, y su empleo conjunto con la RM funcional aporta una valiosa información.

Delano-Wood estudió la relación entre lesiones de la sustancia blanca profundas y periventriculares con el DCL. Las lesiones periventriculares no se asociaron con ninguna prueba neuropsicológica (cambios relacionados con la edad), mientras que las lesiones de la sustancia blanca profunda afectan a los circuitos fronto-subcorticales, que participan en la función ejecutiva, velocidad de procesamiento, capacidades visuoespaciales y de construcción (Delano-Wood et al, 2008). Incluso en lesiones por hiperperfusión, se ha encontrado disfunción cognitiva en endarterectomías carotídeas (Nanba et al, 2012)

### 3.5.3.2. PET 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET)

Los datos obtenidos a través de técnicas de imagen tanto estructural como funcional muestran su utilidad a la hora de entender los complejos mecanismos cognitivos con un gran potencial para ser utilizados como biomarcadores predictivos del estado cognitivo (Wang et al, 2013). Las alteraciones de la función ejecutiva y la reducción del metabolismo en ciertas áreas cerebrales podrían ser indicadores de declive cognitivo (Ewers et al, 2013). El uso del PET puede ser útil para detectar las fases precoces del mismo y su progresión a la demencia, pero son necesarios más estudios (Tsolaki M et al, 2014; Cerami et al, 2014).

## 3.5.4 Diagnóstico diferencial

### 3.5.4.1. Delirio

El DCPO debería diferenciarse del delirio postoperatorio (DP) o la demencia. En contraste, un paciente con DCPO está orientado pero muestra un detrimento respecto de su nivel basal, de algunas parcelas de las funciones neuropsicológicas.

Un paciente puede presentar tras la cirugía ambas alteraciones, tanto DCPO como delirio. Por tanto, se debe evaluar la incidencia de delirio posoperatorio para diferenciarlo (James et al, 2011). El término delirium o síndrome confusional agudo fue utilizado por primera vez como término médico en el primer siglo AD para describir las alteraciones mentales que ocurrían durante situaciones febriles o tras traumatismos craneales (Chadwick J, 1950). Desde entonces se han usado numerosas terminologías, aunque en las últimas décadas se ha generado un consenso internacional para considerar el término delirium como el más adecuado (Morandi et al, 2008).

El Manual de Estadística y Diagnóstico de los Desórdenes Mentales (DSM-IV-TR) (Lin et al, 2010) define los estándares necesarios para el diagnóstico de delirio. Es un síndrome común y bien definido: es un estado confusional agudo con alteraciones en la atención y en la percepción del medio que le rodea. Los síntomas fluctúan a lo largo del día y el paciente está desorientado, las alucinaciones y la dificultad de comunicación o comportamiento alterado, pueden estar presentes. Clínicamente el diagnóstico se realiza a menudo usando el método de estimación de confusión (CAM), una herramienta simple de screening que tiene una sensibilidad del 94% y una especificidad del 89%. Una variante, el CAM-ICU es usada en cuidados intensivos ya que es útil en pacientes sedados e intubados. Cuando el DP se presenta dentro de un cuadro de demencia, existen otras herramientas (Iwashyna et al, 2010).

Se reconocen tres tipos de delirio: hiperactivo (25%), hipoactivo (50%) y mixto (25%). El subtipo hipoactivo, parece ser el que más frecuentemente pasa desapercibido y pudiera estar asociado actualmente con una mayor mortalidad que el subtipo hiperactivo (Ehlenbach et al, 2010). En una extensa revisión realizada por Rudolph y Marcantonio (Rudolph et al, 2011), el delirio ocurre en el 50-80% de los pacientes quirúrgicos ancianos. Su incidencia es menor en otros pacientes del 10 al 50 %, siendo más frecuente en el paciente de cirugía ortopédica.

Se manifiesta típicamente dentro de las 24-48 h del postoperatorio, con exacerbación de los síntomas por la noche, quizás debidas a alteraciones del ritmo circadiano. La importancia del correcto conocimiento y manejo de esta entidad radica en las considerables consecuencias cuantitativas y cualitativas que se

derivan de su aparición. Es uno de los eventos adversos más habitualmente prevenibles en los ancianos durante la hospitalización (Rothschild et al, 2000) y la experiencia clínica ha demostrado que puede provocar una cascada de fenómenos que conducen al deterioro funcional, dependencia, institucionalización y, eventualmente, la muerte. La mortalidad intrahospitalaria varía del 22 al 76% según los estudios (Inouye, 2006) siendo estas cifras similares a las de pacientes con infarto de miocardio o sepsis. Además de la mortalidad, existen numerosas consecuencias entre las que destacan deshidratación, desnutrición, úlceras por presión, infecciones, prolongación de estancias y riesgo de iatrogenia por fármacos. El impacto del delirium por sí mismo puede convertir la vulnerabilidad en un resultado adverso (Eeles et al, 2010). Ha sido identificado como una de las tres enfermedades para la mejora de la calidad de atención al anciano frágil (Sloss et al, 2000) y su impacto económico es muy importante, rivalizando con los costes debidos a diabetes y caídas (Leslie et al, 2008).

Existe evidencia científica de que existen factores que aumentan el riesgo de DP, como son la elección de la medicación, la profundidad anestésica y el tratamiento del dolor (Sieber et al, 2011). Por tanto, parece claro que podría mejorarse la incidencia de DP en los pacientes de riesgo para padecerlo, sólo realizando pequeños cambios en el manejo del paciente (Rudolph et al, 2011; Hughes et al, 2011).

#### 3.5.4.2. Déficit cognitivo leve

El DCL, es una entidad muy frecuente que debe diferenciarse del DCPO, pues su prevalencia es alta y poco diagnosticada en el preoperatorio. Además, es una patología casi ausente en los estudios realizados de DCPO pues las puntuaciones en los tests de cribado pueden ser menores del rango admitido para el estudio y son descartados de los distintos metaanálisis, por tanto no están reflejados en los resultados y su incidencia es poco conocida. En el DCL con alteración de múltiples áreas cognitivas sin amnesia, se puede ver afectada otra función cognitiva distinta a la memoria: funciones ejecutivas, capacidad visuoespacial o lenguaje, por lo que resulta aún más difícil de diagnosticar y sospechar. La afectación de cada una de estas áreas podría relacionarse con la fase inicial de un proceso neurodegenerativo (Sánchez-Rodríguez, 2011). A diferencia de la demencia, no afecta a las actividades de la vida diaria como mencionamos anteriormente.

### 3.6. DCPO y cirugía cardíaca

#### 3.6.1. Conceptos generales de DCPO y cirugía cardíaca

EL DCPO tras la cirugía cardíaca es una complicación común, con una incidencia de aproximadamente un 50% al alta, 36% a las 6 semanas, 26-33% al año y un 42% a los 5 años del postoperatorio (Newman et al, 2002). The American College of Cardiology/American Heart Association guidelines sugiere dividir el déficit neurológico posoperatorio para cirugía de bypass coronario, en dos categorías (Eagle et al, 1999):

Déficit tipo 1, que incluye eventos neurológicos mayores más focalizados, estupor y coma. Parecen ser causados por episodio de hipoxia cerebral intraoperatoria debidas a hipoperfusión intraoperatoria o a un fenómeno embólico.

Déficit tipo 2 describen DCPO más globales como deterioro de la función intelectual, memoria y confusión, sin evidencia de daño focalizado. En contraste, la etiología no está aclarada y probablemente sea multifactorial. Factores como hipoxia, tiempo de cirugía, tipo de procedimiento y la respuesta inflamatoria perioperatoria, podría estar implicados en su fisiopatología (Murkin et al, 1999).

El componente inflamatorio que subyace a la cirugía cardíaca podría tener implicaciones en el daño neurológico (Perry et al, 2007). La cirugía cardíaca presenta una serie de peculiaridades por las que un número significativo de pacientes padece complicaciones de tipo DCPO (Newman et al, 2001). La etiología de dichas alteraciones se atribuye a un origen multifactorial, destacando la aterosclerosis aórtica y las consecuencias de la manipulación de la aorta con patología con producción de microembolización cerebral, especialmente en la cirugía valvular, la hipoperfusión cerebral, duración de la bomba de circulación extracorpórea (BCE), y el fenómeno inflamatorio secundario a la propia técnica, entre otras (Zanatta et al, 2012; Brown et al, 1997; Rovai et al, 2014). Hay evidencia que el DCPO tras cirugía cardíaca puede ser persistente y afectar la vida diaria de los pacientes más de 1 año tras de la cirugía (Phillips-Bute et al 2006). La identificación de los biomarcadores sugestivos de disfunción cerebral ayudarían al diagnóstico y tratamiento precoz de pacientes con estas complicaciones (Ramlawi et al, 2006).

### 3.6.2. Factores de riesgo

#### 3.6.2.1. Factores relacionados con el paciente

Se han señalado diversos factores de riesgo, pero los más prevalentes son sin duda la existencia de DCL preoperatorio y la edad avanzada que constituye un elemento íntimamente ligado a este.

Silbert et al (Silbert et al, 2007) observaron que el 35% de los pacientes que esperaban para cirugía cardíaca tenían DCL preoperatorio, identificando como predictores independientes de deterioro cognitivo preoperatorio, la historia previa de infarto de miocardio, la edad y el coeficiente intelectual lo cual es importante para la alta incidencia de DCPO (Newman et al, 2001). En el estudio de Hudetz se refuerza la idea de la identificación precoz preoperatoria de los pacientes con los distintos tipos de deterioro cognitivo los cuales presentan un riesgo incrementado de desarrollar DCPO (Hudetz et al, 2012). Recientemente se ha demostrado que la evaluación funcional de la conducta tras un año de cirugía cardíaca se ha relacionado con el DLC preexistente y no con el DCPO asociado a las variables intraoperatorias tales como la duración del clampaje aórtico y la derivación cardiopulmonar (BCE) (Messerotti Benvenuti et al, 2013). En este estudio se observa que el DCL preoperatorio puede predisponer a una reducción de la capacidad del paciente para concentrarse o prestar atención, lo cual puede derivar en quejas y estrés psicológico (Rothenhäusler et al, 2005). Por ello es muy importante la evaluación cognitiva preoperatoria de los pacientes, con especial atención a la memoria de trabajo, para identificar los que tienen mayor predisposición a desarrollar alteraciones funcionales del comportamiento a los tres meses de la cirugía cardíaca (Messerotti Benvenuti S et al, 2014).

Se han advertido alteraciones cognitivas previas tipo DCL en relación con los factores de riesgo cardiovasculares principalmente hipertensión, (Singh-Manoux et al, 2005) diabetes (Arvanitakis et al, 2004; Krannich JH et al, 2012) y enfermedad vascular periférica (Breteler et al, 1994) independientemente del tipo de procedimiento quirúrgico cardíaco realizado. Todas estas patologías son más prevalentes en las personas de edad avanzada tal como se comentó anteriormente.

#### 3.6.2.2 Factores de riesgo intraoperatorios

Tres factores han sido señalados como elementos determinantes de riesgo de DCPO en cirugía cardíaca: la propia medicación anestésica, las alteraciones de la perfusión y oxigenación cerebral, la temperatura corporal y la presencia de hiperglucemia.

Existen numerosos estudios que avalan el papel neurotóxico de los opioides como el fentanilo, sufentanilo y remifentanilo en ratas (Kofke et al, 2002). Parece que el fentanilo está asociado con la presencia de delirio (Burkhart et al, 2010). Aunque no se ha encontrado relación con el DCPO temprano y tardío (Burkhart et al, 2010). Con isoflurano hay resultados contradictorios: incremento de la vulnerabilidad neural a la apoptosis y simultáneamente una mejoría del manejo de la información en el postoperatorio, en estudios realizados con isoflurano (Farag et al, 2006). Con propofol se ha descrito una mayor incidencia de DCPO respecto al uso de sevoflurano (Schoen et al, 2011) y desflurano (Royse et al, 2011). No obstante, se necesita más evidencia para consolidar la hipótesis de que los anestésicos pueden originar DCPO, pues se ha visto que no existen diferencias en cirugía no cardíaca (Rasmussen et al, 2003).

El flujo cerebral es independiente de la presión de perfusión cerebral cuando está dentro de un rango normal. Durante la BCE la presión arterial media se mantiene alrededor de los 60 mmHg, sin embargo aunque es suficiente para mantener la autorregulación en los pacientes normales, en los hipertensos alcanza el umbral de la misma. Durante la cirugía sin bomba de circulación extracorpórea (SCEC) la manipulación del corazón para acceder a las anastomosis de la cara posterior puede alterar el gasto cardíaco y por ende el flujo sanguíneo cerebral (Moritz et al, 2010). Puede existir cierto grado de edema cerebral originado por varias circunstancias, como la propia cirugía, la enfermedad cardíaca preexistente, con alto grado de edema cuando la insuficiencia cardíaca está descompensada, produciendo aumento de la presión intracraneal con reducción de la presión de perfusión por debajo del límite de la autorregulación (Harris et al, 1998). El recalentamiento posterior a la hipotermia puede tener efectos deletéreos sobre la autorregulación cerebral (Joshi et al, 2010) y cuando se realiza de manera rápida el hiperflujo de sangre más caliente al cerebro puede precipitar el deterioro cognitivo (Grigore et al, 2009).

El control de la presión arterial parcial de CO<sub>2</sub> (PaCO<sub>2</sub>) con el método pH-sat, permite durante los períodos de hipotermia en la cirugía con bomba de circulación extracorpórea (CEC), que la PaCO<sub>2</sub> se



mantenga normal. Si aumenta el CO<sub>2</sub> total del cuerpo puede causar un aumento del flujo sanguíneo cerebral en exceso (es decir, pérdida de la autorregulación) durante la hipotermia, que se asocia con deterioro neuropsicológico, después de la operación (Patel et al, 1996). Se especula que cualquier beneficio potencial de exceso de flujo sanguíneo cerebral durante la BEC hipotérmica se ven compensados por otros mecanismos (Hoover et al, 2009). Estas consideraciones son tema de debate (Abdul Aziz et al, 2010). Los cambios en la presión parcial de CO<sub>2</sub> afectan a la saturación regional de oxígeno (oxigenación cortical frontal en tiempo real usando la espectroscopía cercana al infrarrojo, rSO<sub>2</sub>) (Ariturk et al, 2014). El mantenimiento de una presión de perfusión por encima de los niveles fisiológicos (80-90mmHg) está asociado con una menor incidencia de DCPO y delirio (Siepe et al, 2011) mientras que si se mantienen por debajo, los pacientes presentan una puntuación inferior en el MMEE postoperatorio (Gottesman et al, 2007). Finalmente, La hipótesis de que un flujo pulsátil en la BCE mejora los resultados ha sido debatida; los resultados de los estudios parecen avalar que no aporta grandes beneficios (Voss et al, 2010; Elbers et al, 2011; Grubhofer et al, 2000). Algunos estudios han demostrado la utilidad de la rSO<sub>2</sub> para prevenir eventos adversos y mejorar la morbimortalidad postoperatoria y DCPO, pero se precisan más evidencia (Slater et al, 2009; Schoen et al, 2011; Heringlake et al, 2011).

El control de la temperatura corporal puede tener un papel protector sobre la función cognitiva en la BEC como se ha demostrado en algunos estudios experimentales. La combinación de hipotermia (32°C) en BCE asociada con un recalentamiento limitado y una hipotermia postoperatoria prolongada (35°) disminuye el DCPO después de BCE en ratas (de Lange et al, 2008). Algunos autores han propuesto las siguientes recomendaciones, basadas en estudios: Monitorización nasofaríngea, timpánica o vesical. Mantener hipotermia de 34-35 °C en pacientes con alto riesgo de injuria neurológica. Recalentamiento suave. Abolir la hipertermia tanto intra como postoperatoria (Grigore et al, 2009).

Finalmente, La existencia de hiperglucemia perioperatoria parece estar relacionada con alteraciones cognitivas postoperatorias, pero parece que podrían influir otros factores como la edad, la transfusión de derivados y la duración de la cirugía, por lo que se precisan más estudios (Zhang et al, 2014).

### **3.6.2.3. Tipo de cirugía (valvular o coronaria)**

La cirugía valvular parece tener un mayor índice de complicaciones embolígenas que la cirugía coronaria. La incidencia de complicaciones neurológicas es variable, dependiendo de la metodología. En una publicación donde se comparan ambos tipos de cirugía (Boeken et al, 2005) los accidente isquémico transitorio o ictus se presentaron en el 1,7% de los pacientes sometidos a revascularización coronaria, en el 3,6% de los operados de recambio valvular simple, en el 3,3% de los pacientes intervenidos de ambos procesos y en el 6,7% de los pacientes sometidos a recambio valvular múltiple. La fisiopatología continúa siendo incierta. La hipoperfusión sistémica y la embolización perioperatoria (claramente documentada mediante Doppler transcraneal de macro y microembolias desde la aorta, desde las cavidades cardíacas o bien desde el propio circuito de derivación cardiopulmonar, parecen estar involucradas, pues la incidencia en los pacientes operados de revascularización coronaria sin BCE parece disminuída aunque se precisan más estudios (Athanasίου et al, 2004). En un metanálisis Sedrakyan constató una disminución del 50% de microembolizaciones cuando no se usa BCE (Sedrakyan et al, 2006).

Las causas parecen ser diferentes en el postoperatorio más tardío. La anemia, la trombocitosis reactiva, un estado procoagulante y la presencia de ciertas arritmias, fundamentalmente fibrilación auricular, son causas posibles de la aparición de ictus en fases posteriores.

### **3.6.2.4. Tipos de cirugía**

#### **3.6.2.4.1. Cirugía cardíaca sin bomba de circulación extracorpórea (BCE)**

La revascularización miocárdica sin BCE ha logrado disminuir la morbimortalidad quirúrgica, representando un gran avance especialmente en la cirugía de revascularización coronaria, pues ha logrado obviar de forma radical la problemática asociada a la fisiopatología de la CEC, eliminándose la canulación y clampaje aórtico, reduciendo las alteraciones de la coagulación, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y el daño multiorgánico por isquemia-reperusión (Biglioli et al, 2003). Durante la cirugía de revascularización coronaria sin bomba existen dos retos fundamentales: exposición adecuada del lugar de la anastomosis sin afectar al movimiento cardíaco, y protección miocárdica de la isquemia durante la interrupción del flujo de la arteria coronaria (Onorati et al, 2010). El posicionamiento del corazón para la cirugía conlleva su desplazamiento vertical y posibilidad de compresión de la pared

ventricular (por los dispositivos que se usan para estabilizar el miocardio), que pueden producir alteraciones hemodinámicas y deterioro transitorio de la función de bomba, así como isquemia aguda intraoperatoria. Las indicaciones para conversión de la técnica a bypass cardiopulmonar es la persistencia de alguno de estos signos a pesar de un tratamiento agresivo como son, bajo gasto cardíaco persistente, baja saturación mixta de oxígeno, presión arterial media persistentemente baja, modificaciones importantes del ST, colapso cardiovascular, fibrilación ventricular sostenida o arritmias malignas. El clampaje transitorio de las arterias coronarias durante la anastomosis condiciona breves periodos de isquemia que se manifiestan por elevaciones del segmento ST en el ECG, y por la presencia de nuevas alteraciones en la motilidad del miocardio visibles en la ecografía transesofágica (ETE). Con el objetivo de reducir las consecuencias de la oclusión de la arteria coronaria se puede disponer de varias alternativas, no excluyentes, como son:

- Mejora del balance de oxígeno del miocardio, mediante disminución del consumo de O<sub>2</sub>, incremento del aporte, o ambas. El uso de betabloqueantes y antagonistas del calcio reducen la frecuencia cardíaca y la contractilidad, y por tanto, el consumo de O<sub>2</sub>. Por otro lado, el mantenimiento de una adecuada presión de perfusión coronaria asegura el aporte de O<sub>2</sub> (Matata et al, 2000).
- Preacondicionamiento isquémico. Es el mecanismo por el cual pequeños periodos isquémicos seguidos de reperfusión protegen al miocardio posteriormente de periodos mayores de isquemia necesarios para la cirugía. Puede ser inducido farmacológicamente; el sevoflurano y otros agentes halogenados (isoflurano) protegen al miocardio contra la isquemia, mediante la activación de un mecanismo intracelular con apertura de los canales de K intramitocondriales y la despolarización del potencial de membrana mitocondrial cuando se administran a una concentración de CAM 2 al menos 30' antes del clampaje coronario. En un estudio muy reciente, se observa que el preacondicionamiento isquémico, mejora los resultados de la cirugía (Xue FS et al, 2015).
- Profilaxis farmacológica. El uso perioperatorio de betabloqueantes constituye una efectiva medida preventiva. Así mismo, el diltiazem induce vasodilatación arterial (incluido la arteria pulmonar) y previene el incremento del calcio intracelular, que es una de las primeras causas de lesión por reperfusión y disfunción miocárdica postisquémica. Otros fármacos útiles son la nitroglicerina y el magnesio (Lee et al, 2003; Parolari et al, 2003).
- Utilización de shunts quirúrgicos Para reducir el tiempo de isquemia durante las anastomosis el cirujano puede colocar un pequeño shunt en el interior de la coronaria, que permite cierto flujo sanguíneo, suficiente para prevenir las anomalías regionales de la motilidad de la pared y para normalizar o estabilizar elevaciones del segmento ST.

Parece ser que la cirugía sin BCE reduce los requerimientos anestésicos, transfusionales y disminuye morbilidad y mortalidad según algunos metanálisis realizados. La incidencia de infarto postoperatorio depende de diversos factores intraoperatorios, no encontrándose diferencias entre ambos procedimientos, aunque la liberación de enzimas miocárdicas y troponina I es menor en la cirugía sin BCE. La incidencia de fibrilación auricular no ha variado (Cheng et al, 2005). El principal inconveniente de la cirugía de revascularización coronaria sin BCE es que puede conllevar una revascularización incompleta, habiéndose demostrado que no existen diferencias significativas en la evolución a los 30 días de la cirugía, al evaluar los eventos cardíacos y cerebrovasculares en pacientes con enfermedad multivaso de alto riesgo (Dorman et al, 2004). Los estudios controlados randomizados indican que la cirugía sin BCE reduce la respuesta inflamatoria sistémica pero no la previene (Grado A/nivel Ib) (Al-Ruzzeh et al, 2003). Hay que recordar que mientras se realiza este tipo de cirugía, la respuesta al trauma quirúrgico, la manipulación del corazón, la succión del pericardio, la heparina (Hooper et al, 2004), protamina, otras drogas y los agentes anestésicos están presentes y todos producen un incremento en los marcadores de inflamación aguda. La tendencia actual de realizar sin bomba a los pacientes ancianos y aquellos con factores de comorbilidad, se debe a que podrían beneficiarse de esta atenuación de la respuesta inflamatoria, disminuyendo la disfunción de órganos. Sin embargo se requieren más estudios para redefinir el grupo candidato en los cuales se produciría una franca reducción de la respuesta inflamatoria (Nathoe et al, 2003; Gerola et al, 2004; Shahzad et al, 2007). En un reciente estudio se constata que la respuesta inflamatoria está atenuada en la cirugía sin BCE comparada con la cirugía con BCE. La BCE induce una liberación moderada de moléculas solubles inflamatorias en la circulación sistémica, los factores estudiados son la moléculas del sistema del receptor endotelial Ang/tie2, relacionadas con la

angiogénesis y factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)/VEGF. Se ha observado una mayor transgresión de estos mecanismos y productos solubles en la cirugía con BCE que en la que no usa BCE (Jongman et al, 2014).

La revascularización miocárdica sin BCE es recomendable en pacientes de alto riesgo quirúrgico, ya que permite disminuir globalmente la morbilidad, los requerimientos transfusionales y la estancia hospitalaria.

#### **3.6.2.4.2. Cirugía cardiaca con BCE**

El desarrollo de la derivación cardiopulmonar o BCE fue el paso que determinó el desarrollo de la cirugía cardiaca actual. La BCE fue diseñada para realizar las funciones del corazón y los pulmones y permitir a los cirujanos reparar la patología cardíaca mientras el corazón está detenido. El primer éxito obtenido en la aplicación de BCE fue en 1954 lo que condujo a importantes avances en la cirugía cardiaca, en las técnicas de perfusión y anestesia, así como del tipo de cirugía que ya era posible realizar, como la valvular y cirugía de injerto de derivación de arteria coronaria (Gibbon, 1954; Gill R et al, 1996; Borowicz et al, 1996).

Su eficacia se traduce en una buena homeostasia tisular, con los menores efectos secundarios posibles. Como la sangre está en contacto con superficies no biológicas se induce una respuesta inflamatoria sistémica, por lo que es necesario utilizar heparina, hemodilución, un cierto grado de hipotermia y una bomba externa para impulsar el flujo sanguíneo que a su vez la somete a diferentes tensiones físicas y deformaciones (Gibbon, 1954). Los avances técnicos en las últimas seis décadas han disminuido el número de complicaciones mayores y la mortalidad en estos tipos de cirugía.

En la mayoría de los pacientes, las alteraciones son subclínicas, pero atendiendo a la patología asociada del paciente, al tiempo de circulación extracorpórea, clampado aórtico o la duración de la intervención, podría evolucionar a un "síndrome post-perfusión" que puede manifestarse con signos clínicos de disfunción pulmonar, renal, diátesis hemorrágica, hemólisis con fracaso multiorgánico y alteraciones del sistema nervioso, incluyendo el DCPO y delirio (Edmunds, 2003; Laffey et al, 2002). Las tres alteraciones fisiológicas principales introducidas por la derivación cardiopulmonar son: la exposición de la sangre a superficies no fisiológicas y estrés de cizallamiento, las alteraciones de la pulsatilidad y patrones de flujo sanguíneo y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémico (SRIS).

#### ***Exposición de la sangre a superficies no fisiológicas y estrés de cizallamiento***

El contacto de los componentes sanguíneos con las superficies no biológicas de los circuitos y membranas de la CEC produce su activación y respuesta inflamatoria (Warren et al, 2009). Durante la CEC, los elementos formes de la sangre (eritrocitos, leucocitos y plaquetas) y los no formes (proteínas plasmáticas), están sometidos a distintas condiciones mecánicas generadas por los rodillos de la bomba, las cánulas de aspiración y por las presiones que se generan en el extremo de la cánula arterial. Los eritrocitos reducen su distensibilidad y el transporte de O<sub>2</sub> a los tejidos, los leucocitos se activan, modificando su capacidad de migración y fagocitosis, pudiendo llegar a producir primero una leucopenia, en general seguida por una leucocitosis tras la finalización de la CEC que puede durar varios días. La activación de los leucocitos y las plaquetas, conjuntamente con los eritrocitos y la fibrina, produce la formación de microagregados que pasan a la circulación y a los tejidos como microémbolos, con especial repercusión a nivel cerebral.

El contacto de la sangre con las membranas del oxigenador y del circuito desencadenan la activación de los sistemas de coagulación, activación del complemento, fibrinólisis y liberación de kininas. Este proceso se inicia con la activación del factor XII y se puede activar al resto de la cascada intrínseca de la coagulación. A pesar de una heparinización correcta, se produce cierto grado de microcoagulación con consumo de factores.

Por otro lado, la kaliceína activada por el XIIa, activa a los neutrófilos. Se libera bradiquinina, que aumenta la permeabilidad vascular, produce radicales libres de O<sub>2</sub>, enzimas proteolíticas y se liberan citoquinas proinflamatorias y factor de necrosis tumoral. Todos estos factores juegan un papel muy importante en el aumento de la permeabilidad capilar que se observa tras la CEC. La kaliceína y la bradiquinina también pueden estimular el sistema fibrinolítico mediante la producción de plasmina.

La CEC activa cinco sistemas de proteínas plasmáticas: Contacto (plaquetas), coagulación intrínseca (celulas endoteliales), coagulación extrínseca (neutrófilos), complemento (linfocitos) y fibrinolítico

(monocitos) (Levy et al, 2003). La activación del complemento se produce principalmente por contacto y provoca la aparición de anafilatoxinas (C3a, C4a y C5a), que actúan sobre los mastocitos y los basófilos, que liberan gran cantidad de histamina y otros mediadores, lo que aumenta la permeabilidad del endotelio vascular y la filtración extravascular de líquidos, sobre todo en el pulmón. El C5a también activa los neutrófilos, que liberan enzimas de los lisosomas, radicales libres de oxígeno y otros mediadores de la inflamación (Rinder et al, 1999). La cascada del complemento también se puede activar por la utilización de expansores plasmáticos, por liberación de endotoxinas por translocación bacteriana a nivel de la mucosa intestinal, o por las fuerzas generadas sobre los elementos formes de la sangre y por la interfase sangre-oxígeno. Administrar un flujo sanguíneo insuficiente durante la CEC también puede activar el complemento por isquemia tisular (endotoxinas) y por el síndrome de reperfusión post isquémico.

La exposición a la BCE está asociada con un rápido incremento de la generación de trombina (Raivio et al, 2006; Dixon et al, 2005). La trombina es una molécula procoagulante y proinflamatoria. La trombina es también un potente quimiotáxico para los macrófagos en los que altera la producción de citocinas y metabolitos del ácido araquidónico (Siller-Matula et al, 2011). La excesiva generación de trombina está asociada con daño miocárdico y cambios hemodinámicos (Raivio et al, 2006). La modulación de la generación de trombina con los protocolos anticoagulantes específicos para los pacientes han sido asociados con la preservación de los factores de coagulación y disminuye las transfusiones tras cirugía cardíaca (Despotis et al, 1996). No obstante, la anticoagulación con heparina puede conducir a una rápida inactivación de la Proteína C activada (PCA) (Linder et al, 2003) y parece estar asociado al rápido aumento y sobrecarga de trombina, que puede durar 4 h postoperatorias. Esta discapacidad para generar PCA refleja un proceso complejo que no está asociado con los niveles aumentados de proteína endotelial soluble del Rc C y la trombosmodulina durante la BCE. Los mecanismos endógenos de la respuesta de la trombina durante la BCE permanecen sin aclarar, precisándose más estudios (Taneja et al, 2013). Se activa por tanto la vía intrínseca, extrínseca y la fibrinólisis.

#### **Alteraciones de la pulsatilidad y patrones de flujo sanguíneo**

Uno de los efectos más importantes de la BCE es la pérdida de pulsatilidad del flujo que conlleva una mejora de la perfusión hística, con mejora en la difusión de oxígeno y otros sustratos y por tanto en el metabolismo celular; por otro lado, se asocia con riesgo de daño celular y endovascular, así como de tromboembolia (por aumento de la velocidad).

Con el inicio de la BCE el flujo pulsátil pasa a laminar, como hemos dicho y las células endoteliales tienen una menor liberación de NO (óxido nítrico) en el endotelio lo que aumenta la vasoconstricción ya inducida por la hipotermia (con hipoperfusión hística) y se disminuye la adhesión molecular y la represión de las citoquinas proinflamatorias (Beghetti et al, 1998). Esta conversión de pulsátil a laminar induce a un fenotipo proinflamatorio, se disminuye la capacidad endotelial antioxidante y aumenta el estrés oxidativo. Incluso en ausencia de especies de radicales de oxígeno reactivos (ROS). Ésto se acompaña de la expresión de un grupo de genes relacionados con este fenotipo proinflamatorio. Así mismo, produce una alteración en la permeabilidad de la BHE y alteraciones en la microcirculación. Se ante estos hallazgos se puede postular que la disfunción endotelial presente en los pacientes críticos podría ser un factor para el DCPO (Gavins et al, 2007).

La cardioplejia origina una disminución global de la contractibilidad y distensibilidad ventricular. La reperfusión origina liberación de mediadores y radicales libres. El uso de filtros para leucocitos en las soluciones de cardioplejia puede paliar este efecto. En el estudio de Djaiani se demuestra la disminución del déficit cognitivo usando filtros celulares en la cirugía cardíaca (et al, 2007). Asimismo, la BCE implica diversos grados de hipotermia e hipotensión. El gasto cardíaco de la BCE es la tasa de flujo de la bomba, que se fija al nivel deseado. Las presiones sanguíneas sistémica y venosa dependen parcialmente del tono autónomo del paciente, pero son fácilmente manipuladas al incrementar o disminuir el retorno venoso y la administración de vasopresores o vasodilatadores. Al comienzo de la BCE existe habitualmente hipotensión por descenso de las resistencias vasculares sistémicas (RVS) como consecuencia de la disminución de la viscosidad de sanguínea derivada de la hemodilución por la solución de cebado de la bomba, y por reducción del tono vascular secundaria a la caída de catecolaminas circulantes y alteraciones hidroelectrolíticas (baja concentración en Ca y Mg en el fluido de cebado). Durante la fase de hipotermia se observa un aumento de las RVS por disminución del área vascular (cierre de la microvasculatura), y vasoconstricción ocasionada por la hipotermia y por niveles crecientes de catecolaminas, arginina vasopresina y angiotensina II. La hipotermia conlleva una reducción

en el consumo de oxígeno; se estima que por cada de 10 °C de disminución de la temperatura, se reduce la tasa metabólica un 50%.

### ***Síndrome de Respuesta inflamatoria sistémica (SRIS).***

La BCE se asocia a la activación no fisiológica del sistema inmunitario que genera un espectro de respuestas que comprenden desde los indicios de la inflamación (fiebre, leucocitosis), signos de mayor gravedad (taquicardia, incremento de gasto cardíaco, aumento del consumo de O<sub>2</sub>, disminución de RVS, aumento de la permeabilidad capilar), disfunción orgánica (cardíaca, renal, pulmonar, gastrointestinal, hepática, del SNC junto con coagulopatía, coagulación intravascular diseminada, o trombosis intravascular), y finalmente, síndrome de fracaso multiorgánico y muerte, aunque no es frecuente. Los estímulos desencadenantes son la activación del complemento con producción de anafilotoxinas, que producen liberación del factor de necrosis tumoral por los macrófagos y estimulan la expresión de la molécula de adhesión a leucocitos P-selectina en el endotelio. El aumento de la concentración plasmática de proteínas del complemento asociado a la BCE constituye una de las primeras manifestaciones del SRIS. La activación por contacto también activa las cascadas de la coagulación, fibrinolítica, y de calicreína-bradicinina. El desarrollo del SRIS implica tanto mediadores humorales como a células activadas; además del complemento y calicreína-bradicinina, otros mediadores son citocinas (TNF, interleucinas 1,6 y 8 [IL-1, IL-6, IL-8] e interferón), leucotrienos, tromboxano, prostaglandinas, factor activador de plaquetas y factor tisular, producidos por macrófagos, células endoteliales que contienen NO en su estructura, linfocitos y plaquetas (Hooper et al, 2004). El uso de BCE conduce a una activación leucocitaria y puede inducir una disfunción de órganos debido al reclutamiento de leucocitos en los diferentes órganos. La extravasación de leucocitos ocurre dentro de una cascada de eventos que incluye captura, aplanamiento, adhesión y trans migración. Sin embargo los mecanismos moleculares del aumento de reclutamiento de leucocitos en la BCE son aún desconocidos. Rossaint et al, pretende estudiar qué pasos de la cascada de reclutamiento está afectados por la inflamación sistémica durante la BCE en voluntarios sanos y en pacientes bajo BCE. La BCE parece inducir activación de las quimoquinas que produce secuestro y trans migración de leucocitos (Rossaint et al, 2012).

La disfunción endotelial están relacionadas con la BCE y la cirugía coronaria . En un reciente estudio se ha demostrado la disfunción del endotelio microvascular y la preservación de la vasodilatación de la microcirculación de la piel en los pacientes 1 semana después de la cirugía BCE. Estos resultados sugieren que la monitorización usando el Doppler laser de perfusión es una herramienta útil para confirmar la disfunción endotelial subaguda postoperatoria inducida por la cirugía coronaria con BCE (Gomes et al, 2014).

Algunos estudios han analizado la influencia de ambos tipos de cirugía (con y sin BCE) en la incidencia del DCPO. Los resultados son no concluyentes ya que se describen diferencias en el postoperatorio inmediato que después son poco significativas con el transcurso del tiempo. *Existen tres grandes estudios* que comparan ambos tipos de cirugía. El estudio *ROOBY* donde se analizan 2203 pacientes con bajo riesgo quirúrgico no hallando significación en las complicaciones a corto plazo pero sí tras un año de la cirugía donde la mortalidad de origen cardíaco y la viabilidad de los injertos obtuvo significación estadística en el grupo SCEC (Shroyer et al, 2009). El estudio *CORONARY* evalúa 4752 pacientes de mayor riesgo y no se constataron diferencias significativas a corto ni a largo plazo en (1 año) aunque las necesidades transfusionales se vieron reducidas en el grupo SCEC y una mayor necesidad de revascularización (Lamy et al, 2013). Finalmente, el estudio *GOPCABE* estudia 2539 pacientes ancianos sin observar diferencias a corto ni a largo plazo (Diegeler et al, 2013).

Se han realizado metaanálisis de 41 estudios randomizados en los que se encuentra una reducción en la incidencia de accidentes vasculares en la cirugía sin CEC (Sedrakyan et al, 2006). En otro metaanálisis de 37 estudios randomizados de estudios realizados en cirugía sin CEC se observó una tendencia a una menor incidencia de complicaciones incluyendo DCPO hasta los 30 días del postoperatorio pero que se iguala al año (Cheng et al, 2005). En el estudio randomizado realizado por Jensen et al en pacientes ancianos tampoco se halló diferencias significativas entre ambas técnicas (Jensen et al, 2006). En otro estudio se constató que a los 6 meses no existen diferencias entre la cirugía con CEC y en la cirugía sin CEC aunque sí en el DCPO de aparición antes de los tres meses de la cirugía (Vedin et al, 2006). En otro metaanálisis posterior, tampoco pudo ser demostrada la superioridad de la cirugía SCEC (Marasco et al, 2008).

Los pacientes que padecen patología cardíaca parecen tener una predisposición a padecer DCL previo independientemente de la cirugía, por lo que la evaluación preoperatoria en estos pacientes es fundamental (Bekker et al, 2010) sin embargo en un estudio reciente no se observa esta relación y la incidencia de DCPO fue igual para los que tenían DCL que para los que no lo presentaban (Trubnikova et al, 2014).

**Tabla 4 Mecanismos fisiopatológicos de la disfunción cognitiva en la cirugía cardíaca**

MECANISMO	ORIGEN	FACTOR DE RIESGO
EMBOLISMO	Equipo de CEC	Oxigenador
		Filtro
		Reservorio venoso
		Aspiración de cardiectomía
		Canulación
		Clampado de la aorta
	Iatrogenia	Manipulación cardíaca
		Administración de fármacos
		Muestreo de sangre
	Paciente	Arterioesclerosis aórtica
		Fibrilación auricular
HIPOPERFUSIÓN	Equipo de CEC	Infarto miocárdico reciente
		Hemodilución
		Pulsatibilidad de la bomba
		Temperatura
		Caudal de la bomba
	Iatrogenia	Presión arterial media
		Equilibrio ácido base
		Mantenimiento de la oxigenación
		Control de la glucemia
	Paciente	Agentes anestésicos
		Estenosis de la arteria carótida
		Hipertensión arterial
		Diabetes mellitus
INFLAMACIÓN	Equipo de CEC	Tubuladuras
		Caudal de volumen
		Oxigenador
		Bomba
		Temperatura
	Iatrogenia	Trauma quirúrgico
	Paciente	Hemorragia y transfusión

### 3. 7. Tipos. Evolución en el tiempo. Pronóstico

En función de su evolución temporal, se distinguen dos tipos de DCPO: precoz y tardío. Se habla de *DCPO precoz* cuando se produce dentro de los tres primeros meses tras la cirugía. Parece estar relacionado con los fenómenos de hipoperfusión cerebral e isquemia inducidos por la aparición de microémbolos y la respuesta inflamatoria.

La mayoría de los pacientes no recupera el nivel neurocognitivo preoperatorio, aunque en ocasiones se puede resolver gradualmente entre los tres y doce meses postoperatorios (Mc Kahann et al, 2005). Su incidencia puede ser del 50 % to 70 % a la semana del postoperatorio en cirugía cardíaca, disminuyendo al 30 % to 50 % después de 2 meses (Newman et al, 2006). Se ha visto que la utilización de circulación extracorpórea mínima reduce la incidencia de DCPO (Anastasiadis et al, 2011). También parece estar relacionado con el nivel preoperatorio de beta amiloide plasmático (Evered et al, 2009) y con el grado de hipotensión intraoperatoria (Gottesman et al, 2007). En un estudio reciente se ha propuesto el mantenimiento de la presión de perfusión durante el bypass dentro de límites normales (80-90 mm Hg) con hipotermia suave, lo cual, disminuye la incidencia de DCPO y delirio (Siepe et al, 2011). Según el ISPOD, el DCPO ocurre en el 25,8% a la semana y 9,9% a los tres meses (Moller et al, 1998).

El DCPO tardío se produce al persistir el cuadro clínico transcurridos 3 meses desde la cirugía. En ellos se ha constatado, en algunos casos, la existencia previa de enfermedad cardiovascular (Anastasiadis et al, 2011). Existe alta probabilidad de resolución del DCPO dentro del primer año tras la cirugía, aunque pueden persistir las fluctuaciones de la cognición transcurridos 12 meses del postoperatorio. (McKhann et al, 2005). La presencia de enfermedades cerebrales neurodegenerativas parece ser una de las principales responsables de DCPO a partir del primer año del postoperatorio, más que la influencia del tipo de cirugía (Selnes et al, 2012). En el estudio de Newman se vio una incidencia del DCPO a los 5 años del 40% entre los pacientes que habían presentado DCPO en el postoperatorio temprano. Pasados 6 años tras cirugía cardíaca, el DCPO no difiere de aquellos que no fueron intervenidos pero que padecían enfermedad coronaria (Selnes et al, 2008) y padecer.

El DCPO tardío se asocia con una disminución de la calidad de vida (Newman et al, 2001), jubilación precoz o retirada del mercado de trabajo y gran dependencia de la sociedad (Steinmetz et al, 2009). Por tanto pasa a convertirse en un grave problema para los familiares y el sistema de salud, que tiene que hacer frente a la dependencia y costes de pacientes en una edad crítica que han perdido su independencia (Price et al, 2008). Existen niveles de evidencia de clase 2 OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford 2011 Levels of Evidence. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653> (accessed 11 / 11 / 2011) que afirman que el DCPO tras cirugía cardíaca está asociado a un incremento de la mortalidad en 10 años (índice de riesgo 1,6, IC 95% 1,1-2,4) (Steinmetz et al, 2009).

### 3.8. Prevención intraoperatoria

Anteriormente se ha señalado que las alteraciones de la perfusión y oxigenación cerebral durante la cirugía cardíaca podrían constituir un importante factor de riesgo de DCPO. Así mismo es necesario mantener un adecuado equilibrio entre la demanda/consumo de oxígeno global y su aporte. Esto obliga al anestesiólogo a realizar una determinante actitud preventiva que evite episodios de hipotensión e hipoxemia durante la intervención. Para conseguirlo puede ser preceptiva la utilización de sofisticados sistemas de monitorización de la función hemodinámica y de la oxigenación entre los que se incluyen la monitorización de la profundidad anestésica, de la saturación regional de oxígeno cerebral y la situación hemodinámica global del organismo. En los siguientes apartados se comentan los aspectos más relevantes de algunos de estos elementos.

#### 3.8.1. Monitorización de la Profundidad anestésica.

El monitor más ampliamente utilizado para medir la profundidad anestésica es el derivado del análisis del índice bispectral (BIS). El BIS refleja el estado de la actividad metabólica cerebral, y se fundamenta en el análisis complejo mediante software específico de la actividad de las ondas eléctricas corticales, es decir, es un electrocorticograma o EEG modificado. Se fundamenta en que el EEG puede ser afectado por el sueño natural, enfermedades neurológicas, encefalopatía, isquemia cerebral, hipotermia, patrones de bajo voltaje genéticamente determinados (Lindholm et al, 2009), el electromiograma (EMG) y obviamente algunos fármacos anestésicos (Dahaba et al, 2005). Los fármacos anestésicos producen una disminución dosis-efecto de la actividad del EEG que ha sido aprovechada para establecer una relación entre el valor BIS y el grado de profundidad anestésica. Aún cuando es considerado un monitor de profundidad anestésica, existen eventos intraoperatorios no relacionados con la titulación de agentes anestésicos que pueden producir rápidos cambios en el valor del BIS, tales como isquemia cerebral o hipoperfusión, embolismo aéreo o hemorragias no reconocidas (Pavlin et al, 2005; American Society of Anesthesiologists Task Force on Intraoperative Awareness, 2006).

De la misma manera, La encefalopatía está asociada con un enlentecimiento del EEG similar al visto con la sedación. Esto puede promover que los valores de BIS sean más bajos que los esperados. Se ha publicado en este sentido, un estudio en el que se muestra correlación entre el BIS y una puntuación neurológica anormal en una muestra de pacientes críticos que no habían recibido medicación sedante en las 24 horas previas (Gilbert et al, 2001). Una mejor función neurológica estuvo asociada con valores de BIS más altos y viceversa. En otro trabajo, se corrobora los hallazgos anteriores pues, los valores del BIS fueron significativamente más bajos en pacientes externos con demencia que en un grupo control de pacientes postquirúrgicos de similar edad (Renna et al, 2003). Por ello el ajuste de BIS y la perfusión de

fármaco mediante el sistema TCI (target controlled infusion), en este tipo de enfermos, no debe ser igual que para la población general (Erdogan et al, 2012)

La asociación entre la profundidad de la anestesia y el DCPO permanece incierta, así como su papel en la prevención del DCPO y delirio. Existen estudios que afirman que una anestesia “ligera” guiada por potenciales evocados o BIS mejora la incidencia de DCPO y disminuye la incidencia de delirio (Chan et al, 2013; Jildenstal et al, 2011), sin embargo otras investigaciones no han encontrado asociación (Steinmetz et al, 2010; Farag et al, 2006). Los estudios que utilizan BIS y determinan la rSaO<sub>2</sub> cerebral sugieren que evitar valores bajos de ambos podría ser beneficiosos para disminuir el DCPO (Ballard et al, 2012). Los pacientes con déficit cognitivo preoperatorio, como la demencia, parecen tener una puntuación del BIS basal menor que en los pacientes sin él. Por ello el ajuste de BIS y la perfusión de fármaco mediante el sistema TCI (target controlled infusion) no debe ser igual que para la población general (Erdogan et al, 2012).

Se ha valorado su posición como marcador en la mortalidad global postoperatoria. Un estudio retrospectivo ha encontrado una fuerte relación entre presión arterial media < 75 mm Hg y BIS < 45, con dosis anormalmente bajas de anestésicos inhalatorios (concentración alveolar mínima, CAM < 0,7), lo que probablemente exprese una sensibilidad cerebral aumentada al efecto de estos agentes. Esta asociación, conocida como “triple LOW”, se relaciona con un incremento de la mortalidad postoperatoria y requiere la concordancia de los tres elementos pues cada uno por separado no parece tener efecto sobre la mortalidad (Sessler et al, 2012). Milkos ha realizado un seguimiento de 16,263 pacientes intervenidos de cirugía no cardíaca, ajustando cada paciente a su patología concomitante no encontrando significación estadística en la mortalidad perioperatoria ni a medio plazo (30 días), analizando la “Triple Low”. Más estudios son requeridos para asegurarlo (Miklos et al, 2014). Al menos dos ensayos clínicos estudian sus posibles efectos ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT00998894) and [www.anzctr.org.au](http://www.anzctr.org.au) (ACTRN12612000632897) (Myles et al, 2014).

Recientemente se ha realizado una modificación del sistema BIS tradicional ampliando la señal de registro a ambos hemisferios (BIS bilateral) que ofrece una capacidad de monitorización mucho más amplia que la que ofrece el monitor de BIS clásico. El sistema de Bis bilateral es capaz de registrar de modo simultáneo cuatro canales de electroencefalografía. Este monitor ofrece el tradicional valor numérico relacionado con la profundidad anestésica y otros elementos que pueden ser de gran ayuda para el anestesiólogo como son: cuatro canales simultáneos de EEG analógico (dos por hemisferio), la Matriz de Densidad Espectral (MDE) y el Indicador de Asimetría (ASYM).

La monitorización de cuatro canales de EEG permiten al clínico usar la inspección de los patrones de EEG. La generación de la actividad eléctrica precisa energía, que depende del suministro de glucosa y oxígeno. Así reducciones significativas en el flujo sanguíneo provocan depresión en la actividad del EEG. Este fenómeno es de gran utilidad, dado que los cambios característicos que la reducción del flujo sanguíneo induce en el EEG se utilizan para diagnosticar esta disminución del flujo intraoperatoria (Bennett et al, 2009). La existencia de un gradiente de flujo entre la desaparición de la actividad eléctrica y el daño celular irreversible (penumbra isquémica) hace que el EEG pueda servir para corregir las situaciones asociadas al desarrollo de isquemia, pero en una prueba poco predictiva del tamaño final del infarto. La aparición de ondas delta en el EEG cuando se produce el clampado de una arteria durante la cirugía, nos debe advertir del desarrollo de una isquemia (Foreman et al, 2012).

Un cambio en la MDE de forma unilateral puede indicarnos de forma precoz cambios asociados al desarrollo de patologías tales como episodios de isquemia de un modo visual e intuitivo, mientras que un incremento significativo del ASYM se relaciona con afectaciones focales de un hemisferio.

### 3.8.2. Monitorización de la saturación regional de oxígeno cerebral.

La espectroscopia cercana al infrarrojo (NIRS, del inglés “near-infrared spectroscopy”) es una técnica óptica no invasiva que cuantifica determinados cromóforos como oxihemoglobina, deoxihemoglobina y citocromo Caa<sub>3</sub> oxidasa. Dado que la citocromo oxidasa C es la enzima terminal en la cadena respiratoria en la mitocondria, es la última proteína que acepta electrones en la cadena respiratoria del ciclo de Krebs, juega un papel crucial en el empleo dinámico de oxígeno celular y en la producción de energía.

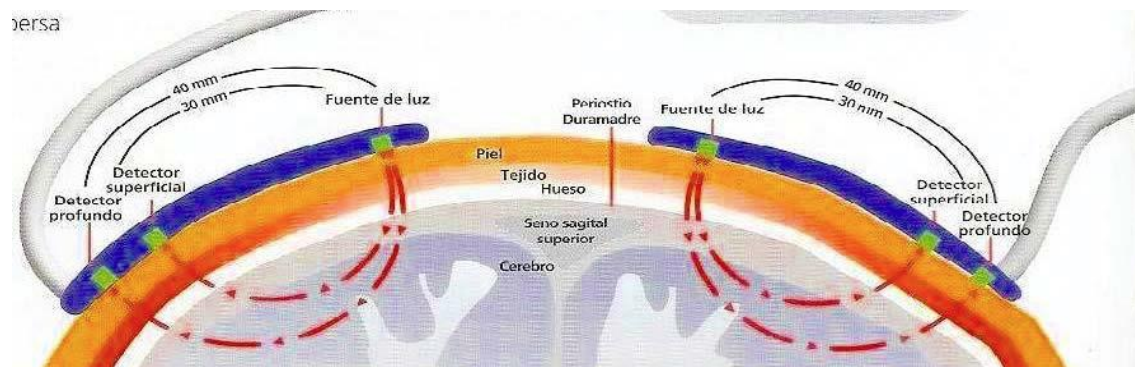
Su estado de oxidación refleja el balance entre el aporte y la demanda de oxígeno en el cerebro y su estado reducido está directamente relacionado con la oxigenación intracelular, siendo responsable de



un 98% del metabolismo del oxígeno pero se necesitan más estudios para su validación clínica (Kakihana et al, 2008).

El dispositivo de monitorización de la saturación regional de oxígeno cerebral (rSO<sub>2</sub>) se fundamenta en la emisión de un haz fotones de luz cercanos al infrarrojo (“NIRS”) en la piel de la frente del paciente (Figura 5). Dispone de dos sensores dotados de la fuente emisora de luz que se colocan sobre la piel de la región frontal de ambos hemisferios y que captan la saturación de O<sub>2</sub> de los tejidos subyacentes (85 % de la señal procede de la corteza y un 15 % del tejido extracraneal).

**Figura 5. Representación gráfica de los sensores del NIRS y los tejidos que atraviesa.**



Estas zonas corresponden a los territorios de perfusión de las arterias cerebrales anterior y media, intentando evitar el seno sagital superior. Después de dispersarse por el interior del cuero cabelludo, cráneo y cerebro, parte de estos fotones vuelven a la piel por reflectancia y son captados por el sensor correspondiente. Al medir la cantidad de fotones que regresa se puede inferir la absorción espectral del tejido subyacente y extraer conclusiones sobre su oxigenación media. Es importante señalar que la técnica NIRS analiza todo el tejido subyacente y mide, por lo tanto, la oxigenación de la hemoglobina en una combinación de sangre arterial, venosa y capilar. Al igual que con otras técnicas de monitorización regional cerebral, es imposible detectar cambios distantes al sitio monitorizado, sin embargo, la adecuada oxigenación cerebral global puede ser evaluada y la medida de la rSO<sub>2</sub> puede ser usada para detectar hipoxia/isquemia cerebral (Smith et al, 2009). La simplicidad de este dispositivo permite superar las limitaciones de otras modalidades de monitorización cerebral, como la electroencefalografía o la ecografía Doppler transcraneal (Highton et al, 2010). Existen diferentes dispositivos comerciales disponibles actualmente, entre los que se encuentran el INVOS 5100B (Somanetics Corporation), el sistema FORE-SIGHT (CAS Medical Systems) y el Nonin 7600 (Nonin Medical), los tres con uso aprobado por la FDA, y el NIRO (Hamamatsu Photonics) aprobado por la Unión Europea y ampliamente estudiado. Los valores de SrO<sub>2</sub> obtenidos con los equipos de las distintas casas comerciales no coinciden, pues utilizan diferentes sistemas de evaluación y medición (Sørensen et al, 2014; Philip et al, 2013).

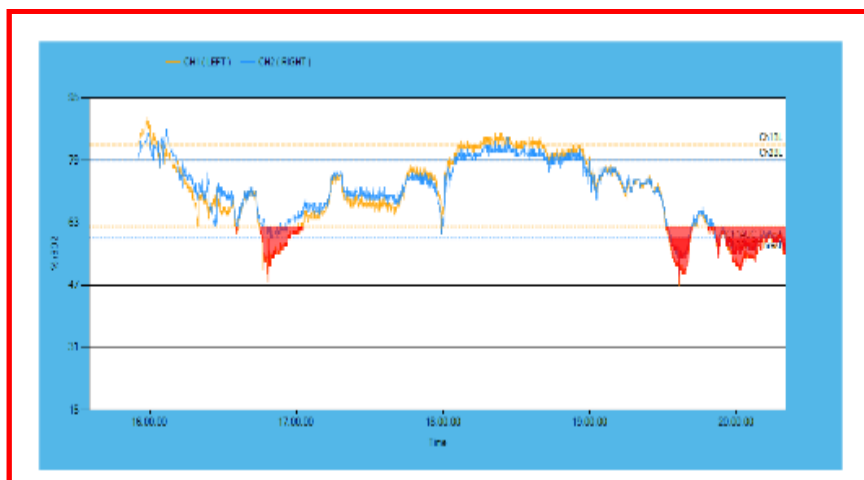
La variación interindividual de los valores normales de la rSO<sub>2</sub> es muy amplia. En un estudio con voluntarios sanos (n = 44) de entre 20 y 36 años los valores obtenidos fueron  $71 \pm 6\%$  (rango 58 – 82). En otro estudio en pacientes que iban a ser intervenidos de cirugía cardíaca (n = 1.000, edad 21 – 91 años) los valores obtenidos fueron  $67 \pm 10\%$  (rango 47 – 83). Debido a estas variaciones se recomienda utilizarlo como un monitor de tendencias. La saturación basal es el valor inicial de rSO<sub>2</sub> y sobre él se compararán los siguientes valores. Debido a esta variabilidad interindividual, se prefiere utilizar un valor relativo, no absoluto. Existe un consenso en considerar que el valor normal de la rSO<sub>2</sub> cerebral un 30% inferior a la saturación arterial de oxígeno (SaO<sub>2</sub>). Así, para un valor habitual de SaO<sub>2</sub> de 98% correspondería un valor normal de rSO<sub>2</sub> de 68%. La modificación del 20% respecto al valor rSO<sub>2</sub> inicial se considera significativa y obliga a realizar una evaluación y a aplicar una serie de intervenciones que pueden mejorar dicho valor. El valor rSO<sub>2</sub> inferior al 40% es un nivel crítico que requiere la intervención inmediata (Fenton et al, 2005).

La rSO<sub>2</sub> cerebral refleja el cociente entre el flujo sanguíneo cerebral (FSC) y el consumo regional cerebral de oxígeno (CMRO<sub>2</sub>). En condiciones fisiológicas existe un acoplamiento entre ambos factores. Así el

flujo sanguíneo se adapta a las necesidades del metabolismo cerebral. Cuando se produce una lesión cerebral aguda, el consumo disminuye de manera proporcional a la lesión y se pueden alterar los mecanismos de regulación del FSC. La existencia o no de acoplamiento entre CMRO<sub>2</sub> y FSC, la podemos objetivar de forma indirecta sin conocer el flujo ni el metabolismo cerebral, mediante la rSO<sub>2</sub> cerebral. Es por tanto, una monitorización que nos ofrece información sobre la hemodinámica cerebral de una manera muy sensible. Además gracias al conocimiento de sus fundamentos fisiopatológicos, nos permite actuar sobre las posibles causas precipitantes, restaurando el equilibrio FSC/CMRO<sub>2</sub>, indispensable para el buen funcionamiento cerebral. Esta propiedad ha encontrado aplicación en la cirugía de revascularización carotídea, en la que la determinación de la rSO<sub>2</sub> cerebral tiene más sensibilidad que el EEG y los potenciales evocados somatosensoriales, con una buena correlación entre los valores de SrO<sub>2</sub> y FSC tras el desclampaje (Nielsen, 2014). Similar aplicación ha sido descrita en otros tipos de cirugía: trasplantes y cirugías con perfusión tisular comprometida (Torella et al, 2002; Torella et al, 2003); detección de isquemia medular (Murkin J.M. et al, 2009); cirugía torácica, sobre todo si se usa la ventilación unipulmonar (Hemmerling et al, 2008; Tang et al, 2012); cirugía traumatólogica, sobre todo en artroscopia de hombro en posición "silla de playa" (Murphy et al, 2010; Moerman et al, 2012); cirugías con posición prono en ancianos en las que se producen una mayor incidencia de desaturaciones cerebrales (Deiner et al, 2014); detección precoz del malposicionamiento de la cánula aórtica en la BCE (Zheng et al, 2013).

Un descenso del 15-20% respecto al valor basal mantenidas más de 30 segundos, parece ser el umbral con el que se puede indicar que un evento cerebral es isquémico (Murkin et al, 2009), pero se prefiere utilizar el parámetro *Area bajo la curva* que mide cuanto tiempo y con qué intensidad está el paciente por debajo del umbral predeterminado; su valor viene dado en minutos porcentaje y se han establecido valores límites entre 50 (Slater JP et al. 2009) y 150 min % (Murkin JM et al. 2007) (Figura 6). Además, es importante comprobar que no existe asimetría en los valores basales, para poder detectar inmediatamente cualquier causa que pueda provocarla. Se considera anormal una asimetría basal de más de 10 puntos.

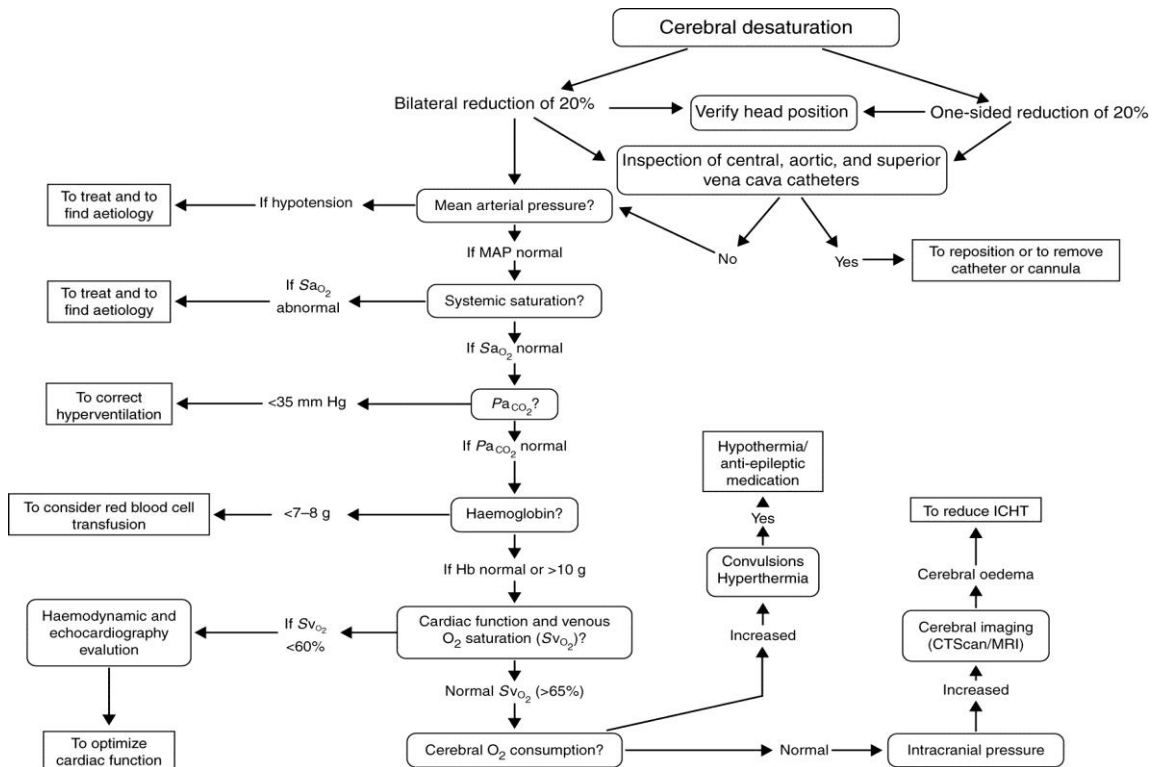
**Figura 6. Área bajo la curva: En base al umbral establecido por el usuario, como porcentaje del valor basal.**



La monitorización de la rSO<sub>2</sub> cerebral se ha relacionado con la morbilidad y mortalidad postoperatoria en cirugía cardíaca. Murkin et al. demuestran que el tratamiento de las desaturaciones cerebrales de oxígeno guiado por rSaO<sub>2</sub> cerebral puede disminuir la estancia en UCI, la mortalidad y la disfunción multiorgánica a los treinta días (Murkin et al, 2007) (Figura 7). En otro estudio, se realizó la determinación de la rSO<sub>2</sub> cerebral en 1.178 pacientes adultos propuestos para cirugía cardíaca. El análisis mostró que desviaciones  $\leq 50\%$ , eran predictores independientes de morbilidad y mortalidad a corto (30 días) y largo plazo (un año). El estudio también mostró que existe una correlación estadística importante entre los valores rSO<sub>2</sub> cerebral y determinados parámetros como la fracción de eyección ventricular izquierda,

péptido natriurético de filtrado del riñón, entre otros (Heringlake et al, 2011). Este hallazgo sugiere que el valor de rSO<sub>2</sub> cerebral prequirúrgico podría servir para la estratificación preoperatoria del riesgo en este tipo de cirugía utilizado intentado correlacionar con el DCPO e índice.

**Figura 7. Tratamiento de las desaturaciones cerebrales de oxígeno**



(Murkin et al, 2007)

El descenso de la rSO<sub>2</sub> cerebral también sería factor de riesgo para predecir el delirio postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con bomba de circulación extracorpórea (Schoen et al, 2011). De igual manera, algún estudio ha relacionado el descenso de la rSO<sub>2</sub> cerebral con la aparición de DCPO. El uso del NIRS ha demostrado una correlación entre valores bajos de rScO<sub>2</sub> y disfunción cognitiva, estancia hospitalaria prolongada y ACV perioperatorio, en pacientes sometidos a CEC para la realización de cirugía cardíaca (Yao et al, 2004; Edmonds, 2002; Goldman et al, 2004). Slater demuestra una clara asociación entre las desaturaciones cerebrales de oxígeno y el DCPO, sin embargo no se aclara si el tratamiento de dichas desaturaciones podría prevenir el DCPO (Slater et al, 2009). Sin embargo, estos resultados están limitados por el discreto tamaño muestral y por la ausencia de uniformidad al aplicar los conceptos de desaturación y déficit cognitivo (Zheng et al, 2013). Además, aún quedan incógnitas por despejar, ya que aún sin la presencia de desaturaciones cerebrales medidas por rSO<sub>2</sub> cerebral, el DCPO sigue produciéndose en pacientes de cirugía coronaria con o sin derivación cardiopulmonar, por lo que deben existir otros factores contribuyentes además de la hipoxia neuronal (Kok et al, 2014). A pesar de esta falta de evidencia científica, existe el sentir general entre los profesionales de que la monitorización rSO<sub>2</sub> cerebral asociada a la medida de la profundidad de la anestesia podrían reducir el DCPO en poblaciones de con factores de riesgo como son especialmente los ancianos (Burkhart et al, 2011; Ghosh et al, 2012).

### 3.8.3. Doppler transcraneal

El dopler transcraneal (DTC) es un monitor en tiempo real de la velocidad del flujo sanguíneo cerebral y de la posible presencia de émbolos durante la circulación extracorpórea. Se utiliza una sonda de ultrasonido que se observa en una pantalla con velocidades de flujo y picos sistólicos en cm/seg; también

se puede determinar el índice de pulsatilidad. La arteria que se utiliza con mayor frecuencia es la cerebral media a través de una ventana temporal, que se encuentra justo encima del cigomático y anterior al trago de la oreja. Un sitio alternativo de monitorización es la fontanela anterior en pacientes más pequeños. El ultrasonido Doppler se utiliza para conocer el flujo cerebral durante períodos de CEC de bajo flujo o en pacientes con circulación cerebral selectiva y para el reconocimiento de émbolos.

En una revisión sistemática se ha intentado relacionar la presencia de microémbolos intraoperatorios mediante DTC y el DCPO en cirugía cardíaca (en la que se detecta mayor número de microémbolos), de carótida y ortopédica mayor. Sin embargo, no se demuestra relación causa efecto entre la presencia de señales de alta intensidad transitorias intraoperatorias (características de microémbolos) y el DCPO (Martin et al, 2009). Otro estudio afirma que la disminución preoperatoria del flujo sanguíneo medido por Doppler en el hemisferio izquierdo está asociada con el DCPO tras cirugía cardíaca como un factor de riesgo independiente (Messerotti Benvenuti et al, 2012).

### 3.8.4 Monitorización hemodinámica

El objetivo de la optimización hemodinámica es asegurar un adecuado aporte de oxígeno a los tejidos. Si existe un desequilibrio entre el aporte ( $DO_2$ ) y el consumo de oxígeno ( $VO_2$ ) se desencadena una reacción inflamatoria que podría afectar la función cerebral, activándose el endotelio vascular, disminuyendo el AMPc y GMP c, con aumento de la permeabilidad capilar, liberación de CK proinflamatorias, adhesión de leucocitos al endotelio vascular, etc., con la consiguiente lesión.

La Terapia Dirigida por Objetivos (TDO) ha demostrado en los enfermos de alto riesgo, su eficacia, para disminuir las complicaciones. Implica realizar un diagnóstico precoz y establecer un tratamiento individualizado especialmente en situaciones donde la reserva fisiológica se encuentra limitada: edad avanzada, gran cirugía, patología cardio-respiratoria, cirugía urgente, Insuficiencia renal, hemorragia masiva y sepsis (Aya et al, 2013). Actualmente la TDO es objeto de debate (Cecconi M et al, 2014).

El oxígeno ha de ser aportado de manera continuada a los tejidos para mantener una adecuada función celular. Las neuronas son dependientes del  $O_2$  y la glucosa. Los dos principales determinantes del aporte de  $O_2$  a los tejidos son la cantidad de hemoglobina y el gasto cardíaco. La cifra de hemoglobina es fácilmente cuantificable, el cálculo del gasto cardíaco precisa de complejos sistemas de valoración que implican un mayor o menor grado de intervencionismo.

El gasto cardíaco es un componente importante del suministro de oxígeno global y es la variable más manipulada a la hora de mejorar el suministro de oxígeno, especialmente en el paciente crítico (Giblio et al, 2009). En la actualidad existen numerosos métodos de monitorizar la función hemodinámica y no existe unanimidad sobre las características del dispositivo ideal. El monitor idóneo debería aportar información relevante además de medidas precisas y reproducibles, producir datos interpretables, fácil de usar, rápidamente disponible, con resultados no dependientes del operador, poco invasivo, costo-efectivo y, finalmente, aportar información que sirva en la práctica clínica como guía terapéutica (Vincent et al, 2011).

Uno de ellos se basa en el cálculo del volumen sistólico a partir de la onda presión arterial determinada por un catéter intraarterial a través de algoritmos, como por ejemplo el sistema FloTrac (Opdam et al, 2006). El gasto cardíaco se calcula multiplicando la frecuencia cardíaca por el volumen sistólico. El algoritmo FloTrac utiliza estos mismos componentes pero sustituye la frecuencia cardíaca por la frecuencia de pulso con lo que solo se capturan los latidos realmente perfusionados, y multiplica la frecuencia de pulso por un volumen sistólico calculado. Este último puede ser manipulado con la administración de agentes farmacológicos y, especialmente, con la inyección de fluidos ya que el llenado cardíaco óptimo es esencial para mantener un adecuado gasto y una correcta perfusión orgánica.

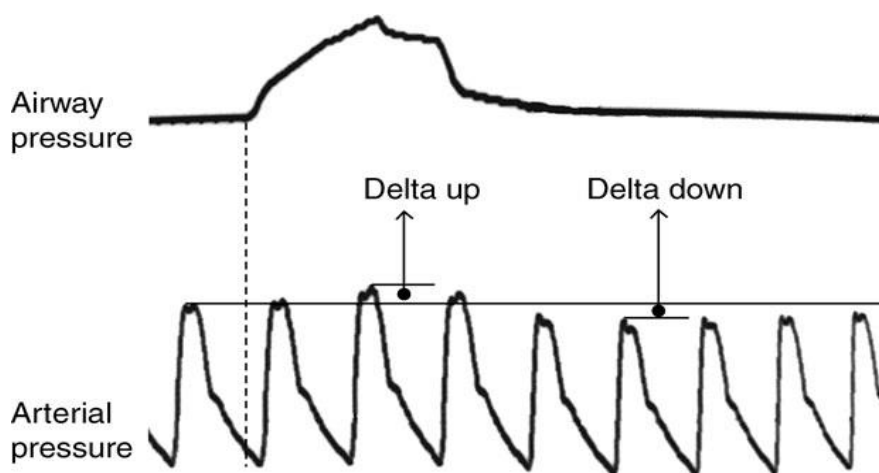
En una TDO basada en este método de cálculo del gasto cardíaco, se valoran diversos parámetros dinámicos de llenado ventricular: volumen sistólico, variación de volumen sistólico (VVS) (“delta down y delta up”) y variación de la presión de pulso (VPP). La VPP y la VVS aportan información sobre el estado de la volemia en pacientes ventilados. Se trata de parámetros muy sensibles de precarga y nos indican en qué punto de la curva de Frank-Starling se encuentra el paciente y si va a tener o no respuesta al aporte de fluidos. La medición de estos volúmenes puede modificar la conducta terapéutica, permitiendo un manejo más preciso de la reanimación con fluidos y una optimización en el empleo de fármacos vasoactivos, así como una guía en las terapias depletivas con diuréticos o tratamientos dialíticos.

La VPP es calculada como la presión de pulso, que es la máxima diferencia en la presión de pulso arterial medida durante el curso del ciclo respiratorio con presión positiva, dividida por la media entre las presiones del pulso máxima y mínima. Tiene una sensibilidad del 94% y 96% en detectar hipovolemia. El valor umbral para discriminar entre respondedores y no respondedores es de 13% ; esta variación en la presión de pulso (Delta-PP) orienta de mejor manera la administración de volumen, teniendo en cuenta que una Delta-PP mayor de 13% identifica a los pacientes respondedores y niveles por debajo de 13% a los no respondedores a volumen.

La VVS aporta información diagnóstica complementaria a partir del análisis de la onda de presión arterial y se pueden realizar determinaciones de la respuesta a la administración de volumen a través de la variación de la presión sistólica (VPS), la cual se subdivide en delta up y delta down. Delta UP: Se define como la diferencia entre el valor de Presión arterial sistólica teleinspiratoria y la Presión arterial sistólica en apnea (máximo valor durante la ventilación mecánica). Delta Down: el valor mínimo durante el curso de un ciclo de ventilación mecánica o la diferencia entre el valor de

Se reconocen dos tipos de pacientes según la respuesta al volumen y a la variación del volumen sistólico (VVS): (i) respondedores o pacientes en la zona ascendente de la curva. Presentan VVS>13% y mejoran el gasto cardíaco tras carga de volumen, (ii) no respondedores: paciente en parte plana de la curva con VVS<9 cuyo gasto cardíaco no mejora con carga de volumen o incluso puede empeorar (Deflandre et al, 2005) (Figura 8). Estos modelos de monitorización permiten realizar una fluidoterapia más individualizada (fluidoterapia guiada por objetivos), evitando una sobrehidratación del paciente (fluidoterapia no restrictiva) que se ha relacionado con peores resultados clínicos en términos de morbilidad (Hamilton et al, 2011).

**Figura 8. Efecto de la presión intratorácica en la variación del volumen sistólico**



Diferentes estudios han demostrado una buena fiabilidad con el uso del FloTrac en diversas situaciones clínicas comparado con la termodilución por catéter de arteria pulmonar (McGee et al, 2007). El último algoritmo actualizado ha demostrado una aceptable correlación con la termodilución intermitente y la termodilución continua en pacientes de cirugía cardíaca (Mayer et al, 2009). La determinación de la VVS mediante este sistema demostró exactitud similar a la obtenida con el PiCCO (Hofer et al, 2008; Mayer et al, 2010). Sin embargo y aunque estamos lejos del sistema ideal de monitorización (Ramsingh et al, 2013), diversos estudios muestran que el mantenimiento de unos objetivos hemodinámicos concretos: mantenimiento de un adecuado volumen sistólico con fluidoterapia, presión arterial media con vasopresores y, finalmente, un gasto cardíaco > 2,5 l/min/m<sup>2</sup> mediante volumen e inotrópicos, se relacionan con los mejores resultados clínicos (Alhashemi et al, 2011; Cavallaro et al, 2008).

El manejo hemodinámico de pacientes críticos con este tipo de dispositivos se complementa con el análisis de otros parámetros de oxigenación-perfusión como, por ejemplo, la saturación venosa de oxígeno (SvO<sub>2</sub>) que nos aporta información sobre el equilibrio entre VO<sub>2</sub>/DO<sub>2</sub> a nivel del organismo. Una

SvO<sub>2</sub> disminuida nos informa que existe un débito de O<sub>2</sub>. Es, así mismo, un parámetro de “trigger” transfusional (Shepherd et al, 2009 ;van Beest et al, 2011).

### 3.9. Técnica anestésica: Neuroprotección

Neuroprotección es toda estrategia terapéutica encaminada a antagonizar, detener o enlentecer la secuencia de eventos moleculares y bioquímicos que desencadenan el proceso de la pérdida neuronal, o reestablecer el funcionamiento normal de neuronas que, aun estando disfuncionantes, no se encuentran irreversiblemente dañadas (neurorresucitación) (Fukuda et al, 2007).

El neuroacondicionamiento es el proceso natural adaptativo inducido mediante estímulos isquémicos subletales de moderada intensidad (u otros tipos de estímulos no hipóxicos), que incrementa la tolerancia de las neuronas a una isquemia cerebral subsiguiente potencialmente letal (Frärdorf et al, 2010). Este concepto enlaza con la neuroprotección endógena. Hace más de una década se descubrió que si bien la isquemia repetitiva inducía un daño mayor que la suma total en tiempo de los insultos, el espaciamiento de los insultos podía inducir neuroprotección, por lo que la aplicación de una injuria como las neurotoxinas, deprivaciones de algunos substratos importantes o la inflamación, inducen en el tejido cambios que lo capacitan para resistir graves agresiones posteriores, siendo muy importante la activación sistémica que produciría el preacondicionamiento remoto en órganos alejados, a través de señales humorales, celulares y neurales. Todos tienen en común la inducción selectiva de genes específicos que actúan de forma concertada para incrementar el potencial de supervivencia de las células nerviosas y promover la recuperación funcional (García-Bonilla et al, 2014).

La investigación sobre el precondicionamiento está dirigida a la comprensión de la neuroprotección endógena para impulsar, o para complementar sus efectos terapéuticos, una vez se ha producido el daño al cerebro. La mitocondria parece tener un papel fundamental en la génesis de esta respuesta frente a la agresión. La administración de ciertas proteínas que codifica los genes que están relacionados con la protección, entre las que se destacan los factores neurotróficos, ha permitido la obtención de resultados interesantes en modelos experimentales de isquemia global y focal, que se relacionan, sobre todo, con la inhibición de la apoptosis neuronal inducida por la isquemia. Ello, induce a pensar en un enfoque alternativo para la protección neuronal, considerada como la respuesta endógena del cerebro, para encontrar una opción prometedora para el tratamiento (Dirnagl et al, 2008).

El efecto protector del neuroacondicionamiento farmacológico se explicaría por el fenómeno de la tolerancia cruzada que obedece a agresiones no específicas, reaccionando de manera similar a como los estímulos no hipóxicos presentan con el condicionamiento isquémico (Vacas et al, 2013).

El mecanismo fisiopatológico principal del déficit cognitivo postoperatorio (DCPO) es la neuroinflamación que se produce en el hipocampo (Head et al, 2007). La base de la neuroinflamación es la activación de la microglía hacia la denominada vía M1 proinflamatoria. Esta activación y la isquemia – reperusión neuronal tienen las siguientes consecuencias fisiopatológicas: 1) secreción de citocinas proinflamatorias, quimiocinas, integrinas y moléculas de adhesión; 2) producción de estrés oxidativo; 3) producción de estrés nitrativo; 4) excitotoxicidad de aminoácidos excitatorios: glutamato y catecolaminas. Todos estos mecanismos inflamatorios contribuyen a la necrosis y apoptosis neuronales, es decir, pérdida neuronal y aparición del DCPO. Existen a su vez mecanismos antiinflamatorios que tratan de contrarrestar esta neuroinflamación: 1) activación microglial hacia la vía M2 antiinflamatoria; 2) liberación de adenosina, bradikinina y opioides en la isquemia; 3) activación de los canales de KATP mitocondriales cuya consecuencia es el cierre de los mPTP (mecanismo de acción del neuroacondicionamiento isquémico y farmacológico) y activación de los receptores Notch de la membrana, si la isquemia es breve y de moderada intensidad; 4) expresión de mecanismos antioxidantes (superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa); 5) activación de quinasas de supervivencia durante la reperusión neuronal (vía RISK y vía SAFE); 6) activación de la vía refleja colinérgica antiinflamatoria; el sistema colinérgico central implicado en: -Regulación de la consciencia -Funcionalidad de la memoria -Proceso del aprendizaje 7) expresión de eritropoyetina favoreciendo la neurogénesis, neurotrofismo y diferenciación neuronal y oponiéndose a la apoptosis (Vacas et al, 2013).

La neuroprotección farmacológica puede estar dirigida bien a disminuir la neuroinflamación o bien a potenciar la antiinflamación. Muchos fármacos han sido estudiados en relación a sus posibles efectos neuroprotectores.

**Anestésicos:** Volátiles (sevoflurano, desflurano y xenón) e intravenosos (barbitúricos, propofol, ketamina, opioides y dexmedetomidina).

**No Anestésicos:** Antagonistas del receptor NMDA (dextrorfanol, magnesio y remacemida), calcio antagonistas (nimodipino), scavengers de ROS (desferrioxamina y manitol), bloqueantes de los canales de sodio (lidocaína), anticonvulsivantes (limotrigina), inhibidores de la xantina oxidasa y de la ciclooxigenasa 2 (alopurinol y meloxicam), inhibidores de la enzima NOS (lubenolol), hormonas (estradiol), inhibidores de la fosfolipasa 2 (citicolina), nootrópicos (piracetam), mitocondriales (ácidos grasos poliinsaturados, monosialogangliósido e insulina) y otros (estatinas, corticoides, beta-bloqueantes, aprotinina, prostaciclina, anticuerpos monoclonales anticitocinas y eritropoyetina).

En los estudios preclínicos (in vitro e in vivo) todos los fármacos mencionados (excepto los corticoides que incluso agravarían el daño neuronal por la hiperglucemia secundaria a su administración) han demostrado ejercer efectos neuroprotectores (Obrenovicht et al, 2008; Klein et al, 2010; Weigl et al, 2005; Bilotta et al, 2013) (Tablas 5 y 6).

**Tabla 5. Efecto neuroprotector de los fármacos empleados en la anestesia.**

FÁRMACOS ANESTÉSICOS	PROTECCIÓN CEREBRAL PERIOPERATORIA
Sevoflurano	↓ DCPO precoz > Propofol en CABG con CEC pero = Desflurano ↓ prot. s100β en CABG con CEC > Propofol % DCPO = Desflurano en cirugía no cardíaca % DCPO = Desflurano en cma
Desflurano	↓ DCPO precoz > Propofol en CABG con CEC pero = Sevoflurano DCPO tardía = Propofol % DCPO = Sevoflurano en cirugía no cardíaca % DCPO = Sevoflurano en CMA
Xenón	No ↓ DCPO en cirugía mayor no cardíaca % DCPO = Sevoflurano en cirugía no cardíaca % DCPO = Desflurano en cirugía no cardíaca
Barbitúricos	Resultados contradictorios en cirugía cardíaca
Propofol	No demostrada en CABG con CEC
Ketamina	Resultados contradictorios en cirugía cardíaca ↓ DCPO si dosis única vs bolo ↑+ infusión
Opioides	No datos sobre DCPO
Dexmedetomidina	No datos. Podría disminuir DCPO al disminuir el delirio El delirio postoperatorio se asocia a DCPO prolongada

**Tabla 6. Efecto neuroprotector de fármacos no anestésicos**

FÁRMACO ANESTÉSICOS	NO	PROTECCIÓN CEREBRAL PERIOPERATORIA
Lidocaína		Resultados contradictorios en CABG con CEC
Corticoides		No demostrada Disminución respuesta inflamatoria secundaria a la CEC
Magnesio		Resultados contradictorios en cirugía cardíaca y vascular ↓ niveles proteína s - 100β en CABG con CEC
Nimodipino		Resultados contradictorios en sustitución valvular mayor hemorragia y mortalidad
Remacemida		Mejor función neurológica pero no ↓DCPO en CABG con CEC
Desferrioxamina		No estudiada la evolución neurológica ↓ producción de ros en CABG con CEC
Prostaciclina		No demostrada en CABG con CEC
Aprotinina		Disminución acva en CABG con CEC. DCPO no estudiada protección sólo con el régimen de dosis completa
Monosialogangliósido (gm1)		Disminución complicaciones neurológicas y DCPO en CABG con CEC sin significación estadística
Betabloqueantes		Disminución de ACV y coma tras CABG con CEC. No datos de DCPO ACV por fibrilación auricular tras CABG con CEC, se asocia a mayor DCPO
Citicolina		No estudiada en relación a DCPO Mejora la recuperación cognitiva y motora tras acva
Piracetam		Disminución DCPO en CABG con CEC, pero no en sustitución valvular

De los fármacos anestésicos el mejor perfil neuroprotector lo tendrían el sevoflurano, el xenón y la dexmedetomidina, los tres con clara acción neurocondicionadora. Entre los fármacos no anestésicos el mejor perfil neuroprotector lo presentarían las estatinas y la citicolina. Desde el punto de vista de neurocondicionamiento el magnesio y la lamotrigina son los que ejercerían mayor acción protectora.

Sin embargo, en la clínica humana, especialmente en el campo de la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, ningún fármaco ha podido demostrar de manera evidente una superioridad clara en términos de disminución de la incidencia de DCPO tras su administración (Bilotta et al, 2013).

### 3.10. Neuroprotección en cirugía cardíaca

Como se comentó anteriormente, el DCPO es muy prevalente en cirugía cardíaca. Además, se ha demostrado que se relaciona con un incremento de la mortalidad a los tres meses y alto grado de dependencia social (Steinmetz et al, 2009; Oresanya et al, 2014). Por este motivo, en este tipo de cirugía está indicado el establecimiento de una estrategia preventiva basada en (i) un diagnóstico precoz de pacientes de alto riesgo, (ii) una intervención intraoperatoria que minimize los factores desencadenantes, y (iii) un programa de intervención neurocognitiva que recupere el máximo posible del daño ocasionado en caso de que se produzca.

#### **Medidas preventivas**

Para la prevención, debe valorarse parámetros como la edad, tipo de cirugía, presencia de manifestaciones de deterioro cognitivo previo, la existencia de DCPO o delirio en otros eventos quirúrgicos anteriores, la reserva cognitiva y otras etiologías relacionadas mencionadas anteriormente.



The American College of Surgeons National Surgery Quality Improvement Program ha desarrollado un programa validado para calcular el riesgo de los pacientes que van a ser sometidos a una intervención quirúrgica, cuya publicación está disponible (<http://riskcalculator.facs.org>). Incluye diferentes variables geriátricas (capacidad funcional, edad y nivel de albúmina) cuya evaluación genera un valor del riesgo para sufrir complicaciones y mortalidad (Cohen et al, 2009).

Está demostrado que un ambiente enriquecido, tanto en el ámbito de la estimulación cognitiva y ambiental precoz, puede aumentar la neurogénesis en el hipocampo (Nithianantharajah et al, 2014). El ejercicio también puede aumentar la neuroplasticidad como hemos mencionado anteriormente por el aumento del BDNF (Rasmussen et al, 2009). En un estudio reciente se ha objetivado un descenso en la incidencia de DCPO en pacientes sometidos a cirugía gastrointestinal cuando realizaron entrenamiento cognitivo preoperatorio (Sales et al, 2015).

La movilización precoz, medidas de confort, higiene del sueño y orientación en Reanimación o Cuidados Intensivos; la reducción de los opiáceos / sedantes y del tiempo de hipnosis o sedación postquirúrgicas, son procedimientos que podrían disminuir su incidencia y por ende la morbimortalidad (Monk et al, 2008). Debe prestarse especial atención a los alcohólicos (Hudetz et al, 2007).

El deterioro cognitivo postoperatorio supone un gran impacto tras la cirugía. Hay que tener en cuenta que la mejoría producida por la cirugía en su estado de salud integral puede producir también mejoras en el ámbito cognitivo si no existen complicaciones (Nadelson et al, 2014)

Diversos centros asistenciales ya han desarrollado programas perioperatorios específicos para la prevención de alteraciones cognitivas (Tabla 7).

**Tabla 7. Protocolo de acciones específicas perioperatorias para la prevención de alteraciones cognitivas**

Cuadro II. Acciones específicas perioperatorias para la prevención de alteraciones cognitivas.	
Factor de riesgo	Estrategia
Cognición	Recordar los nombres de los cuidadores, reorientación regular, estimulación cognitiva tres veces al día
Sueño	Bebidas calientes, música suave, masaje en la espalda; ajuste de horarios para permitir sueño ininterrumpido
Movilización temprana	Deambulación o ejercicios activos (en el rango de movilidad) tres veces al día; minimizar el uso de equipo de inmovilización
Visión	Asegurar iluminación adecuada, proporcionar apoyos visuales
Audición	Uso de auxiliares; controlar exceso de ruido
Estado de hidratación	Reconocimiento temprano de signos de deshidratación y restitución de volumen vía oral

Programa de prevención del Hospital Elder Life Program (HELP)  
Dr. Sharon K. Inouye. Yale University School of Medicine.

### **Intervención intraoperatoria**

La neuroprotección farmacológica se basa en una aproximación multimodal que sería más apropiada que la administración de un solo fármaco. Este proceso incluye una serie de procesos, (Fukuda et al, 2007):

- Identificar pacientes de alto riesgo
- Elegir la monitorización más adecuada
- Mantener la estabilidad hemodinámica para asegurar adecuada presión de perfusión cerebral
- Optimizar niveles de hemoglobina y de SaO<sub>2</sub>
- Mantener normocapnia y normoglucemia
- Considerar preconditionamiento con sevoflurano o mantenimiento anestésico con este inhalatorio con o sin dexmedetomidina en cirugías de isquemia cerebral
- Evitar grados profundos de anestesia
- Considerar dosis de barbitúrico preisquemia
- Tratar el dolor y las infecciones postoperatorias

La melatonina induce neuroprotección por inhibición de la apoptosis de las células inmunes, prevención

de la muerte celular neuronal e inducción y apoptosis en células tumorales (sobre regulación de la proteína anti-apoptótica Bcl-2).

Así mismo, estimula la neurogénesis. Disminuye la liberación inducida por el citocromo C en la anestesia y la activación de la caspasa-3 (Espino et al, 2011; Sarlak et al, 2013).

### **Tratamiento del DCPO instaurado**

El tratamiento de este cuadro incluye tanto medidas farmacológicas como intervencionismo neurocognitivo.

Lamentablemente, no existen hasta el momento actual fármacos específicos para tratar el DCPO instaurado. Sin embargo, y usando criterios de medicina basada en la evidencia, se dispone de sustancias eficaces en el tratamiento del deterioro cognitivo de origen degenerativo y/o vascular: son los anticolinesterásicos como la Rivastigmina, Donepezilo o Galantamina, o los antiglutamatérgicos como la Memantina, que podrían ser una alternativa sobre todo si el déficit es duradero.

La depresión que a veces se asocia con el DCPO podría ser tratada con antidepresivos tipo inhibidores de la recaptación de la serotonina ya preoperatoriamente, sobre todo en pacientes que van a ser sometidos a cirugía cardíaca (Pizzi et al, 2011).

Las estatinas parecen tener un papel protector antiinflamatorio influyendo en las citocinas y disminuyendo el stress oxidativo. Parecen actuar reduciendo el riesgo de depresión la cual está vinculada a una hipótesis oxidativa (Stafford et al, 2011) y del delirio temprano postoperatorio (Katznelson et al, 2009).

Se están ensayando fármacos o sustancias específicas para prevenir el deterioro cognitivo en general (Piracetam, Selegilina, vitamina E, extracto de Ginkgo biloba, estrógenos, rofecoxib, celecoxib, citicolina, "Medical food" como Souvenaid®, etc) (Cotroneo et al, 2013) y el DCPO en particular, como el Magnesio y la Lidocaina, la cual pudiera tener un papel en la prevención (Wang et al, 2007), Oxígeno Hiperbárico (Alex et al, 2013) y Ulinastatina sólo o con ácido tranexámico (Chen et al, 2013; He et al, 2014).

El uso de la dexametasona en la prevención del DCPO es controvertido. En un estudio randomizado, a dosis de 1mg /kg en pacientes de cirugía cardíaca los resultados no han demostrado su eficacia (Thomas et al, 2014). En el estudio randomizado ortogerátrico de Oslo realizado en pacientes con fractura de cadera en los que se realizan cuidados especiales pre y posquirúrgicos con la finalidad de disminuir la incidencia de delirio y DCPO, se demostró que esta medida no descendía la incidencia de ambos aunque sí la morbilidad (Watne et al, 2014).

*El intervencionismo neurocognitivo* incluye la estimulación precoz que puede minimizar las manifestaciones clínicas del DCPO. La generación de programas efectivos de Rehabilitación Cognitiva se ha transformado en una necesidad pública tras el incremento de lesiones cerebrales adquiridas, para remediar las secuelas de los déficits cognitivos. Se realiza un enfoque contextualizado de trabajo, que no se centra en la reparación exclusiva del déficit, sino también en la optimización funcional de los pacientes en sus actividades cotidianas y participación social (Sahota et al, 2011; Basford et al, 2015).

Existe un programa elaborado por la Universidad de DEUSTO, el REHACOP que está diseñado por especialistas en neuropsicología y orientado a la intervención clínica en pacientes psicóticos, para su administración en ámbitos tanto hospitalarios como ambulatorios. Trata de abordar la mayoría de déficits cognitivos que están presentes en la psicosis: atención, lenguaje, aprendizaje y memoria, actividades de la vida diaria, funciones ejecutivas, habilidades sociales, cognición social y psicoeducación. El diseño del programa respeta los principios de los modelos teóricos en rehabilitación neuropsicológica: los conceptos de restauración de la función dañada, la compensación de la función perdida y la optimización de las funciones residuales.

El REHACOP ofrece seis módulos de trabajo sobre las siguientes áreas: Atención, concentración y velocidad de procesamiento; aprendizaje y memoria; funciones ejecutivas y actividades de la vida diaria; lenguaje y habilidades sociales y cognición social. Este tipo de programas podría ser utilizado para el DCPO al tratar los mismos dominios afectados, pero aún no existen trabajos publicados que hayan validado esta vía terapéutica (Ojeda et al, 2012).

#### 4. HIPÓTESIS DE TRABAJO

La isoforma E<sub>4</sub> La apolipoproteína E (ApoE) parece aumentar el riesgo de enfermedad de Alzheimer y parece ser un factor predisponente para padecer DCPO en cirugía cardíaca.

Por otra parte, la espectroscopia *cercana al infrarojo* es un nuevo método de monitorización anestésica que permite cuantificar las variaciones en la saturación de la hemoglobina en los tejidos (SrO<sub>2</sub>). Esta nueva metodología se ha utilizado para detectar cambios en la SrO<sub>2</sub> cerebral durante la cirugía cardíaca y carotídea para evitar potenciales situaciones de hipoxemia que predispongan al DCPO.

En este sentido, la determinación previa a la cirugía cardíaca de la presencia del alelo que codifica la síntesis de la apolipoproteína E<sub>4</sub> (APOE<sub>4</sub>) y la utilización de la monitorización intraoperatoria de la SrO<sub>2</sub> cerebral podrían ser elementos valiosos para identificar y monitorizar a pacientes de alto riesgo.

Para comprobar esta hipótesis, realizaremos un estudio prospectivo en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca para determinar el riesgo de DCPO relacionado con comorbilidades quirúrgicas y no quirúrgicas. Se recogerán variables demográficas, del historial médico, datos anestésicos, quirúrgicos y de perfusión, previo a la intervención, en el intraoperatorio, Unidad de Cuidados Críticos y planta de hospitalización, además de parámetros del control fisiológicos, función hemodinámica, datos bioquímicos y características de la estancia hospitalaria.

Los posibles cambios cognitivos serán determinados en los pacientes basalmente (prequirúrgico,) a los 7 días y a los 3 meses de la intervención mediante test validados y estandarizados de capacidad de atención, lenguaje, memoria verbal y visual, orientación visual-espacial, capacidad ejecutiva, psicomotora y motora, así como la independencia futura en la vida diaria y la percepción del paciente de su situación psicológica postquirúrgica.



## OBJETIVOS



## OBJETIVOS

### Objetivos principales

1. Relacionar la presencia del alelo de la ApoE4 con la aparición de déficit cognitivo postoperatorio.
2. Valorar el valor predictivo de la monitorización de la saturación regional cerebral de oxígeno medido mediante espectroscopia *cercana al infrarojo* con en el déficit cognitivo postoperatorio a corto (una semana) y medio plazo (3 meses), en cirugía cardíaca.

### Objetivos secundarios

1. Relacionar los valores de BIS intraoperatorios y el déficit cognitivo postoperatorio
2. Relacionar la patología previa con la reserva cognitiva.
3. Determinar los posibles factores de riesgo del déficit cognitivo postoperatorio.







## MATERIAL Y MÉTODOS



# MATERIAL Y MÉTODOS

## 1. DISEÑO DEL ESTUDIO

### 1.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio prospectivo observacional en el que se incluyeron pacientes procedentes del servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital Vithas Xanit Internacional de Benalmádena (Málaga). Los pacientes seleccionados tenían como lengua materna el español, siendo propuestos para cirugía de reparación de recambio valvular, cirugía de arco aórtico y cirugía de revascularización coronaria con utilización o no de circulación extracorpórea. Los anestesiólogos y cirujanos que realizaron el estudio pertenecían siempre al mismo equipo, así como las neuropsicólogas, especializadas en realizar este tipo de pruebas, supervisando el seguimiento completo del paciente por el mismo profesional que lo evalúa la primera vez.

### 1.2. Centro de realización del estudio y periodo de estudio

El estudio se realizó en el Hospital Vithas Xanit Internacional de Benalmádena (Málaga). El periodo de inclusión transcurrió entre Enero de 2012 hasta Septiembre de 2014.

### 1.3. Consideraciones éticas

El Comité Ético y de Investigación del Hospital aprobó el protocolo de estudio en Septiembre del 2012 y se desarrolló durante los años 2012-14. Todos los pacientes fueron informados verbalmente y por escrito. Se solicitó su consentimiento para la realización de las pruebas neuropsicológicas (NP) correspondientes realizadas por psiconeurólogos cualificados en los distintos intervalos del estudio, así como para la realización de la extracción de 5 ml de sangre intraoperatoriamente para el estudio genético. Solicitamos a los pacientes el permiso para registrar los datos durante el procedimiento quirúrgico. Fueron incluidos en el estudio tras firmar el consentimiento informado (Ver Anexo 1). Los pacientes recibieron en todo momento una atención médica estandarizada.

### 1.4. Población de estudio, criterios de selección

#### 1.4.1. Criterios de inclusión:

- Pacientes sin distinción de sexo con edad comprendida entre los 18 y los 80 años.
- Firma del consentimiento
- Puntuación en los test de valoración cognitivo ("Mini mental state examination" (MMSE)  $\geq$  24
- Pacientes sometidos a cirugía cardíaca electiva

#### 1.4.2. Criterios de exclusión:

- Situaciones clínicas de urgencias
- Una puntuación del test de screening (Minimental state examination(MMSE) menor de 23.
- Enfermedades del sistema nervioso central que afecten la reserva cognitiva y drogodependencias.
- Ausencia del consentimiento informado.

#### 1.4.3. Criterios de retiradas y abandonos

- Retirada del consentimiento por parte del paciente
- Éxito
- Imposibilidad de realizar la cirugía por cualquier motivo

## 2. PROTOCOLO DEL ESTUDIO

### 2.1. Cronograma

El estudio consta de cuatro intervenciones:

- BASAL, preoperatoria, previa a la cirugía,
- PERIOPERATORIA, incluyendo intraoperatorio y postoperatorio inmediato,
- POSTOPERATORIO PRECOZ, una semana después de la intervención y
- POSTOPERATORIO TARDÍO, a los 3 meses de la intervención.

### 2.2. Recogida de datos

#### 2.2.1. Estudio basal preoperatorio

1. **Datos personales:** Número de orden del paciente en el estudio, fecha de cirugía, número de historia clínica, teléfono, diagnóstico y tipo de cirugía a la que va ser sometido, si es con CEC o sin CEC.
2. **Características demográficas de los pacientes:** edad y sexo.
3. **Variables antropométricas:** peso y altura.
4. **Nivel de formación académica:**
  - a. **Bajo**, si ha tenido años de escolarización pero no los ha finalizado aunque sabe leer y escribir o ha acabado estudios primarios.
  - b. **Medio**, si ha cursado con éxito estudios secundarios
  - c. **Alto** si ha finalizado estudios universitarios o ha realizado algún curso.
5. **Valoración del estado de ansiedad, valoración minimental test y valoración neuropsicológica.**
6. **Antecedentes médicos y quirúrgicos**
  - a. Enfermedad coronaria de tres vasos
  - b. Valvulopatía
  - c. EPOC
  - d. Fumador/exfumador
  - e. Hipertensión tratada
  - f. Dislipemia tratada
  - g. Diabetes mellitus
  - h. Arteriopatía
  - i. Estenosis carotídea
  - j. Insuficiencia renal
7. **Valoración del estado funcional prequirúrgico**
  - a. NYHA (New York Heart Association. Clasificación del Grado funcional)
  - b. Presencia o no de insuficiencia cardiaca congestiva
  - c. Fracción de eyección (FE) normal o reducida
  - d. Infarto de miocardio previo
  - e. Reintervención
  - f. Escala de valoración de riesgo anestésico (ASA)
8. **Tratamiento farmacológico actual**
  - a. Antiagregantes plaquetarios
  - b. Diuréticos
  - c. Beta-bloqueantes
  - d. Estatinas
  - e. Hipotensores
  - f. Hipoglucemiantes
9. **Datos analíticos de interés**
  - a. Hemograma con pruebas de coagulación
  - b. Bioquímica: incluyendo la concentración de Proteína C reactiva (PCR) en mg/dl

10. Radiografía de tórax
11. Presencia del alelo de la apolipoproteína E<sub>4</sub> (EPO<sub>4</sub>).
12. Ecocardiografía,
13. Grado funcional (clasificación de la NYHA)
14. Función cognitiva y evaluación psicológica y funcional (Tablas 1 y 2),

### 2.2.2. Recogida de datos intraoperatoria

Se extrajeron 5 ml de sangre para la determinación de APOE4 en suero mediante un ensayo con sondas lineales fluorogénicas (ensayos TaqMan).

Se extrajeron 10 ml de sangre para bioquímica y hemograma y se registraron los siguientes parámetros:

- Hematocrito (Htc): %,
- Concentración de hemoglobina (Hb): g/dl
- pH sanguíneo
- PCR: mg/dl
- Presión arterial de oxígeno (paO<sub>2</sub>): mmHg,
- Presión arterial de anhídrido carbónico en aire espirado (PaCO<sub>2</sub>): mmHg,
- Concentración de bicarbonato sanguíneo (HCO<sub>3</sub>Na); mmol/l
- Na<sup>+</sup>: mmol/l,
- K<sup>+</sup>: mmol/l,
- Ca<sup>++</sup>: mmol/l,
- Glucosa: mg/dl,
- Lactato: mmol/l,
- Exceso de base: mmol/L,
- Saturación arterial de oxígeno (SaO<sub>2</sub>): %,
- Presión arterial sistólica, media y diastólica obtenida de la canalización de arteria radial: mmHg,
- Presión venosa central (PVC): cmH<sub>2</sub>O.
- Temperatura central: grados centígrados,
- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo determinado mediante ecocardiografía transesofágica: %
- Variaciones del volumen sistólico (VVS): %,
- Resistencias vasculares sistémicas (RVS): dinas-s-m<sup>2</sup>/cm<sup>5</sup>,
- Índice cardiaco (IC): L/min/m<sup>2</sup>,
- Gasto cardiaco (GC): L/min,
- Índice de resistencia vasculares sistémicas (IRVS): dinas-s-m<sup>2</sup>/cm<sup>5</sup>,
- Profundidad anestésica mediante análisis biespectral (BIS)
- Saturación regional cerebral de oxígeno rSO<sub>2</sub> cerebral: %.

Se valoró la existencia de lesiones carotídeas por ecografía.

Además, se anotaron todas las incidencias ocurridas durante el procedimiento quirúrgico-anestésico. Especificamos, al concluir el acto quirúrgico, si el paciente sufrió algún episodio de desaturación cerebral. Consideramos que el paciente presentó un episodio de desaturación cerebral cuando el decremento de la SrcO<sub>2</sub> era superior al 15% del basal y mantenido durante un mínimo de 15 segundos.

Los tiempos para realizar estas determinaciones variaron en función del tipo de intervención (con o sin CEC).

**En intervenciones con CEC:** T1. Antes de la inducción; T2. 15 min después de la inducción; T3. Durante la circulación extracorpórea; T4 al final de la isquemia; T5 Justo tras la salida de bomba; T6 a los 15 minutos de salida de BCE (protamina); T7. Al final de la cirugía.

**En intervenciones sin CEC:** T1. Antes de la inducción; T2. 15 min después de la inducción; T3. Al inicio de la manipulación del corazón según el orden de puentes. (P1,P2,P3,..); T4.En el clampaje de la arteria coronaria; T5.Tras el desclampaje de la arteria coronaria; T6. Al finalizar la revascularización y reposicionar el corazón; T7 Al final de la cirugía.

Se valoraron también: si hubo reentrada en CEC, duración de la intervención(min), tiempo de isquemia y clampado Aórtico (Ao) (min), tiempo de CEC (min), uso de aminas, el Hc mínimo alcanzado (%), el uso de fibrinolíticos, las transfusiones realizadas, la salida de bomba si fue espontánea o destacó algún ritmo en particular y si precisó choque eléctrico.

#### **CRONOLOGÍA CON CEC**

- T1. Antes de la inducción
- T2. 15 min después de la inducción
- T3. Durante la circulación extracorpórea
- T4. Final de isquemia
- T5. Salida de BCE
- T6. A los 15 min de salida de BCE (PROTAMINA)
- T7. Al final de la cirugía

#### **CRONOLOGÍA SIN CEC**

- T1. Antes de la inducción
- T2. 15 min después de la inducción
- T3. Al inicio de la manipulación del corazón según el orden de puentes. (P1, P2, P3,...)
- T4. En el clampaje de la arteria coronaria
- T5. Tras el desclampaje de la arteria coronaria
- T6. Al finalizar la revascularización y reposicionar el corazón
- T7. Al final de la cirugía

Se valoró también: si hubo reentrada en CEC, duración de la intervención (min), tiempo de isquemia y clampado Aórtico (Ao) (min), tiempo de CEC (min), uso de catecolaminas, el Htc mínimo alcanzado (%), el uso de fibrinolíticos, las transfusiones realizadas, la salida de bomba si fue espontánea o destacó algún ritmo en particular y si precisó choque eléctrico.

### **2.2.3. Recogida de datos postoperatorio precoz**

#### **2.2.3.1. Entrada en UCI:**

- Se evaluó la estabilidad hemodinámica del paciente,
- Uso de catecolaminas o fármacos inotrópicos y vasoactivos.
- Test de delirio al despertar mediante el CAM-ICU,
- PCR mg/l,
- Aspartato aminotransferasas (AST) U/L,
- Lactato deshidrogenasa (LDH) U/L,
- Creatinin fosfoquinasa (CPK) U/L,
- Lactato mmol/l ,
- Hb g/dl,
- Htc %,
- Creatinina mg/dl,
- Glucosa g/l.

**2.2.2.2. A las 24 h de UCI,** se valoran de nuevo los parámetros analíticos anteriores.

**2.2.2.3. A las 48 h de UCI,** se valora

- El tiempo de ventilación mecánica,
- Las transfusiones realizadas,
- El uso de catecolaminas
- La estabilidad hemodinámica,

- Las complicaciones,
- Tiempo de estancia en UCI
- El tiempo de estancia en el hospital.
- A los 7 días se realizó la evaluación de la función cognitiva, la evaluación psicológica y funcional con una serie de test psicológicos baremados que se detallan a continuación. La duración aproximada es de 60-70 minutos.

#### 2.2.4. Recogida de datos postoperatorio tardío

Se repitió la evaluación de la función cognitiva, evaluación psicológica y funcional.

### 2.3. Monitorización

#### 2.3.1. Monitorización respiratoria

Parámetros ventilatorios: volumen corriente, volumen minuto, frecuencia respiratoria, presión pico inspiratoria, relación inspiración-espирación, presión meseta, PEEP (*Positive End-Expiratory Pressure*).

Analizador de CO<sub>2</sub> y gases anestésicos mediante absorción de infrarrojos Dräger Primus (IRIA Version, Dräger Medical, Lübeck, Germany).

#### 2.3.2. Monitorización hemodinámica:

Electrocardiograma continuo de 12 derivaciones, pulsioximetría continua SpO<sub>2</sub> %, presión arterial directa en mm de Hg tras canalización de arteria radial, presión venosa central en cm de H<sub>2</sub>O, tras canalización de vía venosa central, monitorización hemodinámica con la plataforma EV 1000 (Edwards LifeSciences, Irvine, Estados Unidos): monitorización de presiones y sistema Flo Trac para cálculo de gasto cardiaco, volumen sistólico, variación de volumen sistólico y resistencias vasculares sistémicas. La plataforma EV 1000 analiza el contorno de pulso arterial sin necesidad de calibración externa. La calibración externa es reemplazada por factores de corrección que dependen de la presión arterial media (PAM) y de medidas antropométricas (edad, sexo, peso y altura del paciente). Se basa en el principio que la presión de pulso (diferencia entre la presión sistólica y la diastólica) es proporcional al VS e inversamente proporcional a la distensibilidad aórtica. No precisa de acceso venoso central o periférico, imprescindible para los métodos de dilución del indicador empleados en la calibración manual, ni de la canulación de una arteria de grueso calibre; solo requiere un catéter arterial radial. Con la implantación de un catéter venoso central con fibra óptica, tenemos la opción de monitorizar la SvcO<sub>2</sub>.

**Temperatura central** medida en grados centígrados

**Diuresis** ml/h

**Ecocardiografía transesofágica** con medición de fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Doppler de arteria carótida para la valoración de los pacientes con placas de aterosclerosis cuya saturación basal de oxígeno puede ser más baja. Toshiba Nemio

**Ecografía:** Para canalización de vía venosa central. Venue 40, General electric Health care.

#### 2.3.3. Monitorización neurológica:

Profundidad anestésica BIS (BIS VISTA Aspect Medical Systems, Massachusetts, USA). SrcO<sub>2</sub> mediante el dispositivo INVOS 5100C (Somanetics Corporation, Troy, MI, USA).

#### 2.3.4. Monitorización de las gasometrías arteriales

- Ph
- PaCO<sub>2</sub> mmHg, PaO<sub>2</sub> mmHg
- Na<sup>+</sup> mmol/l, K<sup>+</sup> mmol/l
- Ca<sup>++</sup> mmol/l
- Glucosa mg/dl
- Lactato mmol/l
- Htc %

## 2.4. Técnica anestésica

Antes de la monitorización, se limpia con alcohol la zona frontal del paciente. Situamos los sensores del NIRS (Adult SomaSensors®, Somanetics Corporation, Troy, MI, USA) en el margen supraorbitario, uno en el lado derecho y otro en el lado izquierdo. Por encima de ellos pusimos la tira adhesiva del BIS (BIS Aspect Medical Systems, Massachusetts, USA). Se comprueba una buena señal sin artefactos de ambos monitores. En el caso del BIS cuando el índice de calidad de la señal (ICS) era óptimo (las cinco barras del ICS están en verde). Cuando aplicamos los sensores de la SrcO2 verificamos que el monitor INVOS 5100C mostraba una señal adecuada mediante el SSI (*Signal Strength Indicator*) en verde. Premedicamos a los pacientes con 2 mg de midazolam endovenosos (e.v) y se administra el antibiótico según protocolo. Se establece la línea de base por debajo de la cual se considera que existe desaturación cerebral, definida en un 20% por debajo de la basal.

### 2.4.1. Inducción.

Tras canalización (bajo anestesia local con lidocaína 2%) de arteria radial y obtención de presión arterial directa, y monitorización neurofisiológica (BIS y NIRS), se realiza inducción de anestesia general intravenosa (sistema de infusión Agilia TIVA, Fresenius Kabi ) con propofol y remifentanilo con modelos farmacológicos TCI (target controlled infusión), Schneider con concentración efecto para el propofol (Schinder et al.) y modelo Minto (Minto et al, 1997) con concentración efecto para remifentanilo, para alcanzar unas concentraciones en la interfase de 5 a 6 mcg/ml para el propofol, y de 3 ng/ml para el remifentanilo; para facilitar la intubación, bolo de 0,15 mg/kg de cisatracurio, seguido de infusión a 2 mcg/kg/min. Una vez conseguida la pérdida de conciencia, se ajusta la infusión de propofol para mantener un índice BIS entre 40 y 60, y unos niveles de remifentanilo adecuados para analgesia.

Tras comprobación de la correcta colocación del tubo endotraqueal, se ajustan los parámetros de la ventilación para mantener normocapnia en función de la concentración de CO2 espirado, y se fija la concentración de O2 para una correcta oxigenación.

A continuación, se coloca sonda de ecocardiografía transesofágica para uso intraoperatorio, y tras examinar por ecografía la presencia o no de lesiones ateromatosas en ambas arterias carótidas que puedan conllevar una disminución del aporte de sangre al encéfalo, se canaliza (guiado por eco) vía venosa central a través de vena yugular interna con catéter de alto flujo (10 Fr. Cook)

A todos los pacientes se les coloca debajo del cuerpo un Intercambiador de calor JOSTRA HCU 30 para minimizar la pérdida de temperatura y poder realizar el recalentamiento tras el periodo de hipotermia, durante el procedimiento quirúrgico.

### 2.4.2 Mantenimiento

Infusión continua de propofol y remifentanilo con modelos farmacológicos TCI para mantener una profundidad anestésica adecuada (BIS entre 40 y 60), oscilando las concentraciones objetivo de propofol entre 2-3 mcg/ml, y de remifentanilo de 3-5 ng/ml.

La relajación muscular se asegura con una perfusión continua de cisatracurio a 2 mcg/kg/min.

Si fuese necesario, se utilizan fármacos inotrópicos y vasoactivos para mantener la presión arterial media > 60 mm Hg.

En los pacientes sometidos a CEC se administró una dosis inicial de 1 g iv de ácido tranexámico tras la inducción, seguido de una infusión a una velocidad de 0,5 g/h. La anticoagulación se hizo con heparina sódica e.v a dosis ajustada (heparina sódica 300 IU/K) para conseguir un tiempo activado de coagulación (TCA) de 480 s en cirugía con CEC (300 IU/Kg) y heparina de 150 UI/K para conseguir TCA de 300 s en cirugía sin CEC (150 UI/Kg). La reversión de la heparina se realizó con protamina según control del Tiempo de coagulación activado (ACT).

### 2.4.3. Final de la cirugía

Se traslada al paciente a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), bajo efectos de anestesia general, intubado y bajo ventilación mecánica con ventilador de transporte Dräger, continuando la infusión de fármacos utilizados en quirófano. Se emplea la misma monitorización intraoperatoria.



## 2.5. Evaluación neuropsicológica

El objetivo de nuestra exploración neuropsicológica fue definir el estado cognitivo destacando y diferenciando las capacidades cognitivas preservadas y las afectadas, con el propósito de conocer la naturaleza del daño cerebral y planificar la rehabilitación. Evaluamos la función cognitiva, psicológica y funcional con una serie de test psicológicos baremados que se detallan a continuación (tablas 2 y 3). Para tal fin, hemos realizado tres evaluaciones cada una de unos 70 minutos de duración de media; la primera es una evaluación prequirúrgica basal, la segunda postquirúrgica a la semana y la tercera a los tres meses. La valoración ha sido realizada por dos neuropsicólogas del Hospital que desconocían las variables intraoperatorias.

Para poder realizar el diagnóstico de la DCPO desde sus manifestaciones iniciales y subclínicas, se requiere de una amplia batería de pruebas neuropsicológicas. Al no existir una batería estándar, nosotros hemos creado una que engloba una serie de pruebas de cribado junto con test específicos que miden diversos ámbitos cognitivos, emocionales y funcionales junto con la recogida de otros datos de interés sobre todo de cara a la corrección de los factores de confusión como son la edad, el género, el nivel educativo, la dominancia y la nacionalidad.

La exploración neuropsicológica es una herramienta fundamental en el diagnóstico de pacientes con lesiones cerebrales. Dentro de este ámbito es preciso disponer de adecuados instrumentos de medida, normalizados y validados en población española, donde además se controlen el efecto de las variables sociodemográficas (edad, escolaridad y sexo).

Para la corrección de algunas pruebas se ha empleado el Proyecto NEURONORMA (Peña-Casanova et al, 2009) que ha sido diseñado para la connormalización de diferentes pruebas en población española atendiendo a la edad, el género y la escolarización. La puntuación directa obtenida en algunos de estos test ha tenido que ser ajustada por edad, nivel de escolarización y género. Se determina la presencia de deterioro cognitivo leve con percentiles PC  $\leq 10$ , puntuaciones escalares inferiores a 7, 1 desviación estándar (DT) y media; y de demencia cuando los PC  $\leq 2$ , puntuaciones escalares inferiores a 4 ó 2 DT. Otras pruebas se corrigen directamente a partir de las puntuaciones directas.

### 2.5.1. Evaluación de las funciones cognitivas, ámbito cognitivo

En la primera entrevista se realizan estas pruebas iniciales para valorar la situación basal cognitiva del paciente y el estado de ansiedad que podría interferir en el resultado posterior de las pruebas.

#### 2.5.1.1. Reserva cognitiva

El Cuestionario de reserva cognitiva (CRC) está formado por ocho ítems que miden diversos aspectos de la esfera intelectual del sujeto, ya que según la bibliografía, son las variables más importantes para la formación y evolución de la misma. Se valora la escolaridad y la realización de cursos de formación, el grado de estudios de los padres, la ocupación laboral desempeñada a lo largo de la vida, la formación musical y el dominio de idiomas. Exige averiguar las actividades intelectuales o de refuerzo cognitivo que el paciente ha realizado durante su vida, como son la lectura, crucigramas y ajedrez entre otros. Para la obtención de la puntuación total del CRC, se suman los resultados de cada ítem, siendo el máximo de 25 puntos. A puntuaciones más elevadas, mayor reserva cognitiva. Los distintos test pueden ser correlacionados con el grado de reserva cognitiva, obviando el sesgo del nivel educacional del paciente (Rami L et al, 2011). Tiempo estimado de 5 minutos.

#### 2.5.1.2. Test de cribado. Mini Mental State Examination

Como test de cribado cognitivo se ha empleado el **Examen del Estado Mental Mínimo de Folstein** o "Mini Mental State Examination" y se excluyen aquellos sujetos que en la primera entrevista obtenían puntuaciones de 25, ya que esta puntuación sugiere la presencia de deterioro cognitivo.

El **MMSE**, es un test cognitivo ampliamente utilizado con el que están familiarizados los profesionales de la salud. Es una prueba de cribado, evalúa con eficacia y rapidez el estado mental mínimo del paciente, así como grados de demencia y su evolución. Abarca un espectro importante de funciones cognitivas dada su breve estructura: **orientación** (10 puntos), **fijación** (3 puntos), **concentración y cálculo** (5 puntos), **memoria** (3 puntos), **lenguaje** (8 puntos) y **praxis constructiva** (1 punto). Un resultado por debajo del punto de corte sugiere deterioro cognitivo, pero un resultado normal no permite descartar un

eventual deterioro. Su puntaje máximo es de 30 y su valor de corte 24. Sin embargo, se recomienda utilizar como valor de corte 26, como en la mayoría de los estudios internacionales.

Es de utilidad para una primera visión de las alteraciones cognitivas, pero no puede sustituir una evaluación neuropsicológica completa. Como desventaja principal hay que advertir que el nivel cultural obliga a hacer correcciones, no puede ser usado en analfabetos, lo que añade un sesgo y en el inicio de la demencia no ofrece sensibilidad al no evaluar la función ejecutiva, otros tipos de memoria y capacidades. Ello es relevante en la demencia vascular. Incluso en la enfermedad de Alzheimer, su rendimiento es bajo al evaluar sólo tres aspectos de la memoria y en las personas con alto nivel cultural resulta insuficiente. La alteración aislada de estos tres ítems se ha asociado con aumento de demencia y mortalidad. En definitiva evalúa globalmente la capacidad cognitiva de una manera somera.

La tabla 1 proporciona datos de referencia en función de la edad y del nivel educativo, y puede servir para comparar con los resultados de un paciente. La tabla es una traducción de la contenida en (Crum RM et al, 1993).

**Tabla 1. Tabla de referencia en función de edad y nivel educativo del sujeto**

Edad en años	18-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	>84
Estudios elementales	22	25	25	23	23	23	23	22	23	22	22	21	20	19
Estudios primarios	27	27	26	26	27	26	27	26	26	26	25	25	25	23
Estudios medios	29	29	29	28	28	28	28	28	28	28	27	27	25	26
Estudios superiores	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	28	28	27	27

(Folstein et al, 1975, 2002)

El MMSE puede ser llevado a cabo en un período de tiempo relativamente corto de 5 a 15 minutos.

### 2.5.1.3. Evaluación del grado de ansiedad. STAI TEST

La ansiedad es una respuesta emocional y física ante diversos estímulos que alteran globalmente el estado físico y emocional del sujeto presentando un estado de incertidumbre y temor hacia el futuro acompañado de síntomas de tensión. El cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo o test de Spielberg State-Trait Anxiety Inventory (STAI) puede ser utilizado para determinar los niveles actuales de intensidad de la ansiedad inducidos por procedimientos cargados de tensión, que podrían sesgar los resultados obtenidos, por ello se realiza una semana antes de la intervención quirúrgica. La visita preoperatoria disminuye el nivel de ansiedad subjetiva de los pacientes en el período preoperatorio inmediato y la premedicación con benzodiazepinas (BDZ) refuerza este efecto. Sin embargo, ni la visita preoperatoria ni una premedicación estándar con BDZ parecen bloquear la respuesta simpática, no existiendo relación directa entre el nivel de estrés psicológico y el grado de descarga catecolaminérgica (ésta se produce igualmente frente a la inmediatez de la intervención), ni tampoco existe una relación directa entre las diferentes manifestaciones de la respuesta del organismo al estrés; dentro de éstas, la más frecuente es el aumento de la PA.

Comprende escalas separadas de autoevaluación que miden dos conceptos independientes de la ansiedad como estado (E) con 20 ítems evaluativos y como rasgo (R) con 20 ítems.

**La ansiedad Estado (A/E)** está conceptualizada como un estado o condición emocional transitoria del organismo humano, que se caracteriza por sentimientos subjetivos de tensión y aprensión, así como hiperactividad del SNA. Puede variar con el tiempo y fluctuar en intensidad.

**La Ansiedad rasgo (A/R)** señala una relativamente estable propensión ansiosa por la que difieren los sujetos en su tendencia a percibir las situaciones como amenazadoras y a elevar, consecuentemente, su ansiedad estado (A/E).

Las puntuaciones A/E y A/R pueden variar desde un mínimo de 0 puntos hasta un máximo de 60 puntos. Los sujetos mismos se autoevalúan en una escala que va de 0 a 3 puntos en cada elemento (Spielberger et al, 2011). Tiempo estimado de 15 minutos

#### 2.5.1.4. Evaluación de la Memoria de Trabajo.

La Memoria de Trabajo (MT) se define como la habilidad para mantener y manipular información durante un breve período de tiempo sin la presencia del estímulo que la produjo (Alloway et al, 2006) permitiendo procesar de forma simultánea la misma información u otra diferente (Wechsler, 1997). La memoria de trabajo es el sistema que sostiene de forma activa distintos fragmentos de información de manera temporal en nuestro cerebro, para ser utilizados con varios fines. Incluye subsistemas que almacenan y manipulan imágenes visuales o información verbal procedentes de la memoria a corto plazo, utilizándola para el desarrollo de tareas cognitivas (Cowan, 2008) adoptando el papel de un sistema ejecutivo central que coordina las unidades de las que está compuesta para mantener grabada la información. A través del uso de la atención permite la integración provisional, procesamiento, eliminación y recuperación del material almacenado. Por tanto, los procesos cognitivos necesarios para supervisar esta labor de la memoria de trabajo incluyen el control ejecutivo y la atención de la memoria a corto plazo. Existe un vínculo fuerte con la capacidad de aprendizaje. Estos procesos son sensibles a la edad (Shipstead et al, 2013; Wechsler, 2004). Tiempo estimado de 20 minutos

##### 2.5.1.4.1. Valoración de la memoria auditiva.

El subtest Dígitos pertenece a la adaptación española de la escala de Inteligencia de Weschler para adultos (Wechsler, 2008).

Este test consta de dos partes dígitos directos e inversos. Exploran el "span" o amplitud de memoria inmediata y también requiere concentración así como, la implicación de la atención ejecutiva, al aumentar la dificultad de la tarea. La función de la atención ejecutiva sería contribuir al mantenimiento activo de la información en la memoria operativa. Dicha información a su vez estaría limitada por la amplitud de la memoria a corto plazo. Evalúa en general la memoria de trabajo y está involucrada en la actualización de la información fundamental para aprender, razonar y manejar al mismo tiempo varias fuentes de información.

La *prueba de dígitos* consiste en dos partes que se aplican por separado: *dígitos en orden directo* y *dígitos en orden inverso*. En los dos casos el examinador debe leer en voz alta al sujeto una serie de números, bien en el mismo orden en que se ha presentado (orden directo) o en orden inverso. Este último caso se aplicará siempre, incluso cuando el sujeto no haya puntuado en el orden directo.

**El orden directo** es utilizada para medir la concentración. Se considera que 5-6 elementos es la media estimada del recuerdo en la población española y se mantiene estable en el transcurso de los años. Se evalúa la capacidad de atención inmediata y vigilancia

**Los Dígitos en orden inverso** están más influenciados por la edad y los procesos degenerativos propios de la misma. El promedio de recuerdo es de aproximadamente 4 elementos. Con esta prueba se pueden valorar la distracción; el span memoria a corto plazo o memoria inmediata, concentración, secuencia auditiva, la capacidad de atención, y procesamiento activo.

**Puntuaciones altas** indican buena memoria a corto plazo, y de recuerdo inmediato, destreza en la atención a estímulos positivos. **Puntuaciones bajas** sugieren span de memoria auditiva bajo, distracción y déficit de atención, ansiedad, dificultad en el aprendizaje y en la secuenciación auditiva.

##### 2.5.1.4.2. Valoración de la memoria visual. Subtest de Span Visual: Weschler Memory Scale Revised (WMS-R), 1997. Localización espacial en orden directo e inverso. Block Span

La memoria visual es la capacidad que tenemos para reconocer objetos o personas con tan solo mirarlos. Este tipo de memoria tiene una función importante para nuestro aprendizaje ya que a cualquier persona le resulta más fácil memorizar una imagen que una serie de palabras o números.

Consta de dos partes, el "tapping" directo y el "tapping" inverso. En la primera parte, el examinador señala con el dedo, en un orden determinado, unos cuadros de color rojo impresos en una tarjeta. EL sujeto debe a continuación repetir la secuencia en el mismo orden, señalando con el dedo. En la segunda parte, la tarjeta presenta cuadrados verdes y el participante debe repetir la secuencia en orden inverso. La longitud

de las secuencias aumenta progresivamente y se administran dos con el mismo número de 73 ítems antes de pasar a la longitud siguiente. Si el sujeto falla en ambas, se detiene la prueba (Wechsler, 2008).

#### 2.5.1.5. Evaluación de la velocidad de procesamiento.

El papel de la sustancia blanca interviene esencialmente en la conectividad y velocidad necesarias para la eficacia del funcionamiento cerebral. Estaría pues involucrada en la efectividad de la velocidad de procesamiento que sería el tiempo necesario para que el cerebro procese determinados estímulos y ejecute la respuesta más apropiada para cada caso. Cuanta mayor velocidad de procesamiento más eficientemente se pensará y aprenderá. La velocidad de procesamiento de la información refleja la **cantidad de información que puede ser detectada, procesada y emitida por unidad de tiempo** o, incluso, la velocidad a la que pueden realizarse una serie de tareas cognitivas. Si ésta se ve alterada puede interferir en el correcto funcionamiento de los procesos cognitivos (atención, memoria, funciones ejecutivas...) (Wechsler, 2008)

El índice de Velocidad de Procesamiento (IVP) evalúa la capacidad para explorar, ordenar y discriminar información visual simple de forma rápida y eficaz. Es una buena medida de la memoria visual a corto plazo, de la atención y la coordinación visuomotora. Se ha evaluado con tareas visuales y de coordinación visuomotora que requieren copiar unos símbolos emparejados con números (Clave de números) y buscar y señalar un símbolo determinado en una fila de símbolos (Búsqueda de símbolos). En el análisis factorial de la versión española del WAIS-III se obtienen cuatro *factores de primer orden*: Comprensión verbal, Organización Perceptiva, Memoria de Trabajo y Velocidad de Procesamiento. Los Tests de Claves y de Búsqueda de símbolos evalúan la velocidad de procesamiento, la percepción visual y la coordinación visomanual, la memoria a corto plazo, la capacidad de aprendizaje y la flexibilidad cognitiva. Nosotros vamos a valorar la velocidad de procesamiento a través de la búsqueda de símbolos.

#### SDMT (Symbol Digit Modalities Test)

Es una modificación del test de dígitos del WAIS (Smith, 1982). Este es uno de los test más comunes para valorar la velocidad de procesamiento y las alteraciones de la sustancia blanca. Es una medida sensible para medir el deterioro cognitivo. (Felmington, 2004). Se ha comprobado su validez a través de estudio de RMF, para predecir la disfunción cognitiva en pacientes con esclerosis múltiple (Gawryluk et al, 2014).

Es una prueba de atención sostenida y velocidad de procesamiento. Requiere la ejecución durante 90 segundos de una clave que hace corresponder símbolos abstractos con números. La clave está visible para el participante durante toda la prueba, que debe aplicarla a secuencias de símbolos, escribiendo debajo de cada uno el número correspondiente. Se puede realizar de manera verbal (se evita la interferencia de desórdenes motores) o escrita. Al final de la prueba, se retira la clave y se pide al participante que la reproduzca como una medida de aprendizaje implícito. Tiempo estimado de 2 minutos.

#### 2.5.1.6. Evaluación de la memoria auditiva

Una de las pruebas clásicas para evaluar la memoria es la **Escala de memoria de Wechsler tercera edición (WMS-III)**. La Escala de Memoria Wechsler-III (WMS-III), tiene como propósito evaluar la capacidad de aprendizaje, memoria y memoria de trabajo, así como también es utilizada en la evaluación de condiciones con bases neurológicas. Cuando la WMS-III, se utiliza en conjunto a la WAIS-III, se observan correlaciones significativas entre habilidades intelectuales y la memoria. La población a la cual va dirigida se encuentra en el rango de los 16 a los 89 años de edad. El tiempo de evaluación es de 30 a 35 minutos, se estima de 25 a 30 minutos entre pruebas y de 15 a 20 minutos para pruebas opcionales. La forma de empleo del examen es verbal y en algunas subpruebas requiere de algunos materiales como tableros, bloques, libros de láminas, etc. Las respuestas del examinado, son codificadas en una hoja estandarizada de respuestas, con puntuaciones específicas por subpruebas (Wechsler, 2008).

Podemos evaluar la memoria auditiva a través de la **Lista de palabras (WMS-III)**.

**Memoria o recuerdo inmediato:** se lee una lista y la repite inmediatamente.

**Memoria o recuerdo a corto plazo:** Tras 10 minutos se le dice que repita la lista.

**Memoria o recuerdo a largo plazo:** Tras 30 minutos se le dice que repita la lista.

**Lista de palabras de Reconocimiento (auditivo)**

El objetivo es discernir si la pérdida del recuerdo a largo plazo es un problema de aprendizaje pues no memoriza las palabras, o un problema en la evocación, en el que el paciente si ha memorizado pero tiene dificultades con la recuperación del material aprendido. Instrucciones: “A continuación procederé a leerle una lista de palabras y usted solamente tendrá que decirme si la palabra que le digo se la dije anteriormente o no.” Es un tipo de memoria en la que se almacena la información pudiendo extraerla o no, es decir, “reconocerla”. Se valoran el grado de dificultad con la evocación o con el aprendizaje.

#### **2.5.1.7. Valoración de la memoria visual mediante LA FIGURA COMPLEJA DE REY**

Aporta información acerca de la memoria visual. El test de copia de la figura compleja de Rey (Rey, 1997) estudia cómo es su percepción a través del proceso de copia y reproducción de memoria, de una figura geométrica compleja, sin significado aparente. Examina el funcionamiento de los procesos de estructuración perceptiva y memoria visual. Consta de dos tiempos de aplicación: reproducción gráfica del modelo. Evidencia el modo en que el sujeto aprehende los datos a fijar, registrando el nivel de funcionamiento de la percepción visual inmediata. En un segundo momento reproduce la figura sin el modelo a la vista. Se evalúa lo que la memoria retiene, informando de la memoria visual inmediata.

Nos permite diferenciar si el paciente presenta una capacidad de memoria inadecuada ó si la insuficiencia en el rendimiento se debe a un nivel operatorio perceptivo inferior, y por tanto a dificultades a nivel de la Percepción Visual Inmediata, ó si presenta déficit en ambas funciones cognitivas. Tiempo estimado de 10 minutos.

#### **2.5.1.8. Valoración del Lenguaje**

El lenguaje abarca la habilidad para denominar ( se realiza por confrontación visual, es un subtest del Test Barcelona) y el vocabulario (definición de palabras del WAIS o test de inteligencia)

##### **Test de vocabulario:**

La Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos (WAIS) (Wechsler, 2008) es uno de los instrumentos más utilizados para valorar el funcionamiento cognitivo en el diagnóstico neuropsicológico y en la investigación con adultos y ancianos El subtest de vocabulario comprueba la memorización de palabras a largo plazo dándonos una puntuación a la que se asigna un nivel de inteligencia. Consta de una serie de estímulos verbales simples, palabras aisladas que los sujetos deben definir. Es uno de los subtest que mide comprensión verbal. Tiempo empleado 5 minutos.

##### **Test de denominación**

La denominación nos da la oportunidad de poder referirnos a una acción determinada, a una idea o a un objeto. Nos permite establecer códigos de comunicación en una comunidad determinada. Se utiliza la confrontación visual, en la cual se presenta un estímulo visual .

Debe haber un correcto funcionamiento de todas las funciones involucradas en la consecución de la denominación, pues es un proceso complejo, donde intervienen el análisis visual, subsistemas de reconocimiento del objeto, conexión con el sistema semántico, acceder al nombre del objeto, subsistemas fonéticos, sistemas de producción motora verbal que produce la articulación nominal adecuada.

Nosotros usamos la Denominación visuoverbal o confrontación visual. En esta tarea al sujeto se le van presentando láminas una tras otra, y se le pide que diga el nombre que mejor representa a cada lámina. Esta prueba es posible clasificarla, según lo representado en las láminas, generalmente se divide en tres:

-Denominación de imágenes. -Denominación de objetos. -Denominación de partes del cuerpo: otra forma de realizar esta prueba es que el examinador vaya señalando las partes del cuerpo en sí mismo (Peña-Casanova, 2005).

#### **2.5.1.9. Valoración de la función ejecutiva**

La función ejecutiva es la función directiva del cerebro. Es un conjunto de habilidades cognoscitivas que permiten la anticipación y el establecimiento de metas, el diseño de planes, el inicio de las actividades y de las operaciones mentales, la autorregulación y la monitorización de las tareas, la selección precisa de los comportamientos y las conductas, la flexibilidad en el trabajo cognitivo y su organización en el tiempo y espacio (Pineda, 2000).

La capacidades que componen la función ejecutiva son:

- **Creatividad, voluntad e iniciativa:** búsqueda de ideas y creación de alternativas ante nuevas situaciones.
- **La organización, el establecimiento de un orden de prioridades, capacidad de enfoque :** desarrollar estrategias para resolver problemas y elaborar un esquema mental
- **Fluidez, flexibilidad:** capacidad de poder variar las respuestas elaboradas de acuerdo a los resultados obtenidos
- **Atención selectiva, regulación del estado de alerta, mantenimiento del esfuerzo, concentración y memoria de trabajo:** debe de disponer de una atención dirigida a los estímulos más relevantes que son útiles para la elaboración de un proyecto u actividad determinada.
- **Automonitorización y autorregulación :** detectar las fases relevantes que se precisan para realizar una acción y rechazar las irrelevantes mediante un control inhibitorio.

Por tratarse de una función compleja, el análisis de la función ejecutiva se realiza de forma conjunta con otras, la capacidad ejecutiva subyace a otras funciones cognitivas (Jurado et al, 2007).

### Prueba de fluidez semántica y fonológica

La fluidez verbal refleja de manera efectiva la función ejecutiva pues está representada por el uso de estrategias, puesta al día de la información y búsqueda dirigidas a aspectos vinculados al córtex prefrontal y temporal (Henry et al, 2004).

La fluidez verbal se evalúa mediante pruebas donde el paciente tiene que producir la mayor cantidad de palabras pertenecientes a una categoría predefinida en tiempo prefijado de un minuto (Peña-Casanova, 2005).

Se divide en dos pruebas: Fluidez verbal semántica , donde se pide al sujeto que nombre todos los elementos dentro de una categoría semántica concreta (p.ej. animales, frutas) y fluidez verbal fonológica, en la que debe decir todas las palabras que comiencen con una letra determinada (p.ej. F, A, S). En la prueba semántica la evocación de palabras se fundamenta principalmente en llevar a cabo asociaciones semánticas y en el significado de las palabras. Dependerían de la memoria y del conocimiento semántico. La prueba de fluidez fonológica conlleva mayor complejidad y dificultad, pues requiere la elección de una respuesta y la inhibición de otra (Benton & Hamsher, 1976, Hurk et al 2010). Tiempo estimado de 6 minutos

### La prueba Letras-Números

Pertenece a los subtest del WAIS (*Wechsler*, 2008).

Se lee al sujeto una serie de secuencias que combinan letras y números y que deberá repetir, primero los números en orden ascendente y luego las letras en orden alfabético. Se presentan una serie de números y de letras mezclados. Después se deben repetir los números en orden ascendente y las letras en orden alfabético. Las funciones implicadas están relacionadas con la memoria de trabajo, concentración y atención.

### La prueba de conflicto palabra/color o test de Stroop

El test de colores de Stroop evalúa cómo es posible realizar un cambio en la respuesta esperada, inhibiendo la habitual y presentando otra diferente que está en concordancia a las nuevas exigencias ante nuevos estímulos. El efecto de Stroop es una clase de interferencia semántica en el tiempo de reacción de una tarea. Consiste en mostrarle al paciente palabras que denominan los colores a los que hace referencia y después palabras con nombres de colores que no concuerdan con éste (Golden, 2007).

Cuando la palabra no es compatible con el color que presenta, se produce un aumento de la latencia de respuesta. Por tanto, requiere atender selectivamente a la información importante teniendo pues la capacidad de *inhibición de respuestas automáticas*, vinculada al *lóbulo frontal* (Milham et al, 2003).

Esta prueba sirve para diagnosticar una lesión en el cerebro, especialmente a aquellas que afectan a la red atencional anterior, en concreto en relación a la *atención* selectiva y la atención dividida. Esta prueba parece estar relacionada con el cíngulo anterior (Gruber et al, 2002). Tiempo de administración es de 5 minutos.

### 2.5.1.10. Valoración de la atención

Según Ríos et al "La atención es un estado neurocognitivo de preparación, que precede a la percepción y a la acción, es el resultado de una red de conexiones corticales; dichas redes funcionales diferenciadas se encargan de los procesos atencionales, de orientación, de alerta y de componentes más complejos de control ejecutivo" (Ríos et al, 2007). Mediante la atención seleccionamos estímulos específicos tanto internos como externos y obviamos los demás. Focalizamos nuestra conciencia de una manera selectiva regulando el flujo de información, descartando lo que no es útil. Discrimina entre los estímulos competitivos para procesarlos en paralelo, con lo cual las funciones cognitivas superiores como son la percepción, la memoria y el aprendizaje se ven facilitados.

#### Test del trazo (Trail Making Test); TMT.

El Trail Making Test (TMT) (Reitan et al, 2003). Sirve para evaluar la función ejecutiva, la velocidad de procesamiento, la flexibilidad mental, la búsqueda visual, la atención continua/dividida y la destreza motora. La prueba se divide en dos partes: A y B. En la parte A se presenta al sujeto una página con números de uno al 25, y se le indica que trace una línea uniendo los números en orden consecutivo. En la parte B se le presenta al sujeto una página con números de uno al 13 y las letras de la A a la L, y se le indica que trace una línea uniendo los números y las letras en orden, alternando simultáneamente entre números y letras.

Tiempo de administración es de 5 minutos.

Sin embargo, la parte B requiere mayor atención, memoria de trabajo, y flexibilidad mental para realizar secuencias alternas entre números y letras. En ambas partes, el desempeño se refleja en el tiempo que toma completar la tarea.

La parte A mide habilidades motoras, viso-espaciales de búsqueda visual y atención sostenida. La parte B implica además flexibilidad mental (función ejecutiva) y atención dividida. EL TMT A y B, junto con el subtest DIGIT & SYMBOL del WAIS III (SDMT), evalúan la atención.

### 2.5.2. Evaluación de las funciones cognitivas, valoración del estado psicológico

#### 2.5.2.1. Test de Barthel

La escala o índice de Barthel es una escala diseñada por Mahoney y Barthel en 1965 (Mahoney et al 1965) y desde entonces es utilizada, con escasas modificaciones, para medir la capacidad individual de realizar las actividades básicas de la vida diaria que consiste en asignar a cada paciente una puntuación en función de su grado de dependencia, dando un valor a cada actividad según el tiempo requerido para su realización y la necesidad de asistencia para llevarla a cabo. Se trata de un cuestionario con 10 ítems, valorándose actividades como comer, lavarse, vestirse, arreglarse, deposiciones, micción, usar el retrete, trasladarse, deambular y subir escalones.

El rango de posibles valores del Índice de Barthel está entre 0 y 100, con intervalos de 5 puntos. A menor puntuación, más dependencia; y a mayor puntuación, más independencia. Además, el Índice Barthel puede usarse asignando puntuaciones con intervalos de 1 punto entre las categorías – las posibles puntuaciones para las actividades son 0, 1, 2, ó 3 puntos – resultando un rango global entre 0 y 20. Los puntos de corte sugeridos por algunos autores para facilitar la interpretación son:

- 0-20 dependencia total
- 21-60 dependencia severa
- 61-90 dependencia moderada
- 91-99 dependencia escasa
- 100 independencia

Tiempo de administración 5 minutos.

#### 2.5.2.2. Escala de depresión (GERIATRIC DEPRESSION SCALE) GDS de Yesavage

Cuando se produce alguna enfermedad, el funcionamiento cognitivo y emocional de los pacientes ancianos sufre un impacto que se traduce en un deterioro de las funciones superiores y de la afectividad.

Por ello es de vital importancia detectar precozmente, mediante una evaluación experta, las distintas alteraciones precoces en fases tempranas de la afección que desencadena todo este cortejo cognitivo-emocional. La Escala de Depresión Geriátrica de Yesavage, consta de un cuestionario largo de 30 puntos en el que los participantes deben responder sí o no respecto a cómo se sintieron en la última semana. En 1986, se creó un cuestionario corto GDS, que consiste en 15 preguntas (Yesavage JA, 1991). Es un instrumento útil para el tamizaje del estado de depresión, para la valoración del estado de salud mental del individuo. Esta herramienta la puede administrar el médico, el enfermero o el trabajador social. En ningún caso sustituye a la evaluación de un experto profesional. Es un cuestionario breve en el cual se le pide al individuo responder con un sí o un no a 15 preguntas sobre su estado en la semana anterior a la administración del test. Una puntuación de 0 a 5 se considera normal, 6 a 10 indica depresión leve y 11 a 15 indica depresión severa.

La depresión no es proceso fisiológico que se va gestando con el paso de los años. Debe ser tratada mediante tratamiento multidisciplinar precoz, para evitar la afectación de la esfera vital del paciente. Si bien existen muchos instrumentos para medir la depresión, la GDS ha sido validada, disponiéndose de evidencias que avalan su uso con la población de adultos mayores

(Martínez de la Iglesia J et al, 2002). Duración estimada de 3 minutos

### 2.5.2.3. QOLIE-31

Evalúa la percepción subjetiva de la calidad de vida de los pacientes, utilizando los ítems relacionados con la memoria y la concentración. El QOLIE-31 es un cuestionario específico de concepto de calidad de vida relacionada con la salud para la epilepsia. Consta de 31 ítems distribuidos en siete áreas: preocupación por las crisis, calidad de vida en general, bienestar emocional, energía/fatiga, alteraciones cognitivas, efectos de la medicación y funcionamiento social. Ha sido validado en población española en 1999, demostrando un alto grado de eficacia y utilidad (Torres X et al, 1999). Mide el impacto de la enfermedad desde la perspectiva del paciente. Duración aproximada de 2 minutos

### 2.5.2.4. EPQ-RS, Cuestionario de personalidad de Eysenck

Este test fue construido en base a la Teoría de los Rasgos de la Personalidad de H. J. Eysenck (H. J. Eysenck y S. B. G. Eysenck. EPQ-R. Cuestionario de Personalidad de Eysenck – Revisado. Madrid: TEA, 2004) en la cual este autor postula la existencia de tres dimensiones o factores relativamente independientes entre sí en el área de la personalidad, los cuales son: Neuroticismo, Extroversión y Psicoticismo, junto a una escala de Mentira construida para corroborar la veracidad de las respuestas dadas por los sujetos. Aguilar realiza una adaptación española (Aguilar A et al, 1990).

El EPQ es una prueba psicológica en donde se responde (SÍ/NO) a 90 ítems aproximadamente (depende de la versión de la prueba). La fiabilidad de las escalas se obtuvo mediante análisis de consistencia interna (alpha de cronbach) y mediante test-retest. Todos los coeficientes oscilaron entre 0,71 y 0,86.

Las escalas que se evalúan son:

1. Estabilidad-Neuroticismo (N). Esta escala evalúa si el sujeto es estable o neurótico. Respuestas altas muestran elevados niveles de ansiedad e inestabilidad emocional en general. Puntajes bajos representan estabilidad emocional.
2. Extraversión-Introversión (E). En términos generales, esta escala evalúa la sociabilidad de la persona. El sujeto que puntúa alto dentro de esta escala estará caracterizado por ser sociable, impulsivo, optimista y poco sensible. Puntajes bajos muestra sujetos que tienden a ser retraídos, tranquilos, reservados, controlados y con baja tendencia a la agresión.
3. Normalidad-Psicoticismo (P). Esta escala está orientada a la medición de la dimensión psicoticismo, que presenta atributos como despreocupación, crueldad, inclinación hacia las cosas raras, falta de empatía y generación de conflictos en el medio.
4. Labilidad o Veracidad (L). Esta escala mide la tendencia del sujeto a la simulación de respuestas para dar una buena impresión, por ello, esta escala mediría el grado de veracidad de las respuestas Estabilidad-Neuroticismo (N).

Esta escala está constituida por 24 ítems, orientados a medir si el sujeto es estable o neurótico. Respuestas altas del sujeto en este continuo, revelan elevados niveles de ansiedad, fuertes cambios de



humor en cortos períodos de tiempo, labilidad emocional e hiperactividad, desórdenes psicossomáticos y dificultad en volver al estado emocional anterior. Por el contrario, puntajes bajos representan características descritas como estabilidad: calma, control emocional, tono débil de respuestas y constancia en el humor. Sus intensas reacciones emocionales interfieren con su propio ajuste, haciéndole reaccionar de forma irracional y algunas veces de manera rígida. Duración aproximada de 3 minutos

#### 2.5.2.5. CAM-ICU

##### Valoración del delirio

El delirio se define como una alteración del nivel de conciencia, donde el paciente pierde la capacidad de atención, junto a otras alteraciones de la percepción, cognición y desorientación. Aparece poco tiempo después de la cirugía en el postoperatorio inmediato y los síntomas fluctúan en el tiempo. La valoración del delirio se realiza mediante un test objetivo que en un principio era sólo a través de comunicación verbal (Inouye et al, 1990). Posteriormente se desarrolla otra versión para la valoración en pacientes bajo ventilación mecánica CAM-ICU, "CAM for the Intensive Care Unit" CAM en la UCI., el cual puede ser utilizado por personal médico o de enfermería y que ha sido validado, con una duración estimada de 3 a 5 minutos. (Ely et al, 2001; Pandharipande et al,2005). Su uso está ampliamente difundido y se ha traducido a varios idiomas (disponible en: URL: [www.icudelirium.org](http://www.icudelirium.org))

Para iniciar la evaluación se debe valorar la escala de sedación, siendo la escala de agitación sedación de Richmond (Riker et al, 1999) la que se sugiere antes de la aplicación de la valoración del CAM-ICU. Todos los pacientes que tengan una respuesta mínima con escala RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale) de -3 a +4 serán valorados con la escala CAM ICU (Tobar et al, 2010).

**Tabla 2. Evaluación de la función cognitiva**

DOMINIO EVALUADO	SUBTIPOS	PRUEBAS EMPLEADAS
RESERVA COGNITIVA		Cuestionario de Reserva Cognitiva
TEST CRIBADO		MMSE
MEMORIA DE TRABAJO	AUDITIVA	Dígitos en orden directo e inverso (WMS-III)
	VISUAL	Localización espacial en orden directo e inverso (WMS-III)
VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO		SDMT
MEMORIA AUDITIVA		Lista de palabras (WMS-III)
MEMORIA VISUAL		Figura Compleja de Rey
LENGUAJE		Denominación (Test de Barcelona)
		Vocabulario (WAIS-III)
FUNCIÓN EJECUTIVA		FAS (P,M,R SEMÁNTICA)
		LETRAS Y NÚMEROS (WMS-III)
		STROOP
		TMT A Y B
INDEPENDENCIA		TEST DE BARTHEL
ANSIEDAD		STAI TEST
DEPRESIÓN		GERIATRIC DEPRESSION SCALE
PERCEPCIÓN SUBJETIVA		QOLIE 31

Tabla 3. Evaluación psicológica y funcional

EVALUACIÓN DE LAS FUNCIONES COGNITIVAS	
ÁMBITO COGNITIVO	PRUEBA APLICADA
Lenguaje (preoperatorio)	TEST DE VOCABULARIO (WAIS III)
Reserva cognitiva	Evaluación formación, Cuestionario de reserva cognitiva (CRC)
Estado mental (Test breve de cribado) y orientación	MINI MENTAL TEST
Atención continua/atención dividida Función ejecutiva (tareas de atención y ejecución)	TRAIL MAKING TEST A/B y DIGIT&SYMBOL
Memoria verbal (aprendizaje por listas de palabras) y auditiva	LISTA DE PALABRAS WSM III Recuerdo inmediato Recuerdo a corto plazo Recuerdo a largo plazo Reconocimiento
Memoria visual	FIGURA COMPLEJA DE REY
Memoria de trabajo	WSM – III Letras y números Localización espacial: BLOCK SPAN Dígitos: DIGIT SPAN
Velocidad de procesamiento	Búsqueda de símbolos (SDMT)
Función ejecutiva (resistencia de interferencias)	Test de Stroop
Función ejecutiva (evocación categorial)	Fluidez semántica (animales por minuto) Fluidez fonológica ("P" 1 minuto)
EVALUACIÓN PSICOLÓGICA Y FUNCIONAL	
Independencia Actividades de la vida diaria	TEST DE BARTHEL
Valoración del grado de ansiedad	STAI TEST
Escala de la depresión	GERIATRIC DEPRESSION SCALE
Percepción subjetiva	QOLIE 31
Evaluación del Neuroticismo	EP QR-S
Estudio del Delirio	CAM-ICU

## 2.6. Determinación de APOE4

Se realizó el análisis del genotipo de la ApoE en todos los sujetos enrolados en el estudio mediante ensayos con sondas lineales fluorogénicas tipo TaqMan.

Estos ensayos son uno de los métodos más extendidos debido a la facilidad del diseño, el tiempo de ejecución breve y el coste moderado en relación a su rendimiento, sensibilidad, especificidad y robustez (Ugozzoli et al., 2002). Este tipo de ensayos, representados en la figura 1, consisten en una única reacción de PCR en la que se aprovecha la actividad 5' exonucleasa de la Taq polimerasa (Livak et al., 1999).

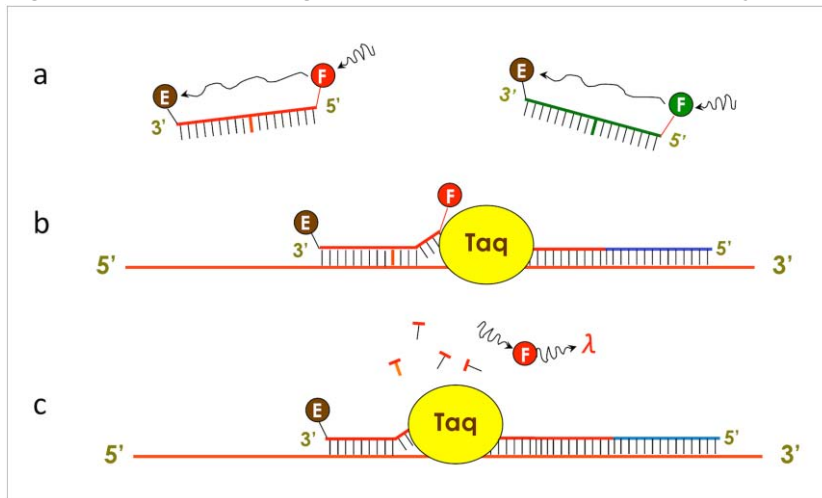
En la reacción de PCR están presentes cuatro oligonucleótidos: dos cebadores específicos que flanquean el SNP de interés y dos sondas TaqMan, específicas de cada alelo, es decir, una complementaria del alelo salvaje (el más frecuente) y otra del mutante (el alelo variante). Estas sondas están marcadas en el extremo 5' con un fluorocromo de referencia, distinto para cada sonda, y una molécula extintora en el 3'. Cuando las sondas están intactas, la excitación del fluorocromo de referencia genera una señal fluorescente que es captada por la molécula extintora, debido a la proximidad física entre ambas, y por tanto no se detecta. La señal fluorescente sí se detecta cuando la sonda hibrida con el alelo totalmente complementario y se libera el fluorocromo de referencia, por la actividad 5'→3' exonucleasa de la polimerasa, durante los ciclos de la reacción de PCR (Ugozzoli et al., 2002).

### Representación esquemática del polimorfismo de APOE

El polimorfismo más estudiado en el gen de APOE es el resultante de la combinación de los SNPs C112R (rs429358) y R158C (rs7412). Estos provocan sustituciones cisteína/arginina en los residuos 112 y 158,

del dominio N-terminal de la proteína. La isoforma mayoritaria, Apo E3, contiene cisteína en el residuo 112 y arginina en el 158, mientras que Apo E4 presenta arginina en ambos residuos y Apo E2 cisteína.

**Figura 1. Representación gráfica del funcionamiento de los ensayos TaqMan**



Las sondas (a) en solución, es decir, sin hibridar con su alelo específico, no se detectan pues la fluorescencia que emite el fluorocromo (F) al ser excitado es captada por el extinguidor (E). Cuando una de las sondas, específica de uno de los alelos, hibrida con la secuencia del ADN molde complementaria (b), la actividad exonucleasa 5'→3' del enzima Taq polimerasa libera el fluorocromo, que emite una señal fluorescente detectable (c). Línea azul: cebador para la amplificación del ADN.

Todas las reacciones de PCR para la genotipificación se llevaron a cabo en un termociclador iCycler iQTM (BioRad, California, USA). El polimorfismo de la APOE (rs429358, rs7412) se determinó por ensayos TaqMan diseñados por nosotros, usando el iQTM Supermix y el modo de discriminación del alelo del software iQTM. La calidad de genotyping fue controlada utilizando muestras de ADN de los genotipos conocidos y duplicación de genotipos en el 40% de las muestras seleccionadas al azar.

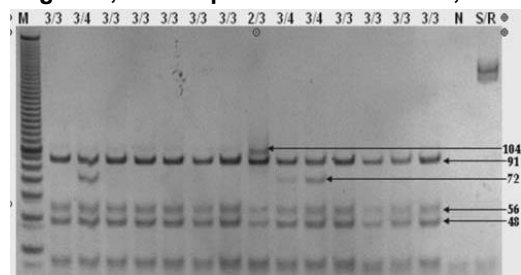
Las discrepancias encontradas en nuestros duplicados ni en las muestras de la encuesta DGKL (sociedad alemana para la medicina de laboratorio clínico) en el que participamos dos veces al año. González-Santos et al, 2013; García-Casares et al. 2014)

Extracción de ADN: Se obtuvo a partir de sangre periférica empleando el estuche Genecatcher de Invitrogen.

PCR: Se amplificó la región variable de 267 pb de la ApoE a partir del ADN genómico mediante oligonucleotidos específicos.

RFLP: La presencia de los diferentes alelos se determinó por restricción del amplicón con la enzima HhaI y dependiendo de los fragmentos observados en geles de acrilamida al 12%, se determinaron los alelos ( figura 2)

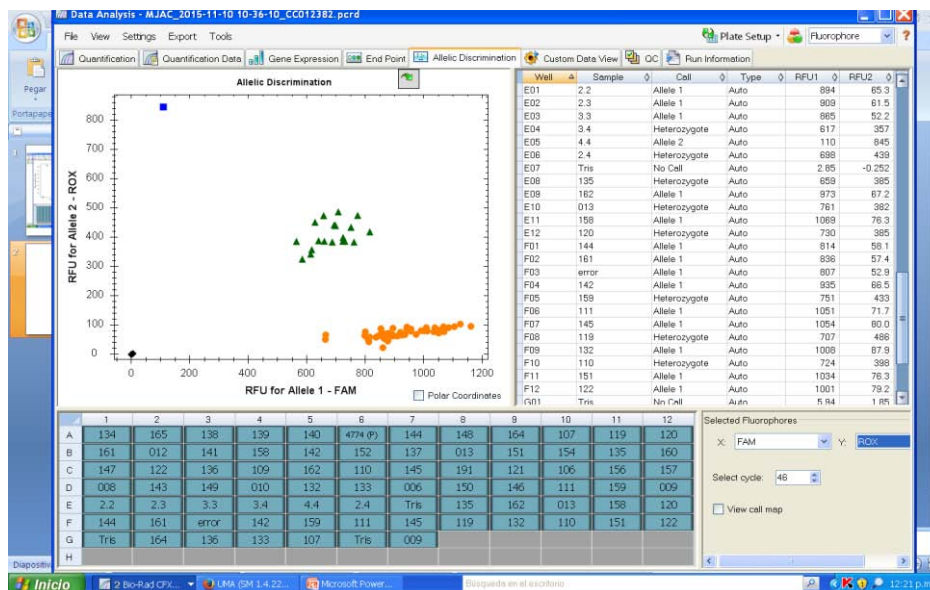
**Figura 2. RFLP de PCR de la región variable de Apo E (M: Marcador de peso ladder 10; N: Control negativo; SR: Amplicón sin restricción; Genotipos 3/3, 3/4, 2/3 ).**



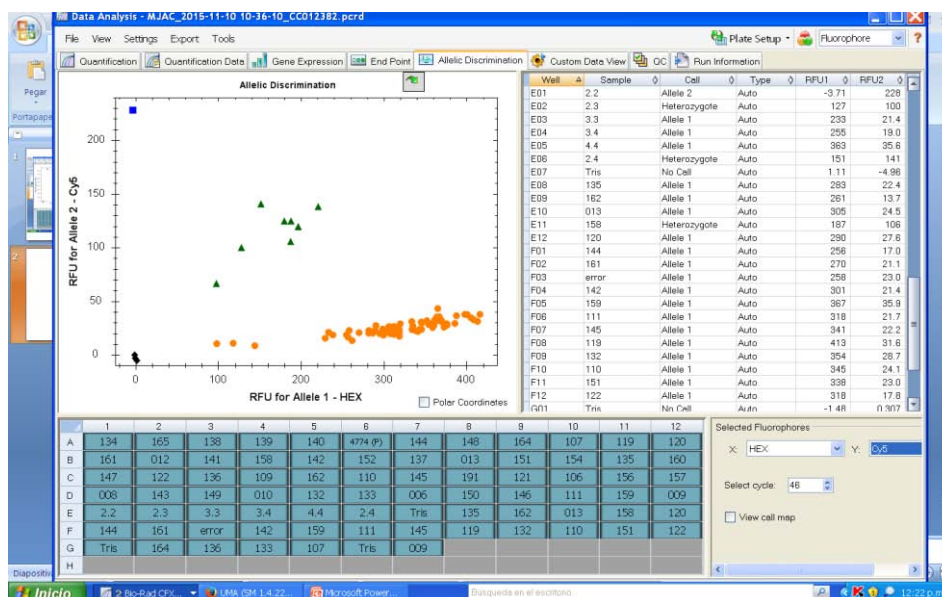
**Gráficas de discriminación alélica y parte de las ventanas de resultados.**

Se representan los datos de unidades relativas de fluorescencia (RFU) obtenidas en el último ciclo de la reacción de PCR para cada sonda (figuras 3 y 4). Para la variante rs429358 (Cys112Arg) la sonda correspondiente al alelo más frecuente (Cys112) es la marcada con FAM y la sonda correspondiente al alelo ε4 (Arg112) es la marcada con ROX. Para la variante rs7412 (Arg158Cys) la sonda correspondiente al alelo más frecuente (Arg158) es la marcada con HEX y la sonda correspondiente al alelo ε2 (Cys158) es la marcada con Cy5. Para cada variante, las muestras con genotipo homocigoto para el alelo más frecuente (Allele 1) se representan con puntos de color naranja, las muestras con genotipo heterocigoto (Heterozygote) con triángulos verdes y el genotipo homocigoto para el alelo menos frecuente (Allele 2) con cuadrados azules. Los controles negativos (muestras sin ADN) aparecen como rombos negros cercanos a las cero unidades de RFU para cada sonda.

**Figura 3. Datos de unidades relativas de fluorescencia (RFU) obtenidas en el último ciclo de la reacción de PCR la sonda alelo 2 ROX .**



**Figura 3. Datos de unidades relativas de fluorescencia (RFU) obtenidas en el último ciclo de la reacción de PCR la sonda alelo 2 Cy5 .**



## 2.8. ANALISIS ESTADÍSTICO

El cálculo del tamaño muestral se ha realizado de acuerdo al número de variables que se van a estudiar (edad, evaluación neurocognitiva, presencia de ApoE4 y rSO<sub>2</sub> cerebral) calculandose un número necesario de 40 casos (10 por variable), con objeto de poder realizar posteriores cálculos de análisis multivariantes. La muestra se incrementará en 10 pacientes más para compensar posibles pérdidas de seguimiento (en total 50 pacientes).

Los datos se informatizaron y analizaron con el programa estadístico SPSS version 16.0 (Chicago, Illinois).

Las variables cuantitativas se expresarán como el valor medio mas/menos la desviación estándar (media  $\pm$  DE) ó el error estándar de la media (media  $\pm$  s.e.m.) o mediana de N valores, según el tipo de distribución a la que se ajusten los datos.

Las variables cualitativas se expresarán en forma de frecuencia y de porcentaje de incidencia (%) de N valores.

La comparación entre grupos se realizará, en el caso de las variables cuantitativas utilizando los test de la T de Student para muestras dependientes ó independientes, según el caso, el test no paramétrico de Mann-Whitney, ANOVA de una y varias vías y ANOVA con medidas repetidas de una y varias vías. En el caso de las variables cualitativas se utilizará el test de la chi cuadrado (Chi<sup>2</sup>), y se cuantificará la OR la potencia de la asociación de Chi<sup>2</sup>. Se realizarán también análisis univariante y multivariante, correlaciones y regresiones lineales y logísticas para determinar la posible existencia de factores predictores de las variables consideradas más importantes.

Los resultados se expresarán de la siguiente forma:

Las variables cuantitativas se han expresado como el valor medio mas/menos la desviación estándar (media DE) o el error estándar de la media (media } s.e.m.) de N valores.

Las variables cualitativas se han expresado en forma de frecuencia y de porcentaje de incidencia (%) de N valores, o mediana de N valores, según el tipo de distribución a la que se ajustaban los datos.

La comparación entre grupos se ha realizado, en el caso de las variables cuantitativas, utilizando el test de la T de Student en caso de comparación de medias de muestras cuantitativas independientes o, en su caso, con el test no paramétrico de Mann-Whitney.

Se uso la prueba de la  $\chi^2$  o de Fisher para la comparación de las variables cualitativas, cuantificando con la OR la potencia de la asociación de  $\chi^2$ .

La comparación entre grupos múltiples se ha realizado mediante el análisis de ANOVA de una y varias vías.

Se utilizo un análisis multivariante mediante un modelo de regresión logística múltiple y análisis de regresión de Cox para identificar las variables independientes predictoras del déficit cognitivo, realizado de forma escalonado para exponer de forma más clara la asociación de los distintos factores de riesgo.

Se incluyeron en este modelo las variables que alcanzaron un nivel de significación  $< 0,05$  en el análisis univariante o las reconocidas en la literatura como predictoras.

Los "odds ratio" (OR) y los intervalos de confianza (IC) del 95% se calcularon a partir de los parámetros estimados por el modelo de regresión. Se estudio la relación entre los distintos métodos diagnósticos para cuantificar el grado de regurgitación aórtica, con el coeficiente de correlación de Pearson (para variables de distribución normal) y el grado de concordancia a través del índice de Kappa.

Se considero estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .



## RESULTADOS Y DISCUSIÓN





## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Resumiremos a continuación los principales resultados obtenidos en el estudio.

### 1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN

En nuestro estudio prospectivo, longitudinal, antes y después, en pacientes clase ASA II-IV programados para cirugía cardíaca sometidos a anestesia general intravenosa con remifentanilo y propofol cuantificamos los parámetros clínicos y quirúrgicos de los pacientes.

Enrolamos un total de 47 pacientes, un 72,3% eran hombres, de edad media  $59,4 \pm 1,72$  años, un 66% <65 años frente a  $34 \geq 65$  años, la mayoría con estudios medios y superiores y de nacionalidad española casi en su totalidad. Como cabía esperar en esta población, los antecedentes personales más frecuentes fueron HTA 63,8%, dislipemia 48,9%, EPOC un 23,4% diabetes mellitus un 21,3% y un 21,3% eran fumadores (tabla 1, figuras 1 a 4).

La patología cardíaca predominante fueron las valvulopatías un 61,7%, las cardiopatías isquémicas en un 53,2% e IAM un 19,1%. La mayoría de los pacientes presentaban un NYHA grado menor de IV, un 97,9% y fracción de eyección normal 89,5% (tabla 1).

La mayoría de los pacientes presentaron un genotipo APOE3/3 (genotipos 2/3 y 3/3, como cabía esperar en la población europea. Pero un 23,4% presentaron genotipo APOE3/4, de ellos 10 pacientes fueron mujeres (29,4%) y sólo un hombre (7,7%) (tabla 2 y 3, y figura 5).

Los pacientes estaban en tratamiento concordante para su patología y se observó un buen cumplimiento de la medicación. Más de la mitad estaban en tratamiento con antiagregantes (57,4%), hipotensores (61,7%), Beta-bloqueantes (63,8%), y estatinas (61,7%), (tabla 4).

Los pacientes estaban programados para cirugía coronaria en un 38,3%, el reemplazo de la válvula aórtica en un 12,8%, la sustitución de la válvula mitral en un 14,9%, cirugía coronaria y reemplazo valvular en un 8,5% y otros tipos de cirugía en un 25,5%. De ellos, en un 87,2% se usó la bomba de perfusión extracorpórea. Y en un 72,3% se observó la existencia de placas carotídeas sin estenosis (tabla 5).

La función cardiopulmonar, la saturación de oxígeno cerebral intraoperatoria (rSO<sub>2</sub>) y el índice bispectral (BIS) se cuantificaron continuamente, se registraron y corrigieron durante la cirugía (tabla 6 y figura 6).

Se detectó una reducción de la rSO<sub>2</sub> superior al 10% (un 16,41%) al final de la cirugía en comparación con los valores basales T1 en un 46,5% de los pacientes al final de la cirugía en comparación con los valores basales T1. El BIS, como requería este tipo de intervención, se mantuvo a lo largo de la cirugía en valores inferiores al 50% de los valores basales T1 (con una reducción del BIS de un -52,34% respecto T1 al final de la cirugía). Ni la temperatura ni la SPO<sub>2</sub> sufrieron variaciones respecto al valor Basal T1 a lo largo de todo el seguimiento (tabla 6 y figura 6).

Y, a lo largo de toda la cirugía se monitorizó estrechamente al paciente, resumiéndose en la tabla 7, los principales parámetros analíticos recogidos a lo largo de los diferentes tipos quirúrgicos (tabla 7 A a Q), sin observarse variaciones dignas de reseñar en ninguno de los tiempos de control (Precirugía, T1, T2, T3, T4, T5, T6, P1-T3, P1-T4, P1-T5, P1-T6, P2-T3, P2-T4, P2-T5, P2-T6, P3-T3, P3-T4, P3-T5, P3-T6, y T7).

Tabla 1. Características de la población

Características de la población	N=47
Hombre (n=34)/Mujer (n=13)	72,3%/27,2%
Edad	59,40±1,72 años
≥ 65 años/< 65 años	34%/66%
IMC	27,13±0,60 Kg/m <sup>2</sup>
<b>Nivel educacional</b>	
Enseñanza primaria	4,3%
Enseñanza media	57,4%
Universitaria	38,3%
<b>Nacionalidad</b>	
Española	93,6%
Inglesa	2,1%
Italiana	2,1%
Marroquí	2,1%
<b>Historia clínica</b>	
Fumador	21,3%
Exfumador	29,8%
EPOC	23,4%
Hipertensión arterial	63,8%
Diabetes Mellitus (I y II)	21,3%
Dislipidemia	48,9%
Arteriopatía	12,8%
Insuficiencia cardíaca congestiva	2,1%
Estenosis carotídea	2,1%
Valvulopatía	61,7%
Cardiopatía Isquémica	53,2%
IAM	19,1%
Insuficiencia renal crónica	4,3%
NYHA grado IV/<IV	2,1%/97,9
FE normal >50%	89,5%
reducida (30-50%)	8,5%
reducida (<30%)	4,3%

Figura 1. Distribución por género de toda la población

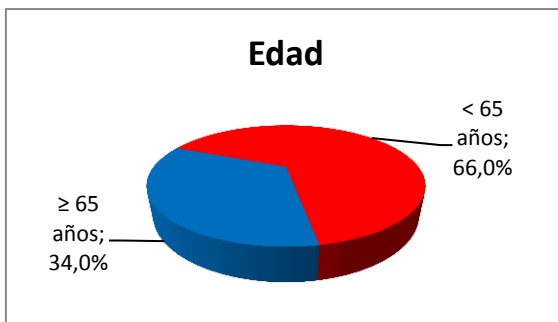
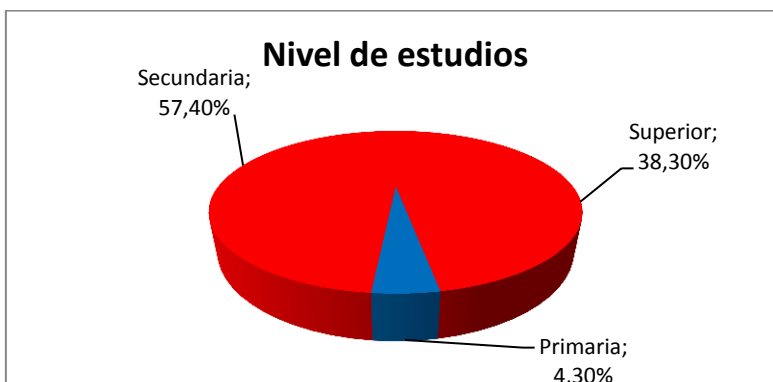
Figura 2. Distribución por pacientes por edad  $\geq 65$  años/ $< 65$  años

Figura 3. Distribución por nacionalidad

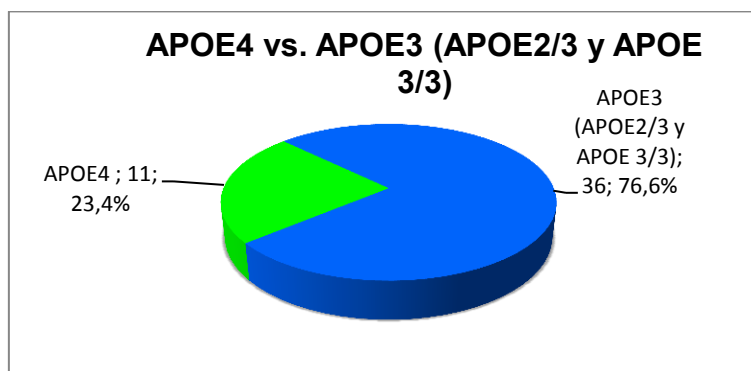


Figura 4. Distribución por nivel de estudios



**Tabla 2. Distribución de alelos APOE en los pacientes**

Tipo APOE	N	%
2/3	4	8,5
3/3	32	68,1
3/4	11	23,4
Total	47	100,0

**Figura 5. Distribución de alelos APOE en los pacientes APOE4 vs. APOE3 (APOE2/3 y APOE 3/3)****Tabla 3. Distribución de alelos APOE, APOE4 vs. APOE3 (APOE2/3 y APOE 3/3), en los pacientes en función del género**

		Tipo APOE4			Total	
		2/3	3/3	3/4		
Sexo	Mujer	N	3	21	10	34
		%	8,8%	61,8%	29,4%	100,0%
	Hombre	N	1	11	1	13
		%	7,7%	84,6%	7,7%	100,0%
Total		N	4	32	11	47
		%	8,5%	68,1%	23,4%	100,0%

**Tabla 4. Tratamientos realizados en los pacientes**

Tratamiento	N=47
Antiagregantes	57,4%
Hipotensores	61,7%
Diuréticos	27,7%
Beta-bloqueantes	63,8%
Estatinas	61,7%

**Tabla 5. Cirugía realizada en los pacientes**

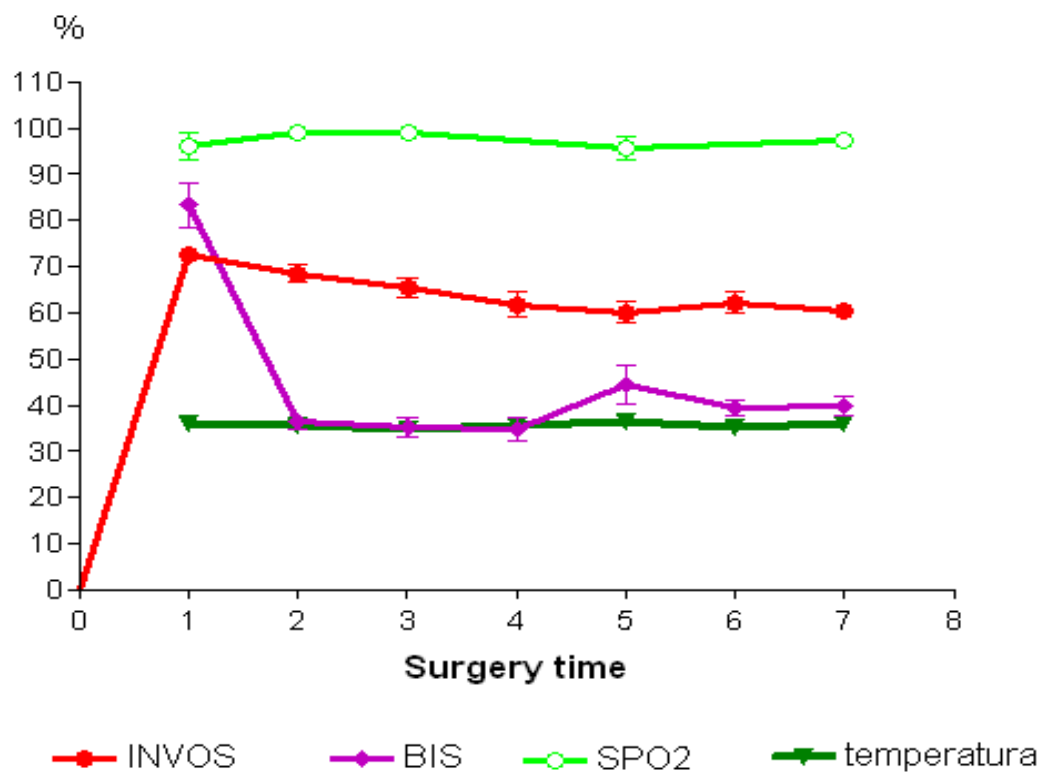
Cirugía cardiaca	N=47
Coronaria	38,3%
Reemplazo de válvula Aórtica	12,8%
Reemplazo de válvula Mitral	14,9%
Coronaria + reemplazo valvular	8,5%
Otras cirugías	25,5%
Con bomba	87,2%
Sin bomba	12,8%
<b>Valoración ecográfica</b>	
Placas carotídeas sin estenosis	72,3%
Ausencia de placas carotídeas	27,7%

La función cardiopulmonar, la saturación de oxígeno cerebral intraoperatoria (rSO<sub>2</sub>) y el índice biespectral (BIS) se cuantificaron continuamente, se registraron y corrigieron durante la cirugía (tabla 6 y figura 6).

Tabla 6. Evolución del INVOS, BIS, SPO<sub>2</sub> y temperatura a lo largo del seguimiento

Tiempo de seguimiento quirúrgico	INVOS (%)		BIS (%)		SPO <sub>2</sub> (%)		Temperatura (°C)	
	Media	±sem	Media	±sem	Media	±sem	Media	±sem
T1	72.5	1.4	83.3	4.9	96.06	3.01	36.2	0.06
T2	68.6	2.1	36.5	1.6	98.9	0.3	35.7	0.1
T3	65.4	2.1	35.3	2.04	98.9	0.3	35.05	0.2
T4	61.8	2.8	34.7	2.4	---	---	35.6	0.2
T5	60.2	2.4	44.4	4.3	95.7	2.4	36.4	0.1
T6	62.3	2.4	39.4	1.6	---	---	35.3	1.09
T7	60.6 (-16,41%)	1.5	39.7 (-52,34%)	2.2	97.3	0.6	36.3	0.1

Entre paréntesis porcentaje de reducción respecto a T1

Figura 6. Evolución del INVOS, BIS, SPO<sub>2</sub> y temperatura a lo largo del seguimiento

Y, a lo largo de toda la cirugía se monitorizó estrechamente al paciente, resumiéndose en la tabla 7, los principales parámetros analíticos recogidos a lo largo de los diferentes tiempos quirúrgicos (tabla 7 A a Q), sin observarse variaciones dignas de reseñar en ninguno de los tiempos de control.

Tabla 7. Valores analíticos en función de la presencia y ausencia de alelo APOE4 (APOE4 vs. APOE3 (APOE2/3 y APOE 3/3), lo largo del seguimiento.

#### 7.A. Precirugía

	APOE4 vs APOE3 (APOE2/3 y APOE 3/3)	N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
PRE Creatinina (mg/dl)	APOE3	35	0,85	0,04	0,78	0,93
	APOE4	11	0,86	0,05	0,76	0,96
	Total	46	0,85	0,03	0,80	0,91
PRE PCR (meq/l)	APOE3	35	7,49	1,37	4,71	10,28
	APOE4	10	5,04	0,95	2,89	7,19
	Total	45	6,95	1,09	4,75	9,15
PRE HgB (g/dl)	APOE3	35	13,74	0,31	13,11	14,37
	APOE4	11	13,44	0,39	12,57	14,30
	Total	46	13,67	0,25	13,16	14,17
PRE HC %	APOE3	35	41,63	0,85	39,91	43,35
	APOE4	11	41,19	0,95	39,08	43,30
	Total	46	41,53	0,68	40,16	42,90

#### 7.B. Tiempo T1

	APOE4 vs APOE3 (APOE2/3 y APOE 3/3)	N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
T1 INVOS IZQUIERDO	APOE3	36	67,06	1,64	63,73	70,38
	APOE4	11	66,45	3,00	59,77	73,14
	Total	47	66,91	1,42	64,05	69,78
T1 INVOS DERECHO	APOE3	34	66,68	1,89	62,84	70,51
	APOE4	11	65,55	3,69	57,33	73,76
	Total	45	66,40	1,67	63,04	69,76
T1 BIS	APOE3	35	87,69	2,19	83,24	92,13
	APOE4	11	87,55	1,75	83,65	91,44
	Total	46	87,65	1,71	84,21	91,09
T1 TA Sistólica	APOE3	36	135,17	3,91	127,22	143,11
	APOE4	11	146,64	6,08	133,09	160,19
	Total	47	137,85	3,37	131,08	144,62
T1 TA Diastólica	APOE3	36	67,44	1,90	63,59	71,30
	APOE4	11	75,18	5,00	64,05	86,31
	Total	47	69,26	1,90	65,43	73,08
T1 FC	APOE3	36	64,61	2,25	60,03	69,19
	APOE4	11	69,64	5,00	58,50	80,77
	Total	47	65,79	2,08	61,60	69,98
T1 SPO2	APOE3	36	98,86	0,21	98,44	99,28
	APOE4	11	98,64	0,36	97,83	99,45
	Total	47	98,81	0,18	98,45	99,17
T1 temperatura	APOE3	34	36,29	0,05	36,19	36,39
	APOE4	10	36,38	0,11	36,13	36,63
	Total	44	36,31	0,04	36,22	36,40

#### 7.C. Tiempo T2

	APOE4 vs APOE3 (APOE2/3 y APOE 3/3)	N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
T2 INVOS IZQUIERDO	APOE3	36	62,75	1,65	59,40	66,10
	APOE4	11	63,18	3,18	56,09	70,27
	Total	47	62,85	1,45	59,93	65,77
T2 INVOS DERECHO	APOE3	35	62,83	1,50	59,79	65,87
	APOE4	11	64,55	3,56	56,61	72,49
	Total	46	63,24	1,41	60,41	66,07
T2 BIS	APOE3	36	36,89	1,00	34,87	38,91
	APOE4	11	49,36	6,88	34,04	64,69
	Total	47	39,81	1,89	35,99	43,62
T2 TA Sistólica	APOE3	36	118,14	3,27	111,51	124,77
	APOE4	11	116,00	5,51	103,72	128,28
	Total	47	117,64	2,79	112,02	123,25

T2 TA Diastólica	APOE3	36	60,28	1,65	56,93	63,63
	APOE4	11	58,45	3,52	50,60	66,31
	Total	47	59,85	1,49	56,84	62,86
T2 FC	APOE3	36	59,67	2,29	55,01	64,32
	APOE4	11	60,36	3,81	51,88	68,85
	Total	47	59,83	1,95	55,90	63,76
T2 PVC	APOE3	35	13,29	2,58	8,05	18,52
	APOE4	11	12,00	1,81	7,97	16,03
	Total	46	12,98	2,00	8,95	17,01
T2 GC	APOE3	12	9,23	4,44	-54	19,01
	APOE4	5	4,52	0,26	3,79	5,25
	Total	17	7,85	3,14	1,19	14,51
T2 IC	APOE3	13	2,80	0,36	2,01	3,59
	APOE4	5	2,52	0,13	2,15	2,89
	Total	18	2,72	0,26	2,17	3,28
T2 VVS	APOE3	12	23,33	8,82	3,92	42,75
	APOE4	5	11,20	2,01	5,62	16,78
	Total	17	19,76	6,32	6,36	33,17
T2 VS	APOE3	10	78,10	10,68	53,95	102,25
	APOE4	5	58,60	10,98	28,11	89,09
	Total	15	71,60	8,15	54,13	89,07
T2 IRVS	APOE3	7	4206,86	2687,56	-2369,36	10783,08
	APOE4	4	2013,75	30,82	1915,67	2111,83
	Total	11	3409,36	1693,89	-364,86	7183,59
T2 SPO2 %	APOE3	35	98,46	0,23	97,98	98,93
	APOE4	11	98,82	0,40	97,93	99,71
	Total	46	98,54	0,20	98,14	98,95
T2 PH	APOE3	36	7,42	0,01	7,41	7,43
	APOE4	11	7,42	0,02	7,38	7,45
	Total	47	7,42	0,01	7,41	7,43
T2 PO2 (mmHg)	APOE3	36	138,92	9,55	119,52	158,31
	APOE4	11	150,09	20,18	105,13	195,06
	Total	47	141,53	8,63	124,17	158,90
T2 PCO2 (mmHg)	APOE3	36	38,81	0,74	37,31	40,30
	APOE4	11	40,18	1,43	36,99	43,37
	Total	47	39,13	0,65	37,81	40,44
T2 Na (mmol/l)	APOE3	36	137,83	0,40	137,03	138,64
	APOE4	11	137,82	0,95	135,70	139,94
	Total	47	137,83	0,37	137,08	138,58
T2 K (mmol/l)	APOE3	36	3,49	0,06	3,37	3,61
	APOE4	11	3,45	0,13	3,16	3,73
	Total	47	3,48	0,05	3,37	3,59
T2 Ca (mmol/l)	APOE3	36	1,09	0,01	1,07	1,10
	APOE4	11	1,10	0,02	1,06	1,13
	Total	47	1,09	0,01	1,07	1,10
T2 Lactato (mmol/l)	APOE3	36	0,73	0,05	0,63	0,84
	APOE4	11	0,82	0,11	0,58	1,05
	Total	47	0,75	0,05	0,66	0,85
T2 HC%	APOE3	36	34,89	0,87	33,12	36,66
	APOE4	11	35,64	1,25	32,85	38,43
	Total	47	35,06	,72	33,61	36,52
T2 glucosa (mg/dl)	APOE3	36	98,61	2,77	92,98	104,24
	APOE4	11	93,64	3,46	85,93	101,34
	Total	47	97,45	2,28	92,86	102,03
T2 temperatura C	APOE3	36	35,99	0,08	35,82	36,16
	APOE4	11	35,85	0,32	35,14	36,56
	Total	47	35,96	0,10	35,76	36,15

## 7.D. Tiempo T3

	APOE4 vs APOE3 (APOE2/3 y APOE 3/3)	N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
T3 INVOS IZQUIERDO	APOE3	33	62,52	2,12	58,20	66,83
	APOE4	9	58,89	2,92	52,15	65,63
	Total	42	61,74	1,78	58,14	65,33
T3 INVOS DERECHO	APOE3	32	62,16	1,95	58,19	66,13
	APOE4	9	60,56	4,17	50,95	70,16
	Total	41	61,80	1,75	58,27	65,34

T3 BIS	APOE3	32	33,91	1,01	31,84	35,97
	APOE4	9	35,56	3,23	28,10	43,01
	Total	41	34,27	1,04	32,16	36,38
T3 SPO2 %	APOE3	32	93,25	3,91	85,27	101,23
	APOE4	8	98,88	0,58	97,50	100,25
	Total	40	94,38	3,14	88,02	100,73
T3 PH	APOE3	32	7,37	0,01	7,35	7,39
	APOE4	9	7,38	0,02	7,33	7,43
	Total	41	7,37	0,01	7,35	7,39
T3 PO2 (mmHg)	APOE3	32	285,31	16,73	251,19	319,44
	APOE4	9	266,11	33,44	189,01	343,21
	Total	41	281,10	14,83	251,12	311,07
T3 PCO2 (mmHg)	APOE3	32	41,72	1,77	38,11	45,32
	APOE4	9	41,67	1,86	37,37	45,96
	Total	41	41,71	1,43	38,82	44,60
T3 Na (mmol/l)	APOE3	32	134,00	0,55	132,87	135,13
	APOE4	9	135,22	0,74	133,51	136,93
	Total	41	134,27	0,46	133,33	135,20
T3 K (mmol/l)	APOE3	32	4,06	0,11	3,84	4,28
	APOE4	9	3,87	0,18	3,44	4,29
	Total	41	4,02	0,09	3,83	4,20
T3 Ca (mmol/l)	APOE3	32	0,97	0,01	0,95	1,00
	APOE4	9	0,99	0,01	0,96	1,03
	Total	41	0,98	0,01	0,96	1,00
T3 Lactato (mmol/l)	APOE3	32	0,84	0,07	0,69	0,99
	APOE4	9	0,88	0,15	0,52	1,23
	Total	41	0,85	0,07	0,72	0,98
T3 HC (%)	APOE3	32	23,94	0,81	22,29	25,59
	APOE4	9	25,89	1,37	22,73	29,05
	Total	41	24,37	0,70	22,95	25,79
T3 glucosa (mg/dl)	APOE3	31	102,90	5,18	92,32	113,49
	APOE4	9	96,44	4,36	86,40	106,49
	Total	40	101,45	4,13	93,09	109,81
T3 temperatura	APOE3	32	35,32	0,37	34,55	36,08
	APOE4	9	36,10	1,01	33,76	38,44
	Total	41	35,49	,36	34,75	36,22

## 7.E. Tiempo T4

	APOE4 vs APOE3 (APOE2/3 y APOE 3/3)	N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
T4 INVOS IZQUIERDO	APOE3	33	62,18	1,91	58,30	66,06
	APOE4	8	57,63	3,89	48,42	66,83
	Total	41	61,29	1,71	57,83	64,76
T4 INVOS DERECHO	APOE3	32	61,00	1,85	57,23	64,77
	APOE4	8	57,00	3,97	47,62	66,38
	Total	40	60,20	1,68	56,81	63,59
T4 BIS	APOE3	33	36,12	1,72	32,61	39,63
	APOE4	8	35,25	3,05	28,03	42,47
	Total	41	35,95	1,49	32,93	38,97
T4 temperatura	APOE3	33	35,58	0,21	35,16	36,00
	APOE4	8	35,65	0,32	34,88	36,42
	Total	41	35,59	0,18	35,23	35,95

## 7.F. Tiempo T5

	APOE4 vs APOE3 (APOE2/3 y APOE 3/3)	N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
T5 INVOS IZQUIERDO	APOE3	33	60,73	1,76	57,14	64,31
	APOE4	8	52,00	4,21	42,05	61,95
	Total	41	59,02	1,70	55,58	62,47
T5 INVOS DERECHO	APOE3	32	59,94	1,74	56,40	63,48
	APOE4	8	52,13	4,24	42,11	62,14
	Total	40	58,38	1,68	54,98	61,77
T5 BIS	APOE3	33	37,88	2,29	33,21	42,54
	APOE4	8	38,75	3,77	29,83	47,67
	Total	41	38,05	1,97	34,07	42,02



T5 TA Sistólica	APOE3	33	97,94	2,66	92,52	103,36
	APOE4	8	95,88	5,99	81,72	110,03
	Total	41	97,54	2,41	92,67	102,40
T5 TA Diastólica	APOE3	33	55,00	1,40	52,15	57,85
	APOE4	8	58,63	3,89	49,43	67,82
	Total	41	55,71	1,35	52,98	58,44
T5 FC	APOE3	33	78,48	3,14	72,10	84,87
	APOE4	8	80,13	11,65	52,57	107,68
	Total	41	78,80	3,31	72,11	85,50
T5 PVC	APOE3	32	12,22	0,91	10,37	14,07
	APOE4	8	8,75	2,05	3,90	13,60
	Total	40	11,53	0,85	9,80	13,25
T5 GC	APOE3	11	4,65	0,29	4,00	5,29
	APOE4	4	5,65	1,19	1,86	9,44
	Total	15	4,91	0,37	4,11	5,71
T5 IC	APOE3	13	2,59	0,11	2,36	2,83
	APOE4	4	2,95	0,56	1,16	4,74
	Total	17	2,68	0,15	2,36	2,99
T5 VVS	APOE3	11	10,27	1,77	6,32	14,23
	APOE4	4	12,25	2,10	5,58	18,92
	Total	15	10,80	1,40	7,80	13,80
T5 VS	APOE3	12	57,33	5,19	45,92	68,75
	APOE4	4	32,75	9,86	1,37	64,13
	Total	16	51,19	5,22	40,07	62,31
T5 IRVS	APOE3	7	1626,57	204,14	1127,05	2126,10
	APOE4	3	1454,33	147,88	818,05	2090,61
	Total	10	1574,90	146,96	1242,44	1907,36
T5 SPO2 (%)	APOE3	32	97,59	0,49	96,59	98,60
	APOE4	8	90,88	4,98	79,09	102,66
	Total	40	96,25	1,11	94,01	98,49
T5 PH	APOE3	30	7,39	0,01	7,37	7,41
	APOE4	8	7,38	0,01	7,35	7,41
	Total	38	7,39	0,01	7,37	7,41
T5 PO2 (mmHg)	APOE3	31	159,45	15,15	128,51	190,39
	APOE4	8	127,38	24,73	68,90	185,85
	Total	39	152,87	13,10	126,36	179,39
T5 PCO2 (mmHg)	APOE3	31	40,29	1,94	36,32	44,26
	APOE4	8	43,63	2,09	38,69	48,56
	Total	39	40,97	1,61	37,72	44,23
T5 Na (mmol/l)	APOE3	31	136,00	0,44	135,09	136,91
	APOE4	8	138,25	1,00	135,90	140,60
	Total	39	136,46	0,43	135,59	137,33
T5 K (mmol/l)	APOE3	31	4,45	0,15	4,14	4,76
	APOE4	8	15,51	11,08	-10,68	41,70
	Total	39	6,72	2,27	2,12	11,33
T5 Ca (mmol/l)	APOE3	31	1,01	0,02	0,98	1,04
	APOE4	8	12,14	11,12	-14,16	38,44
	Total	39	3,29	2,28	-1,33	7,91
T5 Lactato (mmol/l)	APOE3	31	1,56	0,30	0,95	2,16
	APOE4	8	1,20	0,14	0,87	1,54
	Total	39	1,49	0,24	1,00	1,97
T5 HC (%)	APOE3	31	25,19	0,70	23,77	26,62
	APOE4	8	28,38	1,16	25,62	31,13
	Total	39	25,85	0,63	24,57	27,13
T5 glucosa (mg/dl)	APOE3	31	130,65	4,04	122,40	138,89
	APOE4	8	128,63	3,92	119,36	137,89
	Total	39	130,23	3,29	123,57	136,89
T5 temperatura	APOE3	32	36,44	0,08	36,29	36,60
	APOE4	8	36,08	0,25	35,49	36,66
	Total	40	36,37	0,08	36,21	36,53

## 7.G. Tiempo T6

	APOE4 vs APOE3 (APOE2/3 y APOE 3/3)	N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
T6 INVOS IZQUIERDO	APOE3	33	62,61	1,86	58,82	66,39
	APOE4	9	61,67	2,96	54,85	68,49
	Total	42	62,40	1,58	59,22	65,59

T6 INVOS DERECHO	APOE3	33	60,79	1,90	56,92	64,66
	APOE4	9	60,33	3,84	51,47	69,20
	Total	42	60,69	1,68	57,29	64,09
T6 BIS	APOE3	33	36,85	1,30	34,21	39,49
	APOE4	9	39,33	1,96	34,80	43,86
	Total	42	37,38	1,10	35,15	39,61
T6 TA Sistólica	APOE3	33	110,33	2,90	104,43	116,23
	APOE4	9	105,00	8,04	86,46	123,54
	Total	42	109,19	2,82	103,49	114,89
T6 TA Diastólica	APOE3	33	57,67	1,63	54,35	60,99
	APOE4	9	64,67	3,79	55,94	73,40
	Total	42	59,17	1,56	56,02	62,31
T6 FC	APOE3	33	75,79	2,61	70,48	81,10
	APOE4	9	80,11	6,54	65,03	95,19
	Total	42	76,71	2,46	71,76	81,67
T6 temperatura	APOE3	33	35,94	0,50	34,92	36,96
	APOE4	9	36,31	0,14	35,99	36,63
	Total	42	36,02	0,40	35,22	36,82

## 7.H. Tiempo P1 T3

	APOE4 vs APOE3 (APOE2/3 y APOE 3/3)	N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
P1 T3 INVOS IZQUIERDO	APOE3	5	52,20	12,97	16,18	88,22
	APOE4	2	67,50	0,50	61,15	73,85
	Total	7	56,57	9,39	33,60	79,54
P1 T3 INVOS DERECHO	APOE3	4	65,00	3,54	53,75	76,25
	APOE4	2	62,50	3,50	18,03	106,97
	Total	6	64,17	2,47	57,82	70,51
P1 T3 BIS	APOE3	5	35,40	8,63	11,44	59,36
	APOE4	2	35,00	4,00	-15,82	85,82
	Total	7	35,29	6,02	20,56	50,01
P1 T3 TA Sistólica	APOE3	5	95,80	24,99	26,41	165,19
	APOE4	2	118,50	16,50	-91,15	328,15
	Total	7	102,29	18,11	57,97	146,60
P1 T3 TA Diastólica	APOE3	5	48,20	13,88	9,65	86,75
	APOE4	2	50,50	0,50	44,15	56,85
	Total	7	48,86	9,59	25,39	72,32
P1 T3 FC	APOE3	5	43,80	11,43	12,08	75,52
	APOE4	2	55,00	1,00	42,29	67,71
	Total	7	47,00	8,15	27,05	66,95
P1 T3 PVC	APOE3	5	13,80	3,31	4,62	22,98
	APOE4	2	11,00	5,00	-52,53	74,53
	Total	7	13,00	2,58	6,68	19,32
P1 T3 SPO2	APOE3	5	79,80	19,70	25,10	134,50
	APOE4	2	98,00	1,00	85,29	110,71
	Total	7	85,00	14,01	50,73	119,27
P1 ETCO2	APOE3	4	38,75	0,48	37,23	40,27
	APOE4	2	37,50	2,50	5,73	69,27
	Total	6	38,33	0,76	36,38	40,29

## 7.I. Tiempo P1 T4

	APOE4 vs APOE3 (APOE2/3 y APOE 3/3)	N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
P1 T4 INVOS IZQUIERDO	APOE3	5	48,60	12,28	14,50	82,70
	APOE4	2	68,00	0,00	68,00	68,00
	Total	7	54,14	9,20	31,63	76,65
p1 T4 INVOS DERECHO	APOE3	4	59,50	6,14	39,95	79,05
	APOE4	2	63,00	5,00	-0,53	126,53
	Total	6	60,67	4,16	49,97	71,36
P1 T4 BIS	APOE3	5	35,20	8,62	11,28	59,12
	APOE4	2	39,50	0,50	33,15	45,85
	Total	7	36,43	6,00	21,75	51,11
P1 T4 TA Sistólica	APOE3	5	88,00	23,09	23,89	152,11
	APOE4	2	76,50	65,50	-755,76	908,76

	Total	7	84,71	21,51	32,08	137,35
P1 T4 TA Diastólica	APOE3	5	49,20	13,85	10,75	87,65
	APOE4	2	69,50	7,50	-25,80	164,80
	Total	7	55,00	10,39	29,57	80,43
P1 T4 FC	APOE3	5	43,20	11,53	11,20	75,20
	APOE4	2	62,50	4,50	5,32	119,68
	Total	7	48,71	8,77	27,26	70,17
P1 T4 PVC	APOE3	5	14,60	3,70	4,34	24,86
	APOE4	2	13,00	6,00	-63,24	89,24
	Total	7	14,14	2,88	7,09	21,19
P1 T4 SPO2	APOE3	5	79,80	19,70	25,10	134,50
	APOE4	2	99,50	0,50	93,15	105,85
	Total	7	85,43	14,07	50,99	119,86

### 7.J. Tiempo P1 T5

	APOE4 vs APOE3 (APOE2/3 y APOE 3/3)	N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
P1 T5 ETCO2	APOE3	4	34,75	2,39	27,13	42,37
	APOE4	2	37,50	1,50	18,44	56,56
	Total	6	35,67	1,67	31,38	39,95
P1 T5 INVOS IZQUIERDO	APOE3	4	48,25	15,82	-2,09	98,59
	APOE4	2	66,00	0,00	66,00	66,00
	Total	6	54,17	10,68	26,71	81,62
P1 T5 INVOS DERECHO	APOE3	3	63,00	5,51	39,30	86,70
	APOE4	2	62,00	3,00	23,88	100,12
	Total	5	62,60	3,17	53,79	71,41
P1 T5 BIS	APOE3	4	32,00	10,40	-1,10	65,10
	APOE4	2	38,00	3,00	-0,12	76,12
	Total	6	34,00	6,74	16,67	51,33
P1 T5 TA Sistólica	APOE3	4	85,75	28,91	-6,27	177,77
	APOE4	2	127,50	15,50	-69,45	324,45
	Total	6	99,67	20,69	46,49	152,84
P1 T5 TA Diastólica	APOE3	4	49,00	18,74	-10,64	108,64
	APOE4	2	67,50	6,50	-15,09	150,09
	Total	6	55,17	12,59	22,80	87,53
P1 T5 FC	APOE3	4	42,50	16,03	-8,53	93,53
	APOE4	2	61,50	5,50	-8,38	131,38
	Total	6	48,83	11,00	20,57	77,10
P1 T5 PVC	APOE3	4	12,00	3,81	-0,12	24,12
	APOE4	2	12,00	6,00	-64,24	88,24
	Total	6	12,00	2,86	4,64	19,36
P1 T5 SPO2	APOE3	4	74,00	24,34	-3,45	151,45
	APOE4	2	100,00	0,00	100,00	100,00
	Total	6	82,67	16,34	40,66	124,67
P1 T5 ETCO2	APOE3	3	33,00	1,00	28,70	37,30
	APOE4	1	39,00	.	.	.
	Total	4	34,50	1,66	29,22	39,78

### 7.K. Tiempo P1 T6

	APOE4 vs APOE3 (APOE2/3 y APOE 3/3)	N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
P1 T6 INVOS IZQUIERDO	APOE3	4	46,50	15,25	-2,02	95,02
	APOE4	2	66,00	0,00	66,00	66,00
	Total	6	53,00	10,48	26,06	79,94
P1 T6 INVOS DERECHO	APOE3	3	58,00	7,57	25,42	90,58
	APOE4	2	62,50	3,50	18,03	106,97
	Total	5	59,80	4,43	47,50	72,10
P1 T6 BIS	APOE3	4	32,75	10,63	-1,09	66,59
	APOE4	2	38,00	3,00	-0,12	76,12
	Total	6	34,50	6,86	16,87	52,13
P1 T6 TA Sistólica	APOE3	4	90,50	29,90	-4,67	185,67
	APOE4	2	127,50	15,50	-69,45	324,45
	Total	6	102,83	20,85	49,25	156,42
P1 T6 TA Diastólica	APOE3	4	47,00	17,30	-8,06	102,06

	APOE4	2	66,50	5,50	-3,38	136,38
	Total	6	53,50	11,77	23,23	83,77
P1 T6 FC	APOE3	4	42,75	15,64	-7,02	92,52
	APOE4	2	59,00	8,00	-42,65	160,65
	Total	6	48,17	10,67	20,74	75,59
P1 T6 PVC	APOE3	4	12,75	4,13	-0,40	25,90
	APOE4	2	11,50	5,50	-58,38	81,38
	Total	6	12,33	2,99	4,66	20,01
P1 T6 SPO2	APOE3	4	74,75	24,58	-3,49	152,99
	APOE4	2	100,00	0,00	100,00	100,00
	Total	6	83,17	16,43	40,92	125,41
P1 T6 ETCO2	APOE3	3	35,00	1,00	30,70	39,30
	APOE4	2	39,00	1,00	26,29	51,71
	Total	5	36,60	1,17	33,36	39,84

## 7.L. Tiempo P2 T3

	APOE4 vs APOE3 (APOE2/3 y APOE 3/3)	N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
P2 T3 INVOS IZQUIERDO	APOE3	3	42,67	20,88	-47,19	132,52
	APOE4	2	63,00	3,00	24,88	101,12
	Total	5	50,80	12,51	16,06	85,54
P2 T3 INVOS DERECHO	APOE3	2	63,50	6,50	-19,09	146,09
	APOE4	2	56,50	7,50	-38,80	151,80
	Total	4	60,00	4,53	45,59	74,41
P2 T3 BIS	APOE3	3	26,33	12,68	-28,22	80,89
	APOE4	2	40,00	2,00	14,59	65,41
	Total	5	31,80	7,74	10,32	53,28
P2 T3 TA Sistólica	APOE3	3	74,33	36,68	-83,51	232,18
	APOE4	2	109,50	3,50	65,03	153,97
	Total	5	88,40	21,89	27,62	149,18
P2 T3 TA Diastólica	APOE3	3	41,33	22,82	-56,86	139,52
	APOE4	2	68,50	7,50	-26,80	163,80
	Total	5	52,20	14,36	12,34	92,06
P2 T3 FC	APOE3	3	41,67	21,30	-49,99	133,32
	APOE4	2	61,50	3,50	17,03	105,97
	Total	5	49,60	12,69	14,38	84,82
P2 T3 PVC	APOE3	2	7,50	6,50	-75,09	90,09
	APOE4	2	14,50	3,50	-29,97	58,97
	Total	4	11,00	3,63	-0,55	22,55
P2 T3 SPO2	APOE3	3	66,67	32,83	-74,61	207,94
	APOE4	2	99,00	1,00	86,29	111,71
	Total	5	79,60	19,65	25,03	134,17

## 7.LL. Tiempo P2 T4

	APOE4 vs APOE3 (APOE2/3 y APOE 3/3)	N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
P2 T4 PCO2	APOE3	2	35,00	0,00	35,00	35,00
	APOE4	2	38,00	2,00	12,59	63,41
	Total	4	36,50	1,19	32,71	40,29
P2 T4 INVOS IZQUIERDO	APOE3	3	42,00	20,60	-46,63	130,63
	APOE4	2	61,00	2,00	35,59	86,41
	Total	5	49,60	12,22	15,67	83,53
P2 T4 INVOS DERECHO	APOE3	2	64,00	7,00	-24,94	152,94
	APOE4	2	56,50	6,50	-26,09	139,09
	Total	4	60,25	4,46	46,05	74,45
P2 T4 BIS	APOE3	3	26,33	12,72	-28,39	81,06
	APOE4	2	36,00	2,00	10,59	61,41
	Total	5	30,20	7,39	9,70	50,70
P2 T4 TA Sistólica	APOE3	3	75,00	37,00	-84,22	234,22
	APOE4	2	106,50	12,50	-52,33	265,33
	Total	5	87,60	22,04	26,39	148,81
P2 T4 TA Diastólica	APOE3	3	41,00	22,81	-57,15	139,15
	APOE4	2	66,00	2,00	40,59	91,41
	Total	5	51,00	13,93	12,33	89,67

P2 T4 FC	APOE3	3	41,33	21,23	-50,02	132,69
	APOE4	2	65,50	1,50	46,44	84,56
	Total	5	51,00	13,06	14,75	87,25
P2 T4 PVC	APOE3	2	8,00	7,00	-80,94	96,94
	APOE4	2	15,50	3,50	-28,97	59,97
	Total	4	11,75	3,86	-0,53	24,03
P2 T4 SPO2	APOE3	3	66,67	32,83	-74,61	207,94
	APOE4	2	99,00	1,00	86,29	111,71
	Total	5	79,60	19,65	25,03	134,17
P2 T4 PCO2	APOE3	2	35,00	1,00	22,29	47,71
	APOE4	2	37,50	1,50	18,44	56,56
	Total	4	36,25	1,03	32,97	39,53

## 7.M. Tiempo P2 T5

	APOE4 vs APOE3 (APOE2/3 y APOE 3/3)	N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
P2 T5 INVOS IZQUIERDO	APOE3	3	40,67	19,84	-44,68	126,01
	APOE4	2	61,00	3,00	22,88	99,12
	Total	5	48,80	11,99	15,51	82,09
P2 T5 INVOS DERECHO	APOE3	2	64,50	7,50	-30,80	159,80
	APOE4	2	57,50	0,50	51,15	63,85
	Total	4	61,00	3,67	49,31	72,69
P2 T5 BIS	APOE3	3	26,67	12,86	-28,68	82,01
	APOE4	2	40,00	1,00	27,29	52,71
	Total	5	32,00	7,77	10,42	53,58
P2 T5 TA Sistólica	APOE3	3	81,00	40,10	-91,55	253,55
	APOE4	2	101,50	9,50	-19,21	222,21
	Total	5	89,20	22,73	26,09	152,31
P2 T5 TA Diastólica	APOE3	3	40,67	22,00	-54,00	135,34
	APOE4	2	62,00	6,00	-14,24	138,24
	Total	5	49,20	13,27	12,35	86,05
P2 T5 FC	APOE3	3	42,33	21,62	-50,69	135,36
	APOE4	2	71,50	3,50	27,03	115,97
	Total	5	54,00	13,87	15,48	92,52
P2 T5 PVC	APOE3	3	9,33	4,18	-8,64	27,30
	APOE4	2	13,50	3,50	-30,97	57,97
	Total	5	11,00	2,74	3,40	18,60
P2 T5 SPO2	APOE3	3	66,33	32,67	-74,22	206,89
	APOE4	2	99,00	1,00	86,29	111,71
	Total	5	79,40	19,60	24,97	133,83
P2 T5 SPO2	APOE3	2	34,50	0,50	28,15	40,85
	APOE4	2	38,50	1,50	19,44	57,56
	Total	4	36,50	1,32	32,29	40,71

## 7.N. Tiempo P2 T6

	APOE4 vs APOE3 (APOE2/3 y APOE 3/3)	N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
P2 T6 INVOS IZQUIERDO	APOE3	3	42,00	20,50	-46,21	130,21
	APOE4	2	60,00	5,00	-3,53	123,53
	Total	5	49,20	12,17	15,42	82,98
P2 T6 INVOS DERECHO	APOE3	2	63,50	7,50	-31,80	158,80
	APOE4	2	57,50	1,50	38,44	76,56
	Total	4	60,50	3,57	49,14	71,86
P2 T6 BIS	APOE3	3	28,00	13,53	-30,21	86,21
	APOE4	2	38,00	2,00	12,59	63,41
	Total	5	32,00	7,83	10,26	53,74
P2 T6 TA Sistólica	APOE3	3	77,33	38,17	-86,89	241,56
	APOE4	2	114,00	21,00	-152,83	380,83
	Total	5	92,00	23,70	26,19	157,81
P2 T6 TA Diastólica	APOE3	3	38,33	20,12	-48,23	124,90
	APOE4	2	66,50	1,50	47,44	85,56
	Total	5	49,60	13,01	13,48	85,72
P2 T6 FC	APOE3	3	41,67	21,14	-49,28	132,61
	APOE4	2	72,50	5,50	2,62	142,38

	Total	5	54,00	13,93	15,32	92,68
P2 T6 PVC	APOE3	3	8,67	3,93	-8,24	25,58
	APOE4	2	11,00	5,00	-52,53	74,53
	Total	5	9,60	2,73	2,02	17,18
P2 T6 SPO2	APOE3	3	66,33	32,67	-74,22	206,89
	APOE4	2	99,00	1,00	86,29	111,71
	Total	5	79,40	19,60	24,97	133,83
P2 T6 PCO2	APOE3	2	35,50	1,50	16,44	54,56
	APOE4	2	38,00	1,00	25,29	50,71
	Total	4	36,75	1,03	33,47	40,03

## 7.Ñ. Tiempo P3 T3

	APOE4 vs APOE3 (APOE2/3 y APOE 3/3)	N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
P3 T3 INVOS IZQUIERDO	APOE3	1	1,00	.	.	.
	APOE4	1	62,00	.	.	.
	Total	2	31,50	30,50	-356,04	419,04
P3 T3 BIS	APOE3	1	1,00	.	.	.
	APOE4	1	40,00	.	.	.
	Total	2	20,50	19,50	-227,27	268,27
P3 T3 TA Sistólica	APOE3	1	1,00	.	.	.
	APOE4	1	102,00	.	.	.
	Total	2	51,50	50,50	-590,16	693,16
P3 T3 TA Diastólica	APOE3	1	1,00	.	.	.
	APOE4	1	71,00	.	.	.
	Total	2	36,00	35,00	-408,72	480,72
P3 T3 FC	APOE3	1	1,00	.	.	.
	APOE4	1	67,00	.	.	.
	Total	2	34,00	33,00	-385,30	453,30
P3 T3 PVC	APOE3	1	1,00	.	.	.
	APOE4	1	19,00	.	.	.
	Total	2	10,00	9,00	-104,36	124,36
P3 T3 SPO2	APOE3	1	1,00	.	.	.
	APOE4	1	97,00	.	.	.
	Total	2	49,00	48,00	-560,90	658,90

## 7.0. Tiempo P3 T4

	APOE4 vs APOE3 (APOE2/3 y APOE 3/3)	N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
P3 T4 INVOS IZQUIERDO	APOE3	1	1,00	.	.	.
	APOE4	1	58,00	.	.	.
	Total	2	29,50	28,50	-332,63	391,63
P3 T4 BIS	APOE3	1	1,00	.	.	.
	APOE4	1	38,00	.	.	.
	Total	2	19,50	18,50	-215,56	254,56
P3 T4 TA Sistólica	APOE3	1	1,00	.	.	.
	APOE4	1	108,00	.	.	.
	Total	2	54,50	53,50	-625,28	734,28
P3 T4 TA Diastólica	APOE3	1	1,00	.	.	.
	APOE4	1	77,00	.	.	.
	Total	2	39,00	38,00	-443,84	521,84
P3 T4 FC	APOE3	1	1,00	.	.	.
	APOE4	1	67,00	.	.	.
	Total	2	34,00	33,00	-385,30	453,30
P3 T4 PVC	APOE3	1	1,00	.	.	.
	APOE4	1	21,00	.	.	.
	Total	2	11,00	10,00	-116,06	138,06
P3 T4 SPO2	APOE3	1	1,00	.	.	.
	APOE4	1	98,00	.	.	.
	Total	2	49,50	48,50	-566,75	665,75

## 7.P. Tiempo P3 T5

	APOE4 vs APOE3				Intervalo de confianza para la media al 95%	
--	-------------------	--	--	--	--	--

	(APOE2/3 y APOE 3/3)	N	Media	±sem	Límite inferior	Límite superior
P3 T5 INVOS IZQUIERDO	APOE3	1	1,00	.	.	.
	APOE4	1	60,00	.	.	.
	Total	2	30,50	29,50	-344,33	405,33
P3 T5 BIS	APOE3	1	1,00	.	.	.
	APOE4	1	38,00	.	.	.
	Total	2	19,50	18,50	-215,56	254,56
P3 T5 TA Sistólica	APOE3	1	1,00	.	.	.
	APOE4	1	60,00	.	.	.
	Total	2	30,50	29,50	-344,33	405,33
P3 T5 TA Diastólica	APOE3	1	1,00	.	.	.
	APOE4	1	59,00	.	.	.
	Total	2	30,00	29,00	-338,48	398,48
P3 T5 FC	APOE3	1	1,00	.	.	.
	APOE4	1	72,00	.	.	.
	Total	2	36,50	35,50	-414,57	487,57
P3 T5 PVC	APOE3	1	1,00	.	.	.
	APOE4	1	21,00	.	.	.
	Total	2	11,00	10,00	-116,06	138,06
P3 T5 SPO2	APOE3	1	1,00	.	.	.
	APOE4	1	99,00	.	.	.
	Total	2	50,00	49,00	-572,60	672,60

## 7.Q. Tiempo P3 T6

	APOE4 vs APOE3 (APOE2/3 y APOE 3/3)	N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
P3 T6 INVOS IZQUIERDO	APOE3	1	1,00	.	.	.
	APOE4	1	60,00	.	.	.
	Total	2	30,50	29,50	-344,33	405,33
P3 T6 BIS	APOE3	1	1,00	.	.	.
	APOE4	1	37,00	.	.	.
	Total	2	19,00	18,00	-209,71	247,71
P3 T6 TA Sistólica	APOE3	1	1,00	.	.	.
	APOE4	1	102,00	.	.	.
	Total	2	51,50	50,50	-590,16	693,16
P3 T6 TA Diastólica	APOE3	1	1,00	.	.	.
	APOE4	1	72,00	.	.	.
	Total	2	36,50	35,50	-414,57	487,57
P3 T6 FC	APOE3	1	1,00	.	.	.
	APOE4	1	71,00	.	.	.
	Total	2	36,00	35,00	-408,72	480,72
P3 T6 PVC	APOE3	1	1,00	.	.	.
	APOE4	1	20,00	.	.	.
	Total	2	10,50	9,50	-110,21	131,21
P3 T6 SPO2	APOE3	1	1,00	.	.	.
	APOE4	1	99,00	.	.	.
	Total	2	50,00	49,00	-572,60	672,60

## 7.R. Tiempo T7

	APOE4 vs APOE3 (APOE2/3 y APOE 3/3)	N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
T7 INVOS IZQUIERDO	APOE3	36	59,92	1,75	56,37	63,46
	APOE4	11	61,00	2,12	56,28	65,72
	Total	47	60,17	1,42	57,32	63,02
T7 INVOS DERECHO	APOE3	35	59,97	1,65	56,63	63,32
	APOE4	11	61,00	2,41	55,63	66,37
	Total	46	60,22	1,37	57,46	62,97
T7 BIS	APOE3	36	37,33	1,35	34,59	40,07
	APOE4	11	43,45	2,51	37,85	49,05
	Total	47	38,77	1,24	36,28	41,26
T7 TA Sistólica	APOE3	36	109,56	2,51	104,46	114,65
	APOE4	11	121,45	5,60	108,98	133,93
	Total	47	112,34	2,41	107,48	117,20
T7 TA Diastólica	APOE3	36	60,17	1,68	56,75	63,58

	APOE4	11	68,09	3,90	59,41	76,77
	Total	47	62,02	1,63	58,74	65,31
T7 FC	APOE3	36	74,72	2,61	69,41	80,03
	APOE4	11	80,09	4,44	70,19	89,99
	Total	47	75,98	2,26	71,43	80,53
T7 PVC	APOE3	36	11,81	0,81	10,17	13,44
	APOE4	11	8,82	1,31	5,91	11,73
	Total	47	11,11	0,71	9,68	12,53
T7 GC	APOE3	12	7,13	2,19	2,31	11,94
	APOE4	5	6,14	0,83	3,83	8,45
	Total	17	6,84	1,55	3,56	10,11
T7 IC	APOE3	13	3,08	0,44	2,13	4,04
	APOE4	5	3,36	0,38	2,31	4,41
	Total	18	3,16	0,33	2,47	3,86
T7 VVS	APOE3	10	11,71	2,24	6,64	16,78
	APOE4	5	9,60	2,56	2,49	16,71
	Total	15	11,01	1,69	7,38	14,63
T7 VS	APOE3	13	54,28	7,36	38,24	70,33
	APOE4	5	64,20	16,08	19,55	108,85
	Total	18	57,04	6,76	42,78	71,30
T7 IRVS	APOE3	6	1441,67	197,47	934,05	1949,28
	APOE4	4	1741,75	166,89	1210,64	2272,86
	Total	10	1561,70	138,25	1248,96	1874,44
T7 SPO2 (%)	APOE3	36	97,78	0,39	96,99	98,56
	APOE4	10	98,30	0,37	97,47	99,13
	Total	46	97,89	0,31	97,26	98,52
T7 PH	APOE3	36	7,38	0,01	7,36	7,40
	APOE4	11	7,36	0,01	7,33	7,39
	Total	47	7,38	0,01	7,36	7,39
T7 PO2 (mmHg)	APOE3	36	143,03	12,31	118,03	168,02
	APOE4	10	111,80	15,40	76,97	146,63
	Total	46	136,24	10,31	115,48	157,00
T7 PCO2 (mmHg)	APOE3	36	42,89	3,74	35,30	50,47
	APOE4	11	39,55	1,97	35,16	43,93
	Total	47	42,11	2,89	36,28	47,93
T7 Na (mmol/l)	APOE3	36	136,83	0,41	135,99	137,68
	APOE4	11	137,82	0,91	135,78	139,85
	Total	47	137,06	0,38	136,29	137,83
T7 K (mmol/l)	APOE3	36	4,01	0,13	3,75	4,28
	APOE4	11	3,80	0,19	3,39	4,21
	Total	47	3,96	0,11	3,74	4,18
T7 Ca (mmol/l)	APOE3	35	1,25	0,23	0,79	1,72
	APOE4	11	1,12	0,08	0,94	1,30
	Total	46	1,22	0,17	0,87	1,57
T7 Lactato (mmol/l)	APOE3	36	1,69	0,37	0,94	2,44
	APOE4	11	1,02	0,09	0,82	1,21
	Total	47	1,53	0,29	0,96	2,11
T7 HC (%)	APOE3	35	27,43	0,96	25,47	29,38
	APOE4	11	29,00	1,18	26,38	31,62
	Total	46	27,80	0,78	26,22	29,38
T7 glucosa (mg/dl)	APOE3	36	124,58	4,42	115,60	133,56
	APOE4	11	126,00	4,73	115,46	136,54
	Total	47	124,91	3,54	117,78	132,04
T7 temperatura	APOE3	36	36,27	0,09	36,08	36,46
	APOE4	11	36,26	0,13	35,96	36,56
	Total	47	36,27	0,08	36,11	36,42



## 2. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA POBLACIÓN.

Resumimos a continuación los principales resultados derivado de la comparación entre grupos.

En relación con el género de los pacientes, no hemos observado diferencias en relación con ninguna de las variables estudiadas, con la excepción de la mayor proporción de mujeres portadoras del genotipo APOE4 frente a los hombres (10 frente 1). En estos pacientes hemos observado que la mayor cantidad de pacientes portadoras de APOE4 eran mujeres de menos de 65 años (tabla 3 y tabla 8).

No hemos observado diferencias en la función cognitiva postoperatoria de los pacientes en relación con el género, la existencia de antecedentes personales, el tipo de cirugía, el uso o no de bomba durante la intervención ni en función de la existencia o no de placas de estenosis en las lesiones diagnosticadas por ecografía.

No hemos observado la existencia de correlaciones entre los valores obtenidos por los pacientes en el INVOS izquierdo, BIS y SPO2.

Ni hemos observado relaciones entre los valores de INVOS izquierdo y derecho, BIS y SPO2 a lo largo del seguimiento y los antecedentes personales, FE, NYHA, y la patología origen de la intervención.

No hemos detectado la existencia de cambios ni de relación ninguna entre el genotipo APOE3 frente al APOE4 y la necesidad de reentrada en bomba, duración de la intervención (minutos), el tiempo de isquemia/clampado aórtico (minutos), el tiempo de circulación extracorporea (minutos), la necesidad de uso de aminos, hematocrito mínimo, la necesidad de uso de fibrinolíticos de transfusión y de desfibrilación.

Tampo observamos relación ninguna entre el genotipo APOE3 frente al APOE4 y los valores analíticos en el momento de entrada en la UCI (PCR (mg/l), GOT (U/l), LDH (U/l), CPK (U/l), Lactato (mmol/l), HgB (g/dl), Hc (%), Creatinina (mg/dl), Glucosa (g/l), con el tiempo hasta la extubación, la necesidad de uso de aminos, el grado de estabilidad hemodinámica, o el desarrollo de insuficiencia renal aguda, o desarrollo de delirio tras despertar de la sedación, ni a las 24 horas ni a las 48 horas de estancia en UCI.

Y tampoco hemos detectado la existencia de cambios ni de relación ninguna entre el genotipo APOE3 frente al APOE4 y los tiempos de estancia en UCI y en el hospital.

No hemos observado la existencia de correlaciones entre los valores obtenidos por los pacientes en el INVOS izquierdo, BIS y SPO2 y los datos encontrados en las pruebas de función cognitiva.

**Tabla 8. Proporción de pacientes portadores de APOE4 en función de su género y edad ( $\geq 65$  años y  $< 65$  años)**

$\geq 65$ años vs. $< 65$ años			Tiene alelo APOE4		Total	
			No	Si		
$< 65$ años	Sexo	Mujer	N	15	8	23
			%	65,2%	34,8%	100,0%
	Hombre	N	8	0	8	
		%	100,0%	0,0%	100,0%	
	Total		N	23	8	31
			%	74,2%	25,8%	100,0%
$\geq 65$ años	Sexo	Mujer	N	9	2	11
			%	81,8%	18,2%	100,0%
	Hombre	N	4	1	5	
		%	80,0%	20,0%	100,0%	
	Total		N	13	3	16
			%	81,3%	18,8%	100,0%

Las tablas y figuras siguientes muestran los datos obtenidos en el examen estandarizado para cuantificar la capacidad de atención, lenguaje, memoria verbal y visual, orientación espacial visual, capacidad ejecutiva, psicomotor y del motor así como independencia en la vida cotidiana y la percepción del paciente de su situación psicológica (WAIS III, Mini Mental Test, trail haciendo prueba de una / b y dígito y símbolo, lista de palabras, span de dígitos, prueba Stroop, test STAIC, EPQ-R, Yesavage, QOLIE-31 y

Barthel de WSM III). Todos estos test se utilizaron para para evaluar la función cognitiva de los pacientes antes y 7 días y 3 meses después de la cirugía.

**Los resultados de los test para evaluar:**

**-La función cognitiva:**

- Reserva cognitiva
- Mini Mental test MMSE (prueba de detección)
- Atención / Concentración memoria auditiva
- Atención / Concentración memoria visual
- La velocidad de procesamiento de las ideas (SDMT)
- Memoria Auditiva: Lista WSM III de las palabras capacidad de escuchar a la información oral, repetir de inmediato, y luego recuperar la información después de un retraso de 20 a 30 minutos
- RLP
- RC
- Memoria visual: capacidad de copia, copia de latencia después de algún tiempo, la memoria inmediata, memoria diferida,
- Lenguaje (la capacidad de nombrar y vocabulario)
- Función ejecutiva: FF-P-1, FF-M-1, FF-R-1, FS-1,
- LyN-1, Stroop test, trail making test a/b)

**-La evaluación psicológica:**

- Depresión y ansiedad: State and trait
- Neuroticismo

**-Las capacidades y habilidades usuales de la vida cotidiana:**

- Barthel día a día – índice de las actividades básicas de la vida diaria)
- Calidad de vida en relación con la salud:QOLIE

Hemos evaluado si la desaturación cerebral intraoperatoria (reducción de la rSO<sub>2</sub> medida con el INVOS), la profundidad de la anestesia (medida por el índice bispectral) y la existencia del genotipo de la APOE4 en los pacientes se relacionan con disfunción cognitiva postoperatoria en cirugía cardíaca.

## 2.2. Desaturación cerebral intraoperatoria (reducción de la rSO<sub>2</sub> medida con el INVOS).

La desaturación cerebral intraoperatoria superior al 60% originó, a pesar de que el grupo en el que la desaturación cerebral intraoperatoria presentaba una mayor reserva cognitiva, valores reducidos aunque de forma no significativa en casi todos los test, salvo los que valoraban la memoria visual, auditiva y el lenguaje (figuras 12 a 14). Y, además estos pacientes mostraron cifras mayores de depresión, ansiedad y neuroticismo (figuras 16 a 18) junto a menores capacidades funcionales y habilidades de la vida diaria (figuras 19 y 20)

Aquellos pacientes que presentaron una reducción de la rSO<sub>2</sub> superior al 10% al final de la cirugía en comparación con los valores basales, presentaron valores fueron significativamente menores de la concentración auditiva memoria (WSM III) ( $p < 0.05$ ), y valores menores pero no significativos de la capacidad de atención, del lenguaje, la memoria visual-espacial, la orientación espacial, la memoria visual y la función ejecutiva 7 días después de la cirugía.

No encontramos diferencia ni en la capacidad motora ni en la dependencia física en las tareas de la vida diaria, ni en los niveles de ansiedad ni en la evaluación psicológica al final del seguimiento.

La existencia de una reducción de rSO<sub>2</sub> superior al 15% al final de la cirugía en comparación con los valores basales estaban relacionados con valores significativamente más bajos de la memoria de la concentración auditiva (WSM III) y la memoria de la concentración visual (prueba de pista de decisiones) y la función ejecutiva (función ejecutiva L & prueba N ) ( $p < 0,05$ ), y con valores más bajos no significativas de la capacidad de atención, el lenguaje, la orientación visual-espacial y la memoria visual. Estos efectos

se observaron sobre todo en los pacientes mayores de 65 años de edad 7 días después de la cirugía (figura 21 y tablas 9, 11, 12), (tabla 9).

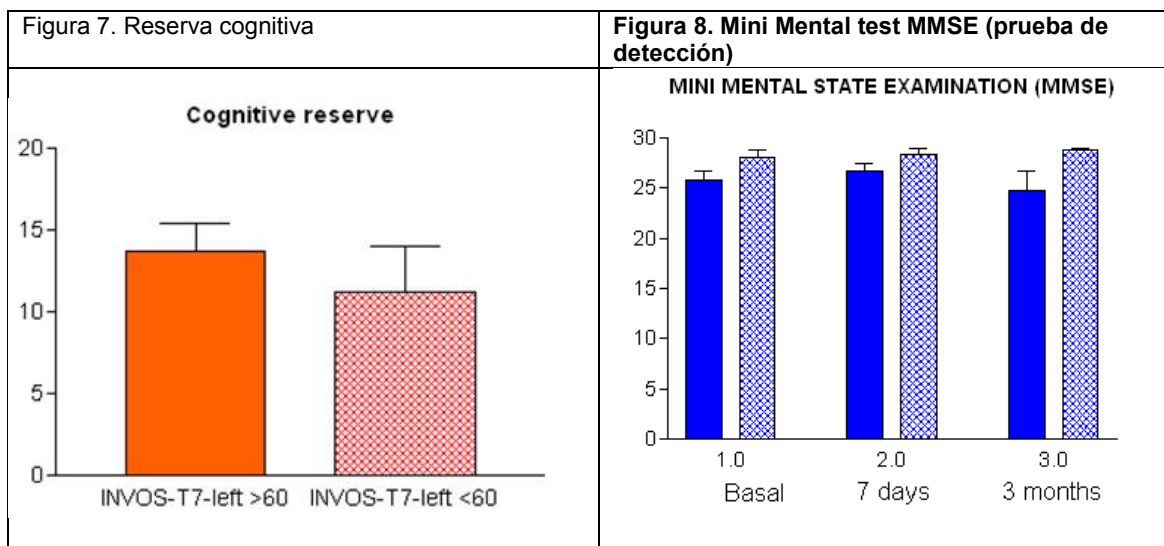
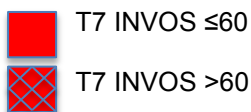
Tampoco encontramos en este caso diferencias significativas ni en la capacidad motora ni en la dependencia física en la tareas de la vida diaria, ni en los niveles de ansiedad ni en la evaluación psicológica al final del seguimiento aunque sí que las peores valoraciones en todos los test se producían habitualmente en el grupo con reducción de rSO<sub>2</sub> superior al 15% los valores (tabla 10).

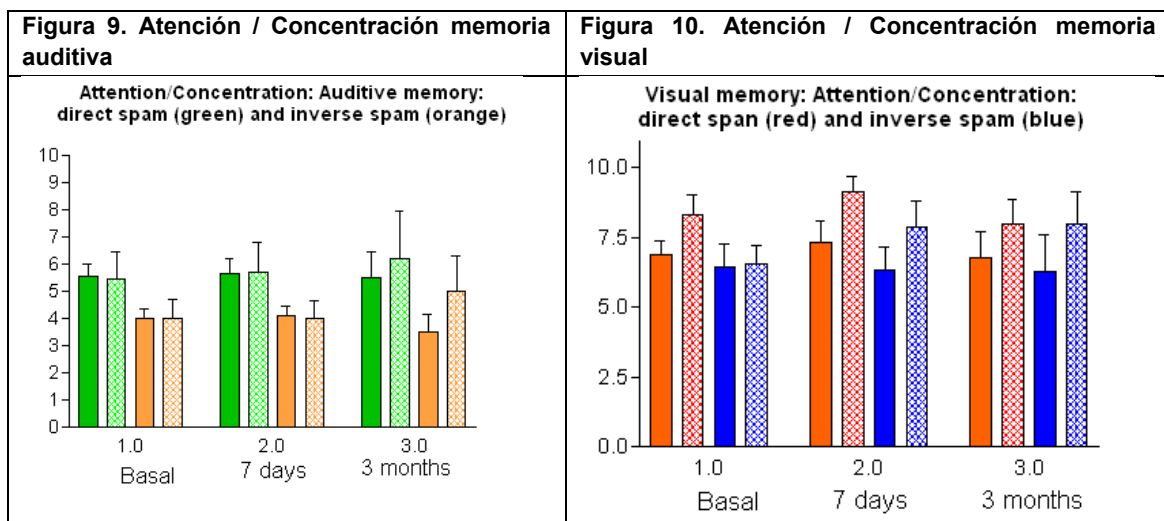
Estas diferencias no fueron tan evidentes al considerar niveles de reducción de rSO<sub>2</sub> menores y superiores al 10% frente a menores. En este caso, los pacientes con reducción rSO<sub>2</sub> superior al 10% también mostraron 7 días después de la cirugía, un déficit significativo ( $p < 0,05$ ) en la memoria de Wechsler Escala III lista de prueba de las palabras (WSM III), el recordar sobre todo saber el vocabulario y en la función ejecutiva L & prueba N (tablas 13, 14 y 15).

Destacar que la reducción de rSO<sub>2</sub> superior al 10% al final de la cirugía se relacionó con valores significativamente más altos de desarrollo síntomas delirium en la unidad de cuidados quedarse después de la cirugía intensiva (rSO<sub>2</sub> mayor  $\geq 10\%$  vs. 68,8 rSO<sub>2</sub> superior  $< 10\%$  31.3%,  $p < 0,05$ ) (figuras 22 y 23). Este dato se repitió intensificado cuando se consideró ña existencia de reducción de rSO<sub>2</sub> superior al 15% al final de la cirugía. Y no fue influenciada por la edad de los pacientes (figura 23).

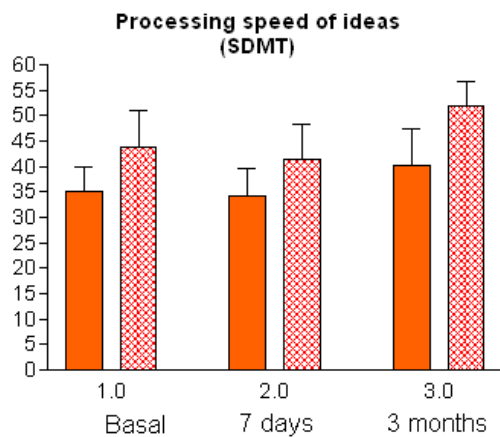
Estas diferencias desaparecían a los tres meses de seguimiento si bien, consideramos este dato sesgado por la pérdida de datos de muchos pacientes a lo largo del seguimiento.

Se resume en las siguientes tablas y figuras





**Figura 11. La velocidad de procesamiento de las ideas (SDMT)**



**Figura 12. Memoria Auditiva: Lista WSM III de las palabras capacidad de escuchar a la información oral, repetir de inmediato, y luego recuperar la información después de un retraso de 20 a 30 minutos**

**Auditive memory: WSM III list of words ability to listen to oral information, repeat it immediately (red), and then recall the information after a 20 to 30 minute delay (blue), RLP (green), RC (pink)**

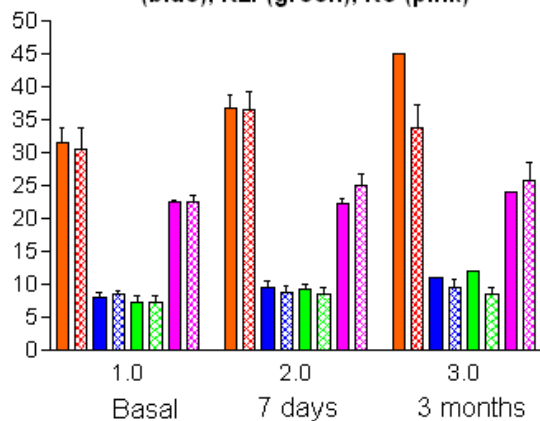


Figura 13. Memoria visual: capacidad de copia, copia de latencia después de algún tiempo, la memoria inmediata, memoria diferida,

Visual memory: copy capacity (blue), latency copy after some time (green), immediate memory (pink), deferred memory (orange)

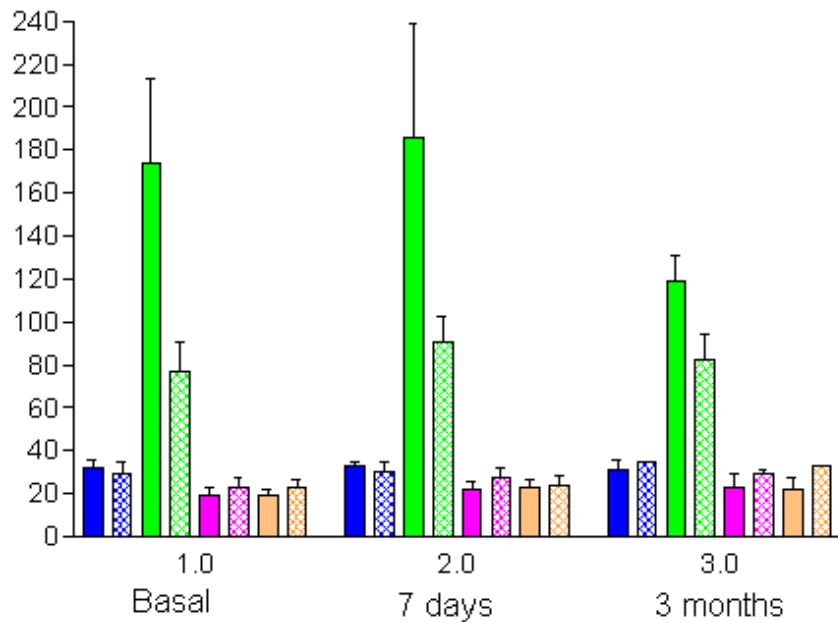


Figura 14. Lenguaje (capacidad de nombrar y vocabulario)

Language: ability to name (red) and vocabulary (blue)

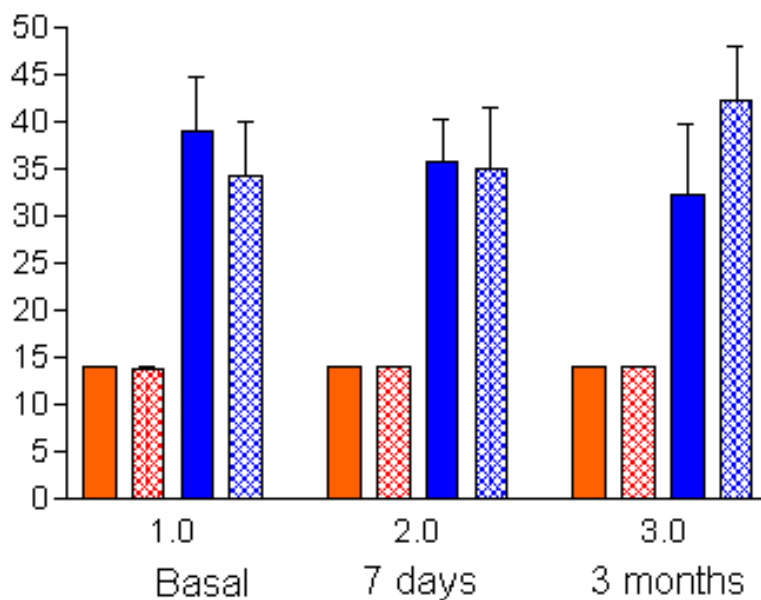


Figura 15A. Función ejecutiva: FF-P-1, FF-M-1, FF-R-1, FS-1

Executive function: FF-P-1 (red), FF-M-1 (blue),  
FF-R-1 (green), FS-1)(pink)

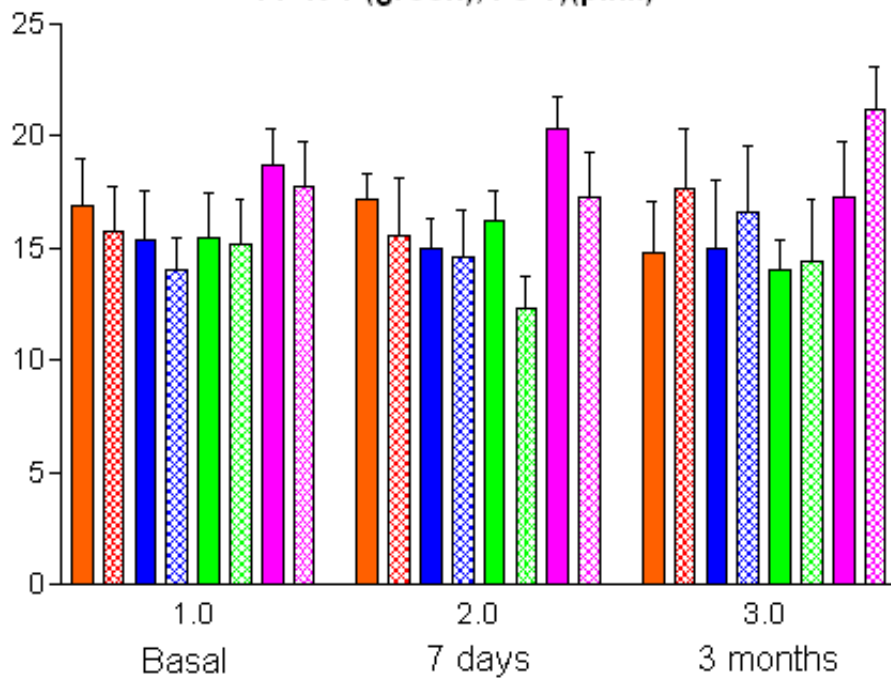
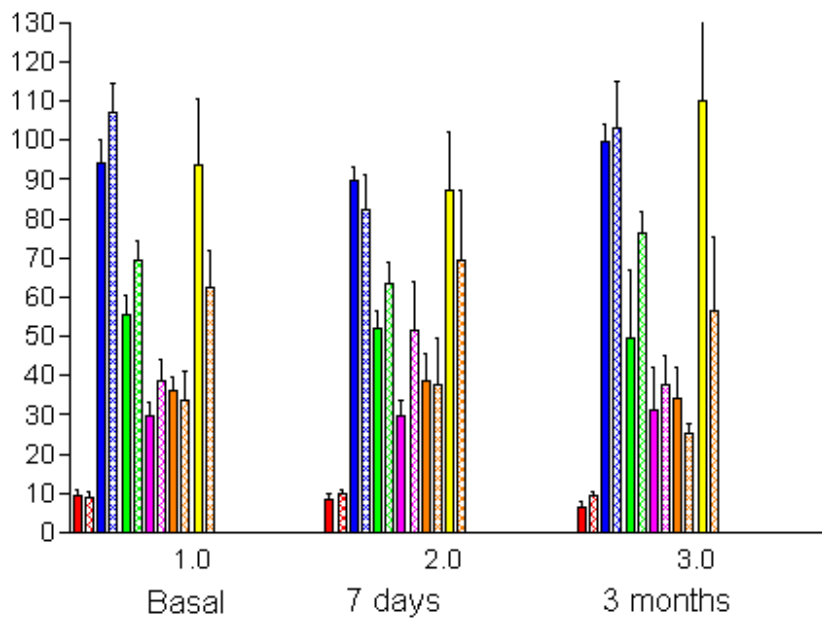
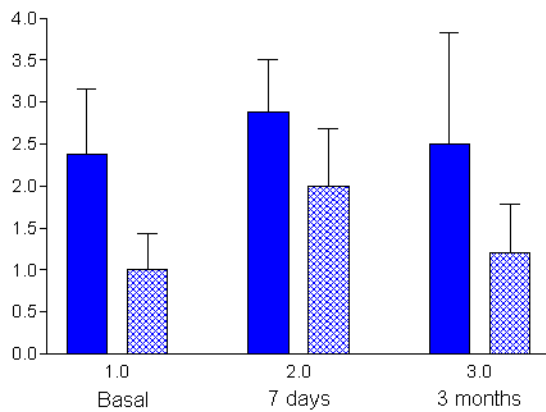


Figura 15B. Función ejecutiva: LyN-1, Stroop test, trail making test a/b)

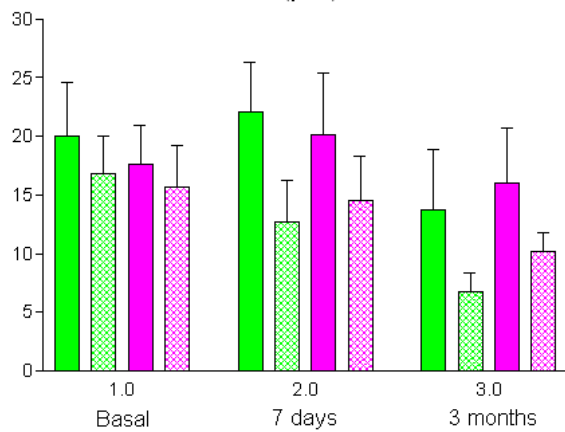
Executive function: LyN-1 (red), Stroop test (blue),  
color Stroop test (green), P&C Stroop test (pink)  
trail making test a (orange)/b (yellow)



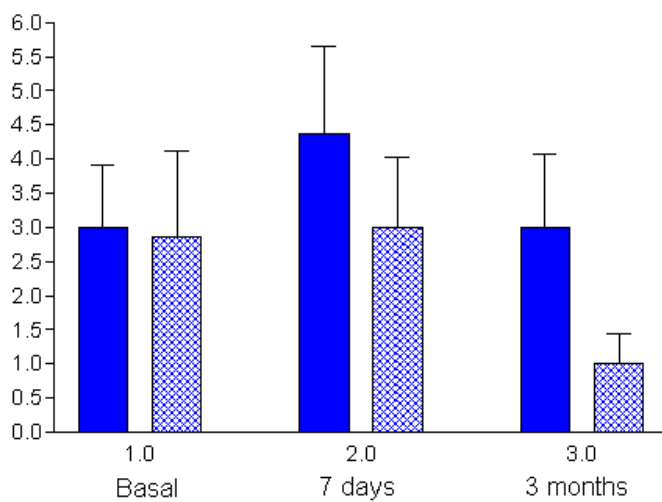
**Figura 16. Valoración de la depresión**  
Psychologic evaluation: Depression



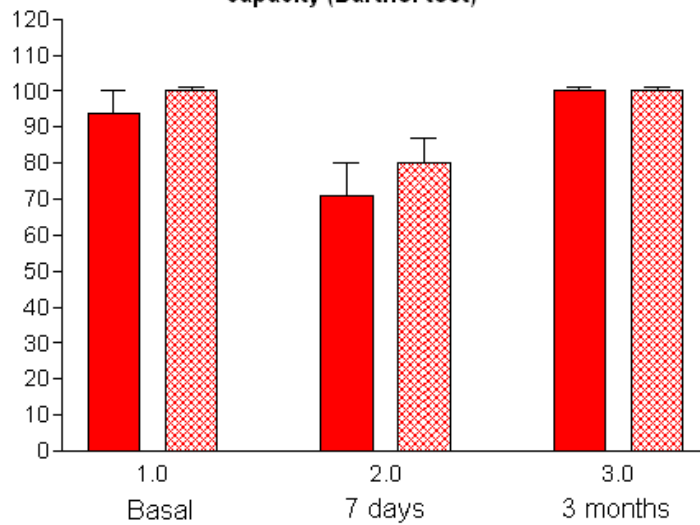
**Figura 17. Valoración de la ansiedad State and trait**  
Psychologic evaluation: Anxiety state (green) and trait (pink)



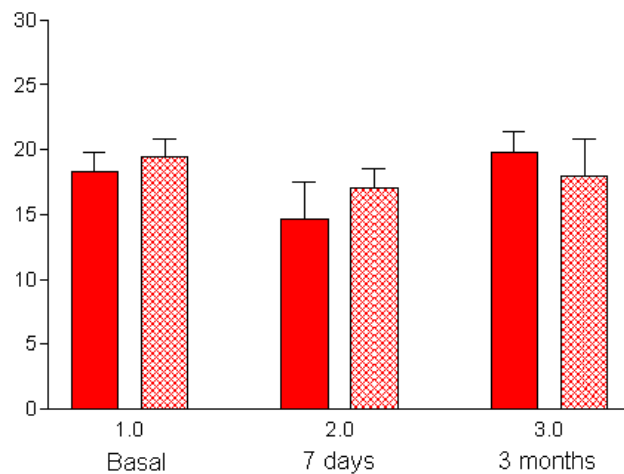
**Figura 18. Valoración del Neuroticismo**  
Psychologic evaluation: Neuroticism



**Figura 19. Valoración de las capacidades (Barthel)**  
Psychologic evaluation: Functional-motor capacity (Barthel test)



**Figura 20. Valoración de las habilidades usuales de la vida cotidiana (QOLIE)**  
Psychologic evaluation: Health-related quality of life using (QOLIE)





**Tabla 9. Valores obtenidos en las pruebas de evaluación de la función cognitiva en la población comparando los paciente con desaturación (reducción de la rSO<sub>2</sub>) superior al 15% al final de la cirugía vs. menor desaturación en el INVOS**

Reducción de rSO <sub>2</sub> en T7 ≥15% vs. Reducción <15%		N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Reserva cognitiva	<15%	7	13,86	1,93	9,13	18,59
	≥15%	6	11,83	3,55	2,70	20,97
Prueba de cribado MMSE 1	<15%	7	26,14	1,18	23,25	29,04
	≥15%	6	26,00	1,03	23,35	28,65
Prueba de cribado MMSE 2	<15%	7	25,43	1,09	22,77	28,09
	≥15%	6	25,67	0,95	23,21	28,12
Prueba de cribado MMSE 3	<15%	4	26,50	1,71	21,06	31,94
	≥15%	1	20,00	.	.	.
Atención/concentración auditiva Span directo 1	<15%	6	5,17	0,48	3,94	6,39
	≥15%	6	4,17*	0,48	2,94	5,39
Atención/concentración auditiva Span directo 2	<15%	6	5,33	0,33	4,48	6,19
	≥15%	6	3,83*	0,31	3,04	4,62
Atención/concentración auditiva Span directo 3	<15%	4	5,25	0,63	3,25	7,25
	≥15%	1	4,00	.	.	.
Atención/concentración auditiva Span inverso 1	<15%	6	4,17	0,48	2,94	5,39
	≥15%	6	2,83*	0,40	1,80	3,87
Atención/concentración auditiva Span inverso 2	<15%	6	3,83	0,31	3,04	4,62
	≥15%	6	3,00	0,37	2,06	3,94
Atención/concentración auditiva Span inverso 3	<15%	4	4,00	0,91	1,09	6,91
	≥15%	1	3,00	.	.	.
Atención/concentración visual Span directo 1	<15%	6	6,67	0,99	4,12	9,21
	≥15%	6	4,83*	0,60	3,29	6,38
Atención/concentración visual Span directo 2	<15%	6	5,33	0,71	3,50	7,17
	≥15%	6	5,67	0,88	3,40	7,93
Atención/concentración visual Span directo 3	<15%	4	6,00	1,29	1,89	10,11
	≥15%	1	7,00	.	.	.
Atención/concentración visual Span inverso 1	<15%	6	5,67	0,76	3,71	7,62
	≥15%	6	4,33*	0,71	2,50	6,17
Atención/concentración visual Span inverso 2	<15%	6	5,67	0,76	3,71	7,62
	≥15%	6	3,50*	0,62	1,91	5,09
Atención/concentración visual Span inverso 3	<15%	4	4,00	1,15	0,33	7,67
	≥15%	1	5,00	.	.	.
Velocidad de procesamiento SDMT 1	<15%	7	28,71	4,34	18,09	39,34
	≥15%	6	25,83	7,40	6,80	44,87
Velocidad de procesamiento SDMT 2	<15%	7	29,43	4,21	19,12	39,74
	≥15%	6	21,83*	7,32	3,01	40,66
Velocidad de procesamiento SDMT 3	<15%	4	30,75	5,68	12,68	48,82
	≥15%	1	20,00	.	.	.
Memoria auditiva R. inm 1	<15%	7	29,86	3,74	20,69	39,02
	≥15%	6	25,17*	3,17	17,03	33,31
Memoria auditiva R. inm 2	<15%	5	30,80	4,71	17,74	43,86
	≥15%	5	31,20	2,13	25,28	37,12
Memoria auditiva R. inm 3	<15%	6	24,50	6,05	8,95	40,05

	≥15%	2	13,50*	6,50	-69,09	96,09
Memoria auditiva RCP 1	<15%	7	7,29	1,17	4,42	10,15
	≥15%	6	6,00	0,93	3,61	8,39
Memoria auditiva RCP 2	<15%	4	8,50	1,19	4,71	12,29
	≥15%	5	7,00*	1,10	3,96	10,04
Memoria auditiva RCP 3	<15%	6	7,33	1,15	4,39	10,28
	≥15%	2	6,00	0,00	6,00	6,00
Memoria auditiva RLP 1	<15%	7	5,71	1,39	2,31	9,12
	≥15%	6	6,00	1,13	3,11	8,89
Memoria auditiva RLP 2	<15%	4	8,25	1,44	3,68	12,82
	≥15%	5	7,00	1,14	3,83	10,17
Memoria auditiva RLP 3	<15%	6	12,33	3,61	3,05	21,62
	≥15%	2	14,00	9,00	-100,36	128,36
Memoria auditiva RC1	<15%	7	22,57	0,48	21,39	23,75
	≥15%	6	21,83	0,48	20,61	23,06
Memoria auditiva RC2	<15%	4	22,25	1,03	18,97	25,53
	≥15%	5	22,00	0,77	19,85	24,15
Memoria auditiva RC3	<15%	4	22,00	1,22	18,10	25,90
	≥15%	1	19,00	.	.	.
Memoria visual Copia 1	<15%	7	33,21	1,50	29,56	36,87
	≥15%	6	23,50*	6,55	6,66	40,34
Memoria visual Copia 2	<15%	7	32,64	1,54	28,88	36,41
	≥15%	6	26,92	4,67	14,91	38,92
Memoria visual Copia 3	<15%	4	34,50	1,19	30,71	38,29
	≥15%	1	15,00	.	.	.
Memoria visual Latencia 1	<15%	7	224,14	45,55	112,68	335,61
	≥15%	6	119,33*	34,62	30,35	208,32
Memoria visual Latencia 2	<15%	7	311,14	145,43	-44,71	667,00
	≥15%	6	144,17*	18,26	97,22	191,11
Memoria visual Latencia 3	<15%	4	210,00	106,27	-128,21	548,21
	≥15%	1	134,00	.	.	.
Memoria visual R. inm 1	<15%	7	17,00	3,03	9,60	24,40
	≥15%	6	15,42	4,08	4,92	25,91
Memoria visual R. inm 2	<15%	7	22,50	3,51	13,91	31,09
	≥15%	6	15,67*	3,94	5,54	25,79
Memoria visual R. inm 3	<15%	4	21,00	6,87	-,86	42,86
	≥15%	1	7,00	.	.	.
Memoria visual R. diferido 1	<15%	7	19,00	3,42	10,63	27,37
	≥15%	6	13,83*	3,87	3,89	23,78
Memoria visual R. diferido 2	<15%	6	26,50	1,13	23,61	29,39
	≥15%	6	16,50*	4,60	4,69	28,31
Memoria visual R. diferido 3	<15%	4	20,50	6,74	-,95	41,95
	≥15%	1	8,50	.	.	.
Lenguaje Denomin 1	<15%	7	14,00	0,00	14,00	14,00
	≥15%	6	13,83	0,17	13,40	14,26
Lenguaje Denomin 2	<15%	7	14,00	0,00	14,00	14,00
	≥15%	6	14,00	0,00	14,00	14,00
Lenguaje Denomin 3	<15%	4	14,00	0,00	14,00	14,00
	≥15%	1	14,00	.	.	.
Lenguaje Vocabul 1	<15%	6	43,33	4,20	32,54	54,13
	≥15%	6	27,67*	6,29	11,51	43,82
Lenguaje Vocabul 2	<15%	6	42,67	4,87	30,15	55,18
	≥15%	6	26,83*	6,52	10,06	43,60
Lenguaje Vocabul 3	<15%	4	29,25	9,64	-1,42	59,92
	≥15%	1	10,00	.	.	.
Función ejecutiva FF "P" 1	<15%	7	18,57	2,58	12,26	24,89
	≥15%	6	14,67*	1,50	10,82	18,52
Función ejecutiva FF "P" 2	<15%	6	19,00	1,00	16,43	21,57
	≥15%	6	15,17*	1,64	10,95	19,39
Función ejecutiva FF "P" 3	<15%	4	16,50	3,38	5,75	27,25
	≥15%	1	10,00	.	.	.

Función ejecutiva FF "M" 1	<15%	7	15,43	1,84	10,93	19,92
	≥15%	6	12,17	1,54	8,22	16,12
Función ejecutiva FF "M" 2	<15%	6	16,50	1,02	13,87	19,13
	≥15%	6	15,33	1,63	11,15	19,51
Función ejecutiva FF "M" 3	<15%	4	15,50	2,72	6,83	24,17
	≥15%	1	11,00	.	.	.
Función ejecutiva FF "R" 1	<15%	7	16,71	2,15	11,46	21,97
	≥15%	6	13,00*	1,67	8,70	17,30
Función ejecutiva FF "R" 2	<15%	6	17,50	1,18	14,48	20,52
	≥15%	6	13,17*	1,76	8,64	17,69
Función ejecutiva FF "R" 3	<15%	4	18,25	3,45	7,27	29,23
	≥15%	1	12,00	.	.	.
Función ejecutiva FS 1	<15%	7	21,86	2,65	15,37	28,34
	≥15%	6	18,17	2,41	11,96	24,37
Función ejecutiva FS 2	<15%	6	22,33	,95	19,88	24,79
	≥15%	6	18,00*	2,25	12,21	23,79
Función ejecutiva FS 3	<15%	4	19,25	3,88	6,90	31,60
	≥15%	1	11,00	.	.	.
Función ejecutiva L&N 1	<15%	6	8,50	0,76	6,54	10,46
	≥15%	5	5,20*	0,86	2,81	7,59
Función ejecutiva L&N 2	<15%	6	10,67	0,76	8,71	12,62
	≥15%	5	4,60*	1,69	-0,10	9,30
Función ejecutiva L&N 3	<15%	3	11,33	1,20	6,16	16,50
	≥15%	1	4,00	.	.	.
Función ejecutiva Stroop P 1	<15%	6	101,17	6,86	83,54	118,79
	≥15%	6	84,83*	8,63	62,66	107,01
Función ejecutiva Stroop P 2	<15%	6	98,67	5,08	85,60	111,73
	≥15%	5	76,20*	10,13	48,09	104,31
Función ejecutiva Stroop P 3	<15%	4	91,75	10,27	59,08	124,42
	≥15%	1	95,00	.	.	.
Función ejecutiva Stroop colores 1	<15%	6	59,67	4,14	49,03	70,30
	≥15%	5	51,60	4,30	39,67	63,53
Función ejecutiva Stroop colores 2	<15%	6	55,17	5,56	40,86	69,47
	≥15%	5	49,00	4,44	36,68	61,32
Función ejecutiva Stroop colores 3	<15%	4	53,00	12,51	13,19	92,81
	≥15%	1	60,00	.	.	.
Función ejecutiva Stroop P&C 1	<15%	6	33,00	2,73	25,98	40,02
	≥15%	5	25,40*	2,87	17,42	33,38
Función ejecutiva Stroop P&C 2	<15%	6	34,17	2,41	27,96	40,37
	≥15%	5	41,40	19,37	-12,39	95,19
Función ejecutiva Stroop P&C 3	<15%	4	33,50	6,03	14,30	52,70
	≥15%	1	35,00	.	.	.
Función ejecutiva TMT A 1	<15%	7	45,57	7,40	27,46	63,69
	≥15%	6	45,83	8,56	23,83	67,84
Función ejecutiva TMT A 2	<15%	7	58,00	22,77	2,28	113,72
	≥15%	6	49,33	11,84	18,89	79,78
Función ejecutiva TMT A 3	<15%	4	64,75	35,76	-49,04	178,54
	≥15%	1	50,00	.	.	.
Función ejecutiva TMT B 1	<15%	6	93,50	16,15	51,99	135,01
	≥15%	4	72,50	17,13	17,97	127,03
Función ejecutiva TMT B 2	<15%	6	81,33	8,16	60,37	102,30
	≥15%	4	89,50	13,65	46,07	132,93
Función ejecutiva TMT B 3	<15%	3	83,00	15,01	18,41	147,59
	≥15%	1	213,00	.	.	.

Una reducción de la rSO<sub>2</sub> superior al 15% al final de la cirugía puede ser un factor predictor de disfunción cognitiva postoperatoria en los ancianos sometidos a cirugía cardíaca.

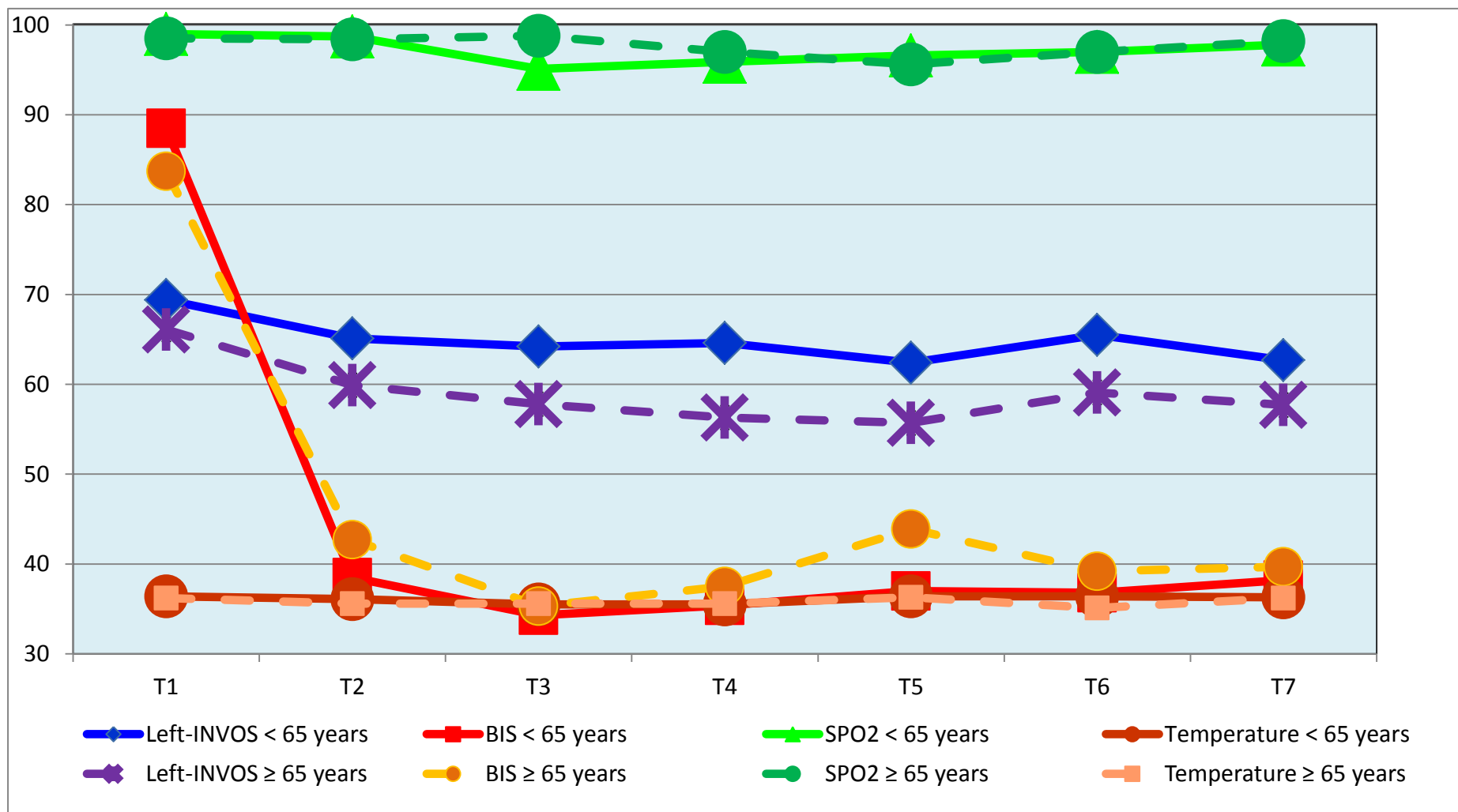
**Tabla 10. Valores obtenidos en las pruebas de evaluación de la función psicológica en la población comparando los paciente con desaturación (reducción de la rSO<sub>2</sub>) superior al 15% al final de la cirugía vs. menor desaturación en el INVOS**

Reducción de rSO <sub>2</sub> en T7 ≥15% vs. Reducción <15%		N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Evaluación psicológica Depresión 1	<15%	24	2,08	0,33	1,40	2,76
	≥15%	12	1,92	0,53	0,75	3,08
Evaluación psicológica Depresión 2	<15%	21	1,86	0,39	1,05	2,66
	≥15%	11	3,00	0,67	1,50	4,50
Evaluación psicológica Depresión 3	<15%	15	1,67	0,62	0,33	3,00
	≥15%	5	2,80	0,92	0,26	5,34
Evaluación psicológica STAI estado 1	<15%	24	18,96	1,71	15,42	22,50
	≥15%	12	22,83	3,75	14,58	31,09
Evaluación psicológica STAI estado 2	<15%	21	14,29	1,96	10,20	18,37
	≥15%	11	19,91	3,40	12,33	27,49
Evaluación psicológica STAI estado 3	<15%	15	9,67	1,67	6,08	13,25
	≥15%	5	12,60	4,23	0,87	24,33
Evaluación psicológica STAI rasgo 1	<15%	24	15,25	1,72	11,68	18,82
	≥15%	12	15,75	2,47	10,32	21,18
Evaluación psicológica STAI rasgo 2	<15%	21	16,29	2,57	10,93	21,64
	≥15%	11	16,82	2,76	10,67	22,97
Evaluación psicológica STAI rasgo 3	<15%	15	11,47	2,50	6,11	16,82
	≥15%	5	15,40	3,85	4,70	26,10
Evaluación psicológica Neuroticismo 1	<15%	23	2,39	0,50	1,36	3,42
	≥15%	12	2,75	0,65	1,31	4,19
Evaluación psicológica Neuroticismo 2	<15%	20	2,45	0,54	1,33	3,57
	≥15%	11	3,73	0,98	1,54	5,92
Evaluación psicológica Neuroticismo 3	<15%	15	1,93	0,73	0,36	3,51
	≥15%	5	3,40	1,12	0,28	6,52
Evaluación funcional Barthel 1	<15%	24	100,00	0,00	100,00	100,00
	≥15%	12	95,42	4,58	85,33	105,50
Evaluación funcional Barthel 2	<15%	21	79,52	4,43	70,28	88,77
	≥15%	11	82,27	7,33	65,93	98,62
Evaluación funcional Barthel 3	<15%	15	100,00	0,00	100,00	100,00
	≥15%	5	100,00	0,00	100,00	100,00
Evaluación psicológica QOLIE 31 1	<15%	24	19,25	0,71	17,78	20,72
	≥15%	12	19,58	1,03	17,33	21,84
Evaluación psicológica QOLIE 31 2	<15%	21	17,86	1,27	15,21	20,51
	≥15%	11	17,27	2,04	12,73	21,82
Evaluación psicológica QOLIE 31 3	<15%	15	19,93	0,98	17,84	22,03
	≥15%	5	20,00	1,30	16,38	23,62

**Tabla 11. Cambio (en %) con respect al basal del INVOS izquierdo y del BIS**

PARAMETROS	EDAD	N	T1-BASAL MEDIA±SEM	T7 MEDIA±SEM
LEFT -INVOS	< 65 AÑOS	29	69.41±1.6	62.72±1.7 (-9.6%)
	≥ 65 AÑOS	15	66.07±2.4	57.67±2.5 (-12.7%)
BIS	< 65 AÑOS	28	88.46±2.1	38.24±1.7 (-57.7%)
	≥ 65 AÑOS	15	83.73±3.2	39.67±1.8 (-52.6%)

Figura 21. Evolución del INVOS IZQUIERDO, BIS, SPO<sub>2</sub> y temperatura a lo largo del seguimiento en mayores y menores de 65 años



**Tabla 12. Test para cuantificar la función cognitiva, la evaluación psicológica (depresión, ansiedad, neuroticismo), y las capacidades funcionales (Barthel día a día - índice de actividades básicas de la vida).**

TEST	% de cambio de rSO <sub>2</sub>	< 65 años				≥ 65 años			
		N	Basal Media±sem	N	7 días Media±sem	N	Basal Media±sem	N	7 días Media±sem
Cognitive reserve	>15	5	13.80±1.69		---	5	13.40±3.91		---
	≤15	14	14.57±1.46		---	6	12.17±1.97		---
Mini Mental State examination (MMSE)	>15	5	27.80±0.97	4	27.00±1.78	5	26.20±1.24	5	26.20±0.97
	≤15	15	27.40±0.53	14	27.43±0.60	6	25.00±1.21	6	25.00±1.24
Processing speed of ideas (SDMT)	>15	5	42.40±4.71	4	43.00±5.05	5	28.80±8.31	5	25.20±7.96
	≤15	15	41.20±3.35	14	38.14±3.46	6	24.83±3.09	6	28.83±4.62

Lenguaje	% de cambio de rSO <sub>2</sub>	< 65 años				≥ 65 años			
		N	Basal Media±sem	N	7 días Media±sem	N	Basal Media±sem	N	7 días Media±sem
Ability to name	>15	5	14.00±0.00	4	14.00±0.00	5	13.80±0.20	5	14.00±0.00
	≤15	15	14.00±0.00	14	14.00±0.00	6	14.00±0.00	6	14.00±0.00
Vocabulary	>15	5	35.20±4.77	4	36.75±4.75	5	26.40±7.54	5	25.60±7.85
	≤15	15	43.20±2.97	14	44.14±3.05	5	43.80±4.75	5	41.40±5.60

Memoria Auditiva	% de cambio de rSO <sub>2</sub>	< 65 años				≥ 65 años			
		N	Basal Media±sem	N	7 días Media±sem	N	Basal Media±sem	N	7 días Media±sem
Attention/Concentration auditory memory direct span	>15	5	6.00±0.55	4	6.25±0.48	5	4.20±0.58	5	4.00±0.32
	≤15	15	5.67±0.52	14	5.57±0.56	5	5.40±0.68	5	5.80±0.66
Attention/Concentration auditory memory inverse span	>15	5	3.80±0.66	4	5.00±0.41	5	3.00±0.45	5	3.20±0.37
	≤15	15	3.87±0.35	14	4.00±0.33	5	4.20±0.58	5	3.60±0.40*
WSM III list of words ability to listen to oral information. repeat it immediately	>15	5	31.80±2.65	4	38.00±2.94	5	25.20±3.88	5	31.20±2.13
	≤15	15	31.80±1.40	13	37.38±1.60	6	29.00±3.73	6	33.00±4.43*
WSM III list of words ability to listen to oral information. recall the information after a 20 to 30 minute delay	>15	5	8.20±0.97	4	10.50±1.19	5	6.00±1.14	5	7.00±1.10*
	≤15	15	8.20±0.53	13	9.31±0.64	6	6.50±1.02	5	9.20±1.16*
WSM III list of words ability to listen to oral information RLP	>15	5	7.80±1.39	4	9.50±1.55	5	5.40±1.17	5	7.00±1.14
	≤15	15	6.80±0.67	13	9.00±0.53	6	5.00±1.32	5	9.00±1.34
WSM III list of words ability to listen to oral information RC	>15	5	22.80±0.37	4	23.25±0.25	5	21.80±0.58	5	22.00±0.77
	≤15	15	22.20±0.60	13	23.85±1.09	6	22.33±0.49	5	22.60±0.87

Memoria visual	% de cambio de rSO <sub>2</sub>	< 65 años				≥ 65 años			
		N	Basal Media±sem	N	7 días Media±sem	N	Basal Media±sem	N	7 días Media±sem
Attention/Concentration visual memory direct span	>15	5	6.80±0.97	4	8.00±1.08	5	5.20±0.58	5	6.20±0.86*
	≤15	15	6.53±0.63	14	7.21±0.71	5	7.80±0.86	5	5.80±0.80*
Attention/Concentration visual memory inverse span	>15	5	6.40±0.81	4	6.75±0.75	5	4.60±0.81	5	3.80±0.66*
	≤15	15	5.80±0.40	14	6.29±0.62	5	7.40±0.75	5	7.20±0.97
Copy capacity	>15	5	34.80±0.80	4	34.00±1.41	5	21.80±7.75	5	26.70±5.71
	≤15	15	34.73±0.49	13	33.96±0.61	6	32.75±1.68	6	32.25±1.76
Latency copy after some time	>15	5	138.80±19.32	4	114.00±14.72	5	97.80±33.20	5	131.00±15.50
	≤15	15	118.27±13.15	13	115.31±24.04	6	187.83±50.51	6	304.50±174.50
Immediate memory	>15	5	20.00±3.93	4	28.75±4.99	5	15.10±4.99	5	14.20±4.48
	≤15	15	23.67±1.67	13	26.92±2.09	6	18.92±4.40	6	23.75±4.72
Deferred memory	>15	5	21.10±2.84	4	25.63±5.19	5	14.00±4.73	5	15.60±5.52
	≤15	15	21.90±1.78	13	25.27±2.08	6	21.08±4.48	5	28.20±2.18

Función Ejecutiva	% de cambio de rSO <sub>2</sub>	< 65 años				≥ 65 años			
		N	Basal Media±sem	N	7 días Media±sem	N	Basal Media±sem	N	7 días Media±sem
Executive function FF "P"	>15	5	16.60±3.97	4	17.00±3.19	5	14.80±1.83	5	15.00±2.00
	≤15	15	17.47±1.06	14	18.57±1.31	6	16.67±2.39	5	18.20±0.97
Executive function FF "M"	>15	5	16.20±4.45	4	17.25±2.17	5	12.60±1.81	5	15.60±1.96
	≤15	15	15.73±0.91	14	17.00±1.35	6	14.33±2.09	5	15.60±1.17
Executive function FF R"	>15	5	16.20±4.09	4	18.50±2.33	5	14.00±1.64	5	14.20±1.74
	≤15	15	17.27±0.95	14	16.36±1.29	6	15.00±2.35	5	17.00±1.70
Executive function FS	>15	5	17.00±2.21	4	21.25±3.20	5	18.00±2.95	5	18.80±2.58
	≤15	15	19.60±1.15	14	19.43±1.35	6	21.17±3.09	5	22.40±1.03
Executive function L&N	>15	5	10.00±2.17	4	10.50±2.60	4	5.75±0.85	4	5.00±2.12
	≤15	15	9.47±0.79	14	9.71±0.86	5	8.60±0.93	5	10.40±0.93*
Executive function Stroop test P	>15	5	103.00±6.42	4	100.00±1.78	5	91.40±6.85	4	82.75±9.97
	≤15	15	108.27±4.62	13	95.15±6.44	5	95.40±7.09	5	93.00±4.63
Executive function Stroop test colors	>15	5	59.40±8.22	4	53.75±7.22	4	54.50±4.09	4	51.25±4.94
	≤15	15	66.53±4.15	13	65.08±4.82	5	62.40±4.74	5	55.20±6.69
Executive function Stroop P&C	>15	5	32.60±5.42	4	34.00±6.49	4	27.00±3.08	4	48.75±23.14
	≤15	15	37.87±2.95	13	35.85±3.63	5	29.40±2.79	5	35.40±3.39
Executive function trail making test TMT A	>15	5	41.60±8.69	4	36.25±8.08	5	41.80±9.25	5	50.00±14.48*
	≤15	15	35.47±4.22	14	36.64±6.45	6	46.00±8.90	6	58.50±27.31*
Executive function trail making test TMT B	>15	5	113.20±21.52	4	96.75±20.49	4	72.50±17.13	4	89.50±13.65*
	≤15	15	81.93±9.99	13	73.08±10.46	5	102.00±17.24	5	81.00±10.28*



Cualidad de vida y evaluación psicológica		% de cambio de rSO <sub>2</sub>	< 65 años				≥ 65 años			
			N	Basal Media±sem	N	7 días Media±sem	N	Basal Media±sem	N	7 días Media±sem
Health-related quality of life	QOLIE 31	>15	5	19.40±1.40	4	14.00±4.97	5	20.80±1.20	5	20.00±1.26
		≤15	15	19.53±0.98	14	16.21±1.74	6	20.00±0.73	5	21.20±0.80
Sychologic evaluation	Depression	>15	5	3.40±0.51	4	3.50±1.19	5	0.20±0.20	5	2.20±0.66
		≤15	15	1.93±0.46	14	1.86±0.49	6	1.50±0.62	5	0.80±0.37
	Anxiety STAI state	>15	5	29.60±4.96	4	20.75±4.97	5	15.00±3.18	5	16.40±5.97
		≤15	15	19.93±2.20	14	15.64±2.69	6	14.83±2.68	5	9.40±2.32
	Anxiety STAI trait	>15	5	15.60±3.09	4	16.25±4.71	5	16.20±4.53	5	16.80±3.38
		≤15	15	17.00±2.36	14	18.50±3.65	6	13.50±3.19	5	9.20±2.27
	Neuroticism	>15	5	3.00±1.05	4	3.75±1.70	5	2.80±1.24	5	3.40±1.50
		≤15	14	2.86±0.67	13	2.85±0.78	6	2.00±1.03	5	1.40±0.51
Functional-motor capacity	Barthel test	>15	5	100.00±0.00	4	77.50±6.61	5	89.00±11.00	5	79.00±15.20
		≤15	15	100.00±0.00	14	76.43±5.89	6	100.00±0.00	5	80.00±6.89

**Tabla 13. Test para evaluar la función cognitiva y habilidades y capacidad funcional con reducciones de la desaturación de rSO<sub>2</sub> mayores o iguales vs. menores de 10%**

		% of change rSO <sub>2</sub>			
		N	≥10 Mean ± sem	N	<10 Mean ± sem
Follow-up 7 days					
	Cognitive reserve	12	12,83±1.7	18	14,39±1.2
	Mini Mental State examination (MMSE)	12	26,67±0.7	17	26,65±0.6
	Processing speed of ideas (SDMT)	12	33,75±4.3	17	35,29±3.3
Language	Ability to name	12	14,00±0.1	17	14,00±0.2
	Vocabulary	12	31,17±3.9 *	16	45,38±2.6
Auditory memory	Attention/Concentration auditory memory direct span	12	5,33±0.4	16	5,50±0.5
	Attention/Concentration auditory memory inverse span	12	3,75±0.3	16	4,06±0.3
	WSM III list of words ability to listen to oral information. repeat it immediately	12	34,25±1.8	16	36,31±1.9
	WSM III list of words ability to listen to oral information. recall the information after a 20 to 30 minute delay	12	8,50±0.8	15	9,47±0.5
	WSM III list of words ability to listen to oral information RLP	12	8,17±0.8	15	9,13±0.5
	WSM III list of words ability to listen to oral information RC	12	22,50±0.4	15	23,73±0.9
Visual memory	Attention/Concentration visual memory direct span	12	7,08±0.5	16	6,75±0.6
	Attention/Concentration visual memory inverse span	12	5,83±0.6	16	6,25±0.5
	Copy capacity	12	30,92±2.5	16	33,34±0.7
	Latency copy after some time	12	128,08±13	16	181,25±68
	Immediate memory	12	23,17±3.3	16	25,03±2.2
	Deferred memory	12	22,04±3.2	15	25,70±1.8
Executive function	Executive function FF "P"	12	16,33±1.3	16	18,63±1.1
	Executive function FF "M"	12	15,83±1.1	16	17,06±1.1
	Executive function FF R"	12	15,92±1.2	16	16,75±1.1
	Executive function FS	12	20,17±35	16	20,06±34
	Executive function L&N	11	7.2±0.8 *	16	2.2±0.8
	Executive function Stroop test P	11	91,09±9.4	15	95,40±9
	Executive function Stroop test colours	11	55,36±9.1	15	62,20±8.7
	Executive function Stroop P&C	11	40,45±3.2	15	35,27±8.2
	Executive function trail making test TMT A	12	39,67±6.8	17	46,06±10.6
Executive function trail making test TMT B	11	88,82±9.4	15	74,87±9.1	
Quality of life	Health-related quality of life	12	18,00±1.8	16	17,06±1.5
Functionality	Barthel	12	78,3±6.5	16	77.1±5.3

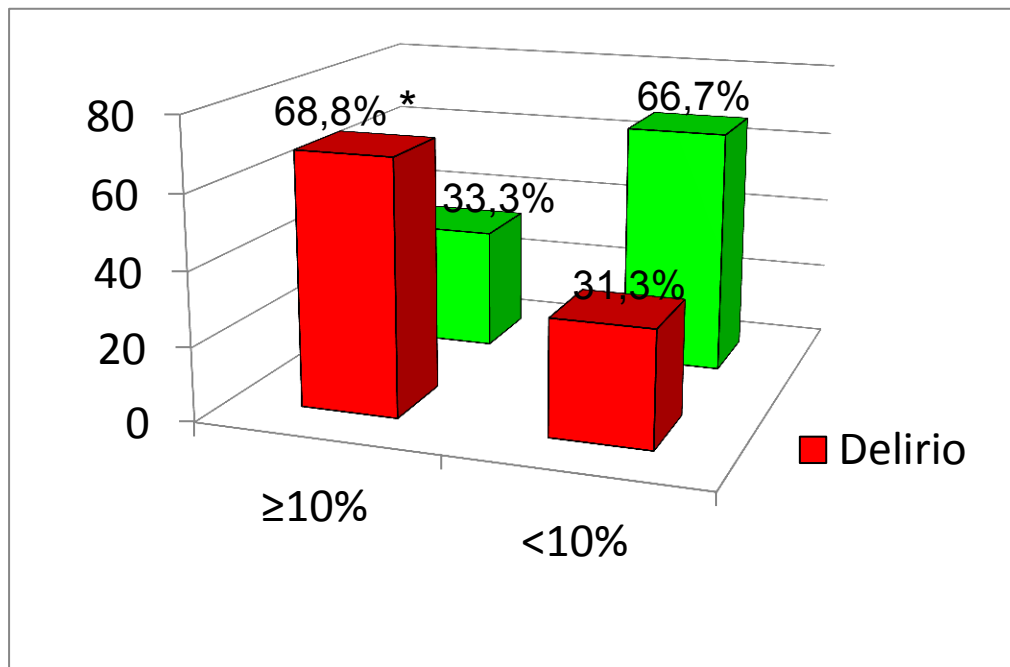
**Tabla 14. Test para evaluar la función psicológica de los pacientes: depresión, ansiedad, neuroticismo con reducciones de la desaturación de rSO<sub>2</sub> mayores o iguales vs. menores de 10%**

Follow-up 7 days		% of change rSO <sub>2</sub>			
		N	Mean ± sem	N	Mean ± sem
Psychological evaluation	Depression	12	2.42±0.5	16	1.62±0.4
	Anxiety state	12	15.5±3.2	16	15.3±2.3
	Anxiety trait	12	15.08±2.2	16	17.08±3.3
	Neuroticism	12	3.25±0.8	15	2.46±0.7

**Tabla 15. Cambio (%) respect al valor basal del INVOS izquierdo y del BIS. rSO<sub>2</sub> reduction ≥10% vs. <10%.**

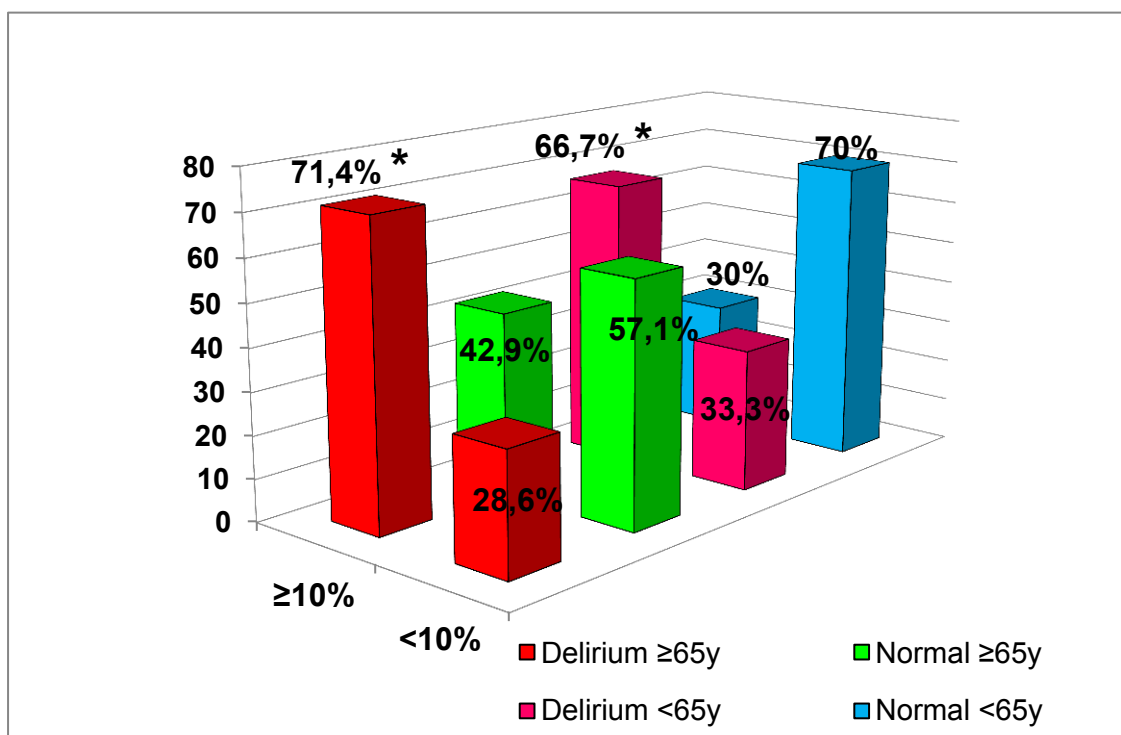
Parametros	rSO <sub>2</sub> reducción	N	T1-Basal Media±sem	T7 Media±sem
Left-INVOS	≥ 10	21	73.04±1.2	56.80±2.06 (-22.2%) <sup>+</sup>
	< 10	23	63.9±1.9**	64.82±1.8** (+1.4%)
Right-INVOS	≥ 10	21	70.45±1.9	57.14±2.1 (-18.8%) <sup>+</sup>
	< 10	23	65.04±2.1	63.91±1.6** (-1.7%)
BIS	≥ 10	21	86.45±3.03	39.14±2.1 (-54.3%) <sup>+</sup>
	< 10	23	87.13±2.20	38.34±1.3 (-55.9%) <sup>+</sup>

**Figura 22. Incidencia de de síntomas de delirio en relación con la reducción de SO<sub>2</sub> al final de la cirugía. Comparación de la reducción de rSO<sub>2</sub> ≥10% vs. <10%**



\*Mayor que <10%, P<0.05

**Figura 23. Incidencia de de síntomas de delirio en relación con la reducción de SO<sub>2</sub> y la edad de los pacientes al final de la cirugía. Comparación reducción de rSO<sub>2</sub> reduction ≥10% vs. <10%, y edad ≥65 vs. 65 años.**



\*Mayor que <10%, P<0.05

## 2.2. APOE4 vs. APOE3 (APOE2/3 y APOE 3/3)

En el análisis de los alelos del gen para APOE4, de todos los pacientes, detectamos la existencia de 32 portadores del genotipo 3/3, 4 portadores del alelo 2 (APOE2/3) y de 11 portadores del alelo E4 (APOE3/4). Pero no había ningún paciente homocigoto en la muestra para el alelo 4, posiblemente por su tamaño tan reducido.

Comparamos los datos de los pacientes en función de que fueran o no portadores del alelo 2 y no observamos diferencia ninguna.

Al comparar a los portadores y no portadores del alelo 4, observamos una tendencia a presentar niveles más bajos pero no significativos de las cifras de rSO<sub>2</sub> en el INVOS izquierdo (tabla 16), niveles más significativamente más elevados del BIS (tabla 17) y no observamos modificaciones en las cifras de SPO<sub>2</sub> a lo largo del seguimiento (tabla 18).

Al analizar en detalle los test de función cognitiva (tabla 19) y valoración psicológica (tabla 20), la presencia del alelo 4 en APOE4 no originó diferencias entre los portadores y los no portadores. Pero, al analizar todas las pruebas en conjunto, y, aunque este tipo de operaciones no esté validado, detectamos una menor función cognitiva en los pacientes portadores del alelo para APOE4, sobre todo, cuando estos tenían más de 65 años (figura 24).

**Tabla 16. Valores medios de rSO2 del INVOS izquierdo a lo largo del seguimiento intraquirúrgico de los pacientes. APOE4 vs. APOE3 (APOE2/3 y APOE 3/3)**

INVOS izquierdo	APOE4 vs. APOE3 (APOE2/3 y APOE 3/3)	N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
T1	APOE3	36	67,06	1,64	63,73	70,38
	APOE4	11	66,45	3,00	59,77	73,14
T2	APOE3	36	62,75	1,65	59,40	66,10
	APOE4	11	63,18	3,18	56,09	70,27
T3	APOE3	33	62,52	2,12	58,20	66,83
	APOE4	9	58,89	2,92	52,15	65,63
T4	APOE3	33	62,18	1,91	58,30	66,06
	APOE4	8	57,63	3,89	48,42	66,83
T5	APOE3	33	60,73	1,76	57,14	64,31
	APOE4	8	52,00	4,21	42,05	61,95
T6	APOE3	33	62,61	1,86	58,82	66,39
	APOE4	9	61,67	2,96	54,85	68,49
T7	APOE3	36	59,92	1,75	56,37	63,46
	APOE4	11	61,00	2,12	56,28	65,72

**Tabla 17. Valores medios del BIS a lo largo del seguimiento intraquirúrgico de los pacientes. APOE4 vs. APOE3 (APOE2/3 y APOE 3/3)**

BIS	APOE4 vs. APOE3 (APOE2/3 y APOE 3/3)	N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
T1	APOE3	35	87,69	2,19	83,24	92,13
	APOE4	11	87,55	1,75	83,65	91,44
T2	APOE3	36	36,89	1,00	34,87	38,91
	APOE4	11	49,36*	6,88	34,04	64,69
T3	APOE3	32	33,91	1,01	31,84	35,97
	APOE4	9	35,56	3,23	28,10	43,01
T4	APOE3	33	36,12	1,72	32,61	39,63
	APOE4	8	35,25	3,05	28,03	42,47
T5	APOE3	33	37,88	2,29	33,21	42,54
	APOE4	8	38,75	3,77	29,83	47,67
T6	APOE3	33	36,85	1,30	34,21	39,49
	APOE4	9	39,33	1,96	34,80	43,86
T7	APOE3	36	37,33	1,35	34,59	40,07
	APOE4	11	43,45	2,51	37,85	49,05

**Tabla 18. Valores medios de la SPO2 a lo largo del seguimiento intraquirúrgico de los pacientes. APOE4 vs. APOE3 (APOE2/3 y APOE 3/3)**

SPO2	APOE4 vs. APOE3 (APOE2/3 y APOE 3/3)	N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
T1	APOE3	36	98,86	0,21	98,44	99,28
	APOE4	11	98,64	0,36	97,83	99,45
T2	APOE3	35	98,46	0,23	97,98	98,93
	APOE4	11	98,82	0,40	97,93	99,71
T3	APOE3	32	93,25	3,91	85,27	101,23
	APOE4	8	98,88	0,58	97,50	100,25
T5	APOE3	32	97,59	0,49	96,59	98,60
	APOE4	8	90,88	4,98	79,09	102,66
T7	APOE3	36	97,78	0,39	96,99	98,56
	APOE4	10	98,30	0,37	97,47	99,13

**Tabla 19. Valores obtenidos en las pruebas de evaluación de la función cognitiva en la población comparando los pacientes APOE4 vs. APOE3 (APOE2/3 y APOE 3/3)**

APOE4 vs. APOE3 (APOE2/3 y APOE 3/3)		N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Reserva cognitiva	APOE3/3	27	13,07	1,10	10,82	15,33
	APOE3/4	8	14,25	2,17	9,12	19,38
Prueba de cribado MMSE 1	APOE3/3	28	26,54	0,44	25,64	27,43
	APOE3/4	8	28,25	0,70	26,59	29,91
Prueba de cribado MMSE 2	APOE3/3	26	26,62	0,54	25,51	27,72
	APOE3/4	7	26,43	0,72	24,67	28,19
Prueba de cribado MMSE 3	APOE3/3	18	26,72	0,63	25,39	28,05
	APOE3/4	1	29,00	.	.	.
Atención/concentración auditiva Span directo 1	APOE3/3	27	5,04	0,24	4,55	5,52
	APOE3/4	8	5,88	0,97	3,58	8,17
Atención/concentración auditiva Span directo 2	APOE3/3	25	5,08	0,22	4,64	5,52
	APOE3/4	7	5,71	1,15	2,90	8,53
Atención/concentración auditiva Span directo 3	APOE3/3	18	5,06	0,34	4,34	5,77
	APOE3/4	2	9,00	4,00	-41,82	59,82
Atención/concentración auditiva Span inverso 1	APOE3/3	27	3,70	0,23	3,24	4,17
	APOE3/4	8	3,75	0,56	2,43	5,07
Atención/concentración auditiva Span inverso 2	APOE3/3	25	3,84	0,20	3,43	4,25
	APOE3/4	7	3,86	0,67	2,22	5,50
Atención/concentración auditiva Span inverso 3	APOE3/3	18	3,78	0,30	3,15	4,41
	APOE3/4	2	7,00	3,00	-31,12	45,12
Atención/concentración visual Span directo 1	APOE3/3	27	6,52	0,41	5,68	7,36
	APOE3/4	8	4,63	0,78	2,79	6,46
Atención/concentración visual Span directo 2	APOE3/3	25	6,88	0,45	5,95	7,81
	APOE3/4	7	5,29	1,02	2,80	7,77
Atención/concentración visual Span directo 3	APOE3/3	18	5,83	0,49	4,79	6,87
	APOE3/4	2	6,50	3,50	-37,97	50,97
Atención/concentración visual Span inverso 1	APOE3/3	27	5,59	0,34	4,90	6,29
	APOE3/4	8	4,88	0,61	3,43	6,32
Atención/concentración visual Span inverso 2	APOE3/3	25	5,72	0,45	4,79	6,65
	APOE3/4	7	4,71	0,89	2,53	6,90
Atención/concentración visual Span inverso 3	APOE3/3	18	4,89	0,52	3,78	5,99
	APOE3/4	2	7,00	3,00	-31,12	45,12
Velocidad de procesamiento SDMT 1	APOE3/3	28	35,71	2,92	29,72	41,70
	APOE3/4	8	37,25	4,70	26,13	48,37
Velocidad de procesamiento SDMT 2	APOE3/3	26	34,85	3,10	28,45	41,24
	APOE3/4	7	33,00	5,19	20,30	45,70
Velocidad de procesamiento SDMT 3	APOE3/3	18	39,89	3,11	33,32	46,46
	APOE3/4	2	49,00	19,00	-192,42	290,42
Memoria auditiva R. inm 1	APOE3/3	27	30,07	1,48	27,03	33,12
	APOE3/4	8	33,13	2,55	27,09	39,16
Memoria auditiva R. inm 2	APOE3/3	25	34,52	1,44	31,54	37,50
	APOE3/4	5	37,40	1,81	32,39	42,41
Memoria auditiva R. inm 3	APOE3/3	20	28,40	2,99	22,13	34,67
	APOE3/4	3	17,00	9,07	-22,04	56,04
Memoria auditiva RCP 1	APOE3/3	27	7,52	0,45	6,60	8,44
	APOE3/4	8	8,38	1,02	5,97	10,78
Memoria auditiva RCP 2	APOE3/3	24	8,71	0,56	7,56	9,86
	APOE3/4	5	9,40	0,68	7,52	11,28
Memoria auditiva RCP 3	APOE3/3	20	8,00	0,58	6,78	9,22
	APOE3/4	3	8,67	1,20	3,50	13,84
Memoria auditiva RLP 1	APOE3/3	27	6,52	0,59	5,31	7,72
	APOE3/4	8	7,50	0,94	5,27	9,73

Memoria auditiva RLP 2	APOE3/3	24	8,38	0,55	7,23	9,52
	APOE3/4	5	9,20	0,37	8,16	10,24
Memoria auditiva RLP 3	APOE3/3	20	11,20	1,48	8,11	14,29
	APOE3/4	3	18,67	4,33	0,02	37,31
Memoria auditiva RC1	APOE3/3	27	22,33	0,27	21,77	22,89
	APOE3/4	8	22,50	0,94	20,27	24,73
Memoria auditiva RC2	APOE3/3	24	23,13	0,64	21,81	24,44
	APOE3/4	5	23,60	0,24	22,92	24,28
Memoria auditiva RC3	APOE3/3	16	23,19	0,96	21,14	25,24
	APOE3/4	1	23,00	.	.	.
Memoria visual Copia 1	APOE3/3	28	31,52	1,62	28,18	34,85
	APOE3/4	8	35,00	0,42	34,00	36,00
Memoria visual Copia 2	APOE3/3	26	31,60	1,24	29,05	34,14
	APOE3/4	6	35,17	0,40	34,13	36,20
Memoria visual Copia 3	APOE3/3	18	32,72	1,22	30,14	35,30
	APOE3/4	2	35,00	1,00	22,29	47,71
Memoria visual Latencia 1	APOE3/3	28	135,71	14,79	105,36	166,07
	APOE3/4	8	155,00	34,76	72,81	237,19
Memoria visual Latencia 2	APOE3/3	26	169,04	42,18	82,17	255,90
	APOE3/4	6	129,83	34,38	41,47	218,20
Memoria visual Latencia 3	APOE3/3	18	127,28	24,21	76,20	178,35
	APOE3/4	2	102,50	24,50	-208,80	413,80
Memoria visual R. inm 1	APOE3/3	28	19,55	1,63	16,21	22,90
	APOE3/4	8	21,19	2,90	14,34	28,04
Memoria visual R. inm 2	APOE3/3	26	23,21	1,88	19,33	27,09
	APOE3/4	6	25,25	4,23	14,39	36,11
Memoria visual R. inm 3	APOE3/3	18	22,53	2,06	18,19	26,87
	APOE3/4	2	21,50	10,50	-111,92	154,92
Memoria visual R. diferido 1	APOE3/3	28	19,30	1,55	16,12	22,49
	APOE3/4	8	19,69	3,21	12,09	27,29
Memoria visual R. diferido 2	APOE3/3	25	22,84	1,76	19,21	26,47
	APOE3/4	6	27,00	3,54	17,90	36,10
Memoria visual R. diferido 3	APOE3/3	17	23,76	2,28	18,93	28,60
	APOE3/4	2	23,75	9,75	-100,14	147,64
Lenguaje Denomin 1	APOE3/3	28	13,96	0,04	13,89	14,04
	APOE3/4	8	14,00	0,00	14,00	14,00
Lenguaje Denomin 2	APOE3/3	26	14,00	0,00	14,00	14,00
	APOE3/4	7	14,00	0,00	14,00	14,00
Lenguaje Denomin 3	APOE3/3	18	14,00	0,00	14,00	14,00
	APOE3/4	2	14,00	0,00	14,00	14,00
Lenguaje Vocabul 1	APOE3/3	27	38,63	2,59	33,31	43,95
	APOE3/4	8	36,25	5,02	24,37	48,13
Lenguaje Vocabul 2	APOE3/3	25	39,04	2,74	33,38	44,70
	APOE3/4	7	36,57	6,18	21,44	51,70
Lenguaje Vocabul 3	APOE3/3	18	36,00	3,39	28,85	43,15
	APOE3/4	2	35,50	14,50	-148,74	219,74
Función ejecutiva FF "P" 1	APOE3/3	28	16,89	1,14	14,56	19,23
	APOE3/4	8	16,38	1,55	12,72	20,03
Función ejecutiva FF "P" 2	APOE3/3	25	17,84	0,91	15,96	19,72
	APOE3/4	7	16,43	2,15	11,17	21,68
Función ejecutiva FF "P" 3	APOE3/3	18	16,39	1,46	13,31	19,47
	APOE3/4	2	15,00	3,00	-23,12	53,12
Función ejecutiva FF "M" 1	APOE3/3	28	14,61	1,08	12,40	16,81
	APOE3/4	8	15,63	1,12	12,98	18,27
Función ejecutiva FF "M" 2	APOE3/3	25	16,28	0,88	14,47	18,09
	APOE3/4	7	16,14	2,06	11,09	21,19
Función ejecutiva FF "M" 3	APOE3/3	18	15,94	1,43	12,93	18,95
	APOE3/4	2	13,50	5,50	-56,38	83,38
Función ejecutiva FF "R" 1	APOE3/3	28	15,82	1,07	13,63	18,02
	APOE3/4	8	15,63	1,71	11,58	19,67
Función ejecutiva FF "R" 2	APOE3/3	25	16,44	0,97	14,45	18,43

	APOE3/4	7	14,29	1,46	10,72	17,86
Función ejecutiva FF "R" 3	APOE3/3	18	15,56	1,37	12,66	18,45
	APOE3/4	2	12,50	4,50	-44,68	69,68
Función ejecutiva FS 1	APOE3/3	28	19,71	1,06	17,54	21,89
	APOE3/4	8	17,25	2,18	12,10	22,40
Función ejecutiva FS 2	APOE3/3	25	20,00	1,01	17,91	22,09
	APOE3/4	7	18,43	2,41	12,53	24,32
Función ejecutiva FS 3	APOE3/3	18	19,83	1,44	16,80	22,86
	APOE3/4	2	12,50	5,50	-57,38	82,38
Función ejecutiva L&N 1	APOE3/3	26	8,73	0,63	7,44	10,03
	APOE3/4	8	8,38	1,25	5,41	11,34
Función ejecutiva L&N 2	APOE3/3	24	9,21	0,75	7,65	10,77
	APOE3/4	7	8,57	1,65	4,55	12,60
Función ejecutiva L&N 3	APOE3/3	17	8,71	0,68	7,25	10,16
	APOE3/4	2	9,00	2,00	-16,41	34,41
Función ejecutiva Stroop P 1	APOE3/3	27	100,52	3,75	92,80	108,23
	APOE3/4	8	100,13	6,81	84,02	116,23
Función ejecutiva Stroop P 2	APOE3/3	25	93,40	4,24	84,64	102,16
	APOE3/4	5	91,20	8,09	68,74	113,66
Función ejecutiva Stroop P 3	APOE3/3	18	102,28	5,12	91,48	113,07
	APOE3/4	2	95,50	22,50	-190,39	381,39
Función ejecutiva Stroop colores 1	APOE3/3	27	61,70	2,91	55,73	67,68
	APOE3/4	7	59,14	5,65	45,33	72,96
Función ejecutiva Stroop colores 2	APOE3/3	25	58,72	3,22	52,08	65,36
	APOE3/4	5	57,40	6,19	40,23	74,57
Función ejecutiva Stroop colores 3	APOE3/3	18	62,39	5,68	50,41	74,37
	APOE3/4	2	76,00	14,00	-101,89	253,89
Función ejecutiva Stroop P&C 1	APOE3/3	27	33,81	1,98	29,74	37,89
	APOE3/4	7	35,00	4,44	24,14	45,86
Función ejecutiva Stroop P&C 2	APOE3/3	25	36,52	4,02	28,23	44,81
	APOE3/4	5	35,60	6,95	16,31	54,89
Función ejecutiva Stroop P&C 3	APOE3/3	18	37,06	3,42	29,84	44,27
	APOE3/4	2	31,50	8,50	-76,50	139,50
Función ejecutiva TMT A 1	APOE3/3	28	39,43	3,30	32,65	46,21
	APOE3/4	8	41,38	7,05	24,70	58,05
Función ejecutiva TMT A 2	APOE3/3	26	42,58	7,16	27,84	57,32
	APOE3/4	7	44,14	10,17	19,27	69,02
Función ejecutiva TMT A 3	APOE3/3	18	39,39	8,15	22,20	56,58
	APOE3/4	2	34,50	11,50	-111,62	180,62
Función ejecutiva TMT B 1	APOE3/3	25	89,44	8,08	72,76	106,12
	APOE3/4	8	98,88	17,26	58,07	139,68
Función ejecutiva TMT B 2	APOE3/3	23	82,83	7,19	67,91	97,75
	APOE3/4	6	83,83	14,86	45,62	122,04
Función ejecutiva TMT B 3	APOE3/3	17	94,76	12,79	67,66	121,87
	APOE3/4	2	98,50	63,50	-708,34	905,34

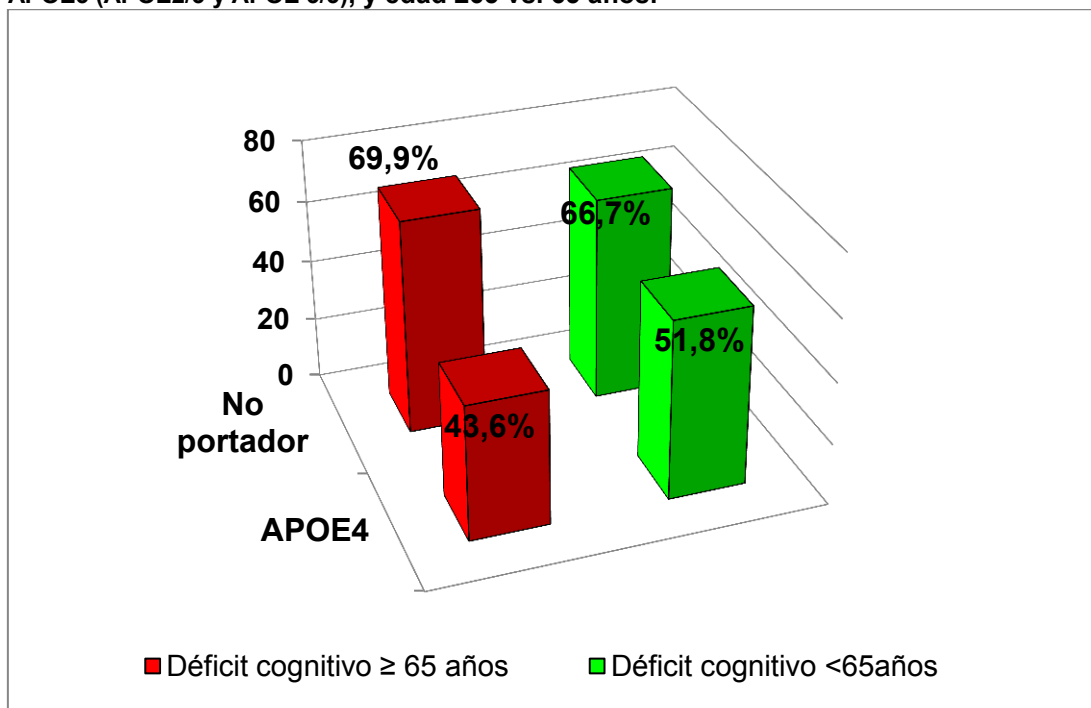
**Tabla 20. Valores obtenidos en las pruebas de evaluación de la función psicológica en la población comparando los pacientes APOE4 vs. APOE3 (APOE2/3 y APOE 3/3)**

APOE4 vs. APOE3 (APOE2/3 y APOE 3/3)		N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Evaluación psicológica Depresión 1	APOE3/3	28	2,25	0,33	1,58	2,92
	APOE3/4	8	1,25	0,41	0,28	2,22
Evaluación psicológica Depresión 2	APOE3/3	25	2,24	0,41	1,40	3,08
	APOE3/4	7	2,29	0,71	0,54	4,03
Evaluación psicológica Depresión 3	APOE3/3	18	2,17	0,56	0,99	3,34
	APOE3/4	2	0,00	0,00	0,00	0,00
Evaluación psicológica STAI estado 1	APOE3/3	28	20,54	1,87	16,69	24,38
	APOE3/4	8	19,25	4,07	9,63	28,87



Evaluación psicológica STAI estado 2	APOE3/3	25	16,40	1,89	12,49	20,31
	APOE3/4	7	15,57	4,79	3,86	27,28
Evaluación psicológica STAI estado 3	APOE3/3	18	10,78	1,76	7,06	14,49
	APOE3/4	2	7,00	1,00	-5,71	19,71
Evaluación psicológica STAI rasgo 1	APOE3/3	28	15,29	1,72	11,76	18,81
	APOE3/4	8	15,88	1,93	11,31	20,44
Evaluación psicológica STAI rasgo 2	APOE3/3	25	15,96	2,28	11,25	20,67
	APOE3/4	7	18,29	3,31	10,18	26,40
Evaluación psicológica STAI rasgo 3	APOE3/3	18	12,94	2,30	8,09	17,79
	APOE3/4	2	8,00	1,00	-4,71	20,71
Evaluación psicológica Neuroticismo 1	APOE3/3	28	2,29	0,44	1,39	3,18
	APOE3/4	7	3,43	0,87	1,30	5,55
Evaluación psicológica Neuroticismo 2	APOE3/3	25	3,00	0,56	1,84	4,16
	APOE3/4	6	2,50	1,12	-0,37	5,37
Evaluación psicológica Neuroticismo 3	APOE3/3	18	2,44	0,68	1,02	3,87
	APOE3/4	2	1,00	1,00	-11,71	13,71
Evaluación funcional Barthel 1	APOE3/3	28	98,04	1,96	94,01	102,07
	APOE3/4	8	100,00	0,00	100,00	100,00
Evaluación funcional Barthel 2	APOE3/3	25	79,60	4,27	70,78	88,42
	APOE3/4	7	83,57	8,71	62,26	104,88
Evaluación funcional Barthel 3	APOE3/3	18	100,00	0,00	100,00	100,00
	APOE3/4	2	100,00	0,00	100,00	100,00
Evaluación psicológica QOLIE 31 1	APOE3/3	28	18,64	0,68	17,24	20,04
	APOE3/4	8	21,88	0,13	21,58	22,17
Evaluación psicológica QOLIE 31 2	APOE3/3	25	17,36	1,20	14,88	19,84
	APOE3/4	7	18,71	2,51	12,56	24,87
Evaluación psicológica QOLIE 31 3	APOE3/3	18	19,72	0,86	17,91	21,53
	APOE3/4	2	22,00	0,00	22,00	22,00

**Figura 24. Relación de APOE4 con la incidencia de déficit cognitivo (en porcentaje) y la edad de los pacientes al final de la cirugía. Comparación de portador APOE4 vs. Portador APOE3 (APOE2/3 y APOE 3/3), y edad  $\geq 65$  vs. 65 años.**



Observamos una tendencia a presentar una menor función cognitiva en los pacientes portadores del alelo para APOE4, sobre todo, cuando estos tenían más de 65 años.

### 3. DISCUSIÓN ESPECÍFICA

En los últimos años, ante la disminución de la morbilidad y la mortalidad cardiológicas durante la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, se ha acrecentado el interés por las lesiones neurológicas que aparecen tras este tipo de cirugía.

Nos proponemos revisar de forma actualizada el tipo de alteraciones neurológicas y psicológicas que se producen durante la cirugía cardíaca, su epidemiología, los mecanismos fisiopatológicos que condicionan su aparición, así como el modo de monitorizar los parámetros cerebrales en este tipo de procedimientos quirúrgicos, los sistemas de protección neurológica y su aplicación durante la circulación extracorpórea.

La determinación de la saturación de oxígeno cerebral intraoperatoria (rSO<sub>2</sub>) mediante oxímetro cerebral/somático de la espectroscopia del infrarrojo cercano (INVOS ®) permite una evaluación no invasiva de la relación de entrega y demanda de oxígeno cerebral en la región de la corteza frontal. Se ha comunicado que la rSO<sub>2</sub> podría tener valor pronóstico relevante en los pacientes de cirugía cardíaca porque podría reflejar la existencia de un desbalance entre la concentración de oxígeno cerebral y sistémica.

En nuestro estudio hemos evaluado si la desaturación cerebral intraoperatoria y profundidad de la anestesia, medida por el índice bispectral se relacionan con disfunción cognitiva postoperatoria en cirugía cardíaca.

Nuestro pacientes eran pacientes programados para coronaria, reemplazo de la válvula mitral, coronario y reemplazo de la válvula y otros la cirugía, con uso y sin uso de bomba

Aquellos pacientes que presentaron un reducción de la rSO<sub>2</sub> superior al 10%, pero sobre todo al 15% al final de la cirugía en comparación con los valores basales, presentaron valores fueron significativamente menores de la concentración auditiva memoria (WSM III) ( $p < 0.05$ ), y valores menores pero no significativos de la capacidad de atención, del lenguaje, la memoria visual-espacial, la orientación espacial, la memoria visual y la función ejecutiva 7 días después de la cirugía.

No encontramos diferencia ni en la capacidad motora ni en la dependencia física en la tareas de la vida diaria, ni en los niveles de ansiedad ni en la evaluación psicológica al final del seguimiento.

Los últimos años se han caracterizado por una mejora en los métodos de protección miocárdica durante la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea (CEC), lo que se ha traducido en un claro descenso en la morbilidad y la mortalidad. Ello ha ocasionado un creciente interés por otros temas colaterales como la protección cerebral durante la CEC.

Tras la cirugía cardíaca con CEC se ha descrito una incidencia de disfunción neuropsicológica en el 20-70% de los pacientes, registrándose lesiones neurológicas graves con accidente isquémico cerebral en el 2-5%<sup>1,2</sup>. Por otra parte, las complicaciones neurológicas han llegado a convertirse en una de las principales causas de morbilidad y mortalidad asociadas con este tipo de cirugía. Más de un 20% del total de muertes relacionadas con la cirugía cardíaca son debidas a esta causa.

Aunque clásicamente se vio que las complicaciones neurológicas eran hasta dos veces más frecuentes en la cirugía valvular, en la que se abrían las cámaras cardíacas, en comparación con la cirugía de revascularización coronaria, estudios más recientes han evidenciado una mayor incidencia de complicaciones neurológicas en pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria (11%) frente a los pacientes de cirugía valvular (7%). La causa parece estar en relación con la reciente introducción de la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP), que permite que muchos pacientes coronarios sean operados en fases más avanzadas de su enfermedad. Esta incidencia se dispara a un 16,6% en aquellos pacientes en los que se realiza cirugía combinada valvular y coronaria.

El periodo post anestésico habitual se caracteriza por la presencia de alteraciones cognitivas transitorias y leves consistentes en depresión del nivel de conciencia y deterioro de atención, memoria y tiempo de reacción. Este proceso es totalmente reversible en la mayoría de los pacientes y el tiempo de recuperación depende de diversos factores como el tipo de anestesia, tipo de cirugía y de las propias características del paciente (Newman et al 2007). Sin embargo, en algunos pacientes aparecen alteraciones cognitivas claramente diferentes de las anteriores tanto por su duración como por el elevado

grado de afectación de las funciones intelectuales. El American College of Cardiology/American Heart Association guidelines sugiere dividir el déficit neurológico postoperatorio en cirugía cardíaca en dos categorías (Eagle et al 1999): (i) déficits tipo 1, que incluye eventos neurológicos mayores más focalizados, estupor y coma, y (ii) déficit tipo 2 que describe disfunciones más globales como deterioro de la función intelectual, memoria y confusión, sin evidencia de daño focalizado. Los déficits tipo 1 parecen ser causados por episodios de hipoxia cerebral intraoperatoria secundarias a hipoperfusión intraoperatoria o a fenómenos embólicos. En contraste, la etiología del déficit Tipo 2 no está aclarada y probablemente sea multifactorial. Factores como hipoxia, tiempo de cirugía, tipo de procedimiento y la respuesta inflamatoria perioperatoria, podría estar implicados en su fisiopatología (Murkin 1999; Perry et al 2007).

Entre las lesiones tipo 2 destacan, por su frecuencia, tres cuadros clínicos bien diferenciados:

Demencia: caracterizada por alteración en memoria, orientación, comprensión, cálculo, capacidad de aprendizaje, lenguaje y juicio.

Delirio: alteración aguda con cambios en el grado de atención incluyendo alteraciones en el estado de conciencia y pensamientos desorganizados.

Es más frecuente en ancianos y en pacientes con alteraciones cognitivas previas. Es un estado confusional agudo con alteraciones en la atención y en la percepción del medio que le rodea. Los síntomas fluctúan a lo largo el día y el paciente está desorientado, las alucinaciones y la dificultad de comunicación o comportamiento alterado, pueden estar presentes. En una extensa revisión realizada por Rudolph y Marcantonio (Rudolph & Marcantonio 2011) y por Hughes y Pandharipande (Hughes & Pandharipande 2011), el delirio ocurre en el 50-80% de los pacientes quirúrgicos ancianos. Existe evidencia científica de que existen factores que aumentan el riesgo de delirio, como son la elección de la medicación, la profundidad anestésica y el tratamiento del dolor (Sieber et al 2010, Fong et al 2006). Los pacientes con delirio se recuperan más lentamente durante el periodo postoperatorio e incrementan tanto la estancia como el coste hospitalario. Además, los pacientes con delirio postoperatorio muestran con mayor frecuencia disfunción cognitiva posoperatoria (DCPO) (Rudolph et al 2008; Rudolph & Marcantonio 2011).

Disfunción cognitiva postoperatoria (DCPO): deterioro sutil de la función cognitiva de larga duración (semana o meses) que precisa de pruebas neuropsicológicas para su diagnóstico. En contraste con el delirio, un paciente con DCPO está orientado, pero muestra un detrimento respecto de su nivel basal de algunas funciones neuropsicológicas. Aunque todavía no se reconoce un código concreto para este cuadro en la Clasificación Internacional de la Enfermedad, se considera como un desorden neurocognitivo moderado en la IV edición del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder (DSM-IV) (Abildstrom et al 2000). Se caracteriza por deterioro en la memoria, aprendizaje, atención, función ejecutiva y lenguaje (Bekker et al. 2003). Otras áreas afectadas son la percepción y el pensamiento abstracto (Deiner & Silverstein 2009). Se relaciona con alteraciones en la actividad diaria, jubilación precoz y dependencia institucional (Phillips-Bute et al 2006; Steinmetz et al 2009). Algunos estudios han relacionado el DCPO con incremento de la mortalidad a 1 año y 3 meses (Monk et al 2008; Steinmetz et al 2009) aunque existen divergencias en este aspecto (Avidan et al 2009).

El DCPO posiblemente se produzca por lesión neuronal inducida por sustancias tóxicas (mediadores inflamatorios o fármacos) (Ramlawi et al 2006) o por hipoxia secundaria a hipoxemia o baja perfusión provocada por un síndrome de bajo gasto, shock, trombosis o embolia (Moller et al 1993, Moller et al 1998). Se han evidenciado proteínas que se expresan predominantemente en las células cerebrales y son liberadas al líquido cefalorraquídeo y la sangre, en respuesta a un daño agudo del cerebro como ocurre en la cirugía cardíaca (Westaby et al 2001, Jonsson et al 2004). Estas proteínas son: S-100B, una proteína astrogliar (Lloyd et al 2000, Vaage & Anderson 2001), la enolasa específica neuronal (NSE), (Nygaard et al 1998), y la proteína  $\tau$  (Reiber 2001, Shaw et al 2002). Otros marcadores inflamatorios estudiados han sido la proteína C reactiva (PCR), C3a, Interleucina 6 (IL-6) y niveles de peroxidasa (Ben-Butler et al 1993, Abraham et al 2003, Baufreton et al 2005, Perry et al 2007). En el estudio de Ramlawi (Ramlawi et al 2006), se evidencia que la NSE y la proteína  $\tau$  estaban significativamente elevadas en el grupo de DCPO a las 6 h del inicio de la intervención. Este dato sugiere que la NSE y la proteína  $\tau$  podrían ser los mejores marcadores de daño, comparado con el S-100B, con una fuerte asociación con el DCPO tras cirugía de bypass. También se demostró una gran conexión entre los niveles de PCR, C3a y niveles de peroxidasa en relación al DCPO temprano. Estudios genéticos han demostrado, que variantes

genéticas de los genes de la PCR y de la P-selectina parecen estar asociados con una reducción en los niveles de PCR y activación plaquetaria respectivamente, reduciendo el estado inflamatorio perioperatorio, con el consiguiente descenso de incidencia de DCPO (Mathew et al 2007). Sin embargo, una de las proteínas más implicadas con el DCPO es la la apolipoproteína E.

La apolipoproteína E (ApoE) es una proteína con una función destacada en la recuperación de lesiones del sistema nervioso central. Desempeña una función muy importante en el metabolismo lipídico. Hay 3 isoformas (ApoE2, 3 y 4) codificadas por los alelos  $\epsilon$ 2, 3 y 4 del gen ApoE. El más frecuente es el 3 mientras que el 4 tiene un papel relevante en la movilización y redistribución del colesterol para la reparación, crecimiento y mantenimiento de la mielina y las membranas neuronales durante y después de la agresión (Mahley 1988).

La mayoría de los trabajos muestran que los portadores del alelo APOE4 tienen una mayor concentración plasmática de colesterol total y colesterol unido a proteínas de baja densidad, así como un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares (Lahoz et al 2001). No hemos podido constatar este dato en nuestro trabajo.

La APOE4 parece aumentar el riesgo de Alzheimer y está asociado a peor pronóstico tras lesión craneal (Leung et al 2007). El alelo E4 está localizado en el cromosoma 19q13.2. mediante técnicas inmunocitoquímicas se ha demostrado que la APOE está presente en las placas seniles, en el amiloide vascular y en los ovillos neurofibrilares (Mahley 1988, Boyle et al 1989, LeBlanc & Poduslo 1990). La existencia de APOE4 parece ser un factor predisponente para padecer DCPO en cirugía cardiaca (Hsiung et al 2004, Lelis et al 2006) y cirugía carotídea (Heyer et al 2005), aunque existen resultados contradictorios ya que otros autores no han confirmado este hallazgo en cirugía cardiaca (Tardiff et al 1997; Steed et al 2001) y tampoco en cirugía no cardiaca (Abildstrom et al 2004a; Abildstrom et al 2004b; McDonagh et al 2010). En nuestro caso coincidimos con este dato parcialmente dado que en nuestra muestra solo podemos relacionar la aparición de DCPO con APOE4 en los sujetos de más de 65 años, y, en este caso deberíamos plantearnos si realmente es la existencia de APOE4 o es la edad avanzada de los pacientes la que origina este déficit o ambos factores asociados.

El Estudio internacional 1 del DCPO (ISPOCD), concluyó que tras anestesia general, la prevalencia de DCPO a la semana es del 25,8% y de 9,9% a los tres meses del postoperatorio (Moller et al 1998). Estudios posteriores constataron que este hecho es independiente del tipo de anestesia (regional o general) aunque otros más recientes sugieren que el DCPO y el delirio postoperatorio son más comunes tras la utilización de anestesia general (Papaioannou et al 2004) aunque la controversia continúa (Eckenhoff 2011). El DCPO se asocia a largo plazo con alteraciones en el manejo diario de actividades domésticas, laborales, grado de dependencia e incluso con un incremento de la mortalidad (Steinmetz et al 2009).

La incidencia real de DCPO es variable, entre otras razones, debido a razones metodológicas ya que las pruebas o test neuropsicológicos (NP) deben ser sensibles a pequeños cambios cognitivos como memoria, atención, concentración y capacidad perceptiva. Un estudio reciente en cirugía no cardiaca indica que se han utilizado hasta 70 pruebas NP diferentes (Newman et al 2007) ya que las pruebas de inteligencia tradicionales (escala Weschler de inteligencia para adultos o WAIS ó la más selectiva Mini Mental State Examination (MMSE)) son altamente fiables, pero poco sensibles a los cambios sutiles de la DCPO (Burker et al 1995; Newman et al 2001). Además, las pruebas NP deben ser realizadas siempre por el mismo neuropsicólogo y en las mismas condiciones (Murkin et al 1995) lo que confiere al proceso una dificultad adicional. Finalmente, existe desacuerdo sobre el momento de la realización de la prueba NP a los pacientes. Así, muchos estudios usan el día antes o el mismo día de la intervención por lo que las pruebas NP pueden contaminarse con la ansiedad o depresión del paciente que debe ser evaluada de forma paralela (Rasmusen et al 2001). De forma similar, cuando la evaluación se realiza en los primeros días del postoperatorio, la detección de DCPO puede ser transitorio o estar influida por los analgésicos, el dolor y la fatiga por lo que resultan más útiles las pruebas NP realizadas al menos 4 semanas después de la intervención para detectar cambios persistentes. Además, es preciso relacionar el DCPO con deterioro a largo plazo como parecen indicar algunas publicaciones que han realizado estudios hasta 5 años después de la intervención (Newman et al 2001; Stygall et al 2003; Van Dijk et al 2004).

Las estrategias utilizadas para el diagnóstico de la DCPO son igualmente variables. Así, por ejemplo, algunos autores han utilizado una diferencia significativa entre puntuación postoperatoria y referencia

externa (Chung et al 1990), un valor límite para la evaluación (Chung et al 1989; Goldstein et al 1993), una comparación entre dos grupos quirúrgicos/anestésicos distintos (Newman 1995; Haan et al 1991) ó entre un grupo quirúrgico y otro control (Rasmussen et al 2000; Iohom et al 2004) ó una comparación de los datos del paciente antes y después de la intervención (Ancelin et al 2001).

Este último método elimina el fenómeno del aprendizaje que es implícito a la repetición de las pruebas NP. El problema es encontrar un grupo control apropiado (voluntarios sanos, amigos, familiares de los participantes, pacientes con otras afecciones y pacientes con los mismos trastornos no sometidos a cirugía. No existe por tanto un grupo ideal (Moller et al 1998). Otra herramienta del diagnóstico del DCPO es preguntar a los propios pacientes por los cambios cognitivos que ellos mismos perciben (Selnes et al 2004; Ward et al 2005).

Parece existir alguna relación entre el DCPO detectados por test y la percepción sobre este que tienen el cónyuge o familiares cercanos (Thornton et al 2005, Elliott et al 2006). Finalmente, las pruebas NP tienen sus propias limitaciones ya que existe un alto porcentaje de abandono, especialmente en estudios a largo plazo, en pacientes con coeficiente intelectual bajo o bajo nivel de formación (Borowicz et al 1996; Selnes et al 2001).

La incidencia de DCPO tras cirugía cardiaca se ha estimado en 50-70% en la primera semana, 30-50% por encima de seis semanas y 20-40% en el periodo comprendido entre unos meses y un año. No obstante, existe una amplia variabilidad debida a diferencias metodológicas que incluso ha motivado reuniones específicas para unificar criterios en las que se han establecido directrices sobre las pruebas neuropsicológicas que debían aplicarse en la valoración de la DCPO en cirugía cardiaca (Murkin et al 1995).

El DCPO en cirugía cardiaca se ha relacionado con la existencia de microembolismos sólidos o gaseosos. Existe una relación directa entre número de microémbolos (medidos por doppler craneal continuo en arteria cerebral media) y duración de CEC. Sin embargo, la relación entre número de microémbolos y DCPO se ha descrito en algunos casos (Clark et al 1995, Stump et al 1996; Sylivris et al 1998) y en otros no (Arrowsmith et al 1998; Stroobant et al 2005).

Otras causas relacionadas con DCPO son: hipotensión mantenida, pérdidas sanguíneas perioperatorias, fenómeno de isquemia-reperusión, activación plaquetaria dentro del sistema de circulación extracorpórea (CEC) y proceso de recalentamiento post-hipotermia (Gao et al 2005). Debidos a todos estos procesos, se puede producir una respuesta inflamatoria con incremento de la producción de interleucinas, sobre todo IL-6 e IL-8 y TNF- $\alpha$  y la activación de formación de enzimas proteolíticas tipo metaloproteinasas que son mediadoras del proceso inflamatorio y capaces de originar daño neuronal (Matsumura et al 2004, Gao et al 2005).

Intentando paliar parte de las complicaciones asociadas al sistema de circulación extracorpórea estándar, se ha diseñado un sistema de minibomba de perfusión extracorpórea. Este sistema pretende reducir la hemodilución y por tanto las necesidades transfusionales perioperatorias, disminuir la duración de la hipotermia y recalentamiento de los pacientes, reducir el grado de exposición a superficies artificiales extrañas de la sangre de los sujetos y minimizar la posible activación sanguínea. (Nollert et al 2005; Remadi et al 2006). Este sistema ha demostrado una eficacia superior al procedimiento estándar en varios estudios (Fromes et al 2002; Huybregts et al 2005), aunque no en otros (Abdel-Rahman et al 2005).

La elevada prevalencia de la DCPO en cirugía cardiaca ha sido motivo de diversos estudios que han analizado los principales factores de riesgo entre los que se incluyen edad avanzada, mala función ventricular izquierda o la duración de la CEC (Smith et al 1988). Como la duración de la CEC es la única variable modificable, se han establecido diversas estrategias tendentes a disminuir la elevada tasa de DCPO. Entre éstas destacan: controlar pH sanguíneo mediante  $\alpha$ -stat (Patel et al 1996), utilizar filtros en la línea arterial (Pugley et al 1994), control, estricto de glucemia (Puskas et al 2007), utilizar oxigenador de membrana (Carlson et al 1973), utilizar ecografía epiaórtica para identificar zonas libres de ateroma para la canulación (Royse et al 2000) ó utilización de aprotinina y lidocaína (Mitchell et al 1999; Wang et al 2002). Otras intervenciones con resultados contradictorios son: normotermia vs hipotermia con resultados positivos en algunos casos (Martin et al 1994; Mora et al 1996; Regraqui et al 1996) y otros no (McLean et al 1994; Heyer et al 1997; Ploude et al 1997), flujo pulsátil o no pulsátil (Murkin et al 1995) ó nivel de hematocrito (Harrison et al 2006). Respecto a la evitación de la CEC en cirugía cardiaca hay resultados beneficiosos a corto plazo pero no a largo plazo. Así, un estudio (Zamvar et al 2002) muestra

disminución de incidencia de DCPO en cirugía de revascularización coronaria sin CEC a 1 y 10 semanas, mientras que otro muestra mejor resultado a los 3 meses pero estas diferencias desaparecieron a los 12 meses (Van Dijk et al 2002) y a 5 años (Van Dijk et al 2007). Durante más de 50 años diversos estudios han ido estableciendo una relación entre cirugía no cardíaca y DCPO pero muchos de estos estudios carecían de potencia estadística al tiempo que se empleaban una gran diversidad de criterios diagnósticos (Rasmussen et al 2001).

Estudios posteriores han confirmado esta impresión comparando pacientes con grupos controles. Así, en el estudio ISPOCD de cirugía mayor no cardíaca (abdominal y ortopédica, pacientes > 60 años), la DCPO ocurrió en el 25,8% a 1 semana y en el 9,9% a 3 meses vs control (3,4 y 2,8%), respectivamente (Moller et al 1998). Otro estudio encontró que la prevalencia de la DCPO se produce en el 53% de los pacientes de cirugía laparoscópica vs control (23%) (Monk et al 2008). La edad del paciente constituye una variable independiente de riesgo de DCPO. Así, el estudio ISPOCD (Moller et al 1998) describió una incidencia de DCPO a los 3 meses del 7% en pacientes de 60-69 años y en el 14% en > 69 años. Este dato ha sido confirmado por otro estudio (Ancellin et al 2001) (DCPO a los 3 meses de 6,2% en 40-59 años y del grupo control de 4,1%). Un estudio diseñado específicamente para analizar el efecto de la edad (Monk et al 2008) encontró que en el momento del alta se registra DCPO en 36,6% en el grupo más joven (18-39 años), 30,4% en edad intermedia (40-59 años) y 41,4% en el más anciano (> 60 años). A los 3 meses, la incidencia de DCPO entre los grupos más joven e intermedio es similar (5,7 y 5,6%) mientras que se observó un aumento en el grupo de más edad (12,7%).

En nuestro caso, la mayor frecuencia de DCPO en nuestra muestra ocurre en los pacientes mayores de 65 años.

En un estudio reciente se ha constatado que el calentamiento perioperatorio está asociado a una elevada incidencia de DCPO a los 4 días del posoperatorio en la cirugía de rodilla en pacientes mayores de 65 años de edad como factor independiente (Salazar et al 2011).

Otros factores de riesgo no independientes identificados son : bajo nivel de estudios, la utilización de benzodiacepinas antes de la cirugía, duración de la anestesia, hipoxemia, hipotensión, complicación respiratoria, complicación infecciosa, segunda intervención) (Moller et al 1998) , la presencia de accidente cerebrovascular previo o de trastorno cognitivo (Jankowski et al 2001; Monk et al 2008; Greene et al 2009; Smith et al 2009;) o la existencia de anomalías de la materia blanca asociadas a enfermedad vascular de pequeño vaso puestas de manifiesto mediante resonancia nuclear magnética (Lund et al 2005; Maekawa et al 2011; Shioiri et al 2010).

La duración y agresividad de la intervención quirúrgica-anestésica parece influir en la prevalencia de DCPO ya que desciende notablemente en cirugía menor (Canet et al 2003). No obstante, el tipo de anestesia (general frente a: espinal) no parece influir en la tasa de DCPO como ha sido puesto de manifiesto por tres grupos de investigadores diferentes (Rasmussen et al 2003; Williams-Ruso et al 1995; Evered et al 2011). Así mismo, el patrón de secreción de cortisol está profundamente afectado en la cirugía mayor, lo que representaría una disfunción del eje hipotálamo hipofisario, lo cual está significativamente relacionado con la incidencia de DCPO (Rasmussen et al 2005).

La isquemia cerebral intraoperatoria y el descenso de la saturación cerebral de oxígeno han sido persistentemente propuestos como posible mecanismo de DCPO (Yao et al 1999, Monk et al 2002, Yao et al 2004). En este sentido, la oximetría cerebral continua o espectroscopia de reflectancia o NIRS (near infrared spectroscopy) es un nuevo método de monitorización anestésica que permite medir en una región determinada del cerebro el índice de saturación de oxígeno de la hemoglobina ( $SrO_2 = Hgb \text{ oxidada} / Hgb \text{ total}$ ). Consiste en dos fotodetectores que se adhieren a la región frontal del paciente y que suministran de forma continua (15 determinaciones por segundo) las variaciones en la saturación cortical de oxígeno. Al no discriminar entre sangre capilar arterial y venosa, su valor normal (58-72%) consiste en una mezcla de ambas. Esta nueva metodología se ha utilizado para detectar cambios en la oximetría cerebral durante la cirugía cardíaca y carotídea (Fenton et al 2005, Rodríguez et al 2006). Una disminución relativa de un 20% respecto al valor basal o un valor absoluto inferior al 50% se han relacionado con una reducción de los potenciales evocados somatosensoriales y daño neurológico y/o DCPO (Samra et al 2000, Cho et al 2000) y/o estancia prolongada tras la cirugía de bypass cardíaco (Murkin et al 2007, Slater et al 2009). Lamentablemente no se ha relacionado este parámetro con la presencia de marcadores biológicos predisponentes al DCPO como la APOE<sub>4</sub>.

Se ha descrito la existencia de déficits cognitivos tanto en el postoperatorio (DCPO) inmediato como tardío. Las causas más relacionadas son los procesos de isquemia/reperfusión a nivel cerebral, las modificaciones del flujo de la microcirculación, las pérdidas sanguíneas e hipotensión perquirúrgicas, la activación de tromboxano secundaria a la activación plaquetaria y a la liberación de mediadores inflamatorios, entre otros. Como la edad media de los pacientes intervenidos se ha incrementado en las últimas décadas y la prevalencia de DCPO está directamente relacionada con la edad, cabe suponer que su incidencia se incremente en los próximos años.

Se precisa, por tanto, de una estrategia de identificación y manejo perioperatorio que evite situaciones de alto riesgo. La apolipoproteína E (ApoE) es una proteína con una función destacada en la recuperación de las lesiones del sistema nervioso central. La isoforma E4 parece aumentar el riesgo de enfermedad de Alzheimer y parece ser un factor predisponente para padecer DCPO en cirugía cardíaca.

Por otra parte, la espectroscopia *cercana al infrarojo* es un nuevo método de monitorización anestésica que permite cuantificar las variaciones en la saturación de la hemoglobina en los tejidos (SrO<sub>2</sub>). Esta nueva metodología se ha utilizado para detectar cambios en la SrO<sub>2</sub> cerebral durante la cirugía cardíaca y carotídea para evitar potenciales situaciones de hipoxemia que predispongan al DCPO.

En este sentido, la determinación previa a la cirugía cardíaca de la presencia del alelo que codifica la síntesis de la apolipoproteína E4 (APOE4) y la utilización de la monitorización intraoperatoria de la SrO<sub>2</sub> cerebral podrían ser elementos valiosos para identificar y monitorizar a pacientes de alto riesgo.

#### 4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Aunque pesamos que los resultados obtenidos son fiables, consideramos dos la principales limitaciones de este estudio:

1. La carencia de grupo control, por razones éticas no admisible
2. El número de pacientes, que aunque adecuado para conseguir observar diferencias estadísticamente significativas, es pequeño, dado que al fraccionar la población entre los diferentes portadores de los alelos de APOE, e tamaño muestral más reducido hace más difícil observar las diferencias, una mayor población nos hubiera permitido obtener más diferencias entre grupos y con mayor grado de fiabilidad.
3. El carácter unicéntrico del estudio, de ser multicéntrico hubiéramos conseguido una mayor cantidad de pacientes, y la posibilidad de comparar entre diferentes subpoblaciones y grupos de trabajo.
4. El seguimiento ha sido solo de 3 meses, un seguimiento más prolongado nos hubiera permitido evaluar el impacto a largo plazo del uso del INVOX en la preservación de la función cognitiva.
5. No hemos recogido todos los datos de la función hemodinámica de los pacientes que también puede influenciar en la función cognitiva de estos pacientes.
6. No hemos determinado la posible relación entre las variaciones de los parámetros analíticos de la respuesta inflamatoria que también puede influenciar en la función cognitiva postoperatoria de estos pacientes.

## 5. POSIBILIDADES DE FUTURO

1. Nuestro grupo planea como posibilidades inmediatas de continuación de este trabajo, determinar con mayor exactitud los factores de riesgo de aparición de déficit cognitivo postoperatorio, para identificar a los pacientes que potencialmente pueden originarlo tras la intervención y, ensayar posibles medidas que, administradas antes de la intervención y en el perioperatorio, puedan minimizar el deterioro cognitivo en nuestros pacientes tras la cirugía cardiovascular.
2. Además, planeamos prolongar el seguimiento de nuestros pacientes a un año para evaluar el impacto a largo plazo del uso del INVOX en la preservación de la función cognitiva y recoger además datos de la función hemodinámica de los pacientes y parámetros analíticos de la respuesta inflamatoria que también puede influenciar en la función cognitiva de estos pacientes.





## CONCLUSIONES



## CONCLUSIONES

Del análisis pormenorizado de los resultados obtenidos hemos extraído las siguientes conclusiones.

1. No hemos podido establecer ninguna relación entre las patologías previas y los valores del BIS intraoperatorios y la reserva cognitiva y las pruebas de la función cognitiva postoperatorias.
2. La saturación de oxígeno cerebral ( $rSO_2$ ) nos podría ayudar a predecir la disfunción cognitiva postoperatoria en los pacientes, especialmente en los ancianos sometidos a cirugía cardíaca.
3. La reducción de la  $rSO_2$  durante la cirugía cardíaca superior al 10% se relacionó con el desarrollo de síntomas de delirio durante la estancia postquirúrgica en unidad de recuperación post-anestésica.
4. Observamos una tendencia a presentar una menor función cognitiva en los pacientes portadores del alelo para APOE4, sobre todo, cuando estos tenían más de 65 años.
5. La desaturación cerebral intraoperatoria  $rSO_2$  superior al 15% al final de la cirugía puede ser un factor predictor de disfunción cognitiva postoperatoria en cirugía cardíaca, sobre todo en los ancianos mayores de 65 años.



## BIBLIOGRAFÍA



## BIBLIOGRAFIA

1. Abdul Aziz KA, Meduoye A. Is pH-stat or alpha-stat the best technique to follow in patients undergoing deep hypothermic circulatory arrest? *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2010; 10: 271–82
2. Abildstrom H, Christiansen M, Siersma VD, Rasmussen LS; ISPOCD2 Investigators. Apolipoprotein E genotype and cognitive dysfunction after noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2004;101(4):855-61.
3. Abildstrom H, Rasmussen LS, Rentowl P, Hanning CD, Rasmussen H, Kristensen PA, Moller JT. Cognitive dysfunction 1-2 years after non-cardiac surgery in the elderly. ISPOCD group. *International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction*. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 1246–51.
4. Agnati LF, Guidolin D, Cortelli P, Genedani S, Cela-Conde C, Fuxe K. neuronal correlates to consciousness. The "Hall of Mirrors" metaphor describing consciousness as an epiphenomenon of multiple dynamic mosaics of cortical functional modules. *Brain Res*. 2012; 1476:3-21.
5. Agnati LF, Guidolin D, Guescini M, Genedani S, Fuxe K. Understanding wiring and Volume Transmission. *Brain Res. Rev.* 2010;64(1):137–59.
6. Agnati LF, Guidolin D, Maura G, Marcoli M, Leo G, Carone C et al. Information handling by the brain: proposal of a new "paradigm" involving the roamer type of volume transmission and the tunneling nanotube type of wiring transmission. *J Neural Transm*. 2014;121(12):1431-49.
7. Agostinho P, Cunha RA, Oliveira C. Neuroinflammation, oxidative stress and the patogénesis of Alzheimer's disease. *Current pharmaceutical design* 2010;16(25):2766–78.
8. Aguilar A, Tous J, Pueyo, A. Adaptación y estudio psicométrico del EPQ-R. *Anuario de psicología*. 1990;21(46):101- 18.
9. Aine CJ, Sanfratello L, Adair JC, Knoefel JE, Caprihan A, Stephen JM. Development and decline of memory functions in normal, pathological and healthy successful aging. *Brain Topography*. 2011; 24: 323–39.
10. Akaishi R, Ueda N, Sakai K. Task-related modulation of effective connectivity during perceptual decision making: dissociation between dorsal and ventral prefrontal cortex. *Front Hum Neurosci*. 2013;7:365.
11. Alex J, Laden G, Cale AR, Bennett S, Flowers K, Madden L, Gardiner E, McCollum PT, Griffin SC. Pretreatment with Hyperbaric Oxygen and its effect on neuropsychometric dysfunction and systemic inflammatory response after cardiopulmonary bypass: a prospective randomized double-blind trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130(6):1623-30.
12. Alexander SA, Ren D, Gunn SR, Kochanek PM, Tate J, Ikonovic M, Conley YP. Interleukin 6 and apolipoprotein E as predictors of acute brain dysfunction and survival in critical care patients. *Am J Crit Care*. 2014;23(1):49-57
13. Alhashemi J, Ceconi M, Hofer C. Cardiac output monitoring: an integrative perspective. *Critical Care*. 2011; 15:214-222.
14. Alkire MT, Gruver R, Miller J, McReynolds JR, Hahn EL, Cahill L. Neuroimaging analysis of an anesthetic gas that blocks human emocional memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(5):1722-7.
15. Alkire MT, Haier RJ, Fallon JH. Toward a unified theory of narcosis: brain-imaging evidence for a thalamocortical switch as the neurophysiologic basis of anesthetic-induced unconsciousness. *Conscious Cogn*. 2000;9 (3):370–86.
16. Alkire MT, Hudetz AG, Tononi G. Consciousness and Anesthesia. *Science*. 2008; 322(5903): 876–80.
17. Alloway TP, Gathercole SE, Pickering, SJ. Verbal and visuospatial short-term and working memory in children: are they separable? *Child Development*, 2006;77(6):1698-16,
18. Alosco ML, Spitznagel MB, Strain G, Devlin M, Cohen R, Crosby RD, Mitchell JE, Gunstad J. The effects of cystatin C and alkaline phosphatase changes on cognitive function 12-months after bariatric surgery. *J Neurol Sci*. 2014;345(1-2):176-80.
19. Al-Ruzzeh S, Hoare G, Marczin N, Asimakopoulos G, George S, Taylor K, Amrani M. Off-pump coronary artery bypass surgery is associated with reduced neutrophil activation as measured by the expression of CD11b: A prospective randomized study. *Heart Surg Forum*. 2003;6:89-93.
20. Alvarez J, Mauriño J. Lesiones de la sustancia blanca cerebral: significado clínico y mecanismos fisiopatológicos. *Hipertensión* 2004; 21: 38-42
21. Amodio DM, Frith CD. Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat Rev Neurosci*. 2006; 7(4):268–77.
22. Anastasiadis K, Argiriadou H, Kosmidis MH, Megari K, Antonitsis P, Thomaidou E. Neurocognitive outcome after coronary artery bypass surgery using minimal versus conventional extracorporeal circulation: a randomised controlled pilot study. *Heart*. 2011 ;97(13):1082-8.
23. Andel R, Vigen C, Mack WJ, Clark LJ, Gatz M. The effect of education and occupational complexity on rate of cognitive decline in alzheimer's patients. *J Int Neuropsych Soc*. 2006;12:147–52.
24. Andrews-Hanna JR, Snyder AZ, Vincent JL, Lustig C, Head D, Raichle ME, Buckner RL. Disruption

- of large-scale brain systems in advanced aging. *Neuron*. 2007;56(5):924-35.
25. Ariturk C, Okten M, Ozgen ZS, Erkek E, Uysal P, Gullu U, Senay S, Karabulut H, Alhan C, Toraman F. Utility of cerebral oxymetry for assessing cerebral arteriolar carbon dioxide reactivity during cardiopulmonary bypass. *Heart Surg Forum*. 2014 ;17(3):E169-72. .
  26. Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol* 2004;61:661–6.
  27. Athanasiou T, Aziz O, Mangoush O, Al-Ruzzeh S, Nair S, Malinovski V, Casula R, Glenville B. Does off-pump coronary artery bypass reduce the incidence of post-operative atrial fibrillation? A question revisited. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004;26(4):701-10.
  28. Avidan MS, Evers AS. Review of clinical evidence for persistent cognitive decline or incident dementia attributable to surgery or general anesthesia. *J Alzheimers Dis*. 2011;24(2):201-16.
  29. Avidan MS, Searleman AC, Storandt M, Barnett K, Vannucci A, Saager L, Xiong C, Grant EA, Kaiser D, Morris JC, Evers AS. Long-term cognitive decline in elderly people was not attributable to noncardiac surgery or major illness. *Anesthesiology*. 2009; 111:964–70.
  30. Avidan MS, Searleman AC, Storandt M, Barnett K, Vannucci A, Saager L, Xiong C, Grant EA, Kaiser D, Morris JC, Evers AS. Long-term cognitive decline in older subjects was not attributable to noncardiac surgery or major illness. *Anesthesiology*. 2009;111(5):964-70
  31. Aya HD, Cecconi M, Hamilton M, Rhodes A. Goal-directed therapy in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2013 Apr;110(4):510-7.
  32. Aykan AC, Gökdeniz T, Bektaş H, Boyacı F, Gül I, Hatem E, Kalaycıoğlu E, Turan T, Cevirme D, Celik S. Assessment of Silent Neuronal Injury Following Coronary Angiography and Intervention in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2014 May 5.
  33. Badimon L, Martínez-González J, Llorente-Cortés V, Rodríguez C, Padró T. Cell biology and lipoproteins in atherosclerosis. *Curr Mol Med*. 2006; 6(5):439-56.
  34. Ballard C, Jones E, Gauge N, Aarsland D, Nilsen OB, Saxby BK, Lowery D, Corbett A, Wesnes K, Katsaiti E, Arden J, Amoako D, Prophet N, Purushothaman B, Green D. Optimised anaesthesia to reduce post operative cognitive decline (POCD) in older patients undergoing elective surgery, a randomised controlled trial. *PloS one*. 2012;7(6):e37410.
  35. Barabási A, Gulbahce N, Loscalzo J. Network medicine: a network-based approach to human diseases. *Nat Rev Genet*. 2011;12(1):56-68.
  36. Baranyi A, Rothenhäusler HB. The impact of S100b and persistent high levels of neuron-specific enolase on cognitive performance in elderly patients after cardiopulmonary bypass. *Brain Inj*. 2013;27(4):417-24.
  37. Barber PA, Hach S, Tippett LJ, Ross L, Merry AF, Milsom P. Cerebral Ischemic Lesions on Diffusion-Weighted Imaging Are Associated With Neurocognitive Decline After Cardiac Surgery. *Stroke*. 2008;39(5):1427-33.
  38. Basford JR, Malec JF. A Brief Overview and Assessment of the Role and Benefits of Cognitive Rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015 Mar 7. pii: S0003-9993(15)00215-4. doi: 10.1016/j.apmr.2015.02.025.
  39. Bassett DS, Bullmore E. Small-world brain networks. *Neuroscientist*. 2006;12(6):512–23.
  40. Baufreton C, Allain P, Chevaller A, Etcharry-Bouyx F, Corbeau JJ, Legall D, de Brux JL. Brain injury and neuropsychological outcome after coronary artery surgery are affected by complement activation. *Ann Thorac Surg*. 2005;79:1597–1605.
  41. Bedford PD. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet*. 1955; 259–63.
  42. Beghetti M, Silkoff PE, Caramori M, Holtby HM, Slutsky AS, Adatia I. Decreased exhaled nitric oxide may be a marker of cardiopulmonary bypass-induced injury. *Ann Thorac Surg*. 1998;66:532-534.
  43. Bekker A, Lee C, de Santi S, Pirraglia E, Zaslavsky A, Farber S. Does mild cognitive impairment increase the risk of developing postoperative cognitive dysfunction? *Am J Surg*. 2010;199(6):782-8
  44. Bekker A, Weeks E. Cognitive function after anaesthesia in the elderly. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2003 Jun;17(2):259-72.
  45. Ben-Abraham R, Weinbroum AA, Dekel B, Paret G. Chemokines and the inflammatory response following cardiopulmonary bypass: a new target for therapeutic intervention? A review. *Paediatr Anaesth*. 2003;13:655– 661.
  46. Bennett C, Voss LJ, Barnard JP, Sleight JW. Practical use of the raw electroencephalogram waveform during general anesthesia: the art and science. *Anesth Analg*. 2009; 109: 539-50.
  47. Bennett M, Weatherall M, Webb G, Dudnikov S, Lloyd C. The impact of haemodilution and bypass pump flow on cerebral oxygen desaturation during cardiopulmonary bypass. A comparison of two Systems of cardiopulmonary bypass. *Perfusion*. 2014. pii: 0267659114548256.
  48. Benton & Hamsher. *Fluidez verbal controlada-FAS (Controlled Oral Word Association Test, COWAT)* 1976
  49. Bhagat K, Moss R, Collier J, Vallance P. Endothelial 'stunning' following a brief exposure to endotoxin: a mechanism to link infection and infarction? *Cardiovasc Res*. 1996; 32:822–829.
  50. Bianchi SL, Caltagarone BM, Laferla FM, Eckenhoff RG, Kelz MB . Inhaled anesthetic potency in aged Alzheimer mice. *Anesth Analg*. 2010; 110: 427-30.



51. Bidzan L, Pachalska M, Bidzan M. Predictors of clinical outcome in MCI. *Med Sci Monit.* 2007;13:CR398–405.
52. Biglioli P, Cannata A, Alamanni F, Naliato M, Porqueddu M, Zanobini M, Tremoli E, Parolari A. Biological effects of off-pump vs. on-pump coronary artery surgery: focus on inflammation, hemostasis and oxidative stress. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003; 24: 260-269.
53. Bilotta F, Gelb W, Stazi E, Titi L, Paoloni P, Rosa G. Pharmacological perioperative brain neuroprotection: a qualitative review of randomized clinical trials. *Br J Anaesth.* 2013;110 Suppl 1:i113-20.
54. Bilotta F, Stazi E, Zlotnik A, Guenbaum SE, Rosa G. Neuroprotective Effects of Intravenous Anesthetics: A New Critical Perspective. *Curr Pharm Des.* 2014 ;20(34):5469-75.
55. Binder JR, Desai RH, Graves WW, Conant LL et al. Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies. *Cereb Cortex* 2009; 19(12):2767–96.
56. Boeken U, Litmathe J, Feindt P, Gams E. Neurological complications after cardiac surgery: risk factors and correlation to the surgical procedure. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;53:33-6.
57. Bonhomme V, Boveroux P, Brichant JF, Laureys S, Boly M. Neural correlates of consciousness during general anesthesia using functional magnetic resonance imaging (fMRI). *Arch Ital Biol.* 2012;150(2-3): 155-63.
58. Bonhomme V, Boveroux P, Hans P, Brichant JF, Vanhauzenhuysse A, Boly M, Laureys S. Influence of anesthesia on cerebral blood flow, cerebral metabolic rate, and brain functional connectivity. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2011;24(5):474–479.
59. Boodhwani M, Rubens FD, Wozny D, Rodriguez R, Alsefaou A, Hendry PJ, Nathan HJ. Predictors of early neurocognitive deficits in low-risk patients undergoing on-pump coronary artery bypass surgery. *Circulation.* 2006;114(1 Suppl):I461-6.
60. Borowicz LM, Goldsborough MA, Selnes OA, McKhann GM. Neuropsychologic change after cardiac surgery: a critical review. Borowicz LM, Goldsborough MA, Selnes OA, McKhann GM. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1996;10:105–12.
61. Boveroux P, Vanhauzenhuysse A, Bruno MA, Noirhomme Q, Lauwick S, Luxen A, Degueldre C, Plenevaux A, Schnakers C, Phillips C, Brichant JF, Bonhomme V, Maquet P, Greicius MD, Laureys S, Boly M. Breakdown of within- and between-network resting state functional magnetic resonance imaging connectivity during propofol-induced loss of consciousness. *Anesthesiology.* 2010;113(5):1038–53.
62. Boyle J, Zoellner C, Anderson L. A role for apolipoprotein E, apolipoprotein A-1, and low density lipoprotein receptors in cholesterol transport during regeneration and remyelination of rat sciatic nerve. *J Clin Invest.* 1989;83:1015–1031.
63. Boyle PA, Buchman AS, Wilson RS, Kelly JF, Bennett DA. The APOE epsilon4 allele is associated with incident mild cognitive impairment among community-dwelling older persons. *Neuroepidemiology.* 2010;34(1):43-9.
64. Bozzali M, Dowling C, Serra L, Spanò B, Torso M, Marra C, Castelli D, Dowell NG, Koch G, Caltagirone C, Cercignani M. The Impact of Cognitive Reserve on Brain Functional Connectivity in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2015;44(1):243-50.
65. Bressler SL, Menon V. Large-scale brain networks in cognition: emerging methods and principles. *Trends Cogn Sci.* 2010;14(6):277-90.
66. Breteler MM, Claus JJ, Grobbee DE, Hofman A. Cardiovascular disease and distribution of cognitive function in elderly people: the Rotterdam Study. *BMJ.* 1994;308:1604–8.
67. Bretteville A, Marcouiller F, Julien C, El Khoury NB, Petry FR, Poitras I, Mougino D, Lévesque G, Hébert SS, Planel E. Hypothermia-induced hyperphosphorylation: a new model to study tau kinase inhibitors. *Sci Rep.* 2012;2:480.
68. Brown EN, Lydic R, Schiff ND. General anesthesia, sleep, and coma. *N. Engl. J. Med.* 363: 2638-2650, 2010.
69. Brown WR, Moody DM, Tytell M, Ghazi-Birry HS, Challa VR. Microembolic brain injuries from cardiac surgery: are they seeds of future Alzheimer's disease?. *Ann N Y Acad Sci* 1997;826:386–9.
70. Bruce AJ, Ritchie CW, Blizard R, Lai R, Raven P. The incidence of delirium associated with orthopedic surgery: a meta-analytic review. *Int Psychogeriatr* 2007; 19: 197 – 214.
71. Bruins P, te Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, Jansen PG, van Hardevelt FW, de Beaumont EM, Wildevuur CR, Eijssman L, Trouwborst A, Hack CE. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: Post surgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation.* 1997;96(10):3542-3548.
72. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1124:1–38.
73. Buckner RL, Vincent JL. Unrest at rest: default activity and spontaneous network correlations. *Neuroimage.* 2007;37(4):1091–6.
74. Buechler C, Wanninger J, Neumeier M. Adiponectin receptor binding proteins—recent advances in elucidating adiponectin signalling pathways. *FEBS letters* 2010;584(20):4280–6.
75. Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and

- functional systems. *Nat Rev Neurosci*. 2009; 10 (3): 186–98.
76. Bullmore E, Sporns O. The economy of brain network organization. *Nat Rev Neurosci* 2012; 13:336–49.
  77. Burkhart CS, Dell-Kuster S, Gamberini M, Moeckli A, Grapow M, Filipovic M, Seeberger MD, Monsch AU, Strebel SP, Steiner LA. Modifiable and nonmodifiable risk factors for postoperative delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2010; 24: 555–9.
  78. Burkhart CS, Rossi A, Dell-Kuster S, Gamberini M, Moeckli A, Siegemund M, Czosnyka M, Strebel SP, Steiner LA. Effect of age on intraoperative cerebrovascular autoregulation and near-infrared spectroscopy-derived cerebral oxygenation. *British Journal of Anaesthesia* 2011; 107: 742–8.
  79. Cai Y, Hu H, Liu P, Feng G, Dong W, Yu B, Zhu Y, Song J, Zhao M. Association between the apolipoprotein E4 and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing intravenous anesthesia and inhalation anesthesia. *Anesthesiology*. 2012;116(1):84-93.
  80. Calero-García MD, Navarro-González E, Muñoz-Manzano L. Influence of level of activity on cognitive performance and cognitive plasticity in elderly persons. *Arch Gerontol Geriatr*. 2007;45:307–18.
  81. Canet J, Raeder J, Rasmussen LS, Enlund M, Kuipers HM, Hanning CD, Jolles J, Korttila K, Siersma VD, Dodds C, Abildstrom H, Sneyd JR, Vila P, Johnson T, Muñoz Corsini L, Silverstein JH, Nielsen IK, Moller JT; ISPOCD2 investigators. Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003; 47: 1–7.
  82. Cao L, Wang K, Gu T, Du B, Song J. Association between APOE epsilon 4 allele and postoperative cognitive dysfunction: a meta-analysis. *Int J Neurosci*. 2014 ;124(7):478-85
  83. Carnero C, Del Ser T. La educación proporciona reserva cognitiva en el deterioro cognitivo y la demencia. *Neurología*. 2007;22:78–85.
  84. Cavallaro F, Sandroni C, Antonelli M. Functional hemodynamic monitoring and dynamic indices of fluid responsiveness. *Minerva Anesthesiol*. 2008 ;74(4):123-35.
  85. Cecconi M, Rhodes A. Goal-directed therapy: time to move on? *Anesth Analg*. 2014 Sep;119(3):516-8.
  86. Cerami C, Della Rosa PA, Magnani G, Santangelo R, Marcone A, Cappa SF, Perani D. Brain metabolic maps in Mild Cognitive Impairment predict heterogeneity of progression to dementia. *Neuroimage Clin*. 2014 Dec 5;7:187-94
  87. Chadwick J, Mann MN. *The medical works of Hipócrates*. Oxford: Blackwell; 1950.
  88. Chan MT, Cheng BC, Lee TM, Gin T; CODA Trial Group. BIS guided anaesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* 2013; 25: 33–42. IMPORTANTE.
  89. Changeux JP. Conscious processing: Implications for general anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2012; 25:397–404.
  90. Charlton RA, Barrick TR, McIntyre DJ, Shen Y, O'Sullivan M, Howe FA, Clark CA, Morris RG, Markus HS. White matter damage on diffusion tensor imaging correlates with age-related cognitive decline. *Neurology*. 2006 ;66(2):217-22.
  91. Chen MH, Liao Y, Rong PF, Hu R, Lin GX, Ouyang W. Hippocampal volume reduction in elderly patients at risk for postoperative cognitive dysfunction. *J Anesth*. 2013;27(4):487-92.
  92. Chen TT, Jiandong-Liu, Wang G, Jiang SL, Li LB, Gao CQ. Combined treatment of ulinastatin and tranexamic acid provides beneficial effects by inhibiting inflammatory and fibrinolytic response in patients undergoing heart valve replacement surgery. *Heart Surg Forum*. 2013;16(1):E38-47.
  93. Cheng DC, Bainbridge D, Martin JE, Novick RJ; Evidence-Based Perioperative Clinical Outcomes Research Group. Does off-pump coronary artery bypass reduce mortality, morbidity, and resource utilization when compared with conventional coronary artery bypass? A meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology*. 2005;102:188-203.
  94. Chiang MC, Barysheva M, Shattuck DW, Lee AD, Madsen SK, Avedissian C, et al. Genetics of brain fiber architecture and intellectual performance. *J Neurosci*. 2009;29:2212–24.
  95. Ching S, Cimenser A, Purdon PL, Brown EN, Kopell NJ. Thalamocortical model for a propofol-induced alpha rhythm associated with loss of consciousness. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(52):22665–70.
  96. Cibelli M, Fidalgo AR, Terrando N, Ma D, Monaco C, Feldmann M, Takata M, Lever IJ, Nanchahal J, Fanselow MS, Maze M. Role of interleukin-1beta in postoperative cognitive dysfunction. *Ann Neurol*. 2010; 68:360–368.
  97. Cicero M. Cato Maior de Senectute. En: Powell J, editor. *Cambridge classical texts and commentaries*: Cambridge University Press; 2004.p.390.
  98. Cohen ME, Bilimoria KY, Ko CY, Hall BL. Development of an American College of Surgeons National Surgery Quality Improvement Program: morbidity and mortality risk calculator for colorectal surgery. *J Am Coll Surg*. 2009;208(6):1009-1016.
  99. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, Roses AD, Haines JL, Pericak-Vance MA. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*. 1993; 261: 921-3.

100. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, Roses AD, Haines JL, Pericak-Vance MA. Hypothesis: microtubule instability and paired helical filament in the Alzheimer disease brain are related to apolipoprotein E genotype. *Exp Neurol.* 1994; 125: 163-71.
101. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, Van Pelt RE, Wang H, Eckel RH. The metabolic syndrome. *Endocrine reviews.* 2008;29(7):777–822.
102. Corona AW, Fenn AM, Godbout JP. Cognitive and behavioral consequences of impaired immunoregulation in aging. *Journal of Neuroimmune Pharmacology.* 2012; 7: 7–23.
103. Cotroneo AM, Castagna A, Putignano S, Lacava R, Fantò F, Monteleone F, Rocca F, Malara A, Gareri P. Effectiveness and safety of citicolina in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study. *Clin Interv Aging.* 2013;8:131-7.
104. Cowan N. What are the differences between long-term, short-term, and working memory? *Prog Brain Res.* 2008;169:323-38
105. Craft S, Asthana S, Newcomer JW, Wilkinson CW, Matos IT, Baker LD, Cherrier M, Lofgreen C, Latendresse S, Petrova A, Plymate S, Raskind M, Grimwood K, Veith RC. Enhancement of memory in Alzheimer's disease with insulin and somatostatin but not glucose. *Arch Genl Psych.* 1999;56:1135-1140.
106. Criterios del National Institute on Aging y la Alzheimer's Association, que sustituyen a los criterios NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurologic, Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association)
107. Crosby G, Culley DJ, Hyman BT. Preoperative cognitive assessment of the elderly surgical patient: a call for action. *Anesthesiology* 2011; 114:1265– 1268.
108. Crosby G, Culley DJ. Surgery and anesthesia: healing the body but harming the brain? *Anesth Analg.* 2011;112(5):999-01.
109. Crum, RM, Anthony JC, Bassett SS, Folstein MF. Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *Journal of the American Medical Association* 1993;269(18):2386-239
110. Cunningham C, Wilcockson DC, Campion S, Lunnon K, Perry VH. Central and systemic endotoxin challenges exacerbate the local inflammatory response and increase neuronal death during chronic neurodegeneration. *J Neurosci* 2005; 25:9275–9284.
111. da Costa Souza A, Ribeiro S. Sleep Deprivation and Gene Expression. *Curr Top Behav Neurosci.* 2015 Feb 3.
112. Dahaba AA. Different conditions that could result in the bispectral index indicating an incorrect hypnotic state. *Anesth Analg.* 2005; 101: 765-73.
113. Damoiseaux JS, Greicius MD. Greater than the sum of its parts: a review of studies combining structural connectivity and resting-state functional connectivity. *Brain Struct Funct.* 2009;213(6):525–33.
114. Dastjerdi M, Foster BL, Nasrullah S, Rauschecker AM, Dougherty RF, Townsend JD et al. Differential electrophysiological response during rest, self-referential, and non-self-referential tasks in human posteromedial cortex. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011; 108(7):3023–8.
115. de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, van Gijn J, Hofman A, Jolles J, Breteler MM. Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam scan study. *Ann Neurol* 2000; 47: 145-51.
116. Dehaene S, Changeux JP. Experimental and theoretical approaches to conscious processing. *Neuron* 2011; 70:200–27
117. Deiner S, Chu I, Mahanian M, Lin H-M, Hecht AC, Silverstein JH. Prone Position Is Associated with Mild Cerebral Oxygen Desaturation in Elderly Surgical Patients. *PLoS One.* 2014; 9(9): e106387
118. Deiner S, Silverstein JH. Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Br J Anaesth* 2009; 103:41–6.
119. Delano-Wood L, Abeles N, Sacco JM, Wierenga CE, Horne NR, Bozoki A. Regional white matter pathology in mild cognitive impairment: differential influence of lesion type on neuropsychological functioning. *Stroke.* 2008; 39: 794-9.
120. Despotis GJ, Joist JH, Hogue CW, et al: More effective supresión of hemostatic system activation in patients undergoing cardiac surgery by heparin dosing based on heparin blood concentrations rather than ACT. *Thromb Haemost.*1996. ; 76:902-908.
121. Diegeler A, Börgermann J, Kappert U, Breuer M, Böning A, Ursulescu A. Off-pump versus on-pump coronary-artery bypass grafting in elderly patients. *N Engl J Med.* 2013;368(13):1189-98.
122. Dik M, Jonker C, Bouter L, Geerlings M, van Kamp G, Deeg D. APOE-e4 is associated with memory decline in cognitively impaired elderly. *Neurology* 2000;54:1429–1497.
123. Ding Z, Newton AT, Xu R, Anderson AW, Morgan VL, Gore JC. Spatio-temporal correlation tensors reveal functional structure in human brain. *PLoS One.* 2013; 8(12):e82107.
124. Dirnagl U, Meisel A. Endogenous neuroprotection: mitochondria as gateways to cerebral preconditioning? *Neuropharmacology.* 2008;55(3):334-44.
125. Dixon B, Santamaria J, Campbell D. Coagulation activation and organ dysfunction following cardiac surgery. *Chest.* 2005;128(1):229-36.
126. Dong Y, Wu X, Xu Z, Zhang Y, Xie Z. Anesthetic isoflurane increases phosphorylated tau levels

- mediated by caspase activation and Abeta generation. *PloS one*. 2012;7(6):e39386.
127. Dong Y, Zhang G, Zhang B, Moir RD, Xia W, Marcantonio ER, Culley DJ, Crosby G, Tanzi RE, Xie Z. The common inhalational anesthetic sevoflurane induces apoptosis and increases betaamyloid protein levels. *Archives of Neurology*. 2009; 66: 620–31.
  128. Dorman BH, Kratz JM, Multani MM, Baron R, Farrar E, Walton S, Payne K, Ikonomios J, Reeves S, Mukherjee R, Spinale FG. A prospective, randomized study of endothein and postoperative recovery in off-pump versus conventional coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004;18:25-29.
  129. Duque A, Roa E, Castedo J. White matter anatomy using tensor diffusion tractography. *Radiologia* 2008; 50: 99-111.
  130. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Ewy GA, Fonger J, Gardner TJ, Gott JP, Herrmann HC, Marlow RA, Nugent W, O'Connor GT, Orszulak TA, Rieselbach RE, Winters WL, Yusuf S, Gibbons RJ, Alpert JS, Garson A Jr, Gregoratos G, Russell RO, Ryan TJ, Smith SC Jr. ACC/AHA guidelines for coronary artery bypass graft surgery: executive summary and recommendations: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1991 guidelines for coronary artery bypass graft surgery). *Circulation*. 1999;100:1464 – 1480.
  131. Eckel B, Blobner M, Rammes G. Anesthetics promoting in Vitro AbPP metabolism and amyloid- $\beta$  toxicity. *J Alzheimers Dis*. 2010; 22: S21-S26.
  132. Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2010;375(9710):181–3.
  133. Eckenhoff RG, Laudansky KF. Anesthesia, surgery, illness and Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012; 47:162–166.
  134. Edmonds HL. Multi-modality neurophysiologic monitoring for cardiac surgery. *Heart Surg Forum*. 2002; 5(3): 225-8. 102.
  135. Edmonds LH Jr: Extracorporeal circulation: Introduction. In: Cohn LH, Edmonds LH Jr (eds): *Cardiac Surgery in the Adult*. McGraw-Hill, New York, 2003, p 316.
  136. Eeles EM, Hubbard RE, White SV, O'Mahony MS, Savva GM, Bayer AJ. Hospital use, institutionalisation and mortality associated with delirium. *Age Ageing*. 2010;39:470–5.5.
  137. Ehlenbach WJ, Hough CL, Crane PK, Haneuse SJ, Carson SS, Curtis JR, Larson EB. Association between acute care and critical illness hospitalization and cognitive function in older adults. *JAMA*. 2010;303:763–70.
  138. El Khoury NB, Gratuze M, Papon MA, Bretteville A, Planel E. Insulin dysfunction and Tau pathology. *Front Cell Neurosci*. 2014;8:22.
  139. Elbers PW, Wijbenga J, Solinger F, Yilmaz A, van Iterson M, van Dongen EP, Ine C. Direct observation of the human microcirculation during cardiopulmonary bypass: effects of pulsatile perfusion. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2011; 25: 250–5.
  140. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: Validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM- ICU). *Crit Care Med*. 2001;29:1370–9.
  141. Engels AK, Fries P, Singer W. Dynamic predictions: oscillations and synchrony in top-down processing. *Nat Rev Neurosci*. 2001; 2(10):704-16.
  142. Erdogan MA, Demirbilek S, Erdil F, Aydogan MS, Ozturk E, Tugal T, Ersoy MO. The effects of cognitive impairment on anaesthetic requirement in the elderly. *Eur J Anaesthesiol*. 2012;29(7):326-31.
  143. Espino J, Bejarano I, Paredes SD, Barriga C, Rodríguez AB, Pariente JA. Protective effect of melatonin against human leukocyte apoptosis induced by intracellular calcium overload: relation with its antioxidant actions. *J Pineal Res*. 2011; 51:195–206.
  144. Etkin A, Egner T, Kalisch R. Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends Cogn Sci*. 2011; 15(2):85–93.
  145. Evered L, Scott DA, Silbert B, Maruff P. Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic. *Anesth Analg*. 2011;112:1179-85.
  146. Evered LA, Silbert BS, Scott DA, Maruff P, Ames D, Choong PF. Preexisting cognitive impairment and mild cognitive impairment in subjects presenting for total hip joint replacement. *Anesthesiology*. 2011; 114:1297–1304.
  147. Evered LA, Silbert BS, Scott DA, Maruff P, Laughton KM, Volitakis I. Plasma amyloid beta42 and amyloid beta40 levels are associated with early cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(5):1426-32.
  148. Ewers M, Brendel M, Rizk-Jackson A, Rominger A, Bartenstein P, Schuff N, Weiner MW. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Reduced FDG-PET brain metabolism and executive function predict clinical progression in elderly healthy subjects. *Neuroimage Clin*. 2013; 4: 45–52.
  149. Falkensammer J, Oldenburg WA, Hendrzak AJ, Neuhauser B, Pedraza O, Ferman T, Klocker J, Biebl M, Hugel B, Meschia JF, Hakaim AG, Brott TG. Evaluation of subclinical cerebral injury and neuropsychologic function in patients undergoing carotid endarterectomy. *Ann Vasc Surg*.

- 2008;22(4):497-504.13-16.
150. Farag E, Chelune GJ, Schubert A, Mascha EJ. Is depth of anesthesia, as assessed by the Bispectral Index, related to postoperative cognitive dysfunction and recovery? *Anesth Analg*. 2006;103(3):633–40.
  151. Farral A., Wardlaw J. Blood Brain Barrier: Ageing and Microvascular Disease – Systematic Review and Meta – Analysis. *Neurobiology and Ageing*. 2009; 30: 337 – 352.
  152. Felmingham, K. L., Baguley, I. J., and Green, A. M. Effects of diffuse axonal injury on speed of information processing following severe traumatic brain injury. *Neuropsychology*. 2004; 18:564–571.
  153. Fenton KN, Freeman K, Glogowski K, Fogg S, Duncan KF. The significance of baseline cerebral oxygen saturation in children undergoing congenital heart surgery. *American Journal of Surgery*. 190(2):260-263, 2005.
  154. Fernández F, Verdú A, Quero J, Pérez-Higueras A. Serum CPK isoenzyme in the assessment of brain damage in asphyctic term infants. *Acta Paediatr Scand*. 1987; 76:914-918.
  155. Filley CM. Aspectos neuroconductuales de los trastornos de la sustancia blanca. *Clínicas Psiquiátricas de Norteamérica*. 2005; 28: 685-700.
  156. Flohr H. An information processing theory of anaesthesia. *Neuropsychologia*. 1995;33(9):1169–80.
  157. Fodale V, Santamaria LB, Schifilliti D, Mandal PK. Anaesthetics and postoperative cognitive dysfunction: a pathological mechanism mimicking Alzheimer's disease. *Anaesthesia* 2010; 65: 388–95.
  158. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR, Fanjiang R. MMSE: Examen Cognoscitivo Mini-Mental. Madrid: TEA Ediciones; 2002.
  159. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-Mental State": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res*. 1975; 12:397-408.
  160. Fong H, Sands LP, Leung JM. The role of postoperative analgesia in delirium and cognitive decline in elderly patients: a systematic review. *Anesth Analg* 2006;102:1255–66
  161. Fontes MT, Swift RC, Phillips-Bute B, Podgoreanu MV, Stafford-Smith M, Newman MF, Mathew JP; Neurologic Outcome Research Group of the Duke Heart Center. Predictors of Cognitive Recovery After Cardiac Surgery. *Anesth Analg*. 2013 ;116(2):435-42
  162. Foreman B, Claassen J. Quantitative EEG for the detection of brain ischemia. *Crit Care* 2012; 16: 216.
  163. Frädorf J, Huhn R, Weber NC, Ebel D, Wingert N, Preckel B, Toma O, Schlack W, Hollmann MW. Sevoflurane-induced preconditioning: impact of protocol and aprotinin administration on infarct size and endothelial nitric-oxide synthase phosphorylation in the rat heart in vivo. *Anesthesiology*. 2010;113(6):1289-98.
  164. Friston KJ, Harrison L, Penny W. Dynamic causal modeling. *Neuroimage*. 2003;19(4):1273–1302.
  165. Friston KJ. Functional and effective connectivity: a review. *Brain Connect*. 2011;1(1):13-36.
  166. Fukuda S, Warner DS. Cerebral protection. *Br J Anaesthesia*. 2007; 99: 10 – 17.
  167. Funder KS, Steinmetz J, Rasmussen LS. Anaesthesia for the patient with dementia undergoing outpatient surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; 22: 12–7.
  168. Fuxe K, Agnati LF, Mora F. Brain integration: from networks to the cellular-molecular level. *Brain Res*. 2012;1476:1-2.
  169. Gallicchio L, Kalesan B. Sleep duration and mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Sleep Res*. 2009 Jun;18(2):148-58
  170. Ganguli M, Blacker D, Blazer DG, Grant I, Jeste DV, Paulsen JS, Petersen RC, Sachdev PS. Classification of neurocognitive disorders in DSM-5: a work in progress. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011;19(3):205-10.
  171. Ganguli M, Fu B, Snitz BE, Hughes TF, Chang CC Mild cognitive impairment: incidence and vascular risk factors in a population-based cohort. *Neurology*. 2013 ;80(23):2112-20.
  172. García-Bonilla L, Benakis C, Moore J, Iadecola C, Anrather J. Immune mechanisms in cerebral ischemic tolerance. *Front Neurosci*. 2014;8:44.
  173. García-Casares N, Berthier ML, Jorge RE, Gonzalez-Alegre P, Gutiérrez Cardo A, Rioja Villodres J, Acion L, Ariza Corbo MJ, Nabrozidis A, García-Arnés JA, González-Santos P. Structural and Functional Brain Changes in Middle-Aged Type 2 Diabetic Patients: A Cross-Sectional Study. *Journal of Alzheimer's Disease* (2014) 40: 375–386. DOI 10.3233/JAD-131736.IOS
  174. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K, Belleville S, Brodaty H, Bennett D, Chertkow H, Cummings JL, de Leon M, Feldman H, Ganguli M, Hampel H, Scheltens P, Tierney MC, Whitehouse P, Winblad B; International Psychogeriatric Association Expert Conference on mild cognitive impairment. *Lancet*. 2006;367:1262–70.
  175. Gavins F, Yilmaz G, Granger DN. The evolving paradigm for blood cell-endothelial cell interactions in the cerebral microcirculation. *Microcirculation*. 2007; 14:667–8.
  176. Gawryluk JR, Mazerolle EL, Beyea SD, D'Arcy RC. Functional MRI activation in white matter during the Symbol Digit Modalities Test. *Front Hum Neurosci*. 2014 4;8:589. doi: 10.3389/fnhum.2014.00589. eCollection 2014.

177. Gerola LR, Buffolo E, Jasbik W, Botelho B, Bosco J, Brasil LA, Branco JN. Off-pump versus on-pump myocardial revascularization in low-risk patients with one or two vessel disease: Perioperative results in amulticenter randomized controlled trial. *Ann Thorac Surg.* 2004;77:569-573.
178. Giaume C, Koulakoff A, Roux L, Holcman D, Rouach N. Astroglial networks: a step further in neuroglial and gliovascular interactions. *Nat Rev Neurosci.* 2010; 11(2):87–99.
179. Gibbon JH. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minnesota Med* 1954;37:171-85
180. Giglio MT, Marucci M, Testini M, Brienza N. Goal-directed haemodynamic therapy and gastrointestinal complications in major surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth.* 2009; 103: 637–646.
181. Gilbert TT, Wagner MR, Halukurike V, Paz HL, Garland A. Use of bispectral electroencephalogram monitoring to assess neurologic status in unsedated, critically ill patients. *Crit Care Med.* 2001; 29: 1996-2000.
182. Gill R, Murkin JM. Neuropsychologic dysfunction after cardiac surgery: what is the problem? *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1996;10:91–8.
183. Golden CJ. Stroop: test de colores y palabras. Madrid: TEA, 2007
184. Goldman S, Sutter F, Ferdinand F, Trace C. Optimizing intraoperative cerebral oxygen delivery using noninvasive cerebral oximetry decreases the incidence of stroke for cardiac surgical patients. *Heart Surg Forum.* 2004; 7(5):E376-81
185. Gomes V, Gomes MB, Tibirica E, Lessa MA. Post-operative endothelial dysfunction assessment using laser Doppler perfusion measurement in cardiac surgery patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014; 58: 468–477.
186. Gottesman RF, Hillis AE, Grega MA, Borowicz LM Jr, Selnes OA, Baumgartner WA, McKhann GM. Early postoperative cognitive dysfunction and blood pressure during coronary artery bypass graft operation. *Archives of Neurology.* 2007; 64: 1111–4.
187. Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(1):253–8.
188. Greicius MD, Menon V. Default-mode activity during a passive sensory task: uncoupled from deactivation but impacting activation. *J Cogn Neurosci.* 2004; 16(9): 1484–92.
189. Grigore AM, Murray CF, Ramakrishna H, Djaiani G. A core review of temperature regimens and neuroprotection during cardiopulmonary bypass: does rewarming rate matter? *Anesthesia and Analgesia.* 2009; 109: 1741–51.
190. Grindberg LT, Thal DR. Vascular pathology in the aged human brain. *Neuropathology.* 2010; 119: 277–90.
191. Grocott HP, Mackensen GB. Apolipoprotein E genotype and S100beta after cardiac surgery: is inflammation the link? *Anesthesia and Analgesia.* 2005; 100: 1869–70.
192. Gruber SA, Rogowska J, Holcomb P, Soraci S, Yurgelun D. Stroop Performance in Normal Control Subjects: An Fmri Study, *NeuroImage.* 2002;16 (2):349 – 60.
193. Grubhofer G, Mares P, Rajek A, Müllner T, Haisjackl M, Dworschak M, Lassnigg A. Pulsatility does not change cerebral oxygenation during cardiopulmonary bypass. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica.* 2000; 44: 586–91.
194. Guidolin D, Albertin G, Guescini M, Fuxe K, Agnati LF. Central nervous system and computation. *Q Rev Biol.* 2011;86(4):265-85.
195. Gunther ML, Morandi A, Ely EW. Pathophysiology of delirium in the intensive care unit. *Crit Care Clin.* 2008;24:45-65.(5,6).
196. GUYTON, A.C.; HALL, J.E. Tratado de Fisiología Médica. 11ª ed. Rio de Janeiro, Elsevier Ed., 2006.
197. Hameroff S. The “conscious pilot”—dendritic synchrony moves through the brain to mediate consciousness. *J Biol Phys.* 2010; 36:71–93.
198. Hamilton M, Cecconi M, Rhodes A. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Use of Preemptive Hemodynamic Intervention to Improve Postoperative Outcomes in Moderate and High-Risk Surgical Patients. *Anesth Analg.* 2011;112(6):1392-402.
199. Harris DN, Oatridge A, Dob D, Smith PL, Taylor KM, Bydder GM. Cerebral swelling after normothermic cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1998; 88: 340–5.
200. Hauser PS, Ryan RO. Impact of apolipoprotein E on Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2013;10(8):809-17.
201. He QL, Zhong F, Ye F, Wei M, Liu WF, Li MN, Li QB, Huang WQ, Sun LB, Shu HH. Does intraoperative ulinastatin improve postoperative clinical outcomes in patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Biomed Res Int.* 2014;2014:630835.
202. He Y, Evans A. Graph theoretical modeling of brain connectivity. *Curr Opin Neurol.* 2010;23(4):341-50.
203. Head BP, Patel P. Anesthetics and brain protection. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2007; 20: 395 – 399
204. Hedman AM, van Haren NE, Schnack HG, Kahn RS, Hulshoff Pol HE. Human brain changes across the life span: a review of 56 longitudinal magnetic resonance imaging studies. *Human Brain Mapping.* 2012; 33: 1987–2002.

205. Hemmerling TM, Bluteau MC, Kazan R, Bracco D. Significant decrease of cerebral oxygen saturation during single-lung ventilation measured using absolute oximetry. *Br J Anaesth.* 2008;101:870-5.
206. Hemmings HC Jr., Akabas MH, Goldstein PA, Trudell JR, Orser BA, Harrison NL. Emerging molecular mechanisms of general anesthetic action. *Trends Pharmacol Sci* 2005; 26: 503–10.
207. Henry JD, Crawford JR, Phillips LH. Verbal fluency performance in dementia of the Alzheimer's type: A meta-analysis. *Neuropsychologia.* 2004;42:1212-1222.
208. Heringlake M, Garbers C, Käbler JH, Anderson I, Heinze H, Schön J. Preoperative cerebral oxygen saturation and clinical outcomes in cardiac surgery. *Anesthesiology.* 2011; 114:58-69
209. Heringlake M, Garbers C, Käbler JH, Anderson I, Heinze H, Schön J. Preoperative cerebral oxygen saturation and clinical outcomes in cardiac surgery. *Anesthesiology.* 2011;114(1):58-69.
210. Hessel MH, Michielsen EC, Atsma DE, Schaliij MJ, van der Valk EJ, Bax WH, Hermens WT, van Dieijen-Visser MP, van der Laarse A. Release kinetics of intact and degraded troponin I and T after irreversible cell damage. *Exp Mol Pathol.* 2008;85(2):90-5.
211. Heyer EJ, Wilson DA, Sahlein DH, Mocco J, Williams SC, Sciacca R, Rampersad A, Komotar RJ, Zurica J, Benvenisty A, Quest DO, Todd G, Solomon RA, Connolly ES Jr. APOE-epsilon4 predisposes to cognitive dysfunction following uncomplicated carotid endarterectomy. *Neurology.* 2005;65:1759–63.
212. Highton D, Elwell C, Smith M. Noninvasive cerebral oximetry: is there light at the end of the tunnel? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010; 23(5): 576-8193.
213. Hofer CK, Senn A, Weibel L, Zollinger A. Assessment of stroke volumen variation for prediction of fluid responsiveness using the modified FloTrac™ and PiCCO plus™ Critical Care. 2008; 12:R82.
214. Hogue CW Jr, Hershey T, Dixon D, Fucetola R, Nassief A, Freedland KE, Thomas B, Schechtman K. Preexisting cognitive impairment in women before cardiac surgery and its relationship with C-reactive proteína concentrations. *Anesth Analg.* 2006; 102:1602–1608.
215. Honey CJ, Sporns O, Cammoun L, Gigandet X, Thiran JP, Meuli R, Hagmann P. Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity. *Brain Struct Funct.* 2009;106(6):2035-2040.
216. Hooper WC. The relationship between inflammation and the anticoagulant pathway: The emerging role of endothelial nitric oxide synthase (eNOS). *Curr Pharm Des.* 2004;10:923-927,
217. Hoover LR, Dinavahi R, Cheng WP, Cooper JR Jr, Marino MR, Spata TC, Daniels GL, Vaughn WK, Nussmeier NA. Jugular venous oxygenation during hypothermic cardiopulmonary bypass in patients at risk for abnormal cerebral autoregulation: influence of alpha-Stat versus pH-stat blood gas management. *Anesthesia and Analgesia.* 2009; 108: 1389–93.
218. Hudetz AG. General anesthesia and human brain connectivity. *Brain Connect.* 2012;2(6):291-302.
219. Hudetz JA, Iqbal Z, Gandhi SD, Patterson KM, Byrne AJ, Pagel PS. Postoperative delirium and short-term cognitive dysfunction occur more frequently in patients undergoing valve surgery with or without coronary artery bypass graft surgery compared with coronary artery bypass graft surgery alone: results of a pilot study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011;25(5):811–6.
220. Hudetz JA, Iqbal Z, Gandhi SD, Patterson KM, Hyde TF, Reddy DM, Hudetz AG, Wartier DC. Postoperative cognitive dysfunction in older patients with a history of alcohol abuse. *Anesthesiology.* 2007, 106:423-30..
221. Hudetz JA, Patterson K, Iqbal Z, Gandhi SD, Pagel PS. Metabolic syndrome exacerbates short-term postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing cardiac surgery: results of a pilot study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.*2011;25(2):282–7.
222. Hudetz JA, Patterson KM, Amole O, Riley AV, Pagel PS. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: effects of metabolic syndrome. *J Anesth.* 2011;25(3):337–44.
223. Hudetz JA, Patterson KM, Pagel PS. Comparison of pre-existing cognitive impairment, amnesic mild cognitive impairment, and multiple domain mild cognitive impairment in men scheduled for coronary artery surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2012; 29:320–325.
224. Hudson AE, Hemmings HC. Are anaesthetics toxic to the brain? *British Journal of Anaesthesia.* 2011; 107 (1): 30–7 .
225. Hughes CG, Morandi A, Girard TD, Riedel B, Thompson JL, Shintani AK, Pun BT, Ely EW, Pandharipande PP. Association between endothelial dysfunction and acute brain dysfunction during critical illness. *Anesthesiology.* 2013; 118:631–639.
226. Hughes CG, Pandharipande PP. The effects of perioperative and intensive care unit sedation on brain organ dysfunction. *Anesth Analg.* 2011;112:1212–7.
227. Hurks PP, Schrans D, Meijs C, Wassenberg R, Feron FJ, Jolles J. Developmental changes in semantic verbal fluency: analyses of word productivity as a function of time, clustering, and switching. *Child Neuropsychol.* 2010;16(4):366-87
228. Ing CH, DiMaggio CJ, Malacova E, Whitehouse AJ, Hegarty MK, Feng T, Brady JE, von Ungern-Sternberg BS, Davidson AJ, Wall MM, Wood AJ, Li G, Sun LS. Comparative analysis of outcome measures used in examining neurodevelopmental effects of early childhood anesthesia exposure. *Anesthesiology.* 2014; ;120(6):1319-32.
229. Inouye S, Van Dyck C, Alessi C, Balkin S, Siegal A, Horwitz R. Clarifying confusion: The confusion

- assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med.* 1990;113:941–8
230. Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med.* 2006;354:1157–65.
231. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA.* 2010; 304:1787–94.
232. Jacob Raber. AR, apoE, and cognitive function. *Horm Behav.* 2008; 53(5): 706–715.
233. Jacqueline M. Leung, Laura P. Sands, Yun Wang, Annie Poon, B.A, Pui-yan Kwok, John P. Kane, Clive R. Pullinger. Apolipoprotein E e4 Allele Increases the Risk of Early Postoperative Delirium in Older Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Anesthesiology* 2007; 107:406–11
234. James L. Rudolph, SM, and Edward R. Marcantonio, Postoperative Delirium: Acute Change with Long-Term Implications *Anesth Analg* 2011;112:1202–11
235. Jeffrey H. Postoperative Cognitive Dysfunction in Patients with Preoperative Cognitive Impairment. Which Domains Are Most Vulnerable?. *Anesthesiology* 2007; 106:431–5.
236. 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):2790-5.
237. Ji MH, Yuan HM, Zhang GF, Li XM, Dong L, Li WY, Zhou ZQ, Yang JJ. Changes in plasma and cerebrospinal fluid biomarkers in aged patients with early postoperative cognitive dysfunction following total hip-replacement surgery. *J Anesth.* 2013 ;27(2):236-42
238. Jildenstal PK, Hallen JL, Rawal N, Gupta A, Berggren L. Effect of auditory evoked potential-guided anaesthesia on consumption of anaesthetics and early postoperative cognitive dysfunction: a randomised controlled trial. *European Journal of Anaesthesiology.* 2011; 28: 213–9.
239. Jimenez I, Agulla J, Pouso M, Sabucedo M, Rodriguez- Yañez M. Deterioro cognitivo asociado a la leucoaraiosis: fisiopatología, manifestaciones clínicas y tratamiento. *Rev Neurol.* 2008; 47: 536-44.
240. John ER, Pritchard LS. The anesthetic cascade: a theory of how anesthesia suppresses consciousness. *Anesthesiology.* 2005;102 (2):447–71.
241. Jones S, Nyberg L, Sandblom J, Stigsdotter Neely A, Ingvar M, Magnus Petersson K, Bäckman L . Cognitive and neural plasticity in aging: general and task-specific limitations. *Neurosci Biobehav Rev.* 2006;30(6):864-71
242. Jongman RM, Zijlstra JG, Kok WF, van Harten AE, Mariani MA, Moser J, Struys MM, Absalom AR, Molema G, Scheeren TW, van Meurs M. Off Pump CABG Surgery Reduces Systemic Inflammation Compared with on Pump Surgery but Does not Change Systemic Endothelial Responses: A Prospective Randomized Study. *Shock.* 2014;42(2):121-8.
243. Jönsson H, Johnsson P, Bäckström M, Alling C, Dautovic-Bergh C, Blomquist S. Controversial significance of early S-100B levels after cardiac surgery. *BMC Neurol.* 2004;4:24.
244. Jordan D, Ilg R, Riedl V, Schorer A, Grimberg S, Neufang S, Omerovic A, Berger S, Untergehrer G, Preibisch C, Schulz E, Schuster T, Schröter M, Spoomaker V, Zimmer C, Hemmer B, Wohlschläger A, Kochs EF, Schneider G. Simultaneous Electroencephalographic and Functional Magnetic Resonance Imaging Indicate Impaired Cortical Top–Down Processing in Association with Anesthetic-induced Unconsciousness. *Anesthesiology.* 2013;119(5):1031-42.
245. Joseph P. Mathew, Podgoreanu M, Hilary P. Grocott, William D. White, Richard W. Morris, Mark Stafford-Smith et al *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1934–42
246. Joshi B, Brady K, Lee J, Easley B, Panigrahi R, Smielewski P, Czosnyka M, Hogue CW Jr. Impaired autoregulation of cerebral blood flow during rewarming from hypothermic cardiopulmonary bypass and its potential association with stroke. *Anesthesia and Analgesia.* 2010; 110: 321–8.
247. Jurado MB, Rosselli M. The elusive nature of executive functions: a review of our current understanding. *Neuropsychol Rev.* 2007;17(3):213-33.
248. Kadoi Y, Goto F. Sevoflurane anesthesia did not affect postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Anesth.* 2007; 21: 330–335.
249. Kajimoto K, Miyauchi K, Kasai T et al. Metabolic syndrome is an independent risk factor for stroke and acute renal failure after coronary artery bypass grafting. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 2009;137(3):658–63.
250. Kakahana Y, Matsunaga A, Yasuda T, Imabayashi T, Kanmura Y, Tamura M. Brain oximetry in the operating room: current status and future directions with particular regard to cytochrome oxidase. *J Biomed Opt.* 2008; 13:033001.
251. Kálmán J, Juhász A, Bogáts G, Babik B, Rimanóczy A, Janka Z, Penke B, Palotás A. Elevated levels of inflammatory biomarkers in the cerebrospinal fluid after coronary artery bypass surgery are predictors of cognitive decline. *Neurochem Int.* 2006;48:177–183 .
252. Kalmijn S, Foley D, White L, Burchfiel CM, Curb JD, Petrovitch H, Ross GW, Havlik RJ, Launer LJ. Metabolic cardiovascular syndrome and risk of dementia in Japanese-American elderly men. The Honolulu-Asia aging study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20:2255- 2260.
253. Katznelson R, Djajani GN, Borger MA, Friedman Z, Abbey SE, Fedorko L, Karski J, Mitsakakis N, Carroll J, Beattie WS. Preoperative use of statins is associated with reduced early delirium rates after cardiac surgery. *Anesthesiology.* 2009; 110:67–73
254. Keller T, Just M. Altering cortical connectivity: remediation-induced changes in the white matter of



- poor readers. *Neuron* 2009; 64: 624–31
255. Kempermann G, Gage FH. Genetic influence on phenotypic differentiation in adult hippocampal neurogenesis. *Brain Res Dev Brain Res*. 2002;134(1-2):1-12.
  256. Kempermann G, Gast D, Gage FH. Neuroplasticity in old age: Sustained fivefold induction of hippocampal neurogenesis by long-term environmental enrichment. *Ann Neurol*. 2002;52(2):135-43.
  257. Kirschner A, Kam JW, Handy TC, Ward LM. Differential synchronization in default and task-specific networks of the human brain. *Front Hum Neurosci*. 2012;6:139.
  258. Klein KU, Engelhard K. Perioperative neuroprotection. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2010 ;24(4):535-49.
  259. Kline RP, Pirraglia E, Cheng H, De Santi S, Li Y, Haile M, de Leon MJ, Bekker A; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Surgery and brain atrophy in cognitively normal elderly subjects and subjects diagnosed with mild cognitive impairment. *Anesthesiology*. 2012; 116: 603–12.
  260. Kofke WA, Attaallah AF, Kuwabara H, Garman RH, Sinz EH, Barbaccia J, Gupta N, Hogg JP. The neuropathologic effects in rats and neurometabolic effects in humans of large-dose remifentanyl. *Anesthesia and Analgesia*. 2002; 94:1229-36.
  261. Kofke WA, Konitzer P, Meng QC, Guo J, Cheung A. The effect of apolipoprotein E genotype on neuron specific enolase and S-100beta levels after cardiac surgery. *Anesthesia and Analgesia*. 2004; 99: 1323–5.
  262. Kok WF, van Harten AE, Koene BM, Mariani MA, Koerts J, Tucha O, Absalom AR, Scheeren TW. Kok WF, van Harten AE, Koene BM, Mariani MA, Koerts J, Tucha O, Absalom AR, Scheeren TW. 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):613-22.
  263. Kopp VJ, Jobson MA. Controls should exist for hyperoxic and normoxic conditions in all experiments involving anesthetics. *Anesthesiology*. 2013 ;118(2):464-6.
  264. Krannich JH, Tobias T, Broscheit J, Leyh R, Müllges W. Diabetes severely affects attentional performance after coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Surg*. 2012;7:115.
  265. Krenk L, Kehlet H, Bæk Hansen T, Solgaard S, Soballe K, Rasmussen LS. Cognitive dysfunction after fast-track hip and knee replacement. *Anesth Analg*. 2014;118(5):1034-40.
  266. Krenk L, Rasmussen LS, Hansen TB, Bogø S, Søballe K, Kehlet H. Delirium after fast-track hip and knee arthroplasty. *Br J Anaesth*. 2012;108(4):607-11.
  267. Krenk L, Rasmussen LS, Kehlet H. Delirium in the fast-track surgery setting. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2012;26(3):345-53
  268. Kryscio RJ, Schmitt FA, Salazar JC, Mendiando MS, Markesbery WR. Risk factors for transitions from normal to mild cognitive impairment and dementia. *Neurology*. 2006 ;66(6):828-32.
  269. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: Implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology*. 2002;97:215-252.
  270. Lahoz C, Schaefer EJ, Cupples LA, Wilson PW, Levy D, Osgood D, Parpos S, Pedro-Botet J, Daly JA, Ordovas JM. Apolipoprotein E genotype and cardiovascular disease in the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis*. 2001. 154 (3):529-537
  271. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, Straka Z. Effects of off-pump and on-pump coronary-artery bypass grafting at 1 year. *N Engl J Med*. 2013. 28;368(13):1179-88.
  272. Lawrence B. Preoperative Assessment of the Older Patient. A Narrative Review. *JAMA*. 2014;311(20):2110-2120.
  273. Le Freche H, Brouillette J, Fernandez-Gomez FJ, Patin P, Caillierez R, Zommer N, Sergeant N. Tau phosphorylation and sevoflurane anesthesia: an association to postoperative cognitive impairment. *Anesthesiology* 2012;116:779-87.
  274. Lee DH, Blomhoff R, Jacobs DR Jr. Is serum gamma glutamyltransferase a marker of oxidative stress? *Free Radic Res*. 2004;38(6):535-9.
  275. Lee H, Mashour GA, Noh GJ, Kim S, Lee U. Reconfiguration of Network Hub Structure after Propofol-induced Unconsciousness. *Anesthesiology* 2013;119(6):1347–59.
  276. Lee JD, Lee SJ, Tsushima WT, Yamauchi H, Lau WT, Popper J, Stein A, Johnson D, Lee D, Petrovitch H, Dang CR. Benefits of off-pump bypass on neurologic and clinical morbidity: A prospective randomized trial. *Ann Thorac Surg*. 2003;76:18-26.
  277. Lee U, Kim S, Noh GJ, Choi BM, Hwang E, Mashour GA. The directionality and functional organization of frontoparietal connectivity during consciousness and anesthesia in humans. *Conscious Cogn* 2009; 18:1069–78.
  278. Lee U, Ku S, Noh G, Baek S, Choi B, Mashour GA. Disruption of frontal-parietal communication by ketamine, propofol, and sevoflurane: Evidence for a common neurobiology of anesthetic-induced unconsciousness. *Anesthesiology* 2013; 118(6):1264–75.
  279. Lee U, Oh G, Kim S, Noh G, Choi B, Mashour GA. Brain Networks Maintain a Scale-free Organization across consciousness, anesthesia, and recovery: evidence for adaptive reconfiguration. *Anesthesiology*. 2010; 113:1081–91.

280. Lelis RG, Krieger JE, Pereira AC, Schmidt AP, Carmona MJ, Oliveira SA, Auler JO Jr. Apolipoprotein E4 genotype increases the risk of postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *The Journal of Cardiovascular Surgery*. 2006;47(4):451-6].
281. Leslie DL, Marcantonio ER, Zhang Y, Leo-Summers L, Inouye SK. One-year Elath care costs associated with delirium in the elderly population. *Arch Intern Med*. 2008;168:27–32.7.
282. Leung J, Sands L, Wang Y, Poon A, Kwok PY, Kane J, Pullinger C. Apolipoprotein E e4 allele increases the risk of early postoperative delirium in older patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2007;107:406–411.
283. Li Y1, Liu Y, Li J, Qin W, Li K, Yu C, Jiang T. Brain anatomical network and intelligence. *PLoS Comput Biol*. 2009;5:e1000395.
284. Li YC, Xi CH, An YF, Dong WH, Zhou M. Perioperative inflammatory response and protein S-100 $\beta$  concentrations - relationship with post-operative cognitive dysfunction in elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56(5):595-600.
285. Lin RY, Heacock LC, Bhargava GA, Fogel JF. Clinical associations of delirium in hospitalized adult patients and the role of an admission presentation. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010;25:1022–9
286. Linder R, Frebelius S, Jansson K, Swedenborg J. Inhibition of endothelial cell-mediated generation of activated protein C by direct and antithrombin-dependent thrombin inhibitors. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2003;14(2):139-46.
287. Lindholm ML, Träff S, Granath F, Greenwald SD, Ekbohm A, Lennmarken C, Sandin RH. Mortality within 2 years after surgery in relation to low intraoperative bispectral index values and preexisting malignant disease. *Anesth Analg*. 2009; 108: 508-12.
288. Linstedt U, Meyer O, Kropp P, Berkau A, Tapp E, Zenz M. Serum concentration of S-100 protein in assessment of cognitive dysfunction after general anesthesia in different types of surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002;46(4):384-9.
289. Liu X, Lauer KK, Ward BD, Li SJ, Hudetz AG. Differential effects of deep sedation with propofol on the specific and nonspecific thalamocortical systems: a functional magnetic resonance imaging study. *Anesthesiology*. 2013;118(1):59-69.
290. Liu YH, Wang DX, Li LH, Wu XM, Shan GJ, Su Y, Li J, Yu QJ, Shi CX, Huang YN, Sun W. The Effects of Cardiopulmonary Bypass on the Number of Cerebral Microemboli and the Incidence of Cognitive Dysfunction After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Anesth Analg*. 2009;109(4):1013-22.
291. Livak KJ. Allelic discrimination using fluorogenic probes and the 5' nuclease assay. *Genet Anal* 1999 Feb;14(5-6):143-149.
292. Lloyd CT, Ascione R, Underwood MJ, Gardner F, Black A, Angelini GD. Serum S-100 protein release and neuropsychologic outcome during coronary revascularization on the beating heart: a prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;119:148 –154.
293. Lo CY, He Y, Lin CP. Graph theoretical analysis of human brain structural networks. *Rev Neurosci*. 2011;22(5):551-63.
294. Lobo FA, Beiras A, Seixas S, Vasconcelos F, Amorim P. APOE-E4 allele increases propofol requirements for loss of consciousness in neuro- surgical patients. *Anesthesiology* 2008; 109 – 53.
295. Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, MeALlot C, Vincent JL. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest*. 2003;123:2043–9
296. Lovero KL, Simmons AN, Aron JL, Paulus MP. Anterior insular cortex anticipates impending stimulus significance. *Neuroimage* 2009; 45(3):976–83.
297. Luchsinger JA, Reitz C, Patel B, Tang MX, Manly JJ, Mayeux R. Relation of diabetes to mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2007;64(4):570-5.
298. Ma CC, Liu AJ, Liu AH, Zhou XY, Zhou SN. Electroencephalogram global field synchronization analysis: a new method for assessing the progress of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Clin EEG Neurosci*. 2014;45(2):98-3.
299. Mahley R. Apolipoprotein E. Cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science*. 1988;198:622–630. APO E 4.
300. Mahley RW, Rail Jr SC. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2000;1:507–37.
301. Mahley RW, Weisgraber KH, Huang Y. Apolipoprotein E4: a causative factor and therapeutic in neuro- pathology, including Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 5644-51.
302. Mahncke HW, Connor BB, Appelman J, Ahsanuddin ON, Hardy JL, Wood RA, Joyce NM, Boniske T, Atkins SM, Merzenich MM. Memory enhancement in healthy older adults using a brain plasticity-based training program: a randomized, controlled study. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103: 12523–8
303. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J*. 1965;14:61-5.
304. Mancera-Romero J, Sánchez-Chaparro MA, Rioja J, Ariza MJ, Olivecrona G, González-Santos P and Valdivielso P. Fasting apolipoprotein B48 is a marker for peripheral arterial disease in type 2 diabetes. *Acta Diabetol* (2013) 50:383–389. DOI 10.1007/s00592-012-0434-x.
305. Manian FA. A prospective study of daily measurement of C-reactive protein in serum of adults with

- neutropenia. *Clin Infect Dis*. 1995;21:114-121.
306. Marasco SF, Sharwood LN, Abramson MJ. No improvement in neurocognitive outcomes after off-pump versus on-pump coronary revascularisation: A meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33:961–70.
  307. Martin KK, Wigginton JB, Babikian VL, Pochay VE, Crittenden MD, Rudolph JL. Intraoperative cerebral high-intensity transient signals and postoperative cognitive function: a systematic review. *Am J Surg*. 2009; 197(1):55-63.
  308. Martínez de la Iglesia J, Onís Vilches MC, Dueñas Herrero R, Aguado Taberna C, Albert Colomer C, Luque Luque R. Versión española del cuestionario de Yesevage abreviado (GDS) para el cribado de depresión en mayores de 65 años: Adaptación y validación. *Medifam*. 2002; 12: 620-30.
  309. Martínez-Levy GA, Cruz-Fuente CS. Genetic and Epigenetic Regulation of the Brain-Derived Neurotrophic Factor in the Central Nervous System. *Yale J Biol Med*. 2014;87(2):173-86.
  310. Mashour GA. Top-down mechanisms of anesthetic-induced unconsciousness. *Front Syst Neurosci*. 2014;8(115):1-10.
  311. Mason MF, Norton MI, Van Horn JD, Wegner DM, Grafton ST, Macrae CN. Wandering minds: the default network and stimulus-independent thought. *Science*. 2007;315 (5810):393–5.
  312. Matata BM, Sosnowski AW, Galinanes M. Off-pump bypass graft operation significantly reduces oxidative stress and inflammation. *Ann Thorac Surg*. 2000;69:785-791.
  313. Mayer 2010
  314. Mayer J, Boldt J, Poland R, Peterson A, Manecke GR. Continuous arterial pressure waveform-based cardiac output using the FloTrac/Vigileo: a review and meta-analysis. *Emerging technology review. J Cardiothor Vasc Anesth*. 2009; 23:401-6.
  315. McDonagh DL, Mathew JP, White WD, Phillips-Bute B, Laskowitz DT, Podgoreanu MV, Newman MF; Neurologic Outcome Research Group. Cognitive function after major noncardiac surgery, apolipoprotein E4 genotype, and bio- markers of brain injury. *Anesthesiology*. 2010; 112: 852 – 9.
  316. McGee WT, Horswell JL, Calderon J, Janvier G, Van Severen T, Van den Berghe G, Kozikowski L. Validation of a continuous, arterial pressure-based cardiac output measurement: a multicenter, prospective clinical trial. *Crit Care*. 2007; 11:R105.
  317. McKhann GM, Grega MA, Borowicz LM Jr, Bailey MM, Barry SJ, Zeger SL Baumgartner WA, Selnes OA. et al. Is there cognitive decline 1 year after CABG? Comparison with surgical and nonsurgical controls. *Neurology*. 2005;65(7):991-9.
  318. Meng X, D'Arcy. Education and Dementia in the Context of the Cognitive Reserve Hypothesis: A Systematic Review with Meta- Analyses and Qualitative Analyses. *PLoS ONE* 2012 7(6): e38268.
  319. Menon V, Uddin LQ. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct Funct*. 2010; 214(5-6):655-67.
  320. Messerotti Benvenuti S, Patron E, Zanatta P, Polesel E, Bonfà C, Palomba D. Change in behavioral functional capacity is associated with preexisting cognitive function rather than with cognitive decline in patients 1 year after cardiac surgery. *Gen Hosp Psychiatry*. 2013;35:117–21.
  321. Messerotti Benvenuti S, Patron E, Zanatta P, Polesel E, Palomba D. Preexisting cognitive status is associated with reduced behavioral functional capacity in patients 3 months after cardiac surgery: an extension study. *Gen Hosp Psychiatry*. 2014;36(4):368-74
  322. Messerotti Benvenuti S, Patron E, Zanatta P, Polesel E, Palomba D. Preexisting cognitive status is associated with reduced behavioral functional capacity in patients 3 months after cardiac surgery: an extension study. *Gen Hosp Psychiatry*. 2014;36(4):368-74.
  323. Messerotti Benvenuti S, Zanatta P, Valfrè C, Polesel E, Palomba D. Preoperative Cerebral Hypoperfusion in the Left, Not in the Right, Hemisphere Is Associated With Cognitive Decline After Cardiac Surgery. *Psychosom Med*. 2012;74(1):73-80.
  324. Messerotti Benvenuti S, Zanatta P, Valfrè C, Polesel E, Palomba D. Preliminary evidence for reduced preoperative cerebral blood flow velocity as a risk factor for cognitive decline three months after cardiac surgery: an extension study. *Perfusion*. 2012;27(6):486-92.
  325. Micheloyannis S, Pachou E, Stam CJ, Vourkas M, Erimaki S, Tsirka V. Using graph theoretical analysis of multi channel EEG to evaluate the neural efficiency hypothesis. *Neurosci Lett*. 2006;402:273–7
  326. Miklos D, Kertai MD, White WD, Gan TJ: Cumulative duration of “triple low” state of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anesthesia is not associated with increased mortality. *Anesthesiology*. 2014; 121:18–28.
  327. Milham MP, Banich MT, Barad V. Competition for priority in processing increases prefrontal cortex's involvement in top – down: an event related fMRI study of the stroop task. *Cognitive Brain Research*. 2003;17(2):212 – 22.
  328. Miller E, Wallis J. Executive Functions and Higher Order Cognition. Definition and Neural Substrates. En: Squire LR, editors. *Encyclopedia of Neuroscience*. Oxford: Elsevier; 2009 (4). p. 99-104.
  329. Min JJ, Nam K, Kim TK, Kim HJ, Seo JH, Hwang HY. Relationship between early postoperative C-reactive protein elevation and long-term postoperative major adverse cardiovascular and cerebral

- events in patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery: a retrospective study. *Br J Anaesth.* 2014 ;113(5):895.
330. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJ, Gambus PL, Billard V, Hoke JF, Moore KH, Hermann DJ, Muir KT, Mandema JW, Shafer SL. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. I. Model development. *Anesthesiology.* 1997;86(1):10-23.
  331. Moerman AT, De Hert SG, Jacobs TF, De Wilde LF, Wouters PF. Cerebral oxygen desaturation during beach chair position. *Eur J Anaesthesiol.* 2012;29(2):82-7.
  332. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, Rabbitt P, Jolles J, Larsen K, Hanning CD, Langeron O, Johnson T, Lauven PM, Kristensen PA, Biedler A, van Beem H, Fraidakis O, Silverstein JH, Beneken JE, Gravenstein JS. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. *International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. Lancet* 1998;351(9106):857-61.
  333. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE, van der Aa MT, Heilman KM, Gravenstein JS. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2008; 108: 18-30.
  334. Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu. Rev. Immunol.* 2001; 19: 683-765.
  335. Morandi A, Pandharipande P, Trabucchi M, Rozzini R, Mistraretti G, Trompeo AC, Gregoretti C, Gattinoni L, Ranieri MV, Brochard L, Annane D, Putensen C, Guenther U, Fuentes P, Tobar E, Anzueto AR, Esteban A, Skrobik Y, Salluh JI, Soares M, Granja C, Stubhaug A, de Rooij SE, Ely EW. Understanding international differences in terminology for delirium and other types of acute brain dysfunction in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2008;4:1907-15.
  336. Moritz S, Rochon J, Völkel S, Hilker M, Hobbhahn J, Graf BM, Arlt M. Determinants of cerebral oximetry in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting: an observational study. *European Journal of Anaesthesiology.* 2010; 27: 542-9.
  337. Murkin JM, Adams SJ, Novick RJ, Quantz M, Bainbridge D, Iglesias I, Cleland A, Schaefer B, Irwin B, Fox S. Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: a randomized, prospective study. *Anesth Analg.* 2007; 104(1): 51-8.
  338. Murkin JM, Arango M. Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation. *Br J Anaesth.* 2009;103 Suppl 1:i3-13
  339. Murkin JM, Arango M. Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation. *Anesth Analg.* 2007; 104: 51-8.
  340. Murkin JM. Etiology and incidence of brain dysfunction after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1999;3( 1):12-17.
  341. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS, Vaughn J, Nisman M. Cerebral oxygen desaturation events assessed by near-infrared spectroscopy during shoulder arthroscopy in the beach chair and lateral decubitus positions. *Anesth Analg.* 2010;111:496-505.
  342. Myles PS. Untangling the triple low: causal inference in anesthesia research. *Anesthesiology.* 2014;121(1):1-3.
  343. Nadelson MR, Sanders RD, Avidan MS. Perioperative cognitive trajectory in adults *Br J Anaesth.* 2014;112(3):440-51.
  344. Nanba T, Ogasawara K, Nishimoto H, Fujiwara S, Kuroda H, Sasaki M. Postoperative cerebral white matter damage associated with cerebral hyperperfusion and cognitive impairment after carotid endarterectomy: a diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34(5-6):358-67.
  345. Nathoe HM, van Dijk D, Jansen EW, Suyker WJ, Diephuis JC, van Boven WJ, de la Rivière AB, Borst C, Kalkman CJ, Grobbee DE, Buskens E, de Jaegere PP; Octopus Study Group. A comparison of on-pump and off-pump coronary bypass surgery in low risk patients. *N Engl J Med.* 2003;348:394-402.
  346. Newman MF, Grocott HP, Mathew JP, White WD, Landolfo K, Reves JG, Laskowitz DT, Mark DB, Blumenthal JA; Neurologic Outcome Research Group and the Cardiothoracic Anesthesia Research Endeavors (CARE) Investigators of the Duke Heart Center. Report of the substudy assessing the impact of neurocognitive function on Anaesthesia, quality of life 5 years after cardiac surgery. *Stroke.* 2001; 32: 2874-81.
  347. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, Gaver V, Grocott H, Jones RH, Mark DB, Reves JG, Blumenthal JA; Neurological Outcome Research Group and the Cardiothoracic Anesthesiology Research Endeavors Investigators. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med.* 2001;344:395-402.
  348. Newman MF, Laskowitz DT, Saunders AM, Grigore AM, Grocott HP. Genetic predictors of perioperative neurologic and neuropsychological injury and recovery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesths.* 1999, 3:34-46.
  349. Nicolau N, Georgiou J. Global field synchrony during general anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2014;112(3):529-39.
  350. Nie H, Zhao B, Zhang YQ, Jiang YH, Yang YX. Pain and cognitive dysfunction are the risk factors of

- delirium in elderly hip fracture in Chinese patients. *Arch Gerontol Geriatr.* 2012; 54: e172 – 4.
351. Nielsen HB. Systematic review of near-infrared spectroscopy determined cerebral oxygenation during non-cardiac surgery. *Front Physiol.* 2014;5:93.
  352. Niemann C, Godde B, Voelcker-Rehage C. Not only cardiovascular, but also coordinative exercise increases hippocampal volume in older adults. *Front Aging Neurosci.* 2014 ;6:170.
  353. Nilsson J, Thomas AJ, O'Brien JT, Gallagher P. White Matter and Cognitive Decline in Aging: A Focus on Processing Speed and Variability. *J Int Neuropsychol Soc.* 2014;17:1-6.
  354. Nithianantharajah J, Hannan AJ. Mechanisms mediating brain and cognitive reserve: Experience-dependent neuroprotection and functional compensation in animal models of neurodegenerative diseases. *Prog Neuro-Psychoph.* 2011;35:331–9.
  355. Nithianantharajah J, Hannan AJ. Enriched environments, experience-dependent plasticity and disorders of the nervous system. *Nat Rev Neurosci.* 2006; 7:697–709 .
  356. O'Malley K, Moldawer LL. Interleukin-6: Still crazy after all these years. *Crit Care Med.* 2006 ;34(10):2690-1.
  357. Oberheim NA, Takano T, Han X, He W, Lin JH, Wang F et al. Uniquely hominid features of adult human astrocytes. *J Neurosci.* 2009;29(10):3276–87.
  358. Obrenovitch TP. Molecular physiology of preconditioning-induced brain tolerance to ischemia. *Physiol Rev.* 2008;211 – 47.
  359. Ojeda N, Peña J, Bengoetxea E, García A, Sánchez P, Elizagárate E, Segarra R, Ezcurra J, Gutiérrez-Fraile M, Eguíluz JI. REHACOP: programa de rehabilitación cognitiva en psicosis *Rev Neurol.* 2012;54(6):337-42.
  360. Onorati F, Rubino AS, Nucera S, Foti D, Sica V, Santini F, Gulletta E, Renzulli A: Off-pump coronary artery bypass surgery versus standard linear or pulsatile cardiopulmonary bypass: endothelial activation and inflammatory response. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010; 37: 897-904, 2010.
  361. Opdam HI, Wan L, Bellomo R. A pilot assessment of the FloTrac (TM) cardiac output monitoring system. *Intensive Care Med Intensive Care Med.* 2007; 33:344–349.
  362. Ottens TH, Dieleman JM, Sauër AM, Peelen LM, Nierich AP, de Groot WJ, Nathoe HM, Buijsrogge MP, Kalkman CJ, van Dijk D; DEXamethasone for Cardiac Surgery (DECS) Study Group. Effects of Dexamethasone on Cognitive Decline after Cardiac Surgery A Randomized Clinical Trial. *Anesthesiology.* 2014;121(3):492-500.
  363. Ownby RL. Neuroinflammation and cognitive aging. *Current Psychiatry Reports.* 2010; 12: 39–45.
  364. Ozturk L, Pelin Z, Karadeniz D et al. Effects of 48 hours sleep deprivation on human immune profile. *Sleep Res Online.* 1999;2(4):107–11.
  365. Paarmann H, Hanke T, Heringlake M. Low preoperative cerebral oxygen saturation is associated with longer time to extubation during fast-track cardiac anaesthesia. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;15(3):400-5.
  366. Pandharipande P, Ely EW. Sedative and analgesic medications: risk factors for delirium and sleep disturbances in the critically ill. *Crit Care Clin.* 2006;22(2):313–27, vii.
  367. Pandharipande P, Jackson J, Ely EW. Delirium: Acute cognitive dysfunction in the critically ill. *Curr Opin Crit Care.* 2005;11:360–8.
  368. Pandharipande PP, Sanders RD, Girard TD, McGrane S, Thompson JL, Shintani AK, Herr DL, Maze M, Ely EW; MENDS investigators. Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial. *Crit Care.* 2010;14(2):R38.
  369. Pannasch U, Rouach N. Emerging role for astroglial networks in information processing: from synapse to behavior. *Trends Neurosci.* 2013;36(7):405-17.
  370. Pantoni L, Garcia JH. Pathogenesis of leukoaraiosis: a review. *Stroke* 1997; 28: 652-9. Hachinski VC, Potter P, Merskey H. Leuko-araiosis. *Arch Neurol.* 1987; 44: 21-3.
  371. Paradise M, Cooper C, Livingston G. Systematic review of the effect of education on survival in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr.* 2009;21:25–32.
  372. Park PH, McMullen MR, Huang H, Thakur V, Nagy LE. Short-term treatment of RAW264.7 macrophages with adiponectin increases tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) expression via ERK1/2 activation and Egr-1 expression: role of TNF-alpha in adiponectin-stimulated interleukin-10 production. *The Journal of biological chemistry* 2007;282(30):21695–703.
  373. Parolari A, Alamanni F, Cannata A, Naliato M, Bonati L, Rubini P, Veglia F, Tremoli E, Biglioli P. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass: Meta-analysis of currently available randomized trials. *Ann Thorac Surg.* 2003;76:37-40.
  374. Patel GH, Kaplan DM, Snyder LH. Topographic organization in the brain: searching for general principles. *Trends cogn Sci.* 2014; 18 (7): 351-63.
  375. Patel RL, Turtle MR, Chambers DJ, James DN, Newman S, Venn GE. Alpha-stat acid-base regulation during cardiopulmonary bypass improves neuropsychologic outcome in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 1996; 111: 1267–79.
  376. Pavlin JD, Souter KJ, Hong JY, Freund PR, Bowdle TA, Bower JO. Effects of bispectral index

- monitoring on recovery from surgical anesthesia in 1,580 inpatients from an academic medical center. *Anesthesiology*. 2005; 102: 566-73.
377. Peña-Casanova J, Blesa R, Aguilar M, Gramunt-Fombuena N, Gómez-Ansón B, Oliva R, Molinuevo JL, Robles A, Barquero MS, Antúnez C, Martínez-Parra C, Frank-García A, Fernández M, Alfonso V, Sol JM; NEURONORMA Study Team. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): methods and sample characteristics. *Arch Clin Neuropsychol*. 2009;24:307–19.
  378. Peña-Casanova J, Quiñones-Ubeda S, Gramunt-Fombuena N, Quintana M, Aguilar M, Molinuevo JL, Serradell M, Robles A, Barquero MS, Payno M, Antúnez C, Martínez-Parra C, Frank-García A, Fernández M, Alfonso V, Sol JM, Blesa R; NEURONORMA Study Team. Norms for the Stroop Color-Word Interference and the Tower of London-Drexel. *Arch Clin Neuropsychol*. 2009; 24(4):413-29
  379. Peña-Casanova, J. (2005). Normalidad, semiología y patología neuropsicológicas. Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica. Test Barcelona Revisado (2nd ed.). Barcelona: Masson
  380. Peng L, Xu L, Ouyang W. Role of peripheral inflammatory markers in postoperative cognitive dysfunction (POCD): a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(11):e79624.
  381. Pereira A, Furlan FA. Astrocytes and human cognition: modeling information integration and modulation of neuronal activity. *Prog Neurobiol*. 2010;92(3):405–20.
  382. Perouansky M, Hugh C, Hemmings Jr. Neurotoxicity of General Anesthetics Cause for Concern?. *Anesthesiology*. 2009; 111:1365–71
  383. Perry VH, Cunningham C, Holmes C. Systemic infections and inflammation affect chronic neurodegeneration. *Nat Rev Immunol*. 2007; 7:161–167.
  384. Perry VH, Cunningham C, Holmes C. Systemic infections and inflammation affect chronic neurodegeneration. *Nat Rev Immunol*. 2007;7:161–7
  385. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, Ritchie K, Rossor M, Thal L, Winblad B. Current concepts in mild cognitive impairment. *Archiv Neurol*. 2001;58:1985–92.
  386. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, Smith GE, Jack CR Jr. Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch Neurol*. 2009 ;66(12):1447-55.
  387. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004; 256: 183-94.
  388. Philip E, Bickler. Factors Affecting the Performance of 5 Cerebral Oximeters During Hypoxia in Healthy Volunteers. *Anesth Analg*. 2013;117:813–23.
  389. Phillips-Bute B, Mathew JP, Blumenthal JA, Grocott HP, Laskowitz DT, Jones RH, Mark DB, Newman MF. Association of neurocognitive function and quality of life 1 year after coronary artery bypass graft (CABG) surgery. *Psychosom Med*. 2006; 68:369–75.
  390. Pineda DA. Executive function and its disorders. *Rev Neurol*. 2000;16-30;30(8):764-8.
  391. Pisani MA, Murphy TE, Araujo KL et al. Benzodiazepine and opioid use and the duration of intensive care unit delirium in an older population. *Crit Care Med*. 2009;37(1):177–83.
  392. Pizzi C, Rutjes AW, Costa GM, Fontana F, Mezzetti A, Manzoli L. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors in patients with depression and coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2011; 107:972–979.
  393. Planel E, Krishnamurthy P, Miyasaka T, Liu L, Herman M, Kumar A, Bretteville A, Figueroa HY, Yu WH, Whittington RA, Davies P, Takashima A, Nixon RA, Duff KE. Anesthesia-induced hyperphosphorylation detaches 3-repeat tau from microtubules without affecting their stability in vivo. *J Neurosci* 2008;28(48):12798–807.
  394. Plaschke K, Fichtenkamm P, Schramm C, Hauth S, Martin E, Verch M et al. Early postoperative delirium after open-heart cardiac surgery is associated with decreased bispectral EEG and increased cortisol and interleukin-6. *Intensive Care Med*. 2010 ;36(12):2081-9.
  395. Plaschke K, Hill H, Engelhardt R, Thomas C, von Haken R, Scholz M, Kopitz J, Bardenheuer HJ, Weisbrod M, Weigand MA. EEG changes and serum anticholinergic activity measured in patients with delirium in the intensive care unit. *Anaesthesia* 2007;62(12):1217–23.
  396. Ponten SC, Bartolomei F, Stam CJ. Small-world networks and epilepsy: graph theoretical analysis of intracerebrally recorded mesial temporal lobe seizures. *Clin*
  397. Price CC, Garvan CW, Monk TG. Type and severity of cognitive decline in older adults after noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2008; 108: 8–17.
  398. Puskas F, Grocott HP, White WD, Mathew JP, Newman MF, Bar-Yosef S: Intraoperative hyperglycemia and cognitive decline after CABG. *Ann Thorac Surg*. 2007; 84: 1467–73.
  399. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98 (2):676–682 .
  400. Raivio P, Fernández JA, Kuitunen A, Griffin JH, Lassila R, Petäjä J. Activation of proteina C and hemodynamic recovery after coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 133:44-51, 2007 Siller-Matula JM, Schwameis M, Blann A, Mannhalter C, Jilma B. Thrombin during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 2006; 82:2315-2322.
  401. Raivio P, Kuitunen A, Suojaranta-Ylinen R, Lassila R, Petäjä J. Thrombin generation during reperfusion after coronary artery bypass surgery associates with postoperative myocardial damage. *J Thromb Haemost*. 2006. 4:1523-1529,

402. Rami L, Valls-Pedret C, Bartrés-Faz D, Caprile C, Solé-Padullés C, Castellvi M, Olives J, Bosch B, Molinuevo JL. Cuestionario de reserva cognitiva. Valores obtenidos en población anciana sana y con enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol*. 2011;52: 195-201.
403. Ramlawi B, Rudolph JL, Mieno S, Khabbaz K, Sodha NR, Boodhwani M, Levkoff SE, Marcantonio ER, Sellke FW. Serologic markers of brain injury and cognitive function after cardiopulmonary bypass. *Ann Surg*. 2006 ;244(4):593-601.
404. Ramsingh D, Alexander B, Cannesson M. Clinical review: Does it matter which hemodynamic monitoring system is used?. *Crit Care*. 2013;17(2):208.
405. Rasmussen LS, Christiansen M, Hansen PB, Moller JT. Do blood levels of neuron-specific enolase and S-100 protein reflect cognitive dysfunction after coronary artery bypass? *Acta Anaesthesiol Scand*. 1999;43:495– 50
406. Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM, Kristensen D, Siersma VD, Vila P, Jolles J, Papaioannou A, Abildstrom H, Silverstein JH, Bonal JA, Raeder J, Nielsen IK, Korttila K, Munoz L, Dodds C, Hanning CD, Moller JT; ISPOCD2(International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction) Investigators. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomized study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003;47:260-266.
407. Rasmussen LS, O'Brien JT, Silverstein JH, Johnson TW, Siersma VD, Canet J, Jolles J, Hanning CD, Kuipers HM, Abildstrom H, Papaioannou A, Raeder J, Yli-Hankala A, Sneyd JR, Muñoz L, Moller JT, for the ISPOCD investigators. Is peri-operative cortisol secretion related to postoperative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 1225–31.
408. Rasmussen LS. Postoperative cognitive dysfunction: incidence and prevention. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2006; 20: 315-30.
409. Rasmussen P, Brassard P, Adser H, Pedersen MV, Leick L, Hart E, Secher NH, Pedersen BK, Pilegaard H. Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. *Exp Physiol*. 2009;94(10):1062-9.
410. Ravishankaran P, Shah AM, Bhat R. Correlation of interleukin-6, serum lactate, and C-reactive protein to inflammation, complication, and outcome during the surgical course of patients with acute abdomen. *J Interferon Cytokine Res*. 2011;31:685–90.
411. Reiber H. Dynamics of brain-derived proteins in cerebrospinal fluid. *Clin Chim Acta*. 2001;310:173–186.
412. Reijmer YD, van den Berg E, Dekker JM, Nijpels G, Stehouwer CD, Kappelle LJ, Biessels GJ. Development of vascular risk factors over 15 years in relation to cognition: The Hoorn Study. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(8):1426-33.
413. Reitan RM, Wolfson. The Halstead–Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and clinical interpretation (2nd ed.) 2003. Tucson, AZ: Neuropsychology Press.
414. Reitz C, Tang MX, Manly J, Mayeux R, Luchsinger JA. Hypertension and the risk of mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2007;64(12):1734-40.
415. Renna M, Handy J, Shah A. Low baseline Bispectral Index of the electroencephalogram in patients with dementia. *Anesth Analg*. 2003; 96: 1380-5.
416. Rey, A. (1997). Rey. Test de copia y de reproducción de memoria de figuras geométricas complejas. Madrid: TEA ediciones
417. Riedel B, Browne K, Silbert B. Cerebral protection: inflammation, endothelial dysfunction, and postoperative cognitive dysfunction. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2014;27(1):89-97.
418. Riedel B, Rafat N, Browne K, Burbury K, Schier R. Perioperative implications of vascular endothelial dysfunction: current understanding of this critical sensor-effector organ. *Curr Anesthesiol Rep*. 2013; 3:151–161.
419. Riker R, Picard J, Fraser G. Prospective evaluation of the sedation-agitation scale for adult critically ill patients. *Crit Care Med*. 1999;27:1325–9.
420. Rinder CS, Rinder HM, Smith MJ, Tracey JB, Fitch J, Li L, Rollins SA, Smith BR. Selective blockade of membrane attack complex formation during simulated extracorporeal circulation inhibits platelet but not leukocyte activation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;118:460-6.
421. Ríos M, Muñoz J, Paúl N. Alteraciones de la atención tras daño cerebral traumático: evaluación y rehabilitación. *Revista de Neurología*. 2007;44:291-97.
422. Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, Newman M, Nussmeier N, Wolman R, Aggarwal A, Marschall K, Graham SH, Ley C. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. *N. Engl J Med*. 1996;335(25):1857–63.
423. Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, Cha RH, Pankratz VS, Boeve BF, Tangalos EG, Ivnik RJ, Mielke MM, Petersen RC. Cardiac disease associated with increased risk of nonamnesic cognitive impairment: stronger effect on women. *JAMA Neurol*. 2013;70(3):374-82.
424. Roberts RO, Knopman DS, Geda YE, Cha RH, Roger VL, Petersen RC. Coronary heart disease is associated with non-amnesic mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*. 2010 ;31(11):1894-902.
425. Roriz-Cruz M, Rosset I, Wada T, Sakagami T, Ishine M, De Sá Roriz-Filho J, Cruz TR, Hosseinkhani M, Rodrigues RP, Sudoh S, Arai H, Wakatsuki Y, Souza AC, Nakagawa M, Kita T, Matsubayashi K. Cognitive impairment and frontal-subcortical geriatric syndrome are associated with metabolic

- syndrome in a stroke-free population. 2007. *Neurobiol Aging* ;28:1723- 1736
426. Rosalki SB, Roberts R, Katus HA, Giannitsis E, Ladenson JH, Apple FS. Cardiac biomarkers for detection of myocardial infarction: perspectives from past to present. *Clin Chem*. 2004 ;50(11):2205-13.
  427. Rosczyk HA, Sparkman NL, Johnson RW. Neuroinflammation and cognitive function in aged mice following minor surgery. *Exp Gerontol*. 2008;43:840-846.
  428. Roselli M, Aldira A. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*. 2012;12(1):151-162.
  429. Rosenfeld J V, Lennarson P. Coma and Brain Death. En: Schapira AHV, editor. *Neurology and Clinical Neuroscience*. New York: Elsevier; 2007.p. 97-116.
  430. Rossaint J, Berger C, Van Aken H, Scheld HH, Zahn PK, Rukosujew A, Zarbock AJ, Rossaint Christian, Berger Hugo, Van Aken Hugo. Cardiopulmonary Bypass during Cardiac Surgery Modulates Systemic Inflammation by Affecting Different Steps of the Leukocyte Recruitment Cascade. *PLoS One*. 2012;7(9):e45738.
  431. Rossi A, Burkhardt C, Dell-Kuster S, Pollock BG, Strebel SP, Monsch AU. Serum Anticholinergic Activity and Postoperative Cognitive Dysfunction in Elderly Patients. *Anesth Analg*. 2014;119(4):947-55.
  432. Rothenhäusler HB, Grieser B, Nollert G, Reichart B, Schelling G, Kapfhammer HP. Psychiatric and psychosocial outcome of cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a prospective 12-month follow up study. *Gen Hosp Psychiatry*. 2005;27:18–28.
  433. Rothschild JM, Bates DW, Leape LL. Preventable medical injuries in older patients. *Arch Intern Med*. 2000;160:2717–28.
  434. Rovai D, Giannesi D, Andreassi MG, Gentili C, Pingitore A, Glauber M, Gemignani A. Mind injuries after cardiac surgery. *J Cardiovasc Med*. 2014.
  435. Roysse CF, Andrews DT, Newman SN, Stygall J, Williams Z, Pang J, Roysse AG. The influence of propofol or desflurane on postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Anaesthesia*. 2011; 66: 455–64.
  436. Rubinov M, Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage*. 2010; 52(3):1059-69.
  437. Rudolph JL, Marcantonio ER. Postoperative delirium: acute change with long-term implications. *Anesth Analg*. 2011; 112:1202–11.
  438. Rudolph JL, Ramlawi B, Kuchel GA, McElhaney JE, Xie D, Sellke FW, Khabbaz K, Levkoff SE, Marcantonio ER. Chemokines are associated with delirium after cardiac surgery. *Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63:184-189. 34.
  439. Rudolph U, Antkowiak B. Molecular and neuronal substrates for general anaesthetics. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5: 709–20.
  440. Saalman YB. Intralaminar and medial thalamic influence on cortical synchrony, information transmission and cognition. *Front Syst Neurosci*. 2014. 9;8:83.
  441. Sala-Llloch R, Junqué C, Arenaza-Urquijo EM, Vidal-Piñero D, Valls-Pedret C, Palacios EM, Domènech S, Salvà A, Bargalló N, Bartrés-Faz D. Changes in whole-brain functional networks and memory performance in aging. *Neurobiol Aging*. 2014 ;35(10):2193-202
  442. Sala-Llloch R, Junqué C, Arenaza-Urquijo EM, Vidal-Piñero D, Valls-Pedret C, Palacios EM, Domènech S, Salvà A, Bargalló N, Bartrés-Faz D. Changes in whole-brain functional networks and memory performance in aging. *Neurobiol Aging*. 2014 ;35(10):2193-202.
  443. Salazar D, Sears BW, Aghdasi B, Only A, Francois A, Tonino P, Marra G. Cerebral desaturation events during shoulder arthroscopy in the beach chair position: patient risk factors and neurocognitive effects. *J Shoulder Elbow Surg*. 2013 ;22(9):1228-35
  444. Salazar F, Doñate M, Boget T, Bogdanovich A, Basora M, Torres F, Fàbregas N. Intraoperative warming and post-operative cognitive dysfunction after total knee replacement. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55(2):216-22
  445. Saleh AJ, Tang GX, Hadi SM, Yan L, Chen MH, Duan KM, Tong J, Ouyang W. Preoperative cognitive intervention reduces cognitive dysfunction in elderly patients after gastrointestinal surgery: a randomized controlled trial. *Med Sci Monit*. 2015;21:798-805.
  446. Salthouse TA. Neuroanatomical substrates of age-related cognitive decline. *Psychological Bulletin*. 2011; 137: 753–84.
  447. Sánchez-Rodríguez JL, Torrellas- Morales C. Revisión del constructo deterioro cognitivo leve: aspectos generales. *Rev Neurol* 2011; 52: 300-5.
  448. Sanders R,D, Hassell J, Davidson AJ, Robertson NJ, Ma D. Impact of anaesthetics and surgery on neurodevelopment: an update. *British Journal of Anaesthesia* 110 (S1): i53–i72 (2013).
  449. Sanders RD, Maze M. Contribution of sedative-hypnotic agents to delirium via modulation of the sleep pathway. *Canadian Journal of Anesthesia-Journal Canadien D Anesthésie* 2011;58(2):149–56.
  450. Sanders RD. Delirium, neurotransmission, and network connectivity: the search for a comprehensive pathogenic. *Anesthesiology*. 2013;118(3):494-6.
  451. Santonocito C, De Loecker I, Donadello K, Moussa MD, Markowicz S, Gullo A, Vincent JL. C-reactive protein kinetics after major surgery. *Anesth Analg*. 2014 ;119(3):624-9.



452. Sarlak G, Jenwitheesuk A, Chetsawang B, Govitrapong P. Effects of melatonin on nervous system aging: neurogenesis and neurodegeneration. *J Pharmacol Sci.* 2013;123(1):9-24
453. Satz P. Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: A formulation and review of evidence for threshold theory. *Neuropsychology* 1993; 7:273–95.
454. Savitz J, Solms M, Ramesar R. Apolipoprotein E variants and cognition in healthy individuals: a critical opinion. *Brain Res Rev.* 2006; 51:125-35.
455. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Shafer SL, Youngs EJ. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology.* 1998 May;88(5):1170-82.
456. Schoen J, Husemann L, Tiemeyer C, Lueloh A, Sedemund-Adib B, Berger KU, Hueppe M, Heringlake M. Cognitive function after sevoflurane- vs propofol-based anaesthesia for on-pump cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth.* 2011;106(6):840-50.
457. Schoen J, Meyerrose J, Paarmann H, Heringlake M, Hueppe M, Berger KU. Preoperative regional cerebral oxygen saturation is a predictor of postoperative delirium in on-pump cardiac surgery patients: a prospective observational trial. *Crit Care.* 2011; 15(5): R218.
458. Schrickler T, Sato H, Beaudry T, Codere T, Hatzakorzian R, Pruessner JC. Intraoperative maintenance of normoglycemia with insulin and glucose preserves verbal learning after cardiac surgery. *PLoS One.* 2014;9(6):e99661.
459. Schröter MS, Spoomaker VI, Schorer A, Wohlschläger A, Czisch M, Kochs EF, Zimmer C, Hemmer B, Schneider G, Jordan D, Ilg R. Spatiotemporal reconfiguration of large-scale brain functional networks during propofol-induced loss of consciousness. *J Neurosci.* 2012;32(37):12832–40.
460. Schweizer TA, Ware J, Fischer CE, Craik FI, Bialystok, E. Bilingualism as a contributor to cognitive reserve: evidence from brain atrophy in Alzheimer's disease. *Cortex.* 2012 Sep;48(8):991-6.
461. Sedrakyan A, Wu AW, Parashar A, Bass EB, Treasure T. Off-pump surgery is associated with reduced occurrence of stroke and other morbidity as compared with traditional coronary artery bypass grafting: a meta-analysis of systematically reviewed trials. *Stroke.* 2006 ;37(11):2759-69.
462. Seeley WW1, Menon V, Schatzberg AF, Keller J, Glover GH, Kenna H, Reiss AL, Greicius MD. Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, Keller J, Glover GH, Kenna H et al. 2007; 27(9):2349–56.
463. Seitz DP, Reimer CL, Siddiqui N. A review of epidemiological evidence for general anesthesia as a risk factor for Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013; 47: 122–7.
464. Seitz DP, Shah PS, Herrmann N, Beyene J, Siddiqui N. Exposure to general anesthesia and risk of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr.* 2011;11:83.
465. Selnes OA, Gottesman RF, Grega MA, Baumgartner WA, Zeger SL, McKhann GM. Cognitive and neurologic outcomes after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med.* 2012;366(3):250-7.
466. Selnes OA, Grega MA, Bailey MM, Pham LD, Zeger SL, Baumgartner WA, McKhann GM. Cognition 6 years after surgical or medical therapy for coronary artery disease. *Ann Neurol.* 2008 ;63(5):581-90.
467. Sessler DI, Sigl JC, Kelley SD, Chamoun NG, Manberg PJ, Saager L, Kurz A, Greenwald S: Hospital stay and mortality are increased in patients having a "triple low" of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anesthesia. *Anesthesiology.* 2012; 116:1195–203.
468. Shahzad G. Raja, M.R.C.S., and Geoffrey A. Berg, F.R.C.S. Impact of Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery on Systemic Inflammation: Current Best Available Evidence. *Card Surg* 2007;22:445-455.
469. Shaw GJ, Jauch EC, Zemlan FP. Serum cleaved tau protein levels and clinical outcome in adult patients with closed head injury. *Ann Emerg Med.* 2002;39:254 –257.
470. Shepherd SJ, Pearse RM. Role of central and mixed venous oxygen saturation measurement in perioperative care. *Anesthesiology.* 2009;111(3):649-56.
471. Shipstead Z, Engle RW. Interference within the focus of attention: working memory tasks reflect more than temporary maintenance. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn.* 2013;39(1):277-89.
472. Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, Collins JF, McDonald GO, Kozora E, Lucke JC, Baltz JH, Novitzky D; Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass (ROOBY) Study Group. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med.* 2009;361(19):1827-37.
473. Sieber FE, Barnett SR. Preventing postoperative complications in the elderly. *Anesthesiol Clin.* 2011 Mar;29(1):83-97.
474. Siepe M, Pfeiffer T, Gieringer A, Zemmann S, Benk C, Schlensak C, Beyersdorf F. Increased systemic perfusion pressure during cardiopulmonary bypass is associated with less early postoperative cognitive dysfunction and delirium. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;40(1):200-7.
475. Silbert BS, Evered LA, Scott DA, Cowie TF. The apolipoprotein E epsilon4 allele is not associated with cognitive dysfunction in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2008;86(3):841-7.
476. 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; 104:1023–1028.
477. Siller-Matula JM, Schwameis M, Blann A, Mannhalter C, Jilma B. Thrombin as a multi-functional enzyme. Focus on in vitro and in vivo effects. *Thromb Haemost.* 2011;106:1020-1033.
478. Silverstein JH, Timberger M, Reich DL, Uysal S. Central nervous system dysfunction after

- noncardiac surgery and anesthesia in the elderly. *Anesthesiology* 2007; 106: 622-8.
479. Silverstein JH1, Steinmetz J, Reichenberg A, Harvey PD, Rasmussen LS. Postoperative Cognitive Dysfunction in Patients with Preoperative Cognitive Impairment Which Domains Are Most Vulnerable?. *Anesthesiology*. 2007; 106:431-5
480. Singh-Manoux A, Marmot M. High blood pressure was associated with cognitive function in middle-age in the Whitehall II study. *J Clin Epidemiol*. 2005;58:1308-15.
481. Slater JP, Guarino T, Stack J, Vinod K, Bustami RT, Brown JM 3rd, Rodriguez AL, Magovern CJ, Zaubler T, Freundlich K, Parr GV. Slater JP, Guarino T, Stack J, Vinod K, Bustami RT, Brown JM et al. Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009;87(1):36-44.
482. Slater JP, Guarino T, Stack J, Vinod K, Bustami RT, Brown JM. Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009; 87: 36-45
483. Sleigh JW. The study of consciousness comes of age. *Anesthesiology*. 2013;118(6):1245-6.
484. Sloss EM, Solomon DH, Shekelle PG, Young RT, Saliba D, MacLean CH, Rubenstein LZ, Schnelle JF, Kamberg CJ, Wenger NS. Selecting target conditions for quality of care improvement in vulnerable older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48:363-9.
485. Small S. Age-related memory decline: current concepts and future directions. *Archives of Neurology*. 2001; 58: 360-4.
486. Smith A. (1982). Symbol digit modalities test: Manual. Los Angeles: Western Psychological Services
487. Smith M, Elwell C. Near-infrared spectroscopy: shedding light on the injured brain. *Anesth Analg*. 2009; 108(4): 1055-7.
488. Smith SD, Snowdon DA, Wang H, Markesbery WR. White matter volumes and periventricular white matter hyperintensities in aging and dementia. *Neurology*. 2000; 54: 838-42.
489. Sørensen H, Rasmussen P, Siebenmann C, Zaar M, Hvidtfeldt M, Ogoh S, Sato K, Kohl-Bareis M, Secher NH, Lundby C. Extra-cerebral oxygenation influence on near-infrared spectroscopy-determined frontal lobe oxygenation in healthy volunteers: a comparison between INVOS-4100 and NIRO-200NX. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2014. doi: 10.1111/cpf.12142. [Epub ahead of print]
490. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR Jr, Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):280-92.
491. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. STAI cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo. Madrid: TEA Ediciones; 2011.
492. Sporns O, Chialvo DR, Kaiser M, Hilgetag CC. Organization, development and function of complex brain networks. *Trends Cogn Sci*. 2004; 8:418-25.
493. Sporns O. The human connectome: a complex network. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1224:109-25.
494. Spreng RN, Mar RA, Kim AS. The common neural basis of autobiographical memory, prospection, navigation, theory of mind, and the default mode: a quantitative meta-analysis. *J Cogn Neurosci*. 2009; 21(3): 489-10.
495. Sridharan D, Levitin DJ, Menon V. A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(34):12569-74.
496. Stafford L, Berk M. The use of statins after a cardiac intervention is associated with reduced risk of subsequent depression: proof of concept for the inflammatory and oxidative hypotheses of depression? *J Clin Psychiatry*. 2011; 72:1229-1235.
497. Stam CJ, Reijneveld JC. Graph theoretical analysis of complex networks in the brain. *Nonlinear Biomed Phys*. 2007; 1(3): 1-19.
498. Stam CJ, van Straaten EC. The organization of physiological brain networks. *Clin Neurophysiol*. 2012;123(6):1067-87.
499. Steffener J, Stern Y. Exploring the Neural Basis of Cognitive Reserve in Aging *Biochim. Biophys Acta*. 2012 March ; 1822(3): 467-473.
500. Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, Lohse N, Rasmussen LS, ISPOCD Group. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology*. 2009; 110: 548-55.
501. Steinmetz J, Funder KS, Dahl BT, Rasmussen LS. Depth of anaesthesia and post-operative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2010; 54: 162-8.
502. Steinmetz J, Siersma V, Kessing LV, Rasmussen LS; ISPOCD Group. Is postoperative cognitive dysfunction a risk factor for dementia? A cohort follow-up study *J. British Journal of Anaesthesia*. 2013; 110 (S1): i92-i97.
503. Stern Y, Albert S, Tang MX, Tsai WY. Rate of memory decline in AD is related to education and occupation. cognitive reserve? *Neurology*. 1999;53(9):1942-7.
504. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia*. 2009;47(10):2015-28.
505. Stern Y. Imaging cognitive reserve. En: Stern Y, editor. *Cognitive reserve: Theory and applications*.

- Filadelfia, PA, US: Taylor & Francis; 2007. p. 251–63. REVISAR
506. Stern Y. What is cognitive reserve? theory and research application of the reserve hypothesis. *J Int Neuropsych Soc.* 2002;8 :448–460.
  507. Stratmann G, Sall JW, May LD, Bell JS, Magnusson KR, Rau V, Visrodia KH, Alvi RS, Ku B, Lee MT, Dai R. Neurotoxicity of anesthetic drugs in the developing brain. *Anesth Analg.* 2011; 113: 1170–9.
  508. Stratmann G, Sall JW, May LD, Bell JS, Magnusson KR, Rau V, Visrodia KH, Alvi RS, Ku B, Lee MT, Dai R. Isoflurane differentially affects neurogenesis and long-term neurocognitive function in 60-day-old and 7-day-old rats. *Anesthesiology.* 2009; 110: 834–48.
  509. Strøm C, Rasmussen LS, Sieber FE. Should general anaesthesia be avoided in the elderly? *Anaesthesia.* 2014; 69 (1):35–44.
  510. Sulek CA, Davies LK y col. Cerebral microembolism diagnosed by transcranial doppler during total knee arthroplasty: Correlation with transesophageal echocardiography. *Anesthesiology.* 1999;91(3):672-6.
  511. Supp GG, Siegel M, Hipp JF, Engel AK. Cortical hypersynchrony predicts breakdown of sensory processing during loss of consciousness. *Curr Biol.* 2011;21(23):1988–93.
  512. Takagi Y, Yasuhara T, Gomi K. Creatin Kinase and its isozymes. *Rinsho Byori.* 2001. 116: 52-61.
  513. Taki Y, Thyreau B, Kinomura S, Sato K, Goto R, Wu K, Kawashima R, Fukuda H. Longitudinal study of age and gender related annual rate of volume changes in regional gray matter in healthy adults. *Hum Brain Mapp.* 2013;34(9):2292-301.
  514. Taneja R, Liaw PL, Al Ghazaly S, Priestap F, Murkin JM, Martin CM. Effect of Cardiopulmonary Bypass on Thrombin Generation and Protein C Pathway. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013;27(1):35-40.
  515. Tang JX, Baranov D, Hammond M, Shaw LM, Eckenhoff MF, Eckenhoff RG. Human Alzheimer and inflammation biomarkers after anesthesia and surgery. *Anesthesiology.* 2011;115(4):727-32.
  516. Tang L, Kazan R, Taddei R, Zaouter C, Cyr S, Hemmerling TM. Reduced cerebral oxygen saturation during thoracic surgery predicts early postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth.* 2012;108:623-9.
  517. Tardiff BE, Newman MF, Saunders AM, Strittmatter WJ, Blumenthal JA, White WD, Croughwell ND, Davis RD Jr, Roses AD, Reves JG. Preliminary report of a genetic basis for cognitive decline after cardiac operations. The Neurologic Outcome Research Group of the Duke Heart Center. *Ann Thorac Surg.* 1997;64:715–20.
  518. Terrando N, Eriksson LI, Ryu JK, Yang T, Monaco C, Feldmann M, Jonsson Fagerlund M, Charo IF, Akassoglou K, Maze M. Resolving postoperative neuroinflammation and cognitive decline. *Ann Neurol* 2011; 70:986–95.
  519. Terrando N, Monaco C, Ma D, Foxwell BM, Feldmann M, Maze M. Tumor necrosis factor- $\alpha$  triggers a cytokine cascade yielding postoperative cognitive decline. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; 107:20518–20522.
  520. Tobar E, Romero C, Galleguillos T, Fuentes P, Cornejo R, Lira MT et al. [Confusion Assessment Method for diagnosing delirium in ICU patients (CAM-ICU): cultural adaptation and validation of the Spanish version]. *Med Intensiva.* 2010;34(1):4-13
  521. Tononi G, Cirelli C. Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med Rev* 2006;10(1):49–62.
  522. Torella F, Haynes SL, McCollum CN. Cerebral and peripheral near-infrared spectroscopy: an alternative transfusion trigger?. *Vox Sang* 2002;83:254-257.
  523. Torella F, Haynes SL, McCollum CN. Cerebral and peripheral oxygen saturation during red cell transfusion. *J Surg Res* 2003;110:217-21.
  524. Torres X, Arroyo S, Araya S, de Pablo J. The Spanish Version of the Quality-of-Life in Epilepsy Inventory (QOLIE-31): translation, validity, and reliability. *Epilepsia.* 1999 ;40(9):1299-304.
  525. Trubnikova OA, Mamontova AS, Syrova ID, Maleva OV, Barbarash OL. Does preoperative mild cognitive impairment predict postoperative cognitive dysfunction after on-pump coronary bypass surgery? *J Alzheimers Dis.* 2014;42 Suppl 3:S45-51.
  526. Tschanz JT, Welsh-Bohmer KA, Lyketsos CG, Corcoran C, Green RC, Hayden K, Norton MC, Zandi PP, Toone L, West NA, Breitner JC. Conversion to dementia from mild cognitive disorder. *Neurology.* 2006 Jul 25;67(2):229-34.
  527. Tsolaki M. Clinical workout for the early detection of cognitive decline and dementia. *Eur J Clin Nutr.* 2014;68(11):1186-91.
  528. Tucker AM, Stern Y. Cognitive reserve in aging. *Curr Alzheimer Res.* 2011;8(4):354-60.
  529. Tung A. Anaesthetic considerations with the metabolic syndrome. *Br J Anaesth.* 2010;105 105 (suppl 1): i24-i33.
  530. Tymofiyeva O, Hess CP, Xu D, Barkovich AJ. Structural MRI connectome in development: challenges of the changing brain. *Br J Radiol* 2014; 87 (1039): 20140086.
  531. Tymofiyeva O, Ziv E, Barkovich J. Brain without Anatomy: Construction and Comparison of Fully Network-Driven Structural MRI Connectomes. *PLOS one.* 2014;9 (5): e96196.
  532. Ugozzoli LA, Chinn D, Hamby K. Fluorescent multicolor multiplex homogeneous assay for the simultaneous analysis of the two most common hemochromatosis mutations. *Anal Biochem*

- 2002;307(1):47-53.
533. Vaage J, Anderson R. Biochemical markers of neurologic injury in cardiac surgery: the rise and fall of S-100beta. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122:853– 855.
534. Vacas S, Degos V, Feng X, Maze M. The neuroinflammatory response of postoperative cognitive decline. *Br Med Bull.* 2013;106:161-78.
535. van Beest P, Wietasch G, Scheeren T, Spronk P, Kuiper M. Clinical review: use of venous oxygen saturations as a goal a yet unfinished puzzle. *Crit Care.* 2011;15(5):232.
536. Van den Heuvel MP, Hulshoff Pol HE. Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2010;20(8):519-34.
537. Van den Heuvel MP, Stam CJ, Boersma M, Hulshoff Pol HE. Small-world and scale-free organization of voxel-based resting-state functional connectivity in the human brain. *Neuroimage.* 2008;43(3): 528-39.
538. Van den Heuvel MP, Stam CJ, Kahn RS, Hulshoff Pol HE. Efficiency of functional brain networks and intellectual performance. *J Neurosci.* 2009 ;29:7619–24.
539. Van Dijk D, Jansen EW, Hijman R, Nierich AP, Diephuis JC, Moons KG, Lahpor JR, Borst C, Keizer AM, Nathoe HM, Grobbee DE, De Jaegere PP, Kalkman CJ; Octopus Study Group. Cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery: a randomized trial. *JAMA.* 2002; 287: 1405-12.
540. Vanhanen M, Koivisto K, Moilanen L, Helkala EL, Hänninen T, Soininen H, Kervinen K, Kesäniemi YA, Laakso M, Kuusisto J. Association of metabolic syndrome with Alzheimer disease: A population-based study. *Neurology;* 67:843-847, 2006.
541. Vannini P, O'Brien J, O'Keefe K, Pihlajamäki M, Laviolette P, Sperling RA. What goes down must come up: role of the posteromedial cortices in encoding and retrieval. *Cereb Cortex.* 2011; 21(1): 22– 34.
542. 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):305-10.
543. Vemuri P, Weigand SD, Przybelski SA, Knopman DS, Smith GE, Trojanowski JQ, Shaw LM, Decarli CS, Carmichael O, Bernstein MA, Aisen PS, Weiner M, Petersen RC, Jack CR Jr; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Cognitive reserve and Alzheimer's disease biomarkers are independent determinants of cognition. *Brain.* 2011;134:1479–92.
544. Vincent JL, Donadello K, Schmit X. Biomarkers in the critically ill patient: C-reactive protein. *Crit Care Clin.* 2011;27(2):241-51.
545. Vincent JL, Kahn I, Snyder AZ, Raichle ME, Buckner RL. Evidence for a frontoparietal control system revealed by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol.* 2008;100 (6):3328–3342.
546. Vincent JL, Rhodes A, Perel A, Martin GS, Della Rocca G, Vallet B, Pinsky MR, Hofer CK, Teboul JL, de Boode WP, Scolletta S, Vieillard-Baron A, De Backer D, Walley KR, Maggiorini M, Singer M. Clinical review: Update on hemodynamic monitoring - a consensus of 16. *Crit Care.* 2011;15(4):229.
547. Voineskos AN, Rajji TK, Lobaugh NJ, Miranda D, Shenton ME, Kennedy JL, Pollock BG, Mulsant BH. Age-related decline in white matter tract integrity and cognitive performance: a DTI tractography and structural equation modeling study. *Neurobiol Aging.* 2012;33(1):21-34.
548. Voss B, Krane M, Jung C, Brockmann G, Braun S, Günther T, Lange R, Bauernschmitt R. Cardiopulmonary bypass with physiological flow and pressure curves: pulse is unnecessary! *European Journal of Cardiothoracic Surgery.* 2010; 37: 223– 32.
549. Vutskits L. General anesthesia: a gateway to modulate synapse formation and neural plasticity *Anesth Analg.* 2012;115(5):1174-82.
550. Walker MP. Cognitive consequences of sleep and sleep loss. *Sleep Med* 2008;9 Suppl 1:S29–34.
551. Wan Y, Xu J, Ma D, Zeng Y, Cibelli M, Maze M. Postoperative impairment of cognitive function in rats: A possible role for cytokine-mediated inflammation in the hippocampus. *Anesthesiology.* 2007; 106:436–43
552. Wang Y, Goh JO, Resnick SM, Davatzikos C. Imaging-based biomarkers of cognitive performance in older adults constructed via high-dimensional pattern regression applied to MRI and PET. *PLoS One.* 2013;8(12):e85460.
553. Wang Y, Sands LP, Vaurio L et al. The effects of postoperative pain and its management on postoperative cognitive dysfunction. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2007;15(1):50–9.
554. Warren OJ, Watret AL, de Wit KL, Alexiou C, Vincent C, Darzi AW, Athanasiou T. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 2--anti-inflammatory therapeutic strategies. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009; 23: 384-393.
555. Watne LO, Torbergsen AC, Conroy S, Engedal K, Frihagen F, Hjorthaug GA, Juliebo V, Raeder J, Saltvedt I, Skovlund E, Wyller TB. The effect of a pre- and postoperative orthogeriatric service on cognitive function in patients with hip fracture: randomized controlled trial (Oslo Orthogeriatric Trial) *BMC Med.* 2014;12:63.
556. Watts DJ, Strogatz SH. Collective dynamics of 'smallworld' networks. *Nature.* 1998; 393(6684): 440– 2.
557. Wechsler D. WAIS-IV. Escala de inteligencia de Wechsler para adultos-IV. Manual de aplicación y

- corrección. Madrid: NCS Pearson, Inc. Edición original, 2008.
558. Wechsler D. Wechsler Memory Scale–Third Edition manual. San Antonio, TX: The Psychological Corporation. 1997.
559. Wechsler D. WMS-III : escala de memoria de Wechsler : manual técnico / David Wechsler. Madrid : TEA, 2004.
560. Wei H, Xie Z. Anesthesia, calcium homeostasis and Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2009; 6: 30–5.
561. Weigl M, Tenze G, Steinlechner B, Skhirtladze K, Reining G, Bernardo M, Pedicelli E, Dworschak M. A systematic review of currently available pharmacological neuroprotective agents as a sole intervention before anticipated or induced cardiac arrest. *Resuscitation.* 2005; 65: 21 – 39
562. White SM. Including the very elderly in clinical trials. *Anaesthesia.* 2010; 65: 778–80.
563. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP Jr, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2009;301(15):1565-72), 24574966.
564. Whittington RA, Bretteville A, Dickler MF, Planel E. Anesthesia and tau pathology. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013;47:147-55.
565. Wilson DA, Mocco J, D'Ambrosio AL, Komotar RJ, Zurica J, Kellner CP, Hahn DK, Connolly ES, Liu X, Imielinska C, Heyer EJ. Post-Carotid endarterectomy neurocognitive decline is associated with cerebral blood flow asymmetry on post-operative magnetic resonance perfusion brain scans. *Neurol Res.* 2008;30(3):302-6.
566. Wilson RS, Li Y, Aggarwal NT, Barnes LL, McCann JJ, Gilley DW, Evans DA. Education and the course of cognitive decline in alzheimer disease. *Neurology.* 2004;63:1198–202.
567. Wolbink GJ, Brower MC, Buysmann S, Ten Berge IJM, Hack CE. CRP-mediated activation of complement in vivo: assessment by measuring circulating complement-CRP complexes. *J Immunol.* 1996;157:473-479.
568. Xiangfei Meng, Carl D'Arcy. Education and Dementia in the Context of the Cognitive Reserve Hypothesis: A Systematic Review with Meta- Analyses and Qualitative Analyses. 2012 PLoS ONE 7(6): e38268.
569. Xiao H, Run X, Cao X, Su Y, Sun Z, Tian C, Sun S, Liang Z . Temperature control can abolish anesthesia-induced tau hyperphosphorylation and partly reverse anesthesia-induced cognitive impairment in old mice. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2013 ;67(7):493-500.
570. Xie Z, Culley DJ, Dong Y, Zhang G, Zhang B, Moir RD, Frosch MP, Crosby G, Tanzi RE. The common inhalation anesthetic isoflurane induces caspase activation and increases amyloid beta-protein level in vivo. *Ann Neurol.* 2008; (6):618-27.
571. Xie Z, Dong Y, Maeda U, Alfille P, Culley DJ, Crosby G, Tanzi RE. The common inhalation anesthetic isoflurane induces apoptosis and increases amyloid beta protein levels. *Anesthesiology.* 2006;104(5):988–94.
572. Xie Z, Dong Y, Maeda U, Moir RD, Xia W, Culley DJ, Crosby G, Tanzi RE. The inhalation anesthetic isoflurane induces a vicious cycle of apoptosis and amyloid beta-protein accumulation. *J Neurosci.* 2007;27(6):1247–54.
573. Xie Z, McAuliffe S, Swain CA, Ward SA, Crosby CA, Zheng H, Sherman J, Dong Y, Zhang Y, Sunder N, Burke D, Washicosky KJ, Tanzi RE, Marcantonio ER. Cerebrospinal fluid a $\beta$  to tau ratio and postoperative cognitive change. *Ann Surg.* 2013;258(2):364-9.
574. Xie Z1, Culley DJ, Dong Y, Zhang G, Zhang B, Moir RD, Frosch MP, Crosby G, Tanzi RE. The common inhalation anesthetic isoflurane induces caspase activation and increases amyloid beta-protein level in vivo. *Ann Neurol.* 2008;64(6):618–27.
575. Xue FS, Li RP, Cui XL. Effects of remote ischaemic preconditioning on clinical outcomes after cardiac surgery. *Heart.* 2015 Mar 2. pii: heartjnl-2015-307646.
576. Yaffe K, Haan M, Blackwell T, Cherkasova E, Whitmer RA, West N. Metabolic syndrome and cognitive decline in elderly Latinos: Findings from the Sacramento Area Latino Study of Aging study. *J Am Geriatr Soc.* 2007; 55:758-762.
577. Yamamoto N, Arima H, Sugiura T, Hirate H, Taniura H, Suzuki K, Sobue K. Propofol and thiopental suppress amyloid fibril formation and GM ganglioside expression through the  $\gamma$ -aminobutyric acid A receptor. *Anesthesiology.* 2013;118:1408-16.
578. Yan C, He Y. Driving and driven architectures of directed small-world human brain functional networks. *PLoS One.* 2011;6(8):e23460.
579. Yao FS, Tseng CC, Ho CY, Levin SK, Illner P. Cerebral oxygen desaturation is associated with early postoperative neuropsychological dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004; 18(5): 552-8.
580. Yavuz BB, Yavuz B, Halil M, Cankurtaran M, Ulger Z, Cankurtaran ES, Aytemir K, Ariogul S. Serum elevated gamma glutamyltransferase levels may be a marker for oxidative stress in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr.* 2008;20(4):815-23.
581. Yesavage JA. Geriatric depression scale: consistency of depressive symptoms over time. *Percept Mot Skills.* 1991;73(3 Pt 1):1032.
582. Yıldızeli B, Ozyurtkan MO, Batirel HF, Kuşcu K, Bekiroğlu N, Yüksel M. Factors associated with

- postoperative delirium after thoracic surgery. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(3):1004–09.
583. Yocum GT, Gaudet JG, Teverbaugh LA, Quest DO, McCormick PC, Connolly ES Jr, Heyer EJ. Neurocognitive performance in hypertensive patients after spine surgery. *Anesthesiology.* 2009;110:254-61.
584. Yoda M, Nonoyama M, Shimakura T. Cerebral perfusion during off-pump coronary artery bypass grafting. *Surg Today.* 2004;34(6):501-5.
585. Zanatta P, Messerotti Benvenuti S, Valfrè C, Baldanzi F, Palomba D. The role of asymmetry and the nature of microembolization in cognitive decline after heart valve surgery: a pilot study. *Perfusion.* 2012;27:199–206.
586. Zhang B, Tian M, Zheng H, Zhen Y, Yue Y, Li T, Li S, Marcantonio ER, Xie Z. Effects of Anesthetic Isoflurane and Desflurane on Human Cerebrospinal Fluid A $\beta$  and  $\tau$ . *Anesthesiology.* 2013;119:52-60.
587. Zhang JG, Ghosh S, Ockleford CD, Galifianes M. Characterization of an in vitro model for the study of the short and prolonged effects of myocardial ischaemia and reperfusion in man. *Clin Sci (Lond).* 2000 ;99(5):443-53.
588. Zhang X, Yan X, Gorman J, Hoffman SN, Zhang L, Boscarino JA. Perioperative hyperglycemia is associated with postoperative neurocognitive disorders after cardiac surgery. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:361-70.
589. Zheng F, Sheinberg R, Yee MS, Ono M, Zheng Y, Hogue CW. Cerebral Near-Infrared Spectroscopy Monitoring and Neurologic Outcomes in Adult Cardiac Surgery Patients: A Systematic Review. *Anesth Analg.* 2013;116(3):663-76.
590. Zhu B, Dong Y, Xu Z, Gompf HS, Ward SA, Xue Z, Miao C, Zhang Y, Chamberlin NL, Xie Z. Sleep disturbance induces neuroinflammation and impairment of learning and memory. *Neurobiology of disease.* 2012;48(3):348–55.
591. Zimmet P, Alberti G, Shaw JE. Mainstreaming the metabolic syndrome: a definitive definition. Editorial. *Med J Aust.* 2005;183: 175-6.,
592. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature.* 2001;414:782-7.
593. Zywił MG, Prabhu A, Perruccio AV, Gandhi R. The influence of anesthesia and pain management on cognitive dysfunction after joint arthroplasty: a systematic review. *Clin Orthop Relat Res.* 2014 May;472(5):1453-66.

## PUBLICACIONES

UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA







## PUBLICACIONES

Aldana E, Valverde JL, Green C, Medina S, Campos V, Bellido I, Is the intraoperative cerebral oxygen saturation measured by the INVOS a predictor of postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery? En 6<sup>th</sup>European Society of Anaesthesiology (ESRA-2013) Congress. European Journal of Anaesthesiology Volume 30; Supplement 51: Abstract 7AP3-4, 2013. Barcelona (Spain), Jun, 2013.

Aldana E, Valverde JL, Green C, Medina S, Campos V, Bellido I, Gómez-Luque A. ¿Puede ser la saturación de oxígeno cerebral intraoperatoria determinada mediante el INVOS un predictor de disfunción cognoscitiva postoperatoria en cirugía cardíaca? En: V Reunión de Jóvenes Farmacólogos de Andalucía. Libro de abstracts: 26, 2013, Málaga, Julio-2013.

Aldana E, Bellido I, Green C, Medina S, Valverde JL, Gomez-Luque A. Prediction of postoperative cognitive dysfunction using the intraoperative cerebral oxygen saturation in the elderly subjected to cardiac surgery. En : Euroanaesthesia 2014, The European Anaesthesiology Congress (ESA-2014) Congress. European Journal of Anaesthesiology Vol 31, Supplement 52 pp: 121 (Available on-line on the Euroanaesthesia on-line Scientific Programme website, 2014, [http://www.esahq.org/~media/ESA/Files/Downloads/Resources-Abstracts-Euroanaesthesia2014/ESA2014\\_FINAL.ashx](http://www.esahq.org/~media/ESA/Files/Downloads/Resources-Abstracts-Euroanaesthesia2014/ESA2014_FINAL.ashx). Stockholm (Sweden), May-Jun, 2014.

Aldana E, Bellido I, Valverde JL, Medina S, Green C, Gomez-Luque A, Campos V. Intraoperative cerebral oxygen saturation reduction may be related with delirium symptoms' development during the intensive care unit post-surgery staying after cardiac surgery. En: Euroanaesthesia 2015, The European Anaesthesiology Congress (ESA-2015) Congress. European Journal of Anaesthesiology Volume 32, e-Supplement 53: 194-195. 7AP2-8, June 2015, Berlin (Germany), May-Jun, 2015.

Valverde JL, Aldana E, Bellido I, Medina S, Green C, Campos V. La reducción de la saturación de oxígeno cerebral intraoperatoria puede relacionarse con el desarrollo de síntomas de delirio durante la estancia en la unidad de recuperación post-anestésica tras cirugía cardíaca. En XXXII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor, Santander (Spain), Octubre 2015.

Aldana EM, Valverde JL, Fábregas N. Conciencia, cognición y redes neuronales: nuevas perspectivas. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2016;EN PRENSA



Brussels, 13/06/2013

Dr. Eva María Aldana Díaz  
San Manuel 20  
29604 Marbella  
Spain

**To whom it may concern**

The ESA hereby certifies that the following abstract was presented at Euroanaesthesia 2013 (Barcelona, Spain, 1-4 June ) at the CCIB at the date/time mentioned below:

**Presenter:** Dr. Eva María Aldana Díaz

**Affiliation (as submitted):** Xanit International Hospital, Dept of Anaesthesiology, Benalmádena, Spain

**Co-authors:** Aldana Díaz E.M., Valverde Junguito J.L., Green Heredia C., Medina Merranz S., Campos Arillo V., Bellido Estévez I.

**Abstract Title:** Is the intraoperative cerebral oxygen saturation measured by the INVOS a predictor of postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery?

**Accepted Abstract Number:** 7AP3-4, under which it was published in the European Journal of Anaesthesiology (Volume 30, Supplement 51, June 2013).

**Date:** 2/06/2013

Kind regards,

Anne Blondeel  
Congress Programme Coordinator  
24 rue des Comédiens  
1000 Brussels | Belgium  
Tel: +32 2 210 94 15  
abstracts@esahq.org  
www.esahq.org

**V Reunión de Jóvenes Farmacólogos de Andalucía**  
Facultad de Medicina  
Universidad de Málaga

**“V Reunión de Jóvenes Farmacólogos de Andalucía”**

**9 de Julio de 2013, Málaga**

**Facultad de Medicina, Universidad de Málaga**

El comité organizador de la V Reunión de Jóvenes Farmacólogos de Andalucía  
Certificado de Presentación de Comunicación Oral

**Eva Aldana, Juan Luis Valverde, Cristina Green, Silvia Medina, Víctor Campos,  
Inmaculada Bellido, Aurelio Gómez-Luque**

**“¿Puede ser la saturación de oxígeno cerebral intraoperatoria determinada  
mediante el INVOS un predictor de disfunción cognoscitiva postoperatoria en  
cirugía cardiaca?”**



Dr. José Pedro de la Cruz Cortés.  
Comité Organizador.



12 June 2014

To whom it may concern

**SUBJECT:** Confirmation of Abstract presentation Euroanaesthesia 2014

The ESA hereby certifies that the following abstract was presented at Euroanaesthesia 2014 (Stockholm, Sweden, May 31 – June 3) at the Stockholm Messe.

Please find below the abstract information – as submitted – and the date and time of the presentation:

<b>Presenter:</b>	Aldana Eva
<b>Affiliation:</b>	Xanit International Hospital, Dept of Anaesthesiology, Benalmadena, Spain
<b>Co-Authors:</b>	Aldana E., Bellido I., Valverde J.L., Medina S., Green C., Gomez-Luque A.
<b>Abstract Title:</b>	Prediction of postoperative cognitive dysfunction using the intraoperative cerebral oxygen saturation in the elderly subjected to cardiac surgery
<b>Accepted Abstract Number:</b>	7AP5-10
<b>Date:</b>	02.06.2014

The abstract has been published in the e-Supplement of the European Journal of Anaesthesiology (Volume 31, Supplement 52, June 2014) under the Accepted Abstract Number reference.

Kind regards,

European Society of Anaesthesiology  
Scientific Department

24 rue des Comédiens  
1000 Brussels | Belgium  
Tel: +32 2 210 94 15  
[abstracts@esahq.org](mailto:abstracts@esahq.org)  
[www.esahq.org](http://www.esahq.org)



24 June 2015

To whom it may concern

**SUBJECT:** Confirmation of Abstract Presentation Euroanaesthesia 2015

The ESA hereby certifies that the following abstract was presented at Euroanaesthesia 2015 (Berlin, Germany, May 30 – June 2) at the Berlin Cube.

Please find below the abstract information – as submitted – and the date and time of the presentation:

<b>Presenter:</b>	Aldana Eva Maria
<b>Affiliation:</b>	Xanit International Hospital, Dept of Anaesthesiology, Malaga, Spain
<b>Co-Authors:</b>	<u>Aldana E.M.</u> , Bellido I., Valverde J.L., Medina S., Green C., Gomez-Luque A., Campos V. Xanit International Hospital-Cognitive Function in Anaesthesia Group
<b>Abstract Title:</b>	Intraoperative cerebral oxygen saturation reduction may be related with delirium symptoms' development during the intensive care unit post-surgery staying after cardiac surgery
<b>Accepted Abstract Number:</b>	7AP2-8
<b>Date:</b>	31.05.2015

The abstract has been published in the e-Supplement of the European Journal of Anaesthesiology (Volume 32, Supplement 53, June 2015) under the Accepted Abstract Number reference.

Kind regards,

European Society of Anaesthesiology  
Scientific Department

24 rue des Comédiens  
1000 Brussels | Belgium  
Tel: +32 2 210 94 15  
[abstracts@esahq.org](mailto:abstracts@esahq.org)  
[www.esahq.org](http://www.esahq.org)



Volume 32 | e-Supplement 53 | June 2015  
www.ejanaesthesiology.com

# EJA

European Journal  
of  
Anaesthesiology

Euroanaesthesia 2015  
The European Anaesthesiology Congress

Abstracts Programme  
Berlin, Germany, May 30 - June 2, 2015



ISSN 0265-0215

UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



## 7AP2-8

**Intraoperative cerebral oxygen saturation reduction may be related with delirium symptoms' development during the intensive care unit post-surgery staying after cardiac surgery**

Aldana E.M.<sup>1</sup>, Bellido I.<sup>2</sup>, Valverde J.L.<sup>1</sup>, Medina S.<sup>1</sup>, Green C.<sup>1</sup>, Gomez-Luque A.<sup>2</sup>, Campos V. Xanit International Hospital-Cognitive Function in Anaesthesia Group  
<sup>1</sup>Xanit International Hospital, Dept of Anaesthesiology, Malaga, Spain, <sup>2</sup>School of Medicine, University of Malaga, Dept of Anaesthesiology, Malaga, Spain

**Background and Goal of Study:** Cerebral oximetry with the INVOS (IN Vivo Optical Spectroscopy) system provides the possibility of non-invasive, continuous measurement and assessment of regional cerebral oxygen saturation (rSO<sub>2</sub>), which can improve patients' outcome. The aim of this study was to examine whether cerebral frontal cortex O<sub>2</sub> desaturation may be related with the development of delirium symptoms' and the incidence of cognitive function's decline after cardiac surgery.

**Materials and Methods:** A prospective, before and after, longitudinal study in II-IV ASA class patients scheduled for cardiac surgery and undergoing intravenous general anesthesia with remifentanyl plus propofol was done. Clinical and surgical parameters, cardiopulmonary function, intraoperative cerebral oxygen saturation (rSO<sub>2</sub>) and bispectral index were continuously recorded and corrected throughout the surgery. Standardized test measuring capacity of attention, language, verbal and visual memory, visual-spatial orientation, executive, psychomotor and motor capacity as well as independence in daily life and the perception of the patient of their psychological situation (by the

use of CAM ICU, WAIS III, Mini Mental Test, trail making test a/b y digit & symbol, WSM III list of words, digit span, Stroop test, STAIC, EPO-R, Yesavage, QOLIE-31 and Barthel test) were used to assessed the cognitive function before and 7 days after surgery.

**Results and Discussion:** Patients (n=44, 77.3% male, aged 69.9±1.9 years old), scheduled to coronary (36.4%), aortic valve replacement (18.2%), mitral valve replacement (13.6%), coronary plus valve replacement (13.6%) and others (18.2%) surgery, on pump 98.4% were enrolled. A reduction of the rSO<sub>2</sub> higher than 10% at the end of the surgery compared with basal values was detected in a 46.8% of the patients. Reduction of rSO<sub>2</sub> higher than 10% at the end of the surgery was related with significantly higher values of delirium symptoms' development during the intensive care unit post-surgery staying (rSO<sub>2</sub> higher ≥10% 68.8 vs. rSO<sub>2</sub> higher < 10% 31.3%, p< 0.05). Patients with rSO<sub>2</sub> reduction higher than 10% also showed 7 days after surgery, a significant deficit (p< 0.05) at the Wechsler Memory Scale III list of words test (WSM III), mainly namely vocabulary remembering, and at the executive function L&N test.

**Conclusion:** Reduction of rSO<sub>2</sub> during cardiac surgery was related with delirium symptoms' development during the intensive care unit post-surgery staying.



## Revista Española de Anestesiología y Reanimación

www.elsevier.es/redar



### REVISIÓN

## Conciencia, cognición y redes neuronales: nuevas perspectivas

E.M. Aldana<sup>a,\*</sup>, J.L. Valverde<sup>a</sup> y N. Fábregas<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Vithas Xanit Internacional, Benalmádena, Málaga, España

<sup>b</sup> Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 1 de septiembre de 2014; aceptado el 2 de abril de 2015

#### PALABRAS CLAVE

Conciencia;  
Inconsciencia;  
Cognición;  
Funciones cognitivas;  
Redes neuronales;  
Fármacos anestésicos;  
Plasticidad neuronal;  
Conectividad

**Resumen** Hemos realizado un análisis de la literatura más reciente sobre los mecanismos de la conciencia y cognición basado en la teoría de las redes neuronales.

La respuesta inmunoinflamatoria del proceso anestésico-quirúrgico induce modulación de la plasticidad neuronal, influyendo en las funciones cognitivas superiores. Los fármacos anestésicos podrían causar inconsciencia, produciendo una disrupción funcional de la integración cortical y del complejo córtico-talámico.

Las percepciones externas e internas se procesan mediante una intrincada red de conexiones neuronales, implicando la actividad de los centros nerviosos superiores, especialmente la corteza cerebral. Para ello se requiere un modelo integrado formado por redes neuronales y sus interacciones entre regiones altamente especializadas, a través de redes a gran escala o *large scale networks*, que se distribuyen por el cerebro recogiendo el flujo de información de estas percepciones.

La conectividad funcional y la efectiva entre las redes a gran escala son fundamentales para la conciencia, inconsciencia y cognición. Es lo que se llama el «conectoma humano» o mapa de las redes neuronales.

© 2014 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

#### KEYWORDS

Consciousness;  
Unconsciousness;  
Cognition;  
Cognitive function;  
Neural networks;  
Anesthetic drugs;  
Neuronal plasticity;  
Connectivity

**Consciousness, cognition and brain networks: New perspectives**

**Abstract** A detailed analysis of the literature on consciousness and cognition mechanisms based on the neural networks theory is presented.

The immune and inflammatory response to the anesthetic-surgical procedure induces modulation of neuronal plasticity by influencing higher cognitive functions. Anesthetic drugs can cause unconsciousness, producing a functional disruption of cortical and thalamic cortical integration complex.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [evamaria.aldana@gmail.com](mailto:evamaria.aldana@gmail.com) (E.M. Aldana).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2015.04.005>

0034-9356/© 2014 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Aldana EM, et al. Conciencia, cognición y redes neuronales: nuevas perspectivas. Rev Esp Anesthesiol Reanim. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2015.04.005>





The external and internal perceptions are processed through an intricate network of neural connections, involving the higher nervous activity centers, especially the cerebral cortex. This requires an integrated model, formed by neural networks and their interactions with highly specialized regions, through large-scale networks, which are distributed throughout the brain collecting information flow of these perceptions.

Functional and effective connectivity between large-scale networks, are essential for consciousness, unconsciousness and cognition. It is what is called the "human connectome" or map neural networks.

© 2014 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

En los últimos años se ha desarrollado un concepto más dinámico y funcional de la anatomía cerebral, basado en técnicas de imagen y de electroencefalografía que nos informan de las distintas interacciones entre las regiones cerebrales sin tener demasiado en cuenta la «morfología estructural tradicional»<sup>1-3</sup>. Nuestro propósito es difundir este cambio de paradigma en la visión del sistema nervioso central, teniendo en cuenta que es el lugar donde actúan los fármacos anestésicos que se utilizan a diario.

La conciencia es el propósito final de nuestro sistema de atención para ayudar a nuestro cerebro a sintonizar con el mundo. La palabra «conciencia» proviene del latín *conscientia*<sup>4</sup>, que significa, literalmente, «con conocimiento» (del latín *cum scientia*). Es darse cuenta de la información recibida por el cerebro y usar la percepción del mundo en beneficio propio<sup>5</sup>.

La información por sí sola no produce la conciencia, requiere ser transformada por el cerebro para hacerla coherente y adquirir un significado. Los prerrequisitos mínimos de la conciencia son el estado de alerta y la atención, requiriendo la percepción y la memoria. La conciencia, pues, entrelaza con la cognición —del latín: *cognoscere*, (conocer)— que se define como la habilidad para coordinar pensamientos y acciones para dirigirlos hacia los objetivos planteados. Es necesaria para planear, orquestar y dirigir el comportamiento. Comprende procesos tales como el aprendizaje, razonamiento, atención, memoria, resolución de problemas, toma de decisiones y lenguaje<sup>6</sup>.

Todas las funciones de la conciencia tienen una amplia difusión a las regiones llamadas «inconscientes» del cerebro. Agnati hace mención a la metáfora de la «galería de los espejos» (*hall of mirrors*) basada en las características peculiares de las neuronas espejo. La actividad mental integrada se asemeja a un teatro interior. Sugiere que existe una interacción entre las estructuras de la corteza cerebral a todos los niveles, siendo posible reflejar los contenidos de unas áreas cerebrales y a la vez recibir *feedback* desde otras. La organización del córtex estaría conformada por módulos funcionales dinámicos que van integrando fragmentos de información y procesándolos en contenidos cada vez más complejos. Como si de un mosaico se tratase, el resultado final que percibimos sería la integración de todas las aportaciones con todos sus matices. Describe la conciencia como un «epifenómeno» de la interrelación de todos estos módulos funcionales. Esta integración indica

que las áreas cerebrales y sus funciones están dinámicamente interrelacionadas, no guardan un orden de sucesión estático. Los fenómenos internos y externos del organismo pueden producirse paralelamente y se van relacionando a través de distintas áreas implicadas en una determinada acción, dando lugar a una experiencia completa. La comunicación funcional entre las regiones del cerebro desempeña un papel clave en los procesos cognitivos complejos<sup>7</sup>.

## Metodología

Para la elaboración de este manuscrito se llevó a cabo una revisión bibliográfica en la base de datos PubMed-Medline, con las palabras clave: *consciousness, unconsciousness, cognition, cognitive function, neural networks, anesthetic drugs, neuronal plasticity, connectivity* y sus combinaciones con los operadores booleanos, con límites de fecha desde 2000 hasta 2014, siendo la última búsqueda electrónica en julio de 2014. El idioma elegido fue el inglés. Se realizó una revisión del estado actual del tema con una nueva perspectiva basada en las redes neuronales. Se incluyeron estudios que evaluaran el funcionamiento de las redes neuronales, la conectividad de las mismas, los mecanismos para la cognición y la pérdida de la conciencia, así como la relación de los fármacos anestésicos y la respuesta inflamatoria con la plasticidad neuronal. Se esbozan las implicaciones de la alteración de dichas redes en algunas enfermedades. Se añadieron referencias fuera del margen de tiempo establecido si contenían aportaciones importantes para el trabajo. También se tuvieron en cuenta opiniones de expertos.

## Concepto de red neuronal y teoría de los grafos

El cerebro se construye a partir de fibras paralelas y perpendiculares que se cruzan entre sí de manera ordenada, según ha podido comprobarse en imágenes de resonancia magnética funcional (RMF), formando la red neuronal. Una red neuronal o *network* se define como una población de neuronas físicamente interconectadas o un grupo de neuronas aisladas que reciben señales que procesan la información recibida, por lo que su interdependencia puede ser estructural o funcional<sup>8</sup>.

Las redes neuronales a gran escala constituyen la arquitectura de conexiones del cerebro que controla la actividad neuronal (*large scale networks*); son los sistemas neuronales que están distribuidos por toda la extensión cerebral<sup>9</sup>. Un

Cómo citar este artículo: Aldana EM, et al. Conciencia, cognición y redes neuronales: nuevas perspectivas. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2015.04.005>

área cerebral puede ser descrita como una subred neuronal dentro de una red a gran escala. Estas subredes están organizadas en unidades o módulos estructural y funcionalmente complejos<sup>10-12</sup>.

La comprensión de cómo el cerebro humano produce la cognición depende en última instancia del conocimiento de la compleja organización de este entramado neuronal y sus relaciones, pues durante mucho tiempo se ha supuesto que las funciones cognitivas se debían a las operaciones aisladas de las regiones cerebrales. Sin embargo, existen evidencias que apoyan que la cognición resulta de las interacciones dinámicas de las áreas del cerebro<sup>11,13,14</sup>.

Sin duda, muchos sistemas en la naturaleza se pueden describir por medio de redes complejas. La teoría de grafos es un campo de estudio de las matemáticas y la informática que analiza las gráficas de sistemas complejos o grafos. Un grafo es una representación gráfica de una red; es una entidad matemática consistente en una colección de nodos o vértices considerados como la unidad fundamental, tienen una única organización local identificable, un patrón de conexión estructural definido a gran escala y una actividad funcional que les permite ser diferenciados de sus vecinos. Por otro lado, las largas fibras axonales de sustancia blanca, que conectan a los nodos estableciendo un nexo entre ellos, constituyen las aristas o *edges* (fig. 1). El análisis de las redes neuronales o *network analysis*, que forman el conectoma humano, permite estudiar las interrelaciones entre las mismas. En neurociencias se usa para representar la conectividad anatómica y funcional de las redes neuronales cerebrales<sup>11,15,16</sup> (fig. 2). Aunque se han propuesto muchas medidas cuantitativas de redes complejas, hay 3 conceptos que desempeñan un papel clave: *el coeficiente de agrupamiento* o clustering coefficient, *la longitud media de la trayectoria* o path length, *la distribución de grados* y *la medida de centralidad*<sup>11,13,14</sup>.

*El coeficiente de agrupamiento* de un grafo aporta información del grado de conexión existente entre los nodos adyacentes a un determinado nodo. Indica el nivel de conexión local de un grafo.

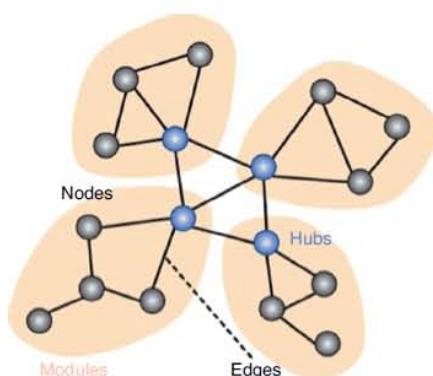


Figura 1 Composición de una red neuronal. Una red neuronal está constituida por nodos y aristas o *edges*, su estructura de comunidad con módulos de red y nodos tipo «hub»<sup>98</sup>. Reproducida con permiso de Sporns<sup>98</sup>.

*La longitud media de la trayectoria*, característica de un grafo, describe la proximidad con la que un nodo de la red está conectado con cada nodo, y nos revela el nivel de conectividad global de la red y la eficiencia con la que puede integrarse la información de diferentes sistemas.

*El grado de un nodo* describe el número de conexiones que tiene globalmente y nos da información sobre los nodos altamente conectados que constituyen un núcleo «hub» en la red cerebral, también llamados núcleos o centros de la red, que actúan como condensadores de la información.

*Las medidas de centralidad* nos dan idea de la importancia de los nodos en la red; si un nodo tiene un nivel alto de centralidad indica que posee conexiones cortas dentro de la propia red. Valora la fuerza de estas conexiones. Desempeña un papel fundamental en la eficiencia de comunicación global de dicha red. Estas características son propias de los nodos «hub» y son claves para el desarrollo de las funciones cognitivas.

Consideradas conjuntamente, estas medidas y sus valores permiten conocer la estructura de una red y definen una organización específica<sup>17,18</sup>. Del análisis cuantitativo de la teoría de grafos surgen 2 tipos de redes neuronales principales. Las redes con organización de «mundo pequeño» o *small world* representan un tipo de red compleja homogénea que sigue una ley exponencial, compuesta por grupos neuronales de alta eficiencia y rapidez, para el procesamiento de la información, con un bajo coste energético y una gran conectividad; poseen un *elevado coeficiente de agrupamiento* y una *longitud de trayectoria* entre 2 nodos pequeña.

Las redes neuronales libres de escala o *scale free networks*, otro tipo de red compleja muy relacionada con las anteriores, poseen propiedades de *small world* y nodos «hubs»<sup>19-22</sup>. Son redes complejas no homogéneas que siguen una ley de potencias. Constituyen redes de alto grado y centralidad.

Es preciso conocer la *dinámica* que se produce en el flujo de información y su *evolución temporal*, ya que varía el número de nodos que intervienen y las conexiones que se establecen entre ellos. La aplicación de estos métodos de estudio, unidos a las técnicas de neuroimagen, han aportado un nuevo enfoque sobre la organización del cerebro humano<sup>2,3,18,20</sup> (tabla 1).

## Concepto de conectividad de las redes neuronales

### Modos de comunicación a nivel intercelular

Los procesos de homeostasis pueden afectar a la función cerebral, vía neuronal visceral, especialmente aferencias vagales y a través de señales endocrinas. Las redes de astrocitos están en una posición privilegiada para responder a las variaciones procedentes de la sangre y del LCR mediadas por células endoteliales y ependimales. Estas señales incluyen pequeñas moléculas como las hormonas y neuropéptidos. La excitabilidad celular astrocitaria es desencadenada por la actividad sináptica neuronal<sup>23</sup>.

El modelo de la «triple sinapsis», funcionalmente constituido por la interacción entre las neuronas pre y postsinápticas con los astrocitos, desempeña un papel esencial en la base anatómica celular y de procesamiento de las

Cómo citar este artículo: Aldana EM, et al. Conciencia, cognición y redes neuronales: nuevas perspectivas. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2015.04.005>

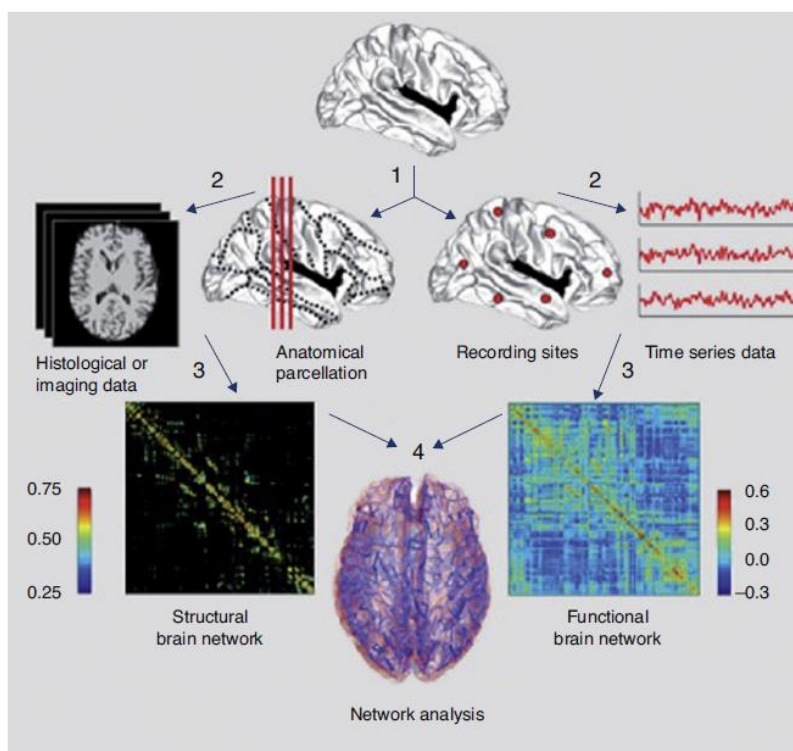


Figura 2 Análisis de las redes neuronales. Estudio en 4 pasos de las redes neuronales a partir de datos empíricos (1), parcelación del volumen cerebral en regiones coherentes en función de las características estructurales o de conexión mediante RMF, o asignación de nodos mediante la colocación de sensores y/o puntos de grabación mediante EEG y MEG; (2) de ello extraemos imágenes de conectividad estructural (a la izquierda) y de conectividad funcional (a la derecha); (3) construcción de una matriz de conexión representando una red neuronal estructural (*structural brain network*) (a la izquierda) o funcional (*functional brain network*) (a la derecha); (4) análisis de las redes neuronales (*network analysis*). Reproducida con permiso de Sporns<sup>16</sup>.

redes neuronales<sup>24,25</sup>. Los astrocitos pueden modular la actividad sináptica dentro de estas singulares organizaciones a través de la liberación de mediadores o gliotransmisores que pueden activar o inhibir las membranas neuronales adyacentes. Actuarían como unidades «hubs» locales o microcircuitos especializados en integrar información específica. Los astrocitos son una pieza clave en la cognición al estar directamente involucrados en la transmisión y almacenamiento de información en el sistema nervioso, así como en los mecanismos de modulación de la plasticidad neuronal<sup>26,27</sup>.

Una característica básica de los procesos que llevan a la conciencia es la existencia de formaciones supracelulares en las que fluye la información intercelular con distintas peculiaridades. En la transmisión por cableado o *wiring transmission*, la señal se transmite por canales físicos bien delimitados. Los astrocitos utilizan este tipo de transmisión al poseer *gap junctions*. La transmisión por volumen o *volume transmission* consiste en señales químicas transmitidas mediante la generación de *campos electromagnéticos*, producidos por el flujo neuronal debido a los movimientos iónicos intercelulares y a la difusión en el espacio extracelular. Recientemente se han descubierto la existencia de

otras estructuras especializadas, microvesículas y nanotubos de túneles, *tunneling nanotube*, que permiten el intercambio intercelular en diferentes situaciones, fisiológicas y patológicas, amplificando a otro nivel la comunicación. Se requieren más estudios para dilucidar su función<sup>28,29</sup>.

#### Conectividad estructural

Hace referencia a la conectividad anatómica, derivada de la conexión directa entre distintas regiones cerebrales a través de tractos de sustancia blanca, conformados por las trayectorias de los paquetes axonales<sup>30</sup>, permitiendo la interacción en tiempo real. La conectividad funcional y la estructural mantienen una estrecha relación en el cerebro humano, como se ha podido comprobar en estudios que combinan la RMF en estado de reposo con determinaciones basadas en la técnica de imagen de tensor de difusión<sup>16,31,32</sup>.

#### Conectividad funcional

Es la interrelación temporal de señales neurofisiológicas entre áreas neuronales que están espacialmente

Cómo citar este artículo: Aldana EM, et al. Conciencia, cognición y redes neuronales: nuevas perspectivas. Rev Esp Anestesiología y Reanimación. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2015.04.005>

Tabla 1 Glosario de términos

Red neuronal o <i>network</i> : población de neuronas físicamente interconectadas o grupo de neuronas aisladas que reciben señales que procesan la información recibida. Están representadas gráficamente por nodos y aristas
Redes neuronales a gran escala: constituyen la arquitectura de conexiones del cerebro que controla la actividad neuronal ( <i>large scale networks</i> ), distribuidas por toda la extensión cerebral
Área cerebral: subred neuronal dentro de una red a gran escala, organizada en unidades o módulos estructural y funcionalmente complejos
Teoría de grafos: campo de estudio de las matemáticas y la informática que analiza las gráficas de sistemas complejos o grafos
Grafo: entidad matemática compuesta por nodos y sus conexiones <i>edges</i>
Nodos: unidad fundamental de la red neuronal con una organización local identificable, un patrón de conexión estructural y funcional definido a gran escala
Aristas o <i>edges</i> : componente de la red neuronal que une los nodos, constituidos por fibras axonales de sustancia blanca
Coefficiente de agrupamiento o <i>clustering</i> : indica el nivel de conexión local de un grafo
Longitud media de la trayectoria o <i>path length</i> : proximidad con la que un nodo de la red está conectado con cada nodo
Grado de un nodo: describe el número de conexiones que tiene globalmente
Medidas de centralidad: indican cuántas de las vías más cortas existentes dentro de una red pasan por un nodo específico de esta. Es una medida de eficacia
Hub: nodos altamente conectados en la red cerebral, también llamados núcleos o centros de la red, que actúan como condensadores de la información. Fundamentales para la cognición
Red neuronal tipo «mundo pequeño» o <i>small world</i> : representa un tipo de red compleja homogénea que sigue una ley exponencial, compuesta por grupos neuronales de alta eficiencia y rapidez. Coeficiente de agrupamiento elevado y longitud media corta
Red neuronal libre de escala o <i>scale free networks</i> : representan un tipo de redes complejas no homogéneas que siguen una ley de potencias. Constituyen redes de alto grado y centralidad. Poseen propiedades de <i>small world</i> y nodos «hubs»

separadas<sup>33</sup>. La conectividad funcional puede analizarse a través de métodos estadísticos dirigidos por los datos de neuroimagen de RMF inducidos al realizar una acción o por RMF en reposo. El uso de la RMF en estado de reposo, el electroencefalograma (EEG) y la magnetoencefalografía (MEG) son útiles para determinar la conectividad funcional de dichas redes<sup>16</sup>. La conectividad efectiva trata de explicar esta dependencia en el tiempo.

### Conectividad efectiva

La conectividad efectiva describe los efectos causales derivados de las influencias que las poblaciones neuronales

ejercen entre sí<sup>34</sup>. Se puede analizar mediante un modelo simple de dinámica neuronal aplicable a la RMF, donde se estudian la repercusión de un sistema sobre el estado de otro, descrito por Friston; es el «modelo causal dinámico», que permite detectar actividad neurológica oculta entre grupos neuronales y su modulación a través de mecanismos inhibidores o excitadores<sup>35</sup>. La conectividad funcional y la efectiva son de vital importancia para el funcionamiento de la conciencia y la cognición, valorando la interacciones interregionales<sup>34,36</sup>.

### Núcleos centrales principales de redes neuronales para la elaboración de los procesos cognitivos (*core neurocognitive networks*). El modelo triple de las redes neuronales (*triple network model*)

La función cerebral es el resultado de la interacción entre la actividad neuronal generada en estado de reposo y la que aparece cuando realizamos tareas específicas. Están representadas por redes diferentes según su funcionalidad, con una actividad basal organizada en perfiles espacio-temporales estructurados, reflejo de la arquitectura funcional del cerebro. En cada una de estas redes principales diversas áreas anatómicas interaccionan con otras áreas cerebrales asociativas. El acoplamiento entre ellas se podría originar a través de la oscilación sincronizada<sup>37</sup>. Para la elaboración de los procesos cognitivos son esenciales 3 redes neuronales.

La red central ejecutiva, *central executive network* (RCE), hace referencia a los procesos cognitivos orientados hacia la resolución de situaciones complejas. Estos comprenden la memoria de trabajo, la orientación y atención, la toma de decisiones, la capacidad para mantener la información *on line*, la inhibición de respuestas no deseadas y la vigilancia de la conducta. Es un sistema anclado en el córtex prefrontal dorsolateral (CPF DL) y el córtex parietal posterior (CPP)<sup>38</sup>.

Las redes neuronales por defecto, *default mode networks* (RND), son un conjunto de regiones cerebrales que están más activas durante el estado de reposo e introspección que durante la ejecución de tareas dirigidas a una meta (*task-negative network*)<sup>39</sup>. Intervienen en la integración cognitiva y emocional. Representa el pensamiento no relacionado con los estímulos externos y lapsus atencionales<sup>40</sup>. Una de sus funciones principales es elaborar perspectivas para posibles situaciones futuras, basadas en la reflexión sobre las experiencias pasadas y pensamientos autorreferenciales. Se ha podido comprobar que su actividad persiste bajo el estado de anestesia y que presenta distintos grados de deterioro en la enfermedad de Alzheimer (EA), en el autismo y en la esquizofrenia<sup>41</sup>. Anatómicamente está anclada en el córtex cingulado posterior (CCP), formación hipocámpal (FH) y córtex prefrontal ventro medial (CPFVM) y parietal inferior, con nodos prominentes en el lóbulo temporal medial (LTM). Nodos en el CCP y FH están involucrados con el procesamiento visoespacial, reflexiones sobre uno mismo, aspectos de conciencia<sup>42</sup>, memoria autobiográfica<sup>43,44</sup> y memoria semántica, que accede a los recuerdos de los significados de los conceptos sin necesidad de recuperar las experiencias específicas donde se obtuvieron<sup>45</sup>, mientras el CPFVM es importante para la representación de nuestra

Cómo citar este artículo: Aldana EM, et al. Conciencia, cognición y redes neuronales: nuevas perspectivas. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2015.04.005>

personalidad y la cognición social<sup>43,46</sup>, juicios que dependen de los valores sociales<sup>47</sup> y regulación de las emociones, donde también intervienen solapadamente otras regiones como CCP y FH<sup>48</sup>. La memoria episódica o recuerdo de eventos marcados por referencias temporales, espaciales o por experiencias personales, parece estar relacionada con CPFVM, FH y CCP<sup>49</sup>.

La red de asignación de relevancia, *saliency network* (RAR), es una red de orden superior por la que los estímulos más relevantes atraen el foco de la atención, para decidir su uso posterior e incorporarlos al pensamiento y a la conducta; actúa como un filtro. Se ha situado en el sistema operculado cingulado-frontal anclado en el córtex cingulado anterior (CCA) y córtex frontoinsular. Se relaciona con las dimensiones emocionales de los sentimientos y diversas funciones autonómicas. La mayoría restante de nodos son subcorticales involucrados en la emoción, regulación homeostática y mecanismos de recompensa. En las imágenes funcionales basadas en la realización de tareas, la RAR y RCE han sido difíciles de aislar. El análisis de la conectividad funcional revela que estas regiones forman distintas redes frontoparietales y cingulo-operculares<sup>50</sup>.

La ínsula anterior (IA) parece tener un papel primordial; participa en la integración de procesos emocionales y cognitivos de orden superior preparando el soporte emocional a la experiencia sensorial. Se ha relacionado con la ansiedad y la conducta adictiva<sup>51</sup>. Recientes descubrimientos han revelado que la IA y CCA son parte de un circuito que muestra interacciones dinámicas con las redes atencionales y las de adecuación, por lo que seleccionan los estímulos más adecuados para guiar el comportamiento<sup>50,52</sup>.

El correcto funcionamiento de estas redes es crucial para nuestra homeostasis. Cuando realizamos una tarea cognitiva que demanda atención se producen 2 tipos de respuesta opuestas: el incremento de la activación de un conjunto de regiones frontales y parietales, relacionadas con la red atencional y el control ejecutivo (RCE) y la desactivación de áreas cerebrales correspondientes a las RND. Presentan una correlación negativa<sup>53</sup>. Estudios de RMF reflejan la participación de la RAR en la conexión y desconexión de la RND y la RCE, desempeñando un papel crítico en el cambio de la predominancia de la RCE respecto a la RND y viceversa. La red frontoparietal incluiría tanto regiones de la RCE, como de la RND; esta particularidad la convierte en una aspirante ideal para integrar información de ambas redes y actuar como un medio en el que se originan los cambios entre ellas. Integra así los mecanismos endógenos y exógenos de la cognición<sup>54</sup>. El malfuncionamiento de estas 3 estructuras puede favorecer el desarrollo de distintas enfermedades y su conocimiento ha contribuido a explicar la fisiopatología subyacente<sup>53</sup> (fig. 3).

### Anestesia general y su repercusión en la pérdida de conciencia

Se han publicado numerosas teorías para dilucidar la sucesión de acontecimientos que se producen hasta la pérdida de la conciencia en la anestesia general, como la teoría de Flohr del procesamiento de la información<sup>55</sup>, la teoría de Alkire, basada en imágenes funcionales, la cual mostró que durante la inconsciencia inducida por los anestésicos se inhiben los

núcleos del tálamo y de la formación reticular, originando una disrupción tálamo-cortical, siendo el tálamo un posible interruptor de «conexión» o «desconexión» de la anestesia<sup>56</sup>. La teoría de «la cascada anestésica», que ratifica el paradigma de la conciencia escindida o *cognitive unbinding* de John y Prichep, postula una secuencia escalonada de eventos en las estructuras subcorticales hasta la supresión de la conciencia<sup>57</sup>. En un estudio posterior Alkire realiza una descripción de las acciones celulares de los anestésicos en los distintos receptores a través de canales iónicos en regiones claves del cerebro y la médula. Propone que la mayoría de los anestésicos producen la inconsciencia actuando en el complejo córtico talámico posterolateral, ya que este es especialmente vulnerable debido a su organización de pequeño mundo o *small world* que presenta una alta conectividad. Estas regiones forman parte de las RND y RCE, las cuales quedarían afectadas. Se produciría una desconexión funcional entre subregiones de este complejo. La supresión de la conciencia se originaría previniendo la integración de la información (bloqueando la interacción entre regiones cerebrales especializadas) o reduciéndola, desactivando algunas de las conexiones entre las redes neuronales, disminuyendo la conectividad funcional y la efectiva, afectando a la integración cortical, como también afirma Hudetz<sup>58,59</sup>. Algunas teorías parecen apoyar estas hipótesis, otras muestran resultados contradictorios, aunque no reemplazan algunos mecanismos implicados en estas<sup>59,60</sup>.

### Estudios de resonancia magnética funcional

Boveroux observa en imágenes de RMF la disminución de la conectividad funcional córtico-cortical y talamocortical inducida por el propofol, con afectación de las conexiones de las regiones frontoparietal dorsolateral. Se altera la actividad de las RND y las RCE. En contraste, la conectividad en las cortezas sensoriales primarias auditiva y visual se muestra más protegida<sup>61</sup>. Los estudios del grupo de Bonhôte ratifican estos hallazgos. Las redes neuronales «de rango superior», RND y la RCE y las redes subcorticales, implicadas en la regulación de la actividad talámica, parecen afectarse en primer lugar por el incremento de la concentración de agentes hipnóticos. Las redes neuronales «de rango inferior» están preservadas, incluyendo su conectividad talamocortical, incluso a concentraciones que suprimen las respuestas, aunque las interacciones sensoriales se modifican. El efecto de un agente hipnótico es dosis-dependiente con la consiguiente repercusión en la conectividad funcional<sup>64,65</sup>.

Simultaneando ambos métodos, RMF y EEG, se confirmó una disminución en el *feedback* de las redes neuronales frontoparietales cuando el propofol induce la pérdida de conciencia<sup>63</sup> (fig. 4).

### Estudios electroencefalográficos

La inhibición del flujo de información desde el área frontal a la parietal, provocada por los diferentes fármacos anestésicos (propofol, ketamina y sevoflurano), parece tener unas características similares<sup>64,66</sup>.

Mashour propone que la cadena de eventos que originan la inconsciencia sigue el modelo descendente o *top down*,

Cómo citar este artículo: Aldana EM, et al. Conciencia, cognición y redes neuronales: nuevas perspectivas. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2015.04.005>

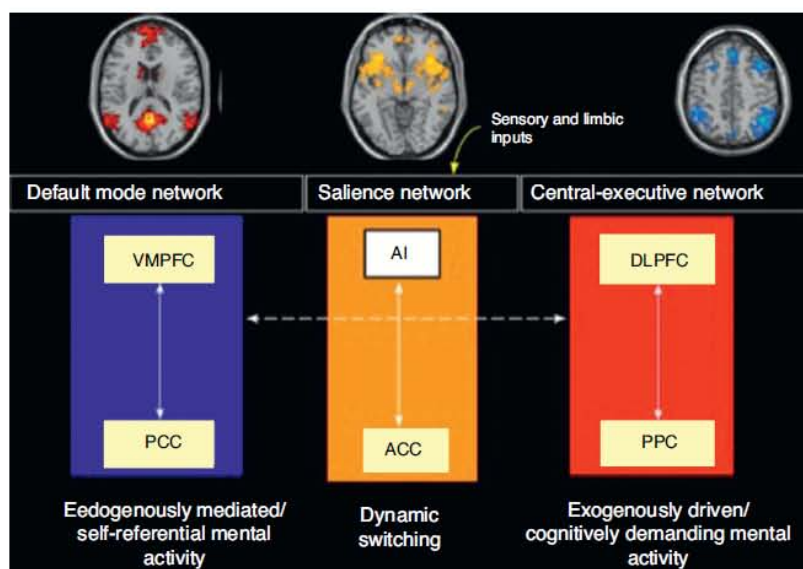


Figura 3 Redes neuronales centrales. Las 3 redes centrales. Estudios de RMF reflejan la participación de la RAR en la conexión y desconexión dinámica (*dynamic switching*) de la RND y la RCE, desempeñando un papel crítico en el cambio de la predominancia de una u otra. En este modelo las entradas de los estímulos internos y externos (límbicos y sensoriales) son procesados por la IA, que detecta los cambios más destacados y emite señales que regulan el comportamiento a través del CCA, alcanzando la homeostasis. Los nodos claves de la RND incluyen el CPFVM y CCP. Para la RCE están representados por el CPFDL y CPP. La RAR engloba la IA y CCA. Se integran así los mecanismos endógenos y exógenos de la cognición

ACC: córtex cigulado anterior (*anterior cingulate cortex*); AI: insula anterior (*anterior insula*); DLPFC: córtex prefrontal dorsolateral (*dorsolateral prefrontal cortex*); PCC: córtex cigulado posterior (*posterior cingulate cortex*); PPC: córtex parietal posterior (posterior parietal cortex); RAR: red de asignación de relevancia o salience network; RCE: red central ejecutiva o Central executive network; RND: redes neuronales por defecto o Default mode network; VMPFC: córtex prefrontal ventromedial (*ventromedial prefrontal cortex*).

Reproducida con permiso de Bressler y Menon<sup>9</sup>.

que implicaría la disrupción de la conectividad desde los centros superiores en primer lugar, estando involucradas también sus relaciones corticotalámicas. Los mecanismos ascendentes o *bottom up* (en los que la sucesión de desconexiones se produce en orden inverso) estarían más preservados, lo cual corrobora las hipótesis anteriormente descritas, avaladas por estudios de imagen y de actividad eléctrica cerebral. Los potenciales de latencia larga, reflejo de la actividad cortical, son afectados precozmente, mientras que los de latencia temprana resultan más conservados. Según Mashour «ambas perspectivas (*top down* y *bottom up*) no son excluyentes pues los núcleos talámicos que están íntimamente relacionados con las funciones corticales juegan un papel relevante en las mismas»<sup>22,60,64</sup>.

Las redes neuronales cerebrales tienen la propiedad de «reconfiguración adaptativa» ante los cambios (vigilia, anestesia y recuperación), preservándose, por una parte, un alto grado de organización global funcional, especialmente la que involucra a las redes libres de escala *scale free*, y por otra promoviendo la interrupción de las mismas generada por la anestesia (fundamentalmente en la banda  $\delta$ ), siendo las conexiones tálamo corticales y la córtico-corticales muy sensibles. Los anestésicos necesitan afectar solo una pequeña parte de este entramado para inducir

cambios. La anestesia general no parece mediar un fallo completo de las redes neuronales debido a la *organización dinámica de las redes neuronales tanto en el dominio espacial y temporal*, lo cual se ha podido evidenciar en estudios basados en la teoría de grafos<sup>15</sup>. En un trabajo reciente de Lee y Mashour realizado en voluntarios sanos, con análisis de la teoría de grafos aplicada a datos EEG, se reafirma la reorganización de estas unidades funcionales en la pérdida de la conciencia inducida por el propofol, concluyendo que esta reconfiguración de las estructuras «hub» podría explicar la pérdida del *feedback* frontoparietal propio del estado consciente más que la afectación de la conectividad en sí<sup>67</sup>.

La actividad oscilatoria neuronal posibilita la sincronización entre grupos neuronales de la misma área cortical o de regiones distantes, así como su acoplamiento funcional temporal. Se mantiene la anticorrelación entre las sincronías de las RND y las redes que realizan tareas específicas<sup>37</sup>.

Varios estudios sugieren que el aumento en la sincronía neuronal se produce tanto en el estado de vigilia como en la inconsciencia, pero con distintos patrones: «sincronía flexible y transitoria» en la banda de frecuencia gamma seguidas de «desincronización activa» que produciría la conciencia y «sincronía inflexible y persistente» en la banda alfa que está

Cómo citar este artículo: Aldana EM, et al. Conciencia, cognición y redes neuronales: nuevas perspectivas. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2015.04.005>

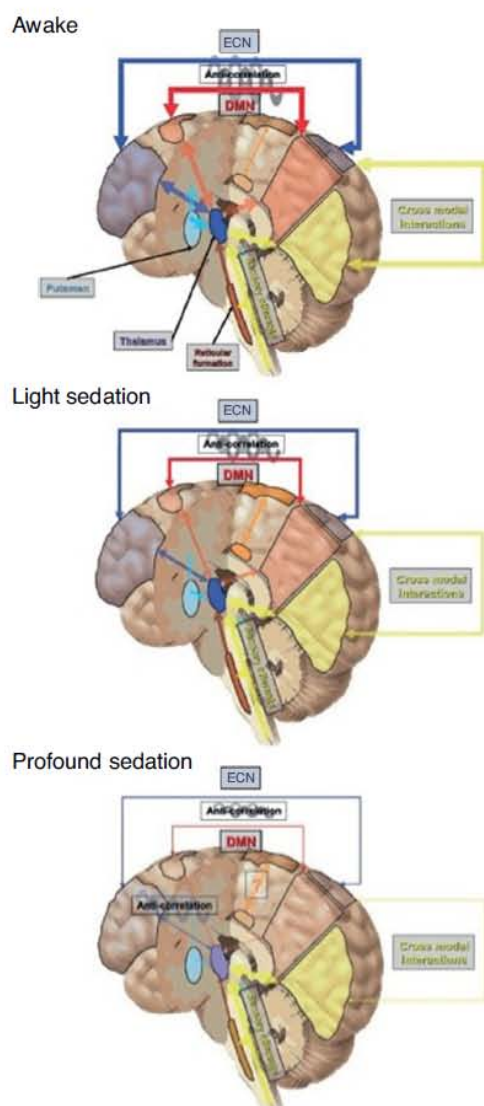


Figura 4 Representación esquemática de las variaciones de la conectividad cerebral según grados de sedación mediadas por fármacos hipnóticos inhibitorios de la neurotransmisión, observados en estudios de RMF.

Estado de vigilia: la conciencia es el resultado de la alternancia o correlación negativa (*anti-correlated*) entre la actividad sincronizada de las redes RND y RCE. La formación reticular del mesencéfalo y sus conexiones corticotálamicas mantienen la actividad cortical. La transmisión de información sensorial se realiza a través del tálamo, regulada por los sistemas subcorticales que implican al putamen.

Sedación ligera: descenso de la conectividad de las redes corticales de orden superior, al igual que de la anticorrelación entre la RND y la RCE. La conectividad funcional subcortical también disminuye, mientras que la conectividad en las redes sensoriales de orden inferior se conserva.

asociado con la actuación de los fármacos anestésicos y la pérdida de conciencia<sup>68,69</sup>.

Durante la anestesia general hay un aumento de las sincronías locales que afecta a las oscilaciones de larga distancia, con una disminución global de la sincronía, originando la pérdida de integración de la información crítica para alcanzar la conciencia<sup>70</sup>. La conectividad funcional de los sistemas tálamo-corticales no específicos parece ser la más afectada<sup>71</sup>. La sincronía de campo global (*global field synchrony*) es una medida de la sincronización funcional generalizada, aportando además información espacial. Se ha utilizado para el estudio del deterioro cognitivo en el Alzheimer, en la epilepsia<sup>72</sup> y, más recientemente, para analizar cómo se afectan los patrones de sincronía de fase durante la administración de la anestesia, especialmente afectados en la banda de frecuencia  $\gamma$ . Se precisan más estudios para el desarrollo de un índice del grado de hipnosis durante la cirugía basado en sincronía de campo global<sup>73</sup>.

### Anestesia, neuroplasticidad y daño cerebral

Existe un equilibrio entre la actividad inhibitoria y excitatoria para el mantenimiento de la homeostasis neuronal. La naturaleza de la cirugía o la farmacología inducen cambios que pueden interferir en el balance sináptico. El cerebro, por su complejidad, posee numerosos mecanismos de reparación y modificación que forman parte de la plasticidad cerebral, propiedad fundamental de los sistemas neuronales que se expresa en la formación de nuevos circuitos y reestructuración de otros, como resultado de las experiencias o como restauración del daño causado por lesiones<sup>74,75</sup>.

La anestesia general actuaría en la pérdida temporal de la conciencia, y podría ser el inicio de una serie de variaciones en la estructura y función neuronal, con la posibilidad de perpetuarse en el tiempo. No debería considerarse solo por un efecto tóxico *per se*, sino como un modulador de la plasticidad neuronal en situaciones contexto-dependiente, incidiendo especialmente en periodos críticos del desarrollo. Se han visto implicados varios factores, como el factor neurotrófico cerebral, involucrado en el mecanismo molecular que subyace a la memoria y aprendizaje, entre otras capacidades cognitivas. La aparición de ciertas enfermedades podría guardar relación con las modificaciones inducidas por la anestesia<sup>75,76</sup>.

La respuesta inmunoinflamatoria secundaria al proceso anestésico-quirúrgico repercute en la plasticidad neuronal, afectando las funciones cognitivas, posibilitando la aparición de disfunción cognitiva postoperatoria<sup>75</sup>. Se producirían modificaciones en la conectividad que desencadenan cambios a nivel celular y molecular en los nodos neuronales,

Sedación profunda: desaparece la anticorrelación entre la RND y la RCE, descendiendo su actividad. La conectividad de las redes sensoriales inferiores está disminuida y alterada. Se precisan más evidencias científicas para otras modalidades de conectividad.

DMN: redes neuronales por defecto (*default mode network*); ECN: red central ejecutiva (*executive control network*)

Reproducida con permiso de Bonhomme et al.<sup>62</sup>.

Cómo citar este artículo: Aldana EM, et al. Conciencia, cognición y redes neuronales: nuevas perspectivas. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2015.04.005>

a través de la activación de algunos receptores, como los receptores acoplados a proteínas G o *G protein-coupled receptors*, alterando moléculas de ARN, proteínas, genes y metabolitos. Los distintos tipos de redes neuronales sufren, de este modo, variaciones que comprometen la integridad de los sistemas. Como resultado de la interconectividad intercelular e intracelular, el impacto de un pequeño cambio proteico o genético puede ser transmitido a lo largo de las redes nodales dando lugar a diversas enfermedades o alteraciones de fenotipo<sup>77-79</sup>.

### Análisis de las redes neuronales en circunstancias patológicas

El estudio de las redes neuronales ha permitido un nuevo concepto de medicina basada en la identificación de los módulos funcionales afectados por las alteraciones moleculares. Los investigadores han centrado su atención en las señales aberrantes producidas por malfuncionamiento de los nodos y de los *edges*, dando lugar a patrones de conexión anómalos que se propagarán por toda la red. Varias entidades como la demencia, el déficit cognitivo leve (DCL), la epilepsia, esquizofrenia, el autismo, la EA y el déficit cognitivo postoperatorio (DCPO) parecen estar relacionadas con disfunciones de las redes complejas<sup>16,79-81</sup>.

Desde la adolescencia a la juventud tardía se consolida la arquitectura «hub», sentando una base sólida para que se produzca el flujo de información en el cerebro. Las conexiones funcionales entre las regiones «hub» y no «hub» continúan desarrollándose, posiblemente para facilitar el progreso y maduración de la función cognitiva, reorganizando su conformación ante la llegada de eventos adversos (reconfiguración adaptativa). Esta flexibilidad es una característica necesaria para la adaptación. Posteriormente, se inicia el deterioro de esta configuración hasta llegar a la senectud, donde ya se hace patente. «La columna vertebral» de la conectividad formada por las regiones «hubs» facilita el proceso cognitivo<sup>82</sup>. De Haan y Mott se refieren a las «hubs» como «excepcionalmente vulnerables al depósito de amiloides, hipometabolismo y eventualmente atrofia». La sensibilidad de los hubs también puede afectarse por incremento en el funcionamiento de las conexiones, con aumento de la demanda metabólica, sobrecarga en la plasticidad y actividad neuronal. La excesiva conectividad dependiente de dicha actividad desempeñaría un papel importante en el desarrollo de la EA<sup>83</sup>.

En las personas de edad avanzada la reducción progresiva de las funcionales cerebrales origina un declive cognitivo en ausencia de enfermedad, cuyas características patológicas difieren en algunos aspectos de las halladas en la EA. En parte es atribuida a la desmielinización de la sustancia blanca, que altera la calidad de la conexión, produciéndose una desconexión de las redes a gran escala. Se observa pérdida de áreas de materia gris y alteración de las propiedades regionales de los nodos, cambios que son más significativos a partir de los 50 años<sup>84</sup>. Ello se traduce en una disminución de las correlaciones funcionales en las RND, de la memoria y del sistema atencional posterior, aunque también se puede ver alterada la RCE. Sin embargo, los sistemas sensoriales parecen estar más preservados<sup>85</sup>.

Analizando los cambios producidos en los estudios EEG, se observa, en los estadios iniciales de deterioro cognitivo, como el DCL y la etapa previa a la EA, un decremento progresivo de la organización de redes neuronales óptima, con reducción de las propiedades *small world* expresadas por un descenso del coeficiente de agrupamiento y disminución de las medidas de centralidad de los «hubs»<sup>86</sup>. Coexisten a su vez mecanismos compensatorios de reconfiguración adaptativa mediante los cuales se forman «hubs» adicionales, localizados principalmente en las regiones frontal y parietal izquierda, para realizar ciertas acciones. Al avanzar la enfermedad las anomalías focales estructurales se extienden y generalizan, deteriorándose progresivamente la función global cerebral<sup>87</sup>. El estudio realizado por Yao y Zang aporta nuevas evidencias a propósito de la conectividad funcional en la EA y en el DCL. Los sujetos con EA presentaron un descenso del metabolismo en el giro temporal medio, polo temporal superior, giro lingual y giro parahipocampal. Se incrementa la conectividad interregional permitiendo a los pacientes utilizar recursos alternativos para alcanzar un nivel normal en sus actividades cognitivas<sup>88</sup>.

La afectación del lóbulo temporal medial izquierdo es considerada como un marcador biológico de la conversión de DCL a EA<sup>89,90</sup>.

En la EA ya establecida se reafirman los datos anteriores con los obtenidos por RMF. El hipocampo ha sido identificado como el lugar donde el déficit de conectividad (*clustering coefficient*) resulta ser significativamente más bajo, tanto el hipocampo derecho como el izquierdo, con un 72% de sensibilidad y 78% de especificidad. Estos hallazgos sugieren que estas medidas de la organización global de las redes neuronales podrían ser también marcadores biológicos de imagen muy útiles para detectar EA en los ancianos sanos<sup>91</sup>.

Los pacientes con EA muestran pérdida progresiva de sustancia gris (al igual que en el DCL, donde es más atenuada). Miao y Wu revelan en un estudio reciente un patrón anormal de actividad en las «hubs» de las *redes por defecto*. El córtex prefrontal medial y el córtex parietal inferior pierden el rol en su estructura «hub» y el córtex posterior cingulado es preservado como la única formación «hub» que interactúa con el resto de nodos en este tipo de redes (RND)<sup>91,92</sup>. La *red central ejecutiva frontoparietal* también está alterada, con incremento de su nivel de conexión dentro del lóbulo frontal, a pesar de que las comunicaciones interregionales a larga distancia están afectadas<sup>93</sup>. La *red de asignación de relevancia* muestra en los pacientes con EA un aumento de la conectividad funcional. Parece existir una correlación entre la actividad aumentada en el córtex anterior cingulado y áreas de la insula derecha de las redes AR con el síndrome de hiperactividad (agitación, irritabilidad, comportamiento motor aberrante, euforia y desinhibición) observado en la EA<sup>94</sup>. Xie y He sugieren que es importante considerar, para próximos estudios, la interrelación entre las alteraciones de las redes neuronales a gran escala en la EA y los mecanismos biológicos y patológicos de la pérdida neuronal, aberrancia de la sustancia blanca y depósito de amiloide  $\beta$ <sup>95</sup>. En los pacientes con DCPO se han observado amplias zonas afectadas, destacando la localización en regiones prefrontal, frontal, parietal, temporal, occipital, hipocampal, insular, cingulada, talámicas y cerebelosa, afectando multitud de dominios cognitivos. La vulnerabilidad individual de las redes neuronales al proceso inmunoinflamatorio influirá en



las características del DCPO<sup>96</sup>. Futuras investigaciones sobre el análisis de las redes funcionales mediante grafos y la dinámica del triple modelo de redes neuronales, aportarían una firme plataforma para la comprensión de los acontecimientos que subyacen en la conciencia e inconsciencia inducida por los fármacos anestésicos, en los cambios por la edad, así como en la fisiopatología de varias enfermedades neurológicas, desórdenes psiquiátricos y en el DCPO, pudiendo incluso predecir su aparición<sup>93,97</sup>. La identificación de marcadores biológicos específicos y de sistemas compensatorios ante la agresión es de gran importancia para diseñar estrategias con objeto de paliar la evolución de la disfunción<sup>93</sup>. El desarrollo de una nueva perspectiva de estudio de las redes neuronales puede ser un gran paso para encontrar significados precisos a la gran magnitud de datos procedentes de la actividad cerebral<sup>98</sup>.

### Conclusiones

Estamos evolucionando desde el estudio de los «órganos aislados» hasta una red de interconexión que engloba todos nuestros sistemas. Este enfoque, propiciado por los avances tecnológicos, se está extendiendo a la mayoría de medios en los que se mueve el ser humano, desde su propio organismo hasta las redes de soporte logístico o las redes sociales. La aplicación de teorías matemáticas para el estudio de la dinámica neuronal y la inclusión de una elevada cantidad de datos, *big data*, están transformando la percepción que tenemos de nuestro entorno y de las enfermedades. La conciencia se nos presenta como una compleja interacción multicelular continua, dentro de una extensa red neuronal, y los agentes anestésicos parecen tener muchos más efectos que la «simple» interrupción de la conciencia.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Agradecimientos

En la elaboración de este manuscrito han colaborado activamente la Dra. Nicoleta Stoicea, Post-doctoral Fellow y el Dr. Sergio Bergese, Director de Neurosurgical Anesthesia, Neuroanesthesia Fellowship, Clinical and Neurological Research (Departments of Anesthesiology and Neurosurgical Surgery. The Ohio State University) tanto en la revisión, cesión de bibliografía, sugerencias para su desarrollo y mejora, así como la traducción completa al inglés. Gracias al esfuerzo conjunto, ha sido posible integrar, dentro de las líneas de investigación más actuales, los conocimientos fisiológicos y su proyección a la enfermedad vinculada tanto al ámbito perioperatorio como a enfermedades que pudiesen estar relacionadas.

### Bibliografía

- Patel GH, Kaplan DM, Snyder LH. Topographic organization in the brain: Searching for general principles. *Trends Cogn Sci*. 2014;18:351–63.
- Tymofiyeva O, Hess CP, Xu D, Barkovich AJ. Structural MRI connectome in development: Challenges of the changing brain. *Br J Radiol*. 2014;87:20140086.
- Tymofiyeva O, Ziv E, Barkovich J. Brain without anatomy: Construction and comparison of fully network-driven structural MRI connectomes. *PLoS One*. 2014;9:e96196.
- Cicero M. Cato maior de senectute. En: Powell J, editor. *Cambridge classical texts and commentaries*. Cambridge University Press; 2004. p. 390.
- Rosenfeld JV, Lennarson P. Coma and brain death. En: Schapira AHV, editor. *Neurology and clinical neuroscience*. New York: Elsevier; 2007. p. 97–116.
- Miller E, Wallis J. Executive functions and higher order cognition. Definition and neural substrates. En: Squire LR, editor. *Encyclopedia of neuroscience*, 4. Oxford: Elsevier; 2009. p. 99–104.
- Agnati LF, Guidolin D, Cortelli P, Genedani S, Cela-Conde C, Fuxe K. Neuronal correlates to consciousness. The hall of mirrors metaphor describing consciousness as an epiphenomenon of multiple dynamic mosaics of cortical functional modules. *Brain Res*. 2012;1476:3–21.
- Van den Heuvel MP, Hulshoff Pol HE. Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2010;20:519–34.
- Bressler SL, Menon V. Large-scale brain networks in cognition: Emerging methods and principles. *Trends Cogn Sci*. 2010;14:277–90.
- Watts DJ, Strogatz SH. Collective dynamics of 'smallworld' networks. *Nature*. 1998;393:440–2.
- Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: Graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10:186–98.
- Yan C, He Y. Driving and driven architectures of directed small-world human brain functional networks. *PLoS One*. 2011;6:e23460.
- Sporns O, Chialvo DR, Kaiser M, Hilgetag CC. Organization, development and function of complex brain networks. *Trends Cogn Sci*. 2004;8:418–25.
- Stam CJ, Reijneveld JC. Graph theoretical analysis of complex networks in the brain. *Nonlinear Biomed Phys*. 2007;1:1–19.
- Lee U, Oh G, Kim S, Noh G, Choi B, Mashour GA. Brain networks maintain a scale-free organization across consciousness, anesthesia, and recovery: Evidence for adaptive reconfiguration. *Anesthesiology*. 2010;113:1081–91.
- Sporns O. The human connectome: A complex network. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1224:109–25.
- Lo CY, He Y, Lin CP. Graph theoretical analysis of human brain structural networks. *Rev Neurosci*. 2011;22:551–63.
- Rubinov M, Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *Neuroimage*. 2010;52:1059–69.
- Bullmore E, Sporns O. The economy of brain network organization. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13:336–49.
- Van den Heuvel MP, Stam CJ, Boersma M, Hulshoff Pol HE. Small-world and scale-free organization of voxel-based resting-state functional connectivity in the human brain. *Neuroimage*. 2008;43:528–39.
- Bassett DS, Bullmore E. Small-world brain networks. *Neuroscientist*. 2006;12:512–23.
- Engels AK, Fries P, Singer W. Dynamic predictions: Oscillations and synchrony in top-down processing. *Nat Rev Neurosci*. 2001;2:704–16.
- Guidolin D, Albertin G, Guescini M, Fuxe K, Agnati LF. Central nervous system and computation. *Q Rev Biol*. 2011;86:265–85.
- Pannasch U, Rouach N. Emerging role for astroglial networks in information processing: From synapse to behavior. *Trends Neurosci*. 2013;36:405–17.

Cómo citar este artículo: Aldana EM, et al. Conciencia, cognición y redes neuronales: nuevas perspectivas. *Rev Esp Anestesiología y Reanimación*. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2015.04.005>

25. Giaume C, Koulakoff A, Roux L, Holcman D, Rouach N. Astroglial networks: A step further in neuroglial and gliovascular interactions. *Nat Rev Neurosci*. 2010;11:87–99.
26. Oberheim NA, Takano T, Han X, He W, Lin JH, Wang F, et al. Uniquely hominid features of adult human astrocytes. *J Neurosci*. 2009;29:3276–87.
27. Pereira A, Furlan FA. Astrocytes and human cognition: Modeling information integration and modulation of neuronal activity. *Prog Neurobiol*. 2010;92:405–20.
28. Agnati LF, Guidolin D, Guescini M, Genedani S, Fuxe K. Understanding wiring and volume transmission. *Brain Res Rev*. 2010;64:137–59.
29. Agnati LF, Guidolin D, Maura G, Marcoli M, Leo G, Carone C, et al. Information handling by the brain: Proposal of a new paradigm involving the roamer type of volume transmission and the tunneling nanotube type of wiring transmission. *J Neural Transm*. 2014;121:1431–49.
30. Damoiseaux JS, Greicius MD. Greater than the sum of its parts: A review of studies combining structural connectivity and resting-state functional connectivity. *Brain Struct Funct*. 2009;213:525–33.
31. Honey CJ, Sporns O, Cammoun L, Gigandet X, Thiran JP, Meuli R, et al. Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity. *Brain Struct Funct*. 2009;106:2035–40.
32. Ding Z, Newton AT, Xu R, Anderson AW, Morgan VL, Gore JC. Spatio-temporal correlation tensors reveal functional structure in human brain. *PLoS One*. 2013;8:e82107.
33. He Y, Evans A. Graph theoretical modeling of brain connectivity. *Curr Opin Neurol*. 2010;23:341–50.
34. Friston KJ. Functional and effective connectivity: A review. *Brain Connect*. 2011;1:13–36.
35. Friston KJ, Harrison L, Penny W. Dynamic causal modeling. *Neuroimage*. 2003;19:1273–302.
36. Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:253–8.
37. Kirschner A, Kam JW, Handy TC, Ward LM. Differential synchronization in default and task-specific networks of the human brain. *Front Hum Neurosci*. 2012;6:139.
38. Vincent JL, Kahn I, Snyder AZ, Raichle ME, Buckner RL. Evidence for a frontoparietal control system revealed by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol*. 2008;100:3328–42.
39. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:676–82.
40. Mason MF, Norton MI, Van Horn JD, Wegner DM, Grafton ST, Macrae CN. Wandering minds: The default network and stimulus-independent thought. *Science*. 2007;315:393–5.
41. Buckner RL, Vincent JL. Unrest at rest: Default activity and spontaneous network correlations. *Neuroimage*. 2007;37:1091–6.
42. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: Anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1124:1–38.
43. Spreng RN, Mar RA, Kim AS. The common neural basis of autobiographical memory, prospection, navigation, theory of mind, and the default mode: A quantitative meta-analysis. *J Cogn Neurosci*. 2009;21:489–510.
44. Dastjerdi M, Foster BL, Nasrullah S, Rauschecker AM, Dougherty RF, Townsend JD, et al. Differential electrophysiological response during rest, self-referential, and non-self-referential tasks in human posteromedial cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108:3023–8.
45. Binder JR, Desai RH, Graves WW, Conant LL. Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies. *Cereb Cortex*. 2009;19:2767–96.
46. Amodio DM, Frith CD. Meeting of minds: The medial frontal cortex and social cognition. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7:268–77.
47. Akaishi R, Ueda N, Sakai K. Task-related modulation of effective connectivity during perceptual decision making: Dissociation between dorsal and ventral prefrontal cortex. *Front Hum Neurosci*. 2013;7:365.
48. Etkin A, Egner T, Kalisch R. Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends Cogn Sci*. 2011;15:85–93.
49. Vannini P, O'Brien J, O'Keefe K, Pihlajamäki M, Laviolette P, Sperling RA. What goes down must come up: role of the posteromedial cortices in encoding and retrieval. *Cereb Cortex*. 2011;21:22–34.
50. Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, Keller J, Glover GH, Kenna H, et al. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci*. 2007;27:2349–56.
51. Lovero KL, Simmons AN, Aron JL, Paulus MP. Anterior insular cortex anticipates impending stimulus significance. *Neuroimage*. 2009;45:976–83.
52. Menon V, Uddin LQ. Saliency, switching, attention and control: A network model of insula function. *Brain Struct Funct*. 2010;214(5-6):655–67.
53. Greicius MD, Menon V. Default-mode activity during a passive sensory task: Uncoupled from deactivation but impacting activation. *J Cogn Neurosci*. 2004;16:1484–92.
54. Sridharan D, Levitin DJ, Menon V. A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:12569–74.
55. Flohr H. An information processing theory of anaesthesia. *Neuropsychologia*. 1995;33:1169–80.
56. Alkire MT, Haier RJ, Fallon JH. Toward a unified theory of narcosis: Brain-imaging evidence for a thalamocortical switch as the neurophysiologic basis of anesthetic-induced unconsciousness. *Conscious Cogn*. 2000;9:370–86.
57. John ER, Pritchep LS. The anesthetic cascade: A theory of how anesthesia suppresses consciousness. *Anesthesiology*. 2005;102:447–71.
58. Alkire MT, Hudetz AG, Tononi G. Consciousness and anesthesia. *Science*. 2008;322:876–80.
59. Hudetz AG. General anesthesia and human brain connectivity. *Brain Connect*. 2012;2:291–302.
60. Mashour GA. Top-down mechanisms of anesthetic-induced unconsciousness. *Front Syst Neurosci*. 2014;8:1–10.
61. Boveroux P, Vanhaudenhuyse A, Bruno MA, Noirhomme Q, Lauxwick S, Luxen A, et al. Breakdown of within- and between-network resting state functional magnetic resonance imaging connectivity during propofol-induced loss of consciousness. *Anesthesiology*. 2010;113:1038–53.
62. Bonhomme V, Boveroux P, Brichant JF, Laureys S, Boly M. Neural correlates of consciousness during general anesthesia using functional magnetic resonance imaging (fMRI). *Arch Ital Biol*. 2012;150(2-3):155–63.
63. Bonhomme V, Boveroux P, Hans P, Brichant JF, Vanhaudenhuyse A, Boly M, et al. Influence of anesthesia on cerebral blood flow, cerebral metabolic rate, and brain functional connectivity. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011;24:474–9.
64. Jordan D, Ilg R, Riedl V, Schorer A, Grimberg S, Neufang S, et al. Simultaneous electroencephalographic and functional magnetic resonance imaging indicate impaired cortical top-down processing in association with anesthetic-induced unconsciousness. *Anesthesiology*. 2013;119:1031–42.
65. Sleight JW. The study of consciousness comes of age. *Anesthesiology*. 2013;118:1245–6.
66. Lee U, Ku S, Noh G, Baek S, Choi B, Mashour GA. Disruption of frontal-parietal communication by ketamine, propofol, and sevoflurane: Evidence for a common neurobiology of anesthetic-induced unconsciousness. *Anesthesiology*. 2013;118:1264–75.

Cómo citar este artículo: Aldana EM, et al. Conciencia, cognición y redes neuronales: nuevas perspectivas. *Rev Esp Anestesiología y Reanimación*. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2015.04.005>

67. Lee H, Mashour GA, Noh GJ, Kim S, Lee U. Reconfiguration of network hub structure after propofol-induced unconsciousness. *Anesthesiology*. 2013;119:1347–59.
68. Ching S, Cimenser A, Purdon PL, Brown EN, Kopell NJ. Thalamocortical model for a propofol-induced alpha rhythm associated with loss of consciousness. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:22665–70.
69. Supp GG, Siegel M, Hipp JF, Engel AK. Cortical hypersynchrony predicts breakdown of sensory processing during loss of consciousness. *Curr Biol*. 2011;21:1988–93.
70. Schröter MS, Spormaker VI, Schorer A, Wohlschläger A, Czisch M, Kochs EF, et al. Spatiotemporal reconfiguration of large-scale brain functional networks during propofol-induced loss of consciousness. *J Neurosci*. 2012;32:12832–40.
71. Liu X, Lauer KK, Ward BD, Li SJ, Hudetz AG. Differential effects of deep sedation with propofol on the specific and nonspecific thalamocortical systems: A functional magnetic resonance imaging study. *Anesthesiology*. 2013;118:59–69.
72. Ma CC, Liu AJ, Liu AH, Zhou XY, Zhou SN. Electroencephalogram global field synchronization analysis: A new method for assessing the progress of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Clin EEG Neurosci*. 2014;45:98–103.
73. Nicoalau N, Georgiou J. Global field synchrony during general anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2014;112:529–39.
74. Crosby G, Culley DJ. Surgery and anesthesia: Healing the body but harming the brain? *Anesth Analg*. 2011;112:999–1001.
75. Vutskits L. General anesthesia: A gateway to modulate synapse formation and neural plasticity. *Anesth Analg*. 2012;115:1174–82.
76. Martínez-Levy GA, Cruz-Fuente CS. Genetic and epigenetic regulation of the brain-derived neurotrophic factor in the central nervous system. *Yale J Biol Med*. 2014;87:173–86.
77. Barabási A, Gulbahce N, Loscalzo J. Network medicine: A network-based approach to human diseases. *Nat Rev Genet*. 2011;12:56–68.
78. Sanders RD. Delirium, neurotransmission, and network connectivity. The search for a comprehensive pathogenic framework. *Anesthesiology*. 2013;118:494–6.
79. Fuxe K, Agnati LF, Mora F. Brain integration: From networks to the cellular-molecular level. *Brain Res*. 2012;1476:1–2.
80. Stam CJ, van Straaten EC. The organization of physiological brain networks. *Clin Neurophysiol*. 2012;123:1067–87.
81. Ponten SC, Bartolomei F, Stam CJ. Small-world networks and epilepsy: Graph theoretical analysis of intracerebrally recorded mesial temporal lobe seizures. *Clin Neurophysiol*. 2007;118:918–27.
82. Hwang K, Hallquist MN, Luna B. The development of hub architecture in the human functional brain network. *Cereb Cortex*. 2013;23:2380–93.
83. Yao Z, Zhang Y, Lin L, Zhou Y, Xu C, Jiang T. Abnormal cortical networks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *PLoS Comput Biol*. 2010;6:e1001006.
84. Wu K, Taki Y, Sato K, Qi H, Kawashima R, Fukuda H. A longitudinal study of structural brain network changes with normal aging. *Front Hum Neurosci*. 2013;7:113.
85. Andrews-Hanna JR, Snyder AZ, Vincent JL, Lustig C, Head D, Raichle ME, et al. Disruption of large-scale brain systems in advanced aging. *Neuron*. 2007;56:924–35.
86. Zuo XN, Ehmke R, Mennes M, Imperati D, Castellanos FX, Sporns O, et al. Network centrality in the human functional connectome. *Cereb Cortex*. 2012;22:1862–75.
87. Frantzikis CA, Vivas AB, Tsolaki A, Klados MA, Tsolaki M, Bamiadis PD. Functional disorganization of small-world brain networks in mild Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment: An EEG study using relative wavelet entropy (RWE). *Front Aging Neurosci*. 2014;6:224.
88. De Haan W, Mott K, van Straaten EC, Scheltens P, Stam CJ. Activity dependent degeneration explains hub vulnerability in Alzheimer's disease. *PLoS Comput Biol*. 2012;8:e1002582.
89. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association Workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:270–9.
90. Clerx L, van Rossum IA, Burns L, Knol DL, Scheltens P, Verhey F, et al. Measurements of medial temporal lobe atrophy for prediction of Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*. 2013;34:2003–13.
91. Supekar K, Menon V, Rubin D, Musen M, Greicius MD. Network analysis of intrinsic functional brain connectivity in Alzheimer's disease. *PLoS Comput Biol*. 2008;4:e1000100.
92. Miao X, Wu X, Li R, Chen K, Yao L. Altered connectivity pattern of hubs in default-mode network with Alzheimer's disease: An granger causality modeling approach. *PLoS One*. 2011;6:e25546.
93. Menon V. Large-scale brain networks and psychopathology: A unifying triple network model. *Trends Cogn Sci*. 2011;15:483–506.
94. Balthazar ML, Pereira FR, Lopes TM, da Silva EL, Coan AC, Campos BM, et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease are related to functional connectivity alterations in the salience network. *Hum Brain Mapp*. 2014;35:1237–46.
95. Xie T, He Y. Mapping the Alzheimer's brain with connectomics. *Front Psychiatry*. 2012;2:77.
96. Hovens IB, Schoemaker RG, van der Zee EA, Heineman E, Izaks GJ, van Leeuwen BL. Thinking through postoperative cognitive dysfunction: How to bridge the gap between clinical and pre-clinical perspectives. *Brain Behav Immun*. 2012;26:1169–79.
97. Buldú JM, Bajo R, Maestú F, Castellanos N, Leyva I, Gil P, et al. Reorganization of functional networks in mild cognitive impairment. *PLoS One*. 2011;6:e19584.
98. Sporns O. Making sense of brain network data. *Nat Methods*. 2013;10:491–3.

