

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON  
FACULTAD DE MEDICINA**



**“COMPARACIÓN DE KETAMINA Y DEXMEDETOMIDINA  
INTRANASAL PARA PREVENCIÓN DEL DELIRIO  
POSTOPERATORIO EN ADULTOS MAYORES  
BAJO ANESTESIA REGIONAL”**

**POR**

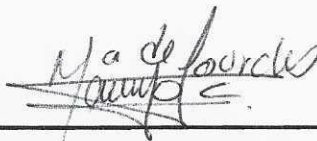
**DR. BEATRIZ RAMÍREZ TOY**

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA**

**DICIEMBRE 2022**

**“COMPARACIÓN DE KETAMINA Y DEXMEDETOMIDINA INTRANASAL PARA PREVENCIÓN DEL DELIRIO POSTOPERATORIO EN ADULTOS MAYORES BAJO ANESTESIA REGIONAL”**

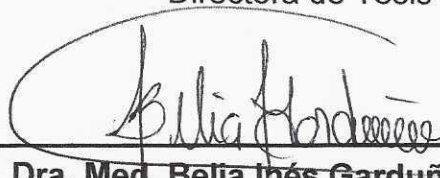
Aprobación de tesis:



---

**Dra. María de Lourdes Tamayo Esquivel**

Directora de Tesis



---

**Dra. Med. Belia Inés Garduño Chávez**

Codirector de tesis y Jefa de Enseñanza de Posgrado de Anestesiología



---

**Dra. Hilda Alicia Llanes Garza**

Coordinadora de Investigación de Anestesiología



---

**Dr. Med. Dionicio Palacios Ríos**

Jefe del Servicio de Anestesiología



---

**Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez**

Subdirector de Estudios de Posgrado

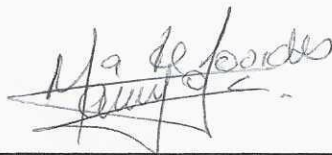
**“COMPARACIÓN DE KETAMINA Y DEXMEDETOMIDINA INTRANASAL PARA PREVENCIÓN DEL DELIRIO POSTOPERATORIO EN ADULTOS MAYORES BAJO ANESTESIA REGIONAL”.**

Por:

**Dra. Beatriz Ramirez Toy**

Éste trabajo se realizó en el Departamento de Anestesiología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” bajo la Dirección de la Dra. María de Lourdes Tamayo Esquivel quien informa que la tesis presentada por la Dra. Beatriz Ramirez Toy realizada bajo su dirección, tiene las exigencias metodológicas y científicas para ser presentada.

**Firmas:**



---

**Dra. María de Lourdes Tamayo Esquivel**

Directora de Tesis

## **DEDICATORIA Y AGRADECIMENTOS**

## TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I. Resumen.....	6
Capítulo II. Marco teórico .....	9
Capítulo III. Hipótesis .....	28
Capítulo IV. Objetivos .....	29
Capítulo V. Material y métodos .....	30
Capítulo VI. Resultados .....	35
Capítulo VII. Discusión.....	40
Capítulo VIII. Conclusión .....	44
Capítulo IX. Referencias.....	45
Capítulo X. Anexos .....	52
<b>Anexo 1.</b> Aprobación del Comité de Ética en Investigación .....	52
<b>Anexo 2.</b> Aprobación del Comité de Investigación .....	53
Capítulo XI. Resumen autobiográfico.....	54

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes.....	35
Tabla 2. Cirugías de los pacientes incluidos en el estudio. ....	36
Tabla 3. Comparación de puntaje de la escala CAM entre grupos al postoperatorio. ....	37
Tabla 4. Comparación de puntaje de la escala RASS al transoperatorio y la incidencia de delirio postoperatorio entre grupos.....	38
Tabla 5. Comparación de la incidencia de complicaciones entre grupos al postoperatorio. ....	39

## Capítulo I. Resumen

**Introducción:** El delirio postoperatorio es una entidad frecuente e infra diagnosticada, que se presenta principalmente en la población geriátrica, este se asocia con una mayor morbilidad, mortalidad, estancia hospitalaria prolongada, una peor recuperación funcional y una disminución a largo plazo de la función cognitiva. Lo cual también repercute sobre los costos sanitarios globales. En el 30-40% de pacientes geriátricos ingresados al hospital, los casos de delirium son atribuibles a factores de riesgo modificables y ansiolisis, por lo tanto, se pueden prevenir. El conocimiento del anesthesiólogo sobre alternativas seguras de sedación que brinden la posibilidad de prevenir el desarrollo del delirio postoperatorio, se traduce como un impacto positivo sobre la calidad de atención al paciente geriátrico.

**Objetivo:** Establecer si el uso de Ketamina comparado con dexmedetomidina intranasal como sedación reducen la incidencia de delirio postoperatorio en el adulto mayor bajo anestesia regional.

**Material y métodos:** Estudio tipo ensayo clínico experimental, prospectivo, ciego simple, comparativo, longitudinal y aleatorizado en el cual participaron pacientes 65 años o mayores, programados para cirugía electiva que se realizó bajo anestesia regional, ASA II o III, género indistinto, hemodinamicamente estables y que den su autorización para participar en el estudio, evaluados por el Servicio de Anestesiología del Hospital Universitario “Dr. José E. González” de la UANL. Se aplicó la herramienta CAM (Confussion assesment Method) para descartar deterioro cognitivo preexistente y se realizó la aleatorización de los pacientes

asignándose según su número de expediente al grupo A los números pares y grupo B los impares; Grupo A para dexmedetomidina intranasal (1mcgr/kg.) y B para ketamina intranasal (2mgrs/kg). Se dio un seguimiento postoperatorio con la escala CAM, y se evaluaron los pacientes al transoperatorio para sedación de acuerdo con la escala de Ramsay.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 28 pacientes en el estudio, de los cuales 18 (64.3%) fueron mujeres y 10 (35.7%) fueron hombres con una mediana de 75 (70-83) años; 14 pacientes recibieron dexmedetomidina intranasal y 14 pacientes ketamina. Durante el seguimiento postoperatorio a las 2, 6, 12 y 24 horas, no encontramos diferencias en los puntajes de la escala CAM entre grupos. Los puntajes de la escala de Ramsay fueron similares al transoperatorio. No hubo diferencias significativas en la incidencia de complicaciones en general de los pacientes.

**Conclusión:** No demostramos una superioridad entre ketamina y dexmedetomidina intranasal para la prevención de delirio postoperatorio, aunque encontramos ciertas tendencias a favor de la dexmedetomidina que no pudieron ser demostradas estadísticamente.





## Capítulo II. Marco teórico

### 1. Marco teórico

El delirium postoperatorio (POD) según el DSMV es un estado confusional agudo, asociado a un estado neuroinflamatorio; caracterizado por niveles fluctuantes de atención y capacidad cognitiva; se reconoce como una complicación quirúrgica común en el adulto mayor.

La incidencia global de delirium en la población general es de solo 1-2%, sin embargo, en pacientes admitidos en el entorno hospitalario puede incrementar hasta un 14-24%. Esta entidad se presenta en 15-53 % de los de pacientes geriátricos postoperados, en 70-80% de los pacientes ingresados a terapia intensiva, y hasta 80% de los pacientes que requieren ventilación mecánica. (1)

El desarrollo de delirium esta asociado a una evolución desfavorable en el posoperatorio, se ha reportado aumento de la mortalidad del 22-76% en pacientes hospitalizados, la tasa de mortalidad anual asociada a causas de delirium es un 35-40%, mayor tiempo de hospitalización y un alto nivel de dependencia posterior a su egreso hospitalario. (2,3) Lo cual se refleja como un alza en los costos para el sector salud, por lo que toma relevancia el reconocimiento temprano y prevención de esta patología; ante lo cual puede ser útil el uso de esquemas de

sedación usando agentes anestésicos con efectos neuroprotectores, como ketamina y dexmedetomidina.

La etiología del delirium postoperatorio es multifactorial; desde lesiones estructurales, metabólicas, infecciosas, hipoperfusión tisular, toxinas y medicamentos.

El desarrollo de esta entidad implica una compleja relación entre el paciente vulnerable y la exposición a factores precipitantes.

Dentro de los factores de riesgo asociados se encuentran: Edad mayor de 75 años, hipoalbuminemia, anemia, desnutrición polifarmacia, deterioro cognitivo preexistente, déficit visual o auditivo, cirugía vascular o de urgencia, entre otros; los pacientes con dos o más factores de riesgo tienen un mayor riesgo de presentar delirium postoperatorio que los pacientes sin o con un solo factor de riesgo. (4)

Existen factores transoperatorios precipitantes que se han asociado con la aparición de delirio postoperatorio como: cirugías > de 3 horas, sangrado mayor a 500ml, hipotensión, disminución del gasto cardíaco, shock, hipotermia y transfusión sanguínea; también se ha relacionado el tipo de anestesia, profundidad y duración anestésica; hipoxemia, hematocrito o albúmina baja, infección, falla hepático o renal, intubación prolongada, uso de benzodiazepinas y la presencia de dolor en el postquirúrgico. (4)

Aunque muchos pacientes que desarrollan delirium durante su hospitalización parecen recuperarse, la evidencia sugiere que el haber presentado un cuadro de delirium posoperatorio, los predispone a un deterioro cognitivo a largo plazo. (3, 4)

La base fisiopatológica del delirium consiste en la disrupción cortical de interacciones neuronales, desbalance entre síntesis, liberación e inactivación de neurotransmisores que regulan la función cognitiva y del estado de ánimo, en donde se involucran e interrelacionan las vías colinérgica, dopaminérgica y de ácido gama-aminobutírico(GABA). Tal desequilibrio entre los neurotransmisores, el estrés fisiológico y el proceso inflamatorio asociado a un evento quirúrgico, en el contexto del cerebro sensibilizado en el adulto mayor, los convierte en el grupo etario más afectado. (5)

En la actualidad gracias a un mayor acceso a la atención médica, mejores condiciones de salud y el aumento de la esperanza de vida, se ha incrementado el número de pacientes geriátricos que llegan a las salas de quirófano para diversos tratamientos quirúrgicos con fines curativos, de rehabilitación e incluso paliativos; por lo cual tener el juicio clínico y conocimiento de las herramientas para identificar y prevenir el DPO es responsabilidad de todos los involucrados en el proceso de atención del paciente geriátrico. Debe realizarse una búsqueda intencionada y realizar una evaluación neurocognitiva en el paciente una vez internado, conociendo así su estado basal y detectar oportunamente el desarrollo del delirio. Esto debe realizarse al momento del ingreso en pacientes con factores de riesgo.

La escala CAM (Confusion Assessment Method) ha sido validado como uno de los métodos más confiables y útiles para la detección del delirium. (4, 5) Además, ha sido adaptado a los criterios diagnósticos del DSM5. A diferencia de otras escalas, el cuestionario CAM ha demostrado su utilidad tanto para la detección del Delirium hiperactivo como para el subtipo hipoactivo, el cuál no se diagnostica habitualmente.

La escala CAM se basa en una entrevista estructurada con el paciente, en la cual se evalúan atención, orientación temporo-espacial y memoria.

La aplicabilidad de la escala CAM permite evaluar al paciente de una manera rápida y confiable; aplicarla previo al evento quirúrgico y darle seguimiento con la misma herramienta contribuirá al diagnóstico y tratamiento oportuno del delirio, mejorando así la calidad de atención para el adulto mayor.

En años recientes, ha habido avances en el reconocimiento de factores de riesgo asociados al manejo perioperatorio, en los cuales se podría intervenir para reducir la incidencia de DPO, como el uso de algunos fármacos, vigilar la profundidad anestésica y el uso de anestesia regional para manejo del dolor. (6) El anestesiólogo es el encargado de proveer condiciones fisiológicas y hemodinámicas adecuadas para el procedimiento quirúrgico, así como para minimizar los factores de riesgo precipitantes, por lo que debe conocer las herramienta y alternativas disponibles, para brindar una buena calidad de atención.

En algunos estudios se ha asociado el nivel de profundidad anestésica medida con índice bispectral (BIS), con el desarrollo de DPO.(6,7) Así también diversos ensayos clínicos, no han encontrado relación entre el DPO y el tipo de anestesia; sin embargo, al analizar los efectos fisiológicos de la anestesia regional, especialmente en pacientes de edad avanzada, puede ser que el efecto sea más grave ya que en el adulto mayor los mecanismos compensatorios son escasos o ausentes, asociado a los cambios fisiológicos de la edad. (6) Un porcentaje importante de los pacientes atendidos en nuestra institución es intervenido bajo anestesia regional, por lo que consideramos relevante evaluar el riesgo de DPO en este grupo.

A pesar de que las condiciones quirúrgicas, brindadas por las técnicas de anestesia regional son adecuadas para el procedimiento; es frecuente que se acompañe de ansiólisis y cierto grado de sedación a fin de brindar confort al paciente durante el procedimiento quirúrgico y su preparación. Para esto existen diversas posibilidades farmacológicas, además de la clásica asociación de benzodiazepinas y opioides. Este esquema continúa utilizándose en nuestra institución a pesar de que se ha encontrado asociación con el desarrollo de delirio postoperatorio. (8)

La principal limitante de la administración de los fármacos sedantes es la aparición de alteraciones respiratorias y cardiovasculares, como hipoventilación e hipotensión que constituyen una complicación habitual y potencialmente grave, por

lo que es importante estudiar alternativas a los esquemas de sedación habituales, a fin de prevenir potenciales complicaciones y mejorar el resultado clínico de nuestros pacientes.

Dexmedetomidina es un agonista ultraselectivo de los receptores  $\alpha_2$ , que brinda sedación y analgesia con mínima depresión ventilatoria, mayor satisfacción del paciente y menor necesidad de opioides; ha mostrado propiedades neuroprotectoras, y su uso se ha relacionado con una menor incidencia y duración del DPO. Se encontró que la dexmedetomidina es la opción más efectiva para reducir el DPO comparada con agentes anestésicos como Midazolam, propofol y otros agentes inhalados. (8,9)

La dexmedetomidina causa un estado similar al sueño natural sin depresión respiratoria y al mismo tiempo permite un despertar temprano. Sin embargo, su uso en infusión endovenosa se ha asociado al desarrollo de Bradicardia e hipotensión como efectos secundarios lo que puede ser grave en pacientes frágiles. (10) Esto limita su uso en pacientes con bradicardia, inestabilidad hemodinámica o que ingieran beta bloqueadores; por lo cual la búsqueda de alternativas de sedación que ayuden a minimizar riesgos en el paciente geriátrico es relevante, además dexmedetomidina tiene un costo mayor en relación a otras opciones para sedación y ansiólisis, lo que puede tener impacto principalmente para el sector público.

Existen diferentes vías de administración con las cuales se evita la creación de un pico plasmático que se presenta con la administración endovenosa; por ejemplo, la vía oral tiene metabolismo de primer paso extenso, que disminuye la biodisponibilidad a 16%. La vía intranasal y en la mucosa presenta buena absorción. (10,11) Se ha demostrado que 1 mcg/kg de dexmedetomidina intranasal logra una concentración plasmática pico de 0.25 ng/ml, niveles menores que con una infusión continúa. La dexmedetomidina intranasal se asocia con un inicio lento y gradual, con un tiempo de efecto máximo a los 90-105 minutos. (12) esto puede evitar complicaciones asociadas a picos plasmáticos altos en espacios breves de tiempo, por lo que es relevante estudiar los resultados de su administración en población geriátrica.

Otros estudios han analizado el uso intraoperatorio de ketamina para la prevención del DPO, esto se basa en el antagonismo sobre el receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA). (13)

La ketamina es un anestésico derivado de las fenciclidinas, antagonista de los receptores NMDA, con un mecanismo no competitivo, estos receptores se localizan a nivel medular, talámico, límbico y cortical; causando inhibición del flujo aferente sensitivo a los centros superiores del sistema nervioso, causando anestesia disociativa dosis dependiente. Además tiene efecto sobre receptores adrenérgicos alfa, beta, receptores opiáceos brindando un efecto analgésico secundario (15) y ejerce efectos como inhibidor de los receptores HCN1, los



cuales median la corriente catiónica activada por hiperpolarización. Estos canales HCN1 participan en la regulación de los estados de conciencia, se ha observado mayor expresión durante procesos inflamatorios y se cree que están involucrados en el desarrollo del dolor neuropático mediante cascadas inflamatorias.

Por su parte los aminoácidos excitatorios como glutamato y aspartato actúan como agonistas en los receptores NMDA; durante la cirugía y el proceso inflamatorio que involucra, podrían promover la lesión excitotóxica y apoptosis, es así que por su mecanismo de acción la ketamina tiene potencial neuroprotector. (13,14)

Clínicamente tiene efectos sedantes, analgésicos y amnésicos con breve inicio de acción y características secundarias benéficas que incluyen: propiedades broncodilatadoras, preservación de los reflejos de la vía aérea y conservación del tono simpático; (15) por lo que su uso resulta útil en pacientes hemodinámicamente lábiles o bajo anestesia regional, la cual contribuye a la disminución del tono simpático.

La ketamina, tiene una ventana terapéutica amplia, dentro de la cual a diferentes concentraciones plasmáticas, muestra efectos hemodinámicos y en SNC diferentes dependientes de la dosis; ya sea analgesia, sedación, anestesia disociativa hasta una zona de saturación donde se observan efectos cardiovasculares, neurológicos y hemodinámicos indeseables. (16) Como con otros fármacos, la administración endovenosa presenta una elevación rápida de la

concentración plasmática y en el caso de ketamina, se han descrito efectos indeseables como: anestesia disociativa, agitación psicomotriz, rigidez y apnea; el uso de la vía nasal provee un perfil farmacocinético aceptable para la sedación y ansiólisis , además de ser mejor tolerada en la mucosa nasal por el paciente en comparación con Midazolam (17) la dosis de sedación por vía nasal va de .25 a 4 mgrs/kg con una biodisponibilidad del 45-50% y absorción gradual (17) que permite evaluar la respuesta del paciente, el pico de acción se observa alrededor de 20 a 30 minutos bastante similar a dexmedetomidina por esta vía. Existen reportes de su uso intranasal en el periodo preoperatorio en población pediátrica con seguridad y un adecuado nivel de ansiólisis. Por lo que consideramos estudiar su uso durante el preoperatorio y evaluar la posibilidad de alternativas para sedación con un potencial efecto benéfico en el paciente geriátrico. La vía intranasal es bien tolerada por el paciente, no es invasiva y posee un perfil farmacológico seguro y aceptable para fines de este estudio.

## 2. Antecedentes

El delirio postoperatorio había sido observado y descrito desde el siglo XVIII, sin embargo hasta 1819 surgieron los primeros reportes escritos de esta patología. Más tarde en 1955 Bedford et al, realizaron un estudio sobre un grupo de 120 pacientes que desarrollaron demencia en el periodo postoperatorio. Posterior a esto, en 1990 fue validada la herramienta CAM (Confussion Assesment Method) para diagnóstico del delirio por médicos no psiquiatras, con una sensibilidad del 94-100% y especificidad de 90-95%, actualmente, sigue vigente y es la herramienta más utilizada para estudios de investigación sobre delirio postoperatorio, porque permite diagnosticar la variante hipoactiva .

En 1994 Marcantonio y col. realizaron un estudio donde evaluaba la predicción de DPO; establecieron como factores de riesgo, con un punto cada uno: edad mayor a 70 años, deterioro de la capacidad funcional, consumo crónico de alcohol, alteraciones electrolíticas importantes, cirugía de tórax no cardiaca y 2 puntos para cirugía de aorta. Aquellos pacientes con 1-2 puntos presentaban un riesgo del 11% y pacientes con 3 o más hasta con 50% de riesgo. (18) Por otra parte Inoyue y col. propusieron un modelo de estratificación de riesgo que incluía: deterioro cognitivo, enfermedad grave, alteraciones visuales y relación BUN/Cr elevada; observaron que pacientes con 3 a 4 factores presentaban hasta 83% de riesgo de desarrollar delirio durante su internamiento. (19) Estratificar el riesgo puede ayudar al médico a orientar la atención desde un enfoque preventivo, así como educar al paciente y la familia sobre los riesgos y tratamiento.

En 2010 Witlox y cols. realizaron un meta análisis que incluyó a 3000 pacientes que desarrollaron delirio durante su estancia hospitalaria, se les dio seguimiento durante más de 20 meses y encontraron que el antecedente de DPO fue un factor de riesgo independiente asociado a mayor mortalidad, dependencia al alta y aumento de la incidencia de demencia a largo plazo. (20) Otro estudio en 2014 le dio seguimiento a un grupo de pacientes que estuvieron ingresados en la UCI; se determinó que aquellos que desarrollaron delirium durante su estancia, tenía un 63% de riesgo de sufrir demencia a largo plazo. (21) En 2018 Olofsson , realizó un estudio prospectivo, dando seguimiento por 3 años a pacientes con antecedente de delirio postoperatorio, tras cirugía de cadera; observo que el 31% había desarrollado demencia. (21) Dada la importancia de este cuadro clínico y el impacto negativo que tiene sobre la morbi-mortalidad a largo plazo sobre el paciente, se comenzaron a estudiar alternativas para la prevención, diagnóstico y tratamiento del delirio.

Durante mucho tiempo se había considerado a la anestesia general como el principal factor precipitante de DPO, sin embargo, se han llevado a cabo diversos ensayos clínicos dirigidos a esclarecer este punto. Un meta análisis realizado por Moyce y col. en 2014 trató de determinar los factores peri operatorios asociados al desarrollo de DPO y la eficacia de diversas medidas para disminuir la incidencia de dicho cuadro clínico; en este estudio revisaron 1376 ensayos, de ellos, solo se incluyeron 29; respecto a la técnica anestésica. Se comparó la anestesia regional respecto a la anestesia general, sin encontrar diferencias significativas, y de esta

última se compararon las técnicas inhalada con respecto a la endovenosa, igualmente sin datos significativos. (22)

No obstante, hubo un factor relacionado con la anestesia general que sí se asoció significativamente a la aparición de Delirium: la profundidad anestésica. El grupo que recibió una anestesia más profunda mostró una mayor incidencia de Delirium respecto al grupo que recibió anestesia superficial. (7)

Evaluando los efectos fisiológicos de la anestesia regional, asociados a los mecanismos compensatorios disminuidos en el adulto mayor; además de esto, las técnicas de anestesia regional suelen adyuvarse de una sedación leve a moderada para el confort del paciente; el grado de sedación durante el transoperatorio, también puede asociarse a la aparición de factores detonantes de DPO como hipotensión, bradicardia e hipoxemia, teniendo repercusiones sobre la perfusión y llevando al desarrollo de la respuesta Inflamatoria; esto justifica nuestro interés sobre los pacientes geriátricos que reciben técnicas de anestésica regional y estudiar las alternativas de sedación que sean seguras y benéficas para el paciente. A pesar de que en nuestro centro contamos con una cantidad importante de pacientes geriátricos que son ingresados a quirófano rutinariamente, no existe un protocolo de detección o prevención de DPO y se continua usando la clásica asociación de opioides y benzodiacepinas para sedación del paciente geriátrico, aunque en ya existen claros reportes en la literatura de asociación entre Midazolam y el desarrollo de DPO. En 2017 Yang y col encontraron que Midazolam a dosis de mantenimiento elevadas, fue un factor de riesgo

independiente para delirio en pacientes con sedación secuencial. Las benzodiacepinas ejercen su efecto sedante sobre el receptor GABA A y afectan el área pre óptica ventrolateral (VLPO) del hipotálamo para suprimir la excitación. Por lo que pueden generar más efectos inhibidores en el sistema nervioso central a dosis mayores o repetidas. (23)

## **Ketamina**

Recientemente se ha descrito el uso de ketamina a dosis subanestésicas en algunos ensayos clínicos mostrando beneficio sobre el DPO en pacientes geriátricos, así como en el impacto sobre el dolor postoperatorio. (24) Un ensayo clínico realizado en pacientes de cirugía cardíaca encontró que un bolo de ketamina. A dosis subanestésicas se asoció a una reducción en la incidencia de delirio postoperatorio del 3% al 31%, sin aparente efecto negativo. (25) La ketamina también se ha demostrado en una revisión sistemática que puede disminuir el delirio de emergencia en niños (26), en otro ensayo clínico Ketamina intraoperatoria en dosis bajas se asoció con una mejor cognición 1 semana después cirugía cardíaca. (27) La ketamina tiene efectos antiinflamatorios y modula la producción de diferentes mediadores pro inflamatorios, como IL6 en el período perioperatorio. (28)

Se realizó un estudio prospectivo en pacientes pediátricos sometidos a un procedimiento corto de otorrinolaringología (colocación de tubos de ventilación),

con infusión de ketamina sola vs ketamina más remifentanyl, encontrando que el despertar fue más corto, la satisfacción del cirujano fue mayor y hubo menor agitación y problemas postanestésicos. (26) Una revisión sistemática Cochrane informó que las dosis subanestésicas de ketamina perioperatoria fueron asociadas con disminución del dolor posoperatorio, menor consumo de morfina y disminución de las náuseas y vómitos, posiblemente asociado al menor requerimiento de opioides. (28)

### **Dexmedetomidina:**

Durante los últimos años se han realizado múltiples ensayos clínicos para estudiar los beneficios farmacológicos de la dexmedetomidina. Aunque el mecanismo por el cual la dexmedetomidina reduce el DPO aún no se ha determinado, al menos dos teorías podrían explicar el mecanismo potencial. Dexmedetomidina tiene asociación con la producción de MCP-1 en astrocitos estimulados por lipopolisacáridos en modelos animales, que pueden tener efectos beneficiosos en la atenuación de la respuesta neuroinflamatoria y reduciendo así la incidencia de delirio. Paeschke en 2017 demostró que la administración de dexmedetomidina se asociaba con una disminución de la expresión de factores inflamatorios en el hipocampo, además muestra beneficios de aumentar el contenido GABAérgico y mitigar la apoptosis de células cerebrales en modelos animales. La unión de GABA a sus receptores evita la liberación de neurotransmisores excitatorios, (30) que pueden disminuir la aparición de DPO. Cosar y col. Reportaron en 2009 un estudio realizado en conejos con hemorragia subaracnoidea, encontraron que la

dexmedetomidina exhibió efectos protectores en las neuronas del hipocampo. Además, la resonancia magnética encontró que la dexmedetomidina proporcionó un patrón de sedación similar al sueño natural pero tuvo una mayor duración.

Barends en 2017 analizó la sedación comparando la dexmedetomidina con midazolam, demostrando que además de ser un fármaco que brinda seguridad da mayor grado de satisfacción cuando se valoró la percepción del paciente y del equipo médico después del procedimiento anestésico, principalmente por la calidad de la analgesia y menor uso de fármacos para el dolor en el perioperatorio.

En cuanto a sedaciones bajo anestesia regional espinal, Sim en 2014 realizó un ensayo clínico observando que dexmedetomidina con dosis de carga de 1.0 µg/kg por diez minutos y mantenimiento posterior de 0.5 µg/kg/h brindó un nivel de sedación más rápido comparado al grupo con carga inicial de 0.5 µg/kg alcanzando una meseta a los 30 minutos con escala de Ramsay de 3-4 y Bis < 85. La frecuencia cardíaca disminuyó en ambos grupos en todas las mediciones, y la presión arterial sistólica se incrementó en el primer grupo coincidiendo con otros estudios que demuestran que la administración rápida de dosis altas de la dexmedetomidina puede producir hipertensión transitoria. Las alteraciones hemodinámicas asociadas a la administración endovenosa nos llevaron a contemplar la vía intranasal, frecuentemente usada en población pediátrica, por ser bien tolerada y presentar biodisponibilidad y grados de sedación satisfactorios para el paciente.



Metanálisis publicados anteriormente han demostrado que la dexmedetomidina es significativamente mejor que el placebo, el propofol, midazolam, lorazepam, morfina y remifentanilo para prevenir el DPO. La evidencia reciente ha demostrado que la dexmedetomidina puede reducir la incidencia de DPO no solo en pacientes cardíacos sino también en pacientes no cardíacos. (8,9,)

### 3. Justificación

El delirio postoperatorio es una entidad frecuente e infra diagnosticada, que se presenta principalmente en la población geriátrica, este se asocia con una mayor morbilidad, mortalidad, estancia hospitalaria prolongada, una peor recuperación funcional y una disminución a largo plazo de la función cognitiva. Lo cual también repercute sobre los costos sanitarios globales. En el 30-40% de pacientes geriátricos ingresados al hospital, los casos de delirium son atribuibles a factores de riesgo modificables y ansiolisis, por lo tanto, se pueden prevenir. El conocimiento del anestesiólogo sobre alternativas seguras de sedación que brinden la posibilidad de prevenir el desarrollo del DPO, se traduce como un impacto positivo sobre la calidad de atención al paciente geriátrico.

Se ha demostrado que el uso de ciertos fármacos en el perioperatorio, pueden disminuir la incidencia del DPO y contribuir a una mejor evolución de nuestros pacientes.

La dexmedetomidina es un adrenoreceptor  $\alpha_2$  altamente selectivo agonista que proporciona, sedación y modesta analgesia con depresión respiratoria mínima; su uso está asociado con una disminución de la prevalencia de delirium.

Ketamina un antagonista de los receptores NMDA, por su parte ha mostrado propiedades antiinflamatorias, analgésicas y neuroprotectoras. Posee una ventana terapéutica y un perfil farmacológico que, a dosis subanestésicas no se asocia a

efectos adversos, conservando los efectos benéficos; reduce los marcadores postoperatorios de inflamación, así como el dolor postoperatorio y el consumo de opioides, también ha sido asociado a la reducción de DPO en población geriátrica y delirio de emersión en pacientes pediátricos. Además de ofrecer una alternativa más económica para el sector de salud público sobre dexmedetomidina. Por lo anterior consideramos relevante conocer si el uso de ketamina comparado con dexmedetomidina es útil en la prevención del delirio postoperatorio en pacientes geriátricos bajo anestesia regional y sedación.

#### **4. Planteamiento del problema**

El delirium postoperatorio (POD) se define como un estado confusional agudo, asociado a una condición neuroinflamatoria; caracterizado por niveles vacilantes de atención y capacidad cognitiva, se reconoce como la complicación quirúrgica más común en el adulto mayor (5 al 50%.); la incidencia varía entre 4-53,3% PO.

El delirio postoperatorio es un trastorno clínico subdiagnosticado que incrementa significativamente la morbimortalidad del paciente, así como la estancia y costos hospitalarios, por lo que determinar si modificaciones en la sedación transoperatoria disminuyen la incidencia del delirio postoperatorio, se traduce como un impacto positivo sobre el manejo integral del paciente geriátrico.

Se ha demostrado que el tratamiento con opioides y la respuesta a la lesión inflamatoria son factores de riesgo probables para el delirium en pacientes quirúrgicos. En la actualidad se ha demostrado definitivamente que algunos anestésicos utilizados en el periodo perioperatorio pueden prevenir o disminuir el delirio postoperatorio.

## **Capítulo III. Hipótesis**

### **Hipótesis alterna**

El uso de ketamina comparado con dexmedetomidina intranasal previene el delirio posoperatorio, en el paciente geriátrico bajo anestesia regional.

### **Hipótesis nula**

La ketamina comparado con dexmedetomidina intranasal no tiene impacto sobre la incidencia de delirio posoperatorio en el paciente geriátrico bajo anestesia regional.

## **Capítulo IV. Objetivos**

### **Objetivo primario**

1. Establecer si el uso de Ketamina comparado con dexmedetomidina intranasal como sedación reducen la incidencia de delirio postoperatorio en el adulto mayor bajo anestesia regional.

### **Objetivos secundarios**

1. Evaluar la incidencia de delirio postoperatorio en pacientes bajo anestesia regional con ambos esquemas de sedación a las 2, 6, 12 y 24 horas posteriores al acto quirúrgico.
2. Determinar la seguridad del uso de sedación intranasal en el paciente geriátrico bajo anestesia regional.
3. Determinar la presencia de efectos adversos asociados a la sedación con ketamina o dexmedetomidina.

## Capítulo V. Material y métodos

Estudio tipo ensayo clínico experimental, prospectivo, ciego simple, comparativo, longitudinal y aleatorizado en el cual participaron pacientes evaluados por el Servicio de Anestesiología del Hospital Universitario “Dr. José E. González” de la UANL.

Se aplicaron los siguientes criterios de inclusión para escoger a los participantes evaluados: pacientes de 65 años o mayores, programados para cirugía electiva que se realicé bajo anestesia regional, ASA II o III, género indistinto, hemodinamicamente estables y que den su autorización para participar en el estudio.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes con delirio establecido o alteraciones neurocognitivas previas, estado ASA IV o mayor, pacientes que estén tomando beta bloqueadores o fármacos psicoactivos, pacientes neuroquirúrgicos, pacientes con insuficiencia cardíaca, bradiarritmias como: BAV de segundo grado o más sin marcapasos, insuficiencia hepática (Child Pugh C) o insuficiencia renal graves (con necesidad de diálisis previo a la cirugía).

El estudio fue realizado con previa autorización por el comité de Ética de Investigación. Se implemetó en las áreas de quirófano del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”. Se verificaron criterios de inclusión/exclusión, se informará al paciente y tras resolver sus dudas se obtuvo el consentimiento

informado, se aplicó la herramienta CAM (Confusion assesment Method) para descartar deterioro cognitivo preexistente y se realizó la aleatorización de los pacientes asignándose según su número de expediente al grupo A los números pares y grupo B los impares; Grupo A para dexmedetomidina intranasal (1mcgr/kg.) y B para ketamina intranasal (2mgrs/kg). Se preparó el medicamento en una jeringa de 3ml sin rotular, en un área fuera de la vista del paciente y se administró el medicamento bajo monitorización continua en el área de preoperatorio 10-15 min antes del ingreso, posteriormente se trasladó al paciente a la sala quirúrgica, la monitorización se llevó a cabo con: ECG, presión arterial no invasiva, frecuencia cardiaca y respiratoria, pulsoximetría (SatO2) y capnografía nasal (PetCO2), se procedió a la anestesia regional por el anestesiólogo a cargo y tras verificar la estabilidad hemodinámica se valoró el grado de sedación de acuerdo a la escala Ramsay durante el transoperatorio y se registró en la hoja de datos la presencia de efectos adversos asociados como: bradicardia, taquicardia, hipotensión, hipertensión, bradipnea, apnea, alucinaciones o agitación psicomotriz. En el área de cuidados postoperatorios inmediatos y tras confirmar un estado de sedación Ramsay 2, se aplicó la encuesta CAM para el diagnóstico de Delirium postoperatorio a la segunda hora tras la finalización del procedimiento y se dio seguimiento a los pacientes para revaloración de la escala CAM a las 6, 12 y 24hrs del postoperatorio.



### **Consideraciones éticas**

El presente protocolo fue enviado para su autorización al Comité de Ética y Comité de Investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la U.A.N.L. El presente protocolo no proveyó ningún tipo de ganancia financiera o comercial por su realización, por lo que los autores declaran no tener ningún tipo de conflicto de interés por su realización. Todos los datos de los pacientes fueron guardados en una computadora institucional que solo tendrá acceso la investigadora principal, no fueron necesarias la identificación por nombre del paciente solo sus iniciales, número de expediente y datos demográficos dentro de los criterios de inclusión.

Esta investigación no representó un mayor riesgo para el paciente geriátrico, se utilizaron dosis sub anestésicas de Ketamina que pueden brindar un beneficio protector y se encuentra documentado que no alcanzan concentraciones plasmáticas responsables de efectos adversos.

### Calculo del tamaño de la muestra

Se utilizó una fórmula de estimación de media en dos poblaciones, con el objetivo principal de estimar la cantidad de pacientes necesaria para significancia estadística. Se tomó una diferencia de proporciones de la variable de delirium donde P1 19% y P2 es 5%, con un nivel de confianza de 95% y un error máximo de 5% empleando la siguiente formula:

$$n = \frac{[ Z_{\alpha} * \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta} * \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} ]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Por fórmula para el cálculo de comparación de dos proporciones:

n= Sujetos necesarios en cada una de las muestras= 32

Z<sub>α</sub>= Valor Z correspondiente al riesgo deseado = 1.645

Z<sub>β</sub>=Valor Z correspondiente al riesgo deseado= 1.645

P1= Valor de la proporción en el grupo de referencia, placebo, control o tratamiento habitual. =19%

P2= Valor de la proporción en el grupo del nuevo tratamiento, intervención o técnica= 5%

P= Media de las dos proporciones P1 y P2. =21.5

Con un poder estadístico de 80% y un nivel de confianza o seguridad de 90%

Con una población de 32 pacientes por grupo de estudio, con un total de 64 pacientes para este estudio.

Los parámetros fueron establecidos en base a la literatura (Aguilera, et all. 2021)

Se solicitó el apoyo de la coordinación de estadística de la subdirección de

investigación para este cálculo.

### **Análisis estadístico**

Se realizó un muestro no probabilístico por conveniencia. Se llevó a cabo el análisis estadístico de los datos recolectados con base en el análisis descriptivo, utilizando pruebas estadísticas según sea el caso para las variables cualitativas y cuantitativas, para las variables cualitativas se determinaron frecuencias y porcentajes, mientras que para las variables cuantitativas se determinaron medidas de tendencia central como la media (promedio), y la dispersión de datos se valoró con la desviación estándar. Se empleó un valor alfa de 0.05 y se rechazará la hipótesis nula cuando el valor critico sea menor de 0.05 ( $p < 0.05$ ). Las pruebas de hipótesis fueron paramétricas: t student y no paramétricas: Chi cuadrada. El paquete estadístico utilizado será SPSS versión 21.0. Se compararon estadísticamente los resultados entre los grupos A y B.

## Capítulo VI. Resultados

Se incluyeron un total de 28 pacientes en el estudio, de los cuales 18 (64.3%) fueron mujeres y 10 (35.7%) fueron hombres con una mediana de 75 (70-83) años, la mayoría clasificados como ASA II (71.4%). De estos, 14 pacientes recibieron dexmedetomidina intranasal y 14 pacientes ketamina. No se encontraron diferencias significativas en las características demográficas entre grupos (tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes.

<b>Variable</b>	<b>Global</b>	<b>Dexmedetomidina</b>	<b>Ketamina</b>	<b>P</b>
Edad	75 (70-83)	75 (70-82)	76 (70-84)	0.723
Sexo				0.115
Femenino	18 (64.3%)	11 (78.6%)	7 (50%)	
Masculino	10 (35.7%)	3 (21.4%)	7 (50%)	
Clasificación ASA	-	-		0.104
II	20 (71.4%)	12 (85.7%)	8 (57.1%)	
III	8 (28.6%)	2 (14.3%)	6 (42.9%)	

En la tabla 2 se describen las cirugías más frecuentemente incluidas en el estudio en los cuales los pacientes fueron evaluados, siendo la mayoría reemplazo de cadera (17.9%), RAFI de fémur (14.3%) y reemplazo de rodilla (14.3%).

Tabla 2. Cirugías de los pacientes incluidos en el estudio.

<b>Tipo de cirugía</b>	<b>-</b>
Reemplazo de cadera	5 (17.9%)
RAFI Femur	4 (14.3%)
Reemplazo de rodilla	4 (14.3%)
Prostatectomía	3 (10.7%)
RTUP	3 (10.7%)
Artroscopía de rodilla	1 (3.6%)
Cistectomía	1 (3.6%)
Fijación interna de cadera	1 (3.6%)
Hernia inguinal	1 (3.6%)
Histerectomía	1 (3.6%)
Litotripsia	1 (3.6%)
Obenque de rodilla	1 (3.6%)
Quiste inguinal	1 (3.6%)
RC cadera	1 (3.6%)

Al preoperatorio, todos los pacientes tuvieron un puntaje basal de 0 puntos. Durante el seguimiento postoperatorio a las 2, 6, 12 y 24 horas, no encontramos diferencias en los puntajes de la escala CAM entre grupos, aunque hubo una tendencia a menores puntajes en la escala entre las 2 y 12 horas en pacientes que recibieron dexmedetomidina (tabla 3).

Tabla 3. Comparación de puntaje de la escala CAM entre grupos al postoperatorio.

<b>Variable</b>	<b>Dexmedetomidina</b>	<b>Ketamina</b>	<b>P</b>
<b>CAM</b>			
Preoperatorio	-	-	-
0	14 (100%)	14 (100%)	
2 horas			0.595
0	13 (92.9%)	12 (85.7%)	
1	0 (0%)	1 (7.1%)	
2	1 (7.1%)	1 (7.1%)	
3	0 (0%)	0 (0%)	
6 horas			0.125
0	13 (92.9%)	11 (78.6%)	
1	0 (0%)	3 (21.4%)	
2	1 (7.1%)	0 (0%)	
3	0 (0%)	0 (0%)	
12 horas			0.219
0	13 (92.9%)	12 (85.7%)	
1	0 (0%)	2 (14.3%)	
2	0 (0%)	0 (0%)	
3	1 (7.1%)	0 (0%)	
24 horas			0.368
0	13 (92.9%)	13 (92.9%)	
1	0 (0%)	0 (0%)	
2	1 (7.1%)	0 (0%)	
3	0 (0%)	1 (7.1%)	

Los puntajes de la escala RASS fueron similares al transoperatorio, sin embargo, hubo una tendencia a menores puntajes en pacientes que recibieron dexmedetomidina (tabla 4).

Tabla 4. Comparación de puntaje de la escala RASS al transoperatorio y la incidencia de delirio postoperatorio entre grupos.

<b>Variable</b>	<b>Dexmedetomidina</b>	<b>Ketamina</b>	<b>P</b>
RASS transoperatorio	-		0.3
0 - Alerta y tranquilo	1 (7.1%)	2 (14.3%)	
-1 - Adormilado	6 (42.9%)	3 (21.4%)	
-2 - Sedación ligera	4 (28.6%)	8 (57.1%)	
-3 - Sedación moderada	3 (21.4%)	1 (7.1%)	
Delirio postoperatorio	1 (7.1%)	4 (28.6%)	0.163

Aunque la bradicardia e hipotensión fueron más frecuentes en pacientes que recibieron dexmedetomidina, y el sangrado más frecuente en pacientes que recibieron ketamina, no hubo diferencias significativas en la incidencia de complicaciones en general de los pacientes (tabla 5).

Tabla 5. Comparación de la incidencia de complicaciones entre grupos al postoperatorio.

<b>Variable</b>	<b>Dexmedetomidina</b>	<b>Ketamina</b>	<b>P</b>
Complicaciones	-		
Bradicardia	2 (14.3%)	0 (0%)	0.241
Hipotensión	4 (28.6%)	3 (21.4%)	0.5
Sangrado	1 (7.1%)	4 (28.6%)	0.163
Necesidad de anestesia general balanceada	0 (0%)	1 (7.1%)	0.5



## Capítulo VII. Discusión

El delirio de emergencia es un fenómeno posquirúrgico identificado por primera vez en la década de 1960 cuando Eckenhoff et al. estudiaron a más de 14 000 pacientes que experimentaron trastornos conductuales posoperatorios inusuales a los que denominaron "excitación". Esto ocurrió en el 5.3% de los pacientes de la muestra (33).

Se encontró que estos síntomas estaban asociados con un aumento en la morbilidad, la mortalidad y la utilización de recursos (34-37).

Desde este estudio histórico, la investigación sobre esta condición se ha centrado en gran medida en la etiología, los factores de riesgo y el manejo. A pesar de estos esfuerzos, aún no se ha establecido un consenso con respecto a un protocolo de tratamiento basado en la evidencia. Se han estudiado el efecto de diversos medicamentos, como la dexmedetomidina y la ketamina, para la prevención del delirio postquirúrgico, sin embargo, no se han llevado a cabo ensayos que los comparen para determinar eficacia en el adulto mayor, y muchos de los estudios se han centrado en pacientes pediátricos, los cuales han sido un marco referente.

Por este motivo, el objetivo de nuestro trabajo fue, para contribuir al bagaje de conocimiento preventivo, establecer si el uso de Ketamina comparado con

dexmedetomidina intranasal como sedación reducen la incidencia de delirio postoperatorio en el adulto mayor bajo anestesia regional.

En nuestro estudio, incluimos a 14 pacientes por grupo. Al postoperatorio, encontramos ciertas tendencias a menor delirio postoperatorio medido a través de la escala CAM en el seguimiento postoperatorio, sin embargo, no fue significativo. Además, a pesar de que se observó menor nivel de sedación a través de la escala RASS al transoperatorio en pacientes que recibieron dexmedetomidina, aunque no fue significativo.

Se ha demostrado que los agonistas alfa 2, como la clonidina y la dexmedetomidina, son efectivos como profilácticos para disminuir la frecuencia y la gravedad del delirio postoperatorio. Aunque ambos son agonistas de los receptores alfa 2, la dexmedetomidina tiene una mayor afinidad por los receptores adrenérgicos alfa 2 que la clonidina (y puede ser clínicamente más eficaz que la clonidina para disminuir la incidencia de delirio (38).

En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, se encontró que 1 y 2 mcg/kg de dexmedetomidina intranasal administrados antes de la cirugía redujeron la incidencia de delirio postoperatorio (39). Además, se encontró que 2 mcg/kg de dexmedetomidina en bolo IV seguido de 0.7 mcg/kg/h intraoperatoriamente fue más eficaz para disminuir delirio que una dosis única de 1 mcg/kg de fentanilo IV en pacientes sometidos a amigdalectomía y adenoidectomía (40). Cuando se administró 5 minutos antes de la extubación, 0.3

mg/kg de dexmedetomidina fue más eficaz que 1 mg/kg de propofol para disminuir la incidencia de delirio postoperatorio después de una adenoamigdalectomía (41).

Además de disminuir el delirio postoperatorio, existen múltiples beneficios asociados con el uso de dexmedetomidina. La farmacocinética y la farmacodinámica de la dexmedetomidina la hacen aceptable para la administración IV, intranasal e intramuscular. La dexmedetomidina no causa depresión respiratoria (41), y tiene propiedades sinérgicas para la analgesia, así como para disminuir los requerimientos anestésicos de narcóticos, anestésicos volátiles y propofol. Los reportes preliminares sugieren que puede disminuir la incidencia de náuseas y vómitos posoperatorios cuando se administra como una infusión continua. Por último, su metabolismo se ve mínimamente afectado por la edad o las comorbilidades (41).

Se ha demostrado que la premedicación con ketamina es más eficaz que el midazolam para reducir la incidencia de delirio postoperatorio durante el período inicial de recuperación (10 minutos, 20 minutos) después de la anestesia con sevoflurano en niños (42). Además, la ketamina (1 mg/kg en bolo IV seguido por una infusión de 1 mg/kg/h) es tan eficaz como la dexmedetomidina (1 mcg/kg IV seguido de 1 mg/kg/h infusión) para disminuir la incidencia de delirio postoperatorio (43). En nuestro estudio, al comparar ambos medicamentos por vía intranasal, no encontramos que alguno fuese superior, a pesar de las tendencias previamente mencionadas referentes a la dexmedetomidina.

Sin embargo, desde un punto de vista práctico, la ketamina puede no ser tan adecuada como profiláctico para delirio potsoperatorio, ya que produce efectos secundarios no deseados que contrarrestan su eficacia (alucinaciones, confusión, náuseas/vómitos). Se ha demostrado que del 5% al 30% de los pacientes experimentan pesadillas y alucinaciones a dosis altas (43).

De acuerdo con Arun et al., la dexmedetomidina intranasal (1 mcg/kg) es clínicamente menos eficaz como premedicación en términos de sedación y aceptación de la máscara en niños mayores en comparación con la ketamina (5 mg/kg), pero se asocia con una menor incidencia de delirio y náusea y vómito postoperatorio en esta población (44); Por su parte Li et al. documentaron que la dexmedetomidina intraoperatoria vía intravenosa redujo a la mitad el riesgo de delirio en los ancianos después de una cirugía mayor no cardíaca (45), lo cual podría explicar algo de nuestras tendencias que no fueron estadísticamente demostradas.

Por su parte, en su estudio, Avidan et al. comentaron que una sola dosis subanestésica de ketamina no redujo el delirio en adultos mayores después de una cirugía mayor y podría causar daño al inducir experiencias negativas (46). Esta puede ser una limitante en nuestro trabajo, ya que no evaluó la experiencia del paciente con respecto a otros efectos adversos que podría tener.

## **Capítulo VIII. Conclusión**

No demostramos una superioridad entre ketamina y dexmedetomidina intranasal para la prevención de delirio postoperatorio, aunque encontramos ciertas tendencias a favor de la dexmedetomidina que no pudieron ser demostradas estadísticamente. Tampoco encontramos mayor incidencia de efectos adversos entre ambos medicamentos. Ambos medicamentos son seguros para su uso en pacientes adultos mayores para la prevención de delirio postoperatorio, y la toma de decisiones debe basarse en la preferencia de los pacientes, la experiencia de cada médico y la disponibilidad del fármaco en cada centro.

## Capítulo IX. Referencias

1. Moya-Robles A, Vargas D, Porras D, Delirio postoperatorio en el adulto mayor. Rev. Med. Sinergia. 2022; 7(4):784.
2. Sprung et al. Postoperative delirium in elderly patients is associated with subsequent cognitive impairment. British Journal of Anaesthesia, 119 (2): 316–23 (2017)
3. Gleason L, Schmitt E., Effect of delirium and other mayor complications on outcomes after elective surgery in older adults. JAMA Surg., 2015.
4. Torales J, Cuenca-Torres O, O'Higgins M,. Delirium postquirúrgico: Valoración de factores de riesgo, diagnóstico y abordaje terapéutico. Cir. Parag. 2021;45(2).
5. Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. Lancet. 2014;383(9920):911–922.
6. Benavides-Caro C. Anaesthesia and the ederly patient, seeking better neurological outcomes. Rev. Col. Anest. 2016; 44(2): 128-133.
7. Gou WW, He YH, Liu L, Yuan Q, Wang YF, Zhao B. BIS Monitoring on intraoperative awaewness: A Meta-analysis. Curr Med Sci. 2018; 38(2): 349-353.
8. Yu Cui, Gen Li, Rong Cao, Liming Luan, Koffi Michael Kla,. The effect of perioperative anesthetics for prevention of postoperative delirium on general anesthesia: A network meta-analysis. Journal of Clinical Anesthesia. 2020. 59(2020):89-98.

9. Li, C. J., Wang, B. J., Mu, D. L., Hu, J., Guo, C., Li, X. Y, et al. Randomized clinical trial of intraoperative dexmedetomidine to prevent delirium in the elderly undergoing major non-cardiac surgery. 2020. *Br J Surg.* 107(2), e123-e132.
10. Weerink, M. A., Struys, M. M., Hannivoort, L. N., Barends, C. R., Absalom, A. R., & Colin, P. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine. *Clin. Pharmacokinetics.* 2017. 56(8), 893-913.
11. Hun Jun J., Nam Kim K., Yoon Kim J, Me Song S. (2017). The effects of intranasal dexmedetomidine premedication in children: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Journal Anesthesiologist/Canadian Anesthesiologist society.*
12. Santana L., Mills K. (2017). Retrospective study of intranasal dexmedetomidine as a prophylactic against emergence delirium in pediatric patients undergoing ear tube surgery. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.* (100):39-43.
13. Hovagumian F., Tschopp C., Beck-Schimmer B., Puhan M. Intraoperative ketamine administration to prevent delirium or postoperative cognitive dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Act anaesthesiol. Scand.* 2018;1-12.
14. Avidan M. et al. The prevention of delirium and complications associated with surgical treatments (PODCAST) study: protocol for an international multicenter, randomized controlled trial. *BJM Open* 2014; 4:e005651.
15. Marland S., Ellerton J., Andolfatto G., Stapazzon G., Thomasson B., Weatherall A., Paal P. Ketamine: use in anesthesia. *CNS Neuroscience and therapeutics.* 2013; 19 (6): 381-389.

16. Navarrete-Zuazo V. La alternativa de la ketamina. Rev. Mex de Anest. TIVA (2014); 37: 243-250.
17. Palma-Soto. Uso de ketamina intranasal versus midazolam intranasal para la reducción de la ansiedad perioperatoria, en niños de 1-12 años del Hospital General Tlanepantla Valle Ceylan, period del 1º Julio al 1º diciembre de 2016. : <http://hdl.handle.net/20.500.11799/65211> ,2017.
18. Marcantonio ER, Goldman L, Mangione CM, Ludwig LE, Muraca B, Haslauer CM, et al. A clinical prediction rule for delirium after elective noncardiac surgery. JAMA. 1994;271(2):134-139.
19. Inouye SK, Viscoli CM, Horwitz RI, Hurst LD, Tinetti ME. A predictive model for delirium in hospitalized elderly medical patients based on admission characteristics. Intern Med. 1993; 119(6):474-481. doi: 10.7326/0003-4819-119-6-199309150-00005
20. Witlox, Joost; Eurelings, Lisa S. M.; de Jonghe, Jos F. M.; Kalisvaart, Kees J.; Eikelenboom, Piet; van Gool, Willem A. Delirium in Elderly Patients and the Risk of Postdischarge Mortality, Institutionalization, and Dementia. JAMA, 2010;304(4), 443–.
21. Olofsson B., Persson M., Bellelli G., Morandi A. Development of dementia in patients with femoral neckfracture who experience postoperative delirium—A three-yearfollow-up study. Int J Geriatr Psychiatry. 2018;33:623–632
22. Z. Moyce, R. N. Rodseth, B. M. Biccard. The efficacy of perioperative interventions to decrease postoperative Delirium in non-cardiac surgery: a systematic review and metaanalysis. Anaesthesia 2014;69(3):259-269.



23. Yang J, Zhou Y, Kang Y, Xu B, Wang P, Lv Y, Wang Z. Risk Factors of Delirium in Sequential Sedation Patients in Intensive Care Units. *Biomed Res Int.* 2017;2017:3539872. doi: 10.1155/2017/3539872. Epub 2017 Oct 31. PMID: 29226131; PMCID: PMC5684530.
24. Lee, K. H., Kim, J. Y., Kim, J. W., Park, J. S., Lee, K. W., & Jeon, S. Y. Influence of Ketamine on Early Postoperative Cognitive Function After Orthopedic Surgery in Elderly Patients. *Anesthesiology and Pain Medicine*, 2015;5(5). doi:10.5812/aapm.28844.
25. Inouye, Sharon K. et al. Postoperative Delirium in Older Adults: Best Practice Statement from the American Geriatrics Society. *Journal of the American College of Surgeons*, Vol. 220, No. 2, February 2015
26. Hambrecht-Wiedbusch V.S., Duan Li D., Mashour G.A. Paradoxical Emergence: Administration of subanesthetic ketamine during isoflurane anesthesia. *Anaesthesiology* 2018; 126(3): 482-494.
27. Avidan M.S., Maybrier H.R., et al. Intraoperative ketamine for prevention of postoperative delirium or pain after major surgery in older adults. *The Lancet* 2017;doi 10.1016/50190-6736(17) 31467-8.
28. Avidan M. et al. The prevention of delirium and complications associated with surgical treatments (PODCAST) study: protocol for an international multicenter, randomized controlled trial. *BJM Open* 2014; 4:e005651.
29. Saari, I. Marko A. Peltoniemi, Nora M. Hagelberg, Klaus T. Oikkola et al. Ketamine: a review of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics in anesthesia and pain therapy. *Clin. Pharmacokinetics*. 2016. 55, 1059-1077.

30. Paeschke N, Von Haefen C, Endesfelder S, Sifringer M, Spies CD. Dexmedetomidine Prevents Lipopolysaccharide-Induced MicroRNA Expression in the Adult Rat Brain. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017; 18(9):1830.
31. Aguilera Fuentes, 2021. Eficacia de la ketamina comparada con dexmedetomidina en el transoperatorio para prevenir delirium postoperatorio en pacientes geriátricos intervenidos de cirugía abdominal mayor y ortopédica bajo anestesia general balanceada, RI, UAV.
32. Logue-Hernández, 2017. Ketamina preoperatoria en la prevención de delirio postoperatorio en el paciente geriátrico sometido a cirugía de cadera en el Hospital General de Mexicali, Repositorio Institucional, UABC. <https://hdl.handle.net/20.500.12930/4173>.
33. Eckenhoff J, Kneale D and Dripps R. The incidence and etiology of postanesthetic excitement. A clinical survey. *Anesthesiology*. 1961; 22:667–73.
34. Olin K, Eriksson-Jonhagen M, Jansson A, Herrington MK, Kristiansson M and Permert J. Postoperative delirium in elderly patients after major abdominal surgery. *Br J Surg*. 2005; 92:1559-64.
35. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE, Jr., Inouye SK, Bernard GR and Dittus RS. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA*. 2004; 291:1753-62.

36. Leslie DL, Zhang Y, Holford TR, Bogardus ST, Leo-Summers LS and Inouye SK. Premature death associated with delirium at 1-year follow-up. *Arch Intern Med.* 2005; 165:1657-62.
37. Lepouse C, Lautner CA, Liu L, Gomis P and Leon A. Emergence delirium in adults in the post-anaesthesia care unit. *Br J Anaesth.* 2006; 96:747-53.
38. Das A, Kundu R, Mukherjee A, Basunia S, Bhattacharyya R, Chattopadhyay S. Emergence agitation prevention in paediatric ambulatory surgery: a comparison between intranasal dexmedetomidine and clonidine. *J Res Pharm Pract.* 2015;4(1):24.
39. Yao Y, Qian B, Lin Y, Wu W, Ye H, Chen Y. Intranasal dexmedetomidine premedication reduces minimum alveolar concentration of sevoflurane for laryngeal mask airway insertion and emergence delirium in children: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Anesth.* 2014;25(5):492-498.
40. Patel A, Davidson M, Tran MCJ, et al. Dexmedetomidine infusion for analgesia and prevention of emergence agitation in children with obstructive sleep apnea syndrome undergoing tonsillectomy and adenoidectomy. *Anesth Analg.* 2010;111:1004-1010.
41. Kim KM, Lee KH, Kim YH, Ko MJ, Jung J, Kang E. Comparison of effects of intravenous midazolam and ketamine on emergence agitation in children: randomized controlled trial. *J Int Med Res.* 2016;44(2):258-266.
42. Chen J, Jia J, Liu T, Qin M, Li W. Comparison of the effects of dexmedetomidine, ketamine, and placebo on emergence agitation after strabismus surgery in children. *Can J Anesth.* 2013;60(4):385-392.

43. Arun N, Choudhary A, Kumar M. Comparative Study of Intranasal Dexmedetomidine Versus Intranasal Ketamine as Premedicant in Children. *Cureus* 2022;14(7): e26572
44. Li CJ, Wang BJ, Mu DL, Hu J, Guo C, Li XY, Ma D, Wang DX. Randomized clinical trial of intraoperative dexmedetomidine to prevent delirium in the elderly undergoing major non-cardiac surgery. *Br J Surg.* 2020;107(2):e123-e132.
45. Avidan MS, Maybrier HR, Abdallah AB, Jacobsohn E, Vlisides PE, Pryor KO, et al. PODCAST Research Group. Intraoperative ketamine for prevention of postoperative delirium or pain after major surgery in older adults: an international, multicentre, double-blind, randomised clinical trial. *Lancet.* 2017;390(10091):267-275.

## Capítulo X. Anexos

### Anexo 1. Aprobación del Comité de Ética en Investigación

## **Anexo 2. Aprobación del Comité de Investigación**

## Capítulo XI. Resumen autobiográfico