

ASOCIACIÓN ENTRE LEPTINEMIA Y DELIRIUM POSQUIRÚRGICO

JENNY PAOLA OSPINA RÍOS *

OSCAR ALBEIRO ROBLEDO CÁRDENAS *

JULIO CÉSAR GUTIERREZ SEGURA. MD **

JULIO CÉSAR SÁNCHEZ NARANJO. MD, MSc, PhD **

LISA FERNANDA GIL PALACIO, MD ***

Resumen

El delirium es una complicación muy frecuente en la mayoría de cirugías principalmente en ancianos. Su presentación es impredecible y conlleva a importantes complicaciones, a incrementos de la morbilidad y costos derivados de la atención de estos pacientes. No es clara su fisiopatología pero se han implicado diversos factores entre los que predomina una alteración en varios neurotransmisores principalmente acetilcolina y dopamina, e incremento en la respuesta inflamatoria local y sistémica que pueden generar hipoxia relativa en las neuronas conllevando a un funcionamiento alterado que genera el delirium. La leptina es una hormona implicada en el funcionamiento neuronal y la regulación de la respuesta inflamatoria ante el trauma o la infección; además regula la liberación de diversos neurotransmisores; por lo tanto podría estar implicada en la fisiopatología del delirium posquirúrgico. El presente estudio pretende establecer la asociación que podría existir entre los niveles de leptina plasmática y el desarrollo de delirium posquirúrgico en una población de pacientes mayores de 60 años sometidos a cirugía cardiovascular u ortopédica mayor. Se medirá la leptinemia por radioinmunoanálisis antes y después de la intervención. Se evaluará el estado mental y cognitivo por medio del MiniMental Status Examination (MMSE)

* Estudiante Medicina, Universidad Tecnológica de Pereira

** Docente Programa de Medicina, Universidad Tecnológica de Pereira

*** Médica general

y el Confusion Assesment Method (CAM), escalas utilizadas para detectar la presencia de delirium. Los datos serán analizados para buscar correlaciones existentes y determinar el valor predictivo de la leptinemia en la aparición del delirium posquirúrgico. Se espera contribuir al conocimiento de la fisiopatología del delirium y mejorar el manejo clínico de este cuadro.

PALABRAS CLAVE: Leptinemia, delirium.

Abstract

Delirium is a frequent complication in most surgeries in elderly. It is unpredictable and takes to important complications such as mortality and raises costs. Its pathophysiology is not clear but many factors may be implicated, such as the concentration of neurotransmitters as acetylcholine and dopamine and raises of local and systemic inflammatory responses, which lead to a relative neuronal hypoxia and subsequent delirium. Leptin is a hormone important in neuronal function and the inflammatory response regulation during trauma or infection. This paper pretends to establish the possible association between leptin serum level and the development of postoperative delirium (PD) on older-than-60-years-old patients who underwent cardiovascular or orthopedic surgery. Leptin will be measured by radioimmunoanalysis before and after the procedure. Mental and cognitive status will be assessed by MMSE and CAM in order to determinate delirium. Data will be analyzed to find correlations and determinate predictive value of serum leptin in the development of PD. We hope to contribute to the knowledge of delirium pathophysiology and to improve the management of the disorder.

KEY WORDS: Serum Leptin, delirium.

Introducción

El delirium es un síndrome cognitivo agudo y transitorio cuyo síntoma cardinal es el deterioro de la conciencia, acompañado de desorientación, alteraciones sensorio-perceptivas y del estado motor y de alerta en que alternan la hiperactividad con apatía; su aparición es súbita y de curso fluctuante; producida por alteraciones orgánicas intra y extracerebrales (1,2).

Este síndrome ha sido reconocido desde la antigüedad (3); se hace referencia a él en los escritos de Hipócrates y en la literatura grecorromana; no fue, sin embargo, hasta 1940 cuando George Engel y John Romano (4) publicaron que la alteración primordial de este síndrome es la modificación del estado de conciencia y de la atención además otros déficits cognitivos asociados a falla cerebral aguda, demostrada por

enlentecimiento en el electroencefalograma (5,6).

Actualmente se sabe que el delirium está asociado a muchas patologías, como complicación clínica atípica de éstas (7,8), entre ellas se encuentran ciertas enfermedades del sistema nervioso central (SNC) como epilepsia, enfermedad cerebrovascular y trauma craneoencefálico (TEC); enfermedades sistémicas como falla cardíaca y sepsis e intoxicación o supresión de sustancias.

También se ha asociado a disminución de la agudeza visual, deterioro cognitivo previo, edad avanzada, exposición a procedimientos quirúrgicos, inmovilización física, desnutrición, polifarmacia, hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, niveles anormales de sodio, hemoglobina y bilirrubina. Así mismo otros factores como el uso de alcohol, nicotina y otras sustancias psicoactivas;

aumento de nitrógeno ureico y creatinina, el uso de catéteres, un déficit cognitivo previo y anestesia general, entre otros, se han encontrado relacionados con la presencia del delirium (9).

Se sabe que uno de los factores predisponentes para el desarrollo de delirium es la intervención quirúrgica (10-12), configurando el delirium postquirúrgico (DP), objeto del presente estudio. En éste intervienen factores como la patología de base que lleva al paciente a la intervención, la desnutrición, el efecto catabólico de la cirugía, el daño tisular, las reacciones inflamatorias, los fármacos usados en el período transquirúrgico, la anestesia, la hipotensión, infecciones, alteraciones electrolíticas, entre otros. En el DP confluyen muchos factores que alterarían el funcionamiento neuronal de forma aguda, su presencia altera la recuperación del paciente, aumenta la

morbilidad y mortalidad (13,14), así como también los días de estancia hospitalaria, las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas y los costos asociados (7,13), sin considerar además que el DP lleva al paciente a déficits cognitivos prolongados y de difícil resolución que impactan al bienestar individual y familiar (15-20). Es de gran importancia resaltar que los pacientes que presentan delirium tienen un riesgo 5 a 10 veces mayor de morir o de sufrir complicaciones serias que los que no lo tienen (7), presentando una mortalidad hasta un 63.6% (21); y convirtiéndose en factor predictivo independiente para mortalidad a 1 año después de la cirugía (14).

Todos los tipos delirium, incluido el DP, pueden presentarse en tres formas: hipoactivo, hiperactivo y mixto. La descripción actual está basada en los criterios diagnósticos del *Diagnostic and Statistic Manual* (DSM-IV-TR) de la

American Psychiatry Association (APA)
en su versión cuatro revisada (22):

- A. Alteración de la conciencia (por ejemplo: disminución de la capacidad de atención al entorno) con disminución de la capacidad para centrar, mantener o dirigir la atención.
- B. Cambio en las funciones cognitivas (como déficit de memoria, desorientación, alteración del lenguaje) o presencia de una alteración perceptiva que no se explica por la existencia de una demencia previa.
- C. La alteración mental se desarrolla en un período corto (horas a días) y tiende a fluctuar durante el día.
- D. Hay evidencia por anamnesis, examen físico o por hallazgos del laboratorio que el trastorno es causado por efectos fisiológicos directos de una enfermedad médica o por el uso o abstinencia de sustancias.

El delirium se encuentra relacionado con varios cuadros sistémicos: puede llevar a estupor y coma, surgir como complicación de una demencia preexistente o culminar en ella. Es más frecuente en ancianos y a pesar de representar una señal de alarma de una enfermedad grave subyacente, potencialmente tratable, generalmente no es reconocido ni tratado oportunamente, con consecuencias desastrosas (6).

El delirium es más frecuente en pacientes mayores de 65 años. El 5% de la población general lo presentará alguna vez en su vida y del 20- 40% en personas mayores de 85 años de edad. Está presente al ingreso de una hospitalización en 10% de los casos y se presenta durante la hospitalización en un 10- 15% adicional. La prevalencia de delirium en personas hospitalizadas varía de 20-70% dependiendo de la enfermedad subyacente y de las

intervenciones a las que fue expuesto (2). Este amplio rango depende de la sensibilidad de los instrumentos utilizados para su diagnóstico y las variables socio demográficas de la población a estudio. En Colombia se ha encontrado prevalencias de 30-50%. Más del 50% de los pacientes posquirúrgicos desarrollan delirium durante su hospitalización (1,2,6,7,23). En el Hospital Universitario San Jorge, en Pereira, Colombia, en el año 2006 se encontró una prevalencia de delirium posquirúrgico de 60.7% en pacientes que habían sufrido trauma de cadera (2) y de 46% en pacientes con trauma craneoencefálico (23).

Los estudios de fisiopatología del delirium son escasos y aún sigue sin conocerse su causa. Se ha relacionado con alteraciones de la bioquímica cerebral basado en estudios de medición de neurotransmisores y sus metabolitos en

líquido cefalorraquídeo (LCR) y en tejido cerebral por medio de microdiálisis. Es una alteración del equilibrio de los sistemas colinérgico y dopaminérgico que a su vez son reguladores de los sistemas serotoninérgico, opiáceo, gabaérgico y glutamatérgico. Los niveles de acetilcolinesterasa en el LCR están incrementados en esta entidad sugiriendo que la actividad colinérgica está directamente implicada (24). La actividad serotoninérgica alterada es responsable de las manifestaciones en la conciencia, la vigilia y el sueño (26).

En cuanto a la fisiopatología del DP, los pacientes sometidos a cirugía sufren, en mayor o menor grado, trauma o infección, situación que produce una respuesta inflamatoria local y sistémica; entre mayor sea el daño primario o mayor sea el grado de inflamación, mayor será la probabilidad de desarrollar DP. Por ejemplo, en cirugía cardiovascular, hay

factores sumatorios que llevan a la presencia de éste, entre ellos un trauma tisular intenso, pérdida de sangre, transfusiones, isquemia, formación de complejos heparina-protamina, además de la interacción de leucocitos y células endoteliales, y producción de factores proinflamatorios. La unión de leucocitos con el endotelio produce su degranulación con la consecuente liberación de radicales libres y enzimas que llevan a la alteración de la integridad de la pared endotelial, produciéndose, debido a la pérdida de uniones intercelulares, salida de fluido extravascular y formación de edema perivascular, que produce un retardo en la difusión de oxígeno hacia las neuronas lo que conlleva a una disfunción de estas células, generando un estado de hipoxia, al cual es sensible la síntesis y regulación de diversos neurotransmisores tales como la acetilcolina y la dopamina,

implicados en la fisiopatología del DP, como ya se mencionó (15).

La acetilcolina es importante en la regulación de muchas funciones cerebrales como la actividad motora, sueño MOR, afecto, atención y memoria. La pérdida de acetilcolina y el aumento relativo de la función dopaminérgica se ha relacionado con la presencia de alucinaciones y delirios. Las drogas dopaminérgicas producen alteración de la concentración y la memoria, mientras que las antidopaminérgicas pueden compensar estas anormalidades. La disminución relativa de acetilcolina asociada a la edad, puede ser responsable de la mayor incidencia de delirium en pacientes posquirúrgicos mayores (25, 26).

Hay un tiempo específico entre el acto quirúrgico y el inicio de los síntomas de delirium, que está relacionado con el

desencadenamiento del edema extravascular, la inflamación y la adhesión leucocitaria. Además en pacientes posquirúrgicos hay una disminución en la perfusión de ciertas áreas cerebrales. Las sustancias antiinflamatorias podrían mejorar los síntomas en los pacientes con delirium al evitar toda esta cascada inflamatoria. (15). La concentración de dopamina tienen una relación inversa y en paralelo con el sistema colinérgico. Se ha demostrado que el exceso de dopamina puede causar delirium y los antagonistas dopaminérgicos son usados satisfactoriamente para tratar este cuadro. Los opiáceos son medicamentos que causan delirium frecuentemente y éstos aumentan la cantidad de dopamina y glutamato mientras que disminuyen la de acetilcolina (27).

La actividad gabaérgica está aumentada en el delirium relacionado con

encefalopatía hepática y disminuida en delirium por abstinencia de hipnóticos y sedantes. El sistema gabaérgico ha sido implicado en delirium por etanol y por antibióticos, pero su relevancia en el proceso fisiopatológico del delirium es menos comprendida (27).

Otros neurotransmisores como la serotonina, histamina, norepinefrina, y otras sustancias, como algunas citoquinas, han sido implicadas en la génesis del delirium por su sumatoria en el efecto sobre el balance colinérgico, dopaminérgico y gabaérgico, aunque estos efectos no han sido totalmente entendidos por lo que se requieren más investigaciones neuroquímicas y neurofisiológicas al respecto (27).

Existe una hormona que podría estar también implicada en la fisiopatología del delirium, dados sus amplios efectos en varios sistemas de neurotransmisores y

estructuras cerebrales. Esta hormona es la leptina, proteína de 16 kDa, producto del gen *ob*, producida principalmente por el tejido adiposo; fue descrita inicialmente como la hormona de la obesidad porque sus niveles se correlacionan estrechamente con la cantidad de grasa corporal del individuo; sin embargo, con el paso del tiempo, la investigación ha definido su participación en una gran diversidad de procesos, desde la regulación de la inmunidad hasta modulación del eje hormonal reproductivo (28). El receptor de la leptina (RL) es el producto del gen *db*. Existen al menos seis isoformas nombradas RLa-f, producto de múltiples combinaciones de diferentes segmentos del gen (29). Todas las isoformas del receptor comparten un dominio extracelular idéntico localizado en el extremo aminoterminal, en el cual se encuentra el sitio de unión a la leptina. Sin embargo, difieren en la porción carboxiterminal de la molécula (28).

El RL existe como un homodímero preformado y la unión de la leptina conduce a la activación de las respectivas señales intracelulares, pero el receptor en sí mismo no posee actividad enzimática intrínseca. La señalización intracelular mediada por RLb se asocia al sistema JAK-STAT (*Signal Transducers and Activators of Transcription*) (30, 31) iniciando una cascada de fosforilación que involucra diversos sistemas enzimáticos. Las proteínas STAT3 fosforiladas se traslocan al núcleo y funcionan como reguladores transcripcionales. Esta confluencia de las señales susceptibles de ser activadas por leptina e insulina y plantea un caso de señalización cruzada (*cross-talk*), que puede tener implicaciones metabólicas importantes en el contexto de la obesidad.

El RLb parece ser expresado en todos los tejidos (33), lo cual es evidencia de la

importancia de la leptina como hormona reguladora de muchos procesos fisiológicos, muchos de ellos aún no comprendidos en su totalidad. Dentro de estos procesos están aquellos que involucran el funcionamiento neuronal.

La leptina facilita la potenciación a largo plazo en las neuronas piramidales de la corteza hipocampal CA₁. Se ha encontrado que ratones insensibles a leptina tienen una menor plasticidad sináptica hipocampal. La leptina puede tener una acción neurotrófica hipocampal y aumenta receptores de NMDA, además de la densidad de espinas dendríticas hipocampales y la mejora la eficacia de la transmisión sináptica en las células piramidales hipocampales. En el delirium se ha encontrado disminución de las espinas dendríticas hipocampales y de las células piramidales en dicha región cerebral (34, 35).

La leptina induce una reorganización de la actina y de todo el citoesqueleto en las células hipocampales, la cual tiene un importante papel en los cambios morfológicos y fisiológicos de las dendritas de las células CA₁ y en la formación de sinapsis hipocampales funcionales y versátiles. Es por esto que en ratones con disminución a la sensibilidad a la leptina aparecen déficits cognitivos e incluso enfermedad de Alzheimer evaluada por comportamiento en laberintos (34-36).

La magnitud de la respuesta inflamatoria asociada a la liberación de citoquinas, particularmente la IL-6, ha sido también asociada al DP (37); también se ha visto que las citoquinas pueden producir aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE) y favorece los efectos neurales de éstas y otras sustancias, lo que implicaría una acción directa de los mediadores

inflamatorios en la fisiopatología del delirium. Si la leptina promueve la liberación de citoquinas a todo nivel (38) y se considera un regulador de la respuesta inflamatoria local y sistémica generada por situaciones de estrés, entre las que se cuenta la cirugía, esta hormona está probablemente implicada en los procesos que conducen al desarrollo del DP; más aún teniendo en cuenta los cambios en la leptinemia que se observan en estas situaciones clínicas, y que podrían estar influenciando la respuesta cerebral a las noxas asociadas, como sucede con el estrés quirúrgico (39).

Adicionalmente, la leptina inhibe la liberación de acetilcolina en preparaciones *in vitro* e *in vivo* e incrementa la liberación de dopamina, así como la sensibilidad neural a este neurotransmisor; ambos efectos van en el mismo sentido que los encontrados en el

delirium, lo cual incrementa los argumentos a favor de que la leptina esté involucrada en la fisiopatología de este trastorno.

Es por ésta razón que la leptina puede ser una hormona importante para una mejor comprensión de la fisiopatología del delirium, particularmente el posquirúrgico. Sin embargo, no existe ningún estudio que relacione los niveles de leptina plasmática con el desarrollo del DP, aunque el establecimiento de una asociación directa o indirecta entre estas dos variables podría servir como base para caracterizar a la leptina como un marcador biológico predictivo del desarrollo o no de DP en pacientes con alto riesgo, lo cual redundaría en un manejo más racional de esta entidad y en la disminución de la morbilidad y de todos los costos económicos, sociales y psicológicos generados por ella.

La Universidad Tecnológica de Pereira (UTP) a través del Grupo de Ciencias Quirúrgicas adscrito a Colciencias en su línea de Psiquiatría de Enlace ha realizado investigaciones en donde se han involucrado docentes y estudiantes de Medicina, principalmente en la determinación y descripción de cuadros de delirium en pacientes de cirugía del Hospital Universitario San Jorge; se han publicado dos artículos sobre delirium pos fractura de cadera y después de TEC y además uno en espera de publicación sobre la relación de delirium y suicidio en hospitales generales. En la actual investigación se ha asociado con el Grupo de Fisiología Celular, también adscrito a Colciencias, para determinar elementos fisiopatológicos intraneuronales y bioquímicos de este problema. La actual propuesta fue evaluada por el grupo de profesores de cirugía; por el Comité de Bioética de la UTP y ha sido aceptada en la

convocatoria interna de Investigaciones de la UTP emanada por la Vicerrectoría de Investigaciones, Innovación y Extensión de la UTP para su financiación.

Materiales y métodos

El estudio incluirá 100 pacientes (calculados con el paquete estadístico STATA 8.0.) de 60 años o más de ambos géneros, que se sometan a intervención quirúrgica ortopédica mayor o cirugía cardiovascular en instituciones de salud de la ciudad de Pereira, previo conocimiento y firma del consentimiento informado (Anexo 1). Se diligenciará posteriormente la historia clínica completa (Anexo 2), y se aplicarán las escalas (*MMSE* y *CAM*) para determinación del estado cognitivo del paciente antes y 24 horas después de la intervención y cada 2 días mientras permanezca hospitalizado el paciente. Se *utiliza el MMSE* por ser un instrumento práctico y de alta sensibilidad que facilita la medición del estado cognitivo del paciente, detecta déficit cognitivo mediante la evaluación de orientación temporoespacial, registro de información

nueva, atención, cálculo, memoria, lenguaje y praxia constructiva, y nos da una evaluación del estado cognitivo basal. EL *CAM* es muy sensible y específico y permite distinguir entre demencia y delirium basándose en los criterios del DSM IV de la *APA*; mide cuatro elementos clínicos: inatención, comienzo agudo y curso fluctuante, pensamiento desorganizado y alteraciones del nivel de conciencia, y es una escala mucho más sensible para determinar delirium ya que evalúa el criterio temporal de aparición de síntomas que es la característica primordial que los diferencia a déficits cognitivos crónicos (demencia). Los formatos serán diligenciados por los investigadores entrenados para tal fin por un médico psiquiatra investigador.

Adicionalmente se tomará a cada paciente una muestra de sangre venosa periférica antes y 24 horas después de la

intervención quirúrgica, dichas muestras serán enviadas al Laboratorio de Fisiología Celular e Inmunología de la UTP donde serán procesadas. La leptina será medida por medio de radioinmunoanálisis, utilizando kits comerciales para tal fin. El procedimiento será realizado por duplicado y llevado a cabo por personas que no conocen la procedencia de las muestras (evaluación enmascarada).

Una vez obtenido todos los resultados se procederá a hacer el análisis estadístico en STATA 8.0; se tomará un valor *a priori* de significancia estadística de $p < 0.05$. Se realizará correlación de variables mediante análisis univariado, bivariado y se trabajará un modelo de regresión logística múltiple ajustando por las posibles variables confusoras. Los niveles de leptina serán ajustados por índice de masa corporal (IMC) y género en cada paciente. Se comparará medias

mediante la prueba de *t* Student y se aplicará *chi* cuadrado cuando esté indicado.

Resultados y conclusiones

Hasta el momento, desde la aprobación de la propuesta por el Área de Cirugía de la UTP, se ha diseñado la ficha técnica y la historia clínica, se ha entrenado a los investigadores para realizar las pruebas psiquiátricas y se han tomado muestras de los pacientes evaluados. Es de anotar que durante este tiempo se ha presentado dificultades de tipo administrativo y logístico para la cabal realización de la investigación: (a) poca colaboración por parte del personal hospitalario y egreso hospitalario temprano, (b) anormalidad académica en la UTP, y (c) no se llegó al número mínimo de pacientes para la utilización de un kit completo de medición de leptina. Con base a algunas de las dificultades, el grupo de investigadores ha tratado de buscar otras instituciones en las que se pueda realizar dicho estudio, sin embargo los contactos están en proceso. A pesar

de lo anterior se han evaluado 8 pacientes, a quienes se les realizó historia clínica completa y se aplicaron las escalas. En los pacientes que se pudo realizar el seguimiento posquirúrgico no se evidenció presencia de déficit cognitivo agudo comparado con su estado basal prequirúrgico; el promedio de edad de estas personas fue de 64.2 años y el 62,5% de la muestra correspondía a mujeres, todos sometidos a intervención quirúrgica ortopédica por fractura de cadera. De ellos solo se pudo tomar muestra sanguínea posquirúrgica en una paciente. Los anteriores datos, aunque pocos, nos han servido como prueba piloto para la implementación adecuada de la investigación, ya que cuando lleguen los recursos financieros otorgados por la convocatoria interna de la UTP, tendremos la experiencia para subsanar todos estos percances y realizar adecuadamente el estudio. Consideramos que lograremos en el año

permitido por la UTP reclutar la totalidad de las muestras, realizar los análisis pertinentes y publicarlos en una revista nacional y una internacional, como

actividad adscrita a la línea de investigación de Psiquiatría de Enlace de los Grupos de Ciencias Quirúrgicas y Fisiología Celular.

Referencias

1. Fernández, W (2003). Delirio. *Revista Facultad Medicina Universidad Nacional de Colombia* **51**, 109-113.
2. Gutiérrez, JC.; et al (2006). Delirium en pacientes con fractura de cadera. Hospital Universitario San Jorge, Pereira - 2005. *Revista Médica de Risaralda* **12**, 34-39.
3. Lipowski, ZJ. (1991). Delirium: how its concept has developed. *Int.Psychogeriatr.* **3**, 115-120.
4. Engel, GL; & Romano, J. (1959). Delirium, a syndrome of cerebral insufficiency. *J.Chronic.Dis.* **9**, 260-277.
5. Neylan, T. C. (2004). Applied neuroscience in the study of delirium: the classic work of Engel and Romano. *J.Neuropsychiatry Clin.Neurosci.* **16**, 525.
6. Gleason, OC (2003). Delirium. *American Family Physician* **67**, 1027-1034.
7. Reyes, CA; Largo, U, & Cárdenas, JP (1998). Síndrome confusional agudo en un nonagenario hospitalizado. *Colombia Médica* **29**, 158-161.
8. Roche, V. (2003). Southwestern Internal Medicine Conference. Etiology and management of delirium. *Am.J.Med.Sci.* **325**, 20-30.
9. Bourgeois, J; & Seritan, A (2006). Diagnosis and Management of Delirium. *American Academy of Neurology* **12**, 15-32.
10. Sockalingam, S.; et al(2005). Delirium in the postoperative cardiac patient: a review. *J.Card Surg.* **20**, 560-567.
11. Cavaliere, F.; D'Ambrosio, F.; Volpe, C.; & Masieri, S. (2005). Postoperative delirium. *Curr.Drug Targets.* **6**, 807-814.
12. Lundstrom, M., Olofsson, B., Stenvall, M., Karlsson, S., Nyberg, L., Englund, U., Borssen, B., Svensson, O., & Gustafson, Y. (2007). Postoperative delirium in old patients with femoral neck fracture: a randomized intervention study. *Aging Clin.Exp.Res.* **19**, 178-186.
13. Milbrandt, EB.; et al(2004). Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med.* **32**, 955-962.
14. Iwata, M.; Kuzuya, M.; Kitagawa, Y.; Suzuki, Y.; & Iguchi, A (2006). Underappreciated Predictors for Postdischarge Mortality in Acute Hospitalized Oldest-Old Patients. *Gerontology* **52**, 92-98.
15. Hàla, M;(2007). Pathophysiology of postoperative delirium: Systemic inflammation as a response to surgical trauma causes diffuse microcirculatory impairment. *Medical Hypotheses* **68**, 194-196.
16. Pitkala KH, Laurila JV, Strandberg TE, Kautianien H, Sintonen H, & Tilvis RS (2008). Multicomponent Geriatric Intervention for Elderly Inpatients With Delirium: Effects on costs and health-related quality of life. *The Journal of Gerontology* **63A**, 56-61.
17. George J (2006). Gaining clarity on delirium. *Hospital Doctor* **29**.
18. Franco K, Litaker D, Locala J, & Bronson D (2001). The Cost of Delirium in the Surgical Patient. *Psychosomatics* **42**, 68-73.
19. Hernández J, Doménech P, López F, Burguillos F, & Martínez JF (2006). Delirio postoperatorio en pacientes neuroquirúrgicos: evaluación mediante el Test Mental Abreviado. *Neurocirugía* **17**, 124.
20. Dyrud JE (2004). Posttransplantation delirium: a review. *Current Opinion in Organ Transplantation* **9**, 428-431.
21. Lin SM, Liu CY, & Wang CH (2004). The impact of delirium on the survival of mechanically ventilated patients. *Crit Care Med.* **32**, 2254-2259.
22. American Psychiatric Association (2004). Delirium, Demencia, Trastornos Amnésicos y otros trastornos cognitivos. In *DSM-IV TR Breviario Criterios Diagnósticos* pp. 75-89.
23. Gutiérrez JC., et al (2008). Delirium en pacientes con trauma craneoencefálico del Hospital Universitario San Jorge EPS. *Revista Médica de Risaralda* **14**, 31-35.
24. Tune, L. E. (2000). Serum anticholinergic activity levels and delirium in the elderly. *Semin.Clin.Neuropsychiatry* **5**, 149-153.
25. Tune, L. E. & Egeli, S. (1999). Acetylcholine and delirium. *Dement.Geriatr.Cogn Disord.* **10**, 342-344.
26. Koponen HJ (1999). Neurochemistry and delirium. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* **10**, 339-341.
27. Clary GL & Krishnan KR (2001). Delirium: Diagnosis, Neuropathogenesis, and Treatment. *Journal of Psychiatry Practice* 310-323.
28. Ahima R. S., Flier J. S. (2000). Leptin. *Annu. Rev. Physiol.* **62**, 413-437.

29. Bjorbaek C., Uotani S., Da Silva B., Flier J. S. (1997). Divergent signaling capacities of the long and short isoforms of the leptin receptor. *J. Biol. Chem.* **272**, 32686-32695.
30. Myers M. G. Jr. (2004). Leptin receptor signaling and the regulation of mammalian physiology. *Recent Prog. Horm. Res.* **59**, 287-304.
31. Granner D. K. (2003). Hormone and signal transduction. En: *Harper's Illustrated Biochemistry* (Ed. Murray R. K., Granner D. K., Mayes P. A., Rodwell V. W.). 26a Ed. Lange-McGraw-Hill, New York. Pp. 456-473.
32. Ghilardi N., Skoda R. C. (1997). The leptin receptor activates janus tyrosine kinase 2 and signals for proliferation in a factor-dependent cell line. *Molecular Endocrinol.* **11**, 393-399.
33. Fei H., Okano H.J., Li C., Lee G. H., Zhao C., Darnell R., Friedman J. M. (1997). Anatomic localization of alternatively spliced leptin receptors (Ob-R) in mouse brain and other tissues. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **94**, 7001-7005.
34. Harvey J, Solovyova N, & Irving A (2006). Leptin and its Role in Hippocampal Synaptic Plasticity. *Progress in Lipid Research* **45**, 369-378.
35. O'Malley D, McDonald N, Mizielinska S, Connolly CN, Irving A, & Harvey J (2007). Leptin Promotes Rapid Dynamic Changes in Hippocampal Dendritic Morphology. *Molecular and Cellular Neuroscience* **35**, 559-572.
36. Harvey J (2007). Leptin: a diverse regulator of neuronal function. *Journal of Neurochemistry* **100**, 307-313.
37. Rudolph JL, Ramlawi B, Kuchel GA, McElhaney JE, Xie D, Sellke FW, Khabbaz K, Levkoff SE, & Marcantonio ER (2008). Chemokines Are Associated With Delirium After Cardiac Surgery. *Journal of Gerontology* **63A**, 184-189.
38. Steinman L (2004). Elaborate interactions between the immune and nervous systems. *Nat Immunol.* **5**: 575-81.
39. Marana E, Scambia G, Colicci S, Maviglia R, Maussier ML, Marana R, Proietti R. (2008). Leptin and perioperative. neuroendocrine stress response with two different anaesthetic techniques. *Acta Anaesthesiol Scand.* **52**: 541-6.

ANEXO 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO

UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA. FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD. GRUPO DE FISIOLÓGIA CELULAR.

Proyecto: Asociación entre leptinemia y delirium posquirúrgico.

La Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Tecnológica de Pereira está realizando la investigación arriba mencionada con la finalidad de estudiar la relación entre una hormona llamada leptina y la aparición de una enfermedad neuropsiquiátrica conocida como delirium posquirúrgico que puede aparecer a veces después de una cirugía.

Usted ha sido seleccionado como posible participante de este estudio puesto que es mayor de 60 años y va a ser sometido a una cirugía cardiovascular u ortopédica en una institución de salud de la ciudad de Pereira, que son los criterios de inclusión en el estudio arriba mencionado.

Para realizar la investigación se solicita su autorización o la de su representante legal para tomarle a usted una muestra de sangre antes de su cirugía y otras después de ésta y también para medirle en esas muestras de sangre sus niveles de leptina, con propósitos estrictamente científicos. También le solicitamos autorización, a usted o a su representante legal, para realizarle un examen psicológico antes de la cirugía y varias veces después de ésta para completar el estudio. Este examen lo realizarán estudiantes de medicina o médicos que han sido entrenados para tal fin y sólo tomará unos pocos minutos cada día.

Su decisión no afectará en absoluto otras decisiones previamente tomadas por usted y su cirujano con relación al procedimiento que le van a practicar o las decisiones que tome su cirujano en el momento de la cirugía ni el manejo que se realizará del delirium posquirúrgico en el caso de que se presentara.

La realización de esta investigación requiere su autorización o la de su representante legal para saber su edad, sexo, peso corporal, estatura, medicamentos que usted consume, antecedentes de enfermedades, diagnóstico clínico actual y tipo de cirugía a la cual usted va a ser sometido. Le garantizamos que toda la información obtenida de su historia clínica y de sus análisis de sangre será usada únicamente con fines científicos y será manejada con estricta confidencialidad y que su nombre no será revelado en ningún informe de conocimiento público donde se consideren estos datos.

Esta investigación es considerada como de riesgo mínimo para usted. Por efecto de la toma de muestra sanguínea pueden surgir algunas complicaciones como la formación de hematomas en el sitio de la punción, pero éstas son ocasionales y serán tratadas adecuadamente en el caso fortuito de que se presenten por parte de personal capacitado para ello. Estos riesgos son pequeños, y en contraste, la investigación es de gran importancia para el manejo futuro de los pacientes con delirium posquirúrgico; sin embargo, en caso de presentarse alguna situación que ponga en riesgo su salud o integridad usted será retirado de la investigación. De igual manera, en cualquier momento usted puede retirarse voluntariamente de esta investigación si cambia de parecer y esto no traerá ninguna consecuencia para su tratamiento o seguimiento médico.

Se espera que la investigación aporte valioso conocimiento sobre las razones por las cuales algunos pacientes desarrollan delirium posquirúrgico y otros no. Usted no recibirá ningún resultado personalizado de estas pruebas ni retribución económica o de algún otro tipo por su participación.

Si usted desea o requiere cualquier información adicional sobre la investigación o tiene alguna duda o pregunta sobre ésta, las personas responsables se las resolverán.

Yo, _____, identificado(a) con cédula de ciudadanía número _____, de _____, confirmo que, después de leer y comprender lo anterior y haber tenido la oportunidad de preguntar y solicitar cualquier explicación adicional, autorizo plenamente mi participación en la presente investigación.

Firma _____ Identificación _____



ANEXO 2
UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE MEDICINA
ASOCIACIÓN ENTRE LEPTINEMIA Y DELIRIUM POSQUIRÚRGICO
FICHA VALORACIÓN CLÍNICA



NOMBRE: _____ EDAD ____ años GÉNERO ☐ F ☐ M

CAUSAS DE CIRUGIA (Enfermedad): _____

TIEMPO DE DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD: ____ años ____ meses ____ días

INTERVENCION QUIRÚRGICA: _____

TIPO DE ANESTESIA: GENERAL ____ REGIONAL ____ LOCAL ____

ANTECEDENTES PERSONALES (Quirúrgicos-Psiquiátricos-Médicos): _____

CONSUMO DE SUSTANCIAS: SI ____ NO ____ NÓMBRELAS _____

CONSUMO DE FÁRMACOS: SI ____ NO ____ NÓMBRELAS _____

DÍAS HOSPITALIZACION: TOTAL ____ PREQUIRÚRGICOS ____ POSQUIRÚRGICOS ____

MEDICACIÓN DURANTE HOSPITALIZACION: _____

HB ____ g/dL HCT ____ % LEU ____ x mm³ NEU ____ % LINF ____ %
PLAQ ____ x mm³ OTROS _____

BUN: ____ mg/dL CREATININA: ____ mg/dL

PESO: ____ kg. TALLA: ____ m. IMC: ____ kg/m²
CINTURA ABDOMINAL: ____ cm.

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)

FECHA:

ORIENTACIÓN TEMPORAL
(Máx. 5 puntos)

ORIENTACIÓN ESPACIAL
(Máx. 5 puntos)

FIJACIÓN
(Máx. 3 puntos)

ATENCIÓN - CÁLCULO
(Máx. 5 puntos)

RECUERDO DIFERIDO
(Máx. 3 puntos)

LENGUAJE
(Máx. 9 puntos)



PUNTUACIÓN TOTAL:

CONFUSION ASSESSMENT METHOD (CAM)

PREQUIRÚRGICO:

	SI	NO
1		
2		
3		
4		

POSQUIRÚRGICO DIA: ____

	SI	NO
1		
2		
3		
4		

DELIRIUM POSITIVO _____

FECHA _____

NEGATIVO _____



UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE MEDICINA

ASOCIACIÓN ENTRE LEPTINEMIA Y DELIRIUM POSQUIRÚRGICO

CONFUSION ASSESSMENT METHOD (CAM)

PREQUIRÚRGICO: Hasta 24 horas antes, 1 vez.

POSQUIRÚRGICO: Mínimo 24 horas después, cada 2 días.

Positivo para DELIRIUM si cumple 1 y 2, más 3 y/o 4.

1. INICIO AGUDO O CURSO FLUCTUANTE (24 horas)
2. ALTERACIÓN EN LA ATENCIÓN
3. PENSAMIENTO DESORGANIZADO
 - a. ¿Puede una piedra flotar?
 - b. ¿Existen peces en el mar?
 - c. ¿Qué pesa más una libra o dos libras?
 - d. ¿Se puede usar un martillo para clavar una puntilla?
4. ALTERACIÓN DE LA CONCIENCIA

PREQUIRÚRGICO:

	SI	NO
1		
2		
3		
4		

POSQUIRÚRGICO DIA: _____

	SI	NO
1		
2		
3		
4		

DELIRIUM POSITIVO _____ FECHA _____
NEGATIVO _____

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)

FECHA:

¿En qué año estamos? 0-1
¿Inicio o final de año? 0-1
¿En qué día (fecha)? 0-1
¿En qué mes? 0-1
¿En qué día de la semana? 0-1

ORIENTACIÓN TEMPORAL
(Máx. 5 puntos)

¿En qué hospital estamos? 0-1
¿En qué piso? 0-1
¿En qué ciudad? 0-1
¿En qué departamento? 0-1
¿En qué país? 0-1

ORIENTACIÓN ESPACIAL
(Máx. 5 puntos)

Nombrar CASA - MESA - ÁRBOL. El paciente debe repetirlas. Otorgar 1 punto por cada palabra correcta.

CASA 0-1 MESA 0-1 ÁRBOL 0-1

FIJACIÓN
(Máx. 3 puntos)

¿Cuál mes es antes de diciembre? 0-1
¿Cuál antes de noviembre? 0-1
¿Cuál antes de octubre? 0-1
¿Cuál antes de septiembre? 0-1
¿Cuál antes de agosto? 0-1

ATENCIÓN - CÁLCULO
(Máx. 5 puntos)

Preguntar las 3 palabras mencionadas anteriormente.

CASA 0-1 MESA 0-1 ÁRBOL 0-1

RECUERDO DIFERIDO
(Máx. 3 puntos)

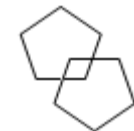
DENOMINACIÓN: LÁPIZ 0-1 RELOJ 0-1
REPETICIÓN: "HAY TRES TRISTES TIGRES" 0-1
ÓRDENES: Coja este papel con la mano derecha, dóblelo, entréguelo.
MANO DER. 0-1 **DOBLA** 0-1 **ENTREGA** 0-1
LECTURA: Lee y hace lo que dice la frase 0-1

CIERRE LOS OJOS

ESCRITURA: "YO VIVO EN PEREIRA" 0-1

COPIA: 10 ángulos más intersección 0-1

LENGUAJE
(Máx. 3 puntos)



PUNTUACIÓN TOTAL: