

Disfunción cognitiva postoperatoria

Raúl Carrillo-Esper,* Carlos Alberto Peña-Pérez,* Karla Gómez-Hernández,* Luis Daniel Carrillo-Córdova,* Elba Luz Villena-López*

RESUMEN

En el postoperatorio se pueden presentar cambios cognitivos en todas las edades. La disfunción cognitiva postoperatoria (DCPO) se define como una alteración en la memoria o en el pensamiento que se corrobora mediante pruebas neuropsicológicas y se reconoce en la actualidad como una complicación frecuente y grave. La incidencia de DCPO varía dependiendo de la edad y del procedimiento quirúrgico. La disfunción cognitiva puede presentarse de 20 a 90% en enfermos de edad avanzada y es más frecuente posterior a la cirugía cardiovascular. La etiología es multifactorial y está relacionada con una completa interacción entre la cirugía y la técnica anestésica. Se ha asociado a un incremento en la morbilidad, pérdida de las habilidades de la vida cotidiana y dependencia. La evaluación de la función cognitiva deberá de implementarse como parte del proceso anestésico/quirúrgico, en especial en enfermos de edad avanzada. La implementación de medidas preventivas es prioritaria y depende de la evaluación y abordaje de los factores de riesgo. El objetivo de esta revisión es describir la incidencia, factores de riesgo, fisiopatología, tratamiento, profilaxis y secuelas de la DCPO.

Palabras clave. Disfunción cognitiva. Anestesia. Cirugía.

ABSTRACT

Changes in mental function after operation occurs in patients of all ages. POCD (postoperative cognitive dysfunction) is defined as a postoperative memory or thinking impairment that has been corroborated by neuropsychological postoperative testing and is increasingly recognized as an important complication. The incidence of POCD varies depending on surgical procedure and age. POCD may be as high as 20-90% in aged patients and occurs most often in patients undergoing cardiovascular surgery. The etiology is multifactorial and is a result of a complex interaction between surgery and anesthesia. It has been associated with increased morbidity and mortality, risk of leaving the job and dependency. An assessment of cognitive function should be completed as a routine in older patients before and after surgery. The aim of this paper is to describe the incidence, risk factors, pathophysiology, treatment, preventive measures and long term consequences of cognitive dysfunction after surgery.

Key words. Postoperative cognitive dysfunction. Anesthesia. Surgery.

INTRODUCCIÓN

La disfunción cognitiva postoperatoria (DCPO) es una complicación posquirúrgica frecuente, inicialmente se identifica y se relaciona con la cirugía cardiaca. En la actualidad, el conocimiento de esta complicación se extiende a un gran número de escenarios postoperatorios. El impacto de la DCPO se refleja en un mayor número de días de estancia intrahospitalaria, disminución en la calidad de vida a mediano y largo plazo, e incremento en la morbilidad a un año. Como consecuencia de la creciente in-

cidencia y prevalencia de esta entidad clínica, se recomienda implementar una batería de pruebas neuropsicológicas a fin de detectar oportunamente a los pacientes con alto riesgo para el desarrollo de la DCPO e implementar estrategias de manejo quirúrgico y posquirúrgico inmediato con el objeto de emplear medidas preventivas y terapéuticas tempranas.

El objetivo de este trabajo es revisar los conceptos actuales relacionados con la DCPO, enfatizando sobre el impacto de esta entidad en los patrones evolutivos postoperatorios, la morbilidad de los pacientes afecta-

* Unidad de Terapia Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur.

Correspondencia:
Dr. Raúl Carrillo-Esper

Unidad de Medicina Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur. Puente de Piedra, Núm. 150. Col. Toriello Guerra. Deleg. Tlalpan, México, D.F.
Tel.: 5424-7239. Correo electrónico: revistacma95@yahoo.com.mx

dos, su evaluación y las maniobras preventivas y terapéuticas a implementar.

MARCO DE REFERENCIA

La DCPO es una complicación bien descrita tanto en la cirugía cardiaca como en la no cardiaca. El principal problema para el estudio y estimación de la magnitud de esta grave entidad clínica es la falta de una definición estandarizada, lo que está relacionado con la heterogeneidad de los estudios clínicos en los que se ha basado su definición.¹ En general, la DCPO se define como el deterioro de las funciones cognitivas asociado con el acto quirúrgico/anestésico. El espectro de las funciones cognitivas afectadas es diverso e incluye a la memoria, capacidad de aprendizaje, percepción, capacidades verbales, ejecución y pensamiento abstracto.²

En el estudio ISPOCD (*International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction*),³ el cual incluyó a 1,218 pacientes mayores de 60 años a quienes se les realizó un procedimiento quirúrgico abdominal y torácico no cardiaco y cuyos resultados se compararon con 321 casos controles), se evidenció que al séptimo día del postoperatorio 25.8% de 1,011 pacientes presentaron DCPO vs. 3.4% de 176 pacientes del grupo control. A los tres meses de seguimiento, de 910 enfermos, 9.9% presentaron DCPO a diferencia de 2.8% de los controles. Estudios subsecuentes enfatizaron que la DCPO es más frecuente al décimo día del evento quirúrgico y anestésico. Otros estudios reportaron que la prevalencia de la DCPO disminuye con el paso del tiempo: a los tres meses es de 10%, a los seis meses de 5% y al año de 1%. De manera global, se estima que la prevalencia de la DCPO en pacientes mayores de 60 años es de 15-25%, y que aproximadamente 10% la desarrollará a los tres meses posteriores a la cirugía.

La incidencia estimada de la DCPO varía entre 25 y 80% de los pacientes postoperatorios, lo que depende del tipo de cirugía, de los criterios utilizados para definirla y del momento en que se aplicaron las pruebas diagnósticas en el periodo posquirúrgico.⁴

La cirugía cardiaca se ha estudiado con mucho detalle en relación con el desarrollo de DCPO. La incidencia reportada en estos sujetos a pocas semanas del evento quirúrgico va de 30 a 80%, y de 60 a 10% a los 3-6 meses de la cirugía, respectivamente.⁵

En un grupo de pacientes sometidos a cirugía cardiaca Newman⁶ encontró deterioro cognitivo en 53% de los pacientes en el periodo de alta hospitalaria; en 36%, a las seis semanas, y en 24%, a los seis meses del evento qui-

rúrgico. Lo que corresponde al doble de los casos reportados y relacionados con la cirugía no cardiaca.

En un estudio prospectivo aleatorizado realizado por Van Dijk,⁷ se incluyeron 281 pacientes con una edad media de 61 años, sometidos a su primera cirugía de revascularización, asignados al azar a procedimiento quirúrgico con bomba de circulación extracorpórea o sin ésta, la DCPO se presentó en 21% de los pacientes sin bomba y en 29% de los pacientes sometidos a bomba a los tres meses de la cirugía. Se demostró además, una mejoría limitada en la función cognitiva a los 3 meses en aquellos pacientes sometidos a cirugía de revascularización sin bomba, no encontrando diferencias a los 12 meses entre ambos grupos.

FACTORES DE RIESGO

Existe sobreposición entre los factores de riesgo desencadenantes de delirium y la DCPO. El envejecimiento, el trauma quirúrgico, alteraciones del sueño, dolor postoperatorio e inflamación sistémica se han relacionado con la DCPO. Antecedentes preoperatorios como el bajo nivel intelectual, la ingesta crónica de alcohol, el tabaquismo y alteraciones nutricionales de tipo carencial han sido también implicados con el desarrollo de la DCPO.⁸⁻¹¹

Es importante reconocer de manera oportuna los múltiples factores de riesgo implicados en el desarrollo de la DCPO, ya que algunos de ellos son potencialmente modificables en el preoperatorio y algunos otros en el transquirúrgico y posquirúrgico inmediato⁸⁻¹² (Tabla 1).

El factor de riesgo más relevante y constante en la DCPO es la edad avanzada. Es de importancia enfatizar que esta entidad se puede presentar en personas jóvenes también, y que el porcentaje aumenta significativamente cuando la población es mayor a los 65 años. Es trascendental que en los pacientes de edad muy avanzada se extremen los cuidados en relación con la ventilación, manejo del medio interno y hemodinámico durante el transquirúrgico y posquirúrgico inmediato. Un factor de riesgo que se debe considerar principalmente en los pacientes en edades avanzadas, es el estado de salud preoperatorio frágil y su relación con la reserva cerebral, específicamente la presencia de deterioro cognitivo previo o de base. El adulto mayor normal no tiene deterioro cognitivo significativo; cuando aparece deterioro cognitivo leve, es una entidad relevante y en muchos pacientes es la etapa preclínica o precoz de una enfermedad demencial como el Alzheimer.¹³⁻¹⁶ (Tabla 2).

Tabla 1. Factores de riesgo para desarrollar disfunción cognitiva.

Factores de riesgo establecidos		Factores de riesgo inusuales	
Modificables	No modificables	Modificables	No modificables
<ul style="list-style-type: none"> • Común: <ul style="list-style-type: none"> Diabetes mellitus. Hipertensión arterial. Alcoholismo. • Menos común: <ul style="list-style-type: none"> Enfermedades tiroideas. Infecciones de SNC. Panencefalitis esclerosante subaguda. Neurosífilis. Encefalopatía de Wernike. Deficiencia de B12. Hipo-hiperparatiroidismo. Insuficiencia suprarrenal. Síndrome de Cushing. Depresión. Nivel educativo. Enfermedad de Whipple. Hematoma subdural. Hidrocefalia normotensa. Neoplasias. Vasculitis CADASIL. Porfirio aguda intermitente. Epilepsia no convulsiva recurrente. Aluminio. 	<ul style="list-style-type: none"> • Común: <ul style="list-style-type: none"> Envejecimiento. Genético (Down, Huntington). Enfermedad de Parkinson. Epo ε alelo 4. • Menos común: <ul style="list-style-type: none"> Enfermedad Hallervonden-Spatz. Trastornos metabólicos. (Enfermedad de Wilson, Leigh, etc.). Demencia de ELA-Parkinson. Complejo de Guam. Ataxias hereditarias. 	<ul style="list-style-type: none"> • Común: <ul style="list-style-type: none"> Demenzia asociada a VIH. DCPO. Falla hepática. Falla renal. Toxinas. Solventes. Síndrome metabólico. Drogas de abuso. • Menos común: <ul style="list-style-type: none"> Factores hemorreológicos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Común: <ul style="list-style-type: none"> Papovavirus (leucoencefalitis multifocal progresiva). Priones (Creutzfeld-Jakob y enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker).

SNC: sistema nervioso central. CADASIL: *cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*. ELA: esclerosis lateral amiotrófica. VIH: virus de inmunodeficiencia adquirida. DCPO: disfunción cognitiva postoperatoria.

Tabla 2. Factores de riesgo preoperatorios para el desarrollo de *delirium* y DCPO.

<i>Delirium</i>	Disfunción cognitiva
Demencia	Edad avanzada
Depresión	Disfunción cognitiva preoperatoria
Edad > 70 años	Disfunción física preoperatoria
Empleo preoperatorio de narcóticos/benzodiacepinas	Disfunción cognitiva durante la hospitalización
Alcoholismo	<i>Delirium</i>
Antecedente previo de <i>delirium</i>	
Baja en agudeza visual	
Enfermedad grave	
Índice NUS/Creatinina > 18	
Tabaquismo	
Cirugía vascular	
Síntomas depresivos	
Déficit de atención	

DCPO: disfunción cognitiva postoperatoria. NUS: nitrógeno ureico en sangre.

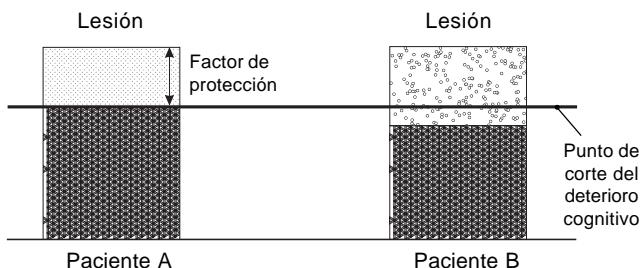


Figura 1. Reserva funcional y disfunción cognitiva.

La edad avanzada por sí sola está relacionada con disminución de la reserva cerebral cognitiva, de la capacidad de tolerar y recuperarse de la lesión cerebral que, aunado a otros factores de riesgo como la ateroesclerosis, la enfermedad cerebrovascular previa, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus (que son muy frecuentes en estos pacientes), imponen un gran desafío para el manejo perioperatorio integral. Es fundamental enfatizar la adecuada evaluación prequirúrgica de las comorbilidades en relación con el número de las mismas, el tiempo de evolución y el grado de descompensación con las cuales se pueden presentar los pacientes al evento quirúrgico^{17,18} (Figura 1).

La circulación extracorpórea en cirugía cardiaca ha sido documentada como factor de riesgo mayor para el desarrollo de DCPO. Los mecanismos atribuidos a la circulación extracorpórea en la génesis de la DCPO son una perfusión a nivel cerebral completamente diferente a la fisiología, el embolismo, ya sea como microembolismo (aire, grasa, etc.) o macroembolismo (como resultado del pinzamiento y canulación de la aorta ascendente). Se asocia también con una acentuada respuesta inflamatoria sistémica que implica la liberación de citocinas y algunos mediadores inflamatorios con efectos deletéreos sobre el sistema nervioso central.⁵⁻⁸

FISIOPATOLOGÍA

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

Estudios recientes mostraron que en la fisiopatogenia de la DCPO participan mecanismos de neurodegeneración mediados por estrés oxidativo generados por la isquemia transoperatoria, algunos otros mecanismos como

los implicados en la fisiopatogenia de la demencia de tipo Alzheimer a través de la hiperfosforilación de las proteínas Tau, que son proteínas intracelulares que conducen a los ovillos neurofibrilares, además de depósitos extracelulares de placas de péptido amilode- β , inflamación sistémica e iniciación de la apoptosis cerebral por vía de las caspasas, así como la vía activada tras la exposición principalmente a los anestésicos inhalados como el halotano e isoflorano; sin embargo, estos mecanismos han sido documentados sólo en modelos animales e *in vitro*.¹⁹⁻²¹

El papel de los anestésicos en la fisiopatogenia del deterioro cognitivo postoperatorio ha sido ampliamente discutido y aún controvertido. En estudios previos se observó que los pacientes sometidos a procedimientos de anestesia general desarrollaron DCPO de manera más temprana en relación con aquéllos sometidos a procedimientos de anestesia regional; sin embargo, esta diferencia no ha sido estadísticamente significativa después de la primera semana del postoperatorio. Por lo tanto, no existen datos convincentes en el modelo humano que confirmen la teoría del efecto deletéreo potencial que confieren los anestésicos inhalados a largo plazo sobre la función cognitiva. Hasta el momento, la teoría sobre la toxicidad en las células cerebrales inducida por los anestésicos inhalados sólo se sustenta de manera experimental por diferentes modelos animales e *in vitro*, no son extrapolables en la medicina translacional como mecanismos implicados en la DCPO en seres humanos.^{16,22}

En otros estudios se ha demostrado que estructuralmente existe disminución de la masa encefálica con pérdida de cuerpos celulares y fibras de mielina en muchas regiones cerebrales, incluyendo el hipocampo y áreas cerebrales críticas para la memoria. Estudios han mostrado una disminución en la densidad de sinapsis cerebrales y la rarefacción de la microvasculatura cerebral, así como alteraciones en los mecanismos de reparación del ADN, provocando daño nuclear y muerte celular. Complicaciones relacionadas con el acto quirúrgico, como las infecciones, alteraciones metabólicas, hipoxemia intraoperatoria, hipotensión, trastornos en los niveles de anhídrido carbónico e hipotermia, también han sido relacionadas con un aumento en la incidencia de la DCPO, induciendo la activación de mecanismos mediados por el estrés oxidativo.^{20,21,23}

Numerosos medicamentos, además de los anestésicos, son empleados en pacientes durante el procedimiento quirúrgico y posquirúrgico. Los efectos secundarios, así como las interacciones farmacológicas, son muy frecuentes, en especial en el paciente de edad avanzada y con polifarmacia, proclive a este riesgo, debido a las altera-

ciones del metabolismo de primer y segundo paso, así como a los cambios en la función de receptores a nivel del sistema nervioso central.^{17,20}

El ambiente hospitalario influye de manera puntual en la función cognitiva, tal y como lo demuestra la ventaja evidente del egreso hospitalario temprano.¹

DIAGNÓSTICO

Debido a la naturaleza sutil de la DCPO, muchos médicos no se percatan de su presencia y los pacientes pueden no tener conciencia de su deterioro cognitivo o dudar en reportar cualquier detrimiento, ya sea por negligencia o vergüenza.¹

Para poder realizar el diagnóstico de la DCPO desde sus manifestaciones iniciales y subclínicas, se requiere de una amplia batería de pruebas neuropsicológicas. Existen numerosas pruebas neuropsicológicas, diferentes entre ellas, diseñadas para evaluar dominios cognitivos específicos. En los estudios clínicos realizados para evaluar la DCPO, no existe una metodología estandarizada para aplicar las diferentes pruebas neuropsicológicas existentes, además de la selección de los instrumentos para evaluar la cognición. Otros parámetros considerados determinantes para el adecuado estudio de los dominios cognitivos son el momento durante el pre y posquirúrgico en el que se practican las pruebas y los criterios de inclusión y exclusión en los pacientes a evaluar.²⁻⁴

No existe a la fecha algún cuestionario que de manera aislada sea realmente útil o esté diseñado para evaluar de manera global la DCPO. Uno de los principales problemas de estos cuestionarios es que se han diseñado para reconocer de manera estandarizada los síntomas incipientes de la enfermedad de Alzheimer. En consecuencia, la detección de la DCPO requiere de métodos neuropsicológicos muy sensibles, por ello se requiere de una batería de pruebas que abarque varios dominios cognitivos.

Es esencial considerar el sesgo que conlleva aplicar las pruebas neuropsicológicas a los pacientes quirúrgicos de manera repetida. Aspectos relevantes detectados al aplicar estas pruebas son los problemas relacionados para obtener una evaluación fiable del desempeño cognitivo preoperatorio y la falta de una definición estandarizada de DCPO para el análisis estadístico homogéneo. De manera preferente, las pruebas neuropsicológicas deberán ser aplicadas en la fase preoperatoria varios días antes del evento quirúrgico, esto para evitar una subestimación de la línea basal del desempeño cognitivo de estos pacientes debido a la preocupación y ansiedad que impone

el evento quirúrgico por sí mismo. Durante la fase posquirúrgica deberá adecuarse el momento perentorio para la aplicación de las pruebas neuropsicológicas a los pacientes; ya que en estudios previos, se demostró que aquellos enfermos a los cuales se les realizó la evaluación cognitiva a pocas horas del evento quirúrgico, presentaron un menor desempeño cognitivo en comparación con los pacientes evaluados varios días o semanas posteriores al evento quirúrgico. Factores como el dolor posquirúrgico inmediato, el efecto residual de fármacos, particularmente los anestésicos y sedantes, así como el estado de salud de los enfermos, son los factores que han demostrado impacto en este tipo de patrón.^{13,14,23,24}

La pruebas neuropsicológicas y los dominios cognitivos utilizados para evaluar la DCPO son:

- *Mini Mental Test Examination (MMSE)*. Se considera un método útil para la detección de demencia, es poco sensible y específico para la detección de formas moderadas o más selectivas de alteración cognitiva. Los dominios cognitivos que evalúa son: orientación temporal y espacial; recuerdo inmediato y diferido; atención, cálculo y lenguaje.
- *Trail Making Test (TMT)*. Evalúa la búsqueda visual, el análisis y la velocidad de procesamiento, la flexibilidad mental y funciones ejecutivas.
- *Stroop Color Word Interference Test (SCWT)*. Valora la atención selectiva, la flexibilidad mental y la velocidad de procesamiento.
- *Letter Digit Coding Test (LDST)*. Evalúa la velocidad de procesamiento mental y concentración.

Algunas otras pruebas utilizadas son: el *Auditory Verbal Learning Test (AVLT)* y el *Visual Verbal Learning Test (VVLT)*. Es importante complementar dicha batería de pruebas con dos escalas que brinden información sobre el estado emocional del paciente, específicamente, de ansiedad y depresión, las más utilizadas son *The Beck Depression Inventory (BDI) Score* y *The State Trait Anxiety Index (STAII)*.^{3,14,23-25}

Es de importancia descartar algunas otras causas condicionantes del deterioro cognitivo, más aún, determinar cuadros subyacentes de demencia, ya sea del tipo reversible o permanente, y diferenciar del *delirium* en los pacientes hospitalizados²⁵ (Tabla 3).

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

La correcta evaluación preoperatoria del estatus funcional de los pacientes resulta total en la prevención de

Tabla 3. Diagnóstico diferencial entre *delirium* y DCPO.

Característica	<i>Delirium</i>	DCPO
Presentación	Horas a días	Semanas a meses
Inicio	Agudo	Subaguda
Duración	Días a semanas	Semanas a meses
Atención	Afectada	Afectada
Conciencia	Alterada	Normal
Reversibilidad	Usual	Usual, pero a mediano y largo plazo

DCPO: disfunción cognitiva postoperatoria.

esta grave complicación posquirúrgica, particularmente en los pacientes de edad avanzada. Identificar todas aquellas comorbilidades que pongan en riesgo a los pacientes para el desarrollo de la DCPO durante la fase preoperatoria, debe ser una constante en el grupo médico encargado del manejo de estos pacientes, ya que la identificación oportuna y más aún, el manejo dirigido a corregir estas alteraciones, reducen significativamente la incidencia de la DCPO.^{13,14,23-25}

Evitar toda condición que propicie el débito de oxígeno durante el perioperatorio, ya sea por hipoventilación, hipotensión, isquemia, anemia, trauma quirúrgico e inflamación, debe ser una prioridad para el médico anestesiólogo, el médico internista, el geriatra o el intensivista encargado del manejo de estos pacientes. Adecuar de manera racional la polifarmacia a la que se ven expuestos estos pacientes debe ser considerada en todo momento durante el manejo perioperatorio.^{13,14,23-25}

No existe tratamiento farmacológico para el manejo de los enfermos con DCPO, por lo tanto, la prevención es una prioridad indiscutible. Identificar oportunamente todos los factores de riesgo, así como evitar todos aquellos mecanismos de lesión cerebral secundarios y las complicaciones posquirúrgicas, es un compromiso del grupo médico involucrado en el manejo de estos pacientes.^{13,14,23-25}

El tratamiento preventivo y no farmacológico de la DCPO es:

- Comunicación clara y concisa, dar recomendaciones verbales de manera repetida de día, tiempo y lugar.
- Proporcionar señales claras de localización de familiares, incluyendo horario, fechas y gráficos del día.
- Tener objetos familiares en la habitación.
- Garantizar la coherencia en el personal (ejemplo: que no haya cambios en el personal de Enfermería).
- Uso de televisión o radio para relajación, ayudando al paciente a mantener contacto con el mundo exterior.

- Involucrar a la familia y cuidadores a fomentar el sentimiento de seguridad y orientación.
- Identificar y corregir las alteraciones sensoriales; asegurar que los pacientes tengan sus lentes, aparatos auditivos, dentaduras, etc.
- Fomentar el cuidado personal y la participación en el tratamiento (por ejemplo, hacer que el paciente exprese su dolor).
- Arreglar tratamientos para permitir períodos máximos de sueño ininterrumpido.
- Mantener los niveles de actividad: los pacientes ambulatorios deben caminar tres veces al día; los pacientes no ambulatorios deben someterse a la caminata por lo menos 15 minutos, tres veces al día.

CONCLUSIÓN

Estar enfermo no es benéfico para el cerebro. La cirugía y todo lo relacionado a la misma conllevan a que los pacientes puedan estar enfermos al menos de manera transitoria. No debe ser ninguna sorpresa que la disfunción cerebral sea común en el perioperatorio, principalmente en los pacientes de edad avanzada. El *delirium* y la DCPO se asocian con mayor estancia y costos de atención hospitalaria, retiro prematuro de la actividad laboral e incremento en la mortalidad. El hecho de que actualmente no se realice ningún esfuerzo por identificar a los pacientes con factores de riesgo en la fase preoperatoria, es una condición embarazosa, teniendo en cuenta que el cerebro es el principal órgano diana de los agentes anestésicos y que el anestesiólogo es el principal involucrado en la medicina perioperatoria. Es menester reforzar y enfatizar la importancia de la evaluación preoperatoria rutinaria, principalmente en aquellos pacientes con factores de riesgo ya identificados o por identificar, y más aún en los pacientes de edad avanzada. El preservar la reserva funcional cerebral merece toda nuestra atención.

ABREVIATURAS

- DCPO: disfunción cognitiva postoperatoria.

REFERENCIAS

1. Funder KS, Steinmetz J, Rasmussen LS. Cognitive dysfunction after cardiovascular surgery. *Minerva Anestesiol* 2009; 75: 329-32.
2. Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, Skovgaard LT, Hanning CD, Möller JT; ISPOCD group. The International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 275-89.
3. Möller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet H, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly, ISPOCD 1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet* 1998; 351: 857-61.
4. Rasmussen LS. Postoperative cognitive dysfunction: incidence and prevention. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006; 20: 315-30.
5. Selnes AO, McKhann GM. Neurocognitive complications after coronary artery bypass surgery. *Ann Neurol* 2005; 57: 615-21.
6. Newman NF, Kirchner JL, Phillips-Buet B, Gaver V, Grocott H, Jones RH, et al. Neurological Outcomes Research Group and the Cardiothoracic Anesthesiology Research Endeavors Investigators. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2001; 344: 395-402.
7. Van Dijk D, Jansen EW, Hijman R, Nierich AP, Diephuis JC, Moons KG, et al. Octopus Study Group. Cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery: a randomized trial. *JAMA* 2002; 287: 1405-12.
8. Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, Angles EM, Brenner LA, Moss M. Postoperative delirium in the elderly: risk factors and outcome. *Ann Surg* 2009; 249: 173-8.
9. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE, van der Aa MT, Heilman KM, et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2008; 108: 18-30.
10. Gao L, Taha R, Gauvin D, Othmen LB, Wang, Blaise G. Postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Chest* 2005; 128: 3664-70.
11. Taggart DP, Westaby S. Neurological and cognitive disorders after coronary artery bypass grafting. *Curr Opin Cardiol* 2001; 16: 271-6.
12. Tripathi M, Vibha D. Unusual risk factors for cognitive decline. *J Alzheimers Dis* 2010; 22: S57-S65.
13. Deiner S, Silverstein JH. Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Br J Anaesth* 2009; 103(Suppl. 1): i41-i46.
14. Johnson T, Monk T, Rasmussen LS, Abildstrom H, Houx P, Korttila K, et al. Postoperative Cognitive dysfunction in middle-aged patients. *Anesthesiology* 2002; 96: 1351-7.
15. Crosby G, Culley DJ, Hyman BT. Preoperative cognitive assessment of the elderly surgical patient: a call for action. *Anesthesiology* 2011; 114: 1265-8.
16. Avidan MS, Evers AS. Review of clinical evidence for persistent cognitive decline or incident dementia attributable to surgery or general anesthesia. *J Alzheimers Dis* 2011; 24: 201-16.
17. Monk TG, Price CC. Postoperative cognitive disorders. *Curr Opin Crit Care* 2011; 17: 376-81.
18. Rivera R, Antognini JF. Perioperative drug therapy in elderly patients. *Anesthesiology* 2009; 110: 1176-81.
19. Silverstein JH, Timberger M, Reich DL, Uysal S. Central nervous system dysfunction after noncardiac surgery and anesthesia in the elderly. *Anesthesiology* 2007; 106: 622-8.
20. Perouansky M, Hemmings HC. Neurotoxicity of general anesthetics. Cause for Concern? *Anesthesiology* 2009; 111: 1365-71.
21. Eckel B, Blobner M, Rammes G. Anesthetics promoting in vitro AbPP metabolism and amyloid-b toxicity. *J Alzheimers Dis* 2010; 22: S21-S26.
22. Mason SE, Noel-Storr A, Ritchie CW. The impact of general anesthesia on the incidence of post-operative cognitive dysfunction and post-operative delirium: a systematic review with meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2010; 22: S67-S79.
23. Tsai TL, Sands LP, Leung JM. An update on postoperative cognitive dysfunction. *Adv Anesth* 2010; 28: 269-84.
24. Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, Lohse N, Rasmussen LS; ISPOCD Group. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology* 2009; 110: 548-55.
25. Krenk L, Rasmussen LS. Postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction in the elderly-what are the differences? *Minerva Anestesiol* 2011; 77: 742-9.