

Delirium posoperatorio luego de cirugía de reemplazo valvular

Postoperative delirium after heart valvular replacement

Elvio Mazzotta MD.^{1,*}, Martin Palacios MD.¹, Silvina Longo MD.¹

¹ Departamento de Anestesiología, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina.

Conflicto de interés: Los autores no presentan conflicto de interés alguno.

Fecha de ingreso: 12 de julio de 2020 / Fecha de aceptación: 21 de julio de 2020

ABSTRACT

Background: Postoperative delirium (POD) is a common complication after cardiac surgery. MS compared to FS is associated with reduce postoperative morbidity and early recovery. **Objective:** The objective of this study was to investigate the incidence and risk factors for POD in adult patients undergoing aortic-valve replacement (AVR) surgery with full sternotomy (FS) and ministernotomy (MS). **Materials and Methods:** This is a retrospective study in a tertiary center. This study included 126 adult patients, admitted to undergo elective AVR surgery with FS or MS from January 2016 to December 2018. Preoperative, intraoperative and postoperative data from an electronic medical record were obtain. Continuous variables were measured as mean \pm standard deviation, whereas categorical variables were described as proportions. Differences between groups were analyzed using Student's ttest, Mann-Whitney Utest, or Chisquare test. Multiple logistic regression analysis was conducted to analyze risk factors. **Results:** POD was seen in 23% patients and it was not significantly different between the two groups (20.8% FS, versus 36.5% MS $p = 0.5$). Multiple risk factors were found to be associated with delirium. Univariate analysis showed that older age, mechanical valve, acute kidney injury and number of RBC units were significantly associated with POD. Multivariate logistic regression analysis identified older age and acute kidney as two independent risk factors for POD. Additionally, POD was associated with longer length of stay in the ICU and in the hospital. **Conclusion:** MS did not reduce the incidence of POD. However, our results suggest that the risk of POD is associated with older age and acute kidney injury. Furthermore, POD was associated with prolonged length of stay (LOS).

Key words: Delirium, cardiac surgery, aortic-valve replacement (AVR) surgery.

RESUMEN

El delirio posoperatorio (DP) es una complicación habitual en la cirugía cardíaca. El abordaje por miniesternotomía (ME) comparado con esternotomía convencional (EC) se asocia a una menor morbilidad y una recuperación más rápida. **Objetivo:** Investigar la incidencia y los factores de riesgo implicados en el desarrollo de DP en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo valvular aórtico (RVA) comparando el abordaje por ME vs EC. **Materiales y Métodos:** Desarrollamos un estudio retrospectivo en un hospital de tercer nivel, en el cual se incluyeron 126 pacientes adultos, sometidos a cirugía electiva de RVA mediante abordaje por ME o EC, en un período comprendido desde enero de 2016 hasta diciembre de 2018. Tanto los datos preoperatorios, intraoperatorios como posoperatorios fueron extraídos de la historia clínica electrónica. Se calcularon los valores media y desviación estándar para las variables continuas, mientras que las variables categóricas se describieron como proporciones. Las diferencias entre grupos fueron analizadas mediante el test de student, test Mann-Whitney, o test de chi cuadrado. Para el análisis de los factores de riesgo se realizó un análisis de regresión logística múltiple. **Resultados:** Los resultados arrojaron una incidencia de DP del 23% sin encontrar diferencia significativa entre los dos grupos estudiados, (20,8% esternotomía convencional vs 36,5% miniesternotomía $p = 0,5$). Se hallaron múltiples factores de riesgo asociados a la incidencia de delirio. El análisis univariado demostró que la edad avanzada, el implante de válvula mecánica, la lesión renal aguda y el número de unidades de glóbulos rojos transfundidos se asociaron significativamente con desarrollo de DP. El análisis de regresión logística múltiple identificó la edad avanzada y la insuficiencia renal aguda como factores independientes favorables para DP. Por último, los resultados demostraron

elviomazzotta@gmail.com

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5509-8557>

que el DP se asoció a una prolongación de la estadía tanto en unidad de cuidados intensivos (UCI) como en el total de días de hospitalización. **Conclusión:** Los resultados no arrojaron una reducción de la incidencia de DP mediante el abordaje por ME, sin embargo, si demostraron una estrecha relación entre la edad avanzada y la lesión renal aguda con el desarrollo de DP. Además, el DP se asoció a una estancia hospitalaria más prolongada.

Palabras clave: Delirio, cirugía cardíaca, reemplazo valvular aórtico.

Introducción

El delirio posoperatorio (DP) es una complicación frecuente en pacientes mayores sometidos a cirugía cardíaca. DP está caracterizado por cambios agudos y fluctuantes en la atención y nivel de conciencia[1], y está asociado con mayor morbimortalidad[2], costo [3], estancia hospitalaria prolongada, pobre calidad de vida[4],[5] y deterioro cognitivo[6]-[10].

La incidencia de DP después de cirugía cardíaca no es bien clara, oscilando entre 14% a 50% [11],[12] y es mayor en pacientes con deterioro cognitivo previo[13],[14] Así mismo, su etiología es compleja y no del todo esclarecida. Múltiples factores de riesgo contribuyen con el desarrollo de DP. Entre ellos encontramos, edad avanzada, enfermedades neurodegenerativas, el uso de *bypass* cardiopulmonar y la profundidad anestésica entre otros[15],[16].

Existe un gran interés en el estudio de la fisiopatogenia del DP. Un número crecientes de trabajos científicos han asociado la respuesta inflamatoria con el desarrollo de DP[17]. El uso de *bypass* cardiopulmonar es el mayor insulto inflamatorio en cirugía cardíaca. Sin embargo, otros factores como el trauma quirúrgico contribuyen con el estrés inflamatorio[18].

Tradicionalmente, el reemplazo de válvula aórtica (RVA) se ha realizado por esternotomía convencional (EC), sin embargo, durante los últimos 20 años, se ha observado un aumento en el interés por cirugías mínimamente invasivas[19].

Como ocurrió con la laparoscopia, es bien reconocido que la cirugía mínimamente invasiva está asociada a menor inflamación posquirúrgica[20]. Un trabajo con modelo animal, demostró una respuesta inflamatoria atenuada luego de miniesternotomía (ME)[21]. Sin embargo, escasa evidencia existe en humanos.

Actualmente, técnicas mínimamente invasivas como ME han demostrado beneficios sobre la EC. En un metaanálisis realizado por Phan et al.[22], comprobaron un menor requerimiento transfusional y falla renal por abordaje ME con respecto a EC, como también, menor estadía hospitalaria. Sin embargo, los trabajos incluidos fueron de baja calidad, por lo que todavía existen controversias sobre los beneficios de esta técnica[22].

Nuestra hipótesis es que la ME, al ser un abordaje menos invasivo y potencialmente con una menor respuesta inflamatoria, se asociaría a una menor incidencia de DP.

El propósito de este estudio retrospectivo fue comparar la incidencia de DP en pacientes sometidos a RVA por EC vs. ME, y explorar posibles factores de riesgo.

Materiales y Métodos

Se tuvieron en cuenta los principios éticos según la Declaración de Helsinki. El establecimiento donde se llevó a cabo el

proyecto fue el Hospital Privado Universitario de Córdoba, con la aprobación del comité de ética de esta institución. Analizamos retrospectivamente la historia clínica electrónica de todos los pacientes adultos sometidos a RVA en el posoperatorio desde enero de 2016 a diciembre de 2018 en nuestro centro. Cirugías de urgencia o pacientes con cirugía combinada como *bypass* coronario o Bentall fueron excluidos. Se recolectaron 126 pacientes, los cuales se sometieron a EC (72) o ME (52). El delirio posoperatorio fue evaluado por médicos intensivistas y fue definido según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM V) como cambios agudos y fluctuantes en la atención/conciencia, asociado con cambios en las funciones cognitivas (como déficit de memoria, desorientación, alteración del lenguaje) y/o presencia de una alteración perceptivas. Los episodios de DP fueron clasificados posteriormente en hipoactivo, hiperactivo o mixto según la escala de Richomand (RASS)

La incidencia de delirio, como los factores de riesgo, morbimortalidad y estadía hospitalaria fueron analizadas en ambos grupos.

Los datos recopilados para esta investigación se extrajeron de las historias clínicas electrónicas, y se creó una base de datos en un archivo Excel para su posterior análisis estadístico. Se calcularon los valores media y desviación estándar para las variables continuas y porcentajes en el caso de las variables categóricas.

Las diferencias entre los grupos fueron analizadas usando test de student, test Mann-Whitney, u test de chi cuadrado. El análisis de regresión multivariado fue utilizado para analizar los factores de riesgo. En todos los casos se utilizó un nivel de significancia de $p < 0,05$. Para el análisis estadístico se utilizó el Programa Prism GraphPad.

Resultados

La muestra final estuvo conformada por un total de N=126 pacientes (EC n = 72 vs ME n = 54) a los que se le realizaron un RVA programado. Las variables demográficas y perioperatorias fueron comparables entre los dos grupos (Tabla 1), excepto HTA cuyas cifras fueron 87,5% para EC vs 70,4 % ME ($p = 0,02$). Con respecto al DP, la incidencia fue del 23% (29 pacientes), sin encontrarse diferencias significativas entre los dos grupos [EC 20,8% (15 pacientes) vs ME 25,9% (14 pacientes) $p = 0,5$].

La Tabla 2 compara las variables perioperatorias entre pacientes con y sin DP mediante análisis univariado. Entre las variables preoperatorias, como es de esperar, encontramos una mayor incidencia de delirio en pacientes de mayor edad ($p = 0,0006$).

Tabla 1. Características demográficas y variables perioperatorias

	Esternotomía convencional n = 72	Miniesternotomía n = 54	P value
VARIABLES PREOPERATORIAS			
Edad	66 ± 1,46	65,44 ± 1,48	0,8
Varón/mujer	37/35	37/17	0,5
HTA	87,5	70,4	0,02
FE < 50%	12,5	18,5	0,45
FA%	23,6	14,8	0,26
EPOC %	25	16,6	0,28
GFR < 60 ml/min %	12,5	13	> 0,99
DM %	26,4	31,5	0,55
Tabaquismo %	29,2	20,4	0,3
ACV %	6,9	13	0,4
Enfermedad vascular periférica %	8,3	18,5	0,06
Hb gr/dl	13,1 ± 0,2	13,5 ± 0,2	0,2
Endocarditis %	2,77	7,41	0,4
VARIABLES INTRAOPERATORIAS			
Tiempo clampeo	75,4 ± 2,6	82 ± 3,6	0,13
Tiempo CEC	95,5 ± 3	105 ± 3,8	0,06
Válvula (mecánica %)	39	37	0,8
VARIABLES POSOPERATORIAS			
Delirio %	20,8	25,9%	0,5
FA %	30,5	25,6	0,7
IRA %	12,5	14,8	0,8
UGR	2,8 ± 0,23	2,2 ± 0,28	0,06
Días internación	8,56 ± 0,7	8,4 ± 1	0,95
Días UCO	4,2 ± 0,4	4 ± 0,5	0,82
Mortalidad %	5,5%	3,7%	> 0,9

No encontramos diferencia entre otras variables como género, antecedentes CV, tabaquismo, EPOC, enfermedad renal y diabetes. Con respecto a las variables intraoperatorias, encontramos asociación significativa con el tipo de válvula (válvula mecánica, DP 20,3% vs EC 43,3% $p = 0,038$). El tiempo de clampeo y CEC fue similar entre los grupos. Por último, encontramos una correlación positiva entre el número de UGR transfundidos ($p = 0,007$) y la falla renal aguda ($p < 0,0001$). La mortalidad fue mayor en el grupo DP (10,34% vs 3,1%). Sin embargo, el análisis estadístico no arrojó significancia estadística ($p = 0,13$).

Cabe señalar que la mitad de los pacientes con DP, tuvieron un delirio de tipo hiperactivo, la variante hipoactivo sucedió en el 21,4%, y el resto de los pacientes fueron mixtos (Tabla 3).

La Tabla 4, muestra el análisis multivariado de las variables donde encontramos diferencia estadísticamente significativa entre los grupos con y sin DP. Encontramos que la edad (OR 1.109; 95% CI, 1.039-1,2), y la falla renal aguda (OR 9,48; 95% CI, 2.339-45,09) son factores independientes para el desarrollo de DP.

Por último, los resultados arrojan que el DP se asocia a

una prolongación de la estadía tanto en UCI (DP 7,5 ± 1 vs no DP 3,12 ± 0,25 $p < 0,0001$) como en días total de hospitalización (DP 12,24 ± 1,4 vs no DP 7,3 ± 0,6 $p = 0,0003$).

Discusión

En este trabajo encontramos que la incidencia de DP es frecuente en cirugía de reemplazo valvular, ocurriendo en uno de cada cuatro pacientes, cifra similar a la reportada en otros trabajos[23].

La incidencia de DP fue semejante en pacientes sometidos a ME 25,9% (14 pacientes) como EC 20,8% (15 pacientes) $p = 0,5$.

Hersh Maniar et al. en un trabajo retrospectivo con más de 400 pacientes sometidos a cirugía de RVA, demostraron que los pacientes con DP tiene tres veces más mortalidad que los pacientes sin DP[23]. En nuestro trabajo, DP se asoció con mayor mortalidad (10,34% vs 3,1%), aunque probablemente debido al bajo número de pacientes, no encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,13$).

Tabla 2. Variables perioperatorias entre el grupo con DP y sin DP

	DP n = 29	Grupo sin DP n = 97	P value
Variables preoperatorias			
Edad	72,4 ± 1,24	64,1 ± 1,22	0,0006
Varón/mujer	18/11	56/41	0,83
HTA	86,2	78,3	0,63
FE < 50%	24,1	12,4	0,14
FA%	24,1	18,6	0,6
EPOC %	27,6	19,6	0,44
GFR < 60ml/min %	24,1	9,3	0,053
DM %	31	27,8	0,81
Tabaquismo %	24,1	25,7	> 0,99
ACV %	13,8	8,24	0,46
Enfermedad vascular periférica %	20,7	10,3	0,2
Hb gr/dl	13,1 ± 0,38	13,2 ± 0,2	0,73
Endocarditis %	3,44	6,18	> 0,99
Variables intraoperatorias			
Tiempo clampeo	73,2 ± 2,5	79,7 ± 2,6	0,2
Tiempo CEC	95,6 ± 2,8	100,76 ± 3	0,37
Válvula (mecánica %)	20,3	43,3	0,038
Variables posoperatorias			
FA %	38	25,7	0,24
IRA %	38	6,2	< 0,0001
UGR	3,5 ± 0,46	2,3 ± 0,18	0,007
Días internación	12,24 ± 1,4	7,3 ± 0,6	0,0003
Días UCO	7,5 ± 1	3,12 ± 0,25	< 0,0001
Mortalidad %	10,34%	3,1%	0,13

Tabla 3. Variante clínicas de DP

	# pacientes	%
Hipoactivo	6	21,4
Hiperactivo	14	50
Mixto	8	28,6

Similar a otros estudios, demostramos que la edad avanzada es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de delirio[24]. Otro factor de riesgo bien establecido, son los trastornos cognitivos y la demencia[23],[24]. Desafortunadamente y dado al carácter retrospectivo, no contamos con esta información en nuestro trabajo.

Así mismo, luego de realizar un análisis multivariado, de manera interesante, encontramos que, en los pacientes con falla renal aguda, la probabilidad de desarrollar DP se incrementó

Tabla 4. Análisis multivariado de los factores de riesgo de DP

	Odds ratio	95% CI	P value
Edad	1,109	1,039 - 1,2	0,0045
Válvula (mecánica)	0,72	0,089 - 4,9	0,74
IRA	9,48	2,339 - 45,09	0,0024
UGR	1,147	0,8786 - 1,507	0,3145
Días UCO	1,5	1,147 - 2,210	0,01
Días internación	0,93	0,74 - 1,085	0,002

significativamente (OR 9,48; 95% CI, 2.339-45,09)[27].

Un número creciente de trabajos científicos han demostrado que el DP se asocia con una estancia hospitalaria prolongada[28]. En concordancia con nuestro trabajo, los pacientes que desarrollaron delirio posoperatorio presentaron una media de internación más prolongada, en comparación con los pacientes que no desarrollaron DP [días de UCI (DP $7,5 \pm 1$ vs no DP $3,12 \pm 0,25$ $p < 0,0001$) días totales de hospitalización (DP $12,24 \pm 1,4$ vs no DP $7,3 \pm 0,6$ $p = 0,0003$)].

A diferencia de lo reportado en la literatura[29], en nuestro estudio la variante predominante de delirio fue el hiperactivo (50% de los casos) *versus* 21,4% hipoactivos (el resto de pacientes fueron mixtos). Esta diferencia es esperable, dado al carácter retrospectivo de nuestro trabajo y al desafío diagnóstico que esta variante representa para el personal de salud.

Este trabajo debe ser interpretado en el contexto de sus limitaciones. Por un lado, una limitación es el carácter retrospectivo y el bajo número de pacientes. Segundo, no se realizó un mini mental test previo a la cirugía, por lo que no podemos distinguir aquellos pacientes que presentaban algún tipo de deterioro cognitivo previo. Adicionalmente, creemos que la incidencia de delirio pudo haber sido mayor, ya que la variante hipoactiva es generalmente la más frecuente, aunque menos diagnosticada.

Por último y dado el carácter retrospectivo de este estudio, es imposible excluir factores de confusión que puedan haber distorsionado nuestros resultados.

En un futuro, planeamos un trabajo prospectivo incorporando el Mini-mental test y el score CAM-ICU antes y después del procedimiento quirúrgico. Esto nos permitirá diagnosticar pacientes con deterioro cognitivo previo a la cirugía, aumentar la sensibilidad diagnóstica del DP, y también diagnosticar deterioro cognitivo en el posoperatorio (POCD, Postoperative Cognitive Dysfunction) cuya incidencia es aún más alta que la del DP.

Conclusión

DP es una complicación frecuente luego de RVA y no parece estar asociado al tipo de abordaje quirúrgico. La edad y falla renal aguda fueron dos factores de riesgo identificados como predictores de DP. Adicionalmente, los pacientes que sufrieron DP presentaron una estadía hospitalaria más prolongada, posiblemente con mayor morbilidad.

Dada la alta frecuencia de DP y su asociación con mayor morbi-mortalidad, se necesitan más estudios para identificar factores de riesgo, minimizar su incidencia y potencialmente mejorar los resultados posquirúrgicos.

Referencias

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5), American Psychiatric Association, Arlington 2013. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Loponen, P., et al., Postoperative Delirium and Health Related Quality of Life After Coronary Artery Bypass Grafting. *Scand Cardiovasc J*, 2008. 42(5): p.337-44. <https://doi.org/10.1080/14017430801939217>
- Leslie, DL., Inouye, SK., The Importance of Delirium: Economic and Societal Costs, *J Am Geriatr Soc*, 2011. 59 Suppl 2: S241-3. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03671.x>
- Basinski, JR., et al., Impact of Delirium on Distress, Health-Related Quality of Life, and Cognition 6 Months and 1 Year After Hematopoietic Cell Transplant. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010. 16(6): p.824-31. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.01.003>
- Naidech, AM., Intracerebral Hemorrhage and Delirium Symptoms. Length of Stay, Function, and Quality of Life in a 114-patient Cohort. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013. 188(11): p.1331-7. <https://doi.org/10.1164/rccm.201307-1256OC>
- Steinmetz, J., et al., Long-term Consequences of Postoperative Cognitive Dysfunction. *Anesthesiology*. 2009. 110(3): p.548-55. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318195b569>
- Newman, MF., et al., Longitudinal Assessment of Neurocognitive Function After Coronary-Artery Bypass Surgery. *N Engl J Med*. 2001. 344(6): p.395-402. <https://doi.org/10.1056/NEJM200102083440601>
- Evered, LA., et al., Prevalence of Dementia 7.5 Years After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Anesthesiology*. 2016. 125(1): p.62-71. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001143>
- Schenning, KJ., et al., Surgery Is Associated With Ventricular Enlargement as Well as Cognitive and Functional Decline. *Alzheimers Dement*. 12(5): p.590-7. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.10.004>
- Inouye, SK., et al., The Short-Term and Long-Term Relationship Between Delirium and Cognitive Trajectory in Older Surgical Patients. *Alzheimers Dement*. 2016. 12(7): p.766-75. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.03.005>
- Sauër, AM., et al., Intraoperative Dexamethasone and Delirium After Cardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial. *Anesth Analg*. 2014. 119(5): p.1046-52. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000248>
- Rudolph, JL., et al., Derivation and Validation of a Preoperative Prediction Rule for Delirium After Cardiac Surgery. *Circulation*. 2009. 119(2): p.229-36. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.795260>
- Gruber-Baldini, AL., et al., Cognitive Impairment in Hip Fracture Patients: Timing of Detection and Longitudinal Follow-Up. *J Am Geriatr Soc*. 2003.51(9): p.1227-36. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2003.51406.x>
- American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older Adults, Postoperative Delirium in Older Adults: Best Practice Statement From the American Geriatrics Society. *J Am Coll Surg*. 2015. 220(2): p.136-48.e1.
- Cole, DJ., et al., Postoperative Brain Function: Toward a Better Understanding and the American Society of Anesthesiologists Perioperative Brain Health Initiative. *Anesthesiology*. 2018.129(5): p.861-863. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002085>
- Berger, M., et al., Neurocognitive Function after Cardiac Surgery: From Phenotypes to Mechanisms. *Anesthesiology*. 2018. 129(4): p.829-851. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002194>
- Joaquim Cerejeira, J., et al., The Cholinergic System and Inflammation: Common Pathways in Delirium Pathophysiology. *J Am Geriatr Soc*. 2012. 60(4): p.669-75. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03883.x>
- Larmann, J., et al., Inflammatory Response to Cardiac Surgery: Cardiopulmonary Bypass Versus Non-Cardiopulmonary Bypass

- Surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2004. 18(3): p.425-38. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2003.12.004>
19. Cohn, LH., Minimally Invasive Cardiac Valve Surgery Improves Patient Satisfaction While Reducing Costs of Cardiac Valve Replacement and Repair. *Ann Surg.* 1997. 226(4): p.421-6. <https://doi.org/10.1097/00000658-199710000-00003>
 20. Karayiannakis, AJ., et al., Systemic Stress Response After Laparoscopic or Open Cholecystectomy: A Randomized Trial. *Br J Surg.* 1997. 84(4): p.467-71. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.1997.02622.x>
 21. Hayashi, Y., et al., Avoidance of Full-Sternotomy: Effect on Inflammatory Cytokine Production During Cardiopulmonary Bypass in Rats. *J Card Surg.* 2003. 18(5): p.390-5. <https://doi.org/10.1046/j.1540-8191.2003.02046.x>
 22. Phan, K., et al., A Meta-Analysis of Minimally Invasive Versus Conventional Sternotomy for Aortic Valve Replacement. *Ann Thorac Surg.* 2014. 98(4): p.1499-511. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.05.060>
 23. Maniar, HS., et al., Delirium after surgical and transcatheter aortic valve replacement is associated with increased mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016. 151(3): p. 815-23. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.10.114>
 24. Dyer, CB., et al., Postoperative Delirium A Review of 80 Primary Data-Collection Studies. *Arch Intern Med.* 1995. 155(5): p.461-465. <https://doi.org/10.1001/archinte.155.5.461>
 25. Lin, Y., et al., Meta-analysis of Factors Which Influence Delirium Following Cardiac Surgery. *J Card Surg.* 2012. 27(4): p.481-92. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8191.2012.01472.x>
 26. Robinson, TN., et al., Preoperative Cognitive Dysfunction Is Related to Adverse Postoperative Outcomes in the Elderly. *J Am Coll Surg.* 2012. 215(1): p.12-17. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2012.02.007>
 27. Kotfis, K., et al., The Impact of Acute Kidney Injury in the Perioperative Period on the Incidence of Postoperative Delirium in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting-Observational Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17(4): p.1440. <https://doi.org/10.3390/ijerph17041440>
 28. Cheryl Chia-Hui Chen., Effect of a Modified Hospital Elder Life Program on Delirium and Length of Hospital Stay in Patients Undergoing Abdominal Surgery: A Cluster Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 2017;152(9): p.827-834. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.1083>
 29. Whitlock, EL., et al., POSTOPERATIVE DELIRIUM. *Minerva Anesthesiol.* 2011; 77(4): p.448-456.