

## Delírio Pós-Anestésico \* Postanesthetic Delirium

Pedro Poso Ruiz-Neto, TSA<sup>1</sup>, Neli A. Moreira<sup>2</sup>, Maria Elizabet Furlaneto<sup>3</sup>

### RESUMO

Ruiz-Neto PP, Moreira NA, Furlaneto ME - Delírio Pós-Anestésico

**Justificativa e Objetivos** - Delírio pós-anestésico (DPA) é um distúrbio mental agudo, que se desenvolve mais frequentemente em pacientes geriátricos. A fisiopatologia do DPA é pouco compreendida e muitas vezes pode ser confundido com outros distúrbios psiquiátricos. Neste estudo são revistos aspectos importantes dessa complicação anestésica em pacientes geriátricos.

**Conteúdo** - São descritos os mecanismos fisiopatológicos, diagnóstico e o tratamento do DPA.

**Conclusões** - Delírio é uma complicação comum e importante no pós-operatório de pacientes idosos. Tem sido relativamente negligenciado por pesquisadores e poucos estudos prospectivos têm sido conduzidos. Em nosso meio não há estudos epidemiológicos disponíveis, mas a observação clínica diária nas salas de recuperação pós-anestésica e enfermarias nos mostra que a ocorrência de DPA é freqüente, o que nos leva a crer na necessidade de melhor avaliação pré-operatória, adequado cuidado perioperatório e diagnóstico e tratamento precoces.

UNITERMOS: COMPLICAÇÕES: delírio pós-anestésico

### SUMMARY

Ruiz-Neto PP, Moreira NA, Furlaneto ME - Postoperative Delirium

**Background and Objectives** - Postanesthetic Delirium (PAD) is a common acute mental disorder most commonly developed in elderly patients. Its pathophysiology is poorly understood and PAD is often confused with others psychiatric disorders. This study aimed at reviewing important features of this anesthetic complication in geriatric patients.

**Contents** - Postanesthetic delirium pathophysiological mechanisms, diagnosis and treatment are described.

**Conclusions** - Postanesthetic delirium is a frequent and severe complication for geriatric patients. Little attention has been given to PAD and few prospective studies have been carried out. There are no available epidemiological studies on this subject in Brazil, nonetheless routine observation of geriatric patients admitted to postanesthetic care units and wards shows that PAD is a common event, suggesting the need for better pre-operative assessment, adequate perioperative care and early diagnosis and treatment.

KEYS WORDS: COMPLICATIONS: postanesthetic delirium

### INTRODUÇÃO

Delírio pós-anestésico (DPA) é uma complicação comum que predomina na faixa etária acima de 75 anos. Trata-se de uma Síndrome Mental Aguda que tem como causa uma disfunção cerebral difusa resultante da ação de fatores predisponentes e precipitantes que agem sinergicamente. Está associada a um aumento da mortalidade e morbidade pós-operatória e prolonga o período de internação dos pacientes. Com o aumento da expectativa de vida no Brasil e pelo fato do DPA ocorrer predominantemente na faixa geriátrica, observamos o aumento da ocorrência da DPA durante a recuperação pós-anestésica. Estima-se que no futuro próximo essa complicação apresentará incidência ainda

maior pelo fenômeno de envelhecimento da população brasileira. Isto implica a necessidade de conhecer essa síndrome para que se possa atuar de modo profilático nos fatores etiológicos. O objetivo deste trabalho é descrever o DPA, a fisiopatologia, profilaxia e o tratamento, tendo por finalidade a identificação precoce da síndrome e prevenção do seu aparecimento.

### CONCEITO

Delírio é uma síndrome caracterizada por distúrbio da consciência e alteração de cognição ou percepção, não atribuíveis à demência prévia. Tem aparecimento agudo, duração de dias a semanas e curso clínico flutuante durante o dia. Considera-se que a atenção está primariamente afetada, ficando o paciente pouco atento ao ambiente, com dificuldade para focalizar, manter e fixar a atenção. Seria interessante também ressaltar a diferença entre Delírio e Alucinação. No primeiro ocorre um desvio mórbido da razão contra o qual não vale a experiência, nem a argumentação lógica e em virtude do qual o indivíduo se afasta mais da realidade que vê ao seu redor. Na alucinação ocorre o desvio da percepção sem objeto real (ilusão). Geralmente é auditiva. Existem evidências de que o delírio é causado diretamente pelas consequências fisiológicas de uma condição clínica geral, por intoxicação, por drogas, uso de medicações ou por mais de uma causa.

\* Recebido da (Received from) Disciplina de Anestesiologia da Faculdade de Medicina da USP, Grupo Interdisciplinar de Atendimento ao Idoso do IOT-HCFMUSP e no CET do Hospital Sírio Libanês.

1. Professor Livre Docente da Disciplina de Anestesiologia da FMUSP; Anestesiologista do Hospital Sírio Libanês

2. ME<sub>2</sub> do CET do Hospital Sírio Libanês

3. Médica Geriatra do Grupo Interdisciplinar de Atendimento ao Idoso; Instituto de Ortopedia e Traumatologia do HCFMUSP; Mestranda de Geriatria Clínica - IOT-HCFMUSP

Apresentado (Submitted) em 05 de abril de 2001

Aceito (Accepted) para publicação em 22 de outubro de 2001

Correspondência para (Mail to):

Dr. Pedro Poso Ruiz-Neto

Rua Vicente Félix, 60/62

01410-020 São Paulo, SP

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2002

## CLASSIFICAÇÃO

Considerando-se o delírio que ocorre no período pós-anes-tésico, Lipowski classificou o DPA em dois tipos, segundo o momento da ocorrência da complicação: Delírio Emergen-cial, que surge após anestesia e vai até 24 h após cirurgia; e, Delírio Tardio, que ocorre após intervalo lúcido de um ou mais dias <sup>1,2</sup>.

Quanto às formas clínicas de DPA, dois subtipos clínicos de delírio podem ser reconhecidos, com base no comporta-mento e estado de alerta do paciente:

1. Agitação ou Hiperatividade-Hiperalerta é um subtipo clínico de DPA caracterizado por sinais de hiperatividade do Sistema Nervoso Simpático, aumento do estado de alerta a estímulos externos e hiperatividade psicomoto-ra por dias <sup>1,2</sup>;
2. Silencioso ou Hipoatividade-Hipoalerta é o subtipo clínico de DPA caracterizado por diminuição da resposta a estímulos e introversão <sup>1,2</sup>.

Essa classificação em dois subtipos tem valor didático, mui-to embora o DPA apresente um espectro clínico mais amplo, no qual pode haver sobreposição de sinais e sintomas e pode-se observar no pós-anes-tésico períodos em que se al-ternam quadros de agitação e letargia <sup>1,2</sup>.

## INCIDÊNCIA

Em estudos prospectivos de pacientes idosos submetidos à cirurgia geral, a incidência de delírio tardio foi de 7 - 14% <sup>1,3-6</sup>. O delírio ocorre em 20 a 40% dos pacientes que necessitam de cuidados intensivos no pós-operatório <sup>7,8</sup>. A incidência de delírio após cirurgia de aneurisma de aorta foi de 46%, em es-tudo prospectivo recente <sup>3</sup>. Altas incidências são observa-das em cirurgias ortopédicas, especialmente de quadril. São relatadas incidências que variam de 17% para cirurgias eleti-vas <sup>9</sup> até 40 a 50% para cirurgias de urgência <sup>10-12</sup>. Obser-vam-se amplas variações de incidência de delírio em pacien-tes idosos hospitalizados <sup>13-15</sup>. Esta variação reflete diferen-ças nas populações estudadas quanto à idade, estados clíni-cos e mentais antes da internação e diferentes padrões de estudo (ex: prospectivo e retrospectivo) e diferenças nos cri-térios diagnósticos do delírio.

## FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia do delírio ainda não é totalmente compre-endida. Considera-se que represente uma manifestação neuropsiquiátrica de alteração cerebral difusa devido a dis-túrbios do metabolismo cerebral e de neurotransmissores <sup>1,2,16</sup>. Mudanças na função dos neurotransmissores ou nas substâncias que funcionam como substrato dos neuro-transmissores estão muito provavelmente envolvidos. A acetilcolina é o neurotransmissor mais freqüentemente lembrado nos mecanismos que dão origem ao delírio <sup>17,18</sup>, uma vez que vias centrais colinérgicas estão envolvidas na

regulação da atenção, memória, sono, sendo essas vias mui-to sensíveis a alterações metabólicas e tóxicas <sup>1,2</sup>. Mudan-ças na regulação da síntese e liberação da acetilcolina po-dem representar a via final comum de muitas condições (ex: hipóxia, hipoglicemia, deficiência de tiamina) associadas ao delírio <sup>17</sup>. Existem evidências que apoiam essa teoria:

- a) Atividade anticolinérgica encontra-se aumentada em pacientes com delírio e em delírio pós-operatório <sup>17</sup>;
- b) O uso de medicações anticolinérgicas é associado ao estado confusional agudo. A fisiostigmina, um inibidor colinesterásico, embora não comercialmente disponível no Brasil, foi empregado com sucesso para reverter qua-dros de delírio <sup>17</sup>;
- c) Pacientes com Alzheimer (caracterizado pela redução da transmissão colinérgica) são particularmente sus-ceptíveis ao delírio <sup>17</sup>.

Outros neurotransmissores corticais e subcorticais pare-cem ser importantes na regulação do ciclo sono-vigília e po-dem estar relacionados com a patogênese do delírio <sup>17</sup>. O alí-vio sintomático do delírio ocorre com antipsicóticos como ha-loperidol, um potente bloqueador dopaminérgico. A relação de reciprocidade entre atividade colinérgica e dopaminérgi-ca no cérebro é consistente com o aumento de atividade dopaminérgica no delírio. A hipóxia aumenta a concentração in-tracelular de dopamina e reduz a liberação de acetilcolina <sup>17</sup>. Sabe-se também que intoxicação por drogas dopaminérgi-cas, como o levodopa, conduz freqüentemente ao estado de delírio.

A serotonina parece estar envolvida no delírio após sepsis e na encefalopatia hepática, estando seus níveis diminuídos na primeira e aumentados na segunda condição. A "Síndro-me Serotoninérgica" que ocorre, por exemplo, quando dro-gas serotoninérgicas como a fluoxetina é usada junto com IMAO também corrobora a participação da serotonina na gê-nese do delírio. OL-5-Hidroxitriptofano, precursor da seroto-nina, pode induzir ao delírio <sup>17</sup>.

Os receptores gabaérgicos estão envolvidos com a patogê-nese do delírio que se observa depois de retirada abrupta de benzodiazepínicos em pacientes com uso crônico e também no delírio da encefalopatia hepática <sup>1,19</sup>. O Gaba (ácido gama amino butírico) é um neurotransmissor inibitório e o aumento da atividade gabaérgica tem sido implicado na encefalopatia hepática (delírio hipoativo), pois níveis elevados de amô-nia nesta doença contribuem para aumento de glutamato e glu-tamina, precursores do Gaba.

Em contraste, a diminuição da atividade gabaérgica pode ocorrer no delírio hiperativo provocado pela retirada abrupta de drogas sedativas ou no quadro de agitação da síndrome de abstinência nos pacientes alcoólatras <sup>17</sup>.

Outro neurotransmissor do SNC, o glutamato, tem sua libe-ração aumentada em associação com a diminuição da libe-ração de acetilcolina durante hipóxia <sup>17</sup>.

Delírio tem sido associado com elevação dos níveis de  $\beta$ -en-dorfinas plasmáticas, assim como a interrupção do ciclo cir-cadiano do cortisol e  $\beta$ -endorfinas <sup>17</sup>. Os glicocorticóides pa-

recem levar à diminuição nos níveis de  $\beta$ -endorfinas e o delírio parece também ser causado pelo excesso de glicocorticóides ou durante cessação do tratamento com o mesmo. A secreção elevada de cortisol tem sido sugerida como uma possível explicação para o delírio, especialmente em situações de estresse como o pós-operatório<sup>17</sup>. Drogas antihistamínicas parecem estar envolvidas com delírio devido tanto ao antagonismo a acetilcolina como pelo aumento de catecolaminas e serotoninas. Citocinas parecem ter papel no delírio. Alfa-1-interferon causa alterações do EEG e manifestações clínicas de delírio<sup>17</sup>. Estruturas subcorticais como tálamo, núcleos sub-corticais (especialmente o núcleo caudado) e Formação Reticular Pontina exercem importante papel na fisiopatologia do delírio<sup>20</sup>. São áreas que projetam seus neurônios para o córtex cerebral. Tem-se mostrado que as lesões na região frontal do cérebro e gânglios da base, se relacionam com Delírio Silencioso e as Lesões Temporais com Delírio Hiperativo<sup>1,21</sup>.

### FATORES DE RISCO E ETIOLÓGICOS

O risco do delírio pós-anestésico parece ser maior em pacientes com idade avançada, principalmente acima de 75 anos e com prejuízo do estado geral. Qualquer afecção médica, droga ou abstinência de drogas pode eventualmente levar ao delírio. A presença de demência aumenta o risco de delírio em aproximadamente três vezes<sup>20</sup>. A doença de Parkinson também predispõe ao delírio<sup>21</sup>, sendo que as drogas usadas para seu controle também podem ser responsáveis. Pacientes desnutridos, com deficiência calórica, protéica e vitamínicas têm maior risco de apresentar delírio<sup>1,22</sup>. Estudos durante a necrópsia sugerem que a deficiência de tiamina passa muitas vezes despercebida em pacientes não alcoólatras, por não apresentar a tríade clássica de: delírio, ataxia e sinais oculares<sup>1,23</sup>. Entre as doenças psiquiátricas, destaca-se a depressão como fator de risco e muito se tem atribuído a atividade anticolinérgica das drogas antidepressivas como causadora do delírio<sup>1,2,4</sup>. Quanto à ansiedade, seu papel é incerto. Embolia gordurosa e trauma crânio-encefálico contribuem como fatores de risco. Embolia gordurosa é uma importante causa de DPA em pacientes com problemas ortopédicos que apresentam fratura de ossos longos ou que são submetidos à cirurgias ortopédicas que manipulam a região medular óssea. Manifestações incluem: hipoxemia, febre, trombocitopenia e delírio<sup>1,25-27</sup>.

Muitas classes de drogas atuam como fator precipitante do delírio em pacientes susceptíveis. As drogas mais comumente implicadas no desencadeamento de delírio incluem: narcóticos, hipnóticos, bloqueadores de receptores H<sub>2</sub>, drogas antiparkinsonianas e agentes anticolinérgicos. Nem todos os agentes citados têm o mesmo potencial para causar delírio. A meperidina, por exemplo, causa mais delírio em relação aos outros opióides devido ao seu metabólito, a normeperidina, que tem ação anticolinérgica<sup>20</sup>. A potencialidade dessas drogas de induzirem ao delírio depende dos fatores de risco citados e da susceptibilidade individual.

Outros fatores precipitantes incluem: tempo prolongado da anestesia, distúrbios metabólicos, infecções (respiratórias, urinárias, intra-abdominal, intracraniana), hipoxemia cerebral (devido à hipotensão, hipocapnia ou hipovolemia), doença cardíaca, circulação extracorpórea, abstinência de álcool ou benzodiazepínicos e alteração do ciclo sono-vigília.

Em relação à idade como fator de risco para delírio, vale a pena considerar que o envelhecimento está associado à maior susceptibilidade às doenças sistêmicas, ao uso crônico de medicamentos, à diminuição da reserva funcional dos órgãos e sistemas, e à menor capacidade de reação ao estresse. O déficit sensorial (auditivo e visual) freqüentemente associado à idade, tem sido apontado como fator de risco para delírio<sup>28</sup>.

A diminuição da reserva funcional de rins e fígado, assim como disfunções de receptores, levam a alterações importantes na farmacodinâmica e farmacocinética dos medicamentos nos indivíduos idosos, tornando-os mais susceptíveis às intoxicações medicamentosas.

### TÉCNICA ANESTÉSICA

Os efeitos fisiológicos da anestesia geral e peridural no fluxo sanguíneo, oferta de O<sub>2</sub> e metabolismo cerebrais são marcadamente diferentes. Diferentes aspectos em cada técnica anestésica poderiam teoricamente diminuir ou aumentar o risco de isquemia cerebral.

Há relatos de estudos comparativos dos efeitos da anestesia regional e geral na função cognitiva, após cirurgia não-cardíaca. Em um estudo aleatório de 60 pacientes submetidos à prótese total de quadril, aqueles que receberam anestesia geral mostraram ter um alto índice de deterioração das funções cognitivas, mas esta conclusão foi baseada em uma ferramenta de avaliação não padronizada e subjetiva<sup>29,30</sup>. Cinco outros estudos não encontraram diferença na função cognitiva no pós-operatório imediato ou tardio entre anestesia geral ou regional. Os resultados destes estudos, entretanto, podem ser contestados pelo número reduzido da amostra e pela heterogeneidade de procedimentos cirúrgicos, com diferentes potenciais de lesão cerebral<sup>30</sup>.

### DIAGNÓSTICO

Os critérios diagnósticos para delírio foram estabelecidos pela Associação Americana de Psiquiatria no Manual Diagnóstico e Estatístico para Transtornos Mentais (DSM) e, em 1994, foram relacionados os critérios apresentados no quadro I.

Baseados nesses critérios estabelecidos pela Associação Americana de Psiquiatria, inúmeros autores têm proposto instrumentos de avaliação de delírio para a prática clínica. Um desses instrumentos, o *Confusion Assessment Method-CAM*<sup>31</sup> foi recentemente validado para a língua portuguesa<sup>32</sup>. Os itens abordados para a avaliação de delírio pela CAM estão apresentados no quadro II.

#### Quadro I - Critérios Diagnósticos para Delírio Estabelecidos pela Associação Americana de Psiquiatria no Manual Diagnóstico e Estatístico para Transtornos Mentais (DSM) em 1994

- Distúrbio de consciência (redução de clareza em relação ao ambiente), com dificuldade para focalizar, manter ou alternar atenção
- Alterações cognitivas (distúrbio de memória, de linguagem e desorientação) ou alterações de percepção
- Início agudo com sintomas flutuantes ao longo do dia
- Evidência, seja por história, exame físico ou testes laboratoriais de que o distúrbio foi provocado por uma condição médica geral, uso de medicamentos, intoxicação por drogas, abstinência a drogas ou por mais de uma dessas causas

#### Quadro II - Itens para Avaliação de Delírio Segundo o *Confusion Assessment Method - CAM*

- Início agudo e flutuação de sintomas
- Distúrbio de atenção
- Pensamento desorganizado
- Alteração de consciência
- Agitação ou retardo psicomotor
- Desorientação
- Prejuízo de memória
- Distúrbio de percepção
- Alteração do ciclo sono-vigília

A presença dos itens 1 e 2 acrescidos dos itens 3 ou 4 faz o diagnóstico de delírio. No estudo original considerou-se que os cinco itens restantes não aumentaram a sensibilidade nem a especificidade do método, consideradas de 94-100% e 90-95%, respectivamente.

Uma vez estabelecido o diagnóstico síndrome de delírio, deve-se ter em mente o diagnóstico etiológico do mesmo. Deve-se proceder às avaliações clínica e laboratorial criteriosas, já que teoricamente qualquer doença aguda ou crônica descompensada pode ser responsabilizada. Cuidado especial deve ser dado ao levantamento de quaisquer medicações que estejam sendo utilizadas.

#### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial do delírio inclui: demência, depressão e psicoses funcionais. Devem ser lembrados também distúrbios de ordem orgânica como disfasia não fluente e epilepsia não convulsiva. O delírio apresenta início agudo com curso flutuante, durante dias ou semanas, oscilação no nível de consciência, com marcante *déficit* de atenção. Memória e orientação estão comumente prejudicadas. É comum no delírio a exacerbação dos sintomas à noite e no fim da tarde. Alterações cognitivas, distúrbios de percepção, alterações do ciclo sono-vigília, piora dos sintomas à noite também são observados nos quadros de demência. Embora geralmente se desenvolvam de maneira insidiosa, com tendência à piora progressiva, deve-se lembrar, no entanto, que

os quadros clínicos das demências variam segundo suas etiologias; por exemplo: as demências de origem vascular podem ter início súbito; observa-se importante flutuação de sintomas na Demência por Corpúsculos de Lewy etc. Outra situação que pode levar à confusão diagnóstica é o surgimento de delírio em paciente que já tenha alteração cognitiva anterior<sup>20,32</sup>.

Nesse caso, é fundamental que se obtenham dados sobre o comportamento e o estado cognitivo prévios do paciente, junto aos familiares ou cuidadores. Qualquer alteração em relação ao estado prévio do paciente deve levantar a hipótese de delírio e ser investigada.

A depressão pode lembrar um delírio hipoativo, com apatia, velocidade reduzida da fala, prejuízo de atenção e memória dificultando, muitas vezes, o diagnóstico diferencial<sup>32</sup>. Geralmente tem início insidioso, com manutenção do estado de consciência.

As psicoses funcionais agudas também podem simular delírio, mas geralmente se manifestam em pacientes mais jovens (antes dos 40 anos), o estado de alerta está mantido, e os sintomas não apresentam flutuações, as alucinações são geralmente auditivas (no delírio são mais visuais), as idéias delirantes são mais organizadas (no delírio se observa pensamento desorganizado ou idéias delirantes mais frouxas)<sup>32</sup>.

#### PREVENÇÃO E TRATAMENTO

É importante a avaliação global do paciente durante a visita pré-anestésica, procurando documentar a possibilidade de prejuízo cognitivo, distúrbios metabólicos, uso de drogas psicoativas, fator etário, socialização prejudicada, infecções etc. Isto se torna importante para que medidas de suporte e prevenção do delírio sejam tomadas.

Intervenções pré-operatórias consistem em tratar distúrbios metabólicos, hipóxia, desidratação, falência cardiovascular e infecções, além de aplicar testes cognitivos à beira do leito. Suplementação multivitamínica profilática tem sido recomendada<sup>1,33</sup>. As medidas anestésicas incluem prevenção e tratamento da hipóxia e hipertensão arterial perioperatória, monitorização adequada e invasiva nos pacientes selecionados, oxigenioterapia per-operatória e no primeiro dia do pós-operatório e evitar o uso de drogas anticolinérgicas<sup>1,34</sup>. A diminuição da PaO<sub>2</sub> 30 minutos após a cirurgia e anestesia geral tem sido associada com delírio<sup>24</sup>.

É importante salientar que a prevenção depende de equipe multidisciplinar (cirurgião, anesthesiologista, enfermeira e médico clínico). Pacientes com delírio não devem ficar isolados, pois a falta de estimulação pode tornar o paciente mais "fechado", respondendo mais a estímulos internos que externos<sup>35</sup>. É reconhecido que, em certos casos, as alucinações do delírio podem ser tratadas com estímulos específicos, ou seja, alucinações visuais através de estímulos visuais, alucinações auditivas com estímulos auditivos e assim por diante<sup>35,36</sup>. O quarto do paciente deve ter luminosidade intermediária, calendário (para facilitar orientação) e luz noturna (abajur). Pacientes que usam óculos ou aparelhos auditivos devem mantê-los<sup>35,36</sup>. A presença de familiares acompa-

nhando o paciente também é um fator coadjuvante, porque os mesmos podem auxiliar o paciente a recordar-se de sua casa, de sua família, além de colaborar com a observação do paciente. Deve-se preservar a higiene do paciente e manter alimentação adequada. Algumas intervenções cognitivas são importantes no manuseio do delírio e incluem a presença de relógio com hora certa, calendário com data corrente, presença de jornais e revistas<sup>35,37</sup>. A ansiedade do paciente durante os estados de lucidez, devido às alucinações do delírio, deve ser esclarecida como sendo uma condição transitória<sup>35</sup>. Intervenções farmacológicas são usadas no controle agudo dos sintomas enquanto as medidas não farmacológicas estão sendo implementadas. Os antipsicóticos são as drogas mais usadas e os benzodiazepínicos são usados secundariamente para abstinência alcoólica ou de sedativos ou ambos<sup>35,38</sup>. O haloperidol (butirofenona) é a droga de escolha. Apresenta favoráveis efeitos cardiovasculares e respiratórios e desprezível efeito anticolinérgico. Como reação adversa podem ocorrer efeitos extrapiramidais e síndrome neuroléptica maligna. Nas agitações que põem em risco o paciente ou outros pacientes, o haloperidol deve ser feito por via venosa.

É importante salientar que alta dose de haloperidol pode associar-se com prolongamento do intervalo QT e com alguns casos de Torsades de Pointes<sup>35,39</sup>, necessitando nestes casos monitorização diária e descontinuação da terapia. O droperidol também pode ser utilizado, porém apresenta efeito mais sedativo que o haloperidol<sup>35</sup>.

### CONCLUSÕES

O delírio é uma complicação comum e importante no pós-operatório de pacientes idosos. Tem sido relativamente negligenciado por pesquisadores e poucos estudos prospectivos têm sido conduzidos. Está associado com prolongado período de internação, pior recuperação funcional após a alta e maiores custos.

Em nosso meio não há estudos epidemiológicos disponíveis, mas a observação clínica diária nas salas de recuperação pós-anestésica e enfermaria nos mostra que a sua ocorrência é freqüente, o que nos leva a crer na necessidade de melhor avaliação pré-operatória, maiores cuidados perioperatórios e diagnóstico e tratamento precoces.

## **Postanesthetic Delirium**

Pedro Poso Ruiz-Neto, TSA, M.D., Neli A. Moreira, M.D., Maria Elizabet Furlaneto, M.D.

### INTRODUCTION

Postanesthetic delirium (PAD) is a frequent complication, predominantly for elderly above 75 years of age. It is an acute mental syndrome caused by a diffuse brain dysfunction re-

sulting from the synergic action of predisposing and triggering factors. It is associated to increased postoperative morbidity and mortality and prolongs hospital stay. With the increase in life expectancy in Brazil and because PAD is more prevalent in geriatric patients, the incidence of PAD is increasing during post-anesthetic recovery. It is estimated that the incidence will be even higher in the near future due to aging of the Brazilian population. This leads to the need of understanding such syndrome in order to prophylactically act on etiologic factors. This study aimed at describing PAD, its pathophysiology, prophylaxis and treatment, to prevent or early identify such syndrome.

### CONCEPT

Delirium is a syndrome characterized by consciousness disorders and cognition or perception changes not caused by previous dementia. It has an acute onset and lasts from days to weeks with fluctuating clinical course during the day. It is estimated that attention is primarily affected with the patient inattentive to the environment, unable to focus, maintain and fix attention. It is also worth mentioning the difference between delirium and hallucination. In the former there is a morbid reasoning deviation against which experience and logic reasoning are useless and where the individual gets even farther from reality surrounding him. In hallucination there is a perception deviation without real object (illusion) and is, in general, auditory. There are evidences that delirium is directly caused by physiological consequences of a general clinical condition, by intoxication, by drugs or medications, or by multiple causes.

### CLASSIFICATION

Considering that delirium is a post-anesthetic complication, Lipowski has classified PAD in two types, according to the onset of the complication: Emergence Delirium, appearing after anesthesia and lasting up to 24 hours after surgery; and Late Delirium, appearing after a lucid interval of one or more days<sup>1,2</sup>.

There are two clinical PAD subtypes which may be recognized based on patients behavior or alertness:

1. Agitation or Hyperactivity-Hyperalertness is a PAD clinical subtype characterized by Sympathetic Nervous System Hyperactivity, increased alertness to external stimuli and psychomotor hyperactivity for days<sup>1,2</sup>;
2. Silent or Hypoactivity-Hypoalertness is a PAD clinical subtype characterized by decreased response to stimuli and introversion<sup>1,2</sup>.

This is a didactic classification because PAD has a wider clinical spectrum where signs and symptoms may be overlapped, with post-anesthetic periods of agitation followed by lethargy<sup>1,2</sup>.

## INCIDENCE

Prospective studies with elderly patients submitted to general anesthesia have shown a 7%-14% incidence of late Delirium<sup>1,3-6</sup>. There is a 20% to 40% incidence of Delirium in patients needing postoperative intensive care<sup>7,8</sup>. A recent prospective study has shown a 46% incidence of delirium after aorta aneurysm surgery<sup>3</sup>. High incidences are seen in orthopedic surgeries, especially hip surgeries. There are reported incidences varying from 17% for elective surgeries<sup>9</sup> to 40% and 50% for urgency surgeries<sup>10-12</sup>. The incidence of delirium in elderly hospitalized patients varies widely<sup>13-15</sup>, reflecting differences in age, clinical and mental status before hospitalization, different study methods (ex: prospective and retrospective) and different diagnostic criteria.

## PATHOPHYSIOLOGY

Delirium pathophysiology is not totally understood. It is considered as a neuropsychiatric manifestation of diffuse brain changes caused by brain and neurotransmitters metabolism disorders<sup>1,2,16</sup>. It is possible that changes in neurotransmitter functions or in substances acting as neurotransmitter substrates are also involved. Acetylcholine is the most frequently mentioned neurotransmitter involved in mechanisms giving origin to delirium<sup>17,18</sup>, because central cholinergic ways are involved in regulating attention, memory and sleep, and are very sensitive to metabolic and toxic changes<sup>1,2</sup>. Changes in acetylcholine synthesis and release regulation may represent the common final path for several conditions (ex: hypoxia, hypoglycemia, thiamine deficiency) associated to delirium<sup>17</sup>. There are evidences supporting this theory:

- a) anticholinergic activity is increased in delirium patients and in Postanesthetic delirium<sup>17</sup>;
- b) anticholinergic drugs are associated to acute confusional status. Physostigmine, a cholinesterase inhibitor, although not commercially available in Brazil, has been successfully used to revert delirium<sup>17</sup>;
- c) Alzheimer's patients (characterized by cholinergic transmission decrease) are particularly susceptible to delirium<sup>17</sup>.

Other cortical and subcortical neurotransmitters seem to play an important role in regulating sleep-alertness cycle and may be related to delirium pathogenesis<sup>17</sup>. Symptomatic delirium relief may be obtained with antipsychotics, such as haloperidol, a potent dopaminergics blocker. The reciprocity between brain cholinergic and dopaminergic activity is consistent with the increase in dopaminergics activity during delirium. Hypoxia increases intracellular dopamine concentration and decreases acetylcholine release<sup>17</sup>. It is also known that dopaminergic drugs intoxication (ex: levodopa), often leads to delirium.

Serotonin seems to be involved in post-sepsis delirium and hepatic encephalopathy, being decreased in the former and

increased in the latter. The "Serotonergic Syndrome" which occurs, for instance, when serotonergic drugs such as fluoxetine are associated to IMAO, also ratifies the participation of serotonin in the genesis of delirium. L-5-Hydroxitriptophane, a serotonin precursor, may induce delirium<sup>17</sup>. Gabaergic receptors are involved in delirium observed after the abrupt withdrawal of diazepam in patients under chronic use, as well as in hepatic encephalopathy delirium<sup>1,19</sup>. Gaba (gamma amino butyric acid) is an inhibitory neurotransmitter and the increase in gabaergic activity has been related to hepatic encephalopathy (hypoactive delirium), because high ammonia levels in this disease contribute to increase glutamate and glutamine, which are Gaba precursors. In contrast, decreased gabaergic activity may be observed in hyperactive delirium caused by the abrupt withdrawal of sedatives or in the agitation caused by withdrawal syndrome in alcoholic patients<sup>17</sup>.

Glutamate - another CNS neurotransmitter - release is increased as a function of acetylcholine release decrease during hypoxia<sup>17</sup>.

Delirium has been associated to increased plasma  $\beta$ -endorphins levels as well as with the interruption of cortisol and  $\beta$ -endorphins circadian cycle<sup>17</sup>. Glucocorticoids seem to decrease  $\beta$ -endorphin levels and delirium also seems to be caused by excessive glucocorticoids or withdrawal of such drug. High cortisol levels have been suggested as a possible explanation to delirium especially in stress situations such as the postoperative period<sup>17</sup>. Anti-histaminic drugs seem to be involved in delirium, due both to acetylcholine antagonism and catecholamine and serotonin increase. Cytokines also seem to influence delirium. Alpha1-interferon changes EEG and clinical delirium manifestations<sup>17</sup>. Subcortical structures, such as thalamus, subcortical nuclei (especially the caudate nucleus) and pontine reticular formation have an important role in delirium pathophysiology<sup>20</sup> because these are areas projecting their neurons to the brain cortex. It has been shown that injuries to frontal brain and basal ganglia are related to Silent Delirium, and that temporal injuries are related to Hyperactive Delirium<sup>1,21</sup>.

## RISK AND ETHIOLOGIC FACTORS

Postanesthetic delirium risk seems to be higher in elderly patients, especially above 75 years of age and with impaired physical status. Any disease, drug or drug withdrawal may lead to delirium. The presence of dementia increases the risk for delirium in approximately 3-fold<sup>20</sup>. Parkinson's disease also predisposes to delirium<sup>21</sup> and drugs used to control it may also play a role. Malnourished patients, with calorie, protein and vitamin deficiencies are at higher risk for delirium<sup>1,22</sup>. Post-mortem studies suggest that thiamine deficiency is very often overlooked in non-alcoholic patients for not presenting the classic triad of: delirium, ataxia and eye signs<sup>1,23</sup>. Among psychiatric diseases, depression is considered a risk factor and a lot has been attributed to the anticholinergic activity of antidepressants in causing delirium<sup>1,2,4</sup>. The role of anxiety is still controversial. Fatty embolism and brain

trauma are also risk factors. Fatty embolism is an important POD cause in patients with long bone fractures or submitted to orthopedic surgeries involving bone marrow. Manifestations include: hypoxemia, fever, thrombocytopenia and delirium<sup>1,25-27</sup>.

Many drugs are delirium triggering factors in susceptible patients. Drugs most commonly implied in triggering delirium include: narcotics, hypnotics, H2 blocker receptors, anti-Parkinson drugs and anti-cholinergic agents. Not all of them have the same potential to cause delirium. Meperidine, for example, causes more delirium as compared to other opioids due to its metabolite - normeperidine - which has an anti-cholinergic action<sup>20</sup>. Their delirium-inducing potential depends on above-mentioned risk factors and on individual susceptibility.

Other triggering factors are: prolonged anesthesia, metabolic disorders, infections (respiratory, urinary, hypocapnia or hypovolemia), heart disease, cardiopulmonary bypass, alcohol or benzodiazepines withdrawal, sleep-alertness cycle changes.

It is also worth considering that aging is associated to more susceptibility to systemic diseases, to chronic drug use, to a decrease in organs and systems functional reserve, and to a decreased ability to react to stress. Sensory deficits (auditory and visual), often related to age, have been considered delirium risk factors<sup>28</sup>.

Kidneys and liver functional reserve decrease, as well as receptors dysfunction, lead to important drug pharmacodynamic and pharmacokinetic changes in elderly people, making them even more susceptible to drug intoxication.

## ANESTHETIC TECHNIQUE

Physiological effects of general and epidural anesthesia on blood flow, O<sub>2</sub> offering and brain metabolism are markedly different. Different aspects of each anesthetic technique could theoretically decrease or increase the risk for brain ischemia.

There are comparative studies in regional and general anesthesia effects on cognitive functions after non-cardiac surgeries. In a randomized study with 60 patients submitted to total hip replacement, those receiving general anesthesia presented a high level of cognitive function deterioration, but this conclusion was based on a non-standardized and subjective evaluation tool<sup>29,30</sup>. Five other studies have not found changes in immediate or late postoperative cognitive function between general or regional anesthesia. These results, however, may be argued due to the small sample size and the heterogeneity of surgical procedures with different brain injury potential<sup>30</sup>.

## DIAGNOSIS

Diagnostic criteria for delirium were established by the American Association of Psychiatry in the Diagnostic and Statistical

Manual for Mental Disorders (DSM) and criteria shown in chart I were listed in 1994.

Based on the criteria established by the American Association of Psychiatry, several authors have proposed delirium evaluation tools for clinical use. One of them, the *Confusion Assessment Method - CAM*<sup>31</sup> was recently validated for the Portuguese language<sup>32</sup>. Items to evaluate delirium by CAM are shown in chart II.

### Chart I - Delirium Diagnostic Established by the American Association of Psychiatry in the Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders (DSM) in 1994

- Consciousness disorders (environment is not very clear), with difficulty to focus, maintain or alternate attention
- Cognitive changes (memory, language and orientation disorders) or perception changes
- Acute onset with fluctuating symptoms throughout the day
- Evidences, by history, physical evaluation or lab tests, that the disorder was caused by a general medical cause, use of drugs, intoxication by drugs, drug withdrawal or more than one of these causes.

### Chart II - Items for Delirium Evaluation According to the *Confusion Assessment Method - CAM*

- Acute onset and symptoms fluctuation
- Attention disorder
- Disorganized thinking
- Consciousness changes
- Agitation or psychomotor delay
- Disorientation
- Memory impairment
- Perception disorders
- Sleep-alertness cycle change

The presence of items 1 and 2 plus items 3 or 4 makes up the delirium diagnosis. In the original study, it was considered that the five remaining items would not increase method's sensitivity or specificity, considered 94-100% and 90-95%, respectively.

Once the syndromic diagnosis of delirium is established, one must not forget its etiologic diagnosis. Careful clinical and lab evaluations should be performed since in theory, any unbalanced acute or chronic disease may be held responsible. Special care must be taken to identify any drug being used.

## DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

Delirium differential diagnosis includes: dementia, depression and functional psychoses. Organic disorders should also be considered, such as non-fluent dysphasia and non-convulsive epilepsy. Delirium has an acute onset with fluctuating course for days or weeks with changes in consciousness levels and marked attention deficit. Memory and orientation are often impaired. Symptoms exacerbation is common at night and at the end of the day. Cognitive

changes, perception disorders, sleep-alertness cycle abnormalities and symptoms worsening at night are also seen in dementia. Although often developed in an insidious way with a trend to progressive worsening, one should not forget that clinical dementia symptoms vary according to the etiology: for example, dementia of vascular origin may have a sudden onset; major symptom fluctuations are seen in Lewy Corpuscles Dementia, etc. A different situation leading to diagnostic confusion is the appearance of delirium in patients with a previous cognitive impairment<sup>20,32</sup>. In this case, it is critical to obtain data about patients' previous behavior and cognitive status from relatives and professionals. Any change in patients' previous status should raise the hypothesis of delirium and be investigated.

Depression may mimic hypoactive delirium, with apathy, slower speech and attention and memory impairment, very often making difficult the differential diagnosis<sup>32</sup>. In general its onset is insidious with consciousness maintenance.

Acute functional disorders may also simulate delirium, but in general they manifest in younger patients (below 40 years), alertness is maintained, symptoms do not fluctuate, hallucinations are in general auditory (in delirium they are more visual) and delirious ideas are more organized (in delirium there is disorganized thinking or loosen delirious ideas)<sup>32</sup>.

#### PREVENTION AND TREATMENT

Global patient's evaluation is important during preanesthetic visit, to try to document the possibility of cognitive impairment, metabolic disorders, psychoactive drugs, age, impaired socialization, infections etc. This is important for delirium support and prevention measures to be taken.

Preoperative interventions consist in treating metabolic disorders, hypoxia, dehydration, cardiovascular failure and infections, in addition to cognitive tests applied at bedside. Prophylactic multivitamin supplementation has been recommended<sup>1,33</sup>. Anesthetic measures include hypoxia and perioperative hypertension prevention and treatment, adequate and invasive monitoring in selected patients, intraoperative and first postoperative day oxygen-therapy and avoiding anticholinergic drugs<sup>1,34</sup>. PaO<sub>2</sub> decrease 30 minutes after surgery and general anesthesia has been associated to delirium<sup>24</sup>.

It is important to highlight that prevention depends on a multidisciplinary team (surgeon, anesthesiologist, nurse and general practitioner). Delirium patients should not be isolated because lack of stimulation may make the patient more introverted, with more responses to internal stimuli than to external ones<sup>35</sup>. It is known that, in certain cases, delirium hallucinations may be treated with specific stimuli, that is, visual hallucinations through visual stimuli, auditory hallucinations through auditory stimuli, and so on<sup>35,36</sup>. Patients' room should have intermediate light, a calendar (to help orientation), and night light (lampshade). Patients wearing glasses or auditory devices should keep them<sup>35,36</sup>. The presence of relatives is also a coadjuvant factor because they may help patients remember their homes and families, in addition to

cooperating with patients observation. Patients hygiene should be preserved and diet should be adequate. Some cognitive interventions are important in handling delirium and include a clock showing the right time, calendar with current date, newspapers and magazines<sup>35,37</sup>. Patients anxiety during lucidity due to delirium hallucinations should be explained as a transient condition<sup>35</sup>. Pharmacological interventions are used in the acute control of symptoms while non-pharmacological measures are still being implemented. Antipsychotics are the most widely used drugs and benzodiazepines are secondarily used for alcohol or sedatives withdrawal, or both<sup>35,38</sup>. Haloperidol (butyrophenone) is the drug of choice. It has beneficial cardiovascular and respiratory effects and negligible anticholinergic effects. Extrapiramidal effects and malignant neuroleptic syndrome are adverse effects. Intravenous haloperidol should be used during agitations that put patient or other patients at risk. It is to be reminded that high haloperidol doses may be associated to prolonged QT interval and to some cases of Torsades de Pointes<sup>35,39</sup>, when therapy should be withdrawn and patient daily monitored. Droperidol may also be used, however with more sedative effect as compared to haloperidol<sup>35</sup>.

#### CONCLUSIONS

Delirium is a frequent and major postoperative complication in elderly patients. It has been relatively overlooked by investigators and few prospective studies have been performed. It is associated to prolonged hospital stay, slower functional recovery after discharge and higher costs.

There are no epidemiological studies available in Brazil but daily observations of post-anesthetic recovery units and wards show that delirium is frequent and that better preoperative evaluation, more perioperative care and early diagnosis and treatment are needed.

#### REFERÊNCIAS - REFERENCES

- O'Keefe ST, Chonchubhair A - Postoperative Delirium in the elderly. *Br J Anaesth*, 1994;73:673-687.
- Lipowski Z J - *Delirium Acute Confusional States*. New York; Oxford University Press, 1990.
- Marcantonio ER, Goldman L, Mangione CM et al - A clinical prediction rule for Delirium after elective non-cardiac surgery. *JAMA*, 1994;271:134-139.
- Millar HR - Psychiatric morbidity in elderly surgical patients. *Br J Psychiatry*, 1981;138:17-20.
- Seymour DG, Pringle R - Postoperative complications in the elderly surgical patients. *Gerontology*, 1983;29:262-270.
- Seymour DG, Vaz FG - A prospective study of elderly general surgical patients: 2-postoperative complications. *Age and Ageing*, 1989;18:316-326.
- Easton C, MacKenzie F - Sensory-perceptual alterations: Delirium in the intensive care unit. *Heart and Lung*, 1988;17:229-235.

08. Wilson LM - Intensive care Delirium. The effect of outside deprivation in a windowless unit. Arch Int Med, 1972;130:225-226.
09. Fisher BW, Flowerdew G - A simple model for predicting postoperative Delirium in older patients undergoing elective surgery. J Am Med Geriatr Soc, 1995;43:175-178.
10. Marcantonio ER, Flacker JM, Michaels M et al - Delirium is independently associated with poor functional recovery after hip fracture. J Am Geriatr Soc, 2000;48:618-624.
11. Gustafson Y, Berggren D, Brännström B et al - Acute confusional states in elderly patients treated for femoral neck fracture. J Am Geriatr Soc, 1988;36:525-530.
12. Sandberg O, Gustafson Y, Brännström B et al - Clinical profile of Delirium in older patients. J Am Geriatr Soc, 1999;47:1300-1306.
13. Lipowsk ZJ - Delirium (Acute confusional state). JAMA, 1987;258:1789-1792.
14. Rockwood K - Acute confusion in elderly medical patients. J Am Geriatr Soc, 1989;37:150-151.
15. Francis J, Martin D, Kapoor WN - A prospective study of Delirium in hospitalized elderly. JAMA, 1990;263:1097-1101.
16. Lindsay J, Macdonald A, Starke I - Delirium in the Elderly. Oxford. Oxford University, 1990.
17. Chan D, Brennan NJ - Delirium: making the diagnosis, improving the prognosis Geriatrics, 1999;54:28-42.
18. Mach JR, Dysken MW, Kuskowski M et al - Serum anticholinergic activity in hospitalized elderly with Delirium. A preliminary study. J Am Geriatr Soc, 1995;43:491-495.
19. Ross CA - CNS arousal systems: possible role in Delirium. Int Psychogeriatr, 1991;3:353-371.
20. Reubne DB, Yoshikawa TT, Besdine RW - Geriatrics Review Syllabus - A Core Curriculum in Geriatrics Medicine Am Geriatr Soc. 3<sup>rd</sup> Ed, Iowa, Kendall-Hunt Publishing Co. Dubuque, 1996; 120-123.
21. Mori E, Yamadori A - Acute confusional state and acute agitated Delirium. Occurrence after infarction in the right middle cerebral artery territory. Arch Neurol, 1987;44:1139-1143.
22. Tucker DM, Penland JG, Sandstead HH et al - Nutrition status and brain function in ageing. Am J Clin Nutrition, 1990;52:93-102.
23. Harper CG, Giles M, Finley-Jones R - Clinical signs in the Wernicke-Korsakoff complex: a retrospective analysis of 131 cases diagnosed at necropsy. J Neurol Neur Psych, 1986;49:341-345.
24. Berggren D, Gustafson Y, Eriksson B et al - Postoperative confusion after anesthesia in elderly patients with femoral neck fractures. Anesth Analg, 1987;66:497-504.
25. Kaufer C - Etiology of consciousness disturbances in surgery. Minnesota Medicine, 1968;51:1509-1515.
26. Williams-Russo P, Urquhart BL, Sharrock NE et al - Post-operative Delirium: predictors and prognosis in elderly orthopedic patients. J Am Geriatr Soc, 1992;40:759-767.
27. Mesulam MM, Geschwind N - Disordered mental states in the postoperative period. Urol Clin North Am, 1976;3:199-215.
28. Inouye SK, Viscoli CM, Horwitz RI et al - A predictive model for Delirium in Hospitalized Elderly Medical Patients Based on Admission Characteristics. Ann Intern Med, 1993;119:474-481.
29. Williams-Russo P, Sharrock NE - Cognitive effects after epidural vs. general anesthesia in older adults. A randomized trial. JAMA, 1995;274:44-50.
30. Hole A, Terjesen T, Breivik H - Epidural versus general anesthesia for total hip arthroplasty in elderly patients. Acta Anaesthesiol Scand, 1980;24:279-287.
31. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA et al - Clarifying confusion. The confusion assessment method: a new method for detection of Delirium. Ann Intern Med, 1990;113:941-948.
32. Fabri R - Estudo de validação e confiabilidade da versão em língua portuguesa do "Confusion Assessment Method" (CAM) na investigação de Delirium. Dissertação de mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação, para a obtenção de título de mestre em medicina. Área de concentração: Clínica Médica. Hospital da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, 1998.
33. Older MWJ, Dickenson JWT - Thiamine and the elderly orthopaedic patient. Age and Ageing, 1982;11:101-107.
34. Gustafson Y, Berggren D, Brannstrom B et al - A geriatric-anesthesiologic program to reduce acute confusional states in elderly patients treated for femoral neck fractures. Am J Geriatric Soc, 1988;36:525-530.
35. Jacobson S, Schreiber B - Behavioral and pharmacological treatment of Delirium. Am Fam Physician, 1997;56:2001-2012.
36. Wolff HG, Curran D - Nature of Delirium and allied states. Arch Neurol Psychiatr, 1935;33:1175-215.
37. Richeimer SH - Psychological intervention in Delirium. An important component of management. Postgrad Med, 1987;81:173-80
38. Jacobson AS - Delirium in the elderly. Psychiatric Clin North Am, 1997;20:91-110.
39. Di Salvo TG, O'Gara PT - Torsades de Pointes caused by high dose intravenous haloperidol in cardiac patients. Clin Cardiol, 1995;18:285-290

## RESUMEN

Ruiz-Neto PP, Moreira NA, Furlaneto ME - Delírio Pós-Anestésico

**Justificativa y Objetivos** - Delirio pós-anestésico (DPA) es un disturbio mental agudo, que se desenvuelve mas frecuentemente en pacientes geriátricos. La fisiopatología del DPA es poco comprendida y muchas veces puede ser confundido con otros disturbios psiquiátricos. En este estudio son revisados aspectos importantes de esa complicación anestésica en pacientes geriátricos.

**Contenido** - Son descritos los mecanismos fisiopatológicos, diagnóstico y el tratamiento del DPA.

**Conclusiones** - Delirio es una complicación común e importante en el pós-operatório de pacientes ancianos. Han sido relativamente negligenciado por pesquisadores y pocos estudios prospectivos han sido conducidos. En nuestro medio no hay estudios epidemiológicos disponibles, más la observación clínica diaria en las salas de recuperación pós-anestésica y enfermaría, nos muestra que la ocurrencia de DPA es frecuente, lo que nos lleva a creer en la necesidad de mejor evaluación pré-operatoria, adecuado cuidado perioperatorio y diagnóstico y tratamiento precoces.