

Morbimortalidad perioperatoria y ritmo circadiano. El fenómeno *after hours*

Perioperative morbidity, mortality, and circadian rhythm. The after-hours phenomenon

Antonio Ismael Aparicio Morales^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-6899-342X>

Yaima Rizo Fiallo¹ <https://orcid.org/0000-0002-5564-5530>

Alexis Ramón Pineda González² <https://orcid.org/0000-0002-2686-2077>

¹Complejo Científico Ortopédico Internacional Frank País. La Habana. Cuba.

²Hospital Pediátrico “José Luis Miranda”. Villa Clara. Cuba.

*Autor para la correspondencia. aiam@nauta.cu

Recibido: 17/07/2020

Aprobado: 03/08/2020

Señor(a) editor(a):

Los crecientes requerimientos de salud global condicionan que anualmente se realicen más de 320 millones de intervenciones quirúrgicas a nivel mundial.⁽¹⁾ Un volumen tan elevado de pacientes, que implica a sociedades con sistemas sanitarios heterogéneos y desiguales, escenarios disímiles y divergencias en la calidad de la atención médica, repercute en la incidencia de complicaciones perioperatorias, estimadas en aproximadamente 50 millones de personas cada año, con una mortalidad superior al 3 %.⁽²⁾

Los resultados adversos perioperatorios tienen un origen multifactorial; factores inherentes al paciente, como la urgencia quirúrgica, comorbilidades asociadas y la condición clínica preoperatoria; y factores independientes al paciente, como las características del centro asistencial, el entorno perioperatorio y el factor humano.⁽³⁾

Las unidades quirúrgicas donde se efectúan intervenciones de urgencia y emergencia, afrontan la afluencia continua de pacientes independientemente del horario laboral tradicional, lo cual puede afectar negativamente la productividad del personal de asistencia debido al déficit de sueño, disrupción del ritmo circadiano, sobrecarga laboral y fatiga física; mermar su agudeza mental, desempeño cognitivo y psicomotor, e incrementar el riesgo de accidentes.^(4,5,6)

El ritmo circadiano es un factor prominente en la regulación de múltiples procesos fisiológicos cruciales para la salud. Es tal su importancia, que el premio Nobel de Fisiología y Medicina de 2017 les fue otorgado a *Jeffrey Hall*, *Michael Rosbash* y *Michael Young*, por su descripción de los mecanismos moleculares que controlan los ritmos circadianos. Desde entonces, la “cronobiología” se ha expandido y convertido en un amplio campo que estudia la influencia de los fenómenos cíclicos en los procesos biológicos.⁽⁷⁾

Las vías de señalización molecular de los grupos celulares del organismo humano modifican su actividad dentro de un ciclo de aproximadamente 24 h (*circa diem*- latinismo etimológico), en paralelo a la rotación de la Tierra y los ciclos de día-noche que se originan. Los cambios rítmicos se observan en múltiples organismos, desde plantas a organismos unicelulares, y brindan ventajas en la supervivencia biológica al optimizar la anticipación a actividades predictivas como la alimentación, actividad física y descanso.⁽⁸⁾

La ritmicidad circadiana se establece a través de la acción de “relojes” celulares autónomos, los cuales producen oscilaciones en la expresión genómica-proteica e influyen en los procesos metabólicos. Entre los mediadores involucrados en la regulación metabólica se encuentran dos activadores transcripcionales denominados CLOCK (*Circadian Locomotor Output Cycles Kaput*) y BMAL1 (*Brain and Muscle Arylhydrocarbon Receptor Nuclear Translocator Like Protein*); y dos represores transcripcionales, CRY (*Cryptochrome*) y PER (*Period*), que trabajan en un bucle de retroalimentación, controlados centralmente por el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, quien además regula la secreción de melatonina por la glándula pineal; y a nivel periférico por receptores llamados *Zeitgebers* (dadores de tiempo - germanización etimológica). El principal estímulo de los receptores *Zeitgebers* es la luz, y el de la melatonina la oscuridad.⁽⁹⁾

Cuando el ciclo noche-día habitual es desplazado (por ejemplo, durante el viaje entre zonas horarias diferentes) se genera una disincronía entre la relación *Zeitgebers* - melatonina, el ambiente externo (disincronía externa) y los tejidos (disincronía interna), lo cual produce fatiga, deterioro psicomotor y desórdenes gastrointestinales. Cuando la disincronía perdura durante períodos de tiempo prolongados (por ejemplo, personal sanitario que labora en horarios nocturnos, pacientes de unidades de cuidados intensivos), se denomina “desregulación circadiana”, y puede implicar consecuencias severas desarrolladas a largo plazo, como desorden crónico del sueño, obesidad, síndrome metabólico, e incluso cáncer.⁽¹⁰⁾ En los pacientes críticos puede exacerbar los efectos deletéreos de las afecciones de base⁽¹¹⁾, y se relaciona con el desarrollo de delirium.^(12,13)

El momento del día afecta sustancialmente al personal médico que participa en el cuidado y atención de pacientes quirúrgicos, y constituye un desafío a los mecanismos fisiológicos que regulan los ritmos circadianos. Durante un turno de guardia nocturno, el personal debe ejercer tareas complejas durante la fase circadiana dedicada al sueño y el descanso. Este periodo coincide con los más bajos niveles de alerta, función cognitiva, coordinación motora y estado de ánimo, que alcanza un nadir entre las 3:00 y 5:00 am, por lo cual se afecta el desempeño a pesar del esfuerzo incrementado, aumenta el riesgo de errores y lesiones iatrogénicas.^(7,14)

La ocupación laboral durante el espacio temporal que incluye la noche y madrugada se denomina como horario o periodo “*after hours*” (PAH),^(4,15,16,17,18) y si además se extiende a los fines de semana, puede designarse similarmente como “*off-hours*”^(19,20) o “*out-of-hours*”.⁽²¹⁾

La fatiga, estado fisiológico caracterizado por la reducción de capacidades mentales y físicas, derivados del déficit de sueño, vigilia extendida y sobrecarga laboral, incluye tres subtipos: aguda, acumulativa y circadiana. La fatiga aguda es consecuencia de la vigilia extendida que excede las 16 h; la acumulativa de periodos de sueño subóptimos; y la circadiana corresponde a la desregulación circadiana mencionada *a priori*.⁽²²⁾ El personal que labora con regularidad en el PAH puede desarrollar el síndrome de fatiga en cualquiera de sus variantes.⁽²³⁾

Como entidades potencialmente diferenciales y no relacionadas se elucidan el Síndrome de Fatiga Crónica, también referido como Encefalomielitis Miálgica, condición debilitante crónica, sistémica y neuroinmunológica, de etiología multifactorial;⁽²⁴⁾ y el Síndrome *Burnout*, condición psicológica caracterizada por la despersonalización, agotamiento emocional y despreocupación laboral.⁽²⁵⁾

A pesar de la aparentemente obvia analogía entre nocturnidad laboral, extenuación y rendimiento inadecuado, la evidencia respecto al potencial efecto del momento de la intervención quirúrgica durante una jornada de 24 h sobre la incidencia de complicaciones y mortalidad perioperatorias resulta controversial.^(26,27,28,29,30)

Keswani y otros⁽³¹⁾ evaluaron de forma retrospectiva el efecto del momento de la intervención quirúrgica (artroplastia total de cadera) en la estadía hospitalaria durante un periodo de 5 años (2009-2014) en un centro terciario (N: 580). Los pacientes operados en el PAH tuvieron una estadía superior a los atendidos en horario regular (3.9 vs. 3.5 días; $p=0,03$).

Charest-Morin y otros⁽¹⁶⁾ analizaron retrospectivamente 1440 casos de cirugía espinal no electiva en un centro cuaternario; el 70 % de los pacientes operados en el PAH presentaron complicaciones posoperatorias ($p=0,016$), mortalidad intrahospitalaria superior a los intervenidos en el periodo regular (4,4 % vs 2,1 %; $p=0,013$), lo que hace del PAH un predictor independiente de

complicaciones perioperatorias luego del análisis multivariado (OR ajustado 1,30; IC 95 % 1,02-1,66; $p=0,034$).

Adicionalmente, las intervenciones quirúrgicas realizadas en el periodo *after hours* han sido asociadas significativamente con una mayor incidencia de parada cardiaca perioperatoria en pacientes pediátricos,⁽²⁰⁾ complicaciones pulmonares posoperatorias⁽²⁷⁾ y tasas de transfusión intraoperatoria elevadas.⁽³²⁾

En entornos ajenos a la anestesiología y los cuidados críticos, el PAH ha sido relacionado como un predictor independiente de complicaciones perinatales.⁽³³⁾

En contraposición, varias investigaciones objetan la influencia del PAH en los resultados adversos perioperatorios.

Knudsen y otros⁽²¹⁾ realizaron un análisis prospectivo de todos los pacientes daneses intervenidos por úlcera péptica perforada entre 2011 y 2013 (N:726), donde no se evidenció una asociación significativa entre la admisión en el PAH y la mortalidad a los 90 días (OR ajustado 1,0; IC 95 % 0,6-1,3).

Eskesen y otros⁽³⁴⁾ exponen resultados equivalentes en un análisis de 9136 pacientes incluidos en la base de datos *National Surgical Quality Improvement Program* del Colegio Americano de Cirujanos (ACS-NSQIP) entre 2007 y 2012, donde no se demuestra correlación entre PAH y complicaciones perioperatorias en el análisis multivariado (OR ajustado 0,66; IC 95 % 0,40-1,12; $p=0,123$).

Otros estudios donde no se evidencia relación significativa entre PAH y morbimortalidad perioperatoria, implican la cirugía cardiovascular,^(35,36) cirugía para trasplante de órganos^(18,37) y los cuidados críticos postoperatorios.^(38,39)

La reciente revisión sistemática y metaanálisis de Cortegiani y otros⁽¹⁷⁾ sobre el vínculo entre la cirugía en el periodo *after hours* y mortalidad perioperatoria a los 30 días, integra los resultados de 40 estudios observacionales publicados hasta el 2019 (36 retrospectivos y 4 prospectivos), que abarcan un total de 2 957 065 pacientes. El análisis primario de variables ajustadas demostró una asociación significativa entre PAH y riesgo elevado de mortalidad (OR 1,16; IC 95 % 1,06-1,28; $p=0,002$; I^2 67 %), al igual que las variables no ajustadas (OR 1,47; IC 95 % 1,19-1,83; $p=0,0005$; I^2 97 %).

A pesar de la baja certeza de la evidencia, los resultados de dicho metaanálisis fundamentan la práctica lógica del personal que habitualmente brinda asistencia médica a pacientes quirúrgicos durante horarios no regulares, quienes, expuestos a la lasitud y la extenuación, experimentan el menoscabo de juicios y habilidades.

Referencias bibliográficas

1. Rose J, Weiser TG, Hider P, Wilson L, Gruen RL, Bickler SW. Estimated need for surgery worldwide based on prevalence of diseases: a modelling strategy for the WHO Global Health Estimate. *The Lancet*. 2015[acceso: 04/07/2020];3:13-20. Disponible en: [http://refhub.elsevier.com/S0007-0912\(20\)30081-7/sref1](http://refhub.elsevier.com/S0007-0912(20)30081-7/sref1)
2. International Surgical Outcomes Study group. Global patient outcomes after elective surgery: prospective cohort study in 27 low-, middle- and high-income countries. *British Journal of Anaesthesia*. 2016[acceso: 04/07/2020];117:601-9. Disponible en: [http://refhub.elsevier.com/S0007-0912\(20\)30081-7/sref2](http://refhub.elsevier.com/S0007-0912(20)30081-7/sref2)
3. Pearse RM, Moreno RP, Bauer P. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study. *The Lancet*. 2012[acceso: 04/07/2020];380:1059-65. Disponible en: [http://refhub.elsevier.com/S0007-0912\(20\)30081-7/sref3](http://refhub.elsevier.com/S0007-0912(20)30081-7/sref3)
4. Yang N, Elmatite WM, Elgallad A, Gajdos C, Pourafkari L, Nader ND. Patient outcomes related to the daytime versus after-hours surgery: A meta-analysis. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2019;54:13-8. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2018.10.019>

5. Banks S, Dinges DF. Behavioral and physiological consequences of sleep restriction. *J Clin Sleep Med*. 2007[acceso: 04/07/2020];3(5):519-28. Disponible en: [http://refhub.elsevier.com/S0952-8180\(18\)30904-8/rf0005](http://refhub.elsevier.com/S0952-8180(18)30904-8/rf0005)
6. Dorsch JJ, Martin JL, Malhotra A, Owens RL, Kamdar BB. Sleep in the Intensive Care Unit: Strategies for Improvement. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019;40:614-28. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1698378>
7. Martin D, McKenna H, Galley H. Rhythm and cues: role of chronobiology in perioperative medicine. *British Journal of Anaesthesia*. 2018;121(2):344-9. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.04.035>
8. Bass J, Lazar MA. Circadian time signatures of fitness and disease. *Science*. 2016[acceso: 29/07/2020];354:994-9. Disponible en: [http://refhub.elsevier.com/S0007-0912\(18\)30375-1/sref3](http://refhub.elsevier.com/S0007-0912(18)30375-1/sref3)
9. Lowrey PL, Takahashi JS. Mammalian circadian biology: elucidating genome-wide levels of temporal organization. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2004[acceso: 04/07/2020];5:407-41. Disponible en: [http://refhub.elsevier.com/S0007-0912\(18\)30375-1/sref4](http://refhub.elsevier.com/S0007-0912(18)30375-1/sref4)
10. Roenneberg T, Merrow M. The circadian clock and human health. *Curr Biol*. 2016[acceso: 04/07/2020];26:432-43. Disponible en: [http://refhub.elsevier.com/S0007-0912\(18\)30375-1/sref6](http://refhub.elsevier.com/S0007-0912(18)30375-1/sref6)
11. McKenna HT, Reiss IKM, Martin DS. The significance of circadian rhythms and dysrhythmias in critical illness. *JICS*. 2017[acceso: 29/07/2020];2:121-9. Disponible en: [http://refhub.elsevier.com/S0007-0912\(18\)30375-1/sref10](http://refhub.elsevier.com/S0007-0912(18)30375-1/sref10)
12. Shigeta H, Yasui A, Nimura Y. Postoperative delirium and melatonin levels in elderly patients. *Am J Surg*. 2001[acceso: 29/07/2020];182:449-54. Disponible en: [http://refhub.elsevier.com/S0007-0912\(18\)30375-1/sref11](http://refhub.elsevier.com/S0007-0912(18)30375-1/sref11)
13. Khella MMW, Sultan SSA, Abdallah AEA. Role of Melatonin in Anesthesia and Intensive Care. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 2018;71(2):2498-504. <https://doi.org/10.12816/0045647>
14. Sivia DS, Pandit JJ. Mathematical model of the risk of drug error during anaesthesia: the influence of drug choices, injection routes, operation duration and fatigue. *Anaesthesia*. 2019:9. <https://doi.org/10.1111/anae.14629>
15. Pincus D, Desai SJ, Wasserstein D. Outcomes of after-hours hip fracture surgery. *J Bone Joint Surg Am*. 2017[acceso: 04/07/2020];99(11):914-22. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28590376>
16. Charest-Morin R, Flexman AM, Bond M, Ailon T, Dea N, Dvorak M, *et al*. After-hours non-elective spine surgery is associated with increased perioperative adverse events in a quaternary center. *European Spine Journal*. 2018;12. <https://doi.org/10.1007/s00586-018-5848-x>
17. Cortegiani A, Ippolito M, Misseri G, Helviz Y, Ingoglia G, Bonanno G, *et al*. Association between night/after-hours surgery and mortality: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*. 2020;124(5):623-37. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.01.019>
18. Hendriks J, Raemdonck DV, Pirenne J, Fieuws S, Rex S. Outcome of transplantation performed outside the regular working hours: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Transplantation Reviews*. 2018;32:168-77. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2018.05.001>
19. Taboada M, Calvo A, Doldán P, Ramas M, Torres D, González M, *et al*. ¿Tiene más complicaciones la intubación orotraqueal en las Unidades de Cuidados Críticos durante el periodo llamado off-hours? Estudio prospectivo y observacional. *Medicina Intensiva*. 2017:7. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2017.10.010>
20. Christensen RE, Lee AC, Gowen MS, Rettiganti MR, Deshpande JK, Marray JP. Pediatric Perioperative Cardiac Arrest, Death in the Off Hours: A Report From Wake Up Safe, The Pediatric Quality Improvement Initiative. *Anesthesia & Analgesia*. 2018:6. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000003398>
21. Knudsen NV, Møller MH. Association of mortality with out-of-hours admission in patients with perforated peptic ulcer. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2015;59:248-54]. <https://doi.org/10.1111/aas.12450>

22. Lock AM, Bonetti DL, Campbell ADK. The psychological and physiological health effects of fatigue. *Occupational Medicine*. 2018[acceso: 26/07/2020];68:502-11]. Disponible en: <https://academic.oup.com/occmed/article-abstract/68/8/502/5185165>
23. Wong LR, Flynn-Evans E, Ruskin KJ. Fatigue Risk Management: The Impact of Anesthesiology Residents' Work Schedules on Job Performance and a Review of Potential Countermeasures. *Anesthesia & Analgesia*. 2017;9. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002548>
24. Cambras T, Marrero JC, Zaragoza MC, Noguera AD, Alegre J. Circadian rhythm abnormalities and autonomic dysfunction in patients with Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis. *PLoS ONE*. 2018;13(6):e0198106. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198106>
25. Wong AV-K, Olusanya O. Burnout and resilience in anaesthesia and intensive care medicine. *BJA Education*. 2015;17(10):334-40. <https://doi.org/10.1093/bjaed/mkx020>
26. Zaane Bv, Klei WAv, Buhre WF. Nonelective surgery at night and in-hospital mortality: prospective observational data from the European Surgical Outcomes Study. *Eur J Anaesthesiol*. 2015[acceso: 04/07/2020];32:477-85. Disponible en: [http://refhub.elsevier.com/S0007-0912\(18\)31333-3/sref1](http://refhub.elsevier.com/S0007-0912(18)31333-3/sref1)
27. Cortegiani A, Gregoretti C, Neto AS, Hemmes SNT, Ball L, Canet J, *et al*. Association between night-time surgery and occurrence of intraoperative adverse events and postoperative pulmonary complications. *British Journal of Anaesthesia*. 2019;122(3):361-9. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.10.063>
28. Dalton MK, McDonald E, Bhatia P, Davis KA, Schuster KM. Outcomes of acute care surgical cases performed at night. *Am J Surg*. 2016[acceso: 04/07/2020];212:831-6. Disponible en: [http://refhub.elsevier.com/S0007-0912\(18\)31333-3/sref3](http://refhub.elsevier.com/S0007-0912(18)31333-3/sref3)
29. Linzey JR, Burke JF, Sabbagh MA. The effect of surgical start time on complications associated with neurological surgeries. *Neurosurgery*. 2018[acceso: 04/07/2020];83:501-7. Disponible en: [http://refhub.elsevier.com/S0007-0912\(18\)31333-3/sref5](http://refhub.elsevier.com/S0007-0912(18)31333-3/sref5)
30. Hochman BR, Barry ME, Lane-Fall MB, Allen SR, Holena DN, Smith BP, *et al*. Handoffs in the Intensive Care Unit: Are Off Hours a Vulnerable Time? *American Journal of Medical Quality*. 2015;8. <https://doi.org/10.1177/1062860615617238>
31. Keswani A, Beck C, Meier KM, Fields A, Bronson MJ, Moucha CS. Day of surgery and surgical start time affect hospital length of stay after total hip arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*. 2016: 1-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arth.2016.04.013>
32. Addis DR, Moore BA, Garner CR, Fernando RJ, Kim SM, Russell GB. Case start time affects intraoperative transfusion rates in adult cardiac surgery, a single-center retrospective analysis. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2019;27. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2019.10.044>
33. Mgaya A, Hinju J, Kidanto H. Is time of birth a predictor of adverse perinatal outcome? A hospital-based cross-sectional study in a low-resource setting, Tanzania. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2017;17(184):9. <https://doi.org/10.1186/s12884-017-1358-9>
34. Eskesen TG, Peponis T, Saillant N, King DR, Fagenholz PJ, Velmahos GC, *et al*. Operating at night does not increase the risk of intraoperative adverse events. *The American Journal of Surgery*. 2017;25. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2017.10.026>
35. Heller JA, Kothari R, Lin H-M, Levin MA, Weiner M. Surgery start time does not impact outcome in elective cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2017;31:32-6. <http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2016.08.015>
36. Baik J, Nam JS, Oh J, Kim GW, Lee EH, Lee YK, *et al*. Effect of operative time on the outcome of patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery. *Journal of Cardiac Surgery*. 2019;1-8. <https://doi.org/10.1111/jocs.14231>
37. Thuluvath PJ, Amjad W, Savva Y, Thuluvath AJ, LaMattina J. Survival outcomes are not affected when liver transplant surgery is done at night, during weekends, or summer months. *Transplantation Direct*. 2019;5(e449):1-9. <https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000000887>

38. Krebs ED, Hawkins RB, Mehaffey JH, Fonner CE, Speir AM, Quader MA, *et al.* Is routine extubation overnight safe in cardiac surgery patients? J Thorac Cardiovasc Surg. 2018:1-10. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.08.125>
39. Everhart KK, Khorsand S, Khandelwal N, Michaelsen KE, Spiekerman CF, Joffe AM. Nighttime extubation does not increase risk of reintubation, length of stay, or mortality: experience of a large, urban, Teaching Hospital. Anesthesia & Analgesia. 2019;128(5):918-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000003762>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.