



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN**  
**SALVADOR ZUBIRAN**



**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL DESARROLLO DE DELIRIUM EN  
PACIENTES CON COVID 19, EN ÁREAS CRÍTICAS EN UN HOSPITAL DE  
TERCER NIVEL**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL GRADO DE SUBESPECIALISTA EN  
MEDICINA CRÍTICA**

**PRESENTA:**

**DRA. ANA BELEM CLOTILDE CASTRO PONCE**

**ASESOR DE TESIS:**

**DR. JOSÉ ÁNGEL BALTAZAR TORRES**

**CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2022**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **Antecedentes:**

El coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2, por sus siglas en inglés), que causa la COVID-19, emergió como una amenaza a la salud pública en diciembre de 2019, en la ciudad de Wuhan, China<sup>1</sup> y posteriormente, en marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró una pandemia de COVID-19<sup>2</sup>. En México, hasta agosto de 2022, se han confirmado 7,301,367 de casos, con 343,145 defunciones, con una mortalidad del 4.69%<sup>3</sup>.

El delirium es una manifestación grave de disfunción cerebral aguda, que a menudo acompaña a la enfermedad crítica sistémica y se ha asociado con malos desenlaces en pacientes críticamente enfermos sin COVID-19, que incluyen disfunción cognitiva y demencia en los sobrevivientes y alta mortalidad<sup>4</sup>. Un estudio multicentrico en America del Norte reporto la prevalencias de alteraciones neurologicas asociadas a COVID-19, no se hace mencion a la presencia de delirium en dicho grupo<sup>5</sup>.

El término 'delirio' se deriva de la palabra latina *delirare*, que significa 'salir del surco', es decir, desviarse de una línea recta, estar trastornado<sup>6</sup>. El delirium se define como una alteración en la atención (principal característica) que se desarrolla durante un periodo corto de tiempo, con alteraciones en la cognición que no se explican por otra patología preexistente<sup>7</sup>.

La presentación clínica del delirio consta de tres espectros: hiperactivo (agitado e inquieto), hipoactivo (afecto plano, apatía, letargo, disminución de la capacidad de respuesta) o estados mixtos hiper/hipoactivos, con fluctuación entre estos estados<sup>8</sup>. El delirio puede tener diferentes fenotipos clínicos como hipóxico, séptico, asociado a sedantes o metabólico (disfunción renal o hepática)<sup>9</sup>.

Existen diferentes herramientas para la evaluación y diagnóstico del delirium. La escala Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU por sus siglas en ingles) ha sido validada en 518 Unidades de Cuidados Intensivos

(UCIs) para adultos en tres centros médicos académicos y ha mostrado sensibilidad del 93 - 100%, especificidad del 98% - 100% y una alta confiabilidad entre evaluadores<sup>10,11</sup>.

Se han identificado diversos factores asociados con el desarrollo de delirium, los cuales se clasifican en factores predisponentes (edad avanzada, demencia, sexo masculino, déficit visual y auditivo y síntomas depresivos) y factores precipitantes (infecciones, enfermedades agudas, exacerbación de patologías crónicas, alteraciones bioquímicas y uso de benzodiazepinas)<sup>12</sup>.

La presencia de delirium en UCIs mixtas con pacientes con ventilación mecánica invasiva se reporta en un 20 a 50%, con un riesgo de mortalidad atribuible a delirium en aquellos pacientes en los que el delirium tuvo una duración mayor de dos días<sup>13</sup>.

Se ha evidenciado que COVID-19 causa disfunción orgánica aguda; sin embargo, la disfunción cerebral ha sido poco estudiada sistemáticamente en grandes poblaciones representativas de pacientes de la UCI y no se ha estudiado en países latinoamericanos<sup>14,15</sup>.

El objetivo de este estudio es determinar la prevalencia de delirium e identificar los factores de riesgo independientes para delirium en pacientes con COVID-19, que recibieron ventilación mecánica invasiva, ingresados en las áreas críticas del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ).

## **Pacientes y métodos**

Se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles en pacientes con COVID-19 confirmado por prueba PCR positiva, que ingresaron a las áreas críticas del INCMNSZ, en el periodo de tiempo comprendido entre el 25 de marzo de 2020 y el 31 de diciembre de 2021. Se incluyeron pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años y que requirieron ventilación mecánica invasiva. No se incluyeron pacientes embarazadas.

Una vez incluido un paciente al estudio, se revisó su expediente clínico electrónico y se recabaron las siguientes variables demográficas y clínicas: sexo, edad, antecedente de padecer diabetes mellitus o hipertensión arterial sistémica; tabaquismo y Acute physiology and chronic Health disease classification system II (APACHE II por sus siglas en inglés) al ingreso a áreas críticas.

Para fines de comparación se formaron dos grupos: pacientes con y pacientes sin delirio durante la estancia en las áreas críticas. El diagnóstico de delirio se realizó utilizando la escala CAM-ICU. Se consideró delirio cuando la calificación en dicha escala fue  $>2$  puntos.

Se utilizó estadística descriptiva para la presentación de los datos. Las variables cuantitativas con distribución normal se expresan como promedio  $\pm$  desviación estándar y aquellas con distribución libre se expresan como mediana con rango intercuartilar (RIC). Las variables cualitativas se expresan como frecuencias simples y porcentajes. Para la comparación de los grupos se utilizó la prueba T de Student o la prueba U de Mann-Whitney para variables cuantitativas paramétricas y no paramétricas, respectivamente. Las variables categóricas se compararon utilizando la prueba Chi cuadrada o la prueba de la probabilidad exacta de Fisher, según fuera el caso. Para la identificación de los factores de riesgo independientes para delirio se realizó análisis de regresión logística bi y multivariado. Las variables incluidas en el modelo fueron: uso de midazolam, propofol, dexmedetomidina, bloqueadores neuromusculares y los días de uso de los mismo; neumonía asociada a ventilación mecánica, infección asociada a catéter,

bacteriemia, infección asociada a sonda vesical, úlceras por presión; realización de traqueostomía percutánea o quirúrgica, falla a la extubación y extubación fortuita; días de ventilación mecánica. Las variables escalares fueron introducidas en el modelo como variables continuas. Los resultados del análisis de regresión logística se muestran como odds ratio (OR) con su correspondiente intervalo de confianza al 95% (IC95). Las variables con valor de  $p < 0.2$  en el análisis bivariado, fueron incluidas en el multivariado. En todos los casos, un valor de  $p < 0.05$  fue considerado estadísticamente significativo. El análisis de los datos se realizó utilizando el programa SPSS v20

## Resultados:

Se incluyeron un total de 252 pacientes de los cuales 65(25.8%) presentaron delirium, de estos 183 (72%) eran hombres y 69 (27%) mujeres ( $p=0.562$ ); con una mediana de edad de 53 años (DE 12.91) con delirium 54 años (DE 13.08) sin delirium 53 años (12.88) ( $p= 0.88$ ); encontrando una población homogénea dentro de los antecedentes médicos, a su ingreso la incidencia fue la siguiente diabetes tipo 2 en 74 pacientes (29.4%), con delirium 18 (27.7), sin delirium 56 (29.9) ( $p=0.731$ ); hipertensión arterial sistémica 75 pacientes (21.8%), con delirium 24 (36.9), sin delirium 51 (27.3) ( $p=0.28$ ); tabaquismo 55 pacientes, APACHE II con una mediana 10 (DE 4.41) con delirium 10 (3.95%), sin delirium 10 (4.56%) ( $p= 0.379$ ).

**Tabla 1. Características demográficas**

	Total	Delirium	No delirium	P
<b>N (%)</b>	252 (100)	65 (25.8)	187 (74.2)	
<b>Edad años promedio (DE)</b>	53 (12.91)	54 (13.08)	53 (12.88)	0.882
<b>Sexo Masculino (%)</b>	183 (72.6)	49 (26.71)	134 (73.22)	0.562
<b>Diabetes mellitus n,(%)</b>	74 (29.4)	18 (27.7)	56 (29.9)	0.731
<b>Hipertension arterial n, (%)</b>	75 (21.8)	24 (36.9)	51 (27.3)	0.28
<b>Tabaquismo n, (%)</b>	55 (21.8)	11 (16.9)	44 (23.5)	0.267
<b>APACHE II* (RI)</b>	10 (4.41)	10 (3.95)	10 (4.56)	0.379

\*Acute physiology and chronic Health disease classification system II

Los factores de riesgo analizados el uso de midazolam en 223 (88.49%) pacientes aquellos con delirium 61 (27.35), sin delirium 162 (72.64); uso de propofol en 229(90.87%) pacientes con delirium 64(27.94%), sin delirium 165 (67.68%) ( $p0.011$ ); uso de Dexmedetomidina 137(54.36%) con delirium 57 (41.60%), sin delirium 80 (58.39%) ( $p 0.001$ ); bloqueador neuromuscular (vecuronio o cisatracurio) 188 (74.6%) con delirium 13 (20%), sin delirium 51 (27.3%) ( $p=0.246$ ); neumonía asociada a ventilación mecánica 145 (57.53%) con delirium 48 (33.10%), sin delirium 97 (66.89%) ( $p=0.002$ ), infección asociada a catéter 19 (92.46%) con delirium 6(31.57%) sin delirium 13 (68.42%) ( $p=0.549$ ); bacteriemia 28(11.11%) con delirium 7 (25%) sin delirium 21 (75%) ( $p=0.919$ ); infección

asociada a sonda vesical 15 (5.95%) con delirium 7 (46.66%) sin delirium 8 (53.33%); traqueostomía percutánea 3(1.19%) con delirium 1 (33%), sin delirium 2 (66%); traqueostomía quirúrgica 10 (3.98%) con delirium 6(60%), sin delirium 4 (40%) (p=0.021); falla a la extubación 36 (14.28%)con delirium 20 (55%), sin delirium 16 (44%); extubación fortuita 22(8.73%) con delirium 12 (54%), sin delirium 10 (45%) (p=0.001).

**Tabla 2. Evaluación de factores asociados**

	<b>Total</b>	<b>Con delirium</b>	<b>Sin delirium</b>	<b>P</b>
<b>N</b>	<b>252</b>	<b>65</b>	<b>187</b>	
<b>Midazolam n, (%)</b>	223 (88.49)	61 (27.35)	162 (72.64)	0.174
<b>Propofol n, (%)</b>	229 (90.8)	64 (27.94)	165 (67.68)	0.011
<b>Dexmedetomidina n, (%)</b>	137 (54.36)	57 (41.60)	80 (58.39)	0.001
<b>Bloqueador neuromuscular* n, (%)</b>	187 (74.2)	13 (20)	51 (27.3)	0.24
<b>Neumonía asociada a ventilación mecánica</b>	145 (57.53)	48 (33.10)	97 (66.89)	0.002
<b>Infección asociada a catéter n, (%)</b>	19(7.53)	6 (31.57)	13 (68.42)	0.549
<b>Bacteriemia n, (%)</b>	28 (11.11)	7 (25)	21 (75)	0.919
<b>Infección asociada a sonda vesical n, (%)</b>	15 (5.95)	7 (46.66)	8 (53.33)	0.057
<b>Úlceras por presión n, (%)</b>	17 (6.74)	11 (64.70)	6 (35.29)	0.001
<b>Traqueostomía percutánea n, (%)</b>	3 (1.19)	1 (33)	2 (66)	0.165
<b>Traqueostomía quirúrgica n, (%)</b>	10 (3.96)	6 (60)	4 (40)	0.021
<b>Falla a la extubación n,(%)</b>	36 (14.28)	20 (55)	16 (44)	0.001
<b>Extubación fortuita n, (%)</b>	22 (8.73)	12 (54)	10 (45)	0.001

\*Vecuronio o cisatracurio

Dentro del análisis univariado el uso de propofol (p=0.011) y dexmedetomidina (0.001), la traqueostomía quirúrgica (p= 0.021), úlceras por presión (p=0.001), neumonía asociada a ventilación (p= 0.002), falla a la extubación (p= 0.001), extubación fortuita (p=0.001), al realizar el análisis multivariado por regresión logística no se identificó ningún factor de riesgo independiente asociado al desarrollo de delirium. El único valor con significancia estadística fue la extubación fortuita (P=0.007 IC 1.30-15.88), sin embargo, ante el contexto clínico, no se descarta sea un evento secundario a él mismo delirium y no cause de este.



**Tabla 3. Análisis multivariado**

	<b>OR</b>	<b>95% IC</b>	<b>P</b>
<b>Traqueostomía quirúrgica</b>	1.28	0.18-9.08	0.79
<b>Úlceras por presión</b>	2.65	0.54-12.90	0.22
<b>Neumonía asociada a ventilación mecánica</b>	0.64	0.24-1.74	0.39
<b>Falla a la extubación</b>	1.64	0.62-4.30	0.31
<b>Extubación fortuita</b>	4.53	1.30-15.88	0.017
<b>Propofol</b>	4.15	0.95-1.2	0.99
<b>Dexmedetomidina</b>	1	0.95-1.06	0.75
<b>Días de ventilación mecánica</b>	1	0.94-1.07	0.86

## **Discusión:**

En el análisis de nuestra población un 25.8% presentaron delirium, la literatura reporta una incidencia de 54.9% de los pacientes ingresados a algún área de cuidados intensivos con COVID 19 con cualquier grado de afección y en pacientes ventilados hasta un 60-80%<sup>16</sup>.

Analizando los grupos de edad en nuestro estudio 53 años ( $\pm 12.9$ ) son similares a los reportados por Sylvio y cols<sup>15</sup> 57 años ( $\pm 13.7$ ) en pacientes con COVID 19, en unidades de cuidados críticos en Latinoamérica, un estudio multicéntrico (Europa - América del Norte) de pacientes críticos con COVID 19 y delirium su promedio de edad fue de 64 años (54-71)<sup>17</sup>.

En el análisis multivariado no se encontró ningún factor de riesgo significativo para el desarrollo de delirio, si bien ya se han reportado factores específicos en pacientes con COVID 19, las características de las poblaciones son diferentes, edad mayor ya comentado previamente, así como los pacientes graves que requirieron ventilación mecánica eran del 66.9% con un OR 1.48 (IC 1.17-1.87  $p=0.0013$ )<sup>17</sup> versus aquellos con ventilación no invasiva, contra nuestra población que en su totalidad requirieron ventilación mecánica invasiva.

Guías internacionales PADIS recomiendan el uso de propofol y dexmedetomidina sobre benzodiazepinas<sup>18</sup>, dentro de los factores reportados en el estudio de Pun y cols se usaron en 64% de los pacientes con OR 1.59 (IC 1.33-1.91,  $P=>0.001$ ) para el desarrollo de delirium, en nuestra población de utilizo en contra 88.49% sin encontrar asociación en esta en la nuestra.

La extubación fortuita fue la única en presentarse como un valor con significancia estadística sin embargo no se puede asociar a desarrollo de delirium, ya que la literatura en general reporta el delirium como factor de riesgo para el mismo, por lo cual es necesario realizar un análisis secundario de los eventos adversos en nuestros pacientes asociados a delirium.

## **Conclusiones:**

En áreas críticas del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, una cuarta parte de los pacientes presentó delirium, no fue posible determinar factores de riesgo independientes asociados a este, encontrándose que el delirium precipita eventos adversos.

Existen limitaciones en este estudio, el principal es un análisis retrospectivo, no se cuanta con el momento en el que se definió la presencia de delirium por lo que las variables pueden haberse presentado en diferente orden de hechos.

Es necesaria la realización de un estudio prospectivo para analizar la presencia de factores de riesgo asociados a delirium.

## Bibliografía

---

- <sup>1</sup> Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382: 727–33.
- <sup>2</sup> WHO. Coronavirus disease (COVID-2019). Situation report–126. May 25, 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novelcoronavirus-2019/situation-reports>.
- <sup>3</sup> Dirección general de epidemiología, Secretaria de Salud al 23 de agosto de 2022.
- <sup>4</sup> Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, Morandi A, Thompson JL, Pun BT, Brummel NE, Hughes CG, Vasilevskis EE, Shintani AK et al (2013) Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med* 369(14):130.
- <sup>5</sup> Chou SH, Beghi E, Helbok R, Moro E, Sampson J, Altamirano V, Mainali S, Bassetti C, Suarez JI, McNett M; GCS-NeuroCOVID Consortium and ENERGY Consortium. Global Incidence of Neurological Manifestations Among Patients Hospitalized With COVID-19-A Report for the GCS-NeuroCOVID Consortium and the ENERGY Consortium. *JAMA Netw Open*. 2021 May 3;4(5):e2112131.
- <sup>6</sup> Adamis, D., Treloar, A., Martin, F. C. & Macdonald, A. J. A brief review of the history of delirium as a mental disorder. *Hist. Psychiatry* 18, 459–469 (2007).
- <sup>7</sup> American Psychiatric Association (2013) Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. American Psychiatric Association.
- <sup>8</sup> Peterson JF, Pun BT, Dittus RS, Thomason JW, Jackson JC, Shintani AK, Ely EW (2006) Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *J Am Geriatr Soc* 54(3):479–484.
- <sup>9</sup> Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JW, Schweickert WD, Pun BT, Taichman DB, Dunn JG, Pohlman AS, Kinniry PA et al (2008) Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 371(9607):126–134.
- <sup>10</sup> Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: Validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAMICU). *Crit Care Med*. 2001;29:1370–9

---

<sup>11</sup> Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, Truman B, Speroff T, Gautam S, Margolin R et al (2001) Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA* 286(21):2703–2710.

<sup>12</sup> Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, Truman B, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Hart RP, Dittus R. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA*. 2001 Dec 5;286(21):2703-10.

<sup>13</sup> Klein Klouwenberg PM, Zaal IJ, Spitoni C, Ong DS, van der Kooi AW, Bonten MJ, Slooter AJ, Cremer OL. The attributable mortality of delirium in critically ill patients: prospective cohort study. *BMJ*. 2014 Nov 24;349:g6652.

<sup>14</sup> Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* 2020; 92: 552–55.

<sup>15</sup> Ñamendys-Silva SA, Alvarado-Ávila PE, Domínguez-Cherit G, Rivero-Sigarroa E, Sánchez-Hurtado LA, Gutiérrez-Villaseñor A, Romero-González JP, Rodríguez-Bautista H, García-Briones A, Garnica-Camacho CE, Cruz-Ruiz NG, González-Herrera MO, García-Guillén FJ, Guerrero-Gutiérrez MA, Salmerón-González JD, Romero-Gutiérrez L, Canto-Castro JL, Cervantes VH; Mexico COVID-19 Critical Care Collaborative Group. Outcomes of patients with COVID-19 in the intensive care unit in Mexico: A multicenter observational study. *Heart Lung*. 2021 Jan-Feb;50(1):28-32. doi: 10.1016/j.hrtlng.2020.10.013. Epub 2020 Oct 21.

<sup>16</sup> Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, Truman B, Speroff T, Gautam S, Margolin R et al (2001) Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA* 286(21):2703–2710

<sup>17</sup> Pun BT, Badenes R, Heras La Calle G, Orun OM, Chen W, Raman R, Simpson BK, Wilson-Linville S, Hinojal Olmedillo B, Vallejo de la Cueva A, van der Jagt M, Navarro Casado R, Leal Sanz P, Orhun G, Ferrer Gómez C, Núñez Vázquez K, Piñeiro Otero P, Taccone FS, Gallego Curto E, Caricato A, Woien H, Lacave G, O'Neal HR Jr, Peterson SJ, Brummel NE, Girard TD, Ely EW, Pandharipande PP;

---

COVID-19 Intensive Care International Study Group. Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021 Mar;9(3):239-250.

<sup>18</sup> Park SY, Lee HB. Prevention and management of delirium in critically ill adult patients in the intensive care unit: a review based on the 2018 PADIS guidelines. *Acute Crit Care*. 2019 May;34(2):117-125.