



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado e Investigación
Hospital General de Zona Número 47 Vicente Guerrero

TESIS

“Factores desencadenantes de delirium en pacientes hospitalizados en urgencias del Hospital General de Zona Número 47”

Que para obtener el grado de especialista en medicina de urgencias

Presenta
David Mancilla Carrión

Asesor principal
Celna Yolotl Hernández Bello

Asesor asociado
Roberto López Elías

Ciudad de México, Enero 2024



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.

**“FACTORES DESENCADENANTES DE DELIRIUM EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS EN URGENCIAS DEL HOSPITAL GENERAL DE ZONA
NO.47”**

AGRADECIMIENTOS

A Dios.

A mi madre.

A mi familia.

A mis maestros.

A mis amigos.

A mis compañeros.

ÍNDICE

Resumen	6
Abstract	7
Introducción	8
Marco teórico.	8
a) Definición.	8
b) Epidemiología.	8
c) Etiología.	10
d) Factores de riesgo.	10
e) Clasificación.	12
f) Fisiopatología.	13
g) Manifestaciones clínicas.	22
h) Diagnóstico.	22
i) Monitoreo del delirium de nueva aparición en pacientes hospitalizados.	23
j) Auxiliares diagnósticos.	24
Justificación.	24
Planteamiento del problema.	24
Objetivo general.	25
Objetivos específicos.	25
Hipótesis.	25
Hipótesis nula.	26
Material y métodos.	26
Descripción del estudio.	26
Análisis estadístico.	26
Resultados.	27
Discusión.	43
Conclusiones.	44
Referencias bibliográficas.	44

RESUMEN

El delirium es una alteración de la atención y la conciencia de curso fluctuante a lo largo del día, debida a múltiples etiologías. Según el National Institute for Health and Care Excellence, entre el 20 y 30% de las personas hospitalizadas presentan delirium, el cual se ha asociado con mayor estancia hospitalaria y aumento de la morbimortalidad. La etiología del delirium se clasifica en: Asociados al metabolismo (desequilibrios hidroelectrolíticos, alteraciones endócrinas, deficiencias nutricionales). 2) Alteraciones cerebrales (infecciones del sistema nervioso central, traumatismo craneoencefálico, encefalopatías, estados convulsivos y patologías psiquiátricas). 3) Disfunción orgánica (falla cardíaca, falla renal, falla hepática, estados tromboticos y patologías pulmonares). 4) Alteraciones físicas (quemaduras, traumatismos, estados inflamatorios sistémicos). 5) Fármacos: Medicamentos (analgésicos, antibióticos, antidepresivos, antihipertensivos, corticosteroides, hipoglicemiantes, etc.), drogas (heroína, etanol), síndromes de abstinencia y remedios herbolarios (salvia, hierba de San Juan). 6) Infecciones: Sepsis, infecciones de vías urinarias, respiratorias, etc. Siendo las causas farmacológicas e infecciosas las que tienen mayor prevalencia en esta entidad clínica. **Objetivo:** Identificar los factores desencadenantes de delirium en pacientes hospitalizados en el área de urgencias. **Hipótesis:** Las infecciones son el factor desencadenante más frecuente de delirium en pacientes hospitalizados en el área de urgencias. **Método:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal mediante la revisión de notas médicas en expedientes clínicos pacientes atendidos en el servicio de urgencias del Hospital General de Zona No. 47, que cursaron con el diagnóstico de delirium. Posteriormente, se obtuvieron frecuencias de cada comorbilidad estudiada y cada factor de riesgo estudiado y, mediante la herramienta online socsstatistics.com/test/chisquare, se obtuvieron los valores de p. **Resultados:** La muestra fue de 134 pacientes, de los cuales 54 fueron varones (40.2%) y 80 (59.7%) mujeres. Los pacientes menores de 65 años fueron 69

(51.49%) y mayores de 65 años fueron 65 (48.5%). Entre los antecedentes personales patológicos estudiados en los pacientes, se encontraron 84 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (62.6%), 76 pacientes con hipertensión arterial sistémica (56.7%), 39 con enfermedad renal crónica (29.1%), 25 con insuficiencia cardíaca (21.6%) y 14 con insuficiencia hepática (10.4%). De los factores precipitantes de delirium, se encontraron 76 pacientes con infecciones (56.7%, $p=0.625$), 40 pacientes con hiponatremia (29.8%, $p=0.2675$), 31 pacientes con hipoglucemia (23.13%, $p=0.001716$) y 10 pacientes fueron usuarios de drogas (7.46%, $p=0.984$). **Conclusiones:** Los procesos infecciosos representaron un mayor número de pacientes, no tuvieron significancia estadística ($p=0.62548$). La hipoglucemia ($p=0.001716$) tuvo significancia estadística, lo que nos hace rechazar la hipótesis nula y abrazar la hipótesis alterna: Las infecciones no son el factor desencadenante de delirium más frecuente. Lo cual no está descrito en la literatura consultada para este estudio, y puede abrir un área de oportunidad para investigar más a fondo. Se requiere mayor difusión de herramientas diagnósticas.

Palabras clave: Delirium, factor desencadenante, comorbilidades, infecciones.

Keywords: Delirium, triggering factor, comorbidities, infections.

ABSTRACT

Delirium is an alteration of attention and consciousness that fluctuates throughout the day, due to multiple etiologies. According to the National Institute for Health and Care Excellence, between 20 and 30% of hospitalized people present delirium, which has been associated with longer hospital stays and increased morbidity and mortality. The etiology of delirium is classified as: Associated with metabolism (hydroelectrolyte imbalances, endocrine alterations, nutritional deficiencies). 2) Brain disorders (infections of the central nervous system, head trauma, encephalopathies, convulsive states and psychiatric pathologies). 3) Organic dysfunction (heart failure, kidney failure, liver failure, thrombotic states and lung pathologies). 4) Physical alterations (burns, trauma, systemic inflammatory states). 5) Drugs: Medications (analgesics, antibiotics, antidepressants, antihypertensives, corticosteroids, hypoglycemics, etc.), drugs (heroin, ethanol), withdrawal syndromes and herbal remedies (sage, St. John's wort).6) Infections: Sepsis, urinary tract infections, respiratory infections, etc. The pharmacological and infectious causes are the most prevalent in this clinical entity. **Objective:** Identify the triggering factors of delirium in patients hospitalized in the emergency area. **Hypothesis:** Infections are the most frequent triggering factor of delirium in patients hospitalized in the emergency area. **Method:** An observational, descriptive, retrospective, cross-sectional study was carried out by reviewing medical notes in clinical records of patients treated in the emergency service of the General Hospital of Zone No. 47, who were diagnosed with delirium. Subsequently, frequencies of each studied comorbidity and each studied risk factor were obtained and, using the online tool socscistatistics.com/test/chisquare, the p values were obtained. **Results:** The sample was 134 patients, of which 54 were men (40.2%) and 80 (59.7%) were women. Patients under 65 years of age were 69 (51.49%) and over 65 years of age were 65 (48.5%). Among the pathological personal history studied in the patients, there were 84 patients with type 2 diabetes mellitus (62.6%), 76 patients with systemic arterial hypertension (56.7%), 39 with chronic kidney disease (29.1%), 25 with heart failure (21.6%) and 14 with liver failure (10.4%). Of the precipitating factors of delirium, 76 patients were found with infections (56.7%, $p=0.625$), 40 patients with hyponatremia (29.8%, $p=0.2675$), 31 patients with hypoglycemia (23.13%, $p=0.001716$) and 10 patients with were drug users (7.46%, 0.984). **Conclusions:** Infectious processes represented a greater number of patients, they did not have statistical significance ($p=0.62548$). Hypoglycemia ($p=0.001716$) had statistical significance, which makes us reject the null hypothesis and embrace the alternative hypothesis: Infections are not the most frequent triggering factor for delirium. Which is not described in the literature consulted for this study, and may open an area of opportunity for further investigation. Greater dissemination of diagnostic tools is required.

Keywords: Delirium, triggering factor, comorbidities, infections

INTRODUCCIÓN

La palabra delirium probablemente tiene su origen en el latín *de* que significa “fuera de” y *lira* que significa “camino”, lo que puede interpretarse como “fuera del camino”. Desde la antigüedad se utilizaba el término para hacer referencia a anomalías en el pensamiento y la conducta asociadas a fiebre por una patología orgánica. 500 años antes de Cristo, Hipócrates empleó el término frenitis para describir anormalidades mentales provocadas por trauma de cráneo, fiebre o envenenamiento, caracterizadas por un inicio agudo de alteraciones conductuales, disturbios del sueño y déficit cognitivo. La palabra delirium fue usada por primera vez en la literatura médica por Celso en el primer siglo después de Cristo para describir desórdenes mentales durante episodios de fiebre o trauma de cráneo. Otra versión, es que puede proceder del griego “leros” que quiere decir plática sin sentido. Durante la Edad Media, Procopious describió alucinaciones ocasionalmente precediendo a la peste bubónica. Algunas personas llegaban a ser violentas, agitadas e, incluso evolucionaban al coma. Thomas Willis explicó la patogénesis del delirium. Dicho término fue incluido por primera vez en la tercera edición del manual diagnóstico y estadístico de enfermedades mentales (DSM-3) (1).

Es un síndrome neuropsiquiátrico de etiología múltiple, que implica un incremento en la morbimortalidad, prolonga los días de estancia intrahospitalaria y aumenta los costos en los sistemas de salud. Afecta a un gran número de pacientes y suele ser subdiagnosticado, posee una presentación heterogénea, con un curso fluctuante, su fisiopatología es poco clara, aunque el modelo de estrés-diátesis que postular una interacción entre la vulnerabilidad subyacente y la naturaleza del factor precipitante resulta útil para comprenderlo.

MARCO TEÓRICO

A) DEFINICIÓN

El delirium, también llamado estado confusional agudo, es un síndrome neuropsiquiátrico que posee, según el Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders-5 (DSM-5) las siguientes características: A. Alteración de la atención y la conciencia (orientación reducida hacia el entorno). B. La alteración se desarrolla en un período corto de tiempo (por lo general, de horas a unos pocos días), representa un cambio con respecto a la atención y la conciencia iniciales, y tiende a fluctuar en severidad durante el transcurso del día. C. Una alteración adicional en la cognición (p. ej., déficit de memoria, desorientación, lenguaje, capacidad visoespacial o percepción). D. Las alteraciones en los criterios A y C no se explican por otro trastorno neurocognitivo preexistente, establecido o en evolución, y no ocurren en el contexto de un nivel de excitación gravemente reducido, como el coma. E. Hay evidencia en la historia clínica, el examen físico o los hallazgos de laboratorio de que la alteración es una consecuencia fisiológica directa de otra afección médica, intoxicación o abstinencia de sustancias (es decir, debido a un medicamento de abuso de drogas), o exposición a una toxina, o se debe a múltiples etiologías (2).

B) EPIDEMIOLOGÍA

Los pacientes de edad avanzada representan una proporción cada vez mayor de la atención médica general y de la población de pacientes hospitalizados. El delirium en el contexto de una enfermedad aguda y un entorno desconocido agrava la fragilidad preexistente, las comorbilidades y la polifarmacia (3). El delirium se presenta con mayor frecuencia en población geriátrica: residentes en la comunidad, en asilos o casas de asistencia, en servicios de urgencias, de hospitalización y quirúrgicos, así como en unidades de cuidados intensivos y unidades de cuidados paliativos. Según los datos que aporta el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), entre el 20 y el 30% de las personas que están ingresadas en el hospital presentan delirium. Su incidencia se incrementa con la edad siendo más frecuente a partir de los 75 a 80 años de edad e inusual por debajo de los 60 años (4). Su prevalencia a nivel comunitario es relativamente baja, de 1 a 2%, elevándose hasta un 40% en los residentes de casas de cuidados. A nivel hospitalario la incidencia es variable y depende de la población estudiada, siendo del 18 a 35%. Por ejemplo, en el servicio de urgencias se presenta en un 8-17 % de los adultos mayores. En el escenario de hospitalización por cirugía, en aquellos con intervenciones de bajo riesgo la presencia de delirium postoperatorio es solo del 5%, al contrario de aquellos pacientes con cirugías mayores (cardíaca u ortopédica) en donde llega a ser hasta del 50% en el postoperatorio, especialmente en situaciones de emergencia. Por ejemplo, en una revisión sistemática del riesgo de delirium en pacientes sometidos a revascularización miocárdica, la prevalencia de delirium fue del 24%. La prevalencia de delirium postoperatorio después del reemplazo valvular aórtico transcáteter fue del 7.2% con el abordaje transfemoral y del 21.4% para los demás abordajes (5). Una revisión sistemática de 2019 de 32 estudios, encontró una prevalencia del 25% después de un accidente cerebrovascular (6). La prevalencia del delirium es importante en entornos de cuidados paliativos, una revisión sistemática de 42 estudios de 2019 que informa una prevalencia del 4 al 12 % en la comunidad, del 9 al 57 % en pacientes evaluados en el hospital y del 6 al 74 % para pacientes hospitalizados en unidades de cuidados paliativos, con una prevalencia agrupada del 35% (7). Otra revisión encontró una prevalencia de delirium del 59% al 88% entre los pacientes hospitalizados en cuidados paliativos en las semanas cercanas a la muerte (8). La prevalencia del delirium es alta en entornos de cuidados intensivos, con una revisión sistemática de estudios de América del Norte y del Sur, Europa y Asia que informó una prevalencia combinada del 31.8 % en pacientes ventilados y no ventilados (9). La prevalencia del delirium es generalmente del 50 al 70% en pacientes con ventilación mecánica (10). En el contexto de sepsis, el delirium afecta desde el 9 hasta el 71%. Del mismo modo, en pacientes terminales y en terapia intensiva, la incidencia es cercana al 85% (11).

En México, las instituciones de salud pública han reportado una prevalencia de 38.3% en adultos mayores hospitalizados y una incidencia del 12%, de los cuales casi la mitad tienen como antecedentes demencia, dolor no controlado o un procedimiento quirúrgico reciente. Cabe resaltar que, de aquellos pacientes hospitalizados con delirium, la mitad ingresó con delirium y la otra mitad lo desarrolló durante la hospitalización. Pese a su alta frecuencia, éste no es reconocido por los médicos en el 50 a 80% de los casos, algunos autores señalan que sólo se reconoce 1 de cada 6 casos. Además, es importante enfatizar que el delirium durante la

hospitalización es prevenible casi en el 40% de los casos. El delirium se asocia a una alta mortalidad, siendo del 34% en pacientes hospitalizados y del 35-40% durante el primer año tras su egreso. Por otro lado, es un predictor de institucionalización, reinternamiento e implica un incremento de los días de estancia hospitalaria, complicaciones intrahospitalarias como caídas, úlceras por presión, infecciones nosocomiales y muerte, lo que se refleja en un aumento en los costos sanitarios (12).

Dentro del contexto de pandemia por covid, Pun et al. documentaron que la ventilación mecánica, el uso de sistemas de sujeción e infusiones de benzodiazepinas, opioides, vasopresores y los antipsicóticos se asociaron con un mayor riesgo de *delirium* al día siguiente del ingreso (13). Mendes et. al. identificaron que 20,4% de los pacientes hospitalizados por covid, presentaron *delirium*, que fue hipoactivo en el 41,6% de los casos, hiperactivo y mixto en el 35,4 y 23,0%, respectivamente (14). Williamson et. al. identificaron mayor frecuencia de delirium en pacientes hospitalizados por covid en el sexo masculino (61,5%) y una edad promedio de 59 años (15).

C) ETIOLOGÍA

La etiología del delirium es múltiple y pueden agruparse en seis categorías:

1) Asociados al metabolismo (desequilibrios hidroelectrolíticos, alteraciones endócrinas, hipoxemia, alteraciones metabólicas como hipo e hiperglucemia, enfermedad de Wilson, porfiria, deficiencias nutricionales y estados hiper e hipoosmolares).

2) Alteraciones cerebrales (infecciones del sistema nervioso central, traumatismo craneoencefálico, encefalopatías, estados convulsivos y patologías psiquiátricas).

3) Disfunción orgánica (falla cardíaca, falla renal, falla hepática, leucemias, estados trombóticos y patologías pulmonares tales como hipercapnia e hipoxemia).

4) Alteraciones físicas (quemaduras, traumatismos, estados inflamatorios sistémicos).

5) Fármacos: Medicamentos (analgésicos, antibióticos, antivirales, anticolinérgicos, anticonvulsivantes, antidepresivos, antihipertensivos, corticosteroides, agonistas de dopamina, hipoglicemiantes, antieméticos, antiespasmódicos, sedantes, relajantes musculares, neurolépticos, antihistamínicos), drogas (heroína, etanol), síndromes de abstinencia y remedios herbolarios (salvia, hierba de San Juan).

6) Infecciones: Sepsis, infecciones de vías urinarias e infecciones sistémicas.

Siendo las causas farmacológicas e infecciosas las que tienen mayor prevalencia en esta entidad clínica (16) (Ver tabla 1).

TABLA 1. FACTORES DE RIESGO PARA LA MANIFESTACIÓN DEL DELIRIUM.

Grupo	Ejemplos
Fármacos	Medicamentos (analgésicos, antibióticos, antivirales, anticolinérgicos, anticonvulsivantes, antidepresivos, antihipertensivos, corticosteroides, agonistas de dopamina, hipoglicemiantes, antieméticos, antiespasmódicos, sedantes, relajantes musculares, neurolépticos, antihistamínicos), drogas (heroína, etanol),

	síndromes de abstinencia y herbolarios (salvia, hierba de San Juan).
Infecciones	Sepsis, infecciones de vías urinarias e infecciones sistémicas.
Asociadas al metabolismo	Alteraciones hidroelectrolíticas, endocrinas, hipoxemia, alteraciones metabólicas (hipo e hiperglucemia, enfermedad de Wilson, porfiria), deficiencias nutricionales y estados hiper e hipoosmolares.
Alteraciones cerebrales	Infecciones del sistema nervioso central, traumatismo craneoencefálico, encefalopatías, estados convulsivos y patologías psiquiátricas.
Falla orgánica	Falla cardíaca, falla renal, falla hepática, leucemias, estados tromboticos y patologías pulmonares (tales como hipercapnia e hipoxemia).
Alteraciones físicas	Quemaduras, hipo e hipertermia o traumatismos que desarrollan estados inflamatorios sistémicos.

D) FACTORES DE RIESGO

Su etiología es consecuencia de la compleja interrelación entre factores de riesgo del paciente y la exposición a factores precipitantes. Los factores de riesgo se clasifican en dos grupos: predisponentes y precipitantes. La edad avanzada, demencia (frecuentemente no reconocida previamente), alteraciones funcionales y una alta carga de condiciones coexistentes son factores predisponentes comunes. El sexo masculino, pobre visión, hipoacusia, trastorno depresivo, deterioro cognitivo leve, trastornos metabólicos y abuso de alcohol son otros factores que se han asociado con incremento del riesgo. Algunos factores precipitantes incluyen fármacos, tales como sedantes, benzodiacepinas, anticolinérgicos, antihistamínicos, antiparkinsonianos, relajantes musculares, antimuscarínicos, antiespasmódicos, antieméticos, corticosteroides, antidepresivos y antagonistas H₂, procedimientos quirúrgicos y anestésicos, presencia de dolor, anemia, infecciones, enfermedades agudas y exacerbaciones de enfermedades crónicas (17). Inouye y Carpentier en su estudio "Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability" en 1996, identificaron factores predisponentes y factores precipitantes de delirium, los cuales incluyeron demencia o impedimento cognitivo, deprivación sensorial, deshidratación, severidad de una enfermedad aguda concurrente, malnutrición, restricciones físicas, polifarmacia, cateterización de vías urinarias y otros factores iatrogénicos, se han identificado más factores de riesgo (18).

Bowman clasificó los factores de riesgo en:

1) Condiciones y marcadores de fragilidad: Enfermedad mental previa, delirium previo, cirrosis hepática, demencia, caídas, epilepsia, enfermedad vascular cerebral, vulnerabilidad social, limitación de la actividad física, fibrilación auricular, confinamiento en casa, incontinencia, osteoartritis, insuficiencia cardíaca, síndrome anémico, requerimiento de cuidados por terceras personas, problemas de movilidad, úlceras por presión, fracturas.

2) Pruebas de laboratorio y diagnóstico: Presencia de leucocitosis, neutrofilia, hiponatremia, proteína c reactiva elevada, alteraciones en la tasa de filtración glomerular, leucopenia, anemia, hipoalbuminemia.

3) Medicamentos y referencias médicas: Pacientes geriátricos, haber visitado un hospital, uso de antibióticos los 6 meses previos, medicamentos dopaminérgicos antiparkinsonianos, uso de insulina, empleo de inhibidores de la recaptación de serotonina, antimuscarínicos, antidepresivos tricíclicos y otros antidepresivos, nuevas drogas antipsicóticas, sulfonilureas, benzodiazepinas, metformina, betabloqueadores, calcioantagonistas, opioides, nitratos, esteroides, referencia a servicios de cardiología, medicamentos antiarrítmicos, haber recibido una visita a servicios médicos en residencia de ancianos, tabaquismo, etilismo, pérdida de peso mayor a 10 kg en 5 años, sobrepeso, bajo peso en los últimos 4 años (19).

Recientemente, se agregó la infección por covid como factor de riesgo para el desarrollo de delirium, con una prevalencia de 25 a 37%, el cual se ha asociado con peor pronóstico y mayor mortalidad, incluso controlando las comorbilidades e independientemente de la severidad de la enfermedad, pudiendo ser el primer síntoma de covid, como manifestación atípica (20).

E) CLASIFICACIÓN

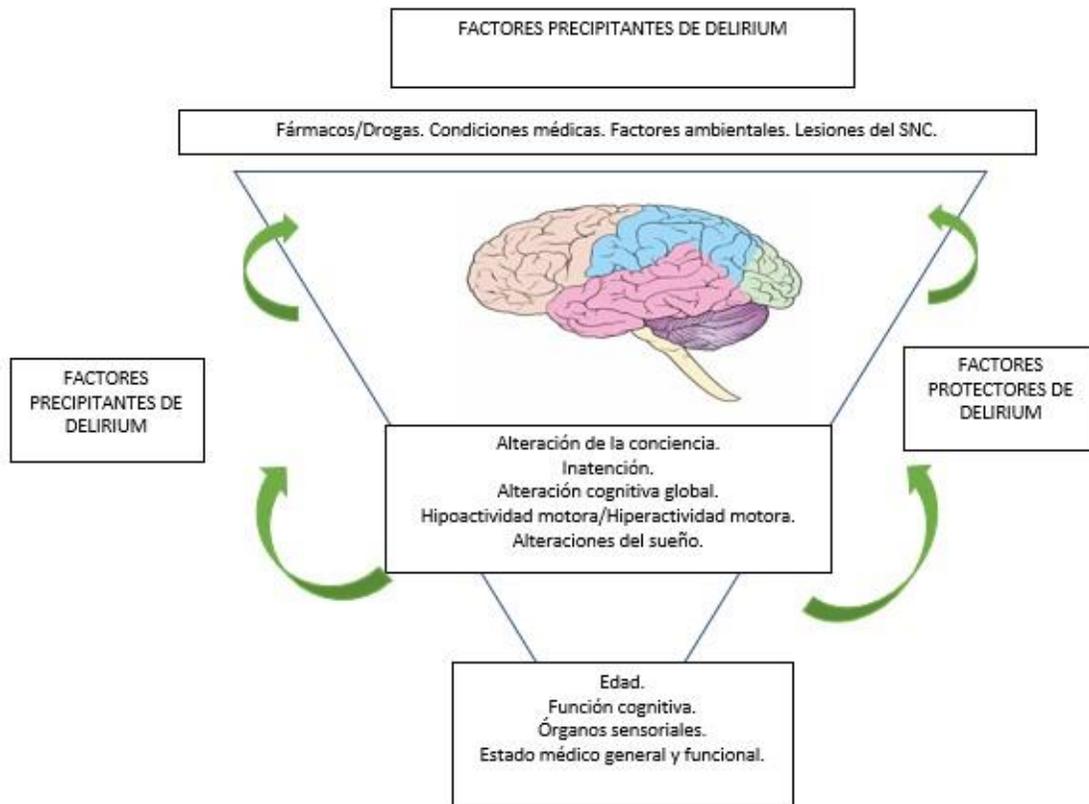
Actualmente, el método más común para subdividir la población con delirio es por subtipo psicomotor. Lipowski describió por primera vez los subtipos psicomotores hipoactivos e hiperactivos en 1983, añadiendo el subtipo mixto en 1990. Existe una categoría "sin subtipo" para pacientes sin trastornos psicomotores. La incidencia, gravedad y extensión de la fluctuación observada en los subtipos psicomotores varían; sin embargo, los subtipos psicomotores hipoactivos y mixtos tienden a conferir peores resultados y consumen más recursos médicos (21).

Las 3 presentaciones motoras clásicas incluyen los tipos de delirium hiperactivo, hipoactivo y mixto. Entre la población mayor con enfermedades médicas, el delirium hipoactivo es el más común (65 %), en comparación con el hiperactivo (25 %) o el mixto (10 %). Más recientemente, se han descrito 2 variaciones adicionales de delirium: la variante catatónica, que representa una forma extrema de delirium hipoactivo, y la variante excitada, que representa una forma extrema de delirium hiperactivo. Este último está asociado con el uso de drogas simpaticomiméticas, que pueden conducir a un síndrome hipermetabólico y potencialmente a la muerte, si no es rápidamente reconocido y tratado (22). El delirium hipoactivo es aquel en el que predominan la apatía y la baja actividad motora con el entorno; el delirium hiperactivo, es aquel donde se presentan síntomas de agitación física y conductual en distintos grados; en las formas mixtas, el paciente fluctúa a lo largo del día con manifestaciones de ambos subtipos (23). Aunque el DSM define el delirium como un síndrome transitorio, las formas crónicas o persistentes del delirium pueden verse en varios escenarios, como aquellos con deterioro cognitivo de base o que experimentan delirio como secuela de nuevos procesos intracraneales o los efectos de la intoxicación aguda o abstinencia de sustancias (24).

F) FISIOPATOLOGÍA

Se han propuesto diversos mecanismos que interactúan entre sí ocasionando disfunción cognoscitiva aguda. Estas teorías son complementarias (Ver anexo 1).

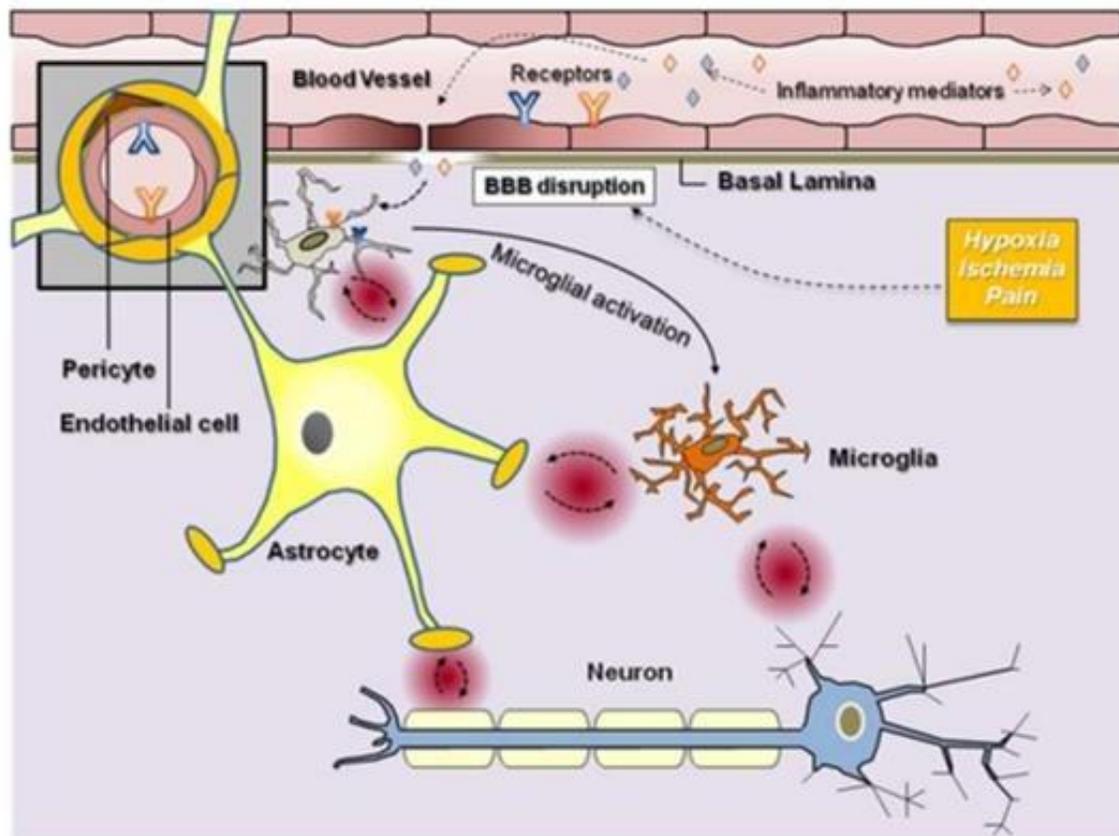
ANEXO 1. MODELO MULTIFACTORIAL DEL DELIRIUM.



HIPÓTESIS NEUROINFLAMATORIA

La influencia de factores sistémicos en el sistema nervioso central (SNC) y su efecto sobre el funcionamiento del cerebro solo se han estudiado recientemente. Cuando convergen factores como el envejecimiento, degeneración neuronal y la presencia de mediadores inflamatorios sistémicos se pueden llegar a producir afecciones en la cognición. Por ejemplo, en eventos cerebrovasculares y lesiones cerebrales traumáticas, las células periféricas pueden ingresar directamente al parénquima cerebral y causar neuroinflamación, especialmente cuando la barrera hematoencefálica está dañada. En 2008, van Munster et. al. encontraron que los niveles plasmáticos de IL-6 e IL-8 eran más altos en pacientes que desarrollaron delirium después de cirugías de cadera (25). En 2014, Cape, van Munster y colaboradores, sugirieron que la producción de IL-1 β en el SNC puede ser un indicador de un evento temprano en la cascada de patogenia del delirium (26). En 2021, Hill y Spencer-Segal, han formulado la hipótesis de que la liberación repetida de glucocorticoides endógenos en respuesta al estrés contribuye al desarrollo del delirium (Ver anexo 2).

ANEXO 2. RECONOCIMIENTO Y PROPAGACIÓN DE ESTÍMULOS INMUNES PERIFÉRICOS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.



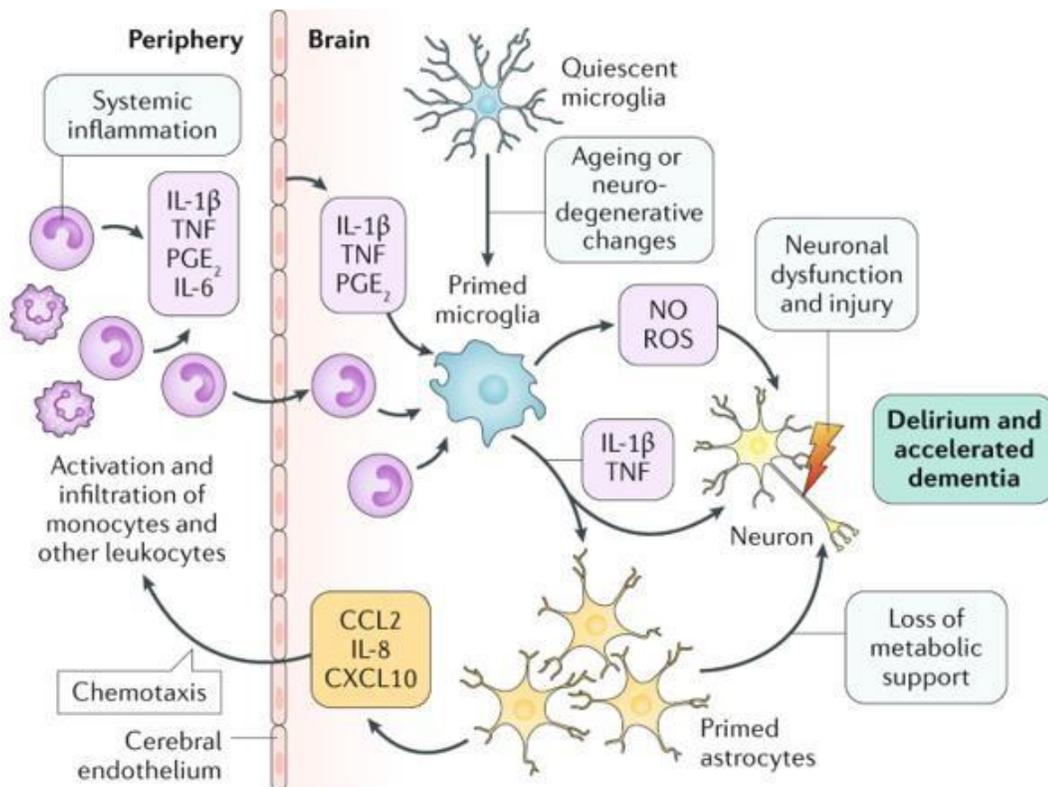
La interacción inicial de los mediadores inflamatorios circulantes (p. ej., citocinas y lipopolisacáridos) con la unidad neurovascular se produce a través de un gran número de receptores y se asocia con un aumento de la permeabilidad celular de la barrera hematoencefálica. Además de la inflamación sistémica, otros factores afectan la integridad de la BHE, como la hipoxia, la isquemia y el dolor. El reconocimiento de los estímulos inflamatorios periféricos en la BHE es seguido por una cascada de eventos que conducen a la activación de la microglía y la posterior modulación de las células adyacentes, incluidos los astrocitos y las neuronas (representadas con flechas discontinuas recíprocas) (27).

INFLAMACIÓN SISTÉMICA Y PATRONES ASOCIADOS A DAÑO

El daño celular después de un trauma quirúrgico desencadena factores endógenos conocidos como patrones moleculares asociados al daño (DAMP), que activan las células inmunitarias, como los neutrófilos y los monocitos, para resolver el daño y restaurar la homeostasis (28). La activación de estas células contribuye a la inflamación sistémica, que puede afectar a múltiples órganos, incluido el cerebro (29). HMGB1 es un DAMP con diversas funciones en traumatismos e infecciones. HMGB1 es una proteína que se encuentra en el núcleo celular, pero que también es secretada por macrófagos y células dendríticas y participa activamente en la

regulación de varios procesos inflamatorios. En el núcleo, es responsable del empaquetamiento de la cromatina y puede liberarse rápidamente a la circulación luego de una lesión mecánica como la incisión de tejidos o vasos. HMGB1 es detectable en la circulación dentro de los 30 minutos posteriores a la cirugía. Su liberación temprana activa las respuestas neuroinflamatorias y conductuales al trauma. El HMGB1 soluble interactúa con varios receptores de reconocimiento de patrones (PRR), incluido el receptor tipo Toll (TLR) 2 y TLR4, así como el receptor RAGE30. HMGB1 es un iniciador potente para la inflamación del SNC. La señalización de HMGB1 también puede interactuar con ATP extracelular, comúnmente liberado después de un trauma tisular/celular, y juntos pueden activar el complejo inflamasoma para liberar interleucina (IL)-1 β e IL-18 (Ver anexo 3).

ANEXO 3. MECANISMOS INFLAMATORIOS EN DELIRIUM.



Los traumatismos, la cirugía, las infecciones y la sepsis pueden desencadenar delirium. Estos diversos factores de estrés pueden compartir mecanismos patogénicos, como el aumento de los niveles locales y circulantes de patrones moleculares asociados a daños (en cirugía y traumatismos) y de patrones moleculares asociados a patógenos (en infecciones y sepsis). Estos estímulos desencadenan la activación de macrófagos tisulares y monocitos sanguíneos y la secreción de mediadores inflamatorios, como IL-1, IL-1 β , IL-6, factor de necrosis tumoral (TNF) y prostaglandina E2 (PGE2), principalmente en el endotelio y epitelio cerebral. Estas moléculas pueden, a través de la barrera hematoencefálica. Son secretadas directamente en el parénquima cerebral por los macrófagos endoteliales, epiteliales y perivasculares cerebrales. Por mecanismos que no están

del todo claros, la microglía se desencadena para producir citoquinas proinflamatorias, especies reactivas de oxígeno (ROS) y especies reactivas de nitrógeno. Si se ven estimuladas por una patología cerebral previa (como amiloide o neurodegeneración previa), estas microglías producen mayores niveles de estos mediadores, que afectan tanto a los astrocitos como a las neuronas. Los astrocitos estimulados por citocinas producen mayores niveles de quimiocinas, lo que contribuye al reclutamiento de monocitos y otras poblaciones de células inmunitarias en el cerebro, pero su activación también conduce a una pérdida de apoyo metabólico para el metabolismo energético neuronal. Los mediadores inflamatorios derivados de la microglía, como la IL-1 β y el TNF, afectan directamente a la función neuronal para producir tanto disfunción como lesiones o muerte celular, lo que podría contribuir colectivamente a las manifestaciones conductuales agudas en el síndrome del delirium, pero también producir nuevas lesiones cerebrales que promueven el deterioro cognitivo a largo plazo (30).

ACTIVACIÓN DEL SISTEMA DE COMPLEMENTO

El sistema del complemento es otro componente clave en la respuesta inflamatoria, que puede activarse por el aumento de patrones asociados a daño después procedimientos quirúrgicos. Por ejemplo, la proteína C reactiva (PCR) puede activar y regular la vía clásica del complemento. Los niveles elevados de proteína C reactiva (PCR), se asocian de forma independiente con el delirium. Investigaciones clínicas han mostrado que pacientes postoperatorios o con múltiples traumatismos, existe una activación temprana del componente 3 (C3) del complemento, representada por el agotamiento de C3 en plasma y la regulación al alza de las formas escindidas de C3 (incluidos C3a y C3b) (31). La administración de un bloqueador del receptor de C3a mejoró la integridad de la barrera entre la sangre coroidea y el líquido cefalorraquídeo y la función de la memoria dependiente del hipocampo, lo que sugiere que la activación del complemento puede desempeñar un papel en los mecanismos subyacentes al desarrollo de desórdenes neurocognitivos postoperatorios. De hecho, el envejecimiento y la demencia, dos factores de riesgo bien establecidos para el delirium, se caracterizan por la acumulación de C3 en las sinapsis (32).

CASCADA DE LA COAGULACIÓN

La señalización del complemento interactúa estrechamente con la cascada de la coagulación, que desempeña un papel fundamental en la respuesta inflamatoria. Junto con la liberación de DAMP del sitio de la lesión, la coagulación y la trombosis se activan después del trauma y están implicadas de manera crítica en la restauración de la homeostasis tisular (33). El sistema fibrinolítico, que conduce a la conversión de fibrinógeno en fibrina para iniciar y resolver la coagulación de la sangre, tiene consecuencias inmunitarias bien establecidas. Si el fibrinógeno ingresa al parénquima del SNC a través de una apertura en la barrera hematoencefálica, la fibrina insoluble se convierte en un factor inmunogénico fuerte, activando aún más macrófagos/microglía residente e impulsando déficits cognitivos (34). Se han encontrado depósitos perivasculares de fibrinógeno en el hipocampo tan pronto como 24 horas después de la cirugía ortopédica, los cuales se han

implicado en varios trastornos neurológicos, incluida la esclerosis múltiple y la lesión cerebral traumática (35). La fibrina también es un sello patológico bien establecido de la interrupción de la barrera hematoencefálica y podría representar un mecanismo clave para la inflamación sistémica que conduce a la inflamación del SNC y la disfunción neuronal después de un trauma o cirugía. Por ejemplo, las concentraciones plasmáticas del inhibidor de la serina proteasa PAI-1 se asocian significativamente con el delirium prolongado en el servicio de urgencias y pueden evaluarse rápidamente en la circulación (36). Los biomarcadores periféricos de inflamación y disfunción del SNC se están convirtiendo en herramientas valiosas para caracterizar la recuperación del paciente y destacan aún más las complejas interacciones entre la inflamación sistémica y la patología del SNC (37).

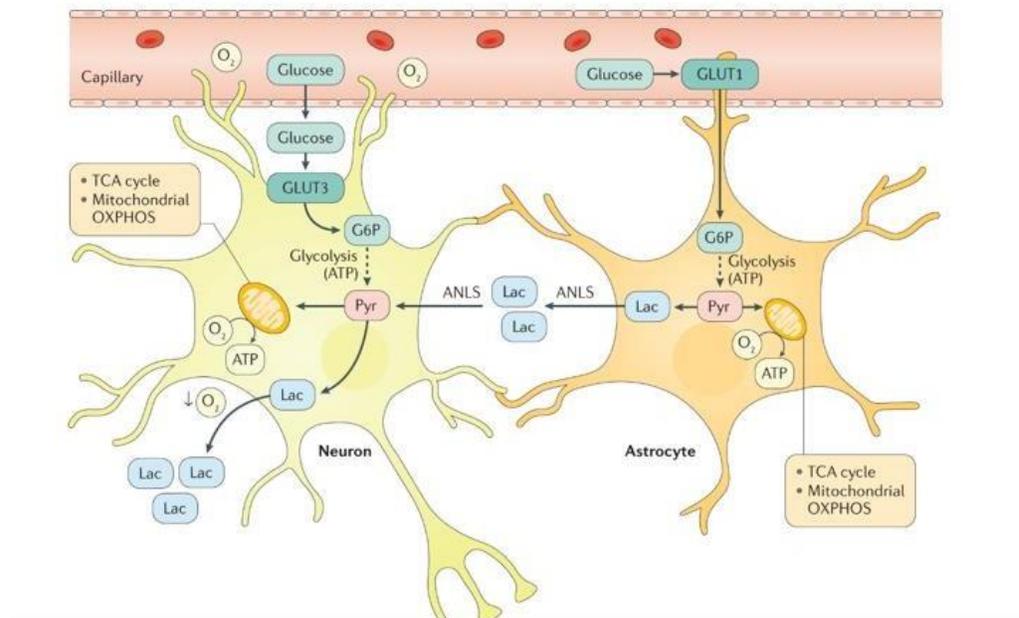
APERTURA DE LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA E INFILTRACIÓN CELULAR
Los modelos de neuroinflamación han demostrado que la anestesia y la cirugía pueden reducir la expresión de la proteína de la unión estrecha (TJ) en la microvasculatura cerebral, lo que lleva a una mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica y a la migración de macrófagos inflamatorios CCR2+ al hipocampo (39). La activación y desgranulación de los mastocitos cerebrales también se ha implicado causalmente en la activación microglial lo que da como resultado la pérdida neuronal. Por lo tanto, se ha demostrado que varios tipos de células, incluidos los neutrófilos, los mastocitos y las células T, están involucradas en la patología de los desórdenes neurocognitivos postquirúrgicos y su resolución. (40). La matriz-metaloproteinasa (MMP) 2 y MMP9 son reguladores conocidos de TJ en los capilares cerebrales y la barrera hematoencefálica. El papel de la interrupción de la barrera hematoencefálica se ha destacado durante el envejecimiento (41). La albúmina extravasada es absorbida principalmente por los astrocitos y contribuye a la disfunción neural a través de la señalización del factor de crecimiento transformante β (TGF- β). En particular, el fibrinógeno es un portador de TGF- β latente, que induce astrogliosis e inhibe el crecimiento neuronal. De hecho, la interrupción de la barrera hematoencefálica está relacionada con múltiples tipos de células implicadas en el mantenimiento de la unidad neurovascular y puede contribuir a la aparición de trastornos cognitivos (42). La microglía, las células inmunitarias residentes del SNC, se activan rápidamente después de una lesión y se puede lesionar por el trauma quirúrgico. Su activación se asocia con delirium postquirúrgico de larga duración (43).

HIPÓTESIS DEL METABOLISMO ENERGÉTICO CEREBRAL DEFICIENTE (OXÍGENO Y GLUCOSA)

El cerebro requiere una gran cantidad de energía y, dado que la deficiencia de oxígeno o glucosa puede limitar notablemente la función cerebral, una enfermedad aguda puede afectar el metabolismo cerebral de múltiples maneras. Esta hipótesis propone que el delirium es causado por la falta de cumplimiento de los requisitos de energía del cerebro. Diversas situaciones clínicas pueden conducir a la hipoxia. Por ejemplo, el deterioro de la función pulmonar durante la dificultad respiratoria provoca hipoxemia, el shock hemodinámico puede afectar el flujo sanguíneo al cerebro e, incluso después de la normalización de la presión arterial, el deterioro de la microcirculación aún puede provocar una disminución de la perfusión cerebral e

hipoxia tisular. En estudios pequeños en pacientes, el delirio se asoció con una disminución del flujo sanguíneo cerebral (30-50 %) que se resolvió en el momento de la recuperación del delirium y con una alteración de la autorregulación en pacientes con sepsis (44). La disfunción microcirculatoria desencadenada por lipopolisacáridos precede a la disminución de la oxigenación cerebral y al deterioro de la función neurofisiológica, medida por una pérdida de potenciales evocados, lo que demuestra un vínculo temporal plausible entre la hipoxia cerebral y la interrupción de la función cerebral. Incluso cuando la perfusión cerebral es normal, los aumentos dinámicos en la actividad cerebral regional pueden no estar respaldados adecuadamente por la hiperemia funcional, lo que significa que los aumentos de oxígeno y glucosa dependientes de la actividad no pueden lograrse en regiones específicas del cerebro cuando se requieren, con posibles consecuencias para las funciones cerebrales que requieren este flujo dinámicamente aumentado. Finalmente, incluso en normoxia, la disfunción mitocondrial, como ocurre en la demencia, podría afectar la utilización de piruvato y otros sustratos para la generación de ATP. El suministro restringido o el uso deficiente de sustratos energéticos también pueden contribuir al delirium. La hipoglucemia es suficiente para producir enlentecimiento del EEG y delirium en voluntarios, en pacientes con hipoglucemia inducida por insulina iatrogénica y en diabetes mellitus (45). La hipoglucemia más grave y prolongada puede provocar un delta generalizado en los registros de EEG, lo que contribuye a que el EEG no sea reactivo. La hipoglucemia aumenta sustancialmente el riesgo de delirium en pacientes de la UCI, por lo que infecciones, cirugías y el trauma pueden desencadenar la insensibilidad a la insulina lo que limita la captación y el uso de la glucosa (Ver anexo 4).

ANEXO 4. LA INSUFICIENCIA BIOENERGÉTICA PUEDE SUSTENTAR EL DELIRIO EN MÚLTIPLES ESCENARIOS.



Hay muchas formas en las que regiones del cerebro pueden volverse disfuncionales debido a la insuficiencia energética, y existe apoyo para la idea de que éstas pueden contribuir a la precipitación del delirium. En primer lugar, la dificultad respiratoria produce hipoxemia y puede causar hipoxia cerebral, limitando el metabolismo energético neuronal. Es decir, en condiciones de hipoxia, el suministro insuficiente de oxígeno (O₂) conduce a un deterioro de la fosforilación oxidativa mitocondrial (OXPHOS) y a una generación insuficiente de energía, en forma de ATP. En estas condiciones, el piruvato generado por la glucólisis, en lugar de importarse a las mitocondrias, forma un exceso de lactato, que puede medirse en el líquido extracelular. En segundo lugar, el shock séptico reduce el flujo sanguíneo, lo que produce hipoxia y alteración del suministro de glucosa. En tercer lugar, incluso con un flujo sanguíneo sistémico adecuado, la disfunción microcapilar cerebral puede producir hipoxia del tejido cerebral y neuroglucopenia. En cuarto lugar, incluso con una presión arterial normal, si el acoplamiento neurovascular está alterado, los vasos pueden no satisfacer las demandas específicas de la actividad neuronal regional y bloquear así las funciones cerebrales de orden superior. En quinto lugar, la hipoglucemia sistémica puede provocar un aporte insuficiente de glucosa al cerebro, delirium y coma. Sexto, incluso con un aporte adecuado de glucosa al cerebro, la resistencia a la insulina puede dar lugar a un deterioro de la utilización de la glucosa. En séptimo lugar, la expresión alterada de los transportadores de glucosa (GLUT1 y GLUT3), puede limitar la captación de glucosa por el endotelio, los astrocitos o las neuronas, limitando así la glucosa-6-fosfato (G6P) necesaria para la glucólisis y la generación de piruvato. Por último, el deterioro de la función de los astrocitos puede limitar su capacidad para liberar glucógeno de las reservas intracelulares, metabolizar la glucosa y proporcionar lactato a las neuronas para el metabolismo energético (46).

FÁRMACOS, ESTRÉS Y DESEQUILIBRIO EN LOS NEUROTRANSMISORES

El uso de drogas y los cambios en la medicación pueden precipitar el delirio, a veces por efectos directos en los sistemas de neurotransmisores cerebrales, como la acetilcolina (ACh), la dopamina y el GABA, mientras que la polifarmacia y el deterioro de la función renal y hepática pueden conducir a concentraciones sanguíneas del fármaco inadecuadamente altas o prolongadas y reacciones adversas al fármaco (47). Los antagonistas de los receptores de ACh desencadenan un enlentecimiento generalizado del EEG (principalmente aumento de las frecuencias delta (1–3 Hz) y disminución de las frecuencias alfa (8–12 Hz) en humanos, lo que se asocia con cambios cognitivos y atencionales y, en algunos estudios, con delirium franco. Los antagonistas colinérgicos atropina y escopolamina disminuyen la frecuencia promedio del EEG cortical a alrededor de 8 H. Los efectos anticolinérgicos se atribuyen a muchos medicamentos comunes y existe evidencia de que el aumento de la carga anticolinérgica aumenta el riesgo de delirium. Estos datos indican que la alteración fuerte de la función colinérgica puede ser suficiente para desencadenar el delirium, pero no implica que la alteración colinérgica ocurra en todos los delirios. Hasta la fecha, no se ha demostrado que los inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE) reduzcan la aparición, la gravedad

o la duración del delirio en pacientes adultos con fractura ortopédica o cirugía o en pacientes críticos (48). La deficiencia de tiamina, la hipoxia y la hipoglucemia también actúan reduciendo la acetilcolina por efecto en las vías metabólicas del ciclo de ácido cítrico, que provee AcetilCoA, precursor para su síntesis. La actividad anticolinérgica sérica es predictora de delirium, ya que se ha observado cómo la actividad anticolinérgica sérica es superior en pacientes confusos, y ésta disminuye en pacientes cuyo delirium se resuelve. Este neurotransmisor interviene en el mantenimiento de la atención, el aprendizaje en serie, el pensamiento, la percepción y el control de los movimientos. El déficit de acetilcolina es el más frecuentemente implicado en la patogenia del delirium. La activación, el ciclo sueño-vigilia, la atención, el aprendizaje y la memoria, dependen de la acción de la acetilcolina a través de los receptores neuronales nicotínicos y muscarínicos. Los fármacos con acción anticolinérgica pueden provocar síntomas de delirium como la atropina, la furosemida, digoxina, teofilina, warfarina, nifedipino, cimetidina y prednisolona (49). Una deficiencia en la neurotransmisión colinérgica y/o una hiperfunción dopaminérgica se considera el trastorno neuroquímico más común del delirium. Estos neurotransmisores tienen una amplia interacción entre sí. La estimulación del receptor D2 produce disminución de la liberación de acetilcolina, por lo que el bloqueo de los receptores D2 por los neurolépticos no sólo bloquea los receptores dopaminérgicos, sino que también produce un aumento de la liberación de acetilcolina, reequilibrando así, la relación entre ambos sistemas de neurotransmisión, lo que podría ser fundamental para explicar el papel de los neurolépticos en el delirium. Así, por ejemplo, la hipoxia impide la recaptación de dopamina, incrementando sus niveles, a la vez que disminuye la síntesis de acetilcolina. El exceso de dopamina explica la sintomatología psicótica presente en el delirium. En general, el estado hiperdopaminérgico se caracteriza por hiperactividad locomotora, sin embargo, los pacientes que cumplen los criterios para un diagnóstico de delirium pueden estar profundamente hipoactivos o agitados e hiperactivos. Por lo tanto, el delirium abarca estados de excitación muy diferentes (50).

La histamina influye en la excitación al activar las proyecciones del núcleo tuberomamilar hipotalámico a la corteza prefrontal (PFC), el sistema límbico y los ganglios basales, y múltiples los estudios muestran la importancia de la histamina en la excitación y la vigilia. Los antihistamínicos de primera generación (antagonistas de los receptores H1) tienen efectos sedantes que reducen el estado de excitación cerebral, y el delirium es un efecto adverso documentado de los antagonistas de los receptores H1 y H2 (51).

La noradrenalina tiene efectos profundos sobre la actividad de la corteza prefrontal. Las neuronas noradrenérgicas en el locus coeruleus están en silencio durante el sueño de movimientos oculares rápidos y muestran una activación prominente durante la vigilia alerta. Durante el estrés, la activación de la amígdala activa el locus coeruleus para desencadenar una alta actividad noradrenérgica tónica, lo que conduce a una atención deficiente. En esta situación, la función cognitiva y conductual cambia de una regulación reflexiva "de arriba hacia abajo" por parte de la corteza prefrontal a respuestas emocionales más reflexivas (como el miedo y la amenaza) impulsadas por la amígdala. Por lo tanto, tanto la actividad noradrenérgica excesiva como la insuficiente alteran la función cortical frontal, por

lo que puede contribuir respectivamente a los estados hiperactivos e hipoactivos en el delirio. La activación del sistema nervioso simpático que da como resultado una actividad noradrenérgica elevada, como ocurre en el trauma, la sepsis y en el estrés psicológico, dicha actividad noradrenérgica se ha asociado con el delirium posoperatorio en pacientes ancianos sometidos a cirugía mayor. La activación del eje hipotálamo-hipófisis y el aumento de cortisol se han relacionado con el delirium en varios entornos (52). El impulso noradrenérgico excesivo también está presente durante la abstinencia de alcohol y explica varios de sus síntomas, como hipertensión arterial, temblores y agitación. Los opioides, que suponen un riesgo de delirium, también aumentan la liberación de noradrenalina en la corteza prefrontal. Existen otros neurotransmisores involucrados en la fisiopatología del delirium por ejemplo la disminución de la actividad GABA y el incremento en la liberación de glutamato. El GABA es el principal neurotransmisor con función inhibitoria. El receptor GABA A además del lugar de unión para el GABA tiene también otros dos lugares de unión. Uno de estos dos lugares es ligando de barbitúricos, mientras que el otro lugar es ligando de benzodiazepinas. Los fármacos que se unen a estos sitios, potencian el efecto del GABA en el receptor, por ello, cuanto mayor es la dosis de estos fármacos, mayor es el efecto inhibitorio sobre las neuronas. En la encefalopatía hepática los niveles elevados de amonio contribuyen a aumentar la glutamina y el glutamato, aminoácidos precursores del GABA, produciéndose un aumento de la actividad cerebral de este neurotransmisor, lo que podría estar implicado en el delirium asociado a esta encefalopatía. Por el contrario, la subestimulación de receptores GABA puede estar relacionada con el delirium asociado a la privación de benzodiazepinas, alcohol y barbitúricos (53). Por otra parte, cualquier estado de estrés fisiológico causa niveles elevados de cortisol a nivel sistémico, aunado a una disminución de su degradación a nivel cerebral, ocasionando deterioro cognoscitivo, precipitando y perpetuando el delirium por neurotoxicidad directa e indirecta por mecanismos aún no conocidos.

OTRAS HIPÓTESIS

Las reducción o incremento de la masa magra que comúnmente ocurren en las personas mayores durante su vida, también podrían desempeñar un papel como fuente adicional de estímulo inflamatorio a través de la secreción de proadipocinas inflamatorias, amplificando la magnitud de la respuesta (54). Esta secuencia de eventos conduce a un desajuste en la función neuronal, discapacidad sináptica y la subsecuente aparición de manifestaciones clínicas, el cual involucra déficit neurológico, alteraciones en la conducta y cognitivas. Las disfunciones neuroendócrinas, el exceso de estresantes oxidativos y defectos de la melatonina pueden contribuir a la neuroinflamación del cerebro, perpetuando la disfunción neuronal.

La serotonina influye en la regulación de la vigilia, atención y ritmo circadiano. Tanto el incremento como el descenso de los niveles de serotonina cerebral pueden producir delirium. En los cuadros infecciosos, en el síndrome serotoninérgico y la encefalopatía hepática, la serotonina cerebral se halla aumentada, mientras que en delirium relacionado con la privación de alcohol o tras una intervención, sus niveles se hallarían disminuidos (55).

G) MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En el delirium hipoactivo, el habla es tranquila, lenta y escasa, y el paciente puede mostrarse apático, retraído, tener hipersomnolencia, disminución de la actividad, la conciencia y el estado de alerta, y puede experimentar alteraciones de la percepción. En el delirio hiperactivo, el paciente puede hablar más alto, más rápido y con más frecuencia. Sus acciones son más rápidas y menos controladas, con mayor actividad y deambulación. Hay mayor conciencia, estado de alerta, inquietud, miedo y mayor probabilidad de alucinaciones y euforia que en el delirio hipoactivo (56). El subtipo psicomotor mixto se expresa como una combinación transitoria de síntomas tanto del delirio hiperactivo como del delirium hipoactivo (57). Se ha sugerido una subtipificación adicional de los subtipos psicomotores por la gravedad que se correlaciona con los resultados, por ejemplo, hipoactivo leve, hipoactivo severo, mixto e hiperactivo. El delirium hipoactivo aparentemente es más común que el subtipo hiperactivo, ya que el delirium hipoactivo ocurre en 28 a 56%, el hiperactivo en 10 a 47% (58). En supervivientes adultos de enfermedades críticas, la mayor duración del delirium hipoactivo se ha asociado con un pequeño aumento de la dificultad para completar las actividades esenciales de la vida diaria, lo que no se observó en los casos hiperactivos (59). Hay algunos pacientes que 1 a 3 días antes del inicio presentan algunos síntomas, pero no cumplen los criterios del DSM-V (se muestran irritables, evasivos, con alteraciones del sueño, del apetito y con cambios en la actividad habitual) a lo cual se le ha denominado pródromos de delirium o delirium sub-sindromático (60).

H) DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de delirium se puede realizar mediante entrevista psiquiátrica formal, donde se explora la presencia de todos los criterios diagnósticos señalados en el DSM-V:

- 1.- Una alteración de la atención (p. ej., capacidad reducida para dirigir, centrar, mantener o desviar la atención) y la conciencia (orientación reducida al entorno).
- 2.- La alteración aparece en poco tiempo (habitualmente unas horas o pocos días), constituye un cambio respecto a la atención y conciencia iniciales y su gravedad tiende a fluctuar a lo largo del día.
- 3.- Una alteración cognitiva adicional (p. ej., déficit de memoria, de orientación, de lenguaje, de la capacidad visoespacial o de la percepción).
- 4.- Las alteraciones de los criterios A y C no se explican mejor por otra alteración neurocognitiva preexistente, establecida o en curso, ni suceden en el contexto de un nivel de estimulación extremadamente reducido, como sería el coma.
- 5.- En la anamnesis, la exploración física o los análisis clínicos se obtienen evidencias de que la alteración es una consecuencia fisiológica directa de otra afección médica, una intoxicación o una abstinencia por una sustancia (p. ej., debida a un consumo de drogas o a un medicamento), una exposición a una toxina o se debe a múltiples etiologías.

El diagnóstico implica dos pasos fundamentales. Primero, se realiza una evaluación clínica del paciente para determinar el nivel de atención, así como también, la presencia de otros déficits cognitivos, características psicóticas u otras anomalías del estado mental. En segundo lugar, se busca la evidencia de un cambio brusco de la atención y la conciencia iniciales, que pueden fluctuar en presencia y gravedad.

En la práctica clínica y en algunos estudios de investigación, el proceso de diagnóstico y evaluación se basa en el DSM-5 sin el uso de herramientas adicionales, aunque las herramientas se usan comúnmente para formalizar y ayudar a estandarizar la evaluación. Se han desarrollado más de 50 herramientas de evaluación del delirium (61). El instrumento más conocido y empleado en investigación corresponde al Confusion Assessment Mental (CAM), desarrollado por Inouye y colaboradores que evalúa dos criterios mayores (ambos necesarios para su diagnóstico), y dos criterios menores que son los siguientes: Criterio 1: Cambio agudo y de curso fluctuante de conciencia; Criterio 2: Inatención; Criterio 3: Pensamiento desorganizado; y Criterio 4: Nivel alterado de conciencia. Para tener un test de CAM positivo, se debe observar la presencia de los criterios 1 y 2, más uno de los criterios menores 3 o 4. Siendo un test útil y el más empleado a la fecha, la aplicación del CAM requiere de personal experimentado, y realizar una estandarización del equipo evaluador durante el proceso de capacitación (62). El CAM tiene una sensibilidad de 94-100% y una especificidad de 90-95% para hacer el diagnóstico de delirium además de una concordancia del 100% entre quienes lo aplican. El CAM para cuidados intensivos (CAM-ICU), tiene una sensibilidad de 93 a 100% y una especificidad 98 a 100%. En el servicio de urgencias la sensibilidad del CAM -ICU para detectar delirium es del 68 al 72 %, con una especificidad del 98.6 %. El breve CAM (bCAM) es una variante de 2 minutos y 4 elementos del CAM diseñado y validado para su uso en el departamento de emergencias. Otra variante del CAM, 3D-CAM, es una herramienta de 20 elementos de 2 a 5 minutos (mediana de 3 minutos) que comprende una prueba cognitiva, una entrevista y preguntas de observación. Tanto bCAM como 3D-CAM tienen un buen rendimiento psicométrico en general (63).

La prueba de las 4A (4AT) es una herramienta de 4 ítems de 2 minutos diseñada para su uso en la práctica clínica y que no requiere entrenamiento especial para administrar. Los cuatro elementos son el estado de alerta, la cognición (una breve prueba de orientación), la atención (recitación de los meses en orden inverso) y la presencia de un cambio agudo o un curso fluctuante. Se ha informado que posee una sensibilidad y especificidad combinadas del 88 % (64).

I) MONITOREO DEL DELIRIUM DE NUEVA APARICIÓN EN PACIENTES HOSPITALIZADOS

Las herramientas para monitorear el delirium de nueva aparición en pacientes hospitalizados se emplean con regularidad y frecuencia, una o más veces al día, de manera continua. Las herramientas que evalúan el nivel de excitación incluyen la Escala de detección de agitación de Richmond (RASS) y la RASS modificada (65). Algunas herramientas registran el nivel de excitación y el cambio cognitivo agudo, por ejemplo, el National Early Warning Score 2 (NEWS2). El Royal College of Physicians del Reino Unido ha recomendado que se utilice la Pregunta única en el delirium (una variante es: "¿Está la persona más confundida o más somnolienta de lo habitual?") para completar el cuadro NEWS2 (66). La herramienta Recognizing Acute Delirium As part of your Routine (RADAR) incita a las enfermeras a buscar cualquier cambio en la función cognitiva y el nivel de excitación en el momento de la administración del fármaco en la sala (67).

J) AUXILIARES DE DIAGNÓSTICO

No existe ningún estudio de laboratorio o gabinete que realice el diagnóstico de delirium, es un diagnóstico clínico, por lo que los estudios se deben de considerar como coadyuvantes y asociarlos a los factores precipitantes para así orientar las causas a tratar o modificar. El delirium sigue siendo infradiagnosticado, por lo que menos de la mitad de los casos de delirium en el hospital suelen detectarse. La la detección, el tratamiento y la reducción del riesgo del delirium es un desafío complejo, que requiere un programa educativo que aborde tanto las actitudes como las habilidades, y utilizando herramientas de fácil acceso, comprobadas y adaptadas a la población a evaluar.

JUSTIFICACIÓN

La presencia de delirium es un predictor de hospitalización, reinternamiento e implica un incremento de los días de estancia hospitalaria, complicaciones intrahospitalarias como caídas, úlceras por presión, infecciones nosocomiales y muerte, lo que se refleja en un aumento en los costos sanitarios.

Los pacientes con delirium presentan alta morbimortalidad, por lo que es importante establecer medidas para identificar factores predisponentes y corregirlos de forma oportuna. El médico debe establecer un tratamiento preventivo y otro etiológico que tengan un impacto en la disminución de los días de estancia intrahospitalaria, la morbimortalidad de los pacientes y que permita reducir los costos de los servicios de salud.

Si bien existen estudios que abordan el delirium, son pocos los que lo abordan desde el punto de vista del médico de urgencias y, aún menos, en población residente de Iztapalapa. La importancia de este estudio es conocer los factores desencadenantes de delirium en población mexicana, la cual cuenta con características particulares, que hacen que presente una alta prevalencia de obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, cardiopatías y hepatopatías, lo que la hace susceptible a padecer desequilibrios hidroelectrolíticos, hipoglucemia e infecciones, los cuales son factores de riesgo asociados a la aparición de delirium. Este estudio brinda elementos al médico de urgencias para la identificación oportuna de factores de riesgo y desencadenantes para el desarrollo de delirium y así poder intervenir en la prevención del mismo.

El estudio aquí propuesto fue factible de realizar por dos motivos, primero, la amplia mayoría de los pacientes que son atendidos en el servicio de urgencias del Hospital General de Zona No. 47 son pacientes metabólicos con comorbilidades, y segundo, a que el diagnóstico es clínico, no requiere ningún estudio de laboratorio y/o imagen y el volumen de pacientes que son atendidos en el servicio de urgencias permite cumplir con el tamaño de muestra requerido.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El delirium es una patología que se caracteriza por presentar desórdenes en la conciencia, disminución de la función cognitiva, alteraciones en la atención; que tiene un inicio súbito y con un curso fluctuante. El DSM V define al delirium como una alteración de la atención y la conciencia que aparece en poco tiempo, habitualmente unas horas o pocos días, con un curso fluctuante a lo largo del día,

además de una alteración cognoscitiva adicional, no explicándose mejor por otra alteración neurocognoscitiva preexistente.

El delirium puede presentarse a cualquier edad, aunque es más frecuente en mayores de 60 años. Según los datos que aporta el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), entre el 20 y el 30% de las personas que están ingresadas en el hospital presentan delirium y entre el 10 y el 50% de los pacientes que se someten a algún tipo de cirugía pueden desarrollar este trastorno.

Se presenta con mayor frecuencia en hombres, principalmente en adultos mayores, con un promedio de estancia intrahospitalaria de 14 días. Su prevalencia a nivel comunitario es relativamente baja, de 1 a 2%, elevándose hasta un 40% en los residentes de casas de cuidados. Por ejemplo, en el servicio de urgencias se presenta en un 8-17 % de los adultos mayores. La mayor parte de los casos son reversibles, sin embargo, se ha asociado con prolongación en los días de estancia hospitalaria, aumento de la morbimortalidad a corto y mediano plazo, así como también a un deterioro funcional cognitivo y motor con respecto al estado previo. La mortalidad del delirium es alta, abarca 34% de población hospitalizada y de 35 a 40% en el primer año tras el egreso. En México, las instituciones de salud pública han reportado una incidencia del 12%. El delirium, implica un aumento de los días de estancia hospitalaria, complicaciones intrahospitalarias como caídas, úlceras por presión, infecciones nosocomiales y muerte, principalmente en pacientes frágiles, lo que se refleja en un aumento en los costos sanitarios. El delirium lo podemos encontrar en pacientes adultos mayores, en pacientes encefalópatas, con eventos vasculares, asociados al consumo de drogas, entre otras. La mayor parte de los estudios son realizados en población caucásica, quienes muestran características fenotípicas y entornos socioculturales diferentes a la población mexicana, en quienes se ha estudiado poco, por lo que este estudio brindará una referencia acerca de las características de la población mexicana y su relación con la aparición de delirium. Ante lo que nos planteamos la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles son los factores desencadenantes de delirium en pacientes hospitalizados en urgencias?

OBJETIVO GENERAL

Identificar los factores desencadenantes de delirium en pacientes hospitalizados en el área de urgencias.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- A) Establecer el grupo etario y sexo más afectado por delirium en pacientes hospitalizados en urgencias.
- B) Describir las comorbilidades que con mayor frecuencia se presentan en pacientes con delirium de pacientes hospitalizados en el área de urgencias.

HIPÓTESIS

Las infecciones son el factor desencadenante más frecuente de delirium en pacientes hospitalizados en el área de urgencias.

HIPÓTESIS NULA

Las infecciones no son el factor desencadenante más frecuente de delirium en pacientes hospitalizados en el área de urgencias.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se trata de un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, retrolectivo, transversal. De causalidad, el cual consistió en una revisión meticulosa de expedientes de pacientes hospitalizados en el área de urgencias del Hospital General de Zona No. 47 durante el período 1 de enero de 2022 al 31 de diciembre de 2022, quienes durante su estancia hayan cursado con el diagnóstico de delirium. Los criterios de inclusión fueron: Expediente de pacientes mayores de edad hospitalizados en el servicio de urgencias, de ambos sexos, que en su estancia hospitalaria cursaron con diagnóstico de delirium. Se consideraron criterios de exclusión: Expedientes de pacientes que no cuenten con registro de factores desencadenantes. Y fueron eliminados: Expedientes de pacientes que se refieran a otras unidades hospitalarias. Expedientes de pacientes que soliciten su alta voluntaria. Al tratarse de un estudio de tipo observacional, analítico, descriptivo y retrospectivo, el riesgo de sesgo es nulo. El análisis de datos fue ejecutado por el tesista en presencia del investigador principal para evitar sesgos de información. Se usó el Número de Seguridad Social para evitar doble registro de pacientes.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Es un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal. Se realizó una revisión meticulosa en cada expediente clínico del archivo de pacientes atendidos en el servicio de urgencias del Hospital General de Zona No. 47, que durante su estancia en el período de tiempo comprendido del 1 de enero de 2022 al 31 de diciembre del 2023, cursaron con el diagnóstico de delirium. Posteriormente, se integró una base de datos de excel, donde se registraron las siguientes variables de los pacientes: edad, sexo, antecedentes (diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal e insuficiencia hepática), así como posibles factores desencadenantes (infecciones, usuarios de drogas de abuso, hiponatremia, hipoglucemia), marcando una S la casilla sí presentaba tal característica o con una N si no la poseía.

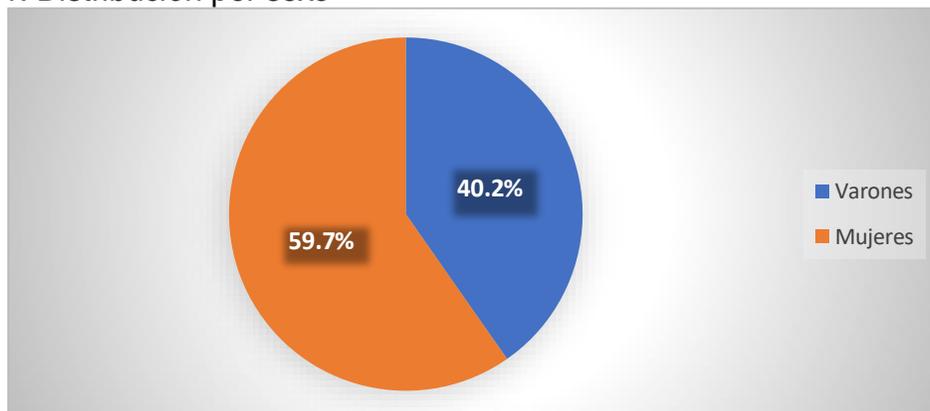
ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Con los resultados de la muestra, se determinó la frecuencia con la que se presentó cada comorbilidad y cada factor desencadenante, se obtuvieron frecuencias de afectación por sexo y por grupo etario, con el objetivo de comparar nuestros resultados con lo publicado en la literatura médica actual.

RESULTADOS

Se obtuvo una muestra de 134 pacientes que durante su hospitalización en el área de urgencias cursaron con el diagnóstico de delirium durante el período estudiado, de los cuales 54 fueron varones (40.2%) y 80 (59.7%) fueron mujeres como se muestra en la gráfica 1.

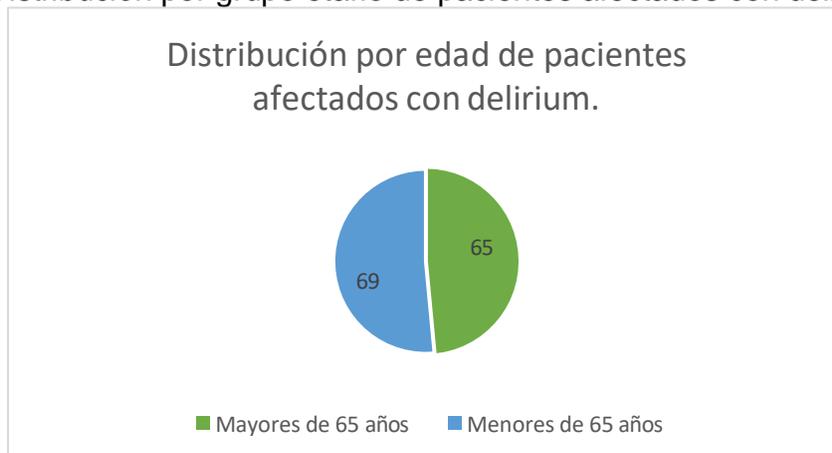
Gráfica 1. Distribución por sexo



El rango de edad de los pacientes afectados fue desde los 18 años hasta los 105 años de edad, con un rango por sexo de 18 años hasta los 105 para las mujeres (media 76 años), y de 25 años a 105 años para los varones (media 66 años).

Se encontró que los pacientes con delirium menores de 65 años fueron 69 (51.49%) y los mayores de 65 años fueron 65, representando un 48.5% del total de la muestra, como se observa en la gráfica 2.

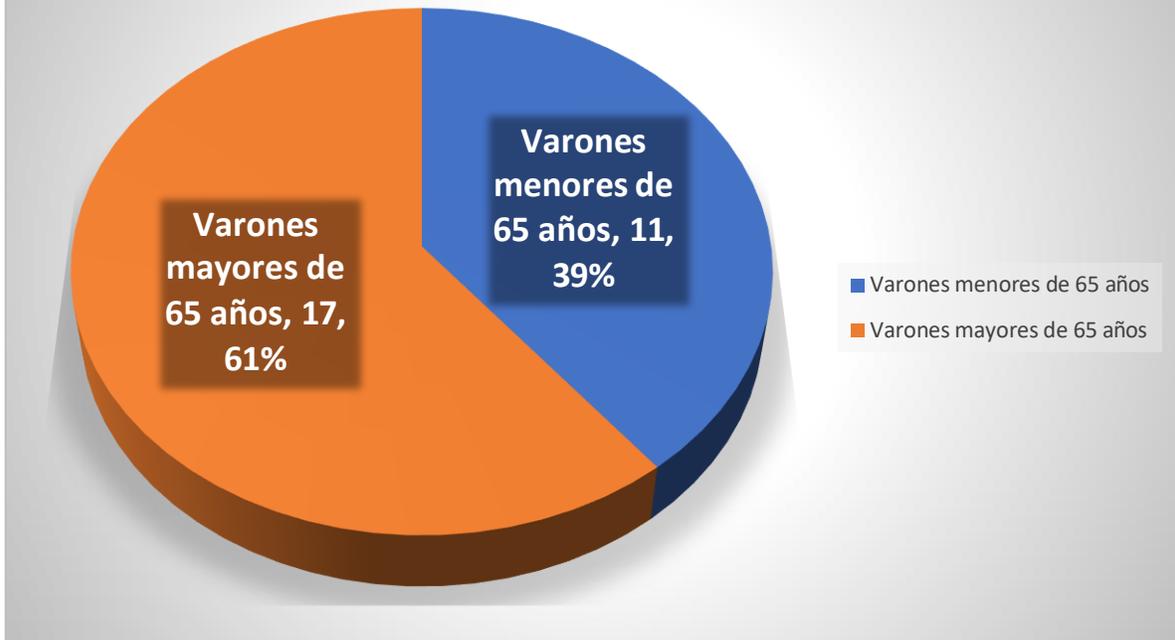
Gráfica 2. Distribución por grupo etario de pacientes afectados con delirium.



De los 54 pacientes varones, 32 fueron menores de 65 años y 22 fueron mayores de esta edad, como se muestra en la gráfica 3.

Gráfica 3. Distribución por edad de varones afectados.

Distribución etaria de varones.



De las 80 mujeres que cursaron con diagnóstico de delirium, 54 fueron mayores de 65 años (67.5%), 26 fueron menores de 65 años de edad (32.5%) como se representa en la gráfica 4.

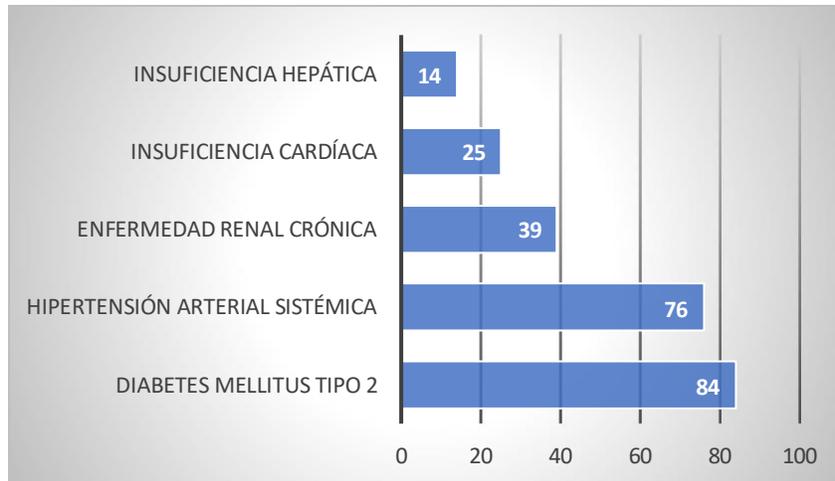
Gráfica 4. Distribución por edad de mujeres afectadas.



Entre los antecedentes personales patológicos estudiados en los pacientes, se encontraron 84 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (62.6%), 76 pacientes con hipertensión arterial sistémica (56.7%), 39 con enfermedad renal crónica (29.1%),

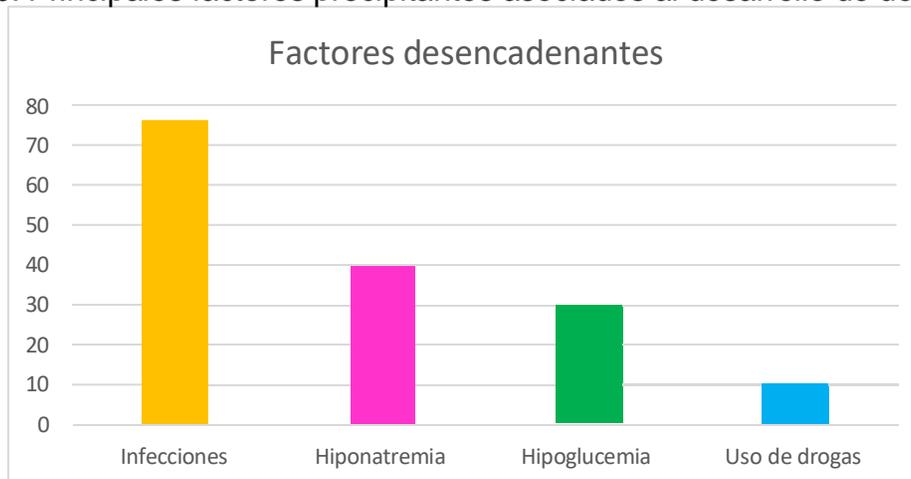
25 con insuficiencia cardíaca (21.6%) y 14 pacientes con insuficiencia hepática (10.4%) como se muestra en la gráfica No. 5.

Gráfica 5. Antecedentes personales patológicos de los pacientes con delirium.



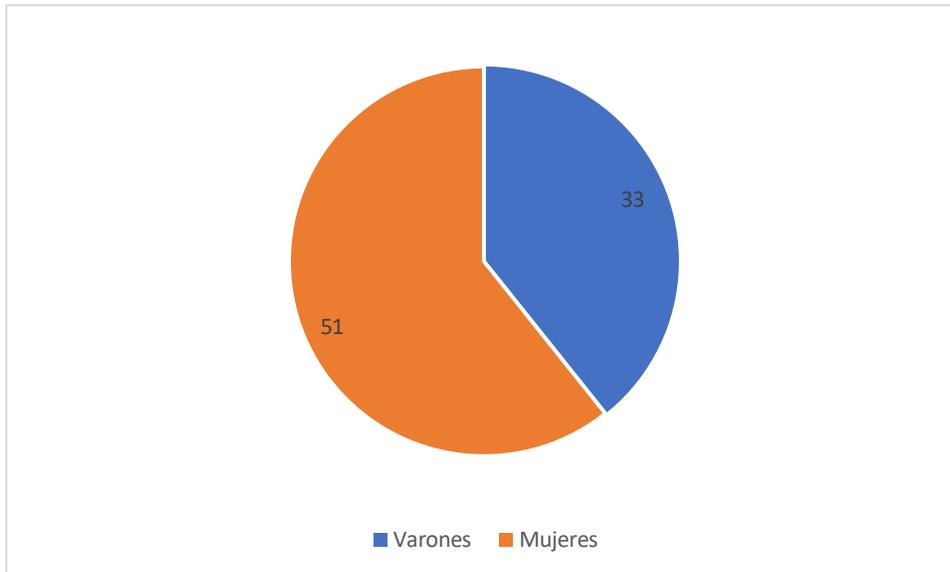
Entre los factores precipitantes de delirium, se encontró que 76 pacientes presentaron infecciones (56.7%), 40 pacientes cursaron con hiponatremia (29.8%), 31 pacientes presentaron hipoglucemia (23.13%) y 10 pacientes fueron usuarios de drogas (7,46%), los cuales se asociaron a la presencia de delirium, tal y como se muestra en la gráfica 6.

Gráfica 6. Principales factores precipitantes asociados al desarrollo de delirium.



De los 84 pacientes diabéticos, 33 (39.2%) fueron varones, 51 fueron mujeres (60.7%) (como se muestra en la gráfica 7).

Gráfica 7. Distribución por sexo de los pacientes con diabetes que desarrollaron delirium.

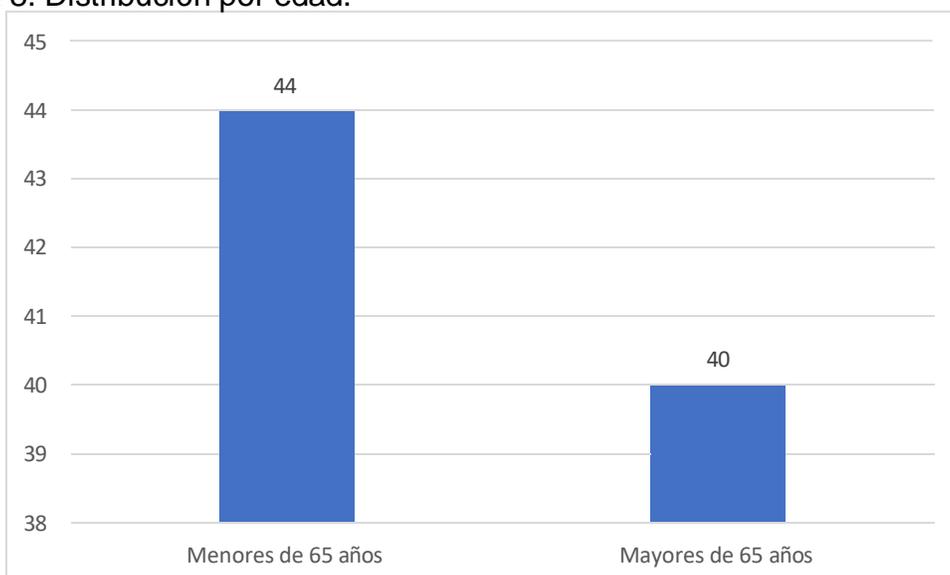


De estos 84 pacientes diabéticos, 44 fueron menores de 65 años (52.3%) y 40 fueron mayores de 65 años (47.6%). Entre los menores de 65 años, 23 fueron varones (52.27%) y 21 mujeres (47,7%). De los pacientes mayores de 65 años, 30 fueron mujeres (75%) y 10 varones (25%), como se muestra en la tabla 2 y gráfica 8.

Tabla 2. Distribución por edad y sexo.

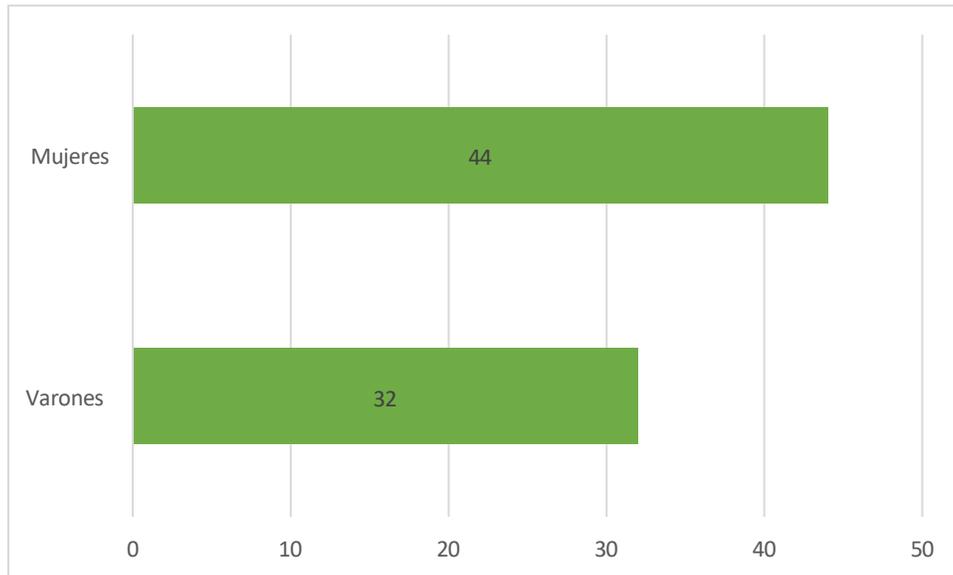
	Varones	Mujeres
Menores de 65 años de edad.	23	21
Mayores de 65 años de edad.	10	30
Total	33	51

Gráfica 8. Distribución por edad.



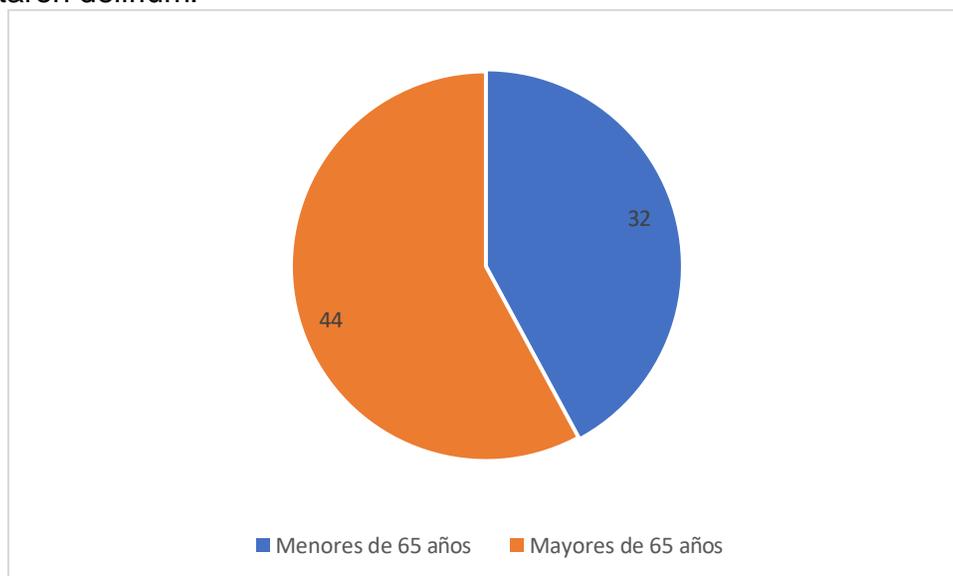
De los 76 pacientes hipertensos, 32 fueron varones (42.1%) y 44 mujeres (57.8%) como se muestra en la gráfica 9.

Gráfica 9. Distribución por sexo de pacientes con delirium e hipertensión arterial sistémica.



Del total de pacientes afectados, 32 pacientes fueron menores de 65 años (42.2%) y 44 fueron mayores de 65 años de edad (57.8%) como se muestra en la gráfica 10.

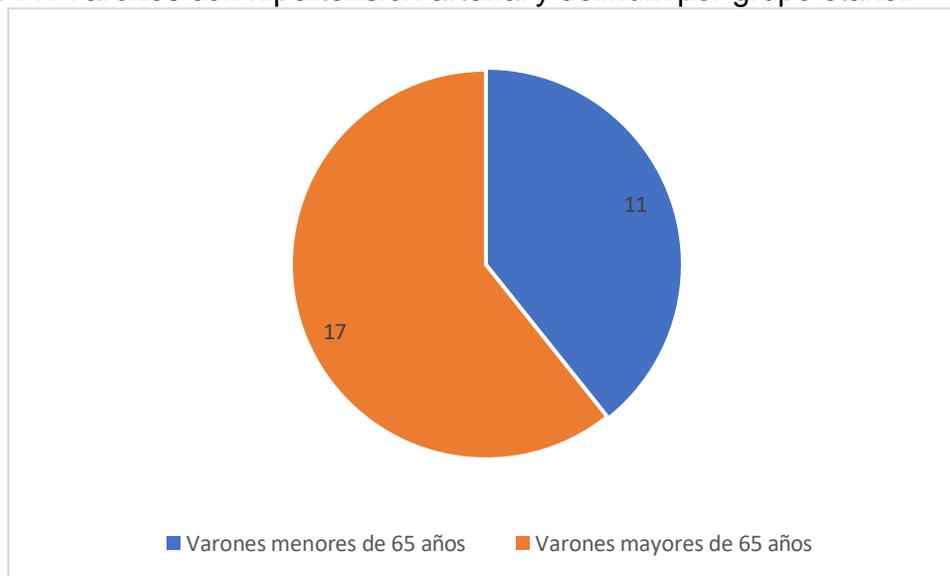
Gráfica 10. Distribución por grupo etario de pacientes con hipertensión arterial que presentaron delirium.



De los pacientes menores de 65 años, 17 fueron varones (53.1%) y 15 fueron mujeres (46.8%). De los pacientes mayores de 65 años, 11 fueron varones (25%) y

33 fueron mujeres (75%). En dos pacientes, no se encontró información en los expedientes, tal y como se muestran en las gráficas 11 y 12.

Gráfica 11. Varones con hipertensión arterial y delirium por grupo etario.

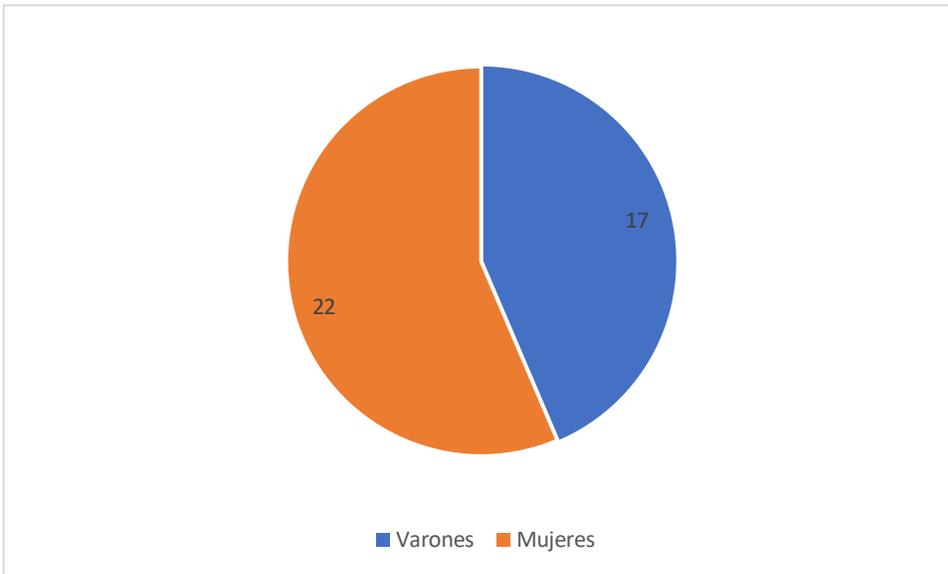


Gráfica 12. Mujeres con hipertensión arterial sistémica y delirium por grupo etario.



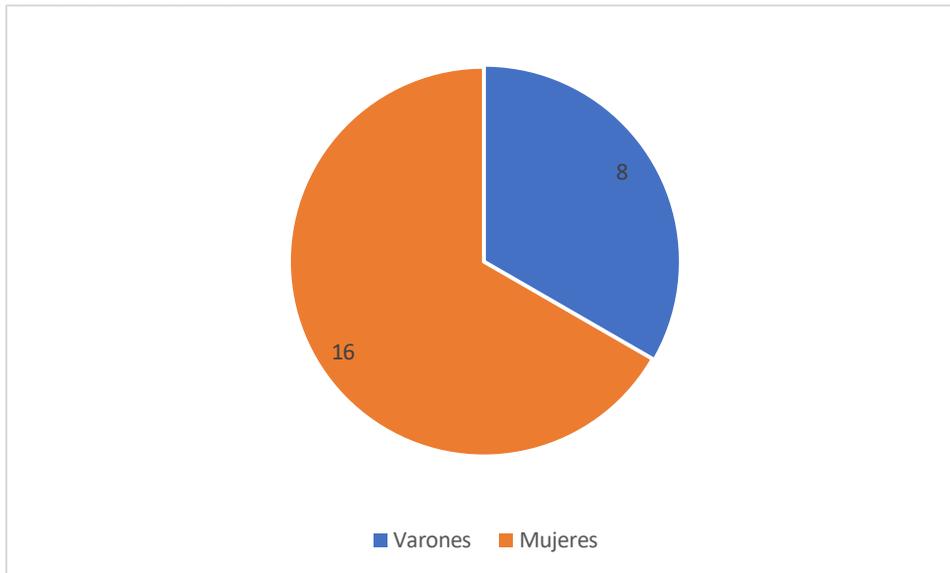
De los 39 pacientes con enfermedad renal crónica, 17 fueron varones (43.5%) y 22 fueron mujeres (56.4%), lo cual se expresa en la gráfica 13.

Gráfica 13. Distribución por sexo.



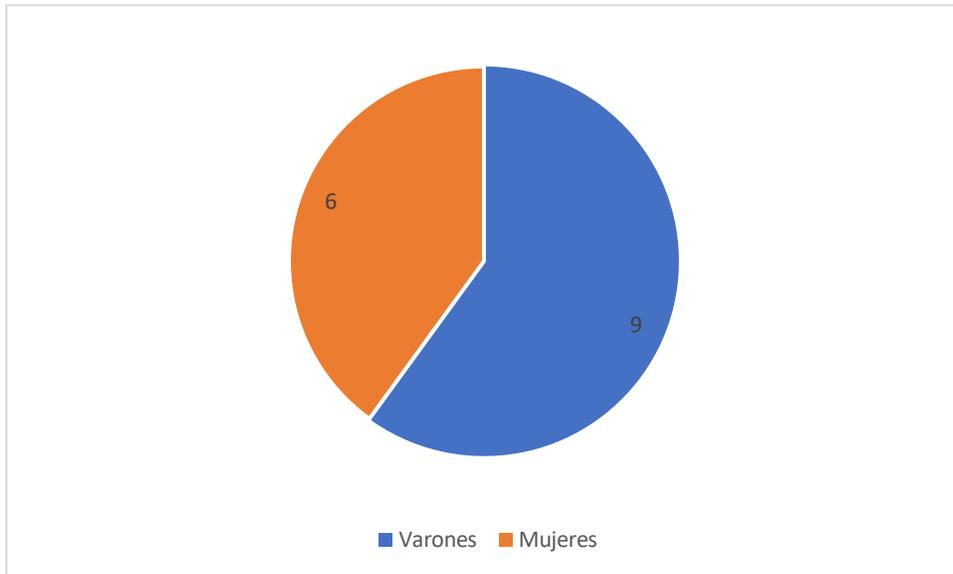
De los 39 pacientes con enfermedad renal crónica, 24 pacientes fueron mayores de 65 años, de los cuales 8 fueron varones (33.3%) y 16 mujeres (66.6%) como se observa en la gráfica 14.

Gráfica 14. Pacientes mayores de 65 años de edad con enfermedad renal crónica que desarrollaron delirium.



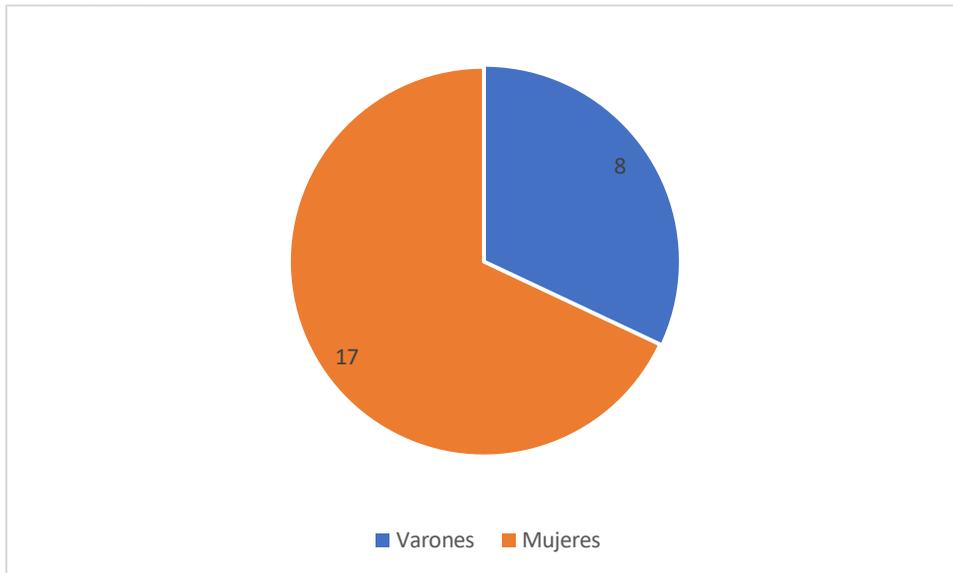
De los pacientes menores de 65 años de edad, 9 fueron varones (60%) y 6 mujeres (40%) como se observa en la gráfica 15. En dos casos, no se encontró información disponible en los expedientes.

Gráfica 15. Pacientes con enfermedad renal crónica y delirium menores de 65 años de edad.



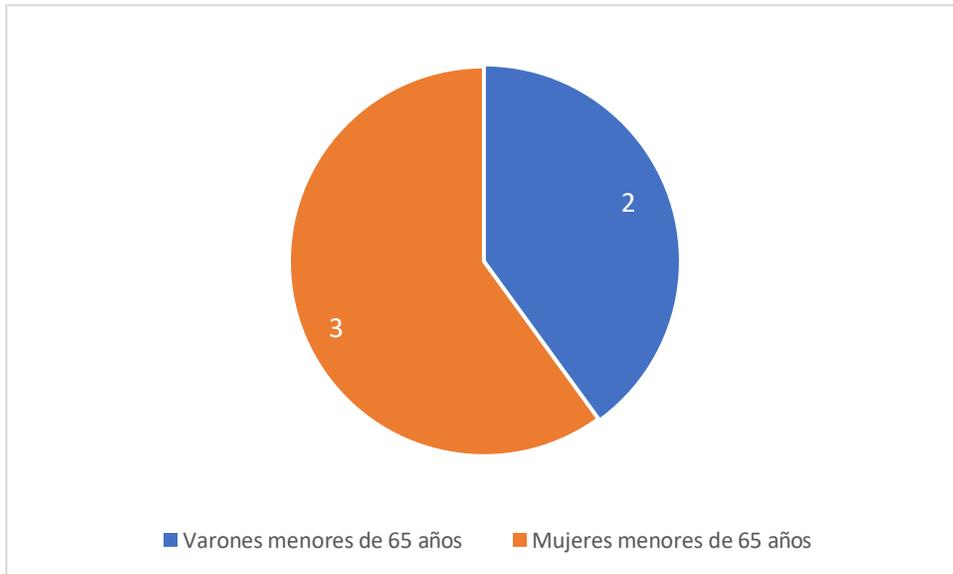
De los pacientes con insuficiencia cardíaca, 8 fueron varones y 17 mujeres como se observa en la gráfica 16.

Gráfica 16. Distribución por sexo de pacientes con insuficiencia cardíaca que presentaron delirium.

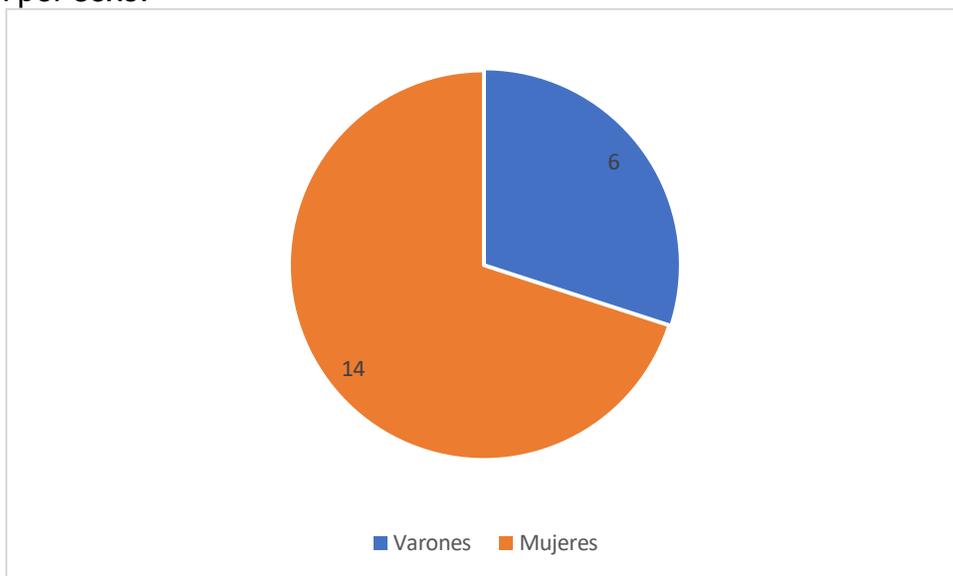


Del total de pacientes, 5 fueron menores de 65 años, de los cuales 2 fueron varones (40%) y 3 mujeres (60%) como se representa en la gráfica 17.

Gráfica 17. Pacientes menores de 65 años de edad con insuficiencia cardíaca que presentaron delirium, distribuidos por sexo.

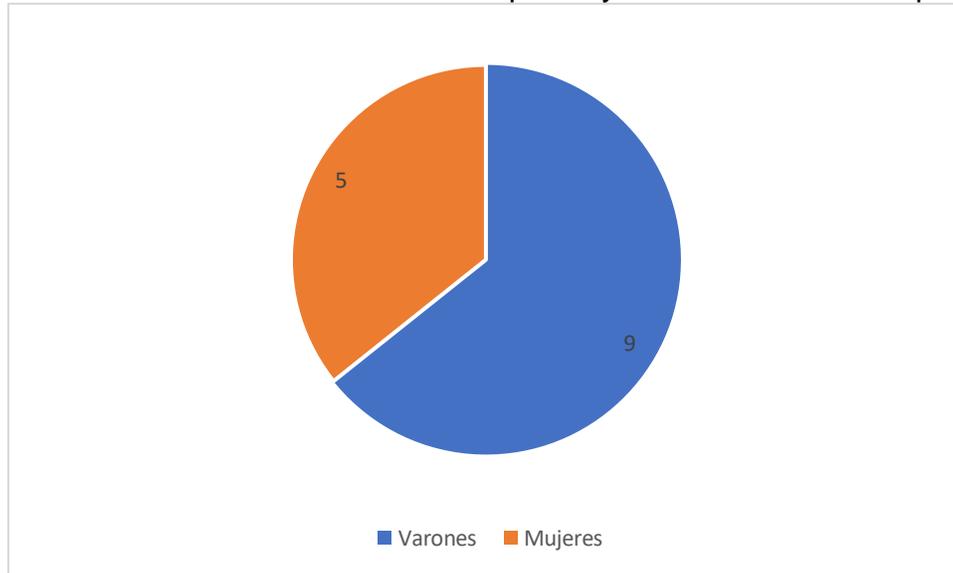


En la gráfica 18, se observa que de los pacientes mayores a 65 años de edad afectados con insuficiencia cardíaca y que cursaron con delirium durante su hospitalización en urgencias, 6 fueron varones (30%) y 14 mujeres (70%). En dos expedientes de pacientes no se encontró información disponible de esta patología. Gráfica 18. Pacientes mayores de 65 años de edad con insuficiencia cardíaca y delirium por sexo.



Se encontraron 14 pacientes con insuficiencia hepática, de los cuales 9 fueron varones (64.2%) y 5 mujeres (35.7%) como se observa en la gráfica 19.

Gráfica 19. Pacientes con insuficiencia hepática y delirium distribuidos por sexo.

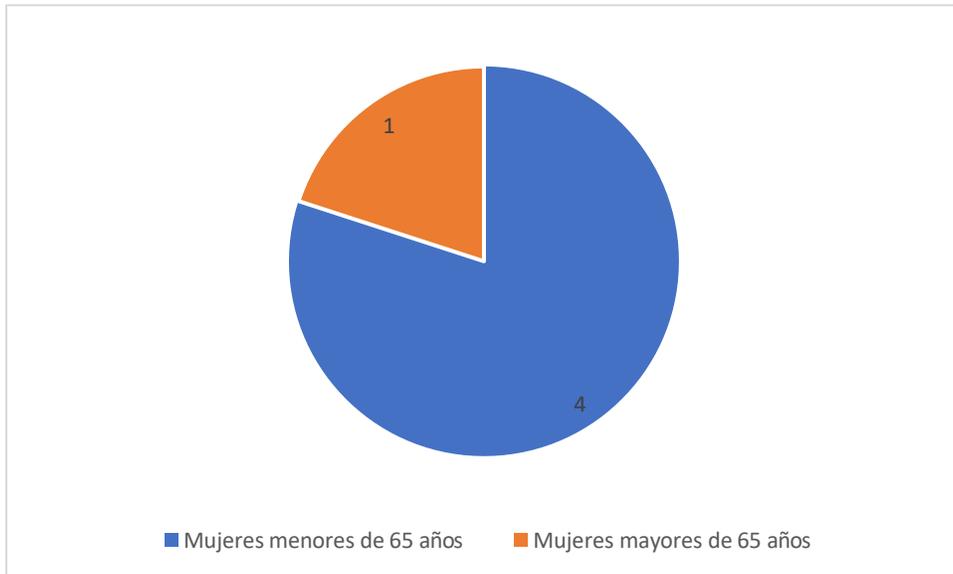


11 pacientes fueron menores de 65 años, 7 hombres (63.3%) y 4 mujeres (36.6%). Solamente se encontraron 5 pacientes mayores a 65 años de edad con este diagnóstico, siendo 2 varones (66.6%) y 1 mujer (33.3%), tal y como se observan en las gráficas 20 y 21. En dos casos no se encontró información disponible en los expedientes.

Gráfica 20. Varones afectados con insuficiencia hepática y delirium.

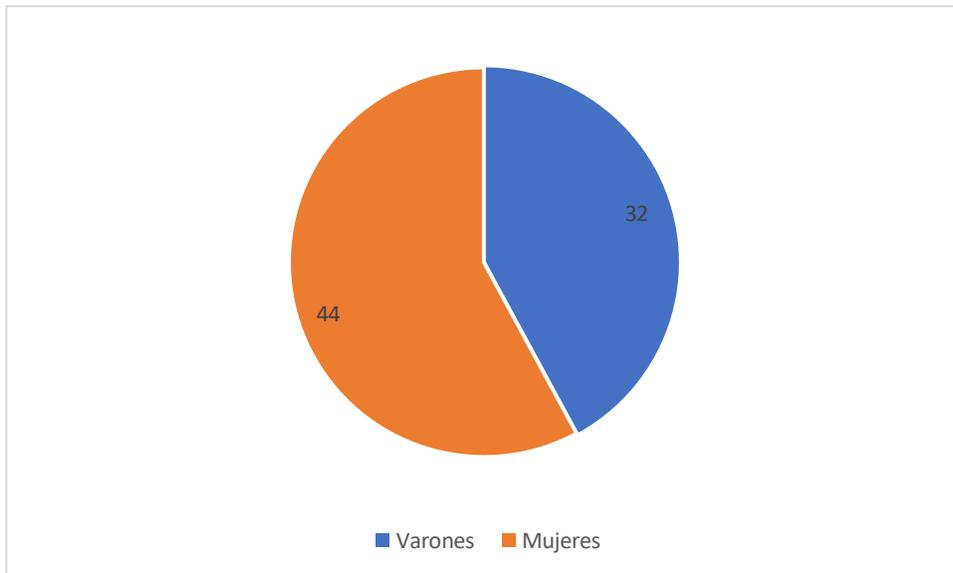


Gráfica 21. Mujeres afectadas con insuficiencia hepática y delirium.



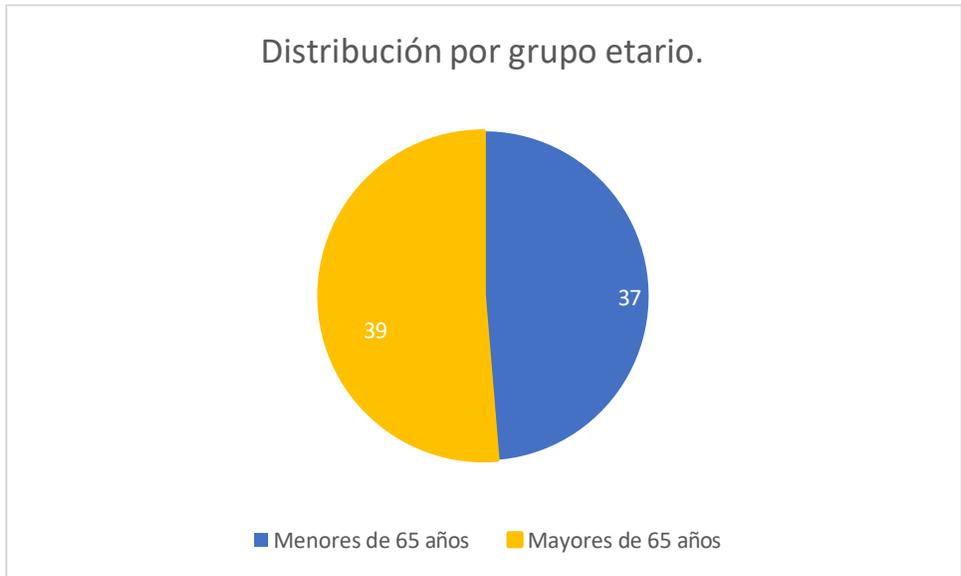
Las infecciones fueron el factor precipitante de delirium que se observó con mayor frecuencia, reportándose 76 pacientes, de los cuales, 32 fueron varones (42.1%) y 44 mujeres (57.8%) como se observa en la gráfica 22.

Gráfica 22. Distribución por sexo de pacientes con infección como factor desencadenante de delirium.



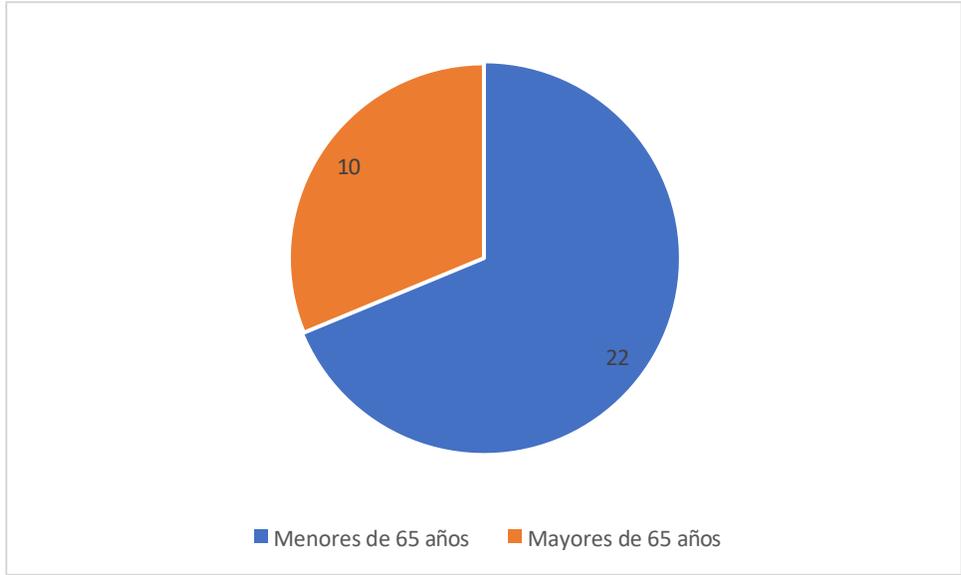
Del total de pacientes con infecciones, 37 pacientes tuvieron menos de 65 años (48.6%) y 39 fueron mayores de 65 años (51.3%), lo cual se observa en la gráfica 23.

Gráfica 23. Distribución por grupo etario de pacientes con infecciones y delirium.

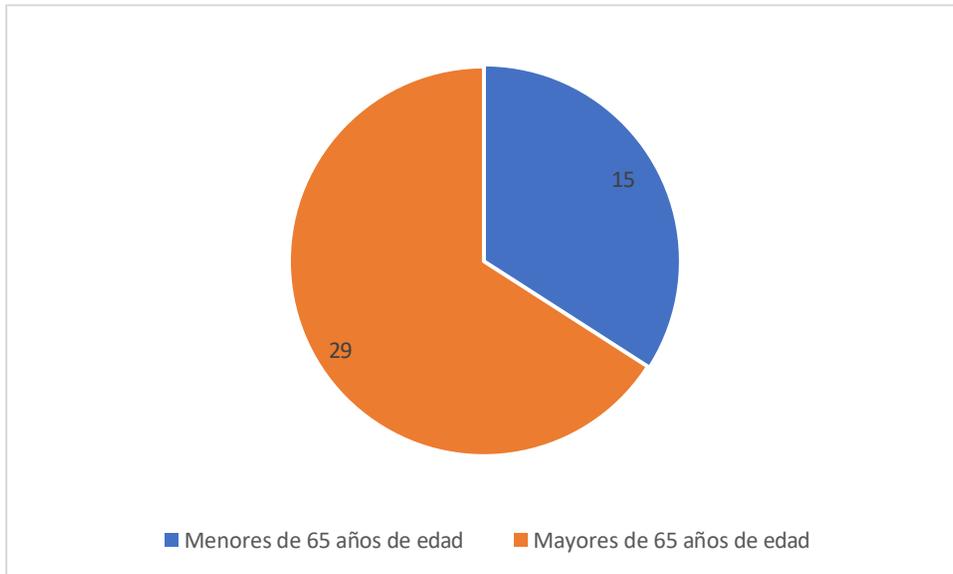


De los pacientes menores de 65 años de edad, 22 fueron varones (59.45%) y 15 mujeres (40.5%). De los pacientes mayores de 65 años de edad que presentaron infecciones como factores desencadenantes de delirium, 10 fueron varones (25.64%) y 29 mujeres (74.35%), tal y como se representa en las gráficas 24 y 25.

Gráfica 24. Varones afectados con delirium como consecuencia de procesos infecciosos.

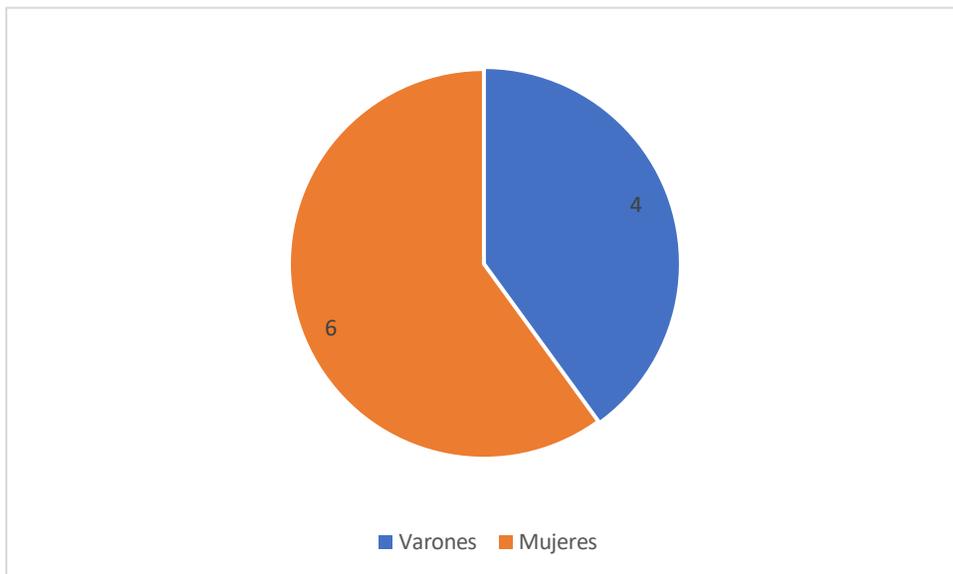


Gráfica 25. Mujeres afectadas con delirium con infecciones como factor desencadenante.



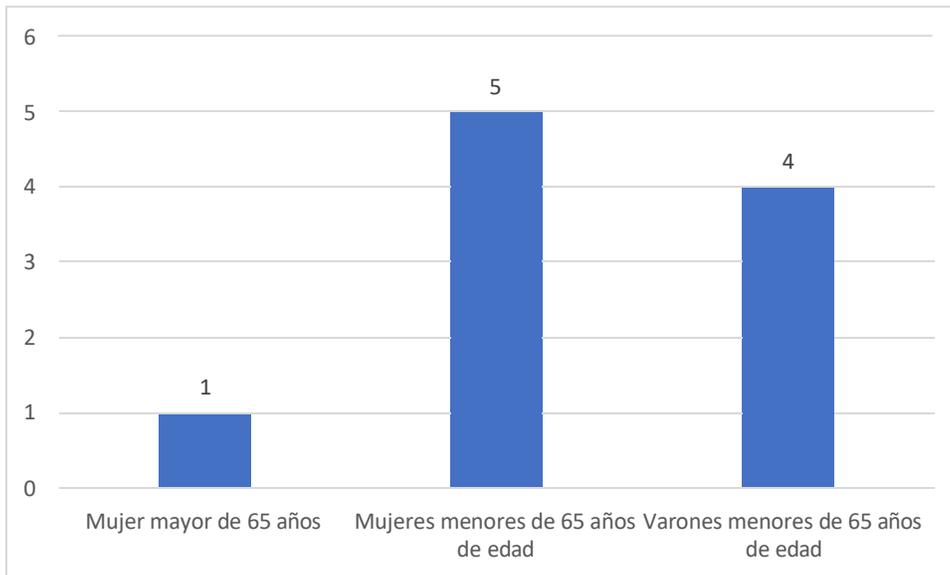
En este estudio, se descubrió que sólo 10 pacientes con delirium fueron usuarios de drogas de abuso, de los cuales, 4 fueron varones (40%) y 6 mujeres (60%) como se representa en la gráfica 26.

Gráfica 26. Usuarios de drogas con delirium.



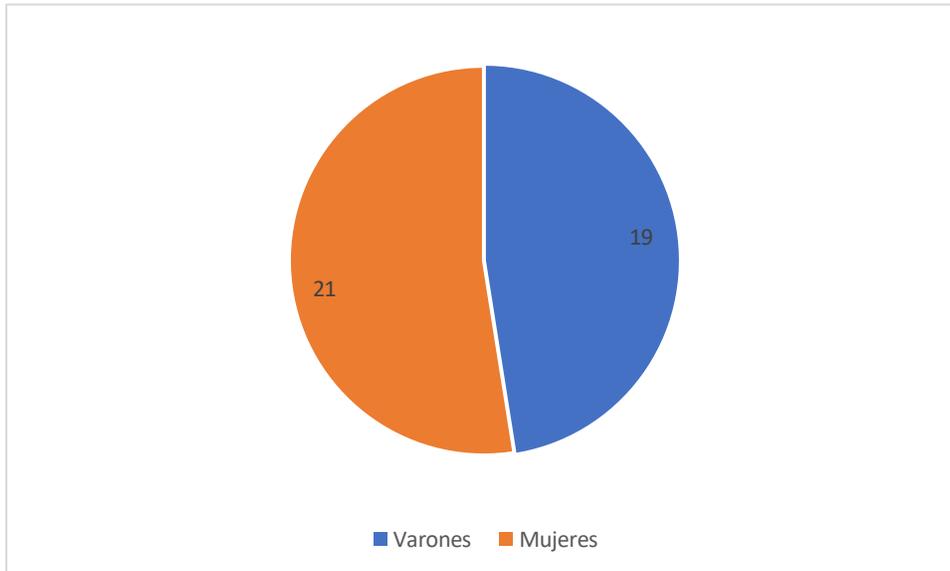
Sólo un paciente usuario de drogas de abuso (10%), fue una mujer mayor de 65 años (100%) y 9 (90%) fueron menores de 65 años, de los cuales, 4 fueron varones (44.4%) y 5 mujeres (55.5%) como se observa en la gráfica 27. Se encontraron 3 pacientes con alcoholismo como factor precipitante de delirium, sin embargo, no se consideró como droga de abuso, y en una paciente no se consignó este aspecto en el expediente.

Gráfica 27. Usuarios de drogas por grupo etario que presentaron delirium.

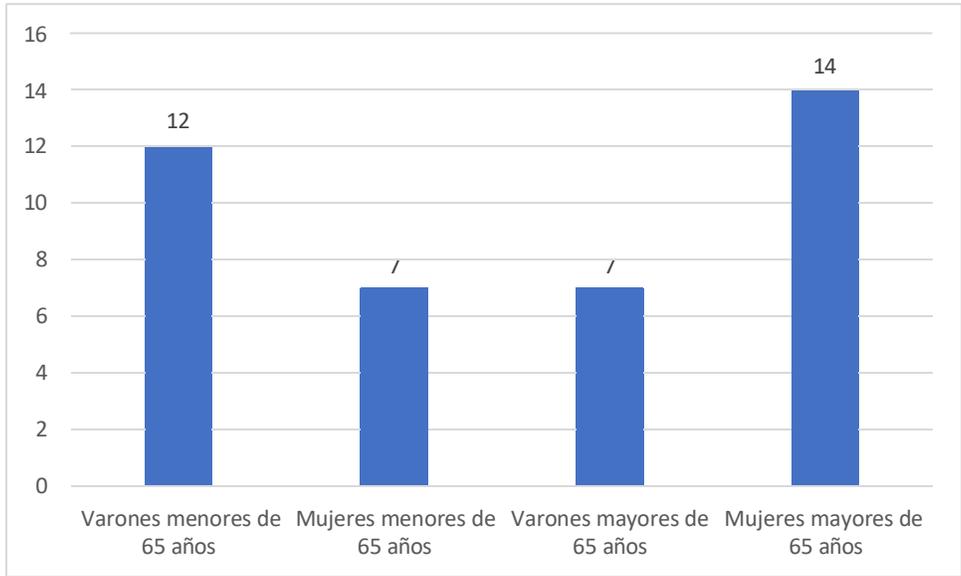


La hiponatremia como factor desencadenante de delirium se presentó en 19 varones (47.5%) y 21 mujeres (52.5%) (gráfica 28), 19 de los pacientes afectados fueron menores de 65 años (47.5%), de los cuales 7 son mujeres (36.8%) y 12 varones (63.1%) y 21 afectados fueron mayores de 65 años (52.5%), de los cuales 14 son mujeres (66.6%) y 7 varones (33.3%), como se observa en la gráfica 29.

Gráfica 28. Distribución por sexo de la hiponatremia como factor desencadenante de delirium.

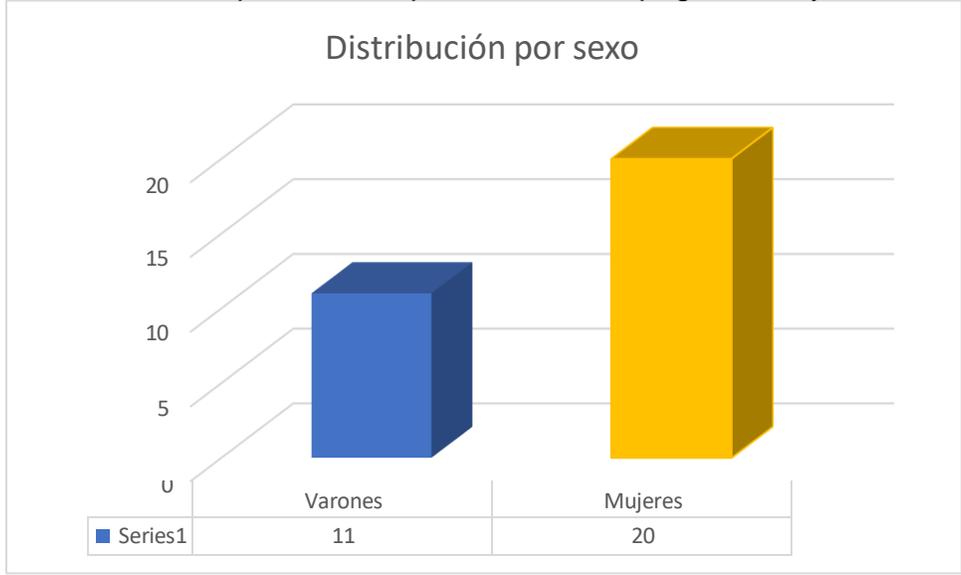


Gráfica 29. Distribución por sexo y grupo etario de pacientes afectados con hiponatremia y delirium.

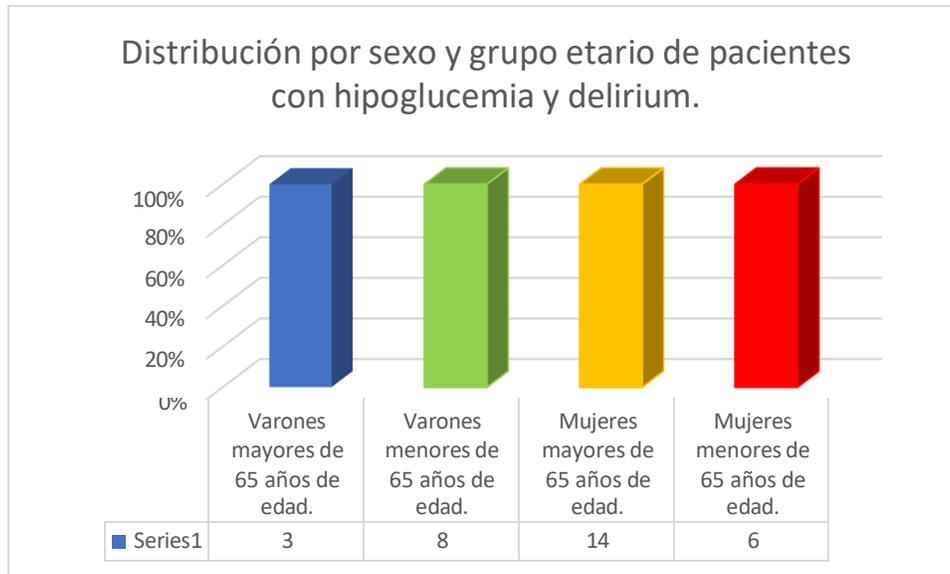


La hipoglucemia como factor precipitante de delirium se describió en 20 mujeres y 11 varones, de los cuales 14 fueron menores de 65 años [6 mujeres (42.8%) y 8 varones (57.1%)] y 7 mayores de 65 años [4 mujeres (57.1%) y 3 varones (42.8%)], como se observa en las gráficas 30 y 31.

Gráfica 30. Distribución por sexo de pacientes con hipoglucemia y delirium.



Gráfica 31. Distribución por sexo y grupo etario de pacientes con hipoglucemia que presentaron delirium.



DISCUSIÓN

En este estudio se demostró que las infecciones son el factor desencadenante de delirium más frecuente en pacientes hospitalizados en urgencias.

Se evidenció delirium con mayor frecuencia en mujeres y los factores de riesgo más frecuentemente asociados fueron diabetes mellitus y edad menor a 65 años.

Las observaciones de este estudio difieren de lo publicado por National Institute for Health and Care Excellence (NICE) el cual indica que la incidencia del delirium se incrementa a partir de los 75 años de edad y que es inusual por debajo de los 60 años. No fue posible comparar nuestros resultados con lo publicado por M. Abawi, M. y colaboradores en su artículo "Postoperative delirium in individuals undergoing transcatheter aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis" del 2018, publicado en el J. Am. Geriatr. Soc. quienes refieren que la prevalencia de delirium en los servicios de urgencias es de aproximadamente de 8 a 17% en adultos mayores, esto debido a que no se suele documentar la presencia de delirium en ningún grupo etario. Un grupo de pacientes que pudo ser objeto de estudio, fueron las víctimas de eventos vasculares cerebrales, sin embargo, no se consideró este padecimiento como desencadenante de delirium para este estudio. Si bien, muchos enfermos que requieren cuidados paliativos acuden a los servicios de urgencias, no se hizo una búsqueda intencionada de delirium en estos pacientes, por lo que no fue posible contrastar con lo publicado por Watt y colaboradores en su estudio "The incidence and prevalence of delirium across palliative care settings: a systematic review" de 2019. En el presente estudio se encontró que las infecciones representaron un 56.7% de los casos de delirium, aunque no se hizo referencia al origen de estos procesos infecciosos, tampoco su tiempo de evolución ni los patógenos encontrados, este resultado va en acorde a lo publicado por Wilson, Mart y Cunningham, quienes indican una frecuencia entre 9 y 71% para procesos sépticos, y no se hizo distinción entre neumonías y covid, por lo que tampoco fue posible establecer una asociación con esta patología. No fue posible determinar la frecuencia de cada tipo de delirium debido a que no se consignó en todos los

expedientes. Como se explicó previamente, los resultados aquí expuestos, varían de acuerdo con lo publicado en la literatura médica, debido a que la estancia de pacientes en el servicio de urgencias es por un período de tiempo relativamente breve, por lo que es difícil valorar la evolución de los pacientes en áreas de hospitalización y de recuperación quirúrgica, que es en donde más se ha descrito el delirium. Las frecuencias encontradas nos demuestran que las infecciones son el factor desencadenante de delirium más frecuente, sin embargo, no es posible establecer una relación causal. El presente estudio presenta varias limitaciones, tales como un tamaño de muestra pequeño y que fue realizado en un único centro. Se observó que, pese a que existen herramientas para el diagnóstico de delirium, como el cuestionario CAM, éstas no son consignadas en el expediente, resultando básicamente en un diagnóstico clínico basado en la experiencia del médico.

CONCLUSIONES

El diagnóstico de delirium debe ser un diagnóstico integral y no solamente asociado a una patología, tal y como sucede con la insuficiencia hepática, ya que, en este contexto, puede confundirse fácilmente con encefalopatía hepática. Aunque se estudió el uso de drogas como desencadenante de delirium, no se especificó el tipo de sustancia ni la dosis administrada, ni si el paciente ya empleaba alguna de estas sustancias, lo cual cobra importancia en el contexto de polifarmacia como factor de riesgo para la presencia de delirium, especialmente en pacientes geriátricos. No se evaluaron aspectos que pudieron incidir en la aparición de delirium como desequilibrio ácido-base, tiempo de evolución de infecciones, hipoglucemia -y grado de ésta-, agentes causales de infecciones, tratamientos administrados, estado de salud previo del paciente, si éste llevaba un adecuado control metabólico o recibía tratamiento de la enfermedad renal crónica. No se clasificó la insuficiencia hepática como parte de este protocolo en los pacientes con delirium. Pocos expedientes mencionaron el tipo de delirium que presentó el paciente. Encontramos que las mujeres se ven más afectadas que los varones, y la prevalencia de enfermedades crónicas-degenerativas fue mayor en mujeres que en varones. El principal grupo etario afectado corresponde a mujeres mayores de 65 años de edad, lo cual va acorde a lo publicado en la literatura médica, sin embargo, nuestros datos difieren en la frecuencia con la que se ven afectados pacientes menores de 60 años de edad, lo cual permite abrir un área de investigación en la población estudiada. Se requiere mayor difusión de las herramientas existentes para su detección, como el cuestionario ICAM, entre el personal de salud para su identificación y tratamiento oportuno, lo cual se reflejará en un impacto positivo en la salud de los pacientes, disminución de los días de estancia intrahospitalaria, disminución del riesgo de infecciones intrahospitalarias, disminución en gastos de atención a la salud.

De acuerdo con los resultados de este estudio, podemos concluir que las infecciones son, entre los factores estudiados, el desencadenante de delirium más común. Observamos que las mujeres se ven más afectadas que los varones, y la prevalencia de enfermedades crónicas-degenerativas fue mayor en mujeres que en varones y que, el principal grupo etario afectado corresponde a mujeres mayores de 65 años de edad.

Sin embargo, dado el diseño de este estudio no es posible establecer una relación causal con los factores desencadenantes de delirium, principalmente, debido al

pequeño número de factores desencadenantes estudiados, por lo que se requieren más estudios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.-Ramírez Solano, Marian; Umaña Venegas, Alice. Delirio: Una visión global. *Revista Médica Sinergia*. Vol. 6(5), mayo 2021.
- 2.-American Psychiatric Association (2013) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 5th ed. American Psychiatric Association, Arlington
- 3.-Slooter, A.J.C., Otte, W.M., Devlin, J.W. et al. Updated nomenclature of delirium and acute encephalopathy: statement of ten Societies. *Intensive Care Med* 46, 1020–1022 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05907-4>.
- 4.-Greaves, D. et al. Cognitive outcomes following coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis of 91,829 patients. *Int. J. Cardiol.* 289, 43–49 (2019).
- 5.-Abawi, M. et al. Postoperative delirium in individuals undergoing transcatheter aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Geriatr. Soc.* 66, 2417–2424 (2018).
- 6.-Shaw, R. C., Walker, G., Elliott, E. & Quinn, T. J. Occurrence rate of delirium in acute stroke settings: systematic review and meta-analysis. *Stroke* 50, 3028–3036 (2019).
- 7.-Watt, C. L. et al. The incidence and prevalence of delirium across palliative care settings: a systematic review. *Palliat. Med.* 33, 865–877 (2019).
- 8.-Hosie, A., Davidson, P. M., Agar, M., Sanderson, C. R. & Phillips, J. Delirium prevalence, incidence, and implications for screening in specialist palliative care inpatient settings: a systematic review. *Palliat. Med.* 27, 486–498 (2013).
- 9.-Krewulak, K. D., Stelfox, H. T., Leigh, J. P., Ely, E. W. & Fiest, K. M. Incidence and prevalence of delirium subtypes in an adult ICU: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care Med.* 46, 2029–2035 (2018).
- 10.-Almeida, I. C. et al. The impact of acute brain dysfunction in the outcomes of mechanically ventilated cancer patients. *PLoS ONE* 9, e85332 (2014).
- 11.-Wilson, J.E., Mart, M.F., Cunningham, C. et al. Delirium. *Nat Rev Dis Primers* 6, 90 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00223-4>
- 12.-Prevención, diagnóstico y tratamiento del delirium en el adulto mayor hospitalizado. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 03/11/2016.
- 13.- Pun B.T., Badenes R., Heras La Calle G., Orun O.M., Chen W., Raman R., et al. 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;9:239–250. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30552-X.
- 14.-Mendes A., Herrmann F.R., Périvier S., Gold G., Graf C.E., Zekry D. Delirium in older patients with COVID-19: Prevalence, risk factors and clinical relevance. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2021;4:glab039. doi: 10.1093/gerona/4:glab039.
- 15.-Williamson C.A., Faiver L., Nguyen A.M., Ottenhoff L., Rajjee V. Incidence Predictors and Outcomes of Delirium in Critically Ill Patients With COVID-19. *Neurohospitalist.* 2022;12:31–37. doi: 10.1177/19418744211034815.
- 16.-Thom R, Levy N, Bui M, Silbersweig D. Delirium. *Am J Psychiatry.* 2019;176(10):785-793.

- 17.-Mattar I, Chan MF, Childs C. Risk factors for acute delirium in critically ill adult patients: a systematic review. *ISRN Critical Care*. 2013;2013:1-10. doi: 10.5402/2013/910125.
- 18.-Bellelli, Giuseppe. et. al. Delirium: A Marker of Vulnerability in Older People. *Front. Aging Neurosci.*, 30 April 2021. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.626127>.
- 19.-Bowman, K., Jones, L., Masoli, J., Mujica-Mota, R., Strain, D., Butchart, J., et al. (2020). Predicting incident delirium diagnoses using data from primary-care electronic health records. *Age Ageing* 49, 374–381. doi: 10.1093/ageing/afaa006.
- 20.- Inouye, Sharon K. The Importance of delirium and delirium prevention in older adults during lockdowns. *JAMA*. 2021;325(17):1779-1780. doi:10.1001/jama.2021.2211
- 21.-Kim S-Y, Kim J-M, Kim S-W, et al. Do the phenotypes of symptom fluctuation differ among motor subtypes in patients with delirium? *J Pain Symptom Manag*. 2018;56:667–77.
- 22.-Hayhurst CJ, Marra A, Han JH, et al. Association of hypoactive and hyperactive delirium with cognitive function after critical illness. *Crit Care Med*. 2020;48:e480–8.
- 23.- Tobar, Eduardo; Álvarez, Evelyn. Delirium en el adulto mayor hospitalizado. *Revista Médica Clínica Las Condes*. Vol. 31. Núm. 1. pp. 28-35. Enero-febrero 2020.
- 24.-Maldonado, J. R. (2018). Delirium pathophysiology: an updated hypothesis of the etiology of acute brain failure. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 33, 1428–1457. doi: 10.1002/gps.4823.
- 25.-van Munster BC, Korevaar JC, Zwinderman AH, et al. Time-course of cytokines during delirium in elderly patients with hip fractures. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56:1704–9.
- 26.-Cape E, Hall RJ, van Munster BC, et al. Cerebrospinal fluid markers of neuroinflammation in delirium: a role for interleukin-1 β in delirium after hip fracture. *J Psychosom Res*. 2014;77:219–25.
- 27.-Hill AR, Spencer-Segal JL. Glucocorticoids and the brain after critical illness. *Endocrinology*. 2021. <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa242>.
- 28.-Zindel, J. & Kubers, P. DAMPs, PAMPs, and LAMPs in immunity and sterile inflammation. *Annu. Rev. Pathol.* 15, 493–518 (2020).
- 29.-Huber-Lang, M., Lambris, J. D. & Ward, P. A. Innate immune responses to trauma. *Nat. Immunol.* 19, 327–341 (2018).
- 30.-Yang, T., Velagapudi, R. & Terrando, N. Neuroinflammation after surgery: from mechanisms to therapeutic targets. *Nat Immunol* 21, 1319–1326 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41590-020-00812-1>.
- 31.-Thordardottir, S., Vikingsdottir, T., Bjarnadottir, H., Jonsson, H. Jr. & Gudbjornsson, B. Activation of complement following total hip replacement. *Scand. J. Immunol.* 83, 219–224 (2016).
- 32.-Alawieh, A., Langley, E. F. & Tomlinson, S. Targeted complement inhibition salvages stressed neurons and inhibits neuroinflammation after stroke in mice. *Sci. Transl. Med.* 10, eaao6459 (2018).
- 33.-Reis, E. S., Mastellos, D. C., Hajishengallis, G. & Lambris, J. D. New insights into the immune functions of complement. *Nat. Rev. Immunol.* 19, 503–516 (2019).
- 34.-Merlini, M. et al. Fibrinogen induces microglia-mediated spine elimination and cognitive impairment in an Alzheimer's disease model. *Neuron* 101, 1099–1108.e6 (2019).

- 35.-Petersen, M. A., Ryu, J. K. & Akassoglou, K. Fibrinogen in neurological diseases: mechanisms, imaging and therapeutics. *Nat. Rev. Neurosci.* 19, 283–301 (2018).
- 36.-McNeil, J. B. et al. Plasma biomarkers of inflammation, coagulation, and brain injury as predictors of delirium duration in older hospitalized patients. *PLoS ONE* 14, e0226412 (2019).
- 37.-Khan, B. A. et al. Biomarkers of delirium duration and delirium severity in the ICU. *Crit. Care Med.* 48, 353–361 (2020).
- 39.-Yang, T. et al. Maresin 1 attenuates neuroinflammation in a mouse model of perioperative neurocognitive disorders. *Br. J. Anaesth.* 122, 350–360 (2019).
- 40.-Ni, P. et al. IL-17A contributes to perioperative neurocognitive disorders through blood-brain barrier disruption in aged mice. *J. Neuroinflammation* 15, 332 (2018).
- 41.-Senatorov, V. V. Jr. et al. Blood-brain barrier dysfunction in aging induces hyperactivation of TGF β signaling and chronic yet reversible neural dysfunction. *Sci. Transl. Med.* 11, eaaw8283 (2019).
- 42.-Montagne, A. et al. Blood-brain barrier breakdown in the aging human hippocampus. *Neuron* 85, 296–302 (2015).
- 43.-Forsberg, A. et al. The immune response of the human brain to abdominal surgery. *Ann. Neurol.* 81, 572–582 (2017).
- 44.-Bendahan, N., Neal, O., Ross-White, A., Muscedere, J. & Boyd, J. G. Relationship between near-infrared spectroscopy-derived cerebral oxygenation and delirium in critically ill patients: a systematic review. *J. Intensive Care Med.* 34, 514–520 (2019).
- 45.-Sejling, A. S. et al. Hypoglycemia-associated changes in the electroencephalogram in patients with type 1 diabetes and normal hypoglycemia awareness or unawareness. *Diabetes* 64, 1760–1769 (2015).
- 46.-Holscher, C. Insulin signalling impairment in the brain as a risk factor in Alzheimer’s disease. *Front. Aging Neurosci.* 11, 88 (2019).
- 47.-Hall, R. J. et al. CSF biomarkers in delirium: a systematic review. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 33, 1479–1500 (2018).
- 48.-Roy, R., Niccolini, F., Pagano, G. & Politis, M. Cholinergic imaging in dementia spectrum disorders. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 43, 1376–1386 (2016).
- 49.-Heinrich, M., Sieg, M., Kruppa, J. et al. Association between genetic variants of the cholinergic system and postoperative delirium and cognitive dysfunction in elderly patients. *BMC Med Genomics* 14, 248 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12920-021-01071-1>.
- 50.-Maldonado, JR. Pathoetiological Model of Delirium: a Comprehensive understanding of the neurobiology of delirium and an evidence-based approach to prevention and treatment. *Critical Care Clinics.* 2008;24:789-856.
- 51.-Scammell, T. E., Jackson, A. C., Franks, N. P., Wisden, W. & Dauvilliers, Y. Histamine: neural circuits and new medications. *Sleep* <https://doi.org/10.1093/sleep/zsy183> (2019).
- 52.- Cursano, S. et al. A CRHR1 antagonist prevents synaptic loss and memory deficits in a trauma-induced delirium-like syndrome. *Mol. Psychiatry* <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0659-y> (2020).
- 53.-Azimaraghi O, Wongtangman K, Wachtendorf LJ, Santer P, Rummyantsev S, Ahn C, Kiyatkin ME, Teja B, Sarge T, Subramaniam B, Eikermann M. Differential Effects of Gamma-Aminobutyric Acidergic Sedatives on Risk of Post-Extubation Delirium in

the ICU: A Retrospective Cohort Study From a New England Health Care Network. *Crit Care Med.* 2022 May 1;50(5):e434-e444. doi: 10.1097/CCM.00000000000005425. Epub 2022 Jan 5. PMID: 34982739.

54.-Bellelli, G., Moresco, R., Panina-Bordignon, P., Arosio, B., Gelfi, C., Morandi, A., et al. (2017). Is delirium the cognitive harbinger of frailty in older adults? A review about the existing evidence. *Front. Med.* 4:188. doi: 10.3389/fmed.2017.00188.

55.-Austin CA, Yi J, Lin FC, Pandharipande P, Ely EW, Busby-Whitehead J, Carson SS. The Association of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors With Delirium in Critically Ill Adults: A Secondary Analysis of the Bringing to Light the Risk Factors and Incidence of Neuropsychologic Dysfunction in ICU Survivors ICU Study. *Crit Care Explor.* 2022 Jul 19;4(7):e0740. doi: 10.1097/CCE.0000000000000740. PMID: 35923593; PMCID: PMC9329078.

56.-Oh S-T, Park JY. Postoperative delirium. *Korean J Anesthesiol.* 2019;72:4–12.

57.-Boettger S, Breitbart W. Phenomenology of the subtypes of delirium: phenomenological differences between hyperactive and hypoactive delirium. *Palliat Support Care.* 2011;9:129–135. doi: 10.1017/S1478951510000672.

58.-Albrecht JS, Marcantonio ER, Roffey DM, et al. Stability of postoperative delirium psychomotor subtypes in individuals with hip fracture. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63:970–6.

59.-Rengel KF, Hayhurst CJ, Jackson JC, et al. Motoric subtypes of delirium and long-term functional and mental health outcomes in adults after critical illness. *Crit Care Med.* 2021. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000004920>.

60.-Leonard MM, Agar M, Spiller JA, et al. Delirium diagnostic and classification challenges in palliative care: subsyndromal delirium, comorbid delirium-dementia, and psychomotor subtypes. *J Pain Symptom Manage.* 2014;48(2):199-214.

61.-Tieges, Z., Evans, J. J., Neufeld, K. J. & MacLulich, A. M. J. The neuropsychology of delirium: advancing the science of delirium assessment. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 33, 1501–1511 (2018).

62.-Shenkin, S. D. et al. Delirium detection in older acute medical inpatients: a multicentre prospective comparative diagnostic test accuracy study of the 4AT and the confusion assessment method. *BMC Med.* 17, 138 (2019).

63.-Han, J. H. et al. A quick and easy delirium assessment for nonphysician research personnel. *Am. J. Emerg. Med.* 34, 1031–1036 (2016).

64.-Tieges, Z. M., et al. Diagnostic accuracy of the 4AT for delirium detection: systematic review and meta-analysis. <https://doi.org/10.1101/2020.06.11.20128280> (2020).

65.-Soenke Boettger et. al. *Palliative & Supportive Care*, Volume 18, Issue 2, April 2020, pp. 148–157. DOI: <https://doi.org/10.1017/S1478951519000683>

66.-Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2. Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS: additional implementation guidance. RCP 2020.

67.-Voyer, Phillippe et. al. RADAR: A rapid detection tool for signs of delirium (6th vital sign) in emergency departments. *Canadian Journal of Emergency Nursing* · Vol. 40, No. 2, Fall 2017.

68.-Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 157. Risk reduction and management of delirium: a national clinical guideline. SIGN (2019).

69.-Hijazi, Z., Lange, P., Watson, R. & Maier, A. B. The use of cerebral imaging for investigating delirium aetiology. *Eur. J. Intern. Med.* 52, 35–39 (2018).