

Dr. D. FEDERICO GORDO VIDAL, Doctor en Medicina, Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario del Henares y Profesor Asociado del Grado de Medicina de la Universidad Francisco de Vitoria.

CERTIFICA:

Que la presente tesis doctoral titulada “**Delirium en el paciente crítico: Análisis de factores de riesgo, pronóstico e influencia en el síndrome de post-UCI**” ha sido realizada por D^a. Beatriz Lobo Valbuena bajo mi dirección, en el Programa de Doctorado en Biotecnología, Medicina y Ciencias Biosanitarias para la obtención del título de Doctor en Medicina por la Universidad Francisco de Vitoria

Para que así conste a los efectos legales oportunos, se presenta esta tesis doctoral y se extiende la presente certificación en Madrid, a 18 de junio de 2022.

Firmado por FEDERICO GORDO VIDAL - ***6151** el día
18/06/2022 con un certificado emitido por AC
CAMERFIRMA FOR NATURAL PERSONS - 2016



Fdo.: Dr. Federico Gordo Vidal



Programa de Doctorado en Biotecnología, Medicina y Ciencias Biosanitarias
Escuela Internacional de Doctorado
Universidad Francisco de Vitoria

Tesis doctoral

Delirium en el paciente crítico

Análisis de factores de riesgo, pronóstico e influencia
en el síndrome de post-UCI

Autor: **Beatriz Lobo Valbuena**

Director: **Federico Gordo Vidal**

Antes de la defensa de la presente tesis doctoral, se publicó en septiembre 2021 la primera parte del estudio de esta tesis doctoral, relacionado con el estudio de los factores de riesgo asociados al desarrollo de delirium (“*Risk factors associated with the development of delirium in general ICU patients. A prospective observational study*”) en la revista internacional PLOS ONE.

Asimismo, la primera parte del estudio de la tesis se ha presentado en congresos nacional e internacional, y fue seleccionado dentro de la convocatoria de Premios a la Investigación 2020, promovida por la Fundación para la Investigación e Innovación Biomédica del Hospital Universitario Infanta Sofía y Hospital Universitario del Henares.

A partir de este estudio se ha mejorado el Protocolo PICS de nuestro hospital, y se ha fomentado una nueva línea de investigación relacionada con el estudio del impacto de la rehabilitación precoz en los pacientes sometidos a ventilación mecánica, este también premiado en el marco de la Convocatoria de Ayudas a Proyectos de Investigación 2022 de la Universidad Francisco de Vitoria.

Agradecimientos y dedicatoria

Esta tesis doctoral no hubiese sido posible sin el apoyo incondicional de numerosas personas que me han guiado, acompañado y apoyado en mi camino como médico. Aunque por motivos de espacio no podré incluirlas a todas, no querría dejar de expresar mi agradecimiento:

Al Prof. Federico Gordo Vidal, por haber creído en mí, por su valiosa mentoría y disposición a la hora de ayudarme a realizar este trabajo.

Al Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario del Henares, y en especial nuevamente al Dr. Federico Gordo por darnos impulso a los integrantes del servicio para dar lo mejor de nosotros mismos. A los demás compañeros, por todo lo que aprendo de ellos cada día y por su colaboración en la recogida de gran parte de los datos empleados en este manuscrito.

A Don Raúl Castañeda Vozmediano, miembro de la Unidad de Apoyo a la Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Francisco de Vitoria, por su inestimable ayuda con el análisis estadístico y su interpretación.

Al Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario Puerta de Hierro, por haberme introducido en el mundo de los Intensivos, y haberme inculcado el deseo por seguir creciendo como médico.

A mi familia y amigos. A mi hermana Irene, y a mis padres, Aquilino y Rosa María, por darme su apoyo para finalizar este trabajo. A mis hijos, Lydia, Yago y Mateo, por arrancarme todas las mañanas una sonrisa y hacerme creer que es posible un mundo mejor. A mi esposo Alejandro, por su apoyo incondicional, paciencia y amor.

Índice

I. Resumen.....	5
I.1. Resumen (en español)	7
I.2. Abstract (in english)	9
II. Introducción.....	11
II.1. Justificación y antecedentes	13
II.2. Definición y clasificación	15
II.2.1. Origen etimológico	15
II.2.2. Concepto actual de <i>delirium</i>	15
II.2.3. Clasificación: tipos de <i>delirium</i>	18
II.2.4. Epidemiología.....	20
II.2.5. Etiología: factores de riesgo para el desarrollo de <i>delirium</i>	21
II.3. Detección del <i>delirium</i> en el paciente crítico (diagnóstico de la entidad clínica) .	24
II.3.1. Escalas de valoración de presencia o ausencia de <i>delirium</i>	24
II.3.2. Escalas utilizadas para valorar la gravedad del <i>delirium</i>	25
II.3.3. Modelos de predicción de riesgo para desarrollar <i>delirium</i>	27
II.3.4. Otras pruebas diagnósticas	28
II.4. Pronóstico asociado al desarrollo de <i>delirium</i> en el paciente crítico.....	30
II.4.1. Impacto en la mortalidad.....	30
II.4.2. Impacto en la función cognitiva posterior	32
II.4.3. Impacto en el coste de asistencia sanitaria	33
II.4.4. <i>Delirium</i> y síndrome de post-cuidados intensivos	33
II.5. Estrategias de prevención del desarrollo de <i>delirium</i>	38
II.5.1. Intervenciones farmacológicas para prevenir el <i>delirium</i>	38
II.5.2. Intervenciones no farmacológicas para prevenir el <i>delirium</i>	40
II.6. Tratamiento farmacológico del <i>delirium</i>	47
II.6.1. Uso de antipsicóticos	48
II.6.2. Uso de agonistas de los adrenoreceptores alfa-2.....	50
II.6.3. Uso de otros fármacos	52
II.6.4. Priorizando el manejo óptimo del <i>delirium</i>	52

III. Hipótesis	55
IV. Objetivos	59
V. Material y métodos.....	63
V.1. Sujetos del estudio	65
V.1.1. Criterios de inclusión.....	66
V.1.2. Criterios de exclusión	66
V.1.3. Grupos de estudio	66
V.2. Datos analizados en el estudio.....	67
V.2.1. Variables estudiadas para identificar los factores de riesgo de <i>delirium</i> en nuestra cohorte	67
V.2.2. Variables estudiadas para valorar el impacto de <i>delirium</i> sobre la calidad de vida de los pacientes	70
V.3. Análisis estadístico	74
V.3.1. Análisis de las variables consideradas en el estudio para la localización de los factores de riesgo asociados al desarrollo de <i>delirium</i> en nuestra cohorte	74
V.3.2. Análisis de los resultados de las encuestas realizadas a los dos años del alta hospitalaria para valorar el impacto del delirium sobre la calidad de vida de los pacientes de nuestra cohorte	76
VI. Resultados	81
VI.1. Estudio descriptivo de la población. Estudios analíticos exploratorios.....	83
VI.1.1. Variables demográficas y clínicas.....	83
VI.1.2. Variables demográficas agrupadas en los dos grupos de estudio	85
VI.1.3. Variables clínicas agrupadas en los dos grupos de estudio	88
VI.1.4. Variables asociadas al pronóstico a corto plazo, agrupadas en los dos grupos de estudio.....	90
VI.2. Estudio analítico de los factores de riesgo asociados al desarrollo de <i>delirium</i>	92
VI.2.1. Análisis univariante de las variables recogidas.....	92
VI.2.2. Análisis multivariante.....	93
VI.2.3. Particiones recursivas mediante árbol CHAID.....	94
VI.3. Análisis del impacto en la calidad de vida de los pacientes que han desarrollado delirium durante el periodo de estudio.....	96
VI.3.1. Descriptivo general de la muestra estudiada	96

VI.3.2. Análisis estadístico de las variables demográficas y clínicas según grupo de estudio (GD y GND)	99
VI.3.3. Análisis estadístico de los resultados de la escala de Barthel y CFS mediante estudio de los efectos principales y efecto interacción	100
VI.3.4. Análisis estadístico de los resultados de la escala Barthel mediante comparaciones múltiples	102
VI.3.5. Análisis estadístico de los resultados del índice de Barthel y CFS mediante estudio de los efectos simples con la muestra de casos apareados	103
VI.3.6. Análisis estadístico de los resultados de la escala SF-36 mediante estudio de los efectos simples con la muestra de casos apareados.....	106
VI.3.7. Conclusiones de los análisis estadísticos enfocados a estudiar los resultados obtenidos con las encuestas	107
VII. Discusión.....	111
VII.1. Discusión de los objetivos del estudio.....	114
VII.2. Limitaciones y fortalezas del estudio	120
VII.3. Líneas de investigación futuras	125
VIII. Conclusiones.....	129
IX. Bibliografía.....	133
X. Anexos.....	157
X.1. Anexo I: Escalas o herramientas de detección y monitorización de <i>delirium</i>	159
X.1.1. CAM-ICU (Confusion Assessment Method for the ICU).....	159
X.1.2. ICDSC (Intensive Care Delirium Screening Checklist).....	160
X.1.3. RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale).....	160
X.2. Anexo II: Documento de aprobación por parte del CEI de la UFV del Registro de la UCI del H.U del Henares	161
X.3. Documento de consentimiento informado general del ingreso en UCI	162
X.4. Anexo IV: Documento de consentimiento informado para el tratamiento de datos de historia clínica en estudios de investigación y docencia	164
X.5. Anexo V: Documento de aprobación por parte del CEI de la UFV del presente estudio.....	165
X.6. Anexo VI: Escalas utilizadas para valorar la calidad de vida de los pacientes	166
X.6.1. Índice de Barthel	166

X.6.2. Escala de Fragilidad Clínica o CFS (<i>Clinical Frailty Scale</i>)	167
X.6.3. Cuestionario de salud SF-36 (36-Item Short Form Health Survey).....	168
X.7. Anexo VII: Pruebas de normalidad	169
X.7.1. Pruebas de normalidad de toda la muestra recogida en el estudio de campo mediante el test de Anderson-Darling.....	169
X.7.2. Distribución de los descriptivos de toda la muestra.....	169
X.7.3. Pruebas de normalidad del Grupo No <i>Delirium</i> (GND) mediante el test de Anderson-Darling	171
X.7.4. Distribución de los descriptivos de GND	171
X.7.5. Pruebas de normalidad del Grupo <i>Delirium</i> (GD) mediante el test de Anderson- Darling	173
X.7.6. Distribución de los descriptivos del GD	173
<i>XI. Abreviaturas y acrónimos.....</i>	<i>175</i>
<i>XII. Índice de tablas y figuras</i>	<i>179</i>
XII.1. Índice de tablas	181
XII.2. Índice de figuras.....	182

I. Resumen

Delirium en el paciente crítico: Análisis de factores de riesgo, pronóstico e influencia en el síndrome de post-UCI

I.1. Resumen (en español)

Introducción: El *delirium* o síndrome confusional agudo es un grave trastorno neuropsiquiátrico que se asocia a múltiples complicaciones, así como a un peor pronóstico tanto a corto como a largo plazo. Al no disponer aún de tratamiento específico, es fundamental encontrar formas de prevenirla. Por ello, conocer los diferentes factores de riesgo y su grado de asociación con el desarrollo del *delirium* puede ayudar a identificar a los pacientes de alto riesgo. Los objetivos del presente estudio son (1) analizar los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de *delirium*, de cara a intervenir precozmente en los pacientes de mayor riesgo y (2) examinar el impacto a corto y largo plazo que tiene el desarrollo de *delirium* en los pacientes ingresados en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Material y métodos: Para responder al primer objetivo, se llevó a cabo un estudio observacional incluyendo datos recogidos prospectivamente de una cohorte de pacientes ingresados en la UCI polivalente desde el 1 de octubre de 2016 hasta el 1 de mayo de 2019. Los pacientes se clasificaron en dos grupos, según desarrollaran o no *delirium*. Se analizaron los datos demográficos y clínicos y se llevaron a cabo estudios estadísticos univariante, multivariante (regresión logística), y una prueba de partición recursiva en búsqueda de los pacientes de mayor riesgo. Para responder al segundo objetivo, se realizó un estudio de campo seleccionando un control por cada caso de *delirium* detectado en el apartado anterior, sobre una cohorte de 186 pacientes (93 casos de *delirium*, y 93 controles que no lo desarrollaron). Se analizaron varias escalas enfocadas a valorar la calidad de vida desde las tres dimensiones (física, psicológica y social): los índices de Barthel y Fragilidad (*Clinical Frailty Scale* o CFS) y la SF-36. Se recogieron datos al ingreso en UCI, al alta de UCI, al alta hospitalaria y a los dos años del alta hospitalaria (esta última mediante encuesta telefónica). El análisis estadístico de los resultados obtenidos se realizó mediante el test ART-ANOVA y prueba de signos.

Resultados: En la primera parte del estudio se incluyeron 1462 pacientes. 93 desarrollaron *delirium* (incidencia de 6,3%). Estos eran de mayor edad, tenían una puntuación más alta en la CFS, en las puntuaciones de riesgo al ingreso (SAPS-3 y SOFA), y tenían un mayor número de fallos orgánicos (OF). Se observó una mayor incidencia de *delirium* en los pacientes que (a) presentaban más de dos OF (20,4%; OR 4,9; IC95%: 2,9-8,2), y (b) tenían más de 74 años,

aunque tuvieran <2 OF (8,6%; OR 2,1; IC95%: 1,3-3,5). Tras el análisis de los factores de riesgo valoramos el impacto a corto plazo. Observamos que los pacientes que desarrollaron *delirium* presentaron una mayor estancia en la UCI y en el hospital y una mayor tasa de reingreso, sin cambios en la mortalidad. En la segunda parte del estudio, se obtuvo información de 156 pacientes (30 pacientes no contestaron a la encuesta a los 2 años) para el análisis de la calidad de vida desde la dimensión física, y 146 pacientes para el análisis de la calidad de vida desde la dimensión psicológica y social. Pudo constatarse que: (a) en cada uno de los dos grupos de pacientes (casos y controles), las puntuaciones relacionadas con el aspecto físico de la calidad de vida tienden a mejorar en el tiempo, siendo siempre menos favorables en el grupo de pacientes que desarrollaron *delirium* comparado con el grupo de controles; (b) los pacientes que desarrollaron *delirium* presentaron además puntuaciones menores en la escala SF-36, siendo estas diferencias estadísticamente significativas, y por tanto demostrando peor calidad de vida, con impacto tanto en la esfera psicológica como en la social.

Discusión: Los pacientes que desarrollaron *delirium* durante su estancia en la UCI presentaron una edad mayor, un grado fragilidad basal más elevado al ingreso y una mayor incidencia de comorbilidades cardiovasculares y renales, además de más gravedad al ingreso, con una mayor necesidad de ventilación mecánica e incidencia de fracasos orgánicos en todas las categorías recogidas. Los factores de riesgo más fuertemente asociados fueron la edad mayor de 74 años y el desarrollo de más de dos fracasos orgánicos, además de la necesidad de bloqueo neuromuscular continuo durante el ingreso en UCI, el aislamiento confirmado por microorganismos multirresistentes, presentar un ingreso por coma de origen metabólico, y la necesidad de ventilación mecánica invasiva. Los pacientes que desarrollaron *delirium* mostraron una mayor estancia hospitalaria, tanto en UCI como en planta de hospitalización, y mayor tasa de reingreso no programado en UCI, sin efecto en la mortalidad. En cuanto al impacto a largo plazo, los pacientes que desarrollaron *delirium* presentaron puntuaciones a los dos años del alta hospitalaria significativamente más bajas en las tres escalas utilizadas. La identificación de pacientes de alto riesgo dentro de nuestra cohorte nos ha permitido centrar los esfuerzos en la detección precoz de los mismos, priorizando las medidas de prevención no farmacológicas en este grupo de pacientes. Asimismo, este estudio ha contribuido a la mejora del Protocolo de prevención y detección precoz del Síndrome de Post-Cuidados Intensivos, iniciado en nuestro centro hospitalario en 2018.

I.2. Abstract (in english)

Introduction: *Delirium* or acute confusional syndrome is a severe neuropsychiatric disorder associated with multiple complications and a worse short- and long-term prognosis. As there is still no specific treatment available, finding ways to prevent it is essential. Therefore, knowing the different risk factors and their degree of association with the development of *delirium* can help identify high-risk patients. The present study aims to analyze the risk factors related to the development of *delirium*, aiming for early intervention in patients with greater risk and assess the short- and long-term impact of the development of *delirium* in patients admitted to the Intensive Care Unit (ICU).

Material and methods: To answer our first goal, an observational study was conducted, including prospectively collected data from a cohort of patients admitted to an ICU from October 1, 2016, to May 1, 2019. Patients were classified into two groups according to whether they developed or didn't develop *delirium*. Demographic and clinical data were analyzed, and univariate statistical studies, multivariate (logistic regression), and a recursive partition test were performed in search of patients at higher risk. To respond to the second objective, a field study was conducted by selecting a control for each case of *delirium* detected in the previous section on a cohort of 186 patients (93 cases of *delirium* and 93 controls who did not develop *delirium*). Several scales were analyzed to assess the quality of life from the known three dimensions (physical, psychological, and social): the Barthel Index, the Clinical Frailty Scale (CFS), and the SF-36. Data were collected at ICU admission, ICU discharge, hospital discharge, and two years after discharge (the latter via a telephone survey). Statistical analysis of the results obtained was carried out using the ART-ANOVA and sign tests.

Results: In the first part of the study, 1462 patients were included. 93 developed *delirium* (incidence of 6.3%). These were older, had a higher CFS score, higher admission risk scores (SAPS-3 and SOFA), and had a higher number of organ failures (OF). A higher incidence of *delirium* was observed in patients who (a) had more than two OF (20.4%; OR 4.9; 95%CI: 2.9-8.2) and (b) were older than 74 years, even if they had <2 OF (8.6%; OR 2.1; 95%CI: 1.3-3.5). After analysis of the risk factors, we assessed the short-term impact. We observed that patients who developed *delirium* had a more prolonged ICU and hospital stay and a higher

readmission rate, with no change in mortality. In the second part of the study, information was obtained from 156 patients (30 patients did not answer the survey at two years) for the analysis of quality of life from the physical dimension and 146 patients for the study of quality of life from the psychological and social dimensions. It was found that: (a) in each of the two groups of patients (cases and controls), the scores related to the physical aspect of quality of life tended to improve over time, being consistently less favorable in the group of patients who developed *delirium* compared to the group of controls; (b) the patients who developed *delirium* also presented lower scores on the SF-36 scale, these differences being statistically significant, and therefore demonstrating a worse quality of life, with impact on both the psychological and social spheres.

Discussion: Patients who developed *delirium* during their stay in the ICU were older, had a higher baseline frailty level on admission and a higher incidence of cardiovascular and renal comorbidities, as well as greater severity, with a greater need for mechanical ventilation and incidence of organ failure in all the collected categories. The most strongly associated risk factors were age over 74 years and the development of more than two organ failures. Other risk factors associated with *delirium* included: the need for continuous neuromuscular blockade during ICU admission, confirmed isolation by multidrug-resistant microorganisms, ICU admission for coma of metabolic origin, and the need for invasive mechanical ventilation. Patients who developed *delirium* had a higher length of stay, both in the ICU and on the ward, and a higher rate of unscheduled readmission to the ICU, with no effect on mortality. As for the long-term impact, patients who developed *delirium* had significantly lower scores two years after hospital discharge on the three used scales. Identifying high-risk patients within our cohort has allowed us to focus our efforts on their early detection, prioritizing non-pharmacological prevention measures in this group of patients. Likewise, this study has contributed to the improvement of the Protocol for the prevention and early detection of post-intensive care syndrome, initiated in our hospital center in 2018.

II. Introducción

Delirium en el paciente crítico: Análisis de factores de riesgo, pronóstico e influencia en el síndrome de post-UCI

II.1. Justificación y antecedentes

El *delirium* o síndrome confusional agudo es un grave trastorno neuropsiquiátrico de origen orgánico que se caracteriza por la aparición de alteraciones tanto de la conciencia como de las funciones cognitivas (1). Su desarrollo está asociado a múltiples complicaciones: aumento de la mortalidad (2), mayor duración de la ventilación mecánica, tasa de reintubación más elevada e incremento de la estancia hospitalaria (3, 4). A pesar del número creciente de publicaciones relacionadas con el *delirium* en los últimos años, sigue siendo un problema infradiagnosticado y en cierta manera minusvalorado dentro de la patología del paciente crítico.

Por un lado, un manejo óptimo de nuestros pacientes pasa por el conocimiento de los factores de riesgo asociados con el desarrollo de diferentes patologías, entre ellas el *delirium*. En esencia, proporciona una visión de un síndrome complejo, facilita la detección de pacientes de alto riesgo, y nos permite mejorar los programas de prevención.

Por otro, el desarrollo del *delirium* se asocia con un peor pronóstico a corto plazo, como el aumento de la mortalidad, el deterioro cognitivo, la mayor duración de la ventilación mecánica y la mayor duración de la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (5). Cabe señalar que una mayor duración en los cuidados intensivos se asocia con un aumento de la morbilidad y la mortalidad, que se explica en parte por factores de la UCI potencialmente modificables como el uso de corticosteroides, agentes bloqueantes neuromusculares, benzodiazepinas o ventilación mecánica (factores de riesgo del *delirium* ya conocidos) (6). Junto con esto, el *delirium* también se asocia con un peor pronóstico a largo plazo, como el deterioro cognitivo persistente (7-9) y la discapacidad en las actividades de la vida diaria, incluyendo una peor función motriz-sensorial (10, 11).

Los avances médicos y tecnológicos que se han dado en las últimas décadas para el cuidado del paciente crítico son incommensurables. Si bien los médicos especialistas en Medicina Intensiva y otros profesionales sanitarios vinculados a los cuidados intensivos hemos sido siempre conscientes de las dificultades que supone la recuperación tras el alta de un ingreso en UCI, las publicaciones que las abordan son recientes y ponen de relieve las devastadoras consecuencias a largo plazo que puede generar la enfermedad en el paciente crítico y sus

familiares (12, 13). Definidas en conjunto como el síndrome post-cuidados intensivos (síndrome post-UCI o, por sus siglas en inglés, *post intensive care syndrome, PICS*), se ha cifrado su aparición en un 30-50% de los pacientes. El PICS implica una alteración nueva o que empeora el estado de salud físico y psíquico, que aparece y persiste después de la hospitalización por una enfermedad crítica. Entre los factores de riesgo relacionados con la aparición de PICS destaca el desarrollo de *delirium* durante el ingreso (pero también se incluyen: inmovilidad, sedación profunda, corticoides sistémicos y ventilación mecánica prolongada, siendo estos también factores de riesgo para el desarrollo de *delirium*) (14, 15).

Así pues, mejorar nuestra comprensión de los factores de riesgo susceptibles de intervención y su implicación en el pronóstico de los pacientes (tanto corto como a largo plazo) puede suponer mejoras en la atención clínica, además de fomentar el desarrollo de programas de atención post-UCI (16-18). Como profesionales sanitarios dedicados al cuidado del paciente crítico, tenemos la responsabilidad de identificar y tratar las consecuencias de la enfermedad crítica en los pacientes, tanto dentro como fuera de la UCI.

II.2. Definición y clasificación

II.2.1. Origen etimológico

El término “delirio” proviene del latín “*delirium*”, que significa “no hacer un surco”. En la época romana los médicos realizaban una serie de curiosas pruebas a pacientes para calibrar lo que denominaban en su momento el “estado de enajenación” (ya fuese transitorio o producido por un trastorno mental). Una de ellas consistía en pedir al paciente que hiciese un surco en la tierra ayudado por una vara; dependiendo de cómo saliese este, se determinaba su capacidad: aquel que no pudiese trazarlo de modo correcto se indicaba que estaba sufriendo “*delirium*”. Dicho término señalaba el comportamiento anormal o extravagante de esa persona y etimológicamente se compone del prefijo “*de*” (separación, negación), el vocablo “*lira*” (cuyo significado era “surco”) y el sufijo “*ius*” (resultado).

Según el diccionario de la lengua española de la Real Academia Española (19), el término “delirio” tiene tres significados:

(1) *Acción y efecto de delirar.*

(2) *Despropósito, disparate.*

(3) *Confusión mental caracterizada por alucinaciones, reiteración de pensamientos absurdos e incoherencia.*

Para poder diferenciar entre lo que se considera como “delirio” desde el punto de vista psicológico y psiquiátrico (definido en el punto número 3 de la RAE) y el síndrome confusional agudo descrito entre los pacientes críticos, se optó por utilizar el término latín *delirium* para definir el síndrome, y el término castellano delirio para definir la alucinación.

II.2.2. Concepto actual de *delirium*

A partir del consenso entre diez sociedades médicas (20), el *delirium* se puede definir a partir de los cinco criterios diagnósticos del DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5^o edición):

- A. Una alteración de la atención (*capacidad reducida para dirigir, centrar, mantener o desviar la atención*) y la conciencia (*orientación reducida al entorno*).
- B. La alteración aparece en poco tiempo (*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.
- C. Una alteración cognitiva adicional (*déficit de memoria, de orientación, de lenguaje, de la capacidad visoespacial o de la percepción*).
- D. Las alteraciones de los criterios A y C no se explican mejor por otra alteración neurocognitiva preexistente, establecida o en curso, si suceden en el contexto de un nivel de estimulación extremadamente reducida como el coma.
- E. En la anamnesis, la exploración física o los análisis clínicos se obtiene evidencia de que la alteración es una consecuencia fisiológica directa de otra afección médica, intoxicación o una abstinencia por alguna sustancia (*consumo de drogas o medicamentos*), una exposición a una toxina o se debe a múltiples etiologías.

Cabe indicar que la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5), publicada en 2013 (21), conllevó cambios en algunos criterios diagnósticos con respecto a la edición previa. Las modificaciones más importantes respecto al *delirium* fueron:

- Centrar el ítem A en la atención (*attention, awareness*), dejando atrás el complejo término anglosajón de “*consciousness*”, utilizado en el DSM-IV-TR.
- Incluir un ítem específico sobre el diagnóstico diferencial con otros trastornos neurocognitivos como la enfermedad de Alzheimer o con un estado de estimulación extremadamente reducido (p. ej., coma).

Existen, no obstante, varias críticas a la versión española del DSM-5, publicada en 2014 (22), en cuanto a los nuevos criterios diagnósticos del *delirium*. La primera es que se traduce la palabra “*awareness*” como «conciencia» (término con distintas interpretaciones posibles), lo que puede reducir la concordancia entre evaluadores, entorpecer las decisiones terapéuticas y, finalmente, disminuir la validez y comparabilidad internacional de los estudios llevados a cabo con la versión castellana del DSM-5. La segunda, que en el DSM-5 español desconcierta encontrar como sinónimo «síndrome confusional», denominación que, aunque se relaciona

con el concepto francés del siglo XIX *confusion mentale primitive* (23), debería no incluirse si se opta por preservar la coherencia histórica con el término *delirium* introducido por Celso en torno al siglo primero después de Cristo (c. 25-50 d.C.) (24).

Delirium es también el nombre usado en la otra clasificación vigente en español, la undécima versión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-11), en vigor desde febrero de 2022 (25):

- *Entidad padre: Trastornos neurocognitivos*
- *6D70: Delirium*
- *Definición: El delirio se caracteriza por una alteración de la atención, la orientación y la conciencia que se desarrolla en un corto período de tiempo, y por lo general se presenta como una confusión significativa o deterioro neurocognitivo global, con síntomas transitorios que pueden fluctuar dependiendo de la condición causal o etiología subyacente. El delirio a menudo incluye alteraciones del comportamiento y las emociones, y puede incluir deterioro en múltiples dominios cognitivos. También puede estar presente una alteración del ciclo sueño-vigilia, incluida la reducción de la activación del inicio agudo o la pérdida total del sueño con reversión del ciclo sueño-vigilia. El delirio puede ser causado por los efectos fisiológicos directos de una afección médica no clasificada como trastornos mentales, del comportamiento o del desarrollo neurológico, por los efectos fisiológicos directos de una sustancia o medicamento, incluida la abstinencia, o por factores etiológicos múltiples o desconocidos.*

Aunque *a priori* puedan parecer fútiles las disquisiciones etimológicas y semánticas de este proceso patológico, resulta fundamental ser homogéneo en su denominación para dar una mejor atención a los pacientes. La falta de consenso en la designación de un trastorno sobre el que deben intervenir profesionales de diversas áreas dificulta la comunicación y puede llevar a situaciones en las que distintos especialistas piensan que están afrontando varios diagnósticos en lugar de uno.

II.2.3. Clasificación: tipos de *delirium*

Existe un intento de categorizar el espectro del *delirium* en subfenotipos, definiendo subfenotipo como un conjunto de características en un grupo de pacientes que comparten un fenotipo (26). El subfenotipo puede incluir factores de riesgo compartidos, rasgos, marcadores de expresión, riesgo de mortalidad o respuesta al tratamiento, que distinguen al grupo de otros pacientes con el mismo fenotipo. Según Bowman *et al.* (27), se podría clasificar el *delirium* en los siguientes subfenotipos:

- **Subfenotipo clínico**, dividiendo los pacientes con *delirium* según el subtipo **psicomotor**. A esta clasificación pertenecen los tipos de *delirium* conocidos como hipoactivos (afecto plano, apatía, letargo, disminución de la capacidad de respuesta, discurso enlentecido), hiperactivos (habla rápida, aumento de la actividad, mayor probabilidad de alucinaciones y euforia, agitado), y mixtos hiper/hipoactivos (en los que los pacientes fluctúan entre ambos estados). Se ha sugerido además subtipificación de los subtipos psicomotores según grado de gravedad, por ejemplo, hipoactivo leve, hipoactivo grave, mixto e hiperactivo.
- **Subfenotipos según factores precipitantes** (inicialmente explorada por Girard *et al.* (28)), donde se clasificó el *delirium* como hipóxico, séptico, asociado a sedantes, metabólico o sin clasificar. Según el estudio realizado, aquellos pacientes que no llegaron a ser clasificados en ningún grupo presentaron peores resultados cognitivos a largo plazo que los demás fenotipos de *delirium*, lo que puede representar un fenotipo no identificado o un indicio de lesión cerebral persistente.
- **Subfenotipos según factor de riesgo predisponente**. Debemos recordar que los factores de riesgo predisponentes y precipitantes del *delirium* coexisten. Esta interrelación depende de la predisposición individual del paciente y del grado de nocividad de la agresión que lleva a la presentación del *delirium*. La aplicación de los factores de riesgo predisponentes y precipitantes a la descripción de los subfenotipos de *delirium* aumentaría significativamente la comprensión de la asociación de los síntomas con las etiologías, y podría ser una guía de investigación de los mecanismos fisiopatológicos del *delirium*.

- **Subfenotipos definidos por el mecanismo subyacente**, basados en la presencia de marcadores inflamatorios. Se han propuesto al menos seis hipótesis neurofisiológicas basadas en cascadas inflamatorias a través de diferentes proteínas, que podrían explicar, al menos en parte, el origen del *delirium* en un grupo no desdeñable de pacientes, y que en un futuro podrían convertirse en dianas terapéuticas de fármacos aún no desarrollados. Relacionado con este punto, un estudio reciente (29) analizó la asociación entre los biomarcadores medidos al inicio del proceso de *delirium* (interleucinas 6, 8 y 10; factor de necrosis tumoral alfa, proteína C reactiva y la proteína S-100-beta) y variables pronósticas: concluyeron que los biomarcadores de inflamación sistémica y los de activación astrocitaria y glial se asociaron con un *delirium* de mayor duración y gravedad, con mayor mortalidad hospitalaria. Esto abre la puerta a emplear estos biomarcadores en las primeras fases del *delirium* para identificar a los pacientes con riesgo de que este sea grave y prolongado, lo cual permitiría anticiparnos y prevenir las complicaciones relacionadas con el *delirium* desarrollado durante la estancia hospitalaria.

Por último, existen tres formas menos descritas de *delirium*:

- El panel de expertos mencionado en el punto anterior recomienda utilizar el término ***delirium* subsindrómico** para los cambios cognitivos agudos que son compatibles con el *delirium*, pero que no cumplen todos los criterios del *delirium* del DSM-5. Es decir, si faltan uno o más de los criterios de *delirium*, puede hacerse el diagnóstico de *delirium* subsindrómico (30, 31).
- Esta descrito un ***delirium* relacionado con la sedación, rápidamente reversible**, definido como un *delirium* que se desarrolla mientras el paciente recibe sedación, y que se resuelve en las dos horas siguientes a la interrupción de la misma durante una ventana de sedación. Patel *et al.* (32) demostraron que el *delirium* rápidamente reversible relacionado con la sedación mostró menos complicaciones médicas que el *delirium* persistente. Asimismo, los pacientes que habían desarrollado esta entidad clínica presentaban una supervivencia mayor comparado con los pacientes que habían desarrollado *delirium* persistente, haciendo hincapié en el grado de sedación y en la evaluación clínica diaria.

- La duración media del *delirium* en la UCI es de dos a tres días (33, 34), pero puede persistir durante semanas o incluso meses; en raros casos, nunca se resuelve (35). En general, el ***delirium persistente*** puede considerarse como un episodio de *delirium* que persiste durante un período de tiempo prolongado, independientemente del tratamiento. El DSM-5 define el *delirium* persistente como un periodo de *delirium* que dura semanas o meses. Los únicos estudios relativos al *delirium* persistente han utilizado diferentes definiciones y puntos de corte (que van desde más de una semana hasta más de seis meses), han excluido en su mayoría a los pacientes de la UCI o no se han centrado en los resultados (36-38).

II.2.4. Epidemiología

Históricamente, el *delirium* se ha registrado en el 60-80% de los pacientes con ventilación mecánica (39, 40) y en el 20-50% de los pacientes de UCI de menor gravedad (41, 42). En 2010, un estudio multicéntrico (43) que evaluó la epidemiología del *delirium* en UCI mediante la realización de un estudio de prevalencia puntual de un día en 104 UCI de 11 países (distribuidos entre América del Sur, América del Norte y España) observó una prevalencia del 32,3%. El estudio observó además que los pacientes con diagnóstico de *delirium* presentaban mayor gravedad de la enfermedad en el momento del ingreso, y un aumento de la mortalidad (tanto en UCI como hospitalaria), así como una mayor estancia hospitalaria. En el análisis multivariante, el *delirium* se asoció de forma independiente con un aumento de la mortalidad en la UCI (OR 3,14; IC 95% 1,26-7,86) y mortalidad hospitalaria (OR 2,5; IC 95% 1,1-5,7).

El uso aumentado de las herramientas diagnósticas validadas en todo el mundo, traducidas a más de 30 idiomas (ver traducciones en (44)), y las modificaciones introducidas para cambiar la cultura de la sobredosificación y la inmovilidad han conseguido disminuir las tasas de *delirium* en un 25% aproximadamente (5, 45-47). De hecho, la prevalencia del *delirium* fue del 48% en un gran estudio prospectivo de 21 centros que incluía solo a pacientes con ventilación mecánica y situación clínica de *shock*, una población que durante más de 15 años había mostrado sistemáticamente tasas de *delirium* entorno al 75% utilizando la misma metodología (46).

Respecto a la distribución entre los subfenotipos clínicos de *delirium*, una revisión sistemática de 2018 observó una prevalencia global agrupada del 31%, siendo la distribución entre subfenotipos clínicos la siguiente: 4% hiperactivo, 17% hipoactivo y 10% mixto. Se observó además una mayor prevalencia de desarrollo de *delirium* hipoactivo en pacientes de mayor gravedad, hallazgo con potenciales implicaciones en el control, manejo y pronóstico de estos pacientes (48). Si bien el *delirium* hipoactivo es aparentemente más común que el subtipo hiperactivo (28-56% *versus* 10-47%, respectivamente), la proporción de subfenotipos clínicos expresados difiere entre los estudios (49, 50). Además, el subfenotipo clínico-psicomotor fluctúa a lo largo del ingreso hospitalario en lugar de representar una categoría fija de *delirium* (51).

II.2.5. Etiología: factores de riesgo para el desarrollo de *delirium*

En revisiones sistemáticas y metaanálisis recientes (5, 52) los factores relacionados con el riesgo de desarrollar *delirium* incluyen la edad avanzada, los antecedentes personales de hipertensión arterial o deterioro cognitivo previo, la necesidad de una cirugía urgente, haber sufrido un traumatismo previo al ingreso en UCI, el valor de *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE-II) al ingreso en UCI, la necesidad de ventilación mecánica, la presencia de acidosis metabólica, haber desarrollado *delirium* el día anterior y el bajo nivel de conciencia o coma. Estos estudios demuestran además una mayor mortalidad, mayor duración de ventilación mecánica, mayor duración de estancia en UCI y mayor deterioro cognitivo posterior en pacientes que han desarrollado *delirium* (comparado con el grupo de pacientes que no presentan *delirium* durante su estancia hospitalaria).

Los factores de riesgo del *delirium* se podrían clasificar en:

- Factores de riesgo predisponentes y por tanto no modificables (*verbi gratia*, comorbilidades).
- Factores de riesgo precipitantes y por tanto modificables (al menos en parte). Estos factores de riesgo suelen ser específicos del entorno, lo que permite cierta acción sobre ellos para al menos mitigar su efecto (el tratamiento no farmacológico del *delirium* se centra por tanto en estos factores de riesgo).

Es frecuente la coexistencia de varios factores de riesgo en un mismo paciente. Para facilitar la enumeración de factores de riesgo reconocibles dentro de la literatura científica, los hemos agrupado en la **tabla 1**.

Tabla 1. Factores de riesgo de *delirium*

	General	Riesgos operativos adicionales	Riesgos relacionados con ingreso en UCI
Factores de riesgo predisponentes (no modificables)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Edad avanzada ○ Inmovilidad ○ Deterioro sensorial ○ Deterioro cognitivo preexistente ○ Bajos niveles de educación ○ Desnutrición ○ Fragilidad ○ Comorbilidades ○ Consumo de alcohol 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Patología cerebral ○ Enfermedades crónicas: renales, cardíacas, hepáticas, o pulmonares ○ Adicción al alcohol/sedantes-hipnóticos ○ Antecedentes de psicosis funcional ○ Depresión ○ Déficit de vitaminas 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Mayor gravedad de la enfermedad ○ Ingreso hospitalario urgente (inesperado)
Factores de riesgo precipitantes (modificables)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Enfermedad médica aguda ○ Fracturas ○ Traumatismo craneoencefálico ○ Cirugía ○ Estrés psicológico ○ Uso/retiro de drogas ○ Dispositivos (ej. sonda urinaria) ○ Estancia hospitalaria prolongada 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Intoxicación por drogas/anestesia ○ Alteraciones metabólicas ○ Alteraciones hemodinámicas ○ Trastornos respiratorios ○ Infección ○ Trastorno cerebral agudo ○ Abstinencia de alcohol/sedantes ○ Intraoperatorio/postoperatorio ○ Privación de sueño ○ Inmovilización ○ Sujeciones 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Ventilación mecánica (y duración de la ventilación) ○ Sepsis ○ Opiáceos ○ Polifarmacia ○ Alteración del ritmo circadiano ○ Sedación profunda ○ Fallo orgánico

Dentro del estudio de los factores de riesgo, existe un número creciente de publicaciones que sugieren que puede haber diferencias importantes en los factores de riesgo y los diferentes subfenotipos de *delirium* (53-57). Dada la variabilidad en la prevalencia de los tres subfenotipos clínicos-psicomotores *delirium*, el conocimiento de los factores de riesgo

específicos de cada subfenotipo podría ser útil para el desarrollo de modelos de predicción del riesgo que permitan orientar la profilaxis o el tratamiento farmacológico. Esto podría hacer avanzar la atención clínica de los pacientes con *delirium* al estratificar el riesgo según subfenotipo, como por ejemplo dar prioridad a un paciente con alto riesgo de *delirium* hipoactivo, ya que la forma hipoactiva es difícil de detectar y puede pasar desapercibida (58).

En 2020 se publicó una revisión sistemática (59) que evaluaba los factores de riesgo en función del subfenotipo psicomotor. Tras el análisis de los resultados de 20 estudios (de un total de 9635 encontrados en la búsqueda bibliográfica inicial), no se encontró asociación estadísticamente significativa entre ninguno de los factores de riesgo valorados y ninguno de los subfenotipos. Sí se objetivó una asociación entre la mortalidad y el *delirium* hipoactivo (en el 57% de los estudios). No obstante, la heterogeneidad de los estudios y la calidad metodológica limitaron la generalización de los resultados.

Por último, cabe mencionar un estudio (60) que analizó los factores de riesgo asociados a la presencia de *delirium* persistente (definido en dicho estudio como *delirium* cuya duración superaba los catorce días). Su objetivo fue explorar las diferencias entre los pacientes de la UCI con *delirium* persistente, *delirium* no persistente y sin *delirium*, intentando determinar qué variables demográficas y situaciones precipitantes se asociaban al *delirium* persistente. En su cohorte encontraron una incidencia de *delirium* del 30,5%, donde 2,8% presentaron *delirium* persistente. Los pacientes que desarrollaron esta entidad clínica presentaban una edad más avanzada (OR 1,03), precisaron derivación quirúrgica (OR 1,84) y médica (OR 1,57) urgentes, presentaron una media de escala SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) previo al desarrollo de *delirium* mayor (OR 1,18) y mayor necesidad de sujeciones físicas (OR 5,02). Además, presentaron una estancia hospitalaria más larga (tanto en UCI como en planta), mayor tasa de reingresos en UCI y mayor tasa de mortalidad.

II.3. Detección del *delirium* en el paciente crítico (diagnóstico de la entidad clínica)

La monitorización rutinaria del *delirium*, utilizando escalas validadas (como la CAM-ICU o la ICDSC), es una "declaración de buena práctica" según las últimas Guías de Dolor, Agitación/Sedación, *Delirium* Inmovilidad y Alteración del Sueño en Pacientes Adultos en la UCI (61), y es una recomendación fuerte con evidencia de calidad moderada según la Federación Panamericana e Ibérica de Sociedades de Medicina Crítica y Terapia Intensiva (62).

II.3.1. Escalas de valoración de presencia o ausencia de *delirium*

La escala denominada **CAM-ICU** (*Confusion Assesment Method for the ICU; Anexo I*) se validó originalmente en 96 pacientes adultos ingresados en la UCI médica del *Vanderbilt University Medical Center* (Estados Unidos). El equipo de enfermería realizó 471 evaluaciones emparejadas y las compararon con las evaluaciones realizadas por expertos en *delirium* utilizando los criterios del DSM-IV. En comparación con el estándar de referencia utilizado para diagnosticar el *delirium*, CAM-ICU obtuvo una sensibilidad en torno al 93%, una especificidad en torno al 98%, y una alta capacidad de fiabilidad interindividual (κ 0,96; IC 95% 0,92-0,99) (39). La escala CAM-ICU puede realizarse en menos de un minuto, incluso en pacientes intubados (sin capacidad de comunicación verbal), ha sido validada en pacientes pediátricos, de urgencias y de cuidados neurocríticos, y se ha traducido a más de treinta idiomas (63, 64). Proporciona un resultado para el *delirium* en el momento de la realización de la prueba. Debe realizarse al menos una vez por turno y, si es posible, cada vez que se produzcan cambios bruscos en el nivel de conciencia del paciente (por ejemplo, antes y después del cese de la sedación). La versión actualizada se publicó en 2014 y se validó con respecto a la definición del DSM-5, utilizando una evaluación neuropsicológica estricta y estandarizada (65).

La escala denominada **ICDSC** (*Intensive Care Delirium Screening Checklist; Anexo I*) fue validada originalmente en 93 pacientes en el *Hôpital Maisonneuve-Rosemont* de Montreal, Quebec, Canadá (41). Se comparó una evaluación psiquiátrica con una evaluación médica en

la UCI. La sensibilidad y especificidad del ICDSC se evaluó mediante un análisis de características operativas del receptor (ROC). El área bajo la curva ROC (AUROC) fue de 0,9017; la sensibilidad prevista del ICDSC fue del 99% y la especificidad del 64%. El ICDSC también puede ser utilizado en pacientes sin posibilidad de comunicación verbal, e incluye los datos obtenidos durante los cuidados rutinarios a pie de cama a lo largo de todo un turno de enfermería. Ambas escalas pueden además reconocer a los pacientes que presentan *delirium* subsindrómico.

Una reciente revisión sistemática de estudios realizados en pacientes críticos utilizando la escala CAM-ICU demostró una sensibilidad conjunta del 80% y una especificidad del 96%, mientras que la escala ICDSC demostró una sensibilidad conjunta del 74% y una especificidad del 82% (66). Ambas herramientas de evaluación han demostrado en otro estudio un rendimiento estadístico similar, de moderado a bueno, lo que apoya el modelo de predicción temprana o el modelo de predicción recalibrado basado en el uso de estas escalas (67). Sin embargo, la sensibilidad de ambas herramientas puede variar en función de las personas que las aplican: tienden a ser más sensibles cuando son usadas por personal investigador externo que cuando se emplean por personal directamente dedicado al cuidado del paciente crítico (68), lo cual pone de manifiesto la importancia de formar a los profesionales sanitarios en su correcto uso.

II.3.2. Escalas utilizadas para valorar la gravedad del *delirium*

Existe un pequeño número de herramientas de evaluación diseñadas para cuantificar la gravedad del *delirium*. Entre las escalas publicadas podemos encontrar la *Delirium Rating Scale* (DRS), el DRS-S-98 (versión revisada de la escala DRS; *Delirium Rating Scale-Revised*), la CAM-S (medida de la gravedad del *delirium* basada en CAM-ICU) y la CAM-ICU-7 (*CAM-ICU-7 delirium severity scale*).

La DRS (69) fue diseñada para la investigación, mientras que la CAM-S (70) fue validada en pacientes médicos y en pacientes de cirugía mayor electiva no cardíaca. La escala CAM-ICU-7 (71) proporciona una puntuación de gravedad del *delirium* en la UCI, validada en 518 UCIs de adultos médicas y quirúrgicas de tres centros hospitalarios académicos. Los pacientes fueron evaluados utilizando las herramientas CAM-ICU y *Richmond Agitation-Sedation Scale*

(RASS; (72)) dos veces al día, además de comparar el resultado de dichas evaluaciones con el DRS-R-98. De las respuestas a las evaluaciones de la CAM-ICU y RASS se obtuvo una escala de siete puntos con una calificación de cero a siete (siendo cero a dos puntos ausencia de *delirium*, de tres a cinco puntos *delirium* leve-moderado, y más de seis puntos *delirium* grave). Se encontró una alta consistencia interna (alfa de Cronbach 0,85) y una buena correlación con las puntuaciones de la DRS-R-98 (coeficiente de correlación 0,64). La validez predictiva de la escala CAM-ICU-7 fue buena y mostró una mayor probabilidad (OR 1,47; IC 95% 1,30-1,66) de mortalidad en el hospital y una menor probabilidad (OR 0,8; IC 95% 0,72- 0,9) de ser dado de alta a su domicilio después de ajustar por cofactores. La mayor duración de la estancia en la UCI también se asoció con puntuaciones más altas en la CAM-ICU-7 ($p=0,001$). Por otro lado, un estudio reciente (73) comparó las escalas CAM-ICU-7 e ICDSC como medidas del espectro de gravedad del *delirium* en pacientes adultos críticos. Ambas obtuvieron una correlación positiva significativa (0,58; $p<0,001$), con una concordancia moderada entre las herramientas como medidas de *delirium* (κ 0,51).

Hay que destacar que casi todos los ensayos clínicos que investigan estrategias para prevenir y o tratar el *delirium* se basan en herramientas de evaluación, con el riesgo que ello conlleva (cribado de falsos positivos o negativos o sobrecarga de trabajo para el personal sanitario). La capacidad de las herramientas de evaluación para mejorar los resultados de los pacientes podría estar asociada a la intensidad de la estrategia de formación utilizada y a las iniciativas de mejora de la calidad desplegadas, lo que señala la necesidad de promover la formación tanto de los profesionales sanitarios como de los familiares y de la población no profesional (74, 75). Un estudio reciente (76) exploró la idea de la detección del *delirium* realizada por la familia mediante la aplicación de la escala *Family Confusion Assessment Method* (FAM-CAM), comparando dicha escala con la conocida escala *Sour Seven Questionnaire* (SSQ, (77)), un cuestionario de siete ítems diseñado para ser completado a partir de la observación informal o de un cuidador no capacitado. El AUROC de FAM-CAM fue del 65% (IC 95% 60-70%), con AUROC del 71% (IC 95% 66-76%) para el posible *delirium* (punto de corte de 4) en el SSQ y del 67% (IC 95% 62-72%) para el *delirium* (punto de corte de 9) en el SSQ. Estos AUROC fueron inferiores a los observados en los estudios realizados utilizando las escalas ICDSC o CAM-ICU. No obstante, los autores subrayaron que el uso añadido de las escalas FAM-CAM y SSQ al estándar (cribado mediante uso de las escalas ICDSC o CAM-ICU) mejoró la sensibilidad a expensas de la especificidad.

II.3.3. Modelos de predicción de riesgo para desarrollar *delirium*

En los últimos años, se han desarrollado varios modelos matemáticos para predecir el riesgo de desarrollar *delirium* en UCI basados en los factores de riesgo conocidos. El Modelo de Predicción del *Delirium* (PRE-DELIRIC), el Modelo de Predicción Temprana del *Delirium* (E-PRE-DELIRIC) y el modelo Lanzhou son tres modelos de predicción que podrían ayudar a los médicos a prevenir o tratar el *delirium*.

El modelo de Predicción del *Delirium* en pacientes críticos (*PREdiction of DELIRium in ICU patients*, **PRE-DELIRIC**) (78) se desarrolló para predecir el riesgo de *delirium* de los pacientes a partir de algunas características clínicas presentes en las primeras veinticuatro horas de ingreso en la UCI. El PRE-DELIRIC incluye 10 predictores (edad, puntuación APACHE II, tipo de ingreso (médico, quirúrgico, traumático, neurológico), ingreso de urgencia, infección, coma, sedación, uso de morfina, nivel de urea en sangre y presencia de acidosis metabólica), calculable a través de la herramienta web a la que se puede acceder desde la URL <https://www.rccc.eu/protocolos/sedoanalgesia/PreDeliric.html>. El cálculo proporciona el riesgo (en porcentaje) de desarrollo de *delirium*, siendo riesgo bajo de 0 a 20%, riesgo moderado de 20 a 40%, riesgo elevado de 40 a 60%, y riesgo muy elevado por encima del 60%. Esta herramienta mostró una buena capacidad discriminativa y posteriormente ha sido validada en un ensayo multicéntrico internacional (79).

Posteriormente se desarrolló el **e-PRE-DELIRIC** (*early* PRE-DELIRIC) (67) para predecir el riesgo de *delirium* de los pacientes en el momento del ingreso en la UCI. Dicho modelo incluye 9 predictores (edad, antecedentes de deterioro cognitivo, historia de abuso de alcohol, urea plasmática, tipo de ingreso (médico, quirúrgico, traumatismo, neurológico), ingreso de urgencia, presión arterial media, uso de corticosteroides e insuficiencia respiratoria). A pesar de ser un ajuste del modelo anterior, en el análisis estadístico mostró una menor capacidad discriminativa que PRE-DELIRIC.

Una alternativa, denominada **modelo Lanzhou**, también se basa en varias características presentes en las primeras veinticuatro horas del ingreso en la UCI. Dicho modelo incluye 11 predictores (edad, puntuación APACHE II, ventilación mecánica, cirugía de urgencia, coma,

traumatismo múltiple, acidosis metabólica, antecedentes de hipertensión, antecedentes de patología psiquiátrica, antecedentes de demencia y uso de dexmedetomidina).

Un estudio observacional prospectivo de 455 pacientes validó estos modelos predictivos en la práctica clínica habitual. En este caso, PRE- DELIRIC mostró un AUROC de 0,79 (IC 95% 0,75-0,83), E-PRE-DELIRIC un AUROC de 0,72 (IC 95% 0,67-0,77) y el modelo Lanzhou un AUROC de 0,77 (IC 95% 0,72-0,81). El grupo de investigación observó un rendimiento comparable al de los estudios de validación originales, objetivando además que e-PRE-DELIRIC presentaba una capacidad predictiva moderada (80).

No obstante, debemos destacar una limitación importante de los modelos predictivos, dado que no suelen ser pragmáticos y limitan la actuación de los clínicos en tiempo real, especialmente si se calculan en pacientes que llevan más de veinticuatro horas ingresados.

II.3.4. Otras pruebas diagnósticas

Otros estudios que tratan de arrojar algo de luz sobre el diagnóstico del *delirium* implican el uso de resonancia magnética nuclear (RMN) y los estudios neurofisiológicos.

Se han demostrado anomalías preoperatorias en la materia blanca y profunda y en la región talámica en las imágenes con tensor de difusión en pacientes de edad avanzada con *delirium* postoperatorio, pudiendo explicar la vulnerabilidad de estos pacientes al desarrollo de *delirium* (81). Una serie de casos de 8 pacientes a los que se les realizó una RMN mostró hiperintensidades de la sustancia blanca y atrofia en 6 pacientes. En los pacientes más jóvenes se encontraron hiperintensidades blancas más pequeñas. Seis pacientes tuvieron un seguimiento neuropsicológico de 3 meses, observando un deterioro de la memoria, de la función ejecutiva y de la atención (82). No existe todavía unas claras indicaciones del uso de la RMN en el manejo del *delirium* ya que la exploración supone una carga para los pacientes, utiliza muchos recursos y es probable que produzca artefactos de movimiento. Sin embargo, en caso de *delirium* persistente después de haber tratado todas las posibles causas, la RMN puede estar indicada para buscar cualquier lesión cerebral que no pueda verse con la tomografía computarizada (TC) cerebral (como, por ejemplo, pequeños accidentes cerebrovasculares isquémicos, hemorragias, encefalitis, etc.)

El electroencefalograma (EEG) es una herramienta potencialmente útil para evaluar el *delirium*. Los mediadores inflamatorios atraviesan la barrera hematoencefálica y aumentan la permeabilidad vascular, lo que provoca cambios en el EEG (83, 84). Una cohorte prospectiva de pacientes no intubados se sometió a la evaluación del *delirium* con la 3D-CAM (*3-Minute Diagnostic Interview for CAM delirium*) en el plazo de una hora después de realizar un EEG. La ralentización generalizada de theta (4-8 Hz) o delta (1-4 Hz) y la disminución de la potencia alfa (8-12 Hz) fueron los hallazgos más fuertemente asociados con el *delirium* (OR 10,3; IC 95% 5,3-20,1). La prevalencia de la gravedad del *delirium* se correlacionó con la gravedad general (R^2 0,907) y con cada una de las características individuales de la CAM. Tras ajustar por la presencia o la gravedad del *delirium*, la ralentización del EEG se asoció a mayor estancia hospitalaria, peores resultados funcionales y mayor mortalidad. Sin embargo, es necesario realizar estudios más amplios para confirmar estos resultados (85).

Los esfuerzos por fusionar la información proporcionada por la exploración física (a través de escalas validadas) y la información proporcionada por alguna prueba (en este caso, el EEG) han llevado a la publicación del método de evaluación de la confusión electroencefalográfica (E-CAM-S) (86). Este estudio utilizó el formulario corto CAM y el CAM-S para evaluar la presencia y la gravedad del *delirium*, respectivamente; posteriormente calcularon el E-CAM-S utilizando cuatro canales de EEG frontales. Se analizaron 373 pacientes: la E-CAM-S cuantificó de forma fiable la gravedad del *delirium* (se correlacionó con éxito con las puntuaciones clínicas de la CAM-S con una r 0,68; $p < 0,001$) y se asoció de forma independiente con la duración de la estancia hospitalaria (correlación con la estancia: E-CAM-S 0,33; CAM-S 0,41; $p = 0,082$) y la mortalidad intrahospitalaria (AUROC para E-CAM-S 0,77; IC 95% 0,72-0,82, AUROC para CAM-S 0,81; IC 95% 0,75-0,85, $p = 0,188$). Otro estudio reciente (87) analizó las oscilaciones del EEG y su posible relación con la aparición de *delirium*, la gravedad y la recuperación en el periodo postoperatorio. Tras un análisis exhaustivo de los diferentes registros obtenidos, el estudio concluye que la presencia, la gravedad y las características principales del *delirium* postoperatorio covarían con las características espectrales del EEG (en este caso: potencia relativa alfa occipital, potencia relativa theta occipital y frontal).

II.4. Pronóstico asociado al desarrollo de *delirium* en el paciente crítico

El desarrollo de *delirium* es un factor predictivo independiente de la mortalidad, del aumento de la duración de la estancia hospitalaria, de las hospitalizaciones posteriores, del deterioro cognitivo a largo plazo y del coste de la atención sanitaria. Un estudio de cohorte prospectivo realizado en 2004 trató de determinar el efecto del *delirium* en la mortalidad y la duración de la estancia hospitalaria. Durante la estancia en la UCI, el 81,7% de pacientes desarrollaron *delirium*. Tras ajustar por edad, gravedad de la enfermedad, comorbilidad, coma y uso de sedación o analgesia, el *delirium* se asoció de forma independiente con una mayor mortalidad a los 6 meses (cociente de riesgos ajustado o *hazard ratio* (HR) 3.2; con un IC 95% 1,4-7,7; $p=0,008$), una prolongada estancia hospitalaria (HR 2,0; IC 95% 1,4-3,0; $p<0,001$), y una prolongada estancia en UCI (HR 1,6; IC 95% 1,2-2,3; $p=0,009$) (2).

II.4.1. Impacto en la mortalidad

El verdadero riesgo atribuible de mortalidad al *delirium* se ha evaluado en otro estudio (88), en concreto evaluando la gravedad diferencial de la enfermedad antes de la aparición del *delirium*, que demostró que su aparición no está casualmente relacionada con la mortalidad. Este estudio encontró específicamente que en los pacientes con más de dos días de *delirium* en la UCI, había un riesgo real de mortalidad atribuible a dicha patología. El estudio pone además de manifiesto las diferencias entre asociación y causalidad, dado que la causalidad requiere de criterios (como, por ejemplo, fuerza de la asociación, consistencia, temporalidad, gradiente biológico, plausibilidad y, por último, un experimento que demuestre que el tratamiento del *delirium* disminuye la mortalidad).

Un estudio publicado recientemente (89) encontró una fuerte asociación entre *delirium* y mortalidad, con un riesgo relativo casi tres veces mayor durante su estancia hospitalaria, pero sin encontrar asociación con la mortalidad al alta. En este caso se podría hipotetizar que la relación independiente entre el *delirium* y la mortalidad se produce al principio de la enfermedad crítica, pero no persiste tras el alta hospitalaria. En este estudio se analizó una cohorte de pacientes críticos con insuficiencia respiratoria y/o shock ingresados en UCI. De

los 1.040 pacientes recogidos, 214 (21%) murieron en el hospital y 204 (20%) murieron fuera del hospital al cabo de 1 año. La incidencia de *delirium* fue elevada (71% de los pacientes, con una mediana de duración de 4 días, con un rango intercuartílico, RIC, de 2-7 días). El *delirium* hipoactivo se produjo en 733 (70%) pacientes, y el hiperactivo se produjo en 185 (18%) pacientes, con una mediana de 3 [2-7] y 1 [1-2] días, respectivamente. En este estudio, el subtipo hipoactivo se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de muerte al día siguiente en el hospital (HR 3,35; IC 95% 1,51-7,46; p=0.003). Entre los supervivientes del hospital, ni la presencia de *delirium* ni la duración se asoció con la mortalidad tras el alta hospitalaria hasta un año.

En otro caso (90), se evaluó la asociación entre el *delirium* incidente en la UCI y los días de *delirium* en los 28 días posteriores al ingreso en la UCI, además de la mortalidad a los 28 y 90 días. En este estudio multicéntrico holandés se incluyeron 1495 adultos sin *delirium* con una estancia prevista en UCI de más de dos días. En los 28 días posteriores los pacientes fueron evaluados en cuanto a *delirium* y coma 3 veces al día; codificando cada día como un día de *delirium* (mediante uso de CAM-ICU positivo), un día de coma (sin *delirium* y puntuación RASS menor o igual a -4), o ninguno de los dos. Entre los 1495 pacientes, la mortalidad a los 28 días fue del 17%, y del 21% a los 90 días. En el estudio estadístico, ni el *delirium* incidente ni los días transcurridos con *delirium* se asociaron significativamente con la mortalidad, relación que sí se observó cuando se analizaron los días transcurridos en situación de coma.

Por último, un estudio de cohorte retrospectivo de 6.323 pacientes evaluó la asociación entre los subtipos de *delirium* y la mortalidad a los 90 días tras ajustar las covariables. Solo el *delirium* mixto, y no el hiperactivo, hipoactivo o rápidamente reversible, se asoció a la mortalidad a los 90 días [1,57 (IC 95%: 1,51-2,14)] (91). Otro estudio relacionado con el análisis de distribución epidemiológica entre los diferentes subfenotipos clínicos-motores de *delirium* (92) observó una asociación entre un aumento de la mortalidad y mayor duración del *delirium* hipoactivo, además de un aumento (aunque con mínima significación estadística) en la dependencia de las actividades básicas de vida diaria.

II.4.2. Impacto en la función cognitiva posterior

El deterioro cognitivo presente al alta hospitalaria de un paciente crítico puede persistir durante años (93). Estas consecuencias a largo plazo, como son la depresión, el trastorno de estrés postraumático, así como discapacidades cognitivas, pueden impedir la vuelta al trabajo, aumentar la institucionalización y aumentar la mortalidad.

Cabe destacar el estudio *Bringing to Light the Risk Factors and Incidence of Neuropsychological Dysfunction in ICU Survivors* (BRAIN-ICU), un gran estudio de cohortes observacional prospectivo y multicéntrico de 821 pacientes adultos de UCI médica y quirúrgica con insuficiencia respiratoria, shock cardiogénico o séptico, que se realizó con el objetivo de determinar la prevalencia del deterioro cognitivo a largo plazo tras una enfermedad crítica, medido mediante la aplicación de la escala RBANS (*Repeatable Battery for Assessment of Neurophysiological Status* o Batería Repetible para la Evaluación del de Estado Neuropsicológico) (94), que evalúa un amplio espectro de funciones cognitivas. A los 3 meses del alta, se encontró una puntuación RBANS similar a la de la enfermedad de Alzheimer en el 26% de los pacientes, y una puntuación similar a la de una lesión cerebral traumática moderada en el 40% de los pacientes. Tanto los adultos jóvenes como los mayores, con y sin comorbilidades, experimentaron estas deficiencias, que seguían presentes a los 12 meses en el 24% y el 34% de estos individuos respectivamente (9). Un análisis de subgrupos de 402 pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente (expuestos por tanto a la anestesia) presentaron puntuaciones globales de cognición a los 3 y 12 meses similares a los pacientes que no presentaron dicha exposición, incluso después de las covariables intrahospitalarias o basales (95). El *delirium* fue el predictor independiente más fuerte de deterioro cognitivo en esta cohorte. No obstante, cabe mencionar que el *delirium* no siempre precede al deterioro cognitivo y hasta la fecha no hay ensayos clínicos aleatorios que demuestren que el deterioro cognitivo a largo plazo mejore con el tratamiento del *delirium* (96).

Por último, existe también interés en analizar el impacto del subfenotipo (en este caso clínico psicomotor) sobre el deterioro cognitivo a largo plazo. Hayhurst *et al.* (97) realizaron un análisis secundario de un estudio de cohorte multicéntrico prospectivo del estudio BRAIN-ICU para determinar si la duración de los subfenotipos clínicos se asociaban o no con una peor cognición. Se evaluaron 582 pacientes y utilizaron una regresión multivariable para

examinar las asociaciones de los días de *delirium* hipoactivo e hiperactivo con los resultados cognitivos, permitiendo la interacción entre los días de *delirium* hipoactivo y los días de *delirium* hiperactivo. En este caso, el *delirium* hipoactivo fue más común, más frecuente y persistente que el *delirium* hiperactivo (71% frente a 17%; mediana de 3 frente a 1 día). La mayor duración del *delirium* hipoactivo se asoció con una peor cognición global a los tres años, pero no a los 12 meses, y con peor funcionamiento ejecutivo a los tres años y a los 12 meses. Estas asociaciones no se vieron modificadas por el desarrollo de *delirium* hiperactivo. El *delirium* hiperactivo no se asoció con la cognición global ni con la función ejecutiva en esta cohorte. Por tanto, evaluar los subfenotipos (en este caso psicomotores) del delirium podría ayudar en el pronóstico y la asignación de intervenciones.

II.4.3. Impacto en el coste de asistencia sanitaria

El *delirium* también tiene un coste elevado. En un análisis de subgrupos dentro del estudio BRAIN-ICU, el coste acumulado a 30 días a nivel de paciente atribuible a la mayor utilización de recursos del *delirium* en la UCI fue de 17.838 dólares (IC 95% 11.132-23.497 \$). Este coste podría haber sido incluso mayor si no fuera por la mortalidad temprana asociada al *delirium* en algunos pacientes, lo que supuso una reducción del coste de la asistencia de 4654 \$ (IC 95% 2056-7869 \$) (98). Se prevé que los costes sanitarios directos de un año asociados al *delirium* oscilen entre 143.000 y 152.000 millones de \$, suponiendo que el *delirium* se produzca en el 20% de los pacientes hospitalizados anualmente. Asimismo, en una valoración de estudios prospectivos y ensayos clínicos controlados aleatorios, se observó que la estancia hospitalaria (tanto en UCI como en planta de hospitalización) y los costes asociados fueron significativamente mayores para los pacientes con *delirium*, en comparación con los que no tenían *delirium* (99-101). De igual forma, Fiest *et al.* (102) observaron una mayor asociación con las visitas al servicio de urgencias, el reingreso en el hospital o la mortalidad tras el alta hospitalaria entre los que habían experimentado alguna vez *delirium* (86,1%) en comparación con los que no lo habían hecho (81,5%) (HR 1,12; IC 95% 1,07-1,17) durante el período de estudio.

II.4.4. *Delirium* y síndrome de post-cuidados intensivos

Los avances médicos y tecnológicos asociados al cuidado del paciente crítico han permitido la supervivencia de pacientes que hasta hace unos años se hubiesen considerado desahuciados.

Anualmente, millones de personas vuelven a casa tras haber pasado por un ingreso prolongado en UCI. Si bien los profesionales dedicados al cuidado del paciente crítico hemos sido siempre conscientes del largo camino por recorrer para recuperarse después del alta de la UCI, han sido recientes las investigaciones que han subrayado el sufrimiento y las devastadoras consecuencias a largo plazo que puede generar la enfermedad en el paciente crítico y sus familiares. Ello ha llevado a las Sociedades de Medicina Intensiva internacionales a definir el síndrome de post-cuidados intensivos (PICS, *postintensive care syndrome*) y síndrome post-cuidados intensivos-familiar (PICS-F, *postintensive care syndrome-family*). (103-108)

El PICS se define como una alteración nueva o que empeora el estado previo de salud física, mental o de la esfera cognitiva, que surge y persiste después de la hospitalización por una enfermedad crítica y se describe en un 30-50% de los pacientes tras ingreso en UCI (**figuras 1 y 2**). En el momento del alta hospitalaria, entre el 46% y el 80% de los supervivientes experimentan un deterioro cognitivo; a los 3 y 12 meses del alta, el 40% y el 34%, respectivamente. A los 12 meses, síntomas clínicamente significativos de ansiedad, depresión y estrés postraumático están presentes en el 20% al 30% de los supervivientes. Por otro lado, el deterioro funcional (impedimento en las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria), aflige al 27% de los supervivientes a los 12 meses. Asimismo, los pacientes refieren otros problemas de salud al alta hospitalaria: alteraciones del sueño (55%), dolor continuo (52%), irritación de vía aérea secundaria a intubación orotraqueal (45%), alteraciones del ritmo gastrointestinal (40%), pérdida de memoria (28%), dificultad para respirar (23%), dificultad para tragar (19%) y pesadillas sobre su estancia en la UCI (109, 110).

Figura 1. Características generales del PICS

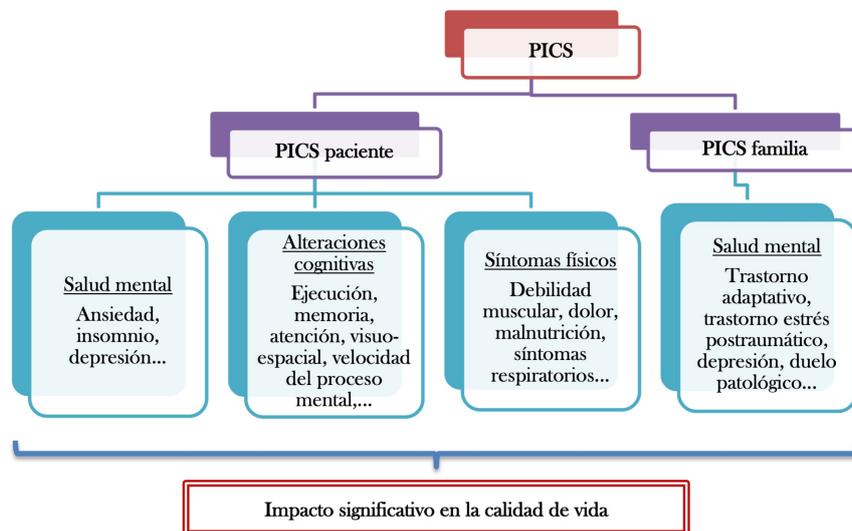
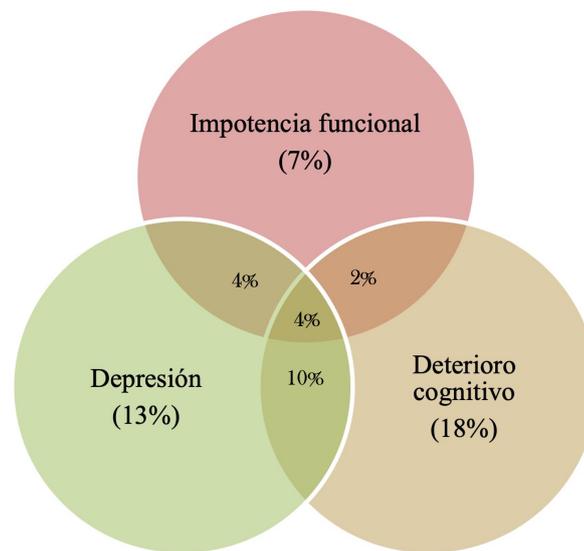


Figura 2. Aparición de problemas del PICS a los 12 meses del alta hospitalaria



Los problemas del PICS pueden presentarse de forma simultánea (descrito en 20% de los pacientes), lo que pone de relieve la existencia de subtipos heterogéneos de PICS. Datos estadísticos extraídos de: Marra A *et al.* (111)

Por otro lado, el PICS-F puede ocurrir tanto en familias de pacientes supervivientes como de fallecidos. Las consecuencias a largo plazo en las familias son psicológicas, físicas y sociales: un 10-75% de las familias padecen ansiedad, en torno a un 35% de las familias presentan depresión y 8-42% tienen síntomas compatibles con trastorno de estrés postraumático (con cifras de más del 50% de los casos si el paciente es un niño o si el paciente falleció). Estas consecuencias psicológicas pueden persistir durante años (en familiares de pacientes fallecidos, hasta 1 año después de la pérdida: hasta el 40% de ellos pueden tener criterios para enfermedades psiquiátricas como ansiedad generalizada o trastornos depresivos mayores) (112). Además, cuando el paciente fallece, la familia puede sufrir sentimientos de pérdida y duelo patológico, con síntomas físicos como debilidad y exacerbación de problemas de salud previos.

Existen descritos múltiples factores de riesgo relacionados con la aparición de PICS. Entre los factores de riesgo definidos en las publicaciones existentes, podemos encontrar aquellos donde podemos actuar o mitigar a través de intervención precoz (como por ejemplo *delirium*, inmovilidad, sedación profunda, comunicación truncada o fallida, corticoides sistémicos y

ventilación mecánica prolongada) y aquellos asociados de forma intrínseca al paciente, que no podemos modificar (*verbi gratia*, rasgos de personalidad, experiencias personales previas y la ansiedad preexistente, pueden influir en la capacidad del paciente para manejar situaciones estresantes) (113).

El PICS tiene un profundo impacto en la salud del paciente crítico, implica frecuentes reingresos y aumenta el consumo de recursos (tanto del paciente como de sus familiares o allegados). Existen numerosos estudios que examinan el impacto que tienen PICS y PICS-F en el funcionamiento físico, emocional y cognitivo. No obstante, el conocimiento sobre el impacto más amplio en el paciente, especialmente en las manifestaciones sociales, es aún limitado. Cuestiones sociales como el retraso en el regreso al empleo y la reducción de los ingresos familiares pueden tener un impacto significativo en el paciente, su familia y la sociedad en su conjunto.

Un manuscrito (11) trató de investigar la asociación entre el *delirium* en UCI y la mortalidad a largo plazo, la calidad de vida relacionada con la salud y los problemas de funcionamiento cognitivo en supervivientes de enfermedades críticas, teniendo en cuenta la gravedad de la enfermedad al inicio y durante la estancia en la UCI. Valorando 1101 pacientes supervivientes, 37% habían presentado *delirium* durante su estancia en UCI, y el 18% fallecieron en un plazo de doce meses. En el análisis multivariable, el *delirium* no se asoció con la calidad de vida relacionada con la salud. Sin embargo, sí se asoció con problemas leves (OR 2,41; IC 95% 1,57-3,69) y graves de funcionamiento cognitivo (OR 3,10; IC 95% 1,10 a 8,74).

Un estudio más reciente (114) evaluó también la asociación entre la presencia de *delirium* durante la estancia en UCI y el deterioro cognitivo o problemas psiquiátricos tras el alta hospitalaria. En este estudio multicéntrico de 306.011 pacientes, la proporción de los que experimentaron *delirium* durante la hospitalización fue del 55%. Los pacientes con *delirium* durante la hospitalización tenían una probabilidad significativamente mayor de sufrir deterioro cognitivo (HR 1,17; IC 95% 1,05-1,29) y problemas psiquiátricos (HR 1,78; IC 95% 1,67-1,90) tras el alta, en comparación con los pacientes sin *delirium*. En los pacientes que presentaron *delirium*, la incidencia de deterioro cognitivo fue de 210,8 por 1000 personas-años. En 19.496 pacientes con diagnóstico de deterioro cognitivo, la depresión (16,5%), el trastorno del sueño (9,2%), y ansiedad (1683, 8,6%) fueron comúnmente co-diagnosticados. El problema

psiquiátrico más frecuente fue el trastorno del sueño (148,7 por 1000 personas-año), seguido de la depresión (133,3 por 1000 personas-año), con el impacto que implica dichos trastornos en la calidad de vida de los supervivientes de la UCI.

Al igual que con el deterioro cognitivo a largo plazo, existe gran interés en analizar la asociación entre PICS y el subfenotipo clínico (psicomotor) de *delirium*. En este caso, Rengel *et al.* (92) decidieron analizar si dichos subfenotipos están relacionados con algún grado de discapacidad, deterioro de calidad de vida, desarrollo de depresión o de trastorno de estrés postraumático. Evaluaron el grado de dependencia en las actividades de la vida diaria y en las actividades instrumentales de la vida diaria, además de presencia o ausencia de síntomas de depresión y de estrés postraumático. En los 566 pacientes analizados, el *delirium* hipoactivo fue más común que el hiperactivo (68,9% frente a 16,8%). La dependencia de las actividades de la vida diaria estaba presente en el 37% a los 3 meses y en el 31% a los 12 meses, mientras que la dependencia de las actividades instrumentales de la vida diaria estaba presente en el 63% a los 3 meses y en el 56% a los 12 meses. En ambos momentos, las tasas de depresión y de estrés postraumático se mantuvieron constantes en el 36% y el 5%, respectivamente. Cada día adicional de *delirium* hipoactivo se asoció con una mayor dependencia de las actividades instrumentales de la vida diaria solo a los 3 meses. No hubo ninguna asociación entre el subtipo de *delirium* motor y la dependencia de las actividades de la vida diaria, la depresión o el síndrome de estrés postraumático. Concluyeron, por tanto, que la mayor duración del *delirium* hipoactivo, pero no el hiperactivo, se asoció con un aumento mínimo de las puntuaciones de dependencia de las actividades instrumentales de la vida diaria. El subfenotipo clínico de *delirium* no se asoció con la dependencia funcional de las actividades de la vida diaria (precoz o tardía) ni con los resultados de estado de salud mental.

II.5. Estrategias de prevención del desarrollo de *delirium*

Antes de realizar una exposición de las diferentes estrategias de prevención publicadas debemos recordar que, hasta la fecha, ninguna intervención eficaz conocida ha demostrado una disminución significativa de la incidencia del *delirium*. Esto nos obliga a reforzar la vigilancia activa del desarrollo del *delirium* (medidas de detección precoz expuestas en el apartado I.3) y a prestar atención a los factores de riesgo modificables e intentar actuar sobre ellos.

II.5.1. Intervenciones farmacológicas para prevenir el *delirium*

La hipótesis expuesta anteriormente, donde se destacaba la posibilidad de la existencia de subfenotipos de *delirium* definidos por el mecanismo subyacente, basados en la presencia de marcadores inflamatorios (hipótesis de los neurotransmisores) ha dado lugar a estudios que han evaluado el beneficio de diferentes medicamentos en el *delirium*. No obstante, ninguno de los estudios enfocados al uso de fármacos para prevenir su desarrollo ha demostrado de forma consistente una reducción significativa del mismo.

Las directrices actuales de la Guías Internacionales de Analgesedación (61) sugieren no utilizar haloperidol, antipsicóticos atípicos, dexmedetomidina, estatinas o ketamina para prevenir el *delirium* en el paciente crítico adulto. Para la revisión que realizaron de los estudios publicados los autores consideraron que la incidencia y la duración del *delirium*, la duración de la ventilación mecánica, la duración de la estancia en la UCI y la mortalidad eran los resultados más importantes. No obstante, aunque la incidencia de *delirium* sí que disminuyó de forma consistente en algún estudio previo, dicho comité consideró que ninguno de los estudios informó de una diferencia significativa en ninguno de los otros resultados clínicos importantes. Además, muchos de los estudios revisados contenían principalmente pacientes quirúrgicos, que suelen presentar una menor gravedad de la enfermedad que los pacientes médicos.

Ejemplos de estudios publicados relacionados con la prevención farmacológica del *delirium* están plasmados en la **tabla 2**:

Tabla 2. Estudios clínicos enfocados a la profilaxis farmacológica del *delirium*

Haloperidol	Estudio HOPE-ICU: ensayo aleatorio doble ciego controlado con placebo. 142 pacientes. El fármaco era suspendido al alta, una vez que no hubiera <i>delirium</i> ni coma durante 2 días consecutivos, o tras un máximo de 14 días de tratamiento. El número de días vivos y sin <i>delirium</i> y coma fue similar entre el grupo de haloperidol y el de placebo (mediana de 5 días [RIC 0-10] vs 6 días [0-11]; p=0,53). Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron la sobredosificación y prolongación del QTc (115).
	Estudio REDUCE: ensayo aleatorio, doble ciego y controlado con placebo enfocado en pacientes con alto riesgo. 1789 pacientes. No se produjeron diferencias en la mediana de supervivencia durante 28 días en el grupo de haloperidol de 2 mg en comparación placebo. Ninguno de los 15 resultados secundarios (incidencia de <i>delirium</i> , días sin <i>delirium</i> ni coma, duración de ventilación mecánica, estancia hospitalaria y estancia en UCI) fueron estadísticamente diferentes (116).
	Estudio HARPOON: Ensayo multicéntrico, doble ciego, estratificado, aleatorizado en bloque y controlado con placebo. 242 participantes mayores de 70 años. En el grupo de haloperidol y placebo, la incidencia de <i>delirium</i> fue del 19,5 frente al 14,5% (OR 1,43; IC 95% 0,72-2,78); la mediana de la duración del <i>delirium</i> fue de 4 [2-5] vs 3 [1-6] días (p=0,366); mortalidad a los 3 meses 9,9 vs 12,5% (OR 0,77; IC 95% 0,34-1,75) (117).
Risperidona	Estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Análisis de la incidencia de <i>delirium</i> postoperatorio después de la cirugía cardíaca. 126 pacientes. La incidencia de <i>delirium</i> postoperatorio fue menor en el grupo de risperidona que en el de placebo (11,1% vs 31,7%, p=0,009; RR 0,35 con IC 95% 0,16-0,77) (118).
Dexmedetomidina	Ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes postoperatorios (no cirugía cardíaca). 700 pacientes. Durante los primeros 7 días del postoperatorio, la incidencia de <i>delirium</i> fue significativamente menor en el grupo de DEXME (9%) vs grupo placebo (23%), con un OR 0,35 (IC 95% 0,22-0,54; p<0,0001) (119).
	Ensayo multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, utilizando dexmedetomidina nocturna. Una mayor proporción de pacientes en el grupo de dexmedetomidina permaneció sin <i>delirium</i> durante la estancia en la UCI (80% vs 54%, con RR 0,44; IC 95% 0,23-0,82; p=0,006) (120).
Melatonina (en primeras 48 horas de ingreso en UCI)	Estudio Pro-MEDIC: estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. 841 pacientes. No hubo diferencias significativas en incidencia de <i>delirium</i> entre los grupos de melatonina y placebo (79,2 vs 80%, p=0,547). Tampoco hubo diferencias significativas en ninguno de los resultados secundarios (estancia en UCI, estancia hospitalaria, mortalidad inmediata, mortalidad a los 90 días, ni en la cantidad o calidad del sueño) (121).

Estatinas	Dos estudios de cohorte han demostrado la asociación entre el abandono de las estatinas durante la enfermedad crítica y una mayor aparición de <i>delirium</i> (122, 123).
	Estudio aleatorizado en pacientes de cirugía cardíaca demostró que la atorvastatina preoperatoria no disminuía el desarrollo de <i>delirium</i> (124).
Ketamina	Estudio aleatorizado en pacientes postoperatorios tras cirugía mayor. La administración de dosis única de ketamina no disminuyó la incidencia de <i>delirium</i> (125).
	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego que comparó el uso ketamina con placebo para reducir la dosis de remifentanilo utilizada para la analgesia (resultado primario). Este estudio notificó una incidencia y duración del <i>delirium</i> inesperadamente menores con la ketamina, pero sin otras diferencias estadísticamente significativas (126).
Antidepresivos y gabapentina	Hasta donde sabemos, no existen estudios clínicos randomizados que valoran el uso de estos fármacos como tratamiento de prevención del <i>delirium</i> . Sí que existen estudios observacionales que, valorando algunas características específicas de las mismas (ej. cuándo reiniciar estos fármacos en el paciente crítico) han observado una tasa de <i>delirium</i> menor, además de un menor número de días de <i>delirium</i> y un menor número de episodios (127-131).

Por último, una de las últimas revisiones sistemáticas y metaanálisis publicadas en relación con el análisis de las intervenciones farmacológicas (132) encontró que la dexmedetomidina podía reducir las probabilidades de aparición de *delirium* en relación con el placebo (OR 0,43; IC 95% 0,21-0,85; certeza moderada). Fue la única intervención identificada que probablemente podría reducir la duración de la estancia en la UCI o en el hospital en relación con el placebo. También podría hacerlo en relación con los antipsicóticos, pero con menos certeza. El estudio concluyó con tres mensajes clave: (1) en comparación con el placebo o las benzodiacepinas, la dexmedetomidina probablemente previene el *delirium*; (2) una estrategia de minimización de la sedación dirigida a reducir la exposición a los sedantes podría prevenir el *delirium*; y (3) los antipsicóticos podrían no prevenir el *delirium*. No obstante, y a pesar de los resultados limitados, se sigue intentando localizar un fármaco que pueda prevenir, al menos en parte, el desarrollo del *delirium* en el paciente crítico.

II.5.2. Intervenciones no farmacológicas para prevenir el *delirium*

Aunque no se ha demostrado que ningún agente farmacológico tenga un impacto significativo sobre el *delirium*, el agrupamiento de estrategias no farmacológicas sí lo ha hecho, por lo que este concepto de agrupamiento (paquete de medidas o “*bundle*”) se ha convertido en un pilar

fundamental de la atención en la UCI (133). Las guías clínicas recomiendan el uso de intervenciones multicomponentes como:

- Emplear medidas de reorientación (relojes, calendarios...).
- Evitar barreras sensoriales (uso de audífonos y gafas, cuando esté indicado).
- Realizar estimulación neurocognitiva e intervención psicológica precoz.
- Garantizar el ciclo vigilia/sueño, implementando medidas que mejoren la calidad de sueño (ej. minimizar ruidos, apagado de luces, tapones para los oídos...) y diferenciar entre rutinas de día y de noche.
- Fomentar la movilización y rehabilitación precoz.
- Evitar el empleo de restricciones mecánicas.
- Fomentar la retirada de dispositivos no necesarios (catéteres, sonda vesical...).
- Minimizar dosis de sedantes y uso de bloqueantes neuromusculares.
- Facilitar la comunicación entre el paciente, la familia y el personal sanitario-
- Implicar a las familias en los cuidados y rutinas del paciente, flexibilizando al máximo el horario de visitas.

Muchos paquetes multicomponentes han demostrado mejorar los resultados en el paciente crítico, incluyendo la reducción del *delirium*, la duración de la estancia en la UCI y la mortalidad hospitalaria (134-136). Asimismo, debemos destacar que una de las primeras estrategias implica localizar los factores de riesgo y causas médicas frecuentes del *delirium* para intentar prevenir su desarrollo, sobre todo en los pacientes de alto riesgo.

Un ejemplo de estrategia multicomponente es el paquete ABCDEF (reflejado en la **figura 3**) (111). Este paquete de fácil memorización es un enfoque de 6 pasos, creado para facilitar la aplicación de las recomendaciones de múltiples guías (12, 61, 137, 138). Este paquete mejoró los resultados de los pacientes en varios estudios no aleatorios, en el marco de una gran colaboración internacional. Sin embargo, hasta la fecha no conocemos ningún ensayo clínico aleatorio que haya demostrado el beneficio del paquete ABCDEF.

Figura 3. Paquete de medidas ABCDEF

A	Valorar, prevenir y manejar el dolor (optimizar analgesia)
B	Fomentar el despertar y la ventilación espontánea
C	Elección de analgesia y sedación adecuada a la situación clínica del paciente
D	Diagnosticar, prevenir y tratar el <i>delirium</i>
E	Favorecer la rehabilitación y movilización precoz
F	Empoderamiento de la familia (fomentar su participación en el cuidado)

A continuación, mostramos algunos estudios y metaanálisis relacionados con la aplicación del paquete de medidas ABCDEF como prevención no farmacológica del *delirium* (tabla 3):

Tabla 3. Evidencia científica de la aplicación del paquete ABCDEF

Ensayos clínicos prospectivos	Estudio prospectivo de cohortes de mejora de la calidad en pacientes ventilados y no ventilados (139)	6.064 pacientes. Se obtuvo un 7% más de probabilidades de supervivencia hospitalaria por cada 10% de aumento en el cumplimiento total del paquete (OR 1,07; IC 95% 1,04-1,11; p<0,001), y un 15% más de supervivencia por cumplimiento parcial. Asociando cumplimiento total y parcial del paquete de medidas, los pacientes tuvieron más días de vida y días libres de <i>delirium</i> y coma.
	Estudio prospectivo, multicéntrico y de mejora de la calidad (140)	15.226 pacientes. La aplicación del paquete completo se asoció a una menor probabilidad de muerte en un plazo de 7 días (HR 0,32; IC, 0,17-0,62), la ventilación mecánica al día siguiente, el coma, el <i>delirium</i> (OR 0,60; IC, 0,49-0,72), el uso de restricciones físicas, el reingreso en la UCI y el alta a un centro distinto del domicilio. Hubo relación entre un mayor rendimiento proporcional del paquete y la mejora en cada resultado clínico (p<0,002).
	Estudio de cohorte prospectivo que evaluaba la implantación por etapas del paquete (141)	1.855 pacientes. La aplicación del paquete completo frente al parcial dio lugar a una reducción de la duración de la ventilación mecánica, de la duración de la estancia en la UCI y estancia hospitalaria. Los costes de se redujeron en un 24,2% (en UCI) y en un 30,2% (hospitalario).

	Ensayo controlado aleatorizado (142)	144 pacientes, asignados 1:1 en grupo control (atención estándar) y grupo intervención (paquete ABCDEF). La densidad de incidencia del <i>delirium</i> fue menor en el grupo de intervención que en el grupo de control (RR 0,40; IC 95% 0,17-0,95; p=0,04).
Metaanálisis y/o revisiones sistemáticas	Metaanálisis de ensayos controlados aleatorios (paquete medidas vs atención estándar) (143)	2812 participantes. El análisis estadístico indica que las pruebas actuales son demasiado débiles para apoyar el uso de intervenciones no farmacológicas (principalmente intervenciones únicas) para reducir la incidencia y la duración del <i>delirium</i> en pacientes críticos.
	Metaanálisis y revisión sistemática valorando intervenciones de forma individual y agrupados en paquetes (133)	26 estudios elegibles, agrupados en 7 tipos de intervención: intervención en el entorno físico, reducción de la sedación, participación familiar, programa de ejercicios, mejora de la hemodinámica cerebral, estudios multicomponentes y atención habitual. En cuanto a la reducción de la incidencia de <i>delirium</i> , las dos intervenciones más efectivas fueron la participación familiar (RR 0,19; IC 95% 0,08-0,44) y multicomponente (RR 0,43; IC 95% 0,30-0,57), siendo esta además la estrategia de intervención más eficaz.
	Metaanálisis de ensayos clínicos aleatorios o estudios de cohortes (144)	26.384 pacientes. El análisis estadístico no ha conseguido demostrar que las intervenciones del paquete de medidas reduzcan efectivamente la prevalencia y la duración del <i>delirium</i> en la UCI, aunque sí parecen ser eficaces para reducir la proporción de pacientes-días con coma, la duración de la estancia hospitalaria y la mortalidad a los 28 días.

Dentro del análisis del paquete de medidas ABCDEF, el elemento "A" significa evaluar, prevenir y tratar el dolor. El dolor no tratado puede predisponer a los pacientes al *delirium*, y sin embargo, los opiáceos son considerados factor de riesgo para su desarrollo (83). Esto pone de manifiesto la importancia de utilizar herramientas validadas para diagnosticar el dolor en el paciente crítico (como la *Numeric Rating Scale* [NRS], la *Critical Care Pain Observational Tool* [CPOT], la *Behavioral Pain Scale* [BPS] o la Escala de Conductas Indicadoras de Dolor [ESCID] (61, 145)).

Además, es importante tener en cuenta que el elemento "C" representa la elección de la sedación y se centra en la vigilancia constante para garantizar que los pacientes reciban el mejor agente sedante a la menor cantidad posible. Las guías clínicas sugieren el uso de propofol o dexmedetomidina en lugar de benzodiacepinas para la sedación del paciente crítico ventilado mecánicamente. Estas recomendaciones se basan en múltiples estudios que demuestran un

mayor riesgo de *delirium* cuando se reciben benzodiazepinas (146-151). Debemos destacar que el paquete ABCDEF está orientado hacia una reducción en el uso de sedación. De este modo, la mejor prevención no farmacológica del *delirium* podría ser evitar por completo la sedación cuando sea innecesaria. En este aspecto, un ensayo clínico aleatorizado realizado en 137 pacientes postoperatorios de la UCI, en su mayoría ingresados por peritonitis y shock séptico, informó como resultados secundarios de una reducción significativa de la incidencia del *delirium* (72% versus 43%; $p < 0,001$) y de su duración en el grupo en el que se suspendieron inmediatamente los sedantes en comparación con el grupo en el que se mantuvo una sedación moderada (caracterizada por escala RASS -3) durante un día y medio (152).

Las estrategias de sedación óptimas para los pacientes ventilados mecánicamente con insuficiencia respiratoria grave y síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) y la prevención del *delirium* en la UCI han cobrado especial importancia a la luz de la pandemia COVID-19 (153). El estudio COVID-D, publicado recientemente (estudio de cohorte de observación de 2.088 pacientes de UCI con COVID-19 positivo procedentes de 69 centros y 14 países), informó de que el 81% de los pacientes estuvo en coma durante una mediana de 10 [6-15] días, y el 55% presentaron *delirium* durante una mediana de 3 [2-6] días (154). El 64% recibió benzodiazepinas durante 7 [4-12] días y el 71% propofol durante 7 [4-11] días, y la mediana de la puntuación RASS fue de -4 [RIC -5 a -3]. Las benzodiazepinas se asociaron a un mayor riesgo de desarrollo de *delirium* y a menos días de vida sin *delirium* ni coma. Además, las visitas (en persona o virtuales) a familiares o amigos se asociaron con un menor riesgo de *delirium*. En este sentido, el Grupo de Trabajo de sedación, analgesia y *delirium* de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) publicó en abril 2020 las recomendaciones para realizar los “Protocolos de analgosedación en pacientes con infección por Coronavirus en caso de desabastecimiento” (155). Asimismo, parte de sus autores publicaron recientemente un artículo recomendando aplicar las recomendaciones generales existentes para el paciente crítico, realizando algunas adaptaciones según las particularidades de los pacientes COVID-19 (156).

El componente familiar ha recibido más atención en los últimos años, posiblemente relacionado con el movimiento de humanización que existe actualmente en la UCI. En un intento de valorar el efecto de visitas familiares flexibles, Rosa *et al.* (157) diseñaron un ensayo clínico aleatorio cruzado por grupos en el que participaron 36 UCI, reclutando a 1.685 pacientes y

1.295 familiares. A pesar del esfuerzo, la incidencia de *delirium* durante la estancia en la UCI no fue significativamente diferente entre las visitas flexibles y las restringidas (18,9% frente a 20,1%). De los 9 resultados secundarios preestablecidos, 6 no difirieron significativamente entre la visita flexible y la restringida. No obstante, para los familiares, la mediana de ansiedad y las puntuaciones de depresión fueron significativamente mejores con las visitas flexibles. Kleinpell *et al.* (158) lanzaron una colaboración nacional en Estados Unidos para ayudar a los hospitales a implantar iniciativas de participación en la atención centrada en el paciente y la familia. Participaron 63 equipos de UCI (tanto adultos como pediátricos) de 34 estados. El proyecto implicaba un soporte externo, guiado por un grupo consultivo de pacientes y familiares. Dicho equipo efectuaba llamadas mensuales, seminarios web trimestrales, boletín de noticias, crearon una comunidad electrónica en línea y efectuaron informes para facilitar la implementación del proyecto. La intervención fue medida mediante encuesta tanto a profesionales sanitarios como a familiares. Después de la implementación del proyecto, se objetivó un aumento estadísticamente significativo en la satisfacción de la familia, la satisfacción con la toma de decisiones y la satisfacción con la calidad de los cuidados.

Recientemente, un panel de expertos propuso actualizar el paquete añadiendo una "R" para el control de la unidad respiratoria. En la perspectiva del paquete ABCDEF de preferir la intervención no farmacológica para reducir los sedantes y el riesgo de disfunción cognitiva, sería especialmente significativo en los pacientes ventilados mecánicamente priorizar la optimización del ajuste del ventilador. Se prefiere un modo de ventilación más confortable, que permita reducir los opioides y los sedantes, junto con el cribado y el manejo de los factores asociados a un aumento del trabajo respiratorio (acidosis metabólica, fiebre o síntomas de estrés, como por ejemplo el dolor, la ansiedad o la disnea). Es decir, los objetivos del apartado "R" dentro del paquete de medidas serían (1) reducir los sedantes (especialmente las benzodiacepinas y los opioides), (2) preferir modos de ventilación más participativos, y (3) optimizar el manejo de los factores asociados al aumento de trabajo respiratorio (159). Esta estrategia se beneficiaría de los resultados del paciente, así como del ahorro de analgésicos, sedantes y bloqueantes neuromusculares, lo cual es crucial en tiempos de pandemia y de gran necesidad de recursos de la UCI.

Todos los estudios y datos clínicos respaldan los objetivos de gestión en los que se basa el paquete ABCDEF en cualquier situación clínica y epidemiológica en la UCI: uso de una

sedación más ligera, evitar las benzodiazepinas, e implicación de la familia, amigos y cuidadores para proporcionar una atención más humana específica, incluso en pacientes críticos graves (como los pacientes que presentaron SDRA por infección por SARS-CoV2) (160).

II.6. Tratamiento farmacológico del *delirium*

Hasta donde sabemos, y según la evidencia científica disponible en el momento actual, ningún agente farmacológico puede tratar de forma efectiva el *delirium*. Se han estudiado a fondo el haloperidol, los antipsicóticos atípicos y otras terapias alternativas, pero aún estamos lejos de identificar una panacea o tratamiento perfecto. Las guías clínicas desaconsejan el uso rutinario de fármacos para tratar el *delirium*, aunque señalan que el uso de estos puede ser necesario para controlar la agitación o los síntomas relacionados con el estrés (ansiedad, alucinaciones, miedos, etc.), siendo recomendable utilizar las dosis más pequeñas y la duración más corta posible. Asimismo, es importante tener en cuenta la limitación conceptual que supone diferenciar la prevención del tratamiento del *delirium*, ya que constituye un reto excepcional.

Un estudio retrospectivo (161) intentó describir las prácticas de prescripción para el manejo del *delirium* en la UCI. El 45,6% de los pacientes recibió tratamiento farmacológico, de los cuales el 45,4% recibió antipsicóticos. El haloperidol, la olanzapina y la quetiapina constituyeron más del 97% de los antipsicóticos utilizados; el 48% de los pacientes recibieron dos o más y el 20,6% continuaron con la medicación antipsicótica al alta hospitalaria. El haloperidol y la olanzapina se asociaron a una mayor probabilidad de *delirium* continuado y a un mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria, mientras que la quetiapina mostró un menor riesgo de mortalidad intrahospitalaria. El haloperidol, la olanzapina y la quetiapina se asociaron con menos días de vida y sin hospitalización ($p < 0,001$).

Una revisión sistemática publicada (162) evaluó las intervenciones farmacológicas para el tratamiento del *delirium* en el paciente crítico. Tras una revisión exhaustiva, 14 ensayos clínicos con 1844 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. Diez estudios fueron controlados con placebo, y cuatro informaron de comparaciones de diferentes fármacos. Los fármacos examinados fueron: antipsicóticos, agonistas alfa-2, estatinas, opioides, antagonistas de serotonina e inhibidores de la colinesterasa. Once estudios, con 1153 pacientes, contribuyeron al análisis del resultado primario. Los resultados del metaanálisis mostraron que la intervención con la menor razón de medias (es decir, la más preferida) en comparación con el placebo fue el agonista alfa-2, la dexmedetomidina (0,58; IC del 95% 0,26-1,27; con una superficie bajo la curva de clasificación acumulada (SUCRA) 0,895; evidencia de calidad moderada). En el

orden de los valores de SUCRA (del mejor al peor), las siguientes mejores intervenciones fueron los antipsicóticos atípicos (evidencia de calidad moderada), los opioides (evidencia de calidad muy baja), y los antipsicóticos típicos (evidencia de alta calidad). Respecto a las variables secundarias, el metaanálisis demostró que solo la dexmedetomidina se asoció con una menor duración de la ventilación mecánica de la ventilación mecánica, y la rivastigmina se asoció a una estancia más larga en la UCI. La mayoría de los estudios analizados no informaron acerca de los eventos adversos, y cuando se informaron fueron escasos; el análisis por pares de la prolongación del QTc en siete estudios no mostró diferencias significativas entre los antipsicóticos, el ondansetrón, la dexmedetomidina y el placebo.

II.6.1. Uso de antipsicóticos

En la última década, se ha hecho evidente que los antipsicóticos no disminuyen el riesgo de *delirium* en la UCI, ni mejoran los resultados adversos asociados. Múltiples estudios (tabla 4) no han encontrado diferencias al utilizar diferentes antipsicóticos. Además, una reciente revisión sistemática de los antipsicóticos para el tratamiento del *delirium* en adultos hospitalizados no encontró diferencias entre el haloperidol, los antipsicóticos atípicos y el placebo en cuanto a la duración del *delirium*, la duración de la estancia hospitalaria o la mortalidad (163).

Tabla 4. Evidencia científica del uso de antipsicóticos para el tratamiento del *delirium*

<p>Olanzapina vs haloperidol (164)</p>	<p>Ensayo prospectivo aleatorizado a recibir olanzapina enteral o haloperidol. 103 pacientes. Se observó un descenso de la incidencia de <i>delirium</i> en ambos grupos, al igual que una disminución en el uso de benzodiazepinas, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. El uso de haloperidol se asoció con más frecuencia con la aparición de efectos extrapiramidales.</p>
<p>Quetiapina añadida a haloperidol</p>	<p>Estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que compara la eficacia y seguridad de la quetiapina con placebo en pacientes que reciben haloperidol a demanda. 36 pacientes. Quetiapina se asoció con un tiempo más corto hasta la resolución del <i>delirium</i>, además de mejor control de la agitación. Aunque la mortalidad (y la duración de la estancia en UCI) fueron similares, los sujetos tratados con quetiapina eran más propensos a ser dados de alta a casa o a rehabilitación, y precisaban una dosis menor de haloperidol, sin diferencias en cuanto a efectos secundarios (165).</p> <p>Un estudio <i>post hoc</i> comparó retrospectivamente la duración y el tiempo hasta la primera resolución de los síntomas individuales de <i>delirium</i>. Aunque las puntuaciones iniciales del ICDSC y el porcentaje de pacientes con cada síntoma ICDSC fueron similares en los dos grupos, el uso de quetiapina pudo conducir a un tiempo más corto hasta la primera</p>

	resolución de la fluctuación de los síntomas, la falta de atención y la desorientación, pero un mayor tiempo hasta la primera resolución de la agitación y la hiperactividad (166).
Quetiapina en <i>delirium</i> hipoactivo (167)	Estudio de cohorte retrospectivo. 113 adultos con <i>delirium</i> hipoactivo documentado durante una estancia en la UCI de al menos 72 horas. La mediana de la duración del <i>delirium</i> hipoactivo fue más corta en el grupo tratado con quetiapina en comparación con el grupo sin quetiapina (1,5 vs 2,0 días, p=0,04). No hubo diferencias significativas en la estancia hospitalaria, y los resultados de seguridad fueron similares entre los grupos.
Estudio MIND (<i>Modifying the Impact of the ICU-Associated Neurological Dysfunction</i>) (168)	Ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que compara el uso de haloperidol, ziprasidona o placebo cada 6 horas durante un máximo de 14 días. 101 pacientes con ventilación mecánica. Los pacientes del grupo de haloperidol tuvieron un número similar de días de vida sin <i>delirium</i> ni coma en comparación con los grupos de ziprasidona y placebo (14 [6-18] días, 15 [9,1-18] días, 12,5 [1,2-17,2]).
Estudio MIND-USA (<i>Modifying the Impact of the ICU-Associated Neurological Dysfunction-USA</i>) (46)	Estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo. 566 pacientes con insuficiencia respiratoria aguda o shock que comparó haloperidol, ziprasidona y placebo. La mediana ajustada del número de días de vida sin <i>delirium</i> o coma fue similar entre los tres grupos (8,5 en el grupo de placebo, 7,9 en el grupo de haloperidol y 8,7 en el grupo de ziprasidona), con una p=0,26. El 60% de los pacientes presentó <i>delirium</i> hipoactivo y el 40% <i>delirium</i> hiperactivo. No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a la duración de la ventilación mecánica, la duración de la estancia en la UCI o en el hospital, los días de reingreso en la UCI, la muerte a los 30 días o la muerte a los 90 días en comparación con el placebo. Las arritmias, el parkinsonismo (síntomas extrapiramidales), el síndrome neuroléptico maligno, la interrupción del fármaco del estudio y otros problemas de seguridad fueron extremadamente bajos en los tres grupos.
AID-ICU (<i>Agents Intervening Against Delirium in ICU</i>) (169)	Estudio de cohorte multinacional europeo. 1.260 pacientes. Tras revisar el tratamiento farmacológico administrado a pacientes con <i>delirium</i> , el estudio muestra que el haloperidol era la intervención farmacológica más común. El uso de haloperidol dentro de las 24 horas del ingreso en la UCI y dentro de las 72 horas del ingreso en la UCI no se asoció con un aumento de la mortalidad a los 90 días. El uso de haloperidol se asoció a la necesidad de soporte circulatorio (OR 2,6, IC 95% 1,1-6,9) a las 72 horas del ingreso.
Análisis <i>post hoc</i> del ensayo REDUCE (170)	Análisis de cohorte <i>post hoc</i> del ensayo aleatorio, doble ciego, controlado por placebo diseñado para estudiar el uso de haloperidol como tratamiento profiláctico para del <i>delirium</i> (116). 1495 pacientes. En este caso el estudio se realizó para evaluar la asociación entre la exposición al haloperidol y la mortalidad en una población de pacientes críticos sin <i>delirium</i> en el momento del ingreso en la UCI. Si el paciente desarrollaba <i>delirium</i> , se iniciaba tratamiento con haloperidol (dosis a definir por el médico responsable). El uso de haloperidol para tratar el <i>delirium</i> incidente ("el <i>delirium</i> que se produce después (y no antes) del ingreso en la UCI") podría estar asociado a una menor mortalidad a los 28

	<p>días de una manera dependiente de la dosis y del tiempo. A lo largo de 28 días de seguimiento, cada miligramo de haloperidol de tratamiento administrado diariamente a un paciente con <i>delirium</i> se asoció con una disminución del 7% de la mortalidad (HR 0,93; IC 95%, 0,91-0,95). Aunque se observó una asociación entre el haloperidol y la reducción de la mortalidad hasta los 90 días, fue inferior a la observada a los 28 días, lo que sugiere que este efecto puede disminuir con el tiempo. De hecho, la mortalidad a los 90 días entre los pacientes con <i>delirium</i> podría atribuirse a la carga de comorbilidad añadida que arrastran los pacientes, y no relacionada con la atención específica del <i>delirium</i> que recibieron durante su estancia hospitalaria.</p>
--	--

Los antipsicóticos siguen siendo viables para el control a corto plazo de la agitación grave para prevenir la autolesión y autorretirada de dispositivos (catéteres, tubo endotraqueal, etc.), para mitigar el posible comportamiento agresivo contra el equipo de la UCI, para prevenir la ansiedad grave o tratar las características sintomáticas del *delirium*, como alucinaciones o delirios [26]. Si se inicia un antipsicótico, deben considerarse dosis iniciales bajas, y debe completarse la revisión diaria de las interacciones farmacológicas, los efectos adversos, la titulación de la dosis y la necesidad de su uso.

II.6.2. Uso de agonistas de los adrenoreceptores alfa-2

En cuanto al uso de otros fármacos, los agonistas de los adrenoreceptores α -2 (clonidina y dexmedetomidina) parecen haber demostrado unos resultados estadísticos algo más prometedores (tabla 5), aunque gran parte de los estudios se han centrado en el uso de estos fármacos para prevenir el desarrollo de *delirium*.

Tabla 5. Evidencia científica del uso de alpha-2 agonistas para el tratamiento del *delirium*

<p>Estudio DahLIA (Dexmedetomidine to Lessen ICU Agitation) (171)</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos diseñado con el objetivo de analizar el efecto del fármaco añadido a la atención estándar sobre los días libres de ventilación mecánica en pacientes con <i>delirium</i> hiperactivo. 74 pacientes adultos en los que se consideró inapropiada la extubación debido a la gravedad de la agitación y el <i>delirium</i>. La dexmedetomidina aumentó las horas libres de ventilación a los 7 días en comparación con el placebo (144,8 horas vs 127,5 horas, p=0,01). Entre los 21 resultados secundarios, ninguno fue significativamente peor con la dexmedetomidina, y varios mostraron un beneficio estadísticamente significativo, incluida la reducción del tiempo hasta la extubación y resolución del</p>
--	--

	<i>delirium</i> . Por otro lado, el uso de dexmedetomidina no afectó a la duración de la estancia (UCI y hospitalaria).
Dexmedetomidina en <i>delirium</i> hiperactivo refractario a haloperidol (172)	Ensayo controlado no aleatorio. 132 pacientes. El 46% de los pacientes no respondieron al haloperidol. Durante la fase de comparación de grupos, la dexmedetomidina logró un mayor porcentaje de tiempo en niveles de sedación satisfactorios que el haloperidol. El haloperidol se asoció a 10 casos de sobresedación y dos de alargamiento del QT corregido. El coste directo de la dexmedetomidina fue 17 veces mayor que el haloperidol, pero consiguió un ahorro medio de 4.370 \$ por paciente debido a la reducción de la duración de la estancia en la UCI.

Una reciente revisión sistemática y metaanálisis (173), que evaluó el papel de la dexmedetomidina en el tratamiento del *delirium* en pacientes críticos, mostró una reducción de la duración del *delirium* en mayor medida que el placebo (solo en un estudio), una menor prevalencia de *delirium* tras el tratamiento (OR 0,39; IC 95% 0,20-0,76; p=0,006) y un menor tiempo de resolución del *delirium* en comparación con los de otros fármacos (incluido el haloperidol).

A pesar de los resultados aparentemente positivos, un estudio reciente (174), en el que se analizaba el haloperidol y la clonidina en pacientes con *delirium* hiperactivo, observó que el uso de ambos fármacos podría asociarse a una menor probabilidad de resolución del *delirium*. En este caso, la probabilidad de resolución del *delirium* fue menor en los pacientes que recibieron haloperidol (OR 0,47; IC 95% 0,39-0,57), clonidina (OR 0,78; IC 95% 0,63-0,97) o ambos (OR 0,45; IC del 95% 0,36-0,56) en comparación con los pacientes no tratados. Los pacientes con *delirium* que recibieron haloperidol, clonidina, o ambos, generalmente tuvieron una mayor duración del *delirium*, más días de *delirium* y ventilación mecánica, y una mayor duración de la estancia hospitalaria que los pacientes no tratados. No obstante, no se observó diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la mortalidad en la UCI.

Aunque no hay ninguna recomendación sobre el uso de dexmedetomidina, las guías clínicas recomiendan su uso en pacientes con *delirium* en los que la agitación impide la extubación, aunque debemos destacar que solo unos pocos estudios han comparado la eficacia de la dexmedetomidina en pacientes de UCI no intubados como tratamiento de primera línea del *delirium*. Con relación a este último punto, seguimos a la espera de los prometedores resultados

del 4D-trial (175) (identificador en ClinicalTrials.gov: NCT03317067). El objetivo principal del estudio es demostrar que la dexmedetomidina disminuye la duración del *delirium* en pacientes críticos no intubados, en comparación con el placebo. Para ello han diseñado un estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de dos brazos, que aleatorizará a 300 pacientes de UCI no intubados con diagnóstico de *delirium* hiperactivo para recibir dexmedetomidina o placebo. La medida de resultado primaria es un compuesto de la duración de la agitación o el *delirium* o el uso de intubación con sedación profunda y ventilación mecánica. Los resultados secundarios incluyen la mortalidad a los 7 y 30 días, la duración de la estancia en la UCI y la aparición de efectos adversos relacionados con el uso de dexmedetomidina (bradicardia o hipotensión que precisen tratamiento) o el uso de haloperidol -aceptado dentro del estudio para controlar episodios agudos de agitación- (síndrome neuroléptico maligno, síndrome extrapiramidal, QTc prolongado).

II.6.3. Uso de otros fármacos

Además de los antipsicóticos, se han investigado otros fármacos para tratar el *delirium*, como las estatinas y la ketamina. El estudio publicado en 2017 por Page *et al.* (176) analizó el efecto de simvastatina como profilaxis y tratamiento del *delirium*. En este caso, diseñaron un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo con 142 pacientes, observando que la simvastatina en dosis altas (80 mg diarios) no aumentaba los días sin *delirium* ni coma. Cabe destacar que el acontecimiento adverso más frecuente fue la elevación de la concentración de CPK a más de diez veces el límite superior de la normalidad (11% en el grupo de simvastatina *versus* 4% en el grupo de placebo, $p=0,208$). Ningún paciente tuvo un acontecimiento adverso grave relacionado con el fármaco del estudio.

Otros fármacos, como el ácido valproico, que solo se han incluido en pequeños estudios, precisan una evaluación en ensayos prospectivos aleatorios antes de ser recomendados y utilizados en el manejo farmacológico del *delirium*.

II.6.4. Priorizando el manejo óptimo del *delirium*

Tras una revisión exhaustiva de la prevención y el manejo del *delirium*, tenemos que concluir que ningún fármaco puede, en el momento actual, ni prevenir ni tratar el *delirium*. Por tanto, nuestros esfuerzos deberán centrarse en localizar aquellos factores predisponentes del

delirium, y fomentar el uso de estrategias no farmacológicas. Puede haber situaciones en las que el uso de fármacos pueda ser necesario para controlar el comportamiento hiperactivo de los pacientes con *delirium*, pero es esencial darse cuenta de que no se está tratando el *delirium*. ¿Qué conclusiones podemos sacar? Estos fármacos en el momento actual no aportan beneficios, pueden introducir daños adicionales y deben utilizarse con precaución para el tratamiento del *delirium*. Además, la continuación de estas medicaciones durante la hospitalización y el alta cuestiona su seguridad y su papel en la recuperación del paciente.

III. Hipótesis

Delirium en el paciente crítico: Análisis de factores de riesgo, pronóstico e influencia en el síndrome de post-UCI

El desarrollo de *delirium* se asocia a múltiples complicaciones: mayor mortalidad, mayor duración de la ventilación mecánica, mayor tasa de reintubación, mayor estancia hospitalaria, mayores puntuaciones de dependencia de las actividades instrumentales de la vida diaria y peor cognición a largo plazo. Dado que el tratamiento eficaz del *delirium* ha demostrado ser problemático, las estrategias de prevención se han vuelto esenciales y prioritarias.

El conocimiento de los factores que aumentan el riesgo de *delirium* en UCI es decisivo para comprender mejor el *delirium* y para fomentar y mejorar el diseño de programas de prevención. No obstante, la importante heterogeneidad que existe entre los estudios publicados que evalúan cada factor de riesgo potencial dificulta el desarrollo de dichos programas.

En este sentido, nuestra hipótesis de partida es que ha de existir una asociación entre la aparición de *delirium* durante el ingreso de los pacientes en UCI:

- Un peor pronóstico inmediato
- Más dificultades en la recuperación posterior tras el alta del hospital

Por tanto, un estudio exhaustivo de los factores de riesgo asociados a esta entidad clínica facilitaría la detección de pacientes de alto riesgo para el desarrollo del *delirium*. El conocimiento de los factores de riesgo asociados a desarrollo de *delirium* y su implicación en el pronóstico de los pacientes (tanto corto como a largo plazo) puede implicar un cambio en nuestra actitud terapéutica diaria. Como profesionales sanitarios dedicados al cuidado del paciente crítico, tenemos la responsabilidad de identificar y tratar las consecuencias de la enfermedad crítica en los pacientes, tanto dentro como fuera de la UCI.

IV. Objetivos

Delirium en el paciente crítico: Análisis de factores de riesgo, pronóstico e influencia en el síndrome de post-UCI

Los objetivos de la presente tesis doctoral son los siguientes:

1. Analizar las diferencias existentes entre pacientes que desarrollan *delirium* y pacientes que no desarrollan *delirium* durante el ingreso en UCI.
2. Estudiar las características de los dos grupos de pacientes, con el fin de profundizar en los factores de riesgo asociados a la aparición de *delirium* durante el ingreso.
3. Analizar la relación existente entre el desarrollo de *delirium* y la modificación del pronóstico de los pacientes.
4. Profundizar en la repercusión que tiene el desarrollo de *delirium* en el estado funcional de los pacientes (alteración de la salud física o psíquica).
5. Contrastar las conclusiones obtenidas con aquellas de publicaciones previas.
6. Contribuir a la mejora del Protocolo de prevención y detección precoz del síndrome PICS (iniciado en el Hospital Universitario del Henares, Coslada, Madrid en 2018).

V. Material y métodos

Delirium en el paciente crítico: Análisis de factores de riesgo, pronóstico e influencia en el síndrome de post-UCI

La presente tesis doctoral contiene el desarrollo de un estudio observacional retrospectivo y comparativo de una cohorte de pacientes ingresados en UCI. En él se emplearon los datos de pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario del Henares (Coslada, Madrid), recogidos de forma prospectiva, y actualizados de forma continuada.

V.1. Sujetos del estudio

Se incluyeron datos de pacientes ingresados en la UCI entre las fechas de 1 de octubre de 2016 a 1 de mayo de 2019.

Los datos se encuentran recogidos de forma prospectiva en el Registro de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario del Henares. Dicho Registro fue autorizado por el centro hospitalario de acuerdo con la nueva normativa de protección de datos, y aprobado por el Comité de Ética de Investigación de la Universidad Francisco de Vitoria (fecha de aprobación 21 de noviembre 2018, con número 44/2018; **Anexo II**), y tras el consentimiento expreso del paciente o familiar para la inclusión de los datos en el Registro. Dicho consentimiento expreso se efectuaba mediante la firma de dos documentos de consentimiento informado entregados al ingreso del paciente en la Unidad:

- Consentimiento informado general del ingreso en UCI (**Anexo III**)
- Consentimiento informado para el Tratamiento de Datos de Historia Clínica en Estudios de Investigación y Docencia, y por tanto inclusión de los datos personales del paciente en el Registro Prospectivo de la Unidad (**Anexo IV**)

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación de la Universidad Francisco de Vitoria (fecha de aprobación 16 de julio 2018, con número 32/2018; **Anexo V**).

V.1.1. Criterios de inclusión

Quedaron incluidos en el estudio aquellos pacientes que ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos en el periodo mencionado anteriormente.

V.1.2. Criterios de exclusión

Se excluyeron del análisis estadístico aquellos pacientes que precisaron un traslado a otro centro hospitalario (dada la imposibilidad de recogida correcta de datos y seguimiento al alta de UCI) y pacientes menores de 18 años.

V.1.3. Grupos de estudio

Los pacientes se clasificaron en dos grupos, según si desarrollaron o no *delirium* durante su estancia en UCI. El cribado de *delirium* se efectuó mediante la escala CAM-ICU, realizado por nuestro personal de enfermería cada ocho horas (una vez en cada turno) y, en caso de duda, se discutía con el médico responsable. Para ser diagnosticado de *delirium*, el paciente debía tener una puntuación de RASS superior a -3, y una CAM-ICU positiva (definida como un cambio o fluctuación aguda del estado mental, acompañada de inatención, y un pensamiento desorganizado o un nivel de conciencia alterado).

V.2. Datos analizados en el estudio

Antes de la realización de los análisis, se llevó a cabo la selección de las variables incluidas en el estudio en base a estudios previos sobre *delirium*.

Para poder dar respuesta a nuestra hipótesis, y cumplir con los objetivos establecidos, se dividió el estudio en dos partes o apartados:

- En primer lugar, selección de variables que nos permitiese analizar las diferencias existentes entre los pacientes que desarrollaron *delirium* y los pacientes que no desarrollaron *delirium*. En este caso, pudimos estudiar las características de ambos grupos, y localizar los factores de riesgo asociados a la aparición de *delirium* durante el ingreso. Por último, analizamos la relación existente entre el desarrollo de *delirium* y la modificación del pronóstico a corto plazo de los pacientes.
- En segundo lugar, para profundizar en el impacto del desarrollo de *delirium* en el estado funcional de los pacientes (tanto salud física como psíquica), se realizó un estudio de campo a través de encuesta telefónica sobre el estado funcional a los dos años del alta hospitalaria.

V.2.1. Variables estudiadas para identificar los factores de riesgo de *delirium* en nuestra cohorte

La categorización de todas las variables contenidas en la base de datos se encuentra resumida en la **tabla 6**.

Tabla 6. Variables consideradas en el estudio

Demográficas	<ul style="list-style-type: none"> ○ Sexo ○ Edad ○ Índice de fragilidad medido mediante el uso de <i>Clinical Frailty Scale</i>: valoración del estado de salud en el momento de admisión en la UCI ○ Tipo de paciente (médico, quirúrgico) ○ Motivo de ingreso ○ Comorbilidades asociadas: cardiovascular, respiratoria, renal, hepática, oncológica, endocrinológica
Clínicas	<ul style="list-style-type: none"> ○ SAPS-3 al ingreso ○ Puntuación SOFA al ingreso ○ Medidas específicas de manejo de paciente crítico: ventilación mecánica, técnica de depuración extrarrenal continua, aislamiento, relajación neuromuscular continua, pronóstico ○ Desarrollo de fracaso/s orgánico/s durante el ingreso en UCI
Pronóstico a corto plazo	<ul style="list-style-type: none"> ○ Días de estancia en la UCI ○ Días de estancia en el hospital ○ Reingreso no programado en UCI ○ Mortalidad en UCI ○ Mortalidad hospitalaria

Respecto a las variables mencionadas, vamos a realizar alguna aclaración.

El estado funcional y el estado de salud crónico son importantes características basales de los pacientes críticos. La evaluación de la fragilidad al ingreso en la UCI proporciona información objetiva y pronóstica sobre el estado de salud previo al ingreso en UCI. El Índice de Fragilidad (*Clinical Frailty Scale*, CFS) valora la fragilidad del paciente según una escala de 1 (independiente) a 9 (paciente terminal). Fue introducida en el segundo examen clínico del Estudio Canadiense de Salud y Envejecimiento como una forma de resumir el nivel general de aptitud o fragilidad de un adulto mayor después de haber sido evaluado por un clínico experimentado (177). Aunque se introdujo como un medio para resumir una evaluación multidimensional en un entorno epidemiológico, evolucionó rápidamente para su uso clínico, y ha sido ampliamente adoptado como una herramienta de detección de fragilidad. El grado más alto de la CFS (nivel 7), publicado en 2005, incorporaba tanto la fragilidad severa como la enfermedad terminal. Más tarde, se hizo evidente la necesidad de distinguir entre grupos identificables que, de otra manera, se agrupaban en la escala original -frágiles graves, muy graves y enfermos terminales- como grupos clínicamente distintos que requerían planes de

atención diferenciados. Por lo tanto, en 2007 la CFS se amplió de una escala de 7 puntos a la escala actual de 9 puntos, cuya validez predictiva fue demostrada en 2020 (178). En 2020 dicha escala fue revisada de nuevo (versión 2.0), con pequeñas modificaciones aclaratorias en las descripciones de los niveles y sus correspondientes etiquetas. En particular, el nivel 2 del CFS cambió de "Bien" a "Apto", el nivel 4 de "Vulnerable" a "Viviendo con una fragilidad muy leve", y los niveles 5-8 fueron reformulados como "Viviendo con..." fragilidad leve, moderada, severa y muy severa, respectivamente (179). El uso de la CFS para medir el estado de salud previo al ingreso en UCI ha sido demostrado en múltiples estudios. Pugh *et al.* (180) incluyeron datos de 11 publicaciones de estudios, que representan 8 cohortes de estudios y 7761 pacientes. Aunque en ese momento la CFS no había sido probada con fiabilidad en el paciente crítico, dicha escala fue la herramienta más utilizada por el personal sanitario de la UCI. Sí destacan que la evaluación convencional del fenotipo de fragilidad requirió una modificación para su aplicación general en el paciente crítico. Por otro lado, Muscedere *et al.* (181) publicaron una revisión sistemática y un metaanálisis diseñado para determinar el impacto de la fragilidad (definido como el paciente que presenta una CFS igual o mayor a 3) en el pronóstico del paciente crítico. Para ello, compararon los resultados clínicos de los pacientes frágiles y no frágiles ingresados en la UCI, incluyendo diez estudios observacionales con un total de 3030 pacientes. Tras el análisis estadístico, demostraron que la fragilidad es común en los pacientes ingresados en la UCI, y que dicha fragilidad se asocia con un peor pronóstico (asociación estadísticamente significativa entre fragilidad y mortalidad hospitalaria y mortalidad a largo plazo, presentando los pacientes frágiles menos probabilidades de ser dados de alta a casa que los pacientes no frágiles).

Se utilizó la *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS-3) y la puntuación SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) al ingreso como puntuaciones validadas para estimar la gravedad de la enfermedad (182, 183). El fallo orgánico se definió por la puntuación SOFA por encima de dos como puntuaciones individuales para cada órgano, determinando la progresión de la disfunción orgánica. Además, la duración de la ventilación mecánica invasiva se calculó sumando el tiempo (en días) de todos los episodios consecutivos de ventilación invasiva durante el mismo ingreso en la UCI y se redondeó al día entero más cercano. Debemos señalar que la recogida de datos fue efectuada por todo el equipo de médicos del servicio de Medicina Intensiva, quien además recoge de forma rutinaria las puntuaciones de CFS, SAPS-3 y SOFA.

Por último, realizar un breve comentario respecto al protocolo de aislamiento de la Unidad donde se realizó el estudio (184). Las infecciones producidas por microorganismos multirresistentes (MMR) son un problema creciente, siendo estos el *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SAMR), *Enterococcus* sp. resistente a vancomicina, enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido, enterobacterias productoras de carbapenemasas, enterobacterias resistentes a 3 o más familias utilizadas de forma habitual para su tratamiento, *Pseudomonas* spp. resistentes a 3 o más familias de antibióticos utilizados de forma habitual para su tratamiento. *Acinetobacter* spp. independientemente de su sensibilidad, y *Stenotrophomonas* spp. independientemente de su sensibilidad. Se sabe que el conjunto de medidas de aislamiento de contacto (correcto lavado de manos, bata, guantes de un solo uso, y cuando sea posible habitación individual) aplicadas de forma preventiva a aquellos pacientes que tengan factores de riesgo para ser portadores de MMR son una medida básica para evitar su diseminación. En la UCI, y dadas las características de los pacientes ingresados y el uso de aparataje complejo que pueden hacer de vector o reservorio, existe un alto riesgo de transmisión cruzada de MMR. El protocolo de aislamiento preventivo instaurado en nuestra Unidad implica toma de muestras de vigilancia a todos los pacientes ingresados mediante exudados nasales, faríngeos, rectales y de ostomías (colostomía, ileostomía, traqueotomía...) al ingreso y una vez a la semana hasta el alta de UCI. Asimismo, y dentro del proyecto “Resistencia Zero” (185), se instaura aislamiento preventivo en aquellos pacientes que presenten hospitalización de más de 4 días en los últimos 3 meses, antibioterapia intravenosa u oral durante al menos una semana en el último mes, pacientes institucionalizados o en contacto con cuidados sanitarios (oncológicos, diálisis..) y portador de MMR en algún momento en los últimos 6 meses. El aislamiento se retira si la primera muestra de vigilancia (o clínica si la hubiera) del ingreso es negativa, o en caso de ser positiva se espera a tener 2 muestras negativas. El aislamiento de contacto también se instaura en caso de que el paciente sea portador actual de MMR (tanto en muestra de vigilancia como en muestra clínica).

V.2.2. Variables estudiadas para valorar el impacto de *delirium* sobre la calidad de vida de los pacientes

Nuestro objetivo en este segundo apartado fue conocer el impacto del desarrollo de *delirium* en la calidad de vida de los pacientes. Por tanto, quisimos comparar pacientes que desarrollaron *delirium* dentro de nuestra cohorte (casos) *versus* pacientes que no

desarrollaron *delirium* (controles). Analizamos el impacto sobre la calidad de vida (**Anexo VI**) estudiando los cambios observados en:

- El **Índice de Barthel**: medida genérica de discapacidad física o funcional, que valora el nivel de independencia del paciente con respecto a la realización de algunas actividades básicas de la vida diaria (ABVD), mediante la cual se asignan diferentes puntuaciones y ponderaciones según la capacidad del sujeto examinado para llevar a cabo estas actividades. Valora elementos como: comer, aseo, control de esfínteres, baño, vestirse, uso del aseo, traslado a la cama y/o a una silla, desplazamiento y subir y bajar escaleras. Proporciona una puntuación, siendo 100 la puntuación máxima, equivalente a independiente para todas las ABVD; mayor o igual a 60 equivalente a dependencia leve; 40 a 55 puntos equivalente a dependencia moderada; 20 a 35 puntos equivalente a dependencia grave y menor o igual a 20 puntos equivalente a un grado de dependencia total (186).
- La **Escala de Fragilidad Clínica o CFS** (*Clinical Frailty Scale*): valora la fragilidad del paciente según una escala de 1 (independiente) a 9 (paciente terminal).
- El **cuestionario de salud SF-36** (*36-Item Short Form Health Survey*): está compuesto por 36 preguntas (ítems) que valoran los estados tanto positivos como negativos de la salud. Se desarrolló a partir de una extensa batería de cuestionarios empleados en el Estudio de los Resultados Médicos (*Medical Outcomes Study, MOS*), que incluían 40 conceptos relacionados con la salud. Para crear el cuestionario, se seleccionó el mínimo número de conceptos necesarios para mantener la validez y las características operativas del test inicial. El cuestionario final cubre 8 escalas, que representan los conceptos de salud empleados con más frecuencia en los principales cuestionarios de salud, así como los aspectos más relacionados con la enfermedad y el tratamiento. Dentro del SF-36 se valora: función física (valora la limitación para llevar a cabo actividades básicas de vida diaria), rol físico (evalúa la presencia problemas con el trabajo u otras actividades diarias), dolor corporal, salud general (evalúa el estado de su propia salud), vitalidad (definido por un rango entre cansado o exhausto, y dinámico o lleno de energía), función social (evalúa la interferencia con actividades sociales), rol emocional (indaga sobre la problemas con el trabajo u otras actividades diarias

secundarias a problemas emocionales), salud mental (evalúa un rango definido entre sentimiento de angustia y depresión o felicidad, calma o tranquilidad) y cambio percibido en el estado de salud durante el año previo (ítem relacionado con la transición de la salud del paciente en un periodo de tiempo). A cada ítem se le proporciona una puntuación de 0 a 100, siendo 0 la peor puntuación posible y 100 la mejor. SF-36 proporciona por tanto un perfil del estado de salud, y es aplicable tanto a los pacientes como a la población general. Ha resultado útil para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud en la población general y en subgrupos específicos, comparar la carga de muy diversas enfermedades, detectar los beneficios en la salud producidos por un amplio rango de tratamientos diferentes y valorar el estado de salud de pacientes individuales (187, 188).

Para la búsqueda de los controles (paralelos a los casos) realizamos una selección dentro de nuestra muestra, intentando aparear los pacientes según:

- Sexo
- Edad (± 3 años)
- Motivo de ingreso (postoperatorio, cardiológico, respiratorio, neurológico, sepsis, miscelánea)
- SAPS-3 (± 3)

El objetivo inicial fue seleccionar dos controles por cada caso, pero dada la restricción que habíamos impuesto para seleccionar controles (sexo, edad, motivo de ingreso y SAPS-3) solo fue posible seleccionar un control por cada caso. A la hora de seleccionar los controles, se cumple en todos ellos los primeros dos criterios (mismo sexo y edad). El tercer criterio que cumplir fue el motivo de ingreso, y el cuarto el SAPS-3. En caso de que no hubiese controles con el mismo motivo de ingreso y SAPS-3 similar, se priorizó el motivo de ingreso por encima de SAPS-3.

Una vez completada la segunda parte de la base de datos, obtuvimos los siguientes datos mediante revisión de la historia clínica y encuesta telefónica a los dos años del alta hospitalaria:

- Índice de Barthel al alta de UCI (denominado primer momento o T1), al alta hospitalaria (denominado segundo momento o T2) y a los dos años del alta hospitalaria, obtenida mediante encuesta telefónica (denominado tercer momento o T3)
- CFS al ingreso en UCI (T0) y a los dos años del alta hospitalaria (T3)
- SF-36 a los dos años del alta hospitalaria (T3)

V.3. Análisis estadístico

El estudio de investigación consta de dos partes diferenciadas expuestas en los apartados anteriores.

- En primer lugar, selección de variables que nos permitiese analizar las diferencias existentes entre los pacientes que desarrollaron *delirium* (denominado en los resultados con las siglas de GD o grupo *delirium*) y los pacientes que no desarrollaron *delirium* (denominado en los resultados con las siglas de GND o grupo no *delirium*). En este caso, mediante el análisis estadístico estudiamos las características demográficas, clínicas y pronósticas a corto plazo, y localizamos los factores de riesgo asociados a la aparición de *delirium* durante el ingreso.
- En segundo lugar, para profundizar en el impacto del desarrollo de *delirium* en el estado funcional de los pacientes (tanto salud física como psíquica), se realizó un estudio de campo a través de encuesta telefónica sobre el estado funcional a los dos años del alta hospitalaria.

V.3.1. Análisis de las variables consideradas en el estudio para la localización de los factores de riesgo asociados al desarrollo de *delirium* en nuestra cohorte

Las variables categóricas o discretas se expresan como número y porcentaje, mientras que las variables continuas se expresan como medianas y rango intercuartílico (RIC, entre corchetes). A su vez, las variables se exploraron para evaluar su distribución normal mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Se llevó a cabo un estudio descriptivo seguido de análisis exploratorios para conocer las diferencias en las distribuciones de cada una de las variables demográficas, clínicas y pronósticas mediante pruebas de Chi-cuadrado de Pearson (alternativamente se utilizó la prueba exacta de Fisher para valores esperados menores a 5) o U de Mann-Whitney. Estos

primeros estudios analíticos se realizaron sobre los dos grupos definidos (cohorte de pacientes que desarrollaron *delirium* versus cohorte de pacientes que no desarrollaron *delirium* durante su estancia en UCI).

A continuación, se analizaron las diferencias en la distribución de las variables entre los dos grupos mediante *odds ratios* (OR). Dicho análisis se realizó con regresión logística binaria univariada de las variables encontradas como significativas en los análisis exploratorios. Se seleccionó la categorización que mejor discriminaba las diferencias entre los grupos y esa fue la que se utilizó para los modelos de regresión logística.

En tercer lugar, se realizó un análisis de regresión logística multivariante hacia atrás para cuantificar las asociaciones existentes. El propósito del análisis multivariable es medir, explicar y predecir el grado de relación que existe entre la variación (combinación lineal ponderada de las variables), permitiendo un análisis que no sólo descansa en el número de variables, sino también en las múltiples combinaciones existentes entre las variables. El análisis multivariante incluyó todas las variables que demostraron asociaciones significativas con un valor p inferior a 0,10 en el análisis univariante, considerando un error alfa del 5%.

Por último, se realizó una prueba de partición recursiva empleando un árbol de clasificación CHAID (*Chi-square Automatic Interaction Detection*). CHAID es un método de clasificación para generar árboles de decisión mediante estadísticos de chi-cuadrado para identificar divisiones óptimas. CHAID examina en primer lugar las tablas de tabulación cruzada entre los campos de entrada y los resultados para, a continuación, comprobar la significación mediante una comprobación de independencia de chi-cuadrado. Si varias de estas relaciones son estadísticamente importantes, CHAID seleccionará el campo de entrada de mayor relevancia (el valor “p” más pequeño). Si una entrada cuenta con más de dos categorías, se compararán estas categorías y se contraerán las que no presenten diferencias en los resultados. Para ello, se unirá el par de categorías que presenten menor diferencia, y así sucesivamente. Este proceso de fusión de categorías se detiene cuando todas las categorías restantes difieren entre sí en el nivel de comprobación especificado. En el caso de campos de entrada nominales, pueden fundirse todas las categorías. Sin embargo, en los conjuntos ordinales, únicamente podrán fundirse las categorías contiguas.

V.3.2. Análisis de los resultados de las encuestas realizadas a los dos años del alta hospitalaria para valorar el impacto del delirium sobre la calidad de vida de los pacientes de nuestra cohorte

Las variables categóricas o discretas se expresan como número y porcentaje, mientras que las variables continuas se expresan como medianas y rango intercuartílico. Se comprobaron los supuestos de normalidad (evaluación de la distribución normal mediante la prueba de Anderson-Darling). Los datos obtenidos de las pruebas de normalidad están incluidos en el **Anexo VII**.

En primer lugar, se llevó a cabo un estudio descriptivo seguido de análisis exploratorios para conocer las diferencias en las distribuciones de cada una de las variables demográficas, clínicas y el resultado de las encuestas entre los dos grupos (cohorte de pacientes que desarrollaron *delirium*-casos- versus cohorte de pacientes que no desarrollaron *delirium* durante su estancia en UCI -controles-). Para valorar la relación del *delirium* con las variables categóricas recogidas en el estudio se utilizó la prueba de Chi-cuadrado de Pearson (o la prueba exacta de Fisher para valores esperados menores a 5), y para analizar las diferencias en las variables cuantitativas de tipo clínico general y sociodemográfico entre las dos cohortes se llevó a cabo la prueba U de Mann-Whitney (también llamada prueba de suma de rangos Wilcoxon) analizando la totalidad de la muestra (n=186; tamaño muestral disminuido ligeramente a medida que pasó el tiempo, lo cual queda reflejado en la tabla 18) y tratando los dos grupos de pacientes del total como muestras independientes.

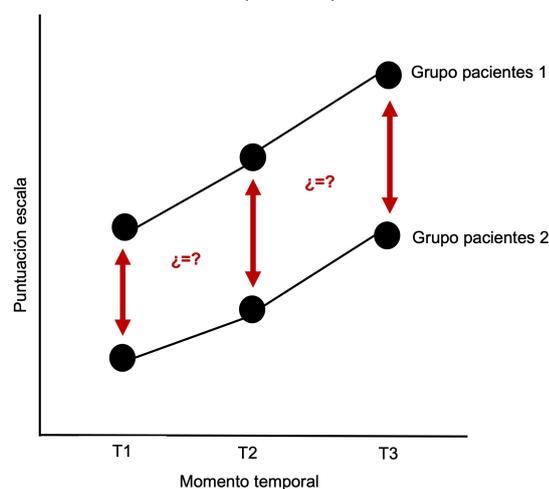
En segundo lugar, para poder analizar de forma correcta los resultados obtenidos de las encuestas relacionadas con la calidad de vida (índice de Barthel, CFS y SF-36), con datos obtenidos en tiempos diferentes (T0, T1, T2, T3), en los dos grupos de cohorte estudiados (pacientes que desarrollaron *delirium* durante su estancia en UCI -pacientes del grupo *delirium* (GD) o casos- y pacientes que no desarrollaron *delirium* durante su estancia en UCI -pacientes del grupo no *delirium* (GND) o controles-) definimos cuatro efectos para estas dos muestras relacionadas. El estudio de estos cuatro efectos se llevó a cabo mediante el test estadístico ART-ANOVA (“*aligned ranks transformation ANOVA*”):

- **Efecto principal** como aquel efecto de cada factor ajustando o ponderando otro incluido en el modelo.
 - En nuestro caso, a la hora de analizar el efecto principal **de *delirium***, agrupamos todos los datos obtenidos e ignoramos estadísticamente la variabilidad atribuida al factor tiempo (esto es, comparamos los resultados en su conjunto entre pacientes GD y pacientes GND, sin considerar el momento en el que se obtuvieron los resultados de las encuestas).
 - Por otro lado, a la hora de analizar el efecto principal **de tiempo**, agrupamos todos los datos obtenidos ponderando el factor *delirium* (comparando los resultados obtenidos en T0, T1, T2 y T3, e ignorando estadísticamente si pertenecen o no al grupo de pacientes GD o GND).

Con este análisis pudimos valorar si existía, en conjunto, mayor o menor puntuación entre el GD y el GND y si, a medida que pasaba el tiempo, esa puntuación aumentaba o disminuía significativamente entre alguno de los momentos temporales de medida. Para poder determinar de forma adecuada los efectos principales, definimos efecto intersujeto como haber o no desarrollado *delirium*, y como efecto intrasujeto el correspondiente asociado al paso del tiempo (T0, T1, T2 y T3).

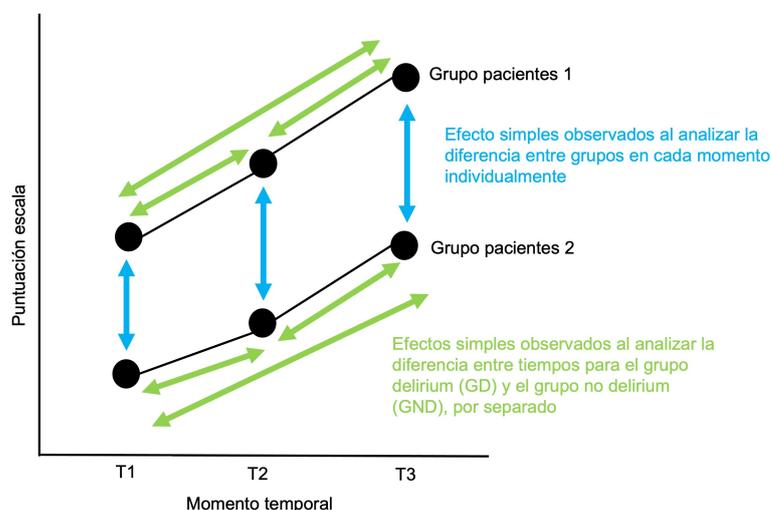
- **Efecto interacción (figura 4)** entre los dos factores (*delirium* y tiempo), que nos permitió valorar si la diferencia entre pacientes del GD y del GND variaba a lo largo del tiempo. Es decir, si dicha diferencia se mantenía constante o por el contrario aumentaba o disminuía significativamente en alguno de los momentos temporales medidos.

Figura 4. Diagrama de efecto



- A continuación, se realizaron **pruebas de comparaciones múltiples (o pruebas *post-hoc*)** de:
 - El efecto principal de tiempo, ponderando el efecto principal *delirium*, para valorar si existía un cambio significativo entre las puntuaciones en los diferentes tiempos (es decir, comparar los resultados totales obtenidos en T1 *versus* T2, T2 *versus* T3 y T1 *versus* T3).
 - El efecto interacción, para valorar entre qué momentos temporales concretos ocurría que la diferencia de puntuaciones entre ambos grupos se veía incrementada o disminuida significativamente de alguna medida temporal a otra. Es decir, comparar las diferencias entre ambos grupos obtenidos en T1 *versus* T2, T2 *versus* T3 y T1 *versus* T3.
- **Efectos simples** observados (figura 5), estudiando la diferencia entre grupos en cada momento individualmente, y la diferencia entre los tiempos para el GND y GD, por separado.

Figura 5. Diagrama de efectos simples



Como hemos comentado en el párrafo anterior, para el estudio de los efectos principales, el efecto interacción y las comparaciones múltiples *post-hoc* se utilizó ART-ANOVA como prueba no paramétrica del “ANOVA de dos factores de medidas repetidas en uno” en base a los resultados en el análisis de normalidad y sirviendo como un modelo que incluiría todos los efectos a estudiar. A la hora de realizar las comparaciones múltiples *post-hoc*, utilizamos la prueba de Signos y Chi Cuadrado con la corrección de Bonferroni (al rechazar la hipótesis

nula de normalidad y simetría en todos los casos) puesto que la prueba T de Student necesita del cumplimiento del supuesto de normalidad, y la prueba de Wilcoxon para dos muestras relacionadas requiere que se cumpla el supuesto de simetría (189).

Para el estudio de los efectos simples se utilizó la prueba de Signos para valorar los efectos derivados de la diferencia entre grupos en cada momento individualmente y la diferencia entre tiempos para cada grupo por separado, al no poder asegurar los supuestos de normalidad y simetría (véase **Anexo VII**).

Para valorar el tamaño del efecto, y por tanto la magnitud o intensidad de las diferencias encontradas, utilizamos varias medidas (190):

- **Eta-cuadrado (η^2):** es una forma de medir el tamaño del efecto de diferentes variables en modelos ANOVA, especialmente utilizado en presencia de variables categóricas con más de dos niveles (en nuestro caso, la variable temporal). Mide la proporción de varianza explicada por una variable dada de la varianza total restante después de tener en cuenta la varianza explicada por otras variables en el modelo. El valor de η^2 varía de 0 a 1, donde los valores más cercanos a 1 indican una mayor proporción de varianza que puede ser explicada por una variable dada en el modelo después de tener en cuenta la varianza explicada por otras variables en el modelo. Los valores de 0,01, 0,06 y 0,14 indican tamaños de efecto pequeño, mediano y grande respectivamente. En el análisis, se empleó para valorar el tamaño del efecto al estudiar los efectos principales del factor *delirium* y el factor tiempo, así como el de su interacción.
- **VDA (Vargha and Delaney's A):** para el cálculo de VDA se precisa del valor dominancia, medida de tamaño de efecto ($VDA = Dominancia / 2 + 0,5$). El estadístico Dominancia es simplemente la proporción de observaciones mayores que el valor de la mediana por defecto menos la proporción de observaciones menores que el valor de la mediana por defecto. Un valor de 1 indicaría que todas las observaciones son mayores que la mediana por defecto, y un valor de -1 indicaría que todas las observaciones son menores que la mediana por defecto. Un valor de 0 indica que el número de observaciones mayores que la mediana por defecto es igual al número que es menor que la mediana por defecto. VDA varía de 0 a 1, siendo 0,5 equivalente a un valor

de dominancia de 0. Cuando los datos del primer grupo son mayores que los del segundo, VDA es mayor que 0,5. Cuando los datos del segundo grupo son mayores que los del primero, el VDA es inferior a 0,5. Es decir, cuánto más cercano el valor de VDA a 0 o a 1, más grande es el efecto. En el análisis, usamos el VDA para valorar el tamaño del efecto observado al estudiar los efectos simples objetivados al estudiar la diferencia entre tiempos para el GD y GND.

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el uso del *software* SPSS 20.0 para Windows (IBM, s.a.; Illinois, EEUU) y de *R versión 3.6.3* (R Core Team, 2020). Los valores de $p < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos y los intervalos de confianza del 95% fueron evaluados en cada estimación.

VI. Resultados

Delirium en el paciente crítico: Análisis de factores de riesgo, pronóstico e influencia en el síndrome de post-UCI

VI.1. Estudio descriptivo de la población. Estudios analíticos exploratorios

Durante el período de estudio (desde el 1 de octubre de 2016 hasta el 1 mayo 2019), ingresaron en nuestra UCI 1534 pacientes. Setenta y dos pacientes fueron excluidos del análisis estadístico debido a la pérdida de datos relacionados con el traslado al hospital, sin que ningún paciente cumpliera el otro criterio de exclusión (edad menor a 18 años). 1462 pacientes adultos fueron finalmente incluidos en el estudio.

VI.1.1. Variables demográficas y clínicas

Las características demográficas y clínicas de los 1462 pacientes se observan en la **tabla 7**.

Tabla 7. Variables descriptivas de la cohorte de pacientes recogida

		Cohorte de pacientes (n=1462)
Edad, años, mediana [RIC]		66 [55-74]
Sexo, n (%)	Hombre	848 (58)
	Mujer	614 (42)
CFS, mediana [RIC]		3 [2-3]
Tipo de ingreso, n (%)	Cirugía urgente	210 (14,4)
	Cirugía programada	455 (31)
	Patología médica	797 (54,5)
Principal motivo de ingreso en UCI, n (%)	Insuficiencia respiratoria aguda	170 (11,6)
	Postoperatorio	578 (39,5)
	Sepsis	169 (11,5)
	Síndrome coronario agudo	207 (14,2)
	Coma	5 (3,5)
	Parada cardiorrespiratoria	23 (1,6)

Resultados

	Otro motivo	263 (18)
Comorbilidades, n (%)	Cardiovascular	779 (53,3)
	Respiratorio	355 (24,3)
	Renal	384 (26,3)
	Hepático	235 (16,1)
	Oncológico	515 (35,2)
	Endocrino	84 (5,7)
SAPS 3, mediana [RIC]		46 [38-56]
SOFA, mediana [RIC]		2 [0-4]
Tratamiento de soporte durante su estancia en UCI	Ventilación mecánica invasiva, n (%)	409 (28)
	Días bajo ventilación mecánica, días [RIC]	2 (1-6)
	Reintubación, n (%)	18 (1,2)
	Ventilación mecánica no invasiva, n (%)	98 (6,7)
	Técnica de depuración extrarrenal continua, n (%)	69 (4,7)
Aislamiento	Aislamiento preventivo ante la sospecha clínica de portador de MMR, n (%)	226 (15,5)
	Aislamiento confirmado por paciente portador MMR, n, n (%)	72 (4,9)
Necesidad de maniobra de prono, n (%)		12 (0,8)
Relajación neuromuscular continua, n (%)		11 (0,8)
Fracaso orgánico, n (%)	Cardiovascular	494 (33,8)
	Respiratorio	538 (36,8)
	Renal	384 (26,3)
	Hepático	81 (5,5)
	Hematológico	115 (7,9)
Número de fracasos orgánicos, mediana [RIC]		1 [0-2]

CFS = *Clinical Frailty Scale*; RIC = rango intercuartílico; MMR = microorganismos multirresistentes. La presencia de guiones en la tabla indica ausencia de datos.

Dentro de la población recogida podemos observar una edad mediana de 66 años y un predominio del sexo varón (58%). La mediana de la *Clinical Frailty Scale* fue 3, indicando que la mayoría de los pacientes presentaban antes del ingreso un adecuado manejo (“pacientes cuyos problemas médicos están controlados, pero no realizan actividad física frecuente, salvo dar paseos”). El 54,5% de los ingresos fueron de tipo médico, aunque el motivo de ingreso en casi el 40% de los pacientes fue postoperatorio, seguido del síndrome coronario agudo, la insuficiencia respiratoria aguda y la sepsis. Un 53% de los pacientes presentaron comorbilidad cardiovascular, y un 35% patología oncológica de base.

Al ingreso, los pacientes presentaron una mediana de SAPS-3 de 46, y una mediana de SOFA de 2. La mediana de fracasos orgánicos por paciente fue de 2, con predominio de fracaso cardiovascular (33,8%), respiratorio (36,8%) y renal (26,3%). Respecto al soporte vital recibido durante el ingreso en UCI, el 28% de los pacientes precisaron ventilación mecánica invasiva, con una mediana de número de días de 2, y una tasa de reintubación no programada del 1,2%, y solo un 4,7% de los pacientes precisaron técnicas de depuración extrarrenal continua. El 20,4% de los pacientes precisaron algún tipo de aislamiento: 15,5% preventivo y 4,9% confirmado.

VI.1.2. Variables demográficas agrupadas en los dos grupos de estudio

Como hemos expuesto previamente, la cohorte de pacientes incluidos en el estudio se dividió en dos grupos, según habían o no desarrollado *delirium* durante su estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Las variables demográficas de los pacientes pertenecientes a ambos grupos se muestran en la **tabla 8**:

Tabla 8. Variables demográficas agrupadas

		Grupo <i>delirium</i> (GD)	Grupo no <i>delirium</i> (GND)	P
Número de pacientes incluidos, n (%)		93 (6)	1369 (94)	-
Edad, años, mediana [RIC]		71 [60-81]	66 [55-74]	<0,001
Sexo, n (%)	Hombre	58 (62,3)	790 (57,7)	0,38
	Mujer	35 (37,6)	579 (42,3)	
CFS, mediana [RIC]		3 [3-4]	3 [2-3]	<0,001
Tipo de ingreso, n (%)	Cirugía urgente	14 (15)	196 (14,3)	0,035
	Cirugía programada	18 (19,4)	437 (31,9)	
	Patología médica	61 (65,5)	736 (53,8)	
Principal motivo de ingreso en UCI, n (%)	Insuficiencia respiratoria aguda	22 (14)	148 (10,8)	<0,001
	Postoperatorio	25 (26,9)	553 (40,4)	
	Sepsis	19 (20,4)	150 (11)	
	Síndrome coronario agudo	5 (5,4)	202 (14,8)	
	Coma	9 (9,7)	42 (3,1)	
	Parada cardiorrespiratoria	4 (18,3)	19 (1,4)	
	Otro motivo	9 (9,7)	254 (18,6)	
Comorbilidades, n (%)	Cardiovascular	59 (63,4)	720 (52,3)	0,04
	Respiratorio	27 (29)	328 (24)	0,27
	Renal	50 (53,4)	334 (24,4)	<0,001
	Hepático	15 (16,1)	220 (16,1)	0,99
	Oncológico	26 (28)	489 (35,7)	0,13
	Endocrinológico	45 (48,4)	39 (2,8)	0,086

CFS = *Clinical Frailty Scale*; RIC = rango intercuartílico. La presencia de guiones en la tabla indica ausencia de datos.

Noventa y tres pacientes desarrollaron *delirium*, lo que implica una incidencia en nuestra Unidad, en el periodo definido del estudio, del 6,3%.

Respecto a las variables demográficas, los pacientes que desarrollaron *delirium* (pacientes GD) durante su estancia en la UCI presentaron:

- Una edad (71 [60-81] *versus* 66 [55-74]; datos proporcionados en mediana, RIC) mayor, con una $p < 0,001$
- Una puntuación de CFS mayor (3 [3-4] *versus* 3 [2-3]; datos proporcionados en mediana, RIC), con una $p < 0,001$. En este caso, los pacientes GD presentaban un grado de fragilidad basal mayor que los pacientes GND, siendo valorado el CFS en el momento del ingreso (y, por tanto, no habiendo desarrollado en ese momento el *delirium*).

Entre los pacientes GD, los principales tipos de ingreso en UCI fueron necesidad de cirugía urgente previo al ingreso en UCI (15% *vs* 14,3%), y patología médica (65,5% *vs* 53,8%), con $p = 0,035$. Considerando los motivos principales de ingreso, los pacientes GD presentaron con mayor frecuencia insuficiencia respiratoria aguda (14% *vs* 10,8%), sepsis (20,4% *vs* 11%), coma (9,7% *vs* 3,1%) o parada cardiorrespiratoria (18,3% *vs* 1,4%). Estas diferencias entre ambos grupos fueron estadísticamente significativas, con una $p < 0,001$. Por otro lado, los motivos de ingreso de postoperatorio (26,9% *vs* 40,4%) y síndrome coronario agudo (5,4% *vs* 14,8%) fueron más frecuentes en los pacientes GND. Debemos aclarar en este punto que la mayoría de los pacientes presentaron un coma de origen tóxico/metabólico/respiratorio, y pocos fueron secundarios a problemas neurológicos primarios (dado que nuestro centro hospitalario no dispone de neurocirugía ni neurólogo de guardia, motivo por el cual todos los pacientes que presentan alguna patología neurológica primaria, tal como un accidente cerebrovascular, son trasladados a nuestro centro de referencia, y por tanto excluidos del estudio).

Respecto a las comorbilidades estudiadas, los pacientes GD presentaron una mayor incidencia de comorbilidades cardiovasculares (63,4% *vs* 52,3%; $p = 0,04$) y renales (53,4% *vs* 24,4%; $p < 0,001$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al resto de comorbilidades registradas (respiratorio, hepático, oncológico y endocrino).

VI.1.3. Variables clínicas agrupadas en los dos grupos de estudio

Las variables clínicas de los pacientes pertenecientes a ambos grupos se muestran en la **tabla 9**:

Tabla 9. Variables clínicas agrupadas

		Pacientes GD	Pacientes GND	p
Número de pacientes incluidos, n (%)		93 (6)	1369 (94)	-
SAPS-3, mediana [RIC]		59 [49-66]	45 [38-55]	<0,001
SOFA, mediana [RIC]		5 [2-8]	1 [0-4]	<0,001
Tratamiento de soporte durante su estancia en UCI	Ventilación mecánica invasiva, n (%)	58 (62,4)	351 (25,6)	<0,001
	Días bajo ventilación mecánica, días [RIC]	6,5 [3-15]	2 [1-5]	<0,001
	Reintubación, n (%)	5 (5,4)	13 (9,5)	<0,001
	Ventilación mecánica no invasiva, n (%)	10 (10,7)	88 (6,4)	0,11
	Técnica de depuración extrarrenal continua, n (%)	5 (5,4)	64 (4,7)	0,76
Aislamiento	Aislamiento preventivo ante la sospecha clínica de portador de MMR, n (%)	27 (29)	199 (14,4)	<0,001
	Aislamiento confirmado por paciente portador MMR, n, n (%)	14 (15)	58 (4,2)	<0,001
Necesidad de maniobra de pronó, n (%)		4 (4,3)	8 (0,6)	0,005
Relajación neuromuscular continua, n (%)		6 (6,5)	5 (0,4)	<0,001
Fracaso orgánico, n (%)	Cardiovascular	70 (75,3)	424 (31)	<0,001
	Respiratorio	63 (67,7)	475 (34,7)	<0,001
	Renal	50 (53,8)	334 (24,4)	<0,001

	Hepático	13 (14)	68 (5)	<0,001
	Hematológico	13 (14)	102 (7,5)	0,02
Número de fracasos orgánicos, mediana (RIC)		3 (2-4)	0 (0-2)	<0,001

RIC = rango intercuartílico. MMR = microorganismos multirresistentes. La presencia de guiones en la tabla indica ausencia de datos.

A la hora de valorar la gravedad clínica, objetivamos que los pacientes GD presentaban valores de SAPS-3 y SOFA mayores que los pacientes GND. En este caso los pacientes GD presentaron un SAPS-3 con una mediana 59 [49-66] *versus* 45 [38-55], con una $p < 0,001$. Por otro lado, considerando la escala SOFA, los pacientes GD presentaron una mediana de 5 [2-8] *vs* SOFA 1 [0-4] observado en pacientes GND, con una $p < 0,001$.

En relación con la necesidad de tratamientos de soporte durante su estancia en UCI, los pacientes GD precisaron con mayor frecuencia ventilación mecánica invasiva (62,4% *vs* 25,6%; $p < 0,001$), y un mayor número de días bajo ventilación mecánica, con las implicaciones que eso conlleva en cuanto a la sedación administrada y recibida (6,5 días [3-15] *vs* 2 días [1-5]; $p < 0,001$). Asimismo, y dada la naturaleza clínica del *delirium* (especialmente considerando los subfenotipos clínicos o psicomotores), los pacientes GD presentaron además una mayor tasa de reintubación (5,4% *vs* 9,5%; $p < 0,001$). No hubo diferencias en cuanto al uso de ventilación mecánica no invasiva y necesidad de terapias de depuración extrarrenal continua.

Analizando otros posibles factores de riesgo asociados, los pacientes GD precisaron una mayor tasa de necesidad de aislamiento de contacto en relación con el protocolo de aislamiento instaurado en nuestra Unidad. Ambos tipos de aislamiento, preventivo por posible portador de MMR (29% *vs* 14,4%), como confirmado al ser portador de MMR (15% *vs* 4,2%), fueron más frecuentes en el grupo de pacientes GD, siendo esta diferencia estadísticamente significativa, con una $p < 0,001$ para ambos tipos de aislamiento.

En cuanto al desarrollo de fallo(s) orgánico(s), los pacientes GD tuvieron una mayor incidencia de fallos orgánicos en todas las categorías recogidas: cardiovasculares (75,3% *vs* 31%), respiratorios (67,7% *vs* 34,7%), renales (53,8% *vs* 24,4%), hepáticos (14% *vs* 5%) y hematológicos (14% *vs* 7,5%), con una $p < 0,001$ (salvo el fracaso orgánico hematológico, que presentó una $p = 0,02$). Asimismo, los pacientes GD presentaron un mayor número de fracasos

orgánicos, siendo la mediana de 3 fracasos orgánicos [2-4] para pacientes GD, contra una mediana de 0 fracasos orgánicos [0-2] para pacientes GND, con una $p < 0,001$. Por último, y relacionado con el fracaso respiratorio y necesidad de soporte respiratorio, los pacientes GD presentaron mayor necesidad de relajación neuromuscular continua (6,5% vs 0,4%; $p < 0,001$) y mayor necesidad de maniobra de prono como medida de rescate contra la hipoxemia refractaria presente en estos pacientes (4,3% vs 0,6%; $p = 0,005$).

VI.1.4. Variables asociadas al pronóstico a corto plazo, agrupadas en los dos grupos de estudio

Las variables relacionadas con el pronóstico a corto plazo de los pacientes pertenecientes a ambos grupos se muestran en la **tabla 10**:

Tabla 10. Variables asociadas al pronóstico a corto plazo agrupadas

	GD	GND	p
Tiempo de estancia en UCI, días, mediana [RIC]	7 [3-15]	2 [1-4]	<0,001
Tiempo de estancia en planta de hospitalización tras el alta de UCI, días, mediana [RIC]	10 [5-18]	6 [3-11]	<0,001
Reingreso no programado en UCI, n (%)	7 (7%)	40 (3%)	0,014
Mortalidad al alta de UCI, n (%)	0 (0%)	47 (3,4)	0,07
Mortalidad al alta hospitalaria, n (%)	5 (5,4)	39 (2,85)	0,72

RIC = rango intercuartílico

Al estudiar los resultados analizados, los pacientes GD presentaron un mayor tiempo de estancia en la UCI, presentando una mediana de 7 días [3-15] en pacientes que desarrollaron *delirium*, versus una mediana de 2 días [1-4] en el grupo de pacientes que no desarrollaron *delirium*, con una $p < 0,001$. Por otro lado, también presentaron una estancia hospitalaria mayor (siendo la mediana de 10 días [5-18] vs 6 días [3-11], con $p < 0,001$).

Una vez dados de alta de la UCI, los pacientes GD presentaron una mayor tasa de reingreso no planificado en la UCI (7% vs 3%; $p < 0,014$).

Por último, no encontramos diferencias en la mortalidad entre los dos grupos, ni al alta de UCI (0% vs 3,4%; $p=0,07$) ni al alta hospitalaria (5,4% vs 2,85%; $p=0,72$). No obstante, cabe destacar que la mortalidad al alta de UCI recogida en los pacientes GND fue mayor que en los pacientes GD, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.

VI.2. Estudio analítico de los factores de riesgo asociados al desarrollo de *delirium*

VI.2.1. Análisis univariante de las variables recogidas

Tras un análisis exhaustivo de las variables demográficas, clínicas y pronósticas a corto plazo recogidas, se realizó un análisis univariante con todas las variables estadísticamente significativas, estratificando las variables continuas en su percentil 75. El análisis univariante se muestra en la **tabla 11**:

Tabla 11. Análisis univariante

	OR (IC 95%)	P
Edad > 74 años	1,92 (1,24-2,98)	0,003
CFS > 3	1,80 (1,36-2,39)	0,0002
Paciente médico o cirugía urgente	1,95 (1,15-3,31)	0,001
Motivo de ingreso: insuficiencia respiratoria	2,56 (1,54-4,25)	0,0002
Motivo de ingreso: sepsis	1,86 (1,21-2,86)	0,006
Motivo de ingreso: coma	3,38 (1,59-7,19)	0,0008
Motivo de ingreso: parada cardiorrespiratoria	3,19 (1,06-9,59)	0,03
Comorbilidad: cardiovascular	1,56 (1,01 a 2,42)	0,04
Comorbilidad: renal	3,60 (2,35-5,51)	<0,0001
Comorbilidad: endocrina	1,23 (0,99-1,53)	0,09
SAPS-3 > 56	4,07 (2,65-6,23)	<0,0001
Puntuación SOFA al ingreso > 4	4,05 (2,64-6,21)	<0,0001
Ventilación mecánica invasiva	4,81 (3,10 a 7,44)	<0,001
Reintubación tras extubación programada	5,93 (2,07 a 17,00)	<0,001
Aislamiento preventivo por sospecha de MMR	2,00 (1,42 a 2,81)	<0,001
Aislamiento confirmado en UCI por MMR	4,01 (2,14 a 7,49)	<0,001
Empleo de pronó	7,64 (2,26-25,88)	<0,001

Empleo de relajación neuromuscular continua	18,81 (5,63-62,87)	<0,001
Fracaso cardiovascular en la evolución	6,78 (4,18-11,01)	<0,001
Fracaso respiratorio en la evolución	3,95 (2,52-6,19)	<0,001
Fracaso renal en la evolución	3,60 (2,35-5,52)	<0,001
Fracaso hepático en la evolución	3,11 (1,65-5,87)	<0,001
Fracaso hematológico en la evolución	1,88 (1,10-3,21)	0,02
Número de órganos que fracasan en la evolución > 2	8,55 (5,48-13,44)	<0,001

OR = Odds Ratio; IC = intervalo de confianza; CFS = Clinical Frailty Scale; MMR = microorganismo multirresistente.

Como se puede ver en la tabla hubo diferencias significativas en todas las variables salvo comorbilidad endocrina entre pacientes GD y pacientes GND.

VI.2.2. Análisis multivariante

Tras la realización del análisis univariante, realizamos un modelo multivariable mediante regresión logística hacia atrás. El análisis multivariante incluyó todas las variables que demostraron asociaciones significativas en el análisis univariable (considerando significativo aquellas con valor p inferior a 0,10).

Los resultados se muestran en la **tabla 12**:

Tabla 12. Análisis multivariante

Variable	OR (95% IC)
Edad > 74 años	2,1 (1,3-3,5)
Coma como motivo de ingreso en UCI	2,5 (1,07-5,8)
Desarrollo de > 2 fracasos orgánicos	4,9 (2,9-8,2)
Ventilación mecánica invasiva	1,9 (1,1-3,3)
Aislamiento confirmado por MMR	2,4 (1,2-4,6)
Relajación neuromuscular continua	7,2 (2-26,3)

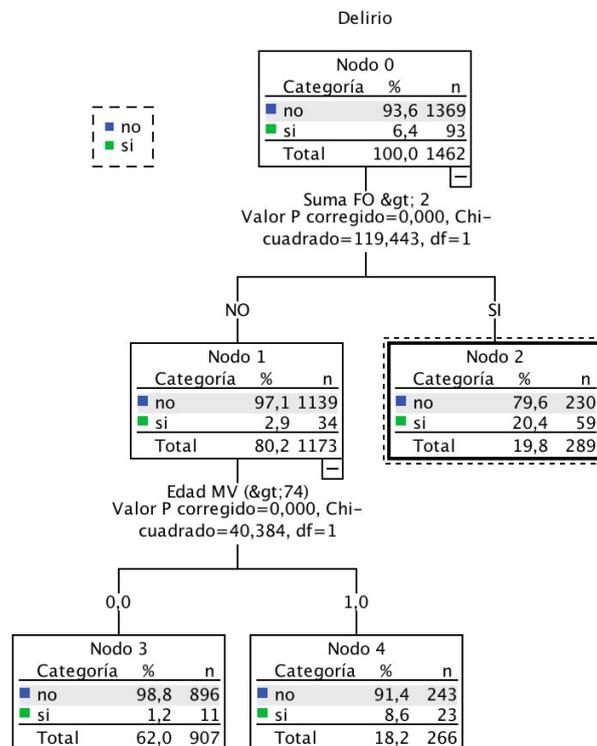
OR = Odds Ratio; IC = intervalo de confianza; CFS = Clinical Frailty Scale; MMR = microorganismo multirresistente.

En el análisis multivariante el empleo de relajación neuromuscular continua (OR 7,2; IC 95% 1,99-26,27) y el número de órganos fallidos por encima de 2 (OR 4,9; IC 95% 2,9-8,2) fueron los predictores independientes más fuertes de la transición a *delirium*. También se observó una elevada OR para la edad superior a 74 años (OR 2,1; IC 95% 1,3-4,5), el coma como motivo de ingreso en la UCI (OR 2,5; IC 95% 1,1-5,8), la necesidad de ventilación mecánica invasiva (OR 1,92; IC 95%:1,1-3,3) y el aislamiento confirmado por MMR (OR 2,4; IC 95% 1,2-4,8).

VI.2.3. Particiones recursivas mediante árbol CHAID

Por último, realizamos una prueba de particiones recursivas mediante un árbol de clasificación CHAID (*Chi-squared Automatic Interaction Detection*). Dicho método de clasificación nos permite generar un árbol de decisión mediante estadísticos de chi-cuadrado, y poder identificar divisiones óptimas (figura 6).

Figura 6. Árbol de decisión CHAID



Tras la ejecución del árbol CHAID, observamos una mayor incidencia de *delirium* en los pacientes que presentaban más de dos fracasos orgánicos durante su estancia en UCI (20,4%).

Asimismo, en los pacientes con menos de dos fracasos orgánicos, existía una mayor incidencia de desarrollo de *delirium* en los pacientes mayores de 74 años (8,6%).

VI.3. Análisis del impacto en la calidad de vida de los pacientes que han desarrollado delirium durante el periodo de estudio

Como hemos expuesto anteriormente, tras la valoración de los factores de riesgo asociados a la aparición de *delirium* durante el ingreso, decidimos analizar el impacto que este tenía en la calidad de vida de los pacientes. Dicho estudio se realizó mediante el uso de tres encuestas que valoran diferentes aspectos de la calidad de vida de una persona:

- Índice de Barthel
- *Clinical Frailty Scale* (CFS)
- Cuestionario de salud SF-36

Los pacientes contestaron a las encuestas en varios momentos: CFS al ingreso en UCI (denominado T0), Barthel al alta de UCI (denominado primer momento o T1), Barthel al alta hospitalaria (denominado segundo momento o T2) y, CFS, Barthel y SF-36 a los dos años del alta hospitalaria (esta última realizada vía telefónica; denominada tercer momento o T3).

VI.3.1. Descriptivo general de la muestra estudiada

Los pacientes analizados en este punto del estudio (aquellos pacientes que desarrollaron *delirium* durante su ingreso y el control seleccionado para cada uno de esos pacientes) presentaron las siguientes características demográficas y clínicas (**tabla 13**):

Tabla 13. Variables descriptivas de la cohorte estudiada mediante encuesta telefónica

		Cohorte de pacientes (n=186)
Desarrollo de delirium, n (%)	No	93 (50%)
	Sí	93 (50%)
Edad, años, mediana [RIC]		70 [61,0-80,8]
Sexo, n (%)	Hombre	114 (61,3%)

	Mujer	72 (38,7%)
Principal motivo de ingreso en UCI, n (%)	Insuficiencia respiratoria aguda	44 (23,7%)
	Postoperatorio	50 (26,9%)
	Sepsis	38 (20,4%)
	Patología cardiológica aguda (*)	20 (10,8%)
	Coma	18 (9,7%)
	Parada cardiorrespiratoria	8 (4,3%)
	Shock (de distinta etiología a sepsis)	8 (4,3%)
SAPS 3, mediana [RIC]		56 [49-65]
Diferencia SAPS-3 entre caso y control, mediana [RIC]		1 [-2-6]
<i>Exitus</i> a los dos años del alta hospitalaria	No, n (%)	158 (84,9%)
	Sí, n (%)	28 (15,1%)
Respuesta a la encuesta telefónica	No, n (%)	30 (16,1%)
	Sí, n (%)	156 (83,9%)
Receptor de la encuesta telefónica	Paciente, n (%)	146 (93,6%)
	Familiar, n (%)	10 (6,4%)
	Encuesta no contestada, n (%)	30 (16,1%)

RIC = rango intercuartílico. (*) Síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca, alteraciones del ritmo, etc

Analizando la cohorte estudiada en esta segunda parte del estudio, pudimos observar un predominio de pacientes de sexo masculino (61,3% vs 38,7%), con una edad mediana de 70 años, presentando un SAPS-3 al ingreso de 56 [49-65].

Obtuvimos una tasa de respuesta a la encuesta telefónica del 84%. Treinta pacientes (16%) no pudieron responderla. En el 93,6% de los casos la encuesta fue contestada por el propio paciente, mientras que en un 6,4% de los casos fue contestada por un familiar o allegado cercano. Los principales motivos para que estas diez personas no pudiesen contestarla por ellas mismas fueron problemas con el idioma (en 4 casos) y edad avanzada con deterioro cognitivo asociado (en 6 casos).

Respecto a los resultados globales de las encuestas, la puntuación obtenida se agrupa en la **tabla 14**:

Tabla 14. Puntuación global de las escalas que valoran el impacto en la calidad de vida

Escala	Momento en el tiempo	Resultado global, mediana [RIC]
Índice de Barthel	Al alta de UCI (T1)	55 [38,8-90]
	Al alta hospitalaria (T2)	72,5 [55-100]
	A los dos años del alta hospitalaria (T3)	95 [75-100]
<i>Clinical Frailty Scale</i>	Al ingreso en UCI (T0)	3 [3-4]
	A los dos años del alta hospitalaria (T3)	3 [3-4]
SF-36 a los dos años del alta hospitalaria (T3)	Función física	47,5 [28,8-80]
	Rol físico	50 [0-100]
	Rol emocional	66,7 [0-100]
	Vitalidad	40 [20-55]
	Salud mental	48 [32-64]
	Función social	62,5 [37,5-75]
	Dolor	67,5 [45-90]
	Salud general	40 [30-50]
	Transición de salud en un año	50 [25-50]

RIC: rango intercuartílico.

De los 186 pacientes incluidos en esta segunda parte del estudio, 156 pacientes completaron los tres momentos del índice de Barthel. Los 30 pacientes perdidos en el análisis fueron aquellos que no contestaron a la encuesta realizada a los dos años. Estos 156 pacientes también completaron la información requerida para la *Clinical Frailty Scale* (al ingreso en UCI y a los dos años del alta hospitalaria) y para los datos de SF-36 - función física. Para el resto de los ítems valorados por el SF-36 (rol físico, rol emocional, vitalidad, salud mental, función social, dolor, salud general y transición de salud) consideramos que aquellas encuestas completadas por los familiares (10 casos) no eran válidas para conocer el impacto psicológico en cada uno

de los pacientes, motivo por el cual fueron excluidos, quedando 146 pacientes para el análisis de estos 9 ítems del SF-36.

VI.3.2. Análisis estadístico de las variables demográficas y clínicas según grupo de estudio (GD y GND)

La **tabla 15** muestra las diferencias entre los pacientes GD (casos) y los pacientes GND (controles) para todas las variables demográficas y clínicas, con el objetivo de observar posibles factores que acompañasen diferencialmente a un grupo frente a otro y que pudiesen explicar ese suceso o contemplar consecuencias distintas para ambos grupos.

Tabla 15. Diferencias entre ambos grupos para las variables demográficas y clínicas

		GND (n=93)	GD (n=93)	Valor p
Edad, mediana [RIC]		70 [61-80]	71 [60-81]	0,8 ¹
Sexo	Masculino, n (%)	56 (60,2%)	58 (62,4%)	0,8 ²
	Femenino, n (%)	37 (39,8%)	35 (37,6%)	
Motivo de ingreso, n (%)	Insuficiencia respiratoria aguda	22 (23,7%)	22 (23,7%)	>0,9 ²³
	Postoperatorio	25 (26,9%)	25 (26,9%)	
	Sepsis	19 (20,4%)	19 (20,4%)	
	Patología cardiológica aguda (*)	20 (10,8%)	20 (10,8%)	
	Coma	9 (9,7%)	9 (9,7%)	
	Parada cardiorrespiratoria	4 (4,3%)	4 (4,3%)	
	Shock (de distinta etiología a sepsis)	8 (4,3%)	8 (4,3%)	
SAPS III, mediana [RIC]		55 [48-62]	59 [49-66]	0,2 ¹
Exitus a los 2 años del alta hospitalaria	No, n (%)	86 (92,5%)	72 (77,4%)	0,004 ²
	Sí, n (%)	7 (7,5%)	21 (22,6%)	

Respuesta a la encuesta telefónica	No, n (%)	85 (91,4%)	71 (76,3%)	0,005 ²
	Sí, n (%)	8 (8,6%)	22 (23,7%)	
Receptor de la encuesta telefónica	Paciente, n (%)	81 (95,3%)	65 (91,5%)	0,3 ^{2,3}
	Familiar, n (%)	4 (4,7%)	6 (8,5%)	

RIC = rango intercuartílico. (*) Síndrome coronario agudo, insuficiencia cardiaca, alteraciones del ritmo, etc

¹ Valor p obtenido mediante la prueba U de Mann-Whitney. ² Valor p obtenido mediante prueba de Chi-cuadrado de Pearson. ³ Valor p obtenido mediante prueba exacta de Fisher en caso de valores esperados menores a 5.

Del análisis efectuado extraemos en primer lugar que la variable de *delirium* está significativamente relacionada con la variable *exitus*. Sin embargo, esto queda explicado por el reemplazo de los controles que fallecieron por controles vivos. En segundo lugar, la variable “Respuesta a encuesta” también rechaza la hipótesis de independencia entre ambos grupos, con más sujetos que no respondieron entre los pacientes GD comparado con los pacientes GND. El resto de las variables no mostraron diferencias estadísticamente significativas, lo que demuestra la adecuada selección de los controles a la hora de aparear con los casos, siguiendo los criterios establecidos en el apartado de *Material y métodos* (es decir, selección de los controles según el sexo, la edad, el motivo de ingreso y el valor SAPS-3 al ingreso en UCI).

VI.3.3. Análisis estadístico de los resultados de la escala de Barthel y CFS mediante estudio de los efectos principales y efecto interacción

La **tabla 16** muestra los resultados del análisis de los efectos principales del factor *delirium* y del factor tiempo en los resultados de las escalas Barthel y CFS, además del efecto interacción entre ambos factores para ambas escalas.

Tabla 16. Análisis de los efectos principales y del efecto interacción para Barthel y CFS

Encuesta	Efecto	F	gl	Valor p	η^2
Barthel	Efecto principal delirium	69,134	1	<0,001	0,146
	Efecto principal tiempo	75,402	2	<0,001	0,285
	Efecto interacción delirium - tiempo	8,397	2	<0,001	0,043

CFS	Efecto principal delirium	10,320	1	0,002	0,041
	Efecto principal tiempo	30,553	1	<0,001	0,120
	Efecto interacción delirium - tiempo	9,101	1	0,003	0,039

F = estadístico de ART ANOVA. gl= grados de libertad. η^2 = eta-cuadrado

Analizando los resultados obtenidos, observamos una diferencia estadísticamente significativa en todos los apartados. Podemos concluir que el efecto obtenido en el índice Barthel al analizar el factor *delirium* es significativo ($F=69,134$; $p<0.001$) siendo, desde una perspectiva general, las puntuaciones menores para el grupo GD *versus* el grupo GND. Existen además diferencias estadísticamente significativas en los resultados del índice de Barthel a lo largo del tiempo ($F=75,04$; $p<0.001$) para toda la muestra global, aunque esa diferencia no se mantiene constante a lo largo del tiempo entre alguno de los momentos medidos ($F=8,897$; $p<0.001$).

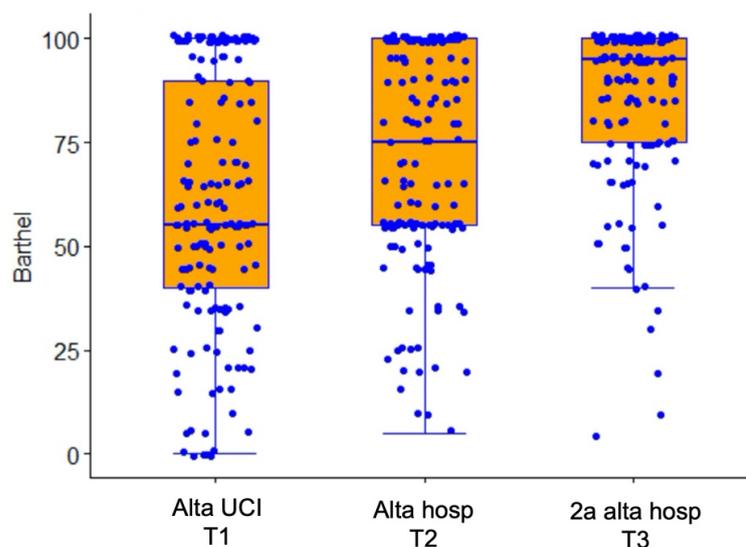
Respecto al análisis realizado al valorar las puntuaciones obtenidas con la CFS, podemos también concluir que el efecto obtenido en la CFS al analizar el factor *delirium* es significativo ($F=10,3$; $p<0.01$), presentando además diferencias estadísticamente significativas en sus resultados a lo largo del tiempo ($F=30,5$; $p<0.001$) para toda la muestra global, aunque esa diferencia, al igual que para el índice de Barthel, no se mantiene constante a lo largo del tiempo entre alguno de los momentos medidos ($F= 9,01$; $p<0.01$).

Analizando el tamaño del efecto, observamos un efecto de alta magnitud a la hora de valorar ambos efectos principales (*delirium* y tiempo) en el índice de Barthel (con valores de η^2 superiores a 0,14) y un tamaño del efecto moderado a la hora de valorar el efecto interacción *delirium*-tiempo (con un valor $\eta^2= 0,04$). Por otro lado, los valores de η^2 para la CFS indican un tamaño del efecto pequeño para el efecto principal *delirium* y para el efecto interacción (0,041 y 0,039 respetivamente), y moderado para el efecto principal tiempo ($\eta^2=0,12$). Además, el tamaño del efecto observado es mayor en las tres ocasiones para el índice de Barthel que para la CFS.

El efecto principal de tiempo (ponderando el efecto *delirium*) sobre el índice de Barthel queda reflejado en la **figura 7**. En ella se muestra el incremento en las puntuaciones a lo largo del tiempo siendo significativo dicho efecto entre alguno de los tres momentos para toda la muestra según el análisis ART ANOVA ($F=75,4$, valor $p<0,001$, $\eta^2=0,285$, véase tabla 16).

Cabe señalar que resultante de dicho incremento parece observarse un “efecto techo” en las puntuaciones, especialmente en el momento T3, en el que una gran cantidad de sujetos sitúan sus puntuaciones en torno al valor máximo 100, en concreto el 50% de los sujetos puntúan entre 95 y 100 (mediana 95) siendo el valor mínimo de las puntuaciones totales, 75 [RIC 75-100], véase tabla 14).

Figura 7. Análisis del efecto principal del tiempo en la escala Barthel. Diagrama de cajas.



VI.3.4. Análisis estadístico de los resultados de la escala Barthel mediante comparaciones múltiples

Al obtener diferencias estadísticamente significativas al estudiar los efectos principales y el efecto interacción, realizamos a continuación comparaciones múltiples del efecto principal de tiempo y del efecto interacción para averiguar dónde se encuentran (considerando el momento temporal) esas diferencias observadas. Los resultados obtenidos se reflejan en la **tabla 17**.

Tabla 17. Análisis de las comparaciones múltiples para el índice de Barthel

	<i>Post-hoc</i>	Estadístico	Valor p
Efecto principal de tiempo (ponderando <i>delirium</i>)	T1 vs T2	79**	<0,001
	T1 vs T3	21**	<0,001
	T2 vs T3	17**	<0,001
Efecto interacción entre <i>delirium</i> y tiempo	<i>Delirium</i> y (T1 vs T2)	1,544***	0,642
	<i>Delirium</i> y (T2 vs T3)	7,621***	0,011
	<i>Delirium</i> y (T1 vs T3)	16,026***	<0,001

** = Prueba de signos con corrección de Bonferroni; *** = Chi cuadrado con corrección de Bonferroni

Se puede concluir que, ponderando el factor *delirium*, observamos diferencias estadísticamente significativas entre los tres tiempos, mejorando para toda la muestra la puntuación obtenida a medida que pasó el tiempo (puntuación obtenida en mediana y RIC en T1 de 55 [38,8-90], en T2 de 72,5 [55-100], y en T3 95 [75-100]). Además, la diferencia observada entre GD y GND no es constante a lo largo del tiempo: fue significativamente distinta al comparar T1 con T3 y T2 con T3, pero no al comparar T1 con T2. Parece que el GD acorta significativamente su diferencia de puntuaciones con el GND cuando se sucede el T3 pero no el T2, en el que sigue habiendo una diferencia similar a la observada en el T1. Es importante recordar que aunque dicha diferencia se estreche significativamente entre ambos grupos en el T3, sigue siendo significativa en este momento, igual que en el resto (tabla 18 y figura 8).

VI.3.5. Análisis estadístico de los resultados del índice de Barthel y CFS mediante estudio de los efectos simples con la muestra de casos apareados

La tabla 18 muestra las diferentes puntuaciones a las encuestas, obtenidas en diferentes momentos, entre los dos grupos de estudio. Es decir, el análisis de los efectos simples enfocados a estudiar la diferencia entre ambos grupos en cada momento individualmente:

Tabla 18. Análisis de los efectos simples al estudiar la diferencia entre ambos grupos en cada momento

Escala	Momento en el tiempo	GND	GD	Valor p ^o	VDA
Índice Barthel, mediana, [RIC]	Al alta de UCI (T1)	70 [47,5- 100] (n=87)	50 [30-65] (n=87)	<0,001	0.707
	Al alta hospitalaria (T2)	90 [55-100] (n=87)	55 [50-85] (n=87)	< 0,001	0.713
	A los dos años del alta hospitalaria (T3)	100 [90- 100] (n=70)	85 [75-98,8] (n=70)	< 0,001	0.679
<i>Clinical Frailty Scale</i> , mediana, [RIC]	Al ingreso en UCI (T0)	3 [3-4] (n=93)	3 [3-4] (n=93)	0,361	0.457
	A los dos años del alta hospitalaria (T3)	3 [3-4] (n=70)	4 [3-4,8] (n=70)	<0,001	0.307

RIC = rango intercuartílico. VDA= Vargha and Delaney's A. (*) = obtenido mediante prueba Signos para dos muestras relacionadas.

En este caso, los resultados, en su mayoría, presentan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, salvo los valores de *Clinical Frailty Scale* al ingreso en UCI. Es decir, se ha encontrado que la diferencia en las puntuaciones es, salvo la excepción mencionada, significativamente distinta en todos los momentos y para las dos escalas entre el grupo GD y el grupo GND. Asimismo, al analizar el tamaño del efecto, medido en esta ocasión con el estadístico VDA, observamos que, para la mayoría de las variables tomadas, el efecto es leve-moderado, siendo mayor en el caso de CFS a los dos años del alta hospitalaria (como referencia, recordaremos que el efecto es mayor cuanto más cercano el valor de VDA sea de 0). Asimismo, el tamaño del efecto es de magnitud moderada para gran parte de las variables evaluadas.

Por otro lado, la **tabla 19** muestra el análisis de los efectos simples enfocados a estudiar la diferencia entre los tiempos para el grupo GD y GND, por separado.

Tabla 19. Análisis de los efectos simples al estudiar la diferencia entre los tiempos para ambos grupos

	Efecto simple entre dos tiempos	Grupo	T0	T1	T2	T3	Valor p (*)	VDA
Índice Barthel	T1-T2	<i>Delirium</i>	-	50 [30-65]	55 [50-85]	-	<0,001	0,246
		No <i>delirium</i>	-	70 [47,5-100]	90 [55-100]	-	<0,001	0,282
	T1-T3	<i>Delirium</i>	-	50 [30-65]	-	85 [75-98,8]	<0,001	0,134
		No <i>delirium</i>	-	70 [47,5-100]	-	100 [90-100]	<0,001	0,265
	T2-T3	<i>Delirium</i>	-	-	55 [50-85]	85 [75-98,8]	<0,001	0,176
		No <i>delirium</i>	-	-	90 [55-100]	100 [90-100]	0,002	0,353
CFS	T0-T3	<i>Delirium</i>	3 [3-4]	-	-	4 [3-4,8]	<0,001	0,268
		No <i>delirium</i>	3 [3-4]	-	-	3 [3-4]	0,0541	0,418

Valores de las escalas proporcionados en mediana [RIC = rango intercuartílico]. (*) = obtenido mediante prueba de signos con ajuste de Bonferroni. VDA = Vargha and Delaney's A

Al estudiar la tabla, podemos observar que existen diferencias estadísticamente significativas a lo largo de los tres tiempos o tres momentos de medida. Es decir, hemos encontrado que la diferencia en las puntuaciones es diferente en todos los momentos, y para los dos grupos salvo para el efecto simple de CFS al comparar T0 *versus* T3 en el GND (aunque en este caso $p=0,054$, siendo este valor cercano a la significación estadística). En este análisis, utilizamos también VDA para valorar el tamaño del efecto. En el caso del estudio de los efectos simples al estudiar la diferencia entre los tiempos para ambos grupos, observamos un tamaño del efecto mayor que cuando se analizaron los efectos simples de la diferencia entre ambos grupos en cada momento (véase **tabla 18**). El valor de VDA se acerca a 0 en casi todas las variables, presentando un mayor tamaño del efecto a la hora de comparar el índice de Barthel en los momentos T1 *vs* T3 y T2 *vs* T3 (presentando, en ambas comparaciones, un efecto mayor en el GD que en el GND: 0,13 *vs* 0,27 en T1-T3 y 0,18 *vs* 0,35 en T2-T3). El VDA de mayor valor (y por tanto asociado a menor magnitud del efecto) se observó en la CFS al comparar T0 *vs* T3 en el GND (VDA 0,4).

VI.3.6. Análisis estadístico de los resultados de la escala SF-36 mediante estudio de los efectos simples con la muestra de casos apareados

En la **tabla 20** mostramos los datos obtenidos de la encuesta SF-36 entre los dos grupos, utilizando un análisis de datos pareados, mediante el uso de la prueba de rangos con signo de Wilcoxon.

Tabla 20. Efectos simples al analizar los resultados de SF-36 entre los dos grupos

	Ítem	GND (n=61)	GD (n=61)	Valor p*	VDA
SF-36 a los dos años del alta hospitalaria, mediana [RIC]	Función física	67,5 [35-85]**	40 [15-66,2]**	<0,001	0.707
	Rol físico	75 [25-100]	25 [0-75]	0,002	0.68
	Rol emocional	100 [66,7-100]	33,3 [0-100]	0,005	0.656
	Vitalidad	50 [30-70]	35 [15-50]	0,004	0.689
	Salud mental	56 [40-72]	36 [28-60]	0,001	0.705
	Función social	75 [50-87,5]	50 [25-75]	0,004	0.68
	Dolor	77,5 [65-100]	67,5 [45-77,5]	0,03	0.639
	Salud general	45 [35-50]	40 [25-45]	<0,001	0.713
Transición de salud en un año	50 [30-50]	25 [25-50]	<0,001	0.307	

RIC: rango intercuartílico; (*) = obtenido mediante prueba de signos para muestras relacionadas; VDA= Vargha and Delaney's A; (**) = (n = 71)

De los 186 pacientes incluidos en el estudio de campo, 156 pacientes (85 pacientes GND y 71 pacientes GD) pudieron completar la información requerida para valorar la dimensión más física del concepto calidad de vida (valorado en el ítem Función física dentro de la encuesta SF-36, además de por el índice de Barthel y la *Clinical Frailty Scale*), mientras que 146 pacientes (81 pacientes GND y 65 pacientes GD) contestaron aquellas preguntas más enfocadas a la dimensión psicológica y social (incluida dentro de los otros nueve ítems del SF-36). Los análisis de la Tabla 20, incluyen específicamente los sujetos apareados, sin embargo,

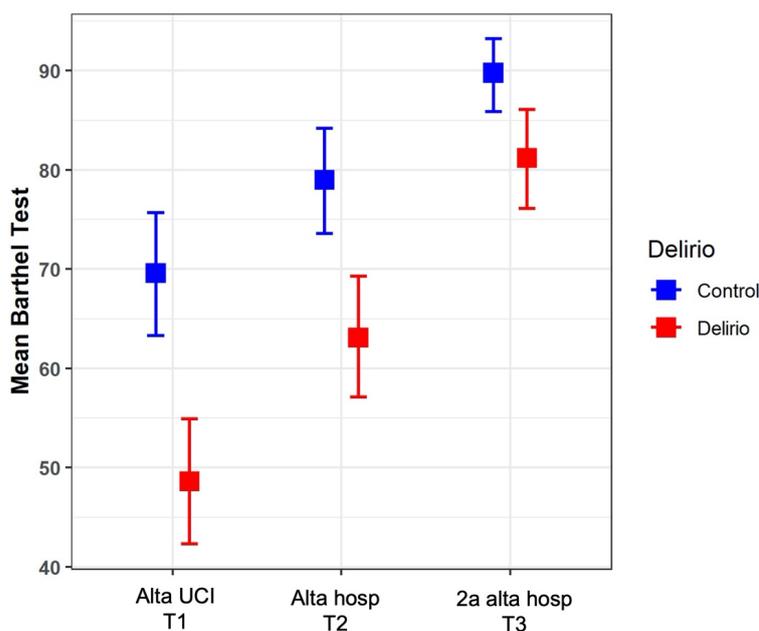
dichos análisis fueron repetidos sin segmentar la muestra por ausencia de pareja, es decir, comparando ambos grupos como muestras independientes y se obtuvieron resultados igualmente significativos en todos los ítems del SF-36 (así como respectivamente en Barthel y CFS).

Constatamos diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos para todos los ítems del cuestionario, observando valores menores en los pacientes del GD comparado con los pacientes el grupo GND. Asimismo, observamos un tamaño del efecto leve-moderado, medido mediante el estadístico VDA, para todos los ítems del SF-36 salvo para el ítem relacionado con la transición de salud al año, que presentó un VDA mucho menor y por tanto una magnitud del efecto mayor (valores de VDA entre 0,6 y 0,7 para todos los ítems salvo para el ítem “transición de salud al año”, que presentó un VDA 0,3).

VI.3.7. Conclusiones de los análisis estadísticos enfocados a estudiar los resultados obtenidos con las encuestas

Para poder comprender mejor la progresión temporal de las puntuaciones obtenidas para el índice de Barthel y la CFS, y comparar entre ambos grupos (GD y GND), se incluyen las figuras 8 y 9.

Figura 8. Progresión temporal de la escala Barthel en ambos grupos

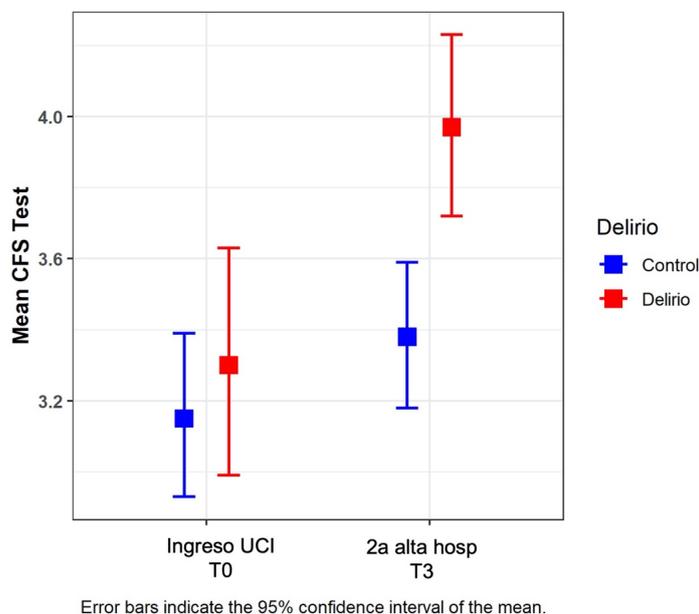


Barthel for Delirio and Control In three moments. Boxes indicate the mean. Error bars indicate the 95% confidence interval of the mean.

Al estudiar los resultados obtenidos al usar la escala Barthel (reflejado en la **figura 8**), podemos observar que el GND (en azul) obtuvo mejores resultados en los tres momentos (al alta de UCI, al alta hospitalaria y a los dos años del alta hospitalaria) que el GD (en rojo). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas tanto entre los tiempos en cada grupo, como entre ambos grupos de cohorte en cada momento. Asimismo, observamos que la diferencia entre ambos grupos de pacientes no se mantuvo constante a lo largo del tiempo, y que, a pesar de acercarse significativamente en puntuación en el tercer momento (T3), continuó habiendo diferencias estadísticamente significativas entre los resultados obtenidos en el grupo GD vs el grupo GND.

Por otro lado, al estudiar los resultados obtenidos al usar la CFS (**figura 9**), podemos observar que la escala pasada al ingreso en UCI (primer momento o T0) no difirió tanto entre los dos grupos (en probable relación con el hecho de que en ese momento el paciente no había desarrollado *delirium*). Sin embargo, sí que se observa una diferencia estadísticamente significativa en el tercer momento (a los dos años del alta hospitalaria), obteniendo un valor CFS menor (y por tanto mejor situación basal) para el GND que para el GD.

Figura 9. Progresión temporal de CFS en ambos grupos



En resumen, y respecto a la progresión temporal tanto de la puntuación del índice de Barthel como de la CFS, tanto para el grupo de pacientes que desarrollaron *delirium* como para el grupo de pacientes que no lo desarrolló:

- En cada uno de los dos grupos de pacientes, las puntuaciones tienden a mejorar con el tiempo en los tres momentos (T1-T2-T3).
- En cualquiera de las tres mediciones temporales, la puntuación es sistemáticamente menos favorable en el GD que en el GND.
- La diferencia entre ambos grupos no es estadísticamente distinta de T1 a T2, pero sí lo es cuando el momento de medida avanza al T3, donde disminuye significativamente con respecto a los dos tiempos anteriores (aunque siga siendo una diferencia significativa la encontrada entre ambos grupos en el T3, igual que en T1 y T2).
- En la CFS cabe señalar que la puntuación obtenida en el T0 (al ingreso en UCI) no fue diferente entre ambos grupos lo cual puede verse justificado por una ausencia de *delirium* en dicho instante.

Por último, y respecto a los resultados obtenidos al utilizar la escala SF-36 (utilizada únicamente en el tercer momento o T3, es decir a los 2 años del alta hospitalaria), observamos que los pacientes que desarrollaron *delirium* durante su ingreso en UCI (GD) presentaron puntuaciones menores que aquellos que no desarrollaron *delirium* (GND), siendo estas diferencias estadísticamente significativas para los nueve ítems valorados (y por tanto, demostrando peor calidad de vida, con impacto tanto en la esfera física, como en la psicológica y social).

VII. Discusión

Delirium en el paciente crítico: Análisis de factores de riesgo, pronóstico e influencia en el síndrome de post-UCI

El presente trabajo de investigación incluye el análisis de un total de 1462 pacientes atendidos entre los años 2016 y 2019 en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario del Henares (Coslada, Madrid). Con su elaboración hemos podido constatar tres hechos relevantes. Primero, que los pacientes con más de 74 años o con la presencia de más de dos fracasos orgánicos tienen un mayor riesgo observado para desarrollar *delirium*. Segundo, que el *delirium* tiene un impacto indudable sobre las variables relacionadas con el pronóstico a corto plazo, como por ejemplo mayor estancia hospitalaria (tanto en UCI como en planta de hospitalización) y mayor tasa de reingresos no programados en UCI, a pesar de lo cual no hemos encontrado diferencias significativas en cuanto a mortalidad en nuestra cohorte. En tercer y último lugar, que existe un impacto negativo, estadísticamente significativo, de magnitud moderada, en la calidad de vida de los pacientes que desarrollan *delirium*, medido en sus amplias tres dimensiones (física, psicológica y social) mediante el uso de tres escalas (Barthel, *Clinical Frailty Scale* y SF-36), impacto que perdura en -y empeora con- el tiempo (con peores resultados en las escalas a los dos años del alta hospitalaria).

Tras haber sistematizado los resultados obtenidos en dicho análisis en las páginas anteriores, se procederá a responder de manera estructurada a los objetivos planteados en la presente tesis doctoral, para pasar a exponer las limitaciones y fortalezas del estudio de investigación, y por último definir futuras líneas de investigación.

VII.1. Discusión de los objetivos del estudio

Respondiendo a los dos primeros objetivos planteados, se han identificado características y factores asociados de forma independiente al desarrollo del *delirium* en el paciente crítico.

Los pacientes de nuestra cohorte que desarrollaron *delirium* en UCI tenían una edad media mayor, una fragilidad (medida por la CFS) mayor al ingreso en UCI y un elevado número de comorbilidades (principalmente cardiovascular y renal). Sus principales motivos de ingreso se agruparon en cirugías urgentes y patología médica relacionada sobre todo con insuficiencia respiratoria aguda, sepsis, coma y parada cardiorrespiratoria. Al ingreso, tenían puntuaciones mayores en las escalas de gravedad (tanto para valores de SAPS-3 como de SOFA) y precisaron mayor soporte respiratorio (mayor necesidad de ventilación mecánica invasiva, mayor número de días bajo ventilación mecánica y mayor tasa de reintubación no programada). Eran pacientes de manejo más complicado, con mayores tasas de fracasos orgánicos, mayor tasa de aislamiento (tanto preventivo como confirmado), así como más necesidad de relajación neuromuscular continua y maniobras de pronó que el grupo de pacientes que no desarrollaron *delirium*.

El conocimiento de los factores de riesgo asociados al desarrollo del *delirium* entre los pacientes críticos es esencial para el manejo óptimo de nuestros pacientes. Ello proporciona un mejor entendimiento de un síndrome complejo, facilita la detección de los pacientes de alto riesgo y a su vez permite mejorar los programas de prevención. Uno de los primeros intentos de identificar las variables asociadas a un mayor riesgo de *delirium* en pacientes críticos (52) reconoció las siguientes con un fuerte nivel de evidencia: traumatismo o cirugía de urgencia antes del ingreso en la UCI, puntuación APACHE II mayor, coma, *delirium* en el día anterior, uso de ventilación mecánica y acidosis metabólica. El fallo multiorgánico tenía una evidencia moderada (OR que variaba de 1,09 a 8,8). En nuestra cohorte observamos una mayor OR para el fallo multiorgánico (definido como el desarrollo de una alteración fisiológica potencialmente reversible que involucra a dos o más sistemas orgánicos no incluidos en el trastorno que dio lugar al ingreso en la UCI) de 4,9 (IC del 95% 2,9-8,2), lo que enfatiza la necesidad de un tratamiento agresivo temprano en los pacientes que presentan otros factores de riesgo. Algunos de estos factores de riesgo se han asociado significativamente

con los subtipos de *delirium* según Krewulak *et al.* (59), como la edad o la puntuación APACHE-II al ingreso. No obstante, estamos de acuerdo con el equipo de Krewulak en que la heterogeneidad de los estudios sobre el *delirium* pone de relieve la necesidad de que haya más y mejores trabajos científicos que aborden de forma rigurosa este problema, con medidas más estandarizadas.

Atendiendo a los factores de riesgo identificados, observamos que los pacientes que desarrollaron *delirium* presentaban una tasa mayor de factores de riesgo no modificables, como la edad, la fragilidad asociada o las comorbilidades. En cuanto a la fragilidad (medida por la CFS), los datos encontrados van en consonancia con publicaciones recientes, como el de Pugh *et al.* (180), que incluyó diez estudios observacionales con un total de 3030 pacientes. En dicho estudio, la prevalencia conjunta de fragilidad fue del 30%, asociada con una mayor mortalidad hospitalaria (RR 1,71; IC 95% 1,43-2,05; $p < 0,0001$) y mortalidad a largo plazo (RR 1,53; IC 95% 1,40-1,68; $p < 0,00001$). Asimismo, los pacientes frágiles tuvieron menos probabilidades de ser dados de alta a casa que los pacientes aptos. En nuestro caso, encontramos una OR 1,80 (IC 95% 1,36-2,39; $p = 0,0002$) entre la presencia de una CFS mayor a 3 puntos y el desarrollo de *delirium*, lo que señala la importancia de enfocar parte de nuestro esfuerzo en los pacientes más frágiles.

La mayor gravedad presentada al ingreso condiciona en parte los factores de riesgo que hemos identificado en nuestro trabajo. Esta mayor gravedad implica mayor necesidad de tratamiento de soporte (más necesidad de ventilación mecánica no invasiva y mayor duración de su aplicación), lo que puede explicar en gran medida que se precise más relajación neuromuscular continua y maniobras de prono, además de la probable sobresedación de muchos de estos pacientes. Como se ha mencionado anteriormente en el texto, el uso de benzodiazepinas y la sedación prolongada (especialmente la sedación profunda, muchas veces utilizada en caso de insuficiencia respiratoria aguda grave, como el SDRA), constituyen uno de los factores de riesgo con mayor carga en el desarrollo de *delirium*.

Los estudios sobre factores de riesgo de desarrollo de *delirium* previos (52, 59, 61) adolecen de falta de información sobre el papel de la relajación neuromuscular continua en su aparición. El riesgo de desarrollo de *delirium* observado en los pacientes que requieren relajación neuromuscular continua puede estar relacionado con el uso concurrente de

sedación profunda. Aun así, cabría preguntarse si un grupo farmacológico de relajación neuromuscular continua está más asociado al *delirium* que otro. Un estudio publicado recientemente (191) valoró el efecto del bloqueo neuromuscular profundo sobre las citoquinas séricas y el *delirium* postoperatorio. Al comparar el grado de inflamación (medido mediante niveles de interleucina-6 en sangre) y las complicaciones postoperatorias (incluyendo el *delirium* postoperatorio), observaron cambios significativamente menores en la IL-6 en el grupo de relajación neuromuscular profunda, sin observar impacto en el desarrollo de *delirium* postoperatorio. No obstante, el estudio aborda el uso puntual de dosis elevadas de bloqueante neuromuscular, mientras que el uso habitual en UCI son dosis menores prolongadas en el tiempo. Es posible que el estudio del efecto de estos fármacos en marcadores inflamatorios pueda explicar si tienen o no un efecto independiente sobre el desarrollo de *delirium*.

También consideramos oportuno señalar la falta de evidencia existente en el momento de escribir estas líneas sobre la relación entre el desarrollo de *delirium* y el aislamiento. La necesidad de instaurar medidas de aislamiento en estos pacientes puede explicar la imposibilidad de llevar a cabo de forma rigurosa las medidas de prevención no farmacológicas (paquete de medidas ABCDEF), siendo estas las únicas que de momento han demostrado cierto efecto de disminución de la tasa de desarrollo de *delirium*. El hecho de que un paciente esté aislado suele implicar (aunque sea de forma involuntaria o no programada) que el personal sanitario disminuya el contacto con el paciente, lo que hace más difícil el manejo adecuado de la analgesia y sedación (cuyo objetivo debería ser tratar de conseguir una analgesia y sedación adecuadas para el paciente, manteniéndole el mayor tiempo posible despierto, colaborador y sin dolor). Este aislamiento también dificulta una atención continuada por parte de la familia, quien muchas veces, ante la dificultad para seguir las normas de aislamiento, acude con menor frecuencia a la UCI y disminuye además el tiempo de la visita.

Respondiendo al tercer objetivo planteado, hemos observado que el desarrollo de *delirium* se asocia a un peor pronóstico a corto plazo, como el aumento de la mortalidad, la mayor duración de ventilación mecánica y mayor estancia en la UCI (5). Aunque no encontramos diferencias en la mortalidad, nuestros pacientes presentaron una estancia hospitalaria más prolongada (mediana de siete días en la UCI, a la que hay que sumar diez días en la planta de hospitalización). Hay que tener en cuenta que una mayor duración en cuidados intensivos se

asocia a un aumento de la morbilidad y la mortalidad, que se explica en parte por factores potencialmente modificables en la UCI como el uso de corticoides, bloqueantes neuromusculares, benzodiazepinas o ventilación mecánica (factores de riesgo ya conocidos para el *delirium*) (6).

Cabe destacar la mayor tasa de reingreso en UCI en pacientes que desarrollaron *delirium* (7% en nuestra cohorte), similar a los resultados publicados anteriormente (192, 193). Estudios previos han mostrado factores de riesgo asociados a los ingresos no programados, como los índices de mala salud preexistente, la prolongación previa de la estancia en la UCI, la administración de corticoides, la necesidad de hemoderivados, la necesidad de técnicas de depuración extrarrenal o el diagnóstico primario de patología respiratoria, gastrointestinal, metabólica o renal (194-196). Se ha demostrado que los reingresos en la UCI son frecuentes y están fuertemente relacionados con malos resultados (197). Sin embargo, las medidas para prevenirlos siguen siendo esquivas, ya que solo un pequeño porcentaje de los reingresos son evitables (198).

La exposición prolongada a los factores de riesgo del entorno de la UCI, incluido el desarrollo de *delirium* (con el consiguiente riesgo de desarrollar una discapacidad funcional secundaria), hace que este grupo de pacientes sea muy vulnerable. Este grupo específico de pacientes presenta un alto riesgo de reingresos hospitalarios no programados y un mayor riesgo de desarrollar el síndrome post-UCI (PICS), que ya se sabe que afecta profundamente a la calidad de vida percibida por los pacientes (15, 107, 199). Mejorar nuestra comprensión de los factores de riesgo susceptibles de intervención, además de mejorar nuestro manejo clínico, podría contribuir a desarrollar programas de atención post-UCI. Por ello, creemos que tiene implicaciones que trascienden el ámbito de la investigación y pueden llegar a tener eco en las políticas de salud pública.

Respondiendo al cuarto objetivo propuesto, hemos observado que el desarrollo de *delirium* se asocia también con un impacto negativo en la calidad de vida del paciente. A través del estudio de campo y realización de encuestas telefónicas hemos demostrado que los pacientes que desarrollaron *delirium* durante su estancia en UCI presentaban puntuaciones más bajas en las escalas empleadas (Barthel, CFS y SF-36), y además que este deterioro perdura en el

tiempo, al observar un impacto en dichas escalas (en este caso Barthel y CFS) a los dos años del alta hospitalaria.

El *delirium* adquirido en UCI se asocia con resultados adversos a corto y largo plazo. A largo plazo, se asocia intensamente a discapacidad funcional en las actividades de la vida diaria, así como al déficit cognitivo, los déficits de memoria y la falta de atención (8, 57). En comparación con la población general, los supervivientes de la UCI presentan una menor calidad de vida relacionada con la salud un año después de la enfermedad crítica (200), además de mayor prevalencia de problemas cognitivos que perduran en el tiempo. Aunque otros estudios (5, 11) no han encontrado una asociación tan intensa entre el desarrollo de *delirium* y calidad de vida a largo plazo, sí han demostrado su asociación como factor de riesgo independiente para los problemas de funcionamiento cognitivo autodeclarados a largo plazo (medido con la escala EQ-6D o Autoclasificador europeo de la calidad de vida en seis dimensiones; *European Quality of Life - Six dimensions self-classifier*).

Goldberg *et al.* (201) publicaron un metaanálisis de 24 estudios (con 3562 casos y 6987 controles) que demostraba una asociación leve-moderada (medida mediante la *g* de Hedges) entre el desarrollo de *delirium* y el deterioro cognitivo a largo plazo. En todos los estudios incluidos, el grupo que desarrolló *delirium* durante su estancia hospitalaria tuvo un peor rendimiento cognitivo a los 3 o más meses, medido mediante el uso del *Mini-Mental State Examination* (MMSE). En nuestro estudio, el tamaño del efecto encontrado fue moderado (medido en este caso con la *d* de Cohen) para la mayoría de las variables valoradas.

El uso del índice de Barthel para las actividades de la vida diaria permite valorar los resultados funcionales de los pacientes tras haber sufrido algún proceso médico que implique su deterioro. Li *et al.* (202) valoraron la fragilidad y el desarrollo de *delirium* en pacientes de cirugía cardíaca. En este caso, observaron que la coexistencia de fragilidad preoperatoria (valorado mediante el Fenotipo Fried) y desarrollo de *delirium* postoperatorio condujo a una pérdida sustancial de la independencia en tres a cuatro actividades básicas de vida diaria, y a una probabilidad 30,2 veces mayor de morir 1 año después de la cirugía. En este estudio la fragilidad preoperatoria presentaba un OR 4.9 ($p < 0,001$) para el desarrollo de *delirium* postoperatorio. Otros estudios han demostrado la asociación entre fragilidad y desarrollo de *delirium*, además de demostrar que aquellos pacientes frágiles que desarrollaron *delirium*

también presentaron una menor puntuación en las diferentes escalas de calidad de vida utilizadas (203-205).

El uso de SF-36 para valorar el impacto del *delirium* en la calidad de vida del paciente (tanto en las actividades básicas de vida diaria, como en la dimensión social y psicológica de los pacientes) es más limitado. Es comprensible que la valoración del aspecto más psicológico sea difícil, dado que la presencia de muchos otros factores (y no solo aquellos relacionados con un efecto residual del ingreso previo en UCI) puede afectar a la psique de los pacientes. Un estudio prospectivo (57), con un seguimiento de 18 meses, valoró el impacto del *delirium* en la función cognitiva y la calidad de vida relacionada con la salud a largo plazo (utilizando SF-36). Tras ajustar por covariables, no se encontraron diferencias en la valoración global del SF-36 entre los supervivientes con y sin *delirium*. No obstante, aquellos supervivientes que habían sufrido *delirium* informaron de que cometían significativamente más errores sociales, y su puntuación total en el cuestionario de fallos cognitivos era significativamente mayor, en comparación con los supervivientes que no habían sufrido *delirium*. Los supervivientes de un subtipo de *delirium* hipoactivo obtuvieron resultados significativamente mejores en el dominio salud mental que los pacientes con *delirium* mixto e hiperactivo. Por otro lado, la duración del *delirium* se correlacionó significativamente con los problemas de memoria y de nombres. Otro estudio (206), enfocado al uso del SF-36 como método de predicción del *delirium* postoperatorio, observó que algunas de las puntuaciones del SF-36 (especialmente la puntuación de percepción de salud general) fueron significativamente más bajas en los pacientes con *delirium* postoperatorio que en los que no lo tenían. En cualquier caso, parece claro que el desarrollo de *delirium* no solo afecta a la función física de un paciente, sino a su calidad de vida en distintas esferas, incluyendo su salud mental y vida social (abarcando aspectos como la relación del paciente con los demás, su incorporación al mundo laboral...).

VII.2. Limitaciones y fortalezas del estudio

Reconocemos algunas **limitaciones** del estudio, que exponemos a continuación.

En primer lugar, la incidencia relativamente baja de *delirium* en nuestra cohorte (6,3%). Estudios anteriores (43, 207, 208) de poblaciones mixtas de UCI han demostrado una incidencia que oscila entre el 30 y el 80% observada en estudios que incluían exclusivamente a pacientes con ventilación mecánica. Las posibles razones de nuestra baja incidencia podrían ser (a) un infradiagnóstico del *delirium* (pérdida de casos relacionados con el *delirium* hipoactivo no diagnosticado), (b) el manejo fluctuante de la herramienta de cribado CAM-ICU probablemente relacionado con los frecuentes cambios de personal dentro del grupo de enfermería o (c) la optimización del manejo de la analgosedación y las medidas preventivas, que han mejorado en los últimos años (aunque no disponemos de datos fiables anteriores a 2016 para poder comparar si esta hipótesis es cierta). Las escalas de cribado de *delirium* tienen la limitación de etiquetar, pero no necesariamente identificar el *delirium*. El material complementario de las Guías Clínicas internacionales (61) saca a la luz la controversia entre la fiabilidad de la evaluación del *delirium* y la sedación o la conciencia, lo que sugiere que el grado de conciencia (*level of arousal*) podría influir en la evaluación del *delirium*. La escala CAM-ICU realizada en la práctica rutinaria tiene una alta especificidad, pero una baja sensibilidad, lo que dificulta la detección temprana del *delirium* (68).

Además, la positividad transitoria de la CAM-ICU en el contexto de una sedación profunda se comporta de forma muy diferente a la positividad de la CAM-ICU o a los síntomas de *delirium* en curso con niveles de RASS de, o cercanos a, 0. Dos estados clínicos distintos (sedación y *delirium*, ambos asociados a riesgos de morbilidad y mortalidad) pueden dar un resultado positivo en el cribado mediante uso de la escala CAM-ICU y considerarse equivalentes a un "diagnóstico de *delirium*". Sin embargo, las puntuaciones positivas de *delirium* asociadas a la sedación, que se normalizan cuando se disminuye la sedación (32), no confieren un riesgo mayor que el documentado en adultos en estado crítico sin *delirium*.

También se pueden reconocer como potenciales limitaciones el carácter unicéntrico del estudio y el número relativamente limitado de pacientes, así como la dependencia de los datos

de la historia clínica, lo que introduce la posibilidad de que falten datos. No obstante, creemos que el carácter unicéntrico podría favorecer la homogeneidad de los datos y la consistencia del manejo aplicado. Y, aunque la falta de datos es real, nuestro equipo médico de la UCI intenta reducir al máximo este sesgo efectuando revisiones periódicas de la base de datos y salvaguardando todo lo posible su calidad.

Por otro lado, y dado que uno de nuestros objetivos era valorar el pronóstico a largo plazo de nuestros pacientes, nos hemos enfrentado a los desafíos propios de la realización de estudios de resultados a largo plazo en cuidados críticos (209, 210). A medida que más pacientes sobreviven a la enfermedad crítica, la atención se ha desplazado hacia la evaluación de la morbilidad y la calidad de vida a largo plazo. Sin embargo, este mayor interés ha arrojado luz sobre muchos de los retos metodológicos importantes para llevar a cabo esta investigación. Los retos más importantes a los que nos hemos enfrentado han implicado retener a los pacientes en el estudio de seguimiento, reducir las amenazas a la validez interna y externa, y - en la medida de lo posible- lograr la suficiente potencia estadística.

En la segunda parte del estudio, la selección de los controles ha supuesto un reto. En este caso, al utilizar un control por cada caso la potencia estadística del estudio se estima en torno al 60%. Dicha potencia aumentaría hasta un valor entorno al 70% en caso de haber podido utilizar 2 casos por cada control. No obstante, la potencia del estudio también va en paralelo a la viabilidad de encontrar dos controles por cada caso. En nuestro caso, hubo problemas para seleccionar un control por cada caso al realizar la búsqueda de controles utilizando los cuatro criterios comentados (sexo, edad, motivo de ingreso y SAPS-3). Asimismo, debemos señalar que la metodología llevada a cabo para la selección de controles inhabilitó la posibilidad de valorar la mortalidad a largo plazo, dado que en la búsqueda aleatoria de los controles (siguiendo los criterios establecidos), cuando un control había fallecido, localizábamos otro nuevo control que estuviese vivo (mientras que el caso emparejado no).

También ha generado algunas limitaciones la pérdida de seguimiento de los pacientes. En nuestra cohorte seleccionada para el estudio de campo, 30 pacientes (16,1%) no contestaron a las encuestas telefónicas, sumado a otros 10 pacientes que no pudieron cumplimentar de forma adecuada todo el contenido de las encuestas por problemas con el idioma o por presentar un deterioro cognitivo tal que no nos permitía (en ninguno de los dos casos) valorar

el impacto en las dimensiones psicológica y social del paciente. Las bajas tasas de seguimiento son una limitación importante en los estudios de resultados a largo plazo en la UCI, dado que puede afectar a la validez del estudio. La bibliografía de las ciencias sociales sugiere una tasa mínima del 70-80% (211), superada en nuestro trabajo, aunque no existen tales directrices para los estudios de supervivencia en la UCI. Estrategias descritas para mitigar este problema incluyen el uso de un sistema de contacto con los pacientes (*verbi gratia*, obtener múltiples de contactos para cada participante, incluyendo dos contactos que no residan con el participante), o la programación y el seguimiento estrecho de la cohorte (por ejemplo, con la realización de encuestas presenciales personales, citadas con antelación, en vez de telefónicas, o visitas domiciliarias) (212, 213). Está claro que la incorporación efectiva de estas medidas requiere tiempo, dedicación y formación. Asimismo, muchos supervivientes de la UCI presentan una mala calidad de vida o estado de salud, y a menudo se enfrentan a una nueva o peor morbilidad física, psicológica y cognitiva después de la hospitalización (107). Estas deficiencias pueden implicar una falta de datos (ausencia de datos); en nuestro caso, 10 personas no pudieron completar el SF-36 por este motivo. Está claro que, como investigadores, tenemos que adaptarnos a las necesidades de nuestros pacientes, mientras ellos intentan darnos respuestas a nuestras preguntas, sin contribuir a la frustración a la que se enfrentan los pacientes durante el periodo de recuperación. La sensibilidad hacia las necesidades de nuestros pacientes debería prevalecer siempre sobre la necesidad de contar con un conjunto de datos completo.

La tercera limitación relacionada con las encuestas es la dificultad para obtener resultados homogéneos en cuanto al momento temporal en el que se obtienen. En nuestro caso, solo pudimos realizar un análisis más exhaustivo del efecto temporal (efecto principal de tiempo) para el índice de Barthel, al haber podido obtener resultados en los tres tiempos definidos previamente (T1, T2 y T3). Respecto a la situación basal previa al ingreso en UCI (denominado T0) solo disponíamos de la CFS, y esta no se analizó ni en el momento T1 ni en el momento T2, pudiendo únicamente comparar la situación previa al ingreso en UCI (T0) con T3, siendo T0 un momento previo a haber desarrollado el *delirium*. Asimismo, para la encuesta SF-36 solo obtuvimos resultados a los dos años del alta hospitalaria (T3), sin poder analizar su progresión temporal al no disponer de ningún dato de esta misma escala en los otros puntos temporales analizados.

Por último, el proceso de recogida de encuestas telefónicas para un grupo de pacientes incluidos en el estudio ocurrió durante los inicios de la pandemia por COVID-19. Por este motivo, y aunque los datos se presentan como “encuestas recogidas a los dos años del alta hospitalaria”, algunos de los pacientes no contestaron dichas encuestas hasta pasados 2 años y medio o 3 años. Asimismo, no se realizó un estudio de la incidencia de infección de SARS-CoV-2 entre estos pacientes, sin saber por tanto si dicha infección vírica pudiese haber tenido un impacto directo o indirecto en la calidad de vida o en la supervivencia del paciente durante este periodo de tiempo.

La exposición de los **puntos fuertes** del estudio de investigación llevado a cabo puede relacionarse con el último y **sexto objetivo propuesto**.

Hemos conseguido incluir un tamaño muestral elevado teniendo en cuenta la capacidad relativamente pequeña de nuestra UCI (con 8 a 10 camas disponibles) y hemos aplicado un modelo estadístico razonablemente novedoso, que nos ha permitido detectar el grupo con mayor riesgo de desarrollar *delirium*.

A partir del estudio se han generado diferentes líneas de actuación, dirigidas a un grupo específico de alto riesgo, y que implican un cambio en nuestro trabajo diario. En primer lugar, hemos reforzado las medidas de prevención (paquete ABCDEF) tanto dentro de la UCI como en las salas del hospital (gracias a nuestro equipo de “extra-UCI”, enfocado a la detección precoz de pacientes en alto riesgo, mediante el uso de escalas de alerta temprana -*early warning scores*-) y hemos fomentado un uso riguroso y sistemático de las herramientas de cribado (CAM-ICU) dentro de nuestra población de la UCI.

En segundo lugar, y gracias a la gran colaboración de nuestro equipo de enfermería, se realiza un seguimiento estrecho de los pacientes de alto riesgo una vez dados de alta, lo que ha dado lugar a nuestro primer protocolo multidisciplinar para el manejo del síndrome post-UCI (coordinando tanto al equipo del hospital como a los centros de salud de Atención Primaria adscritos al área hospitalaria a la que pertenecemos). Durante el ingreso hospitalario, apoyamos un seguimiento liderado por enfermería, fomentando la coordinación con los diferentes profesionales sanitarios implicados en el proceso de cuidado y la planificación de recursos, además de organizar un plan de alta de la planta hospitalaria con el nivel asistencial

correspondiente, garantizando la continuidad asistencial. Nuestro programa de seguimiento tras el alta asegura un traspaso satisfactorio con el equipo responsable de la planta de hospitalización y discute los siguientes pasos con el paciente y su familia. También ofrecen un programa de apoyo a los familiares y cuidadores, teniendo en cuenta los valores y deseos del paciente en el proceso de toma de decisiones compartida. En cuanto a la recuperación tras el alta, los principales objetivos son devolver al paciente a su estado basal promoviendo la atención continua, compartiendo conocimientos, experiencia profesional y disponibilidad de recursos entre los profesionales de todos los niveles de atención. Además, se realiza una evaluación exhaustiva del paciente en el centro de Atención Primaria, llevando a cabo una evaluación a intervalos definidos por el equipo de enfermería de Atención Primaria y de Continuidad de Cuidados (109). Tras un año de aplicación del protocolo, hemos observado una mejora en algunos componentes de la salud mental (miedo, autoestima, afrontamiento, trastornos del sueño) y en la capacidad del paciente para realizar las actividades básicas de la vida diaria (medida por el índice de Barthel). Los resultados positivos en la escala de Zarit (que mide la sobrecarga del cuidador) también se derivarían del alto apoyo percibido por los familiares y allegados de los pacientes (214).

VII.3. Líneas de investigación futuras

El interés por los resultados a largo plazo centrados en el paciente está presente entre los profesionales sanitarios desde que se creó la primera UCI organizada en Copenhague en 1953 (215). Sin duda, la mejora de la supervivencia en los pacientes de poliomielitis de esta unidad estuvo relacionada con la introducción de principios específicos de los cuidados intensivos, como la traqueotomía y la ventilación con presión positiva. Otras intervenciones basadas en la UCI, sin embargo, no han logrado generar un fuerte impacto en los resultados de los pacientes. En consecuencia, es difícil establecer una clara asociación entre la fase aguda de la enfermedad crítica y los resultados a largo plazo. Muchos años de investigación han revelado la compleja interacción entre la comorbilidad, el estado de la enfermedad, los efectos secundarios de las intervenciones en la UCI, la disfunción de múltiples órganos, la activación inflamatoria persistente y la supervivencia (216).

En 1947, la Organización Mundial de la Salud definió la calidad de vida como un “estado de completo bienestar físico, mental y social, no solo la ausencia de enfermedad” (217). Esta definición está estrechamente relacionada con las dimensiones de bienestar: propósito, satisfacción y felicidad en la vida. En la Europa occidental de la posguerra, las mediciones de la calidad de vida fueron impulsadas ante la preocupación de los gobiernos de que el bienestar de los ciudadanos no creciera en proporción al bienestar económico y social (218). Los instrumentos genéricos de calidad de vida se utilizaron de forma generalizada en los años ochenta y noventa (219). Los investigadores concluyeron entonces que la calidad de vida era baja en el momento del alta de la UCI, con un potencial de recuperación el ámbito físico, pero hubo poca investigación en el ámbito psicológico y social.

Dada la naturaleza poliédrica del PICS, las intervenciones de la UCI dirigidas a reducir la mortalidad a corto plazo pueden empeorar involuntariamente aspectos relacionados con este síndrome (220). Intervenciones como la reducción de la sedación, el intento de extubación precoz y liberación temprana de la ventilación mecánica (221) o la movilización precoz mediante la activación muscular y fisioterapia (222, 223) han ejercido efectos favorables a corto plazo, especialmente en la capacidad funcional. En relación con la dimensión psicológica, proporcionar información a los pacientes sobre su ingreso en UCI a través de un diario escrito

fue una de las primeras intervenciones probadas en el ámbito psicológico (224-226), la cual demostró una reducción en la ansiedad y la depresión, además de un impacto positivo o efecto atenuante sobre el trastorno de estrés postraumático (227). No obstante, los resultados de muchas de estas intervenciones han sido inconsistentes, lo que pone de manifiesto la complejidad de PICS.

Las futuras intervenciones deberían focalizarse en aquellos problemas que los propios pacientes consideran importantes. Es posible que una información más detallada sobre las dificultades que deberán atravesar, basada en preguntas formuladas específicamente desde los equipos de atención del paciente crítico (228), pueda permitir un tratamiento específico y/o más personalizado.

No obstante, para poder avanzar en la investigación, debemos reconocer que uno de los principales problemas de los estudios realizados en el campo del *delirium* y de PICS es la elevada heterogeneidad a la hora de publicar los resultados, lo que dificulta una evaluación estricta y crítica de los estudios publicados. Una revisión sistemática actualizada (229), centrada en el diseño y el análisis de los resultados del *delirium*, identificó 65 ensayos clínicos aleatorizados realizados entre pacientes de la UCI con un resultado primario relacionado con el *delirium*. La mayoría de estos estudios eran ensayos de prevención del *delirium*, con una considerable heterogeneidad en la duración máxima del seguimiento de los participantes y en si las evaluaciones del *delirium* se produjeron después del alta de la UCI. Se utilizaron ocho métodos estadísticos únicos para detectar las diferencias en la incidencia del *delirium* entre los grupos de intervención. La heterogeneidad en los métodos estadísticos fue similar en las dos poblaciones centrales de pacientes inscritos en los estudios: los pacientes quirúrgicos y los pacientes en estado crítico. Por lo tanto, la creación de normas uniformes para los análisis estadísticos y la presentación de informes en los ensayos clínicos aleatorizados enfocados en el *delirium* podría mejorar la calidad de los ensayos individuales y la capacidad de armonizar los resultados entre los ensayos.

En 2021 se realizó un esfuerzo internacional para desarrollar un COS (*Core Outcome Set* o conjunto de resultados básicos) apropiado para los ensayos clínicos de intervenciones diseñadas para prevenir y/o tratar el *delirium* en adultos críticamente enfermos (230). Un COS es un conjunto mínimo acordado de resultados que deben medirse e informarse en "todos"

los estudios relacionados con una condición o intervención de salud específica. Tras seguir las directrices de las *Core Outcome Measures in Effectiveness Trials* (COMET), se seleccionaron siete resultados para el COS:

- Incidencia de *delirium*
- Valoración neurocognitiva, incluida la memoria
- Mortalidad
- Trastornos del ánimo asociados: ansiedad, depresión, estrés agudo y trastorno de estrés postraumático
- Gravedad del *delirium*
- Calidad de vida relacionada con la salud
- Tiempo hasta la resolución del *delirium*

El desarrollo de los COS mejora la relevancia de la investigación y el enfoque en el paciente, y puede facilitar una comprensión más rápida de los tratamientos eficaces y su adopción en la práctica clínica. La adopción de los COS de *delirium* como parte de los futuros protocolos de investigación también mejoraría la homogeneidad de los resultados informados (aumentando la potencia estadística y la precisión de los metaanálisis) y abriría las puertas a las decisiones basadas en la evidencia, lo que daría lugar a mejoras en la atención clínica de los pacientes.

A pesar del esfuerzo de la comunidad científica por dar a conocer el *delirium* y sus devastadores efectos, queda todavía mucho por hacer. Ragheb *et al.* publicaron en abril 2022 (231) un estudio convergente de métodos mixtos que analizó simultáneamente datos cuantitativos y cualitativos para determinar el conocimiento de las directrices sobre el *delirium* entre los anestesiólogos y los patrones de práctica basados en las recomendaciones de las directrices internacionales. Los resultados cuantitativos demostraron una disminución significativa en la proporción de casos con midazolam entre 2009 y 2020, y un aumento del uso de la anestesia regional. Los resultados de la encuesta revelaron un conocimiento variable de las directrices (un 54% declaró conocer el contenido de las guías internacionales). Los participantes del estudio transmitieron las principales barreras para la identificación y prevención del *delirium*, incluyendo la fisiopatología poco clara, los factores de riesgo no modificables y los desafíos hospitalarios basados en el sistema. También expresaron su deseo

de contar con sistemas de apoyo a la toma de decisiones, integrados en el flujo de trabajo perioperatorio, que proporcionen recomendaciones basadas en la evidencia para reducir el riesgo de *delirium*.

El manejo global del *delirium* y del PICS precisa de un enfoque multidisciplinar, tanto dentro como fuera del ámbito hospitalario, y no debe quedarse atrás. Debemos intentar buscar nuevas herramientas en las nuevas y prometedoras tecnologías. Un reciente estudio comparó la prevalencia, las características, el tratamiento farmacológico del *delirium* y los resultados de los pacientes con alteración del comportamiento diagnosticada por el Procesamiento del Lenguaje Natural (NLP-Dx-BD o *Natural Language Processing diagnosed behavioral disturbance*) frente a CAM-ICU. En este caso, hubo más pacientes con NLP-Dx-BD positivos que con CAM-ICU, identificando a más pacientes con probabilidad de recibir antipsicóticos para el tratamiento del *delirium* (232).

Un ejemplo más futurístico es el uso de la estimulación de realidad virtual como parte de las estrategias multicomponente, todavía en estudio (233). Ya ha habido publicaciones relacionadas con este tema, que muestran la viabilidad, la usabilidad y la aceptación de la estimulación de realidad virtual como una nueva intervención no farmacológica para reconfortar a los pacientes durante su estancia en la UCI (234-236). Por otro lado, el aprendizaje automático podría predecir el *delirium*, especialmente en la población postoperatoria (237, 238). En otro estudio publicado (239), la monitorización omnipresente y el aprendizaje automático se utilizaron continuamente para evaluar el *delirium* y la agitación. Se emplearon cámaras y acelerómetros para registrar las expresiones y los movimientos faciales, y se utilizó una red neuronal preentrenada para el reconocimiento facial y la detección de expresiones a través de elementos individuales.

No debemos bajar la guardia. El impacto del *delirium* en el paciente crítico, tanto a corto como a largo plazo, nos obliga a seguir buscando e investigando. Solo así podremos, en algún momento, reducir la incidencia y la prevalencia del *delirium*. Solo entonces podremos encontrar una nueva solución o un nuevo fármaco que ayude a nuestros pacientes, reduciendo el impacto físico, emocional y social asociado al *delirium*.

VIII. Conclusiones

Delirium en el paciente crítico: Análisis de factores de riesgo, pronóstico e influencia en el síndrome de post-UCI

1. Los pacientes que desarrollaron *delirium* durante su estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos presentaron una edad mayor, un grado fragilidad basal más elevado al ingreso (medido mediante la escala *Clinical Frailty Scale*) y una mayor incidencia de comorbilidades cardiovasculares y renales. Presentaron, además, más gravedad al ingreso (medido por SAPS-3 y SOFA), con una mayor necesidad de ventilación mecánica e incidencia de fracasos orgánicos en todas las categorías recogidas.
2. A la hora de valorar los factores de riesgo asociados al desarrollo de *delirium* durante el ingreso, objetivamos que los factores de riesgo más fuertemente asociados fueron la edad mayor de 74 años y el desarrollo de más de dos fracasos orgánicos, además de la necesidad de bloqueo neuromuscular continuo durante el ingreso en UCI, el aislamiento confirmado por microorganismos multirresistentes, presentar un ingreso por coma de origen metabólico, y la necesidad de ventilación mecánica invasiva.
3. Respecto a la modificación del pronóstico a corto plazo, los pacientes que desarrollaron *delirium* mostraron una mayor estancia hospitalaria, tanto en UCI como en planta de hospitalización, y mayor tasa de reingreso no programado en UCI, sin efecto en la mortalidad.
4. En cuanto al impacto a largo plazo, los pacientes que desarrollaron *delirium* presentaron puntuaciones a los dos años del alta hospitalaria significativamente más bajas en las tres escalas utilizadas (índice de Barthel, *Clinical Frailty Scale* y SF-36). Se comprobó que dicha diferencia se mantuvo en el tiempo para el índice de Barthel y la CFS.
5. Nuestros resultados están en consonancia con aquellos publicados en la literatura. No obstante, encontramos un mayor riesgo para desarrollo de *delirium* en caso de desarrollar fracaso multiorgánico, y un claro impacto en las tres dimensiones de la calidad de vida (física, social y psicológica).

6. La identificación de pacientes de alto riesgo dentro de nuestra cohorte nos ha permitido centrar los esfuerzos en la detección precoz de los mismos, priorizando las medidas de prevención no farmacológicas en este grupo de pacientes. Asimismo, este estudio ha contribuido a la mejora del Protocolo de prevención y detección precoz de PICS, iniciado en nuestro centro hospitalario en 2018.

Nuestro compromiso con los pacientes de cuidados críticos nos impulsa a mejorar el diagnóstico precoz mediante el uso sistemático de herramientas de cribado y la implementación meticulosa de programas de prevención. Debemos capacitar a los profesionales de la salud con información, educación y recursos. La piedra angular sería lograr una colaboración multidisciplinar para el manejo de estos pacientes, mejorando su pronóstico a largo plazo y su calidad de vida.

IX. Bibliografía

Delirium en el paciente crítico: Análisis de factores de riesgo, pronóstico e influencia en el síndrome de post-UCI

1. Ely EW, Siegel MD, Inouye SK. Delirium in the intensive care unit: an under-recognized syndrome of organ dysfunction. *Semin Respir Crit Care Med.* 2001;22:115-26.
2. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE, Jr., et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA.* 2004;291:1753-62.
3. Lat I, McMillian W, Taylor S, Janzen JM, Papadopoulos S, Korth L, et al. The impact of delirium on clinical outcomes in mechanically ventilated surgical and trauma patients. *Crit Care Med.* 2009;37:1898-905.
4. Milbrandt EB, Deppen S, Harrison PL, Shintani AK, Speroff T, Stiles RA, et al. Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med.* 2004;32:955-62.
5. Salluh JI, Wang H, Schneider EB, Nagaraja N, Yenokyan G, Damluji A, et al. Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2015;350:h2538.
6. Hermans G, Van Aerde N, Meersseman P, Van Mechelen H, Debaveye Y, Wilmer A, et al. Five-year mortality and morbidity impact of prolonged versus brief ICU stay: a propensity score matched cohort study. *Thorax.* 2019;74:1037-45.
7. Estrup S, Kjer CKW, Vilhelmsen F, Poulsen LM, Gøgenur I, Mathiesen O. Cognitive Function 3 and 12 Months After ICU Discharge-A Prospective Cohort Study. *Crit Care Med.* 2018;46:e1121-e7.
8. Girard TD, Jackson JC, Pandharipande PP, Pun BT, Thompson JL, Shintani AK, et al. Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Crit Care Med.* 2010;38:1513-20.
9. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, Morandi A, Thompson JL, Pun BT, et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med.* 2013;369:1306-16.
10. Brummel NE, Jackson JC, Pandharipande PP, Thompson JL, Shintani AK, Dittus RS, et al. Delirium in the ICU and subsequent long-term disability among survivors of mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2014;42:369-77.
11. Wolters AE, van Dijk D, Pasma W, Cremer OL, Looije MF, de Lange DW, et al. Long-term outcome of delirium during intensive care unit stay in survivors of critical illness: a prospective cohort study. *Crit Care.* 2014;18:R125.
12. Davidson JE, Harvey MA, Bemis-Dougherty A, Smith JM, Hopkins RO. Implementation of the Pain, Agitation, and Delirium Clinical Practice Guidelines and promoting patient mobility to prevent post-intensive care syndrome. *Crit Care Med.* 2013;41:S136-45.

13. Mehlhorn J, Freytag A, Schmidt K, Brunkhorst FM, Graf J, Troitzsch U, et al. Rehabilitation interventions for postintensive care syndrome: a systematic review. *Crit Care Med.* 2014;42:1263-71.
14. Herling SF, Greve IE, Vasilevskis EE, Egerod I, Bekker Mortensen C, Møller AM, et al. Interventions for preventing intensive care unit delirium in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;11:Cd009783.
15. Van Der Schaaf M, Bakhshi-Raiez F, Van Der Steen M, Dongelmans DA, De Keizer NF. Recommendations for intensive care follow-up clinics; report from a survey and conference of Dutch intensive cares. *Minerva Anesthesiol.* 2015;81:135-44.
16. Baron R, Binder A, Biniek R, Braune S, Buerkle H, Dall P, et al. Evidence and consensus-based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in Intensive Care Medicine. Revision 2015 (DAS-Guideline 2015) - short version. *Ger Med Sci.* 2015;13:Doc19.
17. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2013;41:263-306.
18. Troglič Z, van der Jagt M, Bakker J, Balas MC, Ely EW, van der Voort PH, et al. A systematic review of implementation strategies for assessment, prevention, and management of ICU delirium and their effect on clinical outcomes. *Crit Care.* 2015;19:157.
19. Diccionario de la lengua española de la Real Academia Española. Disponible en URL: <https://dle.rae.es/delirio> (última consulta: 1/junio/2022).
20. Slooter AJC, Otte WM, Devlin JW, Arora RC, Bleck TP, Claassen J, et al. Updated nomenclature of delirium and acute encephalopathy: statement of ten Societies. *Intensive Care Med.* 2020;46:1020-2.
21. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, fifth edition. American Psychiatric Association: Arlington; 2013.
22. American Psychiatric Association. *DSM-5: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*, quinta edición. Editorial Médica Panamericana: Madrid; 2014.
23. Chaslin P. *Elementos de semiología y clínica mentales*. Polemos: Buenos Aires; 2010.
24. Lipowski ZJ. Delirium: how its concept has developed. *Int Psychogeriatr.* 1991;3:115-20.
25. Clasificación Internacional de las Enfermedades, undécima versión (CIE-11). Disponible en URL: <https://icd.who.int/icdapi> (última consulta: 1/junio/2022).

26. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:355-60.
27. Bowman EML, Cunningham EL, Page VJ, McAuley DF. Phenotypes and subphenotypes of delirium: a review of current categorisations and suggestions for progression. *Crit Care*. 2021;25:334.
28. Girard TD, Thompson JL, Pandharipande PP, Brummel NE, Jackson JC, Patel MB, et al. Clinical phenotypes of delirium during critical illness and severity of subsequent long-term cognitive impairment: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2018;6:213-22.
29. Khan BA, Perkins AJ, Prasad NK, Shekhar A, Campbell NL, Gao S, et al. Biomarkers of Delirium Duration and Delirium Severity in the ICU. *Crit Care Med*. 2020;48:353-61.
30. Brummel NE, Boehm LM, Girard TD, Pandharipande PP, Jackson JC, Hughes CG, et al. Subsyndromal Delirium and Institutionalization Among Patients With Critical Illness. *Am J Crit Care*. 2017;26:447-55.
31. Ouimet S, Riker R, Bergeron N, Cossette M, Kavanagh B, Skrobik Y. Subsyndromal delirium in the ICU: evidence for a disease spectrum. *Intensive Care Med*. 2007;33:1007-13.
32. Patel SB, Poston JT, Pohlman A, Hall JB, Kress JP. Rapidly reversible, sedation-related delirium versus persistent delirium in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:658-65.
33. Pisani MA, Kong SY, Kasl SV, Murphy TE, Araujo KL, Van Ness PH. Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:1092-7.
34. van den Boogaard M, Slooter AJC. Delirium in critically ill patients: current knowledge and future perspectives. *BJA Educ*. 2019;19:398-404.
35. Kiely DK, Jones RN, Bergmann MA, Murphy KM, Orav EJ, Marcantonio ER. Association between delirium resolution and functional recovery among newly admitted postacute facility patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61:204-8.
36. Cole MG, Ciampi A, Belzile E, Zhong L. Persistent delirium in older hospital patients: a systematic review of frequency and prognosis. *Age Ageing*. 2009;38:19-26.
37. Dasgupta M, Hillier LM. Factors associated with prolonged delirium: a systematic review. *Int Psychogeriatr*. 2010;22:373-94.

38. Pisani MA, Murphy TE, Araujo KL, Van Ness PH. Factors associated with persistent delirium after intensive care unit admission in an older medical patient population. *J Crit Care.* 2010;25:540.e1-7.
39. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA.* 2001;286:2703-10.
40. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JW, Schweickert WD, Pun BT, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371:126-34.
41. Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med.* 2001;27:859-64.
42. Guenther U, Popp J, Koecher L, Muders T, Wrigge H, Ely EW, et al. Validity and reliability of the CAM-ICU Flowsheet to diagnose delirium in surgical ICU patients. *J Crit Care.* 2010;25:144-51.
43. Salluh JI, Soares M, Teles JM, Ceraso D, Raimondi N, Nava VS, et al. Delirium epidemiology in critical care (DECCA): an international study. *Crit Care.* 2010;14:R210.
44. Critical Illness, Brain Dysfunction, and Survivorship (CIBS) Center. Delirium screening tools: Resource language translations. Disponible en URL: <https://cibs.webflow.io/medical-professionals/downloads/resource-language-translations> (última consulta: 1/junio/2022).
45. Gibb K, Seeley A, Quinn T, Siddiqi N, Shenkin S, Rockwood K, et al. The consistent burden in published estimates of delirium occurrence in medical inpatients over four decades: a systematic review and meta-analysis study. *Age Ageing.* 2020;49:352-60.
46. Girard TD, Exline MC, Carson SS, Hough CL, Rock P, Gong MN, et al. Haloperidol and Ziprasidone for Treatment of Delirium in Critical Illness. *N Engl J Med.* 2018;379:2506-16.
47. Stollings JL, Kotfis K, Chanques G, Pun BT, Pandharipande PP, Ely EW. Delirium in critical illness: clinical manifestations, outcomes, and management. *Intensive Care Med.* 2021;47:1089-103.
48. Krewulak KD, Stelfox HT, Leigh JP, Ely EW, Fiest KM. Incidence and Prevalence of Delirium Subtypes in an Adult ICU: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2018;46:2029-35.

49. Boettger S, Breitbart W. Phenomenology of the subtypes of delirium: phenomenological differences between hyperactive and hypoactive delirium. *Palliat Support Care*. 2011;9:129-35.
50. Meagher DJ, Leonard M, Donnelly S, Conroy M, Adamis D, Trzepacz PT. A longitudinal study of motor subtypes in delirium: relationship with other phenomenology, etiology, medication exposure and prognosis. *J Psychosom Res*. 2011;71:395-403.
51. Albrecht JS, Marcantonio ER, Roffey DM, Orwig D, Magaziner J, Terrin M, et al. Stability of postoperative delirium psychomotor subtypes in individuals with hip fracture. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63:970-6.
52. Zaal IJ, Devlin JW, Peelen LM, Slooter AJ. A systematic review of risk factors for delirium in the ICU. *Crit Care Med*. 2015;43:40-7.
53. Bui LN, Pham VP, Shirkey BA, Swan JT. Effect of delirium motoric subtypes on administrative documentation of delirium in the surgical intensive care unit. *J Clin Monit Comput*. 2017;31:631-40.
54. Caruso P, Guardian L, Tiengo T, Dos Santos LS, Junior PM. ICU architectural design affects the delirium prevalence: a comparison between single-bed and multibed rooms*. *Crit Care Med*. 2014;42:2204-10.
55. Pipanmekaporn T, Chittawatanarat K, Chaiwat O, Thawitsri T, Wacharasint P, Kongsayreepong S. Incidence and risk factors of delirium in multi-center Thai surgical intensive care units: a prospective cohort study. *J Intensive Care*. 2015;3:53.
56. Simons KS, van den Boogaard M, Hendriksen E, Gerretsen J, van der Hoeven JG, Pickkers P, et al. Temporal biomarker profiles and their association with ICU acquired delirium: a cohort study. *Crit Care*. 2018;22:137.
57. van den Boogaard M, Schoonhoven L, Evers AW, van der Hoeven JG, van Achterberg T, Pickkers P. Delirium in critically ill patients: impact on long-term health-related quality of life and cognitive functioning. *Crit Care Med*. 2012;40:112-8.
58. Inouye SK, Foreman MD, Mion LC, Katz KH, Cooney LM, Jr. Nurses' recognition of delirium and its symptoms: comparison of nurse and researcher ratings. *Arch Intern Med*. 2001;161:2467-73.
59. Krewulak KD, Stelfox HT, Ely EW, Fiest KM. Risk factors and outcomes among delirium subtypes in adult ICUs: A systematic review. *J Crit Care*. 2020;56:257-64.

60. Kooiken RWJ, van den Berg M, Slooter AJC, Pop-Purceleanu M, van den Boogaard M. Factors associated with a persistent delirium in the intensive care unit: A retrospective cohort study. *J Crit Care*. 2021;66:132-7.
61. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med*. 2018;46:e825-e73.
62. Celis-Rodríguez E, Díaz Cortés JC, Cárdenas Bolívar YR, Carrizosa González JA, Pinilla DI, Ferrer Zaccaro LE, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for the management of sedoanalgesia and delirium in critically ill adult patients. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2020;44:171-84.
63. Smith HA, Boyd J, Fuchs DC, Melvin K, Berry P, Shintani A, et al. Diagnosing delirium in critically ill children: Validity and reliability of the Pediatric Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit. *Crit Care Med*. 2011;39:150-7.
64. Smith HA, Gangopadhyay M, Goben CM, Jacobowski NL, Chestnut MH, Savage S, et al. The Preschool Confusion Assessment Method for the ICU: Valid and Reliable Delirium Monitoring for Critically Ill Infants and Children. *Crit Care Med*. 2016;44:592-600.
65. Chanques G, Ely EW, Garnier O, Perrigault F, Eloi A, Carr J, et al. The 2014 updated version of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit compared to the 5th version of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders and other current methods used by intensivists. *Ann Intensive Care*. 2018;8:33.
66. Gusmao-Flores D, Salluh JI, Chalhub R, Quarantini LC. The confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) and intensive care delirium screening checklist (ICDSC) for the diagnosis of delirium: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Crit Care*. 2012;16:R115.
67. Wassenaar A, van den Boogaard M, van Achterberg T, Slooter AJ, Kuiper MA, Hoogendoorn ME, et al. Multinational development and validation of an early prediction model for delirium in ICU patients. *Intensive Care Med*. 2015;41:1048-56.
68. van Eijk MM, van den Boogaard M, van Marum RJ, Benner P, Eikelenboom P, Honing ML, et al. Routine use of the confusion assessment method for the intensive care unit: a multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:340-4.
69. Trzepacz PT. The Delirium Rating Scale. Its use in consultation-liaison research. *Psychosomatics*. 1999;40:193-204.

70. Inouye SK, Kosar CM, Tommet D, Schmitt EM, Puelle MR, Saczynski JS, et al. The CAM-S: development and validation of a new scoring system for delirium severity in 2 cohorts. *Ann Intern Med.* 2014;160:526-33.
71. Khan BA, Perkins AJ, Gao S, Hui SL, Campbell NL, Farber MO, et al. The Confusion Assessment Method for the ICU-7 Delirium Severity Scale: A Novel Delirium Severity Instrument for Use in the ICU. *Crit Care Med.* 2017;45:851-7.
72. Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JW, Wheeler AP, Gordon S, et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA.* 2003;289:2983-91.
73. Krewulak KD, Rosgen BK, Ely EW, Stelfox HT, Fiest KM. The CAM-ICU-7 and ICDSC as measures of delirium severity in critically ill adult patients. *PLoS One.* 2020;15:e0242378.
74. Gélinas C, Arbour C, Michaud C, Vaillant F, Desjardins S. Implementation of the critical-care pain observation tool on pain assessment/management nursing practices in an intensive care unit with nonverbal critically ill adults: a before and after study. *Int J Nurs Stud.* 2011;48:1495-504.
75. Radtke FM, Heymann A, Franck M, Maechler F, Drews T, Luetz A, et al. How to implement monitoring tools for sedation, pain and delirium in the intensive care unit: an experimental cohort study. *Intensive Care Med.* 2012;38:1974-81.
76. Fiest KM, Krewulak KD, Ely EW, Davidson JE, Ismail Z, Sept BG, et al. Partnering With Family Members to Detect Delirium in Critically Ill Patients. *Crit Care Med.* 2020;48:954-61.
77. Shulman RW, Kalra S, Jiang JZ. Validation of the Sour Seven Questionnaire for screening delirium in hospitalized seniors by informal caregivers and untrained nurses. *BMC Geriatr.* 2016;16:44.
78. van den Boogaard M, Pickkers P, Slooter AJ, Kuiper MA, Spronk PE, van der Voort PH, et al. Development and validation of PRE-DELIRIC (PREdiction of DELIRium in ICU patients) delirium prediction model for intensive care patients: observational multicentre study. *BMJ.* 2012;344:e420.
79. van den Boogaard M, Schoonhoven L, Maseda E, Plowright C, Jones C, Luetz A, et al. Recalibration of the delirium prediction model for ICU patients (PRE-DELIRIC): a multinational observational study. *Intensive Care Med.* 2014;40:361-9.
80. Green C, Bonavia W, Toh C, Tiruvoipati R. Prediction of ICU Delirium: Validation of Current Delirium Predictive Models in Routine Clinical Practice. *Crit Care Med.* 2019;47:428-35.

81. Shioiri A, Kurumaji A, Takeuchi T, Matsuda H, Arai H, Nishikawa T. White matter abnormalities as a risk factor for postoperative delirium revealed by diffusion tensor imaging. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010;18:743-53.
82. Morandi A, Gunther ML, Vasilevskis EE, Girard TD, Hopkins RO, Jackson JC, et al. Neuroimaging in delirious intensive care unit patients: a preliminary case series report. *Psychiatry (Edgmont)*. 2010;7:28-33.
83. Krueger JM, Walter J, Dinarello CA, Wolff SM, Chedid L. Sleep-promoting effects of endogenous pyrogen (interleukin-1). *Am J Physiol*. 1984;246:R994-9.
84. van der Kooi AW, Zaal IJ, Klijn FA, Koek HL, Meijer RC, Leijten FS, et al. Delirium detection using EEG: what and how to measure. *Chest*. 2015;147:94-101.
85. Kimchi EY, Neelagiri A, Whitt W, Sagi AR, Ryan SL, Gadbois G, et al. Clinical EEG slowing correlates with delirium severity and predicts poor clinical outcomes. *Neurology*. 2019;93:e1260-e71.
86. van Sleuwen M, Sun H, Eckhardt C, Neelagiri A, Tesh RA, Westmeijer M, et al. Physiological Assessment of Delirium Severity: The Electroencephalographic Confusion Assessment Method Severity Score (E-CAM-S). *Crit Care Med*. 2022;50:e11-e9.
87. Guay CS, Kafashan M, Huels ER, Jiang Y, Beyoglu B, Spencer JW, et al. Postoperative Delirium Severity and Recovery Correlate With Electroencephalogram Spectral Features. *Anesth Analg*. 2022 (en prensa).
88. Klein Klouwenberg PM, Zaal IJ, Spitoni C, Ong DS, van der Kooi AW, Bonten MJ, et al. The attributable mortality of delirium in critically ill patients: prospective cohort study. *BMJ*. 2014;349:g6652.
89. Hughes CG, Hayhurst CJ, Pandharipande PP, Shotwell MS, Feng X, Wilson JE, et al. Association of Delirium during Critical Illness With Mortality: Multicenter Prospective Cohort Study. *Anesth Analg*. 2021;133:1152-61.
90. Duprey MS, van den Boogaard M, van der Hoeven JG, Pickkers P, Briesacher BA, Saczynski JS, et al. Association between incident delirium and 28- and 90-day mortality in critically ill adults: a secondary analysis. *Crit Care*. 2020;24:161.
91. Rood PJT, van de Schoor F, van Tertholen K, Pickkers P, van den Boogaard M. Differences in 90-day mortality of delirium subtypes in the intensive care unit: A retrospective cohort study. *J Crit Care*. 2019;53:120-4.

92. Rengel KF, Hayhurst CJ, Jackson JC, Boncyk CS, Patel MB, Brummel NE, et al. Motoric Subtypes of Delirium and Long-Term Functional and Mental Health Outcomes in Adults After Critical Illness. *Crit Care Med.* 2021;49:e521-e32.
93. Hopkins RO, Weaver LK, Pope D, Orme JF, Bigler ED, Larson LV. Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:50-6.
94. Randolph C, Tierney MC, Mohr E, Chase TN. The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS): preliminary clinical validity. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1998;20:310-9.
95. Hughes CG, Patel MB, Jackson JC, Girard TD, Geevarghese SK, Norman BC, et al. Surgery and Anesthesia Exposure Is Not a Risk Factor for Cognitive Impairment After Major Noncardiac Surgery and Critical Illness. *Ann Surg.* 2017;265:1126-33.
96. Pandharipande PP, Ely EW, Arora RC, Balas MC, Boustani MA, La Calle GH, et al. The intensive care delirium research agenda: a multinational, interprofessional perspective. *Intensive Care Med.* 2017;43:1329-39.
97. Hayhurst CJ, Marra A, Han JH, Patel MB, Brummel NE, Thompson JL, et al. Association of hypoactive and hyperactive delirium with cognitive function after critical illness. *Crit Care Med.* 2020;48:e480-e8.
98. Vasilevskis EE, Chandrasekhar R, Holtze CH, Graves J, Speroff T, Girard TD, et al. The Cost of ICU Delirium and Coma in the Intensive Care Unit Patient. *Med Care.* 2018;56:890-7.
99. Leslie DL, Inouye SK. The importance of delirium: economic and societal costs. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59:S241-3.
100. Caplan GA, Teodorczuk A, Streatfeild J, Agar MR. The financial and social costs of delirium. *Eur Geriatr Med.* 2020;11:105-12.
101. Dziegielewski C, Skead C, Canturk T, Webber C, Fernando SM, Thompson LH, et al. Delirium and Associated Length of Stay and Costs in Critically Ill Patients. *Crit Care Res Pract.* 2021;2021:6612187.
102. Fiest KM, Soo A, Hee Lee C, Niven DJ, Ely EW, Doig CJ, et al. Long-Term Outcomes in ICU Patients with Delirium: A Population-based Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;204:412-20.
103. Davidson JE, Jones C, Bienvenu OJ. Family response to critical illness: postintensive care syndrome-family. *Crit Care Med.* 2012;40:618-24.

104. Elliott D, Davidson JE, Harvey MA, Bemis-Dougherty A, Hopkins RO, Iwashyna TJ, et al. Exploring the scope of post-intensive care syndrome therapy and care: engagement of non-critical care providers and survivors in a second stakeholders meeting. *Crit Care Med.* 2014;42:2518-26.
105. Harvey MA, Davidson JE. Postintensive Care Syndrome: Right Care, Right Now...and Later. *Crit Care Med.* 2016;44:381-5.
106. Myers EA, Smith DA, Allen SR, Kaplan LJ. Post-ICU syndrome: Rescuing the undiagnosed. *JAAPA.* 2016;29:34-7.
107. Needham DM, Davidson J, Cohen H, Hopkins RO, Weinert C, Wunsch H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med.* 2012;40:502-9.
108. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA.* 2010;304:1787-94.
109. Rai S, Anthony L, Needham DM, Georgousopoulou EN, Sudheer B, Brown R, et al. Barriers to rehabilitation after critical illness: a survey of multidisciplinary healthcare professionals caring for ICU survivors in an acute care hospital. *Aust Crit Care.* 2020;33:264-71.
110. Lobo-Valbuena B, Molina R, Gordo F. Post-intensive care syndrome. *ICU management & practice.* 2020;20:271-4.
111. Marra A, Ely EW, Pandharipande PP, Patel MB. The ABCDEF Bundle in Critical Care. *Crit Care Clin.* 2017;33:225-43.
112. Schmidt M, Azoulay E. Having a loved one in the ICU: the forgotten family. *Curr Opin Crit Care.* 2012;18:540-7.
113. Lee M, Kang J, Jeong YJ. Risk factors for post-intensive care syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Aust Crit Care.* 2020;33:287-94.
114. Ko RE, Kang D, Park H, Cho J, Suh GY, Chung CR. Association between the presence of delirium during intensive care unit admission and cognitive impairment or psychiatric problems: the Korean ICU National Data Study. *J Intensive Care.* 2022;10:7.
115. Page VJ, Ely EW, Gates S, Zhao XB, Alce T, Shintani A, et al. Effect of intravenous haloperidol on the duration of delirium and coma in critically ill patients (Hope-ICU): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2013;1:515-23.

116. van den Boogaard M, Slooter AJC, Brüggemann RJM, Schoonhoven L, Beishuizen A, Vermeijden JW, et al. Effect of Haloperidol on Survival Among Critically Ill Adults With a High Risk of Delirium: The REDUCE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319:680-90.
117. Schrijver EJ, de Vries OJ, Verburg A, de Graaf K, Bet PM, van de Ven PM, et al. Efficacy and safety of haloperidol prophylaxis for delirium prevention in older medical and surgical at-risk patients acutely admitted to hospital through the emergency department: study protocol of a multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *BMC Geriatr*. 2014;14:96.
118. Prakanrattana U, Prapaitrakool S. Efficacy of risperidone for prevention of postoperative delirium in cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care*. 2007;35:714-9.
119. Su X, Meng ZT, Wu XH, Cui F, Li HL, Wang DX, et al. Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016;388:1893-902.
120. Skrobik Y, Duprey MS, Hill NS, Devlin JW. Low-Dose Nocturnal Dexmedetomidine Prevents ICU Delirium. A Randomized, Placebo-controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:1147-56.
121. Wibrow B, Martinez FE, Myers E, Chapman A, Litton E, Ho KM, et al. Prophylactic melatonin for delirium in intensive care (Pro-MEDIC): a randomized controlled trial. *Intensive Care Med*. 2022;48:414-25.
122. Mather JF, Corradi JP, Waszynski C, Noyes A, Duan Y, Grady J, et al. Statin and its association with delirium in the Medical ICU. *Crit Care Med*. 2017;45:1515-22.
123. Morandi A, Hughes CG, Girard TD, McAuley DF, Ely EW, Pandharipande PP. Statins and brain dysfunction: a hypothesis to reduce the burden of cognitive impairment in patients who are critically ill. *Chest*. 2011;140:580-5.
124. Billings FT, Hendricks PA, Schildcrout JS, Shi Y, Petracek MR, Byrne JG, et al. High-Dose Perioperative Atorvastatin and Acute Kidney Injury Following Cardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315:877-88.
125. Avidan MS, Maybrier HR, Abdallah AB, Jacobsohn E, Vlisides PE, Pryor KO, et al. Intraoperative ketamine for prevention of postoperative delirium or pain after major surgery in older adults: an international, multicentre, double-blind, randomised clinical trial. *Lancet*. 2017;390:267-75.
126. Perbet S, Verdonk F, Godet T, Jabaudon M, Chartier C, Cayot S, et al. Low doses of ketamine reduce delirium but not opiate consumption in mechanically ventilated and sedated

- ICU patients: A randomised double-blind control trial. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2018;37:589-95.
127. Abe H, Sumitani M, Matsui H, Inoue R, Konishi M, Fushimi K, et al. Gabapentinoid Use Is Associated With Reduced Occurrence of Hyperactive Delirium in Older Cancer Patients Undergoing Chemotherapy: A Nationwide Retrospective Cohort Study in Japan. *Anesth Analg.* 2022 (en prensa).
128. Blum D, Maldonado J, Meyer E, Lansberg M. Delirium following abrupt discontinuation of fluoxetine. *Clin Neurol Neurosurg.* 2008;110:69-70.
129. Cucci MD, Chester KW, Hamilton LA. Concise Definitive Review for Reinitiation of Antidepressants, Antipsychotics, and Gabapentinoids in ICU Patients. *Crit Care Med.* 2022;50:665-73.
130. Cucci MD, Cunningham BS, Patel JS, Shimer AT, Mofleh DI, Mullen CL. Impact of Early Reinitiation of Neuropsychiatric Medications on Agitation and Delirium in the Intensive Care Unit: A Retrospective Study. *Ann Pharmacother.* 2021;55:15-24.
131. Li M, Chang MH, Miranda-Valdes Y, Vest K, Kish TD. Impact of early home psychotropic medication reinitiation on surrogate measures of intensive care unit delirium. *Ment Health Clin.* 2019;9:263-8.
132. Burry LD, Cheng W, Williamson DR, Adhikari NK, Egerod I, Kanji S, et al. Pharmacological and non-pharmacological interventions to prevent delirium in critically ill patients: a systematic review and network meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2021;47:943-60.
133. Deng LX, Cao L, Zhang LN, Peng XB, Zhang L. Non-pharmacological interventions to reduce the incidence and duration of delirium in critically ill patients: A systematic review and network meta-analysis. *J Crit Care.* 2020;60:241-8.
134. Foster J, Kelly M. A pilot study to test the feasibility of a nonpharmacologic intervention for the prevention of delirium in the medical intensive care unit. *Clin Nurse Spec.* 2013;27:231-8.
135. Moon KJ, Lee SM. The effects of a tailored intensive care unit delirium prevention protocol: A randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud.* 2015;52:1423-32.
136. Rivosecchi RM, Kane-Gill SL, Svec S, Campbell S, Smithburger PL. The implementation of a nonpharmacologic protocol to prevent intensive care delirium. *J Crit Care.* 2016;31:206-11.

137. Davidson JE, Aslakson RA, Long AC, Puntillo KA, Kross EK, Hart J, et al. Guidelines for Family-Centered Care in the Neonatal, Pediatric, and Adult ICU. *Crit Care Med.* 2017;45:103-28.
138. Hughes CG, Boncyk CS, Culley DJ, Fleisher LA, Leung JM, McDonagh DL, et al. American Society for Enhanced Recovery and Perioperative Quality Initiative Joint Consensus Statement on Postoperative Delirium Prevention. *Anesth Analg.* 2020;130:1572-90.
139. Barnes-Daly MA, Phillips G, Ely EW. Improving Hospital Survival and Reducing Brain Dysfunction at Seven California Community Hospitals: Implementing PAD Guidelines Via the ABCDEF Bundle in 6,064 Patients. *Crit Care Med.* 2017;45:171-8.
140. Pun BT, Balas MC, Barnes-Daly MA, Thompson JL, Aldrich JM, Barr J, et al. Caring for Critically Ill Patients with the ABCDEF Bundle: Results of the ICU Liberation Collaborative in Over 15,000 Adults. *Crit Care Med.* 2019;47:3-14.
141. Hsieh SJ, Otusanya O, Gershengorn HB, Hope AA, Dayton C, Levi D, et al. Staged Implementation of Awakening and Breathing, Coordination, Delirium Monitoring and Management, and Early Mobilization Bundle Improves Patient Outcomes and Reduces Hospital Costs. *Crit Care Med.* 2019;47:885-93.
142. Faustino TN, Suzart NA, Rabelo R, Santos JL, Batista GS, Freitas YS, et al. Effectiveness of combined non-pharmacological interventions in the prevention of delirium in critically ill patients: A randomized clinical trial. *J Crit Care.* 2022;68:114-20.
143. Bannon L, McGaughey J, Verghis R, Clarke M, McAuley DF, Blackwood B. The effectiveness of non-pharmacological interventions in reducing the incidence and duration of delirium in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2019;45:1-12.
144. Zhang S, Han Y, Xiao Q, Li H, Wu Y. Effectiveness of Bundle Interventions on ICU Delirium: A Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2021;49:335-46.
145. Latorre-Marco I, Acevedo-Nuevo M, Solís-Muñoz M, Hernández-Sánchez L, López-López C, Sánchez-Sánchez MM, et al. Psychometric validation of the behavioral indicators of pain scale for the assessment of pain in mechanically ventilated and unable to self-report critical care patients. *Med Intensiva.* 2016;40:463-73.
146. Carson SS, Kress JP, Rodgers JE, Vinayak A, Campbell-Bright S, Levitt J, et al. A randomized trial of intermittent lorazepam versus propofol with daily interruption in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med.* 2006;34:1326-32.

147. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, Sarapohja T, Garratt C, Pocock SJ, et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA*. 2012;307:1151-60.
148. Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, Thompson J, Pun BT, Morris JA, Jr., et al. Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients. *J Trauma*. 2008;65:34-41.
149. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR, Dittus RS, et al. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology*. 2006;104:21-6.
150. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard TD, Miller RR, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;298:2644-53.
151. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA*. 2009;301:489-99.
152. Chanques G, Conseil M, Roger C, Constantin JM, Prades A, Carr J, et al. Immediate interruption of sedation compared with usual sedation care in critically ill postoperative patients (SOS-Ventilation): a randomised, parallel-group clinical trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5:795-805.
153. Kotfis K, Williams Roberson S, Wilson JE, Dabrowski W, Pun BT, Ely EW. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. *Crit Care*. 2020;24:176.
154. Pun BT, Badenes R, Heras La Calle G, Orun OM, Chen W, Raman R, et al. Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021;9:239-50.
155. García Sánchez M, Giménez Esparza-Vich C, Alcántara Carmona S, Chamorro Jambriña C. Protocolos de analgo-sedación en pacientes con infección por coronavirus en caso de desabastecimiento. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de Sedación, Analgesia y *Delirium* de la SEMICYUC. 2020 Disponible en URL: <https://semicyuc.org/wp-content/uploads/2020/05/PROTOCOLO-ANALGOSEDACION-COVID-SEMICYUC-V2.pdf> (última consulta: 1/junio/2022).
156. Vich CG, Carmona SA, Sánchez MG. Delirium y COVID-19. Aspectos prácticos de una frecuente asociación. *Med Intensiva*. 2022;46:336-40.

157. Rosa RG, Falavigna M, da Silva DB, Sganzerla D, Santos MMS, Kochhann R, et al. Effect of Flexible Family Visitation on Delirium Among Patients in the Intensive Care Unit: The ICU Visits Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322:216-28.
158. Kleinpell R, Zimmerman J, Vermoch KL, Harmon LA, Vondracek H, Hamilton R, et al. Promoting Family Engagement in the ICU: Experience From a National Collaborative of 63 ICUs. *Crit Care Med*. 2019;47:1692-8.
159. Chanques G, Constantin JM, Devlin JW, Ely EW, Fraser GL, Gélinas C, et al. Analgesia and sedation in patients with ARDS. *Intensive Care Med*. 2020;46:2342-56.
160. Chou ST, Pogach M, Rock LK. Less pharmacotherapy is more in delirium. *Intensive Care Med*. 2022;48:743-5
161. Boncyk CS, Farrin E, Stollings JL, Rumbaugh K, Wilson JE, Marshall M, et al. Pharmacologic Management of Intensive Care Unit Delirium: Clinical Prescribing Practices and Outcomes in More Than 8500 Patient Encounters. *Anesth Analg*. 2021;133:713-22.
162. Burry L, Hutton B, Williamson DR, Mehta S, Adhikari NK, Cheng W, et al. Pharmacological interventions for the treatment of delirium in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;9:Cd011749.
163. Nikooie R, Neufeld KJ, Oh ES, Wilson LM, Zhang A, Robinson KA, et al. Antipsychotics for Treating Delirium in Hospitalized Adults: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2019;171:485-95.
164. Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M, Gottfried SB. Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. *Intensive Care Med*. 2004;30:444-9.
165. Devlin JW, Roberts RJ, Fong JJ, Skrobik Y, Riker RR, Hill NS, et al. Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care Med*. 2010;38:419-27.
166. Devlin JW, Skrobik Y, Riker RR, Hinderleider E, Roberts RJ, Fong JJ, et al. Impact of quetiapine on resolution of individual delirium symptoms in critically ill patients with delirium: a post-hoc analysis of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Crit Care*. 2011;15:R215.
167. Michaud CJ, Bullard HM, Harris SA, Thomas WL. Impact of Quetiapine Treatment on Duration of Hypoactive Delirium in Critically Ill Adults: A Retrospective Analysis. *Pharmacotherapy*. 2015;35:731-9.

168. Girard TD, Pandharipande PP, Carson SS, Schmidt GA, Wright PE, Canonico AE, et al. Feasibility, efficacy, and safety of antipsychotics for intensive care unit delirium: the MIND randomized, placebo-controlled trial. *Crit Care Med.* 2010;38:428-37.
169. Collet MO, Caballero J, Sonnevile R, Bozza FA, Nydahl P, Schandl A, et al. Prevalence and risk factors related to haloperidol use for delirium in adult intensive care patients: the multinational AID-ICU inception cohort study. *Intensive Care Med.* 2018;44:1081-9.
170. Duprey MS, Devlin JW, van der Hoeven JG, Pickkers P, Briesacher BA, Saczynski JS, et al. Association Between Incident Delirium Treatment With Haloperidol and Mortality in Critically Ill Adults. *Crit Care Med.* 2021;49:1303-11.
171. Reade MC, Eastwood GM, Bellomo R, Bailey M, Bersten A, Cheung B, et al. Effect of Dexmedetomidine Added to Standard Care on Ventilator-Free Time in Patients With Agitated Delirium: A Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2016;315:1460-8.
172. Carrasco G, Baeza N, Cabré L, Portillo E, Gimeno G, Manzanedo D, et al. Dexmedetomidine for the Treatment of Hyperactive Delirium Refractory to Haloperidol in Nonintubated ICU Patients: A Nonrandomized Controlled Trial. *Crit Care Med.* 2016;44:1295-306.
173. Liu X, Xiong J, Tang Y, Gong CC, Wang DF. Role of dexmedetomidine in the treatment of delirium in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Anesthesiol.* 2021;87(1):65-76.
174. Smit L, Dijkstra-Kersten SMA, Zaal IJ, van der Jagt M, Slooter AJC. Haloperidol, clonidine and resolution of delirium in critically ill patients: a prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2021;47:316-24.
175. Louis C, Godet T, Chanques G, Bourguignon N, Morand D, Pereira B, et al. Effects of dexmedetomidine on delirium duration of non-intubated ICU patients (4D trial): study protocol for a randomized trial. *Trials.* 2018;19:307.
176. Page VJ, Casarin A, Ely EW, Zhao XB, McDowell C, Murphy L, et al. Evaluation of early administration of simvastatin in the prevention and treatment of delirium in critically ill patients undergoing mechanical ventilation (MoDUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2017;5:727-37.
177. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *Cmaj.* 2005;173:489-95.

178. Pulok MH, Theou O, van der Valk AM, Rockwood K. The role of illness acuity on the association between frailty and mortality in emergency department patients referred to internal medicine. *Age Ageing*. 2020;49:1071-9.
179. Rockwood K, Theou O. Using the Clinical Frailty Scale in Allocating Scarce Health Care Resources. *Can Geriatr J*. 2020;23:210-5.
180. Pugh RJ, Ellison A, Pye K, Subbe CP, Thorpe CM, Lone NI, et al. Feasibility and reliability of frailty assessment in the critically ill: a systematic review. *Crit Care*. 2018;22:49.
181. Muscedere J, Waters B, Varambally A, Bagshaw SM, Boyd JG, Maslove D, et al. The impact of frailty on intensive care unit outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2017;43:1105-22.
182. Minne L, Abu-Hanna A, de Jonge E. Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review. *Crit Care*. 2008;12:R161.
183. Moreno RP, Metnitz PG, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, et al. SAPS 3--From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med*. 2005;31:1345-55.
184. Abella Álvarez A, Janeiro Lumbreras D, Lobo Valbuena B, Naharro Abellán A, Torrejón Pérez I, Enciso Calderón V, et al. Analysis of the predictive value of preventive isolation criteria in the intensive care unit. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2021;45:205-10.
185. Ministerio de Sanidad. Proyecto Resistencia Zero. Disponible en URL: <https://seguridaddelpaciente.es/es/practicas-seguras/seguridad-pacientes-criticos/> (última consulta: 1/junio/2022).
186. Mahoney FI, Barthel DW. Functional Evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J*. 1965;14:61-5.
187. Alonso J, Prieto L, Antó JM. [The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results]. *Med Clin (Barc)*. 1995;104:771-6.
188. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30:473-83.
189. Pardo A, Ruiz MA, San Martín R. Análisis de datos en ciencias sociales y de la salud. Madrid: Síntesis; 2009.
190. Furr R. Interpreting effect sizes in contrast analysis. *Understanding Statistics*. 2004;3:1-25.

191. Oh CS, Lim HY, Jeon HJ, Kim TH, Park HJ, Piao L, et al. Effect of deep neuromuscular blockade on serum cytokines and postoperative delirium in elderly patients undergoing total hip replacement: A prospective single-blind randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2021;38:S58-s66.
192. Al-Jaghbeer MJ, Tekwani SS, Gunn SR, Kahn JM. Incidence and Etiology of Potentially Preventable ICU Readmissions. *Crit Care Med.* 2016;44:1704-9.
193. van Sluisveld N, Bakhshi-Raiez F, de Keizer N, Holman R, Wester G, Wollersheim H, et al. Variation in rates of ICU readmissions and post-ICU in-hospital mortality and their association with ICU discharge practices. *BMC Health Serv Res.* 2017;17:281.
194. Garland A, Olafson K, Ramsey CD, Yogendran M, Fransoo R. Epidemiology of critically ill patients in intensive care units: a population-based observational study. *Crit Care.* 2013;17:R212.
195. Hua M, Gong MN, Brady J, Wunsch H. Early and late unplanned rehospitalizations for survivors of critical illness*. *Crit Care Med.* 2015;43:430-8.
196. Ohnuma T, Shinjo D, Brookhart AM, Fushimi K. Predictors associated with unplanned hospital readmission of medical and surgical intensive care unit survivors within 30 days of discharge. *J Intensive Care.* 2018;6:14.
197. Lone NI, Lee R, Salisbury L, Donaghy E, Ramsay P, Rattray J, et al. Predicting risk of unplanned hospital readmission in survivors of critical illness: a population-level cohort study. *Thorax.* 2019;74:1046-54.
198. Ponzoni CR, Corrêa TD, Filho RR, Serpa Neto A, Assunção MSC, Pardini A, et al. Readmission to the Intensive Care Unit: Incidence, Risk Factors, Resource Use, and Outcomes. A Retrospective Cohort Study. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14:1312-9.
199. van Walraven C, Bennett C, Jennings A, Austin PC, Forster AJ. Proportion of hospital readmissions deemed avoidable: a systematic review. *Cmaj.* 2011;183:E391-402.
200. Flaatten H, Kvåle R. Survival and quality of life 12 years after ICU. A comparison with the general Norwegian population. *Intensive Care Med.* 2001;27:1005-11.
201. Goldberg TE, Chen C, Wang Y, Jung E, Swanson A, Ing C, et al. Association of Delirium With Long-term Cognitive Decline: A Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2020;77:1373-81.
202. Li HC, Wei YC, Hsu RB, Chi NH, Wang SS, Chen YS, et al. Surviving and Thriving 1 Year After Cardiac Surgery: Frailty and Delirium Matter. *Ann Thorac Surg.* 2021;111:1578-84.

203. Gracie TJ, Caufield-Noll C, Wang NY, Sieber FE. The Association of Preoperative Frailty and Postoperative Delirium: A Meta-analysis. *Anesth Analg*. 2021;133:314-23.
204. Mazzola P, Tassistro E, Di Santo S, Rossi E, Andreano A, Valsecchi MG, et al. The relationship between frailty and delirium: insights from the 2017 Delirium Day study. *Age Ageing*. 2021;50:1593-9.
205. Sanchez D, Brennan K, Al Sayfe M, Shunker SA, Bogdanoski T, Hedges S, et al. Frailty, delirium and hospital mortality of older adults admitted to intensive care: the Delirium (Deli) in ICU study. *Crit Care*. 2020;24:609.
206. Kin K, Yasuhara T, Tomita Y, Umakoshi M, Morimoto J, Date I. SF-36 scores predict postoperative delirium after surgery for cervical spondylotic myelopathy. *J Neurosurg Spine*. 2019:1-6.
207. Busico M, das Neves A, Carini F, Pedace M, Villalba D, Foster C, et al. Follow-up program after intensive care unit discharge. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2019;43:243-54.
208. Maldonado JR. Acute Brain Failure: Pathophysiology, Diagnosis, Management, and Sequelae of Delirium. *Crit Care Clin*. 2017;33:461-519.
209. Rylander C. Historic review of long-term outcomes research. *Curr Opin Crit Care*. 2019;25:523-9.
210. Wilcox ME, Ely EW. Challenges in conducting long-term outcomes studies in critical care. *Curr Opin Crit Care*. 2019;25:473-88.
211. Desmond DP, Maddux JF, Johnson TH, Confer BA. Obtaining follow-up interviews for treatment evaluation. *J Subst Abuse Treat*. 1995;12:95-102.
212. Robinson KA, Dinglas VD, Sukrithan V, Yalamanchilli R, Mendez-Tellez PA, Dennison-Himmelfarb C, et al. Updated systematic review identifies substantial number of retention strategies: using more strategies retains more study participants. *J Clin Epidemiol*. 2015;68:1481-7.
213. Teague S, Youssef GJ, Macdonald JA, Sciberras E, Shatte A, Fuller-Tyszkiewicz M, et al. Retention strategies in longitudinal cohort studies: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Res Methodol*. 2018;18:151.
214. Lobo-Valbuena B, Sánchez Roca MD, Regalón Martín MP, Torres Morales J, Varillas Delgado D, Gordo F. Post-Intensive Care syndrome: Ample room for improvement. Data analysis after one year of implementation of a protocol for prevention and management in a second level hospital. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2021;45:e43-e6.

215. Kelly FE, Fong K, Hirsch N, Nolan JP. Intensive care medicine is 60 years old: the history and future of the intensive care unit. *Clin Med (Lond)*. 2014;14:376-9.
216. Herridge MS. Fifty Years of Research in ARDS. Long-Term Follow-up after Acute Respiratory Distress Syndrome. Insights for Managing Medical Complexity after Critical Illness. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196:1380-4.
217. Constitution of the World Health Organization. *Chron World Health Organ*. 1947;1:29-43.
218. Campbell A. Subjective measures of well-being. *Am Psychol*. 1976;31:117-24.
219. Fitzpatrick R, Fletcher A, Gore S, Jones D, Spiegelhalter D, Cox D. Quality of life measures in health care. I: Applications and issues in assessment. *Bmj*. 1992;305:1074-7.
220. Shepherd S, Batra A, Lerner DP. Review of Critical Illness Myopathy and Neuropathy. *Neurohospitalist*. 2017;7:41-8.
221. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 2000;342:1471-7.
222. Gosselink R, Bott J, Johnson M, Dean E, Nava S, Norrenberg M, et al. Physiotherapy for adult patients with critical illness: recommendations of the European Respiratory Society and European Society of Intensive Care Medicine Task Force on Physiotherapy for Critically Ill Patients. *Intensive Care Med*. 2008;34:1188-99.
223. Morris PE, Goad A, Thompson C, Taylor K, Harry B, Passmore L, et al. Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2008;36:2238-43.
224. Bäckman CG, Walther SM. Use of a personal diary written on the ICU during critical illness. *Intensive Care Med*. 2001;27:426-9.
225. Jones C, Bäckman C, Capuzzo M, Egerod I, Flaatten H, Granja C, et al. Intensive care diaries reduce new onset post traumatic stress disorder following critical illness: a randomised, controlled trial. *Crit Care*. 2010;14:R168.
226. Knowles RE, Tarrrier N. Evaluation of the effect of prospective patient diaries on emotional well-being in intensive care unit survivors: a randomized controlled trial. *Crit Care Med*. 2009;37:184-91.
227. Kredentser MS, Blouw M, Marten N, Sareen J, Bienvenu OJ, Ryu J, et al. Preventing Posttraumatic Stress in ICU Survivors: A Single-Center Pilot Randomized Controlled Trial of ICU Diaries and Psychoeducation. *Crit Care Med*. 2018;46:1914-22.

228. Lim WC, Black N, Lamping D, Rowan K, Mays N. Conceptualizing and measuring health-related quality of life in critical care. *J Crit Care.* 2016;31:183-93.
229. Colantuoni E, Koneru M, Akhlaghi N, Li X, Hashem MD, Dinglas VD, et al. Heterogeneity in design and analysis of ICU delirium randomized trials: a systematic review. *Trials.* 2021;22:354.
230. Rose L, Burry L, Agar M, Campbell NL, Clarke M, Lee J, et al. A Core Outcome Set for Research Evaluating Interventions to Prevent and/or Treat Delirium in Critically Ill Adults: An International Consensus Study (Del-CORs). *Crit Care Med.* 2021;49:1535-46.
231. Ragheb J, Norcott AE, Iskander M, Brooks J, McKinney A, Mentz G, et al. Anesthetic Practice Trends and Perceptions Toward Postoperative Delirium: A Mixed-Methods Analysis. *Anesth Analg.* 2022 (en prensa).
232. Young M, Holmes N, Kishore K, Marhoon N, Amjad S, Serpa-Neto A, et al. Natural language processing diagnosed behavioral disturbance vs confusion assessment method for the intensive care unit: prevalence, patient characteristics, overlap, and association with treatment and outcome. *Intensive Care Med.* 2022;48:559-69.
233. Naef AC, Jeitziner MM, Gerber SM, Jenni-Moser B, Müri RM, Jakob SM, et al. Virtual reality stimulation to reduce the incidence of delirium in critically ill patients: study protocol for a randomized clinical trial. *Trials.* 2021;22:174.
234. Gerber SM, Jeitziner MM, Knobel SEJ, Mosimann UP, Müri RM, Jakob SM, et al. Perception and Performance on a Virtual Reality Cognitive Stimulation for Use in the Intensive Care Unit: A Non-randomized Trial in Critically Ill Patients. *Front Med (Lausanne).* 2019;6:287.
235. Gerber SM, Jeitziner MM, Sängler SD, Knobel SEJ, Marchal-Crespo L, Müri RM, et al. Comparing the Relaxing Effects of Different Virtual Reality Environments in the Intensive Care Unit: Observational Study. *JMIR Perioper Med.* 2019;2:e15579.
236. Gerber SM, Jeitziner MM, Wyss P, Chesham A, Urwyler P, Müri RM, et al. Visuo-acoustic stimulation that helps you to relax: A virtual reality setup for patients in the intensive care unit. *Sci Rep.* 2017;7:13228.
237. Fliegenschmidt J, Hulde N, Preising MG, Ruggeri S, Szymanowski R, Meesseman L, et al. Artificial intelligence predicts delirium following cardiac surgery: A case study. *J Clin Anesth.* 2021;75:110473.
238. Wang Y, Lei L, Ji M, Tong J, Zhou CM, Yang JJ. Predicting postoperative delirium after microvascular decompression surgery with machine learning. *J Clin Anesth.* 2020;66:109896.

239. Davoudi A, Malhotra KR, Shickel B, Siegel S, Williams S, Ruppert M, et al. Intelligent ICU for Autonomous Patient Monitoring Using Pervasive Sensing and Deep Learning. *Sci Rep.* 2019;9:8020.

X. Anexos

Delirium en el paciente crítico: Análisis de factores de riesgo, pronóstico e influencia en el síndrome de post-UCI

X.1.2. ICDSC (Intensive Care Delirium Screening Checklist)

1.	Alteración del nivel de consciencia A) No respuesta (coma). B) Necesita estimulación vigorosa para obtener una respuesta (estupor). En estas dos situaciones, el paciente no es evaluable. C) Somnolencia o requiere estimulación leve o moderada para responder. Implica alteración del nivel de consciencia y se valora con 1 punto. D) Consciente o se despierta fácilmente. Corresponde al estado normal y se valora con 0 puntos. E) Hipervigilante. 1 punto.
2.	Déficit de atención Dificultad en seguir una conversación o instrucciones. Se distrae fácilmente con estímulos externos. Dificultad en desviar la atención.
3.	Desorientación Cualquier error en tiempo, lugar o persona.
4.	Alucinaciones, ilusiones o psicosis Manifestación clínica inequívoca de una alucinación o conducta probablemente debida a una alucinación (por ej, intentar coger un objeto inexistente) o ilusión; alteración grosera del sentido de la realidad.
5.	Agitación o inhibición psicomotriz Hiperactividad que requiere el uso de dosis adicionales de sedantes o sujeción mecánica para controlar potenciales peligros para el paciente o personas de alrededor (por ej, retirada de catéteres, agresión al personal); disminución o enlentecimiento de la actividad motora clínicamente aparente.
6.	Lenguaje o emoción inapropiados Habla inadecuada, desorganizada o incoherente; muestra emociones inapropiadas en relación con el evento o situación.
7.	Alteración del ciclo vigilia-sueño Duerme menos de 4 horas o se despierta frecuentemente por la noche (excepto si es consecuencia de maniobras del personal o estímulos ambientales); duerme la mayor parte del día.
8.	Fluctuación de los síntomas Fluctuación en cualquiera de las manifestaciones anteriores en 24 horas (por ej, de un turno a otro).
	La escala se completa en base a la información recogida cada 8 horas o en las 24 horas previas. Salvo que el paciente se encuentre en coma o estuporoso (A o B), cualquier manifestación positiva en un apartado se valora con 1 punto; si no hay alteración o no es valorable, se valora con 0 puntos. La puntuación total oscila entre 0 – 8 puntos. Un IC-DSC \geq 4 indica delirio.

X.1.3. RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale)

Puntaje	Clasificación	Descripción
+4	Combativo	Combativo, violento, peligro inmediato para el grupo
+3	Muy agitado	Agresivo, se intenta retirar tubos o catéteres
+2	Agitado	Movimientos frecuentes y sin propósito, lucha con el respirador
+1	Inquieto	Ansioso, pero sin movimientos agresivos o violentos
0	Despierto y tranquilo	
-1	Somnoliento	No está plenamente alerta, pero se mantiene despierto más de 10 segundos
-2	Sedación leve	Despierta brevemente a la voz, mantiene contacto visual de hasta 10 segundos
-3	Sedación moderada	Movimiento o apertura ocular a la voz, sin contacto visual
-4	Sedación profunda	Sin respuesta a la voz, con movimiento o apertura ocular al estímulo físico
-5	Sin respuesta	Sin respuesta a la voz o al estímulo físico

X.2. Anexo II: Documento de aprobación por parte del CEI de la UFV del Registro de la UCI del H.U del Henares



COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN UNIVERSIDAD FRANCISCO DE VITORIA DICTAMEN DEL PROYECTO

D. Alberto López Rosado como Presidente del Comité de Ética de Investigación de la Universidad Francisco de Vitoria

DICTAMINA,

Que el proyecto de investigación registrado con el número 44/2018 y titulado: "Registro de actividad clínica de pacientes críticos", dirigido por Federico Gordo Vidal, ha sido valorado en sus aspectos metodológicos, éticos y legales, en la sesión del CEI del día 21 de noviembre de 2018 obteniendo como resultado una:

Resolución favorable

Pozuelo de Alarcón a 21 de noviembre de 2018

Alberto López Rosado
Presidente del Comité

FUNDACIÓN UNIVERSIDAD FRANCISCO DE VITORIA
Inscrita en el Registro de Fundaciones del Ministerio de Educación con el número 219 - C.I.F. G-09480197.



- Biblioteca
- Administración y Servicios Generales
- Calidad Formación e Innovación Docente
- Colegio Mayor

Ctra. Pozuelo - Majadahonda, Km. 1,800 • 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid)
Tels.: 91 351 03 03 / 91 709 14 00 • Fax: 91 351 17 16 • info@ufv.es • www.ufv.es



X.3. Documento de consentimiento informado general del ingreso en UCI

 Hospital Universitario del Henares CONSEJERÍA DE SANIDAD - SERVICIO MADRILEÑO DE SALUD HOSPITAL UNIVERSITARIO DEL HENARES		
	Nombre y apellidos:	
Avda de Marie Curie s/n 28822 COSLADA - MADRID - ESPAÑA 91 191 20 00 www.madrid.org/hospitalhenares	Fecha de nacimiento:	Sexo:
	DNI/Pasaporte:	
	Dirección	
CONSENTIMIENTO INFORMADO		
Ingreso en UCI		

SERVICIO DE MEDICINA INTENSIVA - CONSENTIMIENTO INFORMADO

Un paciente puede ingresar en una Unidad de Cuidados Intensivos, U.C.I., por varios motivos que requieren actuación inmediata y son, a priori, reversibles: un proceso de nueva aparición de naturaleza aguda, grave y potencialmente mortal, un agravamiento de una enfermedad de base que pone en peligro su vida o la necesidad de unos cuidados especiales tras una intervención quirúrgica.

El propósito de este documento es informarle de los procedimientos que se usan en la U.C.I. lo que es un derecho suyo como paciente y/o familiar.

La U.C.I. utiliza una serie de técnicas, medios y medicamentos especiales para la adecuada atención a estos pacientes. Este conjunto de medidas se llama **SOPORTE VITAL** y los respiradores artificiales, las maniobras de reanimación en el caso de parada cardíaca, las canalizaciones de arterias y venas y el uso de determinados medicamentos son algunas de ellas.

Las medidas de SOPORTE VITAL contribuyen a mejorar la supervivencia de los pacientes de forma decisiva. Pero no están exentas de riesgos. Cuando se ha de recurrir a su uso es, con frecuencia, de modo urgente. En estos casos no suele haber tiempo para explicar su empleo con el paciente o sus familiares. Por este motivo es importante que usted conozca desde el ingreso en UCI algunos de esos riesgos.

1. El pinchar arterias y venas puede producir hemorragias, obstrucción parcial o total de las mismas, infecciones o aire alrededor del pulmón.
2. La ventilación mecánica con un respirador puede asociarse a la aparición de infecciones respiratorias o a roturas del pulmón que produzcan fuga de aire.
3. Por el uso de tratamientos que alteran la coagulación de la sangre pueden aparecer hemorragias. Su gravedad depende de la cantidad y del sitio en el que se produzcan.
4. Pueden aparecer reacciones alérgicas o tóxicas en relación con determinadas medicaciones.
5. El uso de los derivados de la sangre forma parte del soporte vital de uso urgente.
6. Las maniobras de reanimación en el caso de una parada cardiorrespiratoria pueden ocasionar en determinadas ocasiones lesiones en costillas, piel u otros órganos.

Los beneficios de las medidas de SOPORTE VITAL superan en mucho sus perjuicios. Aunque las complicaciones producidas tienen tratamiento, un mínimo porcentaje de casos pueden ocasionar lesiones graves o incluso la muerte.

Cuando se instauran las medidas de SOPORTE VITAL es porque se cree que pueden ser beneficiosas para el enfermo. Pero en determinadas ocasiones, la propia evolución de la enfermedad hace que solo sirvan para prolongar una vida sin posibilidades de recuperación y se vuelvan inútiles.

Coslada, a 02/12/2019 Firma del Paciente / Representante y/o Tutor	Coslada, a 02/12/2019. Identificación y firma del médico que informa
Nota: Se deben firmar todas las páginas	
Página 1 de 2	

Conforme a lo dispuesto en la LOPD 15/1999 de 13 de diciembre se informa que sus datos serán objeto de tratamientos e incorporados a ficheros de nuestro área de Atención Especializada con fines asistenciales, de gestión investigación científica y docencia. Solo podrán ser cedidos a organismos autorizados. Podrá ejercer el derecho a acceso, cancelación, rectificación y oposición en la Gerencia del Área.

[p:3b76eaf1a-3a6d6b5050916f01d8e451624e9f213d08b5688ee74b46c166b50]

 Hospital Universitario del Henares CONSEJERÍA DE SANIDAD - SERVICIO MADRILEÑO DE SALUD HOSPITAL UNIVERSITARIO DEL HENARES		
	Nombre y apellidos:	
	Fecha de nacimiento:	Sexo:
	DNI/Pasaporte:	
Avda de Marie Curie s/n 28822 COSLADA - MADRID - ESPAÑA 91 191 20 00 www.madrid.org/hospitalhenares	Dirección	
CONSENTIMIENTO INFORMADO		
Ingreso en UCI		

Determinadas pruebas deben realizarse fuera de la U.C.I. lo que requiere el traslado del paciente lo que se realizara con los medios y el personal necesario. En el caso de que sea necesario alguna intervención quirúrgica se les informara y solicitara su consentimiento oral y/o escrito. Si desea mas información, por favor, solicítela.

He sido informado por el Dr. / Dra. , quien me ha brindado la oportunidad de ampliar o aclarar esta información.
 Expreso que he comprendido el contenido de este documento y acepto la puesta en práctica de estas medidas si se requiere.

Sé que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento.

REVOCACIÓN		
Dn/Dña.....de.....años de edad.		
(Nombre y dos apellidos del paciente)		
Con domicilio en.....y D.N.I nº.....		
Dn/Dña.....de.....años de edad.		
(Nombre y dos apellidos)		
Con domicilio en.....y D.N.I nº.....		
En calidad de.....de.....		
(Representante legal, familiar o allegado) (Nombre y dos apellidos del paciente)		
REVOCO el consentimiento prestado en fecha....., y no deseo proseguir el tratamiento, que doy con esta fecha por finalizado.		
Fdo: El/la Médico	Fdo: El Paciente	Fdo: El representante legal, familiar o allegado

Coslada, a 02/12/2019 Firma del Paciente / Representante y/o Tutor	Coslada, a 02/12/2019. Identificación y firma del médico que informa
Nota: Se deben firmar todas las páginas	
Página 2 de 2	

Conforme a lo dispuesto en la LOPD 15/1999 de 13 de diciembre se informa que sus datos serán objeto de tratamientos e incorporados a ficheros de nuestro área de Atención Especializada con fines asistenciales, de gestión investigación científica y docencia. Solo podrán ser cedidos a organismos autorizados. Pedrá ejercer el derecho a acceso, cancelación, rectificación y oposición en la Gerencia del Área.

[b3b76ea7fa3a6df05050916011d9e45fe24e9213d08b5688ee74b46c166b50]

X.4. Anexo IV: Documento de consentimiento informado para el tratamiento de datos de historia clínica en estudios de investigación y docencia



CONSENTIMIENTO TRATAMIENTO DE DATOS DE HISTORIA CLINICA EN ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN Y DOCENCIA

D./Dña. _____ con N.I.F. _____ en mi propio nombre o D./Dña. _____ en su representación (se debe acreditar tal condición), mediante la presente y en cumplimiento de la normativa vigente en materia de protección de datos, quedo informado/a y consiento expresamente el tratamiento de los datos de mi historia clínica así como los resultantes de mi participación en el estudio **REGISTRO DE PACIENTES INGRESADOS EN CUIDADOS INTENSIVOS**.

El Responsable del Tratamiento es el Hospital Universitario del Henares, cuyo Delegado de Protección de Datos (DPD) es el "Comité DPD de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid" con dirección en Plaza Carlos Trias Bertrán nº7 (Edif. Sollube) Madrid 28020. La finalidad es la de llevar a cabo la realización de estudios y/o ensayos clínicos, investigaciones epidemiológicas y actividades análogas.

La base jurídica que legitima el tratamiento es su consentimiento, así como el *Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios sin perjuicio de lo previsto en el artículo 9.2 de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica*, y demás legislación vigente en la materia. Con esta finalidad sus datos serán conservados durante los años necesarios para cumplir con las obligaciones estipuladas en la normativa vigente aplicable, así como mientras que sea de utilidad para la finalidad para la que fue obtenida, y en cualquier caso, al menos durante cinco años. El acceso a mi información personal quedará restringido al médico/s del estudio, sus colaboradores y demás personal que participe en el mismo, autoridades sanitarias, Comité Ético de Investigación del Hospital y a los monitores y auditores del promotor, quienes estarán sometidos al deber de secreto inherente a su profesión, cuando lo precisen, para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente. No se realizarán comunicaciones adicionales de datos, salvo en aquellos casos obligados por Ley.

Al facilitar sus datos usted garantiza haber leído y aceptado expresamente el tratamiento los mismos conforme a lo indicado. Podrá ejercer sus derechos de acceso, rectificación, supresión, oposición, limitación del tratamiento y portabilidad, en la medida que sean aplicables, a través de comunicación escrita al Responsable del Tratamiento, con domicilio en Calle Marie Curie S/N, 28822 Coslada (MADRID), concretando su solicitud, junto con su DNI o documento equivalente. Asimismo, le informamos de la posibilidad de presentar una reclamación ante la Agencia Española de Protección de Datos (C/Jorge Juan, 6 Madrid 28001) www.agpd.es.

Y para que así conste lo firmo en Coslada a 02/12/2019

Firma del paciente o representante

REVOCACIÓN

Yo, D/Dña.....
con DNI/NIE como representante legal de (rellenar si procede)
D/Dña **REVOCO el anterior** consentimiento para tratamiento de los datos de mi historia clínica así como los resultantes de mi participación en el estudio.

[68c2d8e6746f7fb1c9596f7c50f152be9b83c1f33927f6e9e4c381fb9053]

X.5. Anexo V: Documento de aprobación por parte del CEI de la UFV del presente estudio



COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN
UNIVERSIDAD FRANCISCO DE VITORIA
DICTAMEN DEL PROYECTO

D. Clemente López González como Presidente del Comité de Ética de Investigación de la Universidad Francisco de Vitoria,

DICTAMINA,

Que el proyecto de investigación registrado con el número 32/2018 y titulado: "*Proyecto Delirio*", cuyo investigador principal es Federico Gordo, ha sido valorado en sus aspectos metodológicos, éticos y legales, en la sesión del CEI del día 13 de julio de 2018 obteniendo como resultado una:

Resolución favorable.

Pozuelo de Alarcón, a 16 de julio de 2018



Clemente López González
Presidente del Comité

FUNDACIÓN UNIVERSIDAD FRANCISCO DE VITORIA
Inscrita en el Registro de Fundaciones del Ministerio de Educación con el número 219 - Cif. 6-80480197.



- Biblioteca
- Administración y Servicios Generales
- Calidad Formación e Innovación Docente
- Colegio Mayor

Ctra. Pozuelo - Majadahonda, Km. 1,800 - 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid)
Tels: 91 351 03 03 / 91 709 14 00 - Fax: 91 351 17 16 - info@ufv.es - www.ufv.es



X.6. Anexo VI: Escalas utilizadas para valorar la calidad de vida de los pacientes

X.6.1. Índice de Barthel

Parámetro	Situación del paciente	Puntuación
Total:		
Comer	- Totalmente independiente	10
	- Necesita ayuda para cortar carne, el pan, etc.	5
	- Dependiente	0
Lavarse	- Independiente: entra y sale solo del baño	5
	- Dependiente	0
Vestirse	- Independiente: capaz de ponerse y de quitarse la ropa, abotonarse, atarse los zapatos	10
	- Necesita ayuda	5
	- Dependiente	0
Arreglarse	- Independiente para lavarse la cara, las manos, peinarse, afeitarse, maquillarse, etc.	5
	- Dependiente	0
Deposiciones (valórese la semana previa)	- Continencia normal	10
	- Ocasionalmente algún episodio de incontinencia, o necesita ayuda para administrarse supositorios o lavativas	5
	- Incontinencia	0
Micción (valórese la semana previa)	- Continencia normal, o es capaz de cuidarse de la sonda si tiene una puesta	10
	- Un episodio diario como máximo de incontinencia, o necesita ayuda para cuidar de la sonda	5
	- Incontinencia	0

Parámetro	Situación del paciente	Puntuación
Usar el retrete	- Independiente para ir al cuarto de aseo, quitarse y ponerse la ropa...	10
	- Necesita ayuda para ir al retrete, pero se limpia solo	5
	- Dependiente	0
Trasladarse	- Independiente para ir del sillón a la cama	15
	- Mínima ayuda física o supervisión para hacerlo	10
	- Necesita gran ayuda, pero es capaz de mantenerse sentado solo	5
	- Dependiente	0
Deambular	- Independiente, camina solo 50 metros	15
	- Necesita ayuda física o supervisión para caminar 50 metros	10
	- Independiente en silla de ruedas sin ayuda	5
	- Dependiente	0
Escalones	- Independiente para bajar y subir escaleras	10
	- Necesita ayuda física o supervisión para hacerlo	5
	- Dependiente	0

X.6.2. Escala de Fragilidad Clínica o CFS (*Clinical Frailty Scale*)

Escala clínica de fragilidad (CFS)	
	1. En muy buena forma: personas que están fuertes, activas, vigorosas y motivadas, suelen practicar ejercicio con regularidad.
	2. En forma: Personas sin síntomas de enfermedad activa, pero que están menos en forma que las de la categoría 1. Suelen ejercitarse o estar muy activas "por temporadas".
	3. En buen estado: Personas que tienen bien controlados sus problemas médicos, pero que no hacen actividad física regular excepto paseos regulares.
	4. Vulnerables: Aunque no dependen de otros para la vida diaria, a menudo sus síntomas limitan sus actividades, están "lentos" o "cansados" durante el día.
	5. Levemente frágiles: Tienen un enlentecimiento más evidente y necesitan ayuda para algunas actividades instrumentales (economía, transporte, labores domésticas, medicación).
	6. Moderadamente frágiles: Personas que necesitan ayuda para todas las actividades en el exterior y para realizar las tareas domésticas. En domicilio suelen tener problemas con las escaleras, con el baño, y pueden necesitar ayuda para vestirse.
	7. Con fragilidad grave: Dependen totalmente para el cuidado personal, aunque parecen estables y sin riesgo de muerte (en 6 meses).
	8. Con fragilidad muy grave: Totalmente dependientes, cerca del final de vida, no se recuperan de afecciones menores.
	9. Enfermo terminal: Se aproximan al final de vida. Personas con esperanza de vida < 6 meses y sin otros signos de fragilidad.
Evaluación de la demencia	
	Demencia leve: olvidar los detalles de un acontecimiento reciente aun recordando el evento en sí, repetición de una pregunta o relato y aislamiento social.
	Demencia moderada: la memoria reciente está muy afectada, recuerdan bien los acontecimientos de su pasado. Con pautas, pueden cuidarse solos.
	Demencia grave: no son posibles los cuidados personales sin ayuda.

X.6.3. Cuestionario de salud SF-36 (36-Item Short Form Health Survey)



CUESTIONARIO DE SALUD SF-36

Marque una sola respuesta

1) En general, usted diría que su salud es:

- a. Excelente
- b. Muy buena
- c. Buena
- d. Regular
- e. Mala

2) ¿Cómo diría que es su salud actual, comparada con la de hace un año?

- a. Mucho mejor ahora que hace un año
- b. Algo mejor ahora que hace un año
- c. Más o menos igual que hace un año
- d. Algo peor ahora que hace un año
- e. Mucho peor ahora que hace un año

Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal

3) Su salud actual, ¿le limita para hacer esfuerzos intensos, tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores?

- a. Sí, me limita mucho
- b. Sí, me limita un poco
- c. No, no me limita nada

4) Su salud actual, ¿le limita para hacer esfuerzos moderados, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora?

- a. Sí, me limita mucho
- b. Sí, me limita un poco
- c. No, no me limita nada

5) Su salud actual, ¿le limita para coger o llevar la bolsa de la compra?

- a. Sí, me limita mucho
- b. Sí, me limita un poco
- c. No, no me limita nada

6) Su salud actual, ¿le limita para subir varios pisos por la escalera?

- a. Sí, me limita mucho
- b. Sí, me limita un poco
- c. No, no me limita nada

7) Su salud actual, ¿le limita para subir un solo piso por la escalera?

- a. Sí, me limita mucho
- b. Sí, me limita un poco
- c. No, no me limita nada

8) Su salud actual, ¿le limita para agacharse o arrodillarse?

- a. Sí, me limita mucho
- b. Sí, me limita un poco
- c. No, no me limita nada

9) Su salud actual, ¿le limita para caminar un kilómetro o más?

- a. Sí, me limita mucho
- b. Sí, me limita un poco
- c. No, no me limita nada

21) ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

- a. No, ninguno
- b. Sí, muy poco
- c. Sí, un poco
- d. Sí, moderado
- e. Sí, mucho
- f. Sí, muchísimo

22) Durante las últimas 4 semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

- a. Nada
- b. Un poco
- c. Regular
- d. Bastante
- e. Mucho

Las siguientes preguntas se refieren a cómo se ha sentido y como le han ido las cosas durante las 4 últimas semanas. En cada pregunta, responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted.

23) Durante las 4 últimas semanas, ¿Cuánto tiempo se sintió lleno de vitalidad?

- a. Siempre
- b. Casi siempre
- c. Muchas veces
- d. Algunas veces
- e. Sólo alguna vez
- f. Nunca

24) Durante las 4 últimas semanas, ¿Cuánto tiempo estuvo muy nervioso?

- a. Siempre
- b. Casi siempre
- c. Muchas veces
- d. Algunas veces
- e. Sólo alguna vez
- f. Nunca

25) Durante las 4 últimas semanas, ¿Cuánto tiempo se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?

- a. Siempre
- b. Casi siempre
- c. Muchas veces
- d. Algunas veces
- e. Sólo alguna vez
- f. Nunca

26) Durante las 4 últimas semanas, ¿Cuánto tiempo se sintió calmado y tranquilo?

- a. Siempre
- b. Casi siempre
- c. Muchas veces
- d. Algunas veces
- e. Sólo alguna vez
- f. Nunca

27) Durante las 4 últimas semanas, ¿Cuánto tiempo tuvo mucha energía?

- a. Siempre
- b. Casi siempre
- c. Muchas veces
- d. Algunas veces
- e. Sólo alguna vez
- f. Nunca

10) Su salud actual, ¿le limita para caminar varias manzanas (varios centenares de metros)?

- a. Sí, me limita mucho
- b. Sí, me limita un poco
- c. No, no me limita nada

11) Su salud actual, ¿le limita para caminar una sola manzana (unos 100 metros)?

- a. Sí, me limita mucho
- b. Sí, me limita un poco
- c. No, no me limita nada

12) Su salud actual, ¿le limita para bañarse o vestirse por sí mismo?

- a. Sí, me limita mucho
- b. Sí, me limita un poco
- c. No, no me limita nada

Las siguientes preguntas se refieren a problemas en su trabajo o en sus actividades diarias

13) Durante las últimas 4 semanas, ¿tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas a causa de su salud física?

- a. Sí
- b. No

14) Durante las últimas 4 semanas, ¿hizo menos de lo que hubiera querido hacer, a causa de su salud física?

- a. Sí
- b. No

15) Durante las últimas 4 semanas, ¿tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

- a. Sí
- b. No

16) Durante las últimas 4 semanas, ¿tuvo dificultad para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal), a causa de su salud física?

- a. Sí
- b. No

17) Durante las últimas 4 semanas, ¿tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

- a. Sí
- b. No

18) Durante las últimas 4 semanas, ¿hizo menos de lo que hubiera querido hacer a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

- a. Sí
- b. No

19) Durante las últimas 4 semanas, ¿no hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan cuidadosamente como de costumbre, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

- a. Sí
- b. No

20) Durante las últimas 4 semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

- a. Nada
- b. Un poco
- c. Regular
- d. Bastante
- e. Mucho

28) Durante las 4 últimas semanas, ¿Cuánto tiempo se sintió desanimado y triste?

- a. Siempre
- b. Casi siempre
- c. Muchas veces
- d. Algunas veces
- e. Sólo alguna vez
- f. Nunca

29) Durante las 4 últimas semanas, ¿Cuánto tiempo se sintió agotado?

- a. Siempre
- b. Casi siempre
- c. Muchas veces
- d. Algunas veces
- e. Sólo alguna vez
- f. Nunca

30) Durante las 4 últimas semanas, ¿Cuánto tiempo se sintió feliz?

- a. Siempre
- b. Casi siempre
- c. Muchas veces
- d. Algunas veces
- e. Sólo alguna vez
- f. Nunca

31) Durante las 4 últimas semanas, ¿Cuánto tiempo se sintió cansado?

- a. Siempre
- b. Casi siempre
- c. Muchas veces
- d. Algunas veces
- e. Sólo alguna vez
- f. Nunca

32) Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué recurrencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a amigos o familiares)?

- a. Siempre
- b. Muchas veces
- c. Algunas veces
- d. Algunas veces
- e. Sólo alguna vez
- f. Nunca

Por favor, diga si le parece cierta o falsa cada una de las siguientes frases

33) Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas

- a. Totalmente cierta
- b. Bastante cierta
- c. No lo sé
- d. Bastante falsa
- e. Totalmente falsa

34) Estoy tan sano como cualquiera

- a. Totalmente cierta
- b. Bastante cierta
- c. No lo sé
- d. Bastante falsa
- e. Totalmente falsa

35) Creo que mi salud va a empeorar

- a. Totalmente cierta
- b. Bastante cierta
- c. No lo sé
- d. Bastante falsa
- e. Totalmente falsa

36) Mi salud es excelente

- a. Totalmente cierta
- b. Bastante cierta
- c. No lo sé
- d. Bastante falsa
- e. Totalmente falsa

X.7. Anexo VII: Pruebas de normalidad

X.7.1. Pruebas de normalidad de toda la muestra recogida en el estudio de campo mediante el test de Anderson-Darling

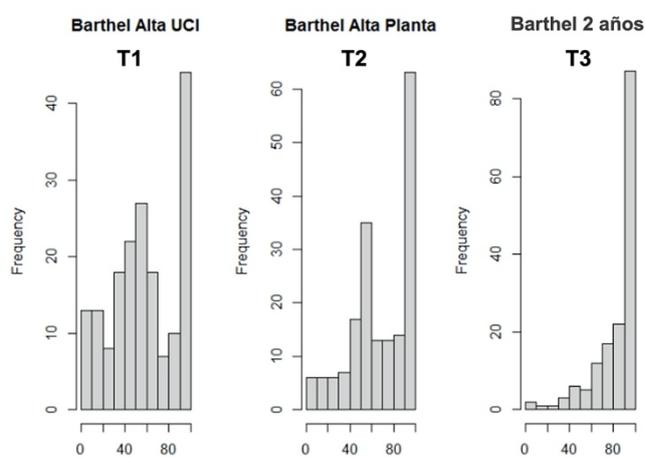
Variable	Estadístico	Valor p	Normalidad
Barthel alta UCI	2,9829	<0,001	No
Barthel alta planta	6,9989	<0,001	No
Barthel 2años	12,8682	<0,001	No
CFS ingreso UCI	7,3066	<0,001	No
CFS 2años	8,4327	<0,001	No
SF-36 Función física	2,8196	<0,001	No
SF-36 Rol físico	9,6373	<0,001	No
SF-36 Rol emocional	14,9467	<0,001	No
SF-36 Vitalidad	1,4453	9e-04	No
SF-36 Salud mental	1,2073	0,0037	No
SF-36 Función social	2,5397	<0,001	No
SF-36 Dolor	3,6949	<0,001	No
SF-36 Salud general	2,8354	<0,001	No
SF-36 Transición de salud	12,3799	<0,001	No

X.7.2. Distribución de los descriptivos de toda la muestra

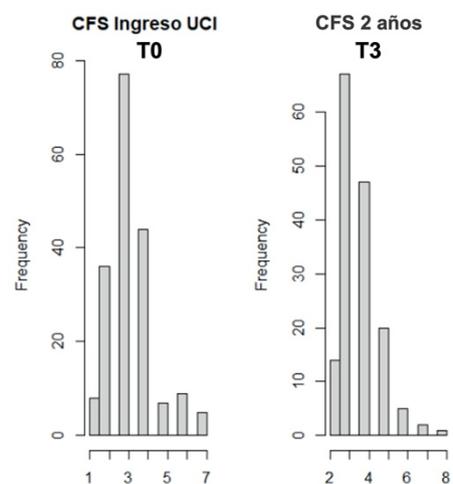
Variable	N	Media	σ	Mediana	Mínimo	Máximo	25	75	Skew	Kurtosis
Barthel alta UCI	156	62,26	29,64	60	0	100	41,22	95	0,26	0,89
Barthel alta planta	156	73,95	25,58	80	10	100	55	100	-0,57	0,83
Barthel 2años	156	88,39	16,11	95	20	100	80	100	1,67	2,55
CFS ingreso UCI	156	3,14	1,15	3	1	7	2	4	0,98	1,75
CFS 2años	156	3,52	0,94	3	2	8	3	4	0,98	2,56

SF-36 Función física	156	52,91	29,32	50	5	100	30	80	-0,02	-1,318
SF-36 Rol físico	146	49,35	41,39	50	0	100	0	100	0,04	-1,65
SF-36 Rol emocional	146	55,39	44,05	66,7	0	100	0	100	0,28	1,70
SF-36 Vitalidad	146	39,25	24,06	40	0	85	20	55	0,12	-1,03
SF-36 Salud mental	146	48,28	21,15	48	4	92	32	64	0,02	-0,96
SF-36 Función social	146	57,89	28,78	62,5	0	100	37,5	75	-0,3	-0,94
SF-36 Dolor	146	67,02	28	67,5	0	100	45	90	-0,52	-0,75
SF-36 Salud general	146	39,28	18,46	40	0	95	30	50	0,025	-0,51
SF-36 Transición de salud	146	38,01	19,08	50	0	100	25	50	-0,34	0,13

Toda la muestra



Toda la muestra



X.7.3. Pruebas de normalidad del Grupo No *Delirium* (GND) mediante el test de Anderson-Darling

Variable	Estadístico	Valor p	Normalidad
Barthel alta UCI	3,4952	<0,001	No
Barthel alta planta	7,1505	<0,001	No
Barthel 2años	11,0382	<0,001	No
CFS ingreso UCI	3,9337	<0,001	No
CFS 2años	5,4777	<0,001	No
SF-36 Función física	1,9693	<0,001	No
SF-36 Rol físico	5,5375	<0,001	No
SF-36 Rol emocional	9,0846	<0,001	No
SF-36 Vitalidad	1,1358	0,0054	No
SF-36 Salud mental	0,6195	0,1034	Sí
SF-36 Función social	1,8133	1e-04	No
SF-36 Dolor	2,9515	<0,001	No
SF-36 Salud general	1,7010	2e-04	No
SF-36 Transición de salud	9,6722	<0,001	No

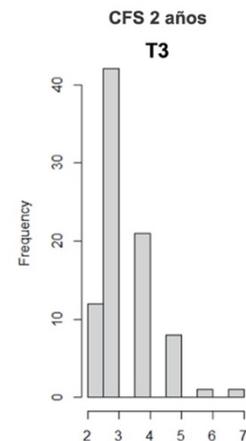
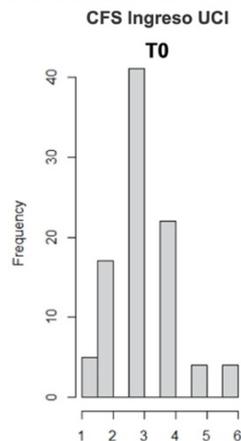
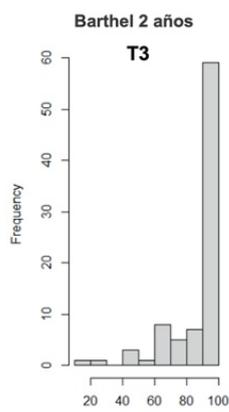
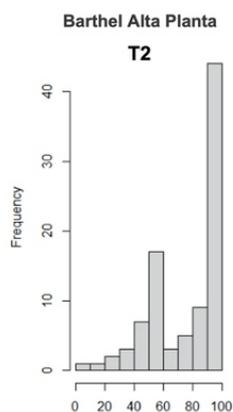
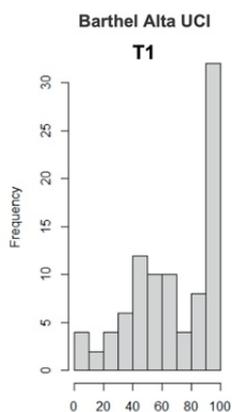
X.7.4. Distribución de los descriptivos de GND

Variable	N	Media	σ	Mediana	Mínimo	Máximo	25	75	Skew	Kurtosis
Barthel alta UCI	85	71,85	28,1	75	0	100	50	100	-0,65	-0,49
Barthel alta planta	85	81,11	23,25	95	15	100	55	100	-0,91	-0,4
Barthel 2años	85	91,91	13,24	100	45	100	90	100	-0,75	2,19
CFS ingreso UCI	85	3,09	1,01	3	1	6	3	4	0,40	0,58
CFS 2años	85	3,28	0,82	3	2	5	3	4	0,37	-0,36
SF-36 Función física	85	59,88	28,61	65	5	100	35	85	-0,27	-1,29

SF-36 Rol físico	81	56,79	40,7	75	0	100	25	100	-0,26	-1,59
SF-36 Rol emocional	81	64,62	41,61	66,7	0	100	0	100	-0,68	-1,23
SF-36 Vitalidad	81	44,88	24,69	45	5	85	20	65	-0,07	-1,20
SF-36 Salud mental	81	53,67	21,12	56	4	92	36	68	-0,29	-0,74
SF-36 Función social	81	64,35	27,5	75	0	100	50	87,5	-0,55	-0,59
SF-36 Dolor	81	73,09	25,84	77,5	10	100	55	100	-0,75	-0,45
SF-36 Salud general	81	43,83	18,56	45	0	95	35	50	0,02	0,68
SF-36 Transición de salud	81	39,12	21,34	50	0	100	30	50	-0,56	0,21

Grupo No Delirio

Grupo No Delirio



X.7.5. Pruebas de normalidad del Grupo *Delirium* (GD) mediante el test de Anderson-Darling

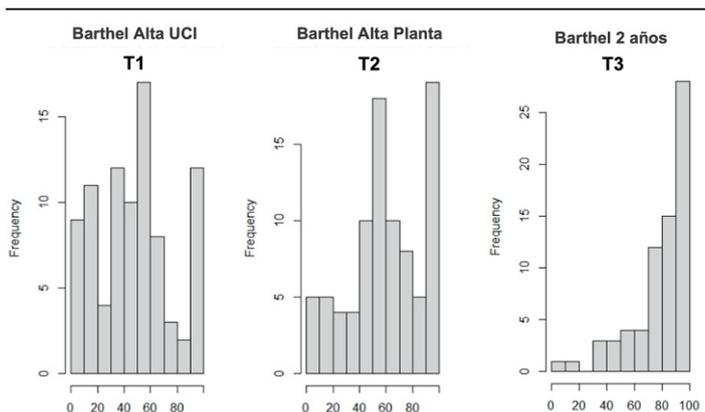
Variable	Estadístico	Valor p	Normalidad
Barthel alta UCI	0,6889	0,0687	Sí
Barthel alta planta	1,3323	0,0017	No
Barthel 2años	3,5612	<0,001	No
CFS ingreso UCI	3,8039	<0,001	No
CFS 2años	3,9471	<0,001	No
SF-36 Función física	1,3569	0,0015	No
SF-36 Rol físico	4,8516	<0,001	No
SF-36 Rol emocional	6,8788	<0,001	No
SF-36 Vitalidad	0,6456	0,0881	Sí
SF-36 Salud mental	0,9867	0,0124	No
SF-36 Función social	1,1403	0,0051	No
SF-36 Dolor	1,0729	0,0076	No
SF-36 Salud general	1,6267	3e-04	No
SF-36 Transición de salud	3,9638	<0,001	No

X.7.6. Distribución de los descriptivos del GD

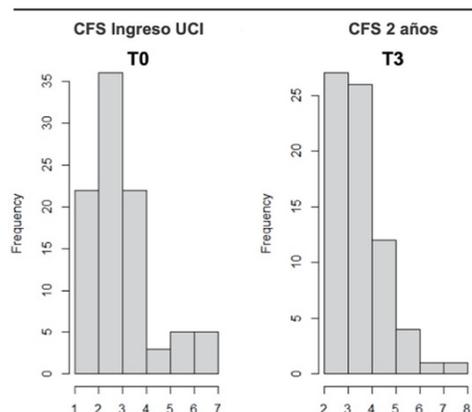
Variable	N	Media	σ	Mediana	Mínimo	Máximo	25	75	Skew	Kurtosis
Barthel alta UCI	71	50,31	27,26	55	0	100	35	65	0,08	-0,67
Barthel alta planta	71	65,03	25,72	65	10	100	55	90	-0,21	-0,96
Barthel 2años	71	84	18,27	90	20	100	75	100	-1,40	1,56
CFS ingreso UCI	71	3,2	1,3	3	1	7	2	4	1,22	1,59
CFS 2años	71	3,82	0,99	4	2	8	3	4	1,29	3,24
SF-36 Función física	71	44,23	28,04	40	5	100	15	70	-0,27	-1,29

SF-36 Rol físico	65	40,08	40,7	25	0	100	0	75	0,43	-1,44
SF-36 Rol emocional	65	43,9	44,61	33	0	100	0	100	0,19	-1,79
SF-36 Vitalidad	65	32,2	21,45	35	0	85	15	50	0,22	-0,83
SF-36 Salud mental	65	41,57	19,31	36	4	84	28	56	0,34	-0,86
SF-36 Función social	65	49,84	28,55	50	0	100	25	75	-0,006	-1,08
SF-36 Dolor	65	59,46	28,92	67,5	0	100	25	75	-0,23	-0,94
SF-36 Salud general	65	33,62	16,81	40	0	80	25	45	-0,32	-0,20
SF-36 Transición de salud	65	33,08	21,7	25	0	100	25	50	0,10	-0,03

Grupo Delirio



Grupo Delirio



XI. Abreviaturas y acrónimos

Delirium en el paciente crítico: Análisis de factores de riesgo, pronóstico e influencia en el síndrome de post-UCI

- 3D-CAM:** 3-Minute Diagnostic Interview for CAM delirium
- ABVD:** actividades básicas de la vida diaria
- ANOVA:** Analysis of the variance
- APACHE II:** Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II
- AUROC:** area under the receiver operating characteristic
- CAM-ICU-7:** CAM-ICU-7 delirium severity scale
- CAM-ICU:** Confusion Assessment Method for the ICU
- CAM-S:** Confusion Assessment Method Severity
- CEI:** Comité de Ética de Investigación
- CFS:** Clinical Frailty Scale
- CHAID:** Chi-square Automatic Interaction Detection
- COMET:** Core Outcome Measures in Effectiveness Trials
- COS:** Core Outcome Set
- CPK:** creatina-fosfocinasa
- DRS-R-98:** Delirium Rating Scale-Revised-98
- DRS:** Delirium Rating Scale
- DSM:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,
- E-PRE-DELIRIC:** Early PRE-DELIRIC
- EEG:** electroencefalograma
- Ej.:** ejemplo
- EQ-6D:** European Quality of Life - Six dimensions self-classifier
- Etc:** etcétera
- FAM-CAM:** Family Confusion Assessment Method
- GD:** grupo delirium
- GND:** grupo no delirium
- HR:** Hazard Ratio
- IC:** intervalo de confianza
- ICDSC:** Intensive Care Delirium Screening Checklist
- MMR:** microorganismos multirresistentes
- MMSE:** Mini-Mental State Examination
- MOS:** Medical Outcomes Study
- NLP-Dx-BD:** Natural Language Processing diagnosed behavioral disturbance

OR: Odds Ratio

PICS-F: post-intensive care syndrome in family

PICS: post-intensive care syndrome

PRE-DELIRIC: Prediction of delirium in ICU patients

RASS: Richmond Agitation-Sedation Scale

RBANS: Repeatable Battery for Assessment of Neuropsychological Status

RIC: rango intercuartílico

RMN: resonancia magnética nuclear

ROC: receiver operating characteristic curve

RR: Riesgo relativo

SAMR: Staphylococcus aureus resistente a meticilina

SAPS-3: Simplified Acute Physiology Score-3

SARS-CoV-2: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

SCA: síndrome coronario agudo

SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo

SF-36: 36-Item Short Form Health Survey

SOFA: Sepsis related Organ Failure Assessment

SSQ: Sour Seven Questionnaire

SUCRA: superficie bajo la curva de clasificación acumulada

T0: tiempo o momento definido al ingreso en UCI

T1: tiempo o momento definido al alta de UCI

T2: tiempo o momento definido al alta hospitalaria

T3: tiempo o momento definido a los dos años del alta hospitalaria

TC: tomografía computarizada

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

UFV: Universidad Francisco de Vitoria

VDA: Validation Discriminant Analysis

Vs: versus

XII. Índice de tablas y figuras

Delirium en el paciente crítico: Análisis de factores de riesgo, pronóstico e influencia en el síndrome de post-UCI

XII.1. Índice de tablas

<i>Tabla 1. Factores de riesgo de delirium.....</i>	<i>22</i>
<i>Tabla 2. Estudios clínicos enfocados a la profilaxis farmacológica del delirium.....</i>	<i>39</i>
<i>Tabla 3. Evidencia científica de la aplicación del paquete ABCDEF.....</i>	<i>42</i>
<i>Tabla 4. Evidencia científica del uso de antipsicóticos para el tratamiento del delirium.....</i>	<i>48</i>
<i>Tabla 5. Evidencia científica del uso de alpha-2 agonistas para el tratamiento del delirium.....</i>	<i>50</i>
<i>Tabla 6. Variables consideradas en el estudio.....</i>	<i>68</i>
<i>Tabla 7. Variables descriptivas de la cohorte de pacientes recogida.....</i>	<i>83</i>
<i>Tabla 8. Variables demográficas agrupadas.....</i>	<i>86</i>
<i>Tabla 9. Variables clínicas agrupadas.....</i>	<i>88</i>
<i>Tabla 10. Variables asociadas al pronóstico a corto plazo agrupadas.....</i>	<i>90</i>
<i>Tabla 11. Análisis univariante.....</i>	<i>92</i>
<i>Tabla 12. Análisis multivariante.....</i>	<i>93</i>
<i>Tabla 13. Variables descriptivas de la cohorte estudiada mediante encuesta telefónica.....</i>	<i>96</i>
<i>Tabla 14. Puntuación global de las escalas que valoran el impacto en la calidad de vida.....</i>	<i>98</i>
<i>Tabla 15. Diferencias entre ambos grupos para las variables demográficas y clínicas.....</i>	<i>99</i>
<i>Tabla 16. Análisis de los efectos principales y del efecto interacción para Barthel y CFS.....</i>	<i>100</i>
<i>Tabla 17. Análisis de las comparaciones múltiples para el índice de Barthel.....</i>	<i>103</i>
<i>Tabla 18. Análisis de los efectos simples al estudiar la diferencia entre ambos grupos en cada momento.....</i>	<i>104</i>
<i>Tabla 19. Análisis de los efectos simples al estudiar la diferencia entre los tiempos para ambos grupos.....</i>	<i>105</i>
<i>Tabla 20. Efectos simples al analizar los resultados de SF-36 entre los dos grupos.....</i>	<i>106</i>

XII.2. Índice de figuras

<i>Figura 1. Características generales del PICS.....</i>	<i>34</i>
<i>Figura 2. Aparición de problemas del PICS a los 12 meses del alta hospitalaria.....</i>	<i>35</i>
<i>Figura 3. Paquete de medidas ABCDEF</i>	<i>42</i>
<i>Figura 4. Diagrama de efecto interacción.....</i>	<i>77</i>
<i>Figura 5. Diagrama de efectos simples.....</i>	<i>78</i>
<i>Figura 6. Árbol de decisión CHAID.....</i>	<i>94</i>
<i>Figura 7. Análisis del efecto principal del tiempo en la escala Barthel. Diagrama de cajas.</i>	<i>102</i>
<i>Figura 8. Progresión temporal de la escala Barthel en ambos grupos.....</i>	<i>107</i>
<i>Figura 9. Progresión temporal de CFS en ambos grupos.....</i>	<i>108</i>