



Universidad de Valladolid
Grado en Enfermería
Facultad de Enfermería de Valladolid

UVa

Curso 2021-2022
Trabajo de Fin de Grado

Delirio en la COVID - 19

Rodrigo Gonzalo Fajardo

Tutora: María Vázquez Outeiriño

Cotutora: Patricia Fernández de Prado

RESUMEN

Introducción: Cada vez se presta más atención a los síntomas atípicos provocados por la enfermedad de la COVID-19. El delirio es uno de estos síntomas. Aparece en una gran parte de los pacientes hospitalizados por esta enfermedad y afecta considerablemente a la población envejecida y a los ingresados en las unidades de cuidados intensivos.

Objetivos: Analizar la información obtenida sobre el delirio en los pacientes que padecen la Covid-19.

Material y métodos: Se ha realizado una revisión sistemática cuya búsqueda se llevó a cabo entre los meses de diciembre de 2021 y abril de 2022. Empleándose las bases de datos de PubMed y SCOPUS se seleccionaron los artículos que cumplían los criterios de inclusión.

Resultados: Se han utilizado 28 artículos de las dos bases de datos que cumplían los criterios de inclusión. Son estudios de cohortes, de casos, revisiones sistemáticas y metaanálisis.

Discusión: Para tratar el delirio por la COVID-19 hay que actuar sobre los factores de riesgo, las consecuencias, el diagnóstico, la fisiopatología, el tratamiento y la prevención.

Conclusión: Existen numerosas consecuencias de padecer delirio en el paciente, entre las cuales se encuentra que está asociado a una mayor mortalidad. Para evitarlas, se requiere realizar un completo análisis de factores de riesgo, medidas para prevenirlo, diagnosticarlo y tratarlo; estudiar su fisiopatología y comprender que esta alteración neurológica es parte del cuadro de síntomas de la COVID-19.

Palabras clave: "Delirio", "Covid-19".

ABSTRACT

Introduction: Increasing attention is being paid to atypical symptoms caused by COVID-19 disease. Delirium is one of these symptoms. It occurs in a large proportion of patients hospitalised with this disease and significantly affects the elderly population and those admitted to intensive care units.

Objectives: To analyse the information obtained on delirium in patients with Covid-19.

Material and methods: A systematic review was carried out and the search was conducted between December 2021 and April 2022. The PubMed and Scopus databases were used. The articles that met the inclusion criteria were selected.

Results: We used 28 articles from the two databases that met the inclusion criteria. They are cohort studies, case studies, systematic reviews and meta-analyses.

Discussion: Treatment of COVID-19 delirium requires action on risk factors, consequences, diagnosis, pathophysiology, treatment and prevention.

Conclusion: There are numerous consequences of delirium in the patient, among which is that it is associated with increased mortality. To avoid them, it is necessary to carry out a complete analysis of risk factors, measures to prevent, diagnose and treat it; to study its pathophysiology and to understand that this neurological alteration is part of the symptoms of COVID-19.

Keywords: "Delirium", "Covid-19".

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Justificación.....	2
2. OBJETIVOS.....	3
3. MATERIAL Y MÉTODOS	4
4. RESULTADOS	8
5.1. Factores de riesgo.....	18
5.2. Consecuencias.....	19
5.3. Diagnóstico.	20
5.4. Fisiopatología.....	21
5.5. Tratamiento.	24
5.6. Prevención.	25
5.7. Predictor de mal pronóstico.....	27
6. LIMITACIONES Y FORTALEZAS.....	28
7. CONCLUSIONES.....	28
8. BIBLIOGRAFÍA.....	31
ANEXOS:	35

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: DeCS y Mesh usados en la búsqueda	4
Tabla 2 : Esquema PICO	5
Tabla 3 : Grado de recomendación de los artículos.	6
Tabla 4 : Características de los artículos seleccionados.	9

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

SDRA: Síndrome de dificultad respiratoria agudo.

SARS-CoV-2: Síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2.

OMS: Organización mundial de la salud.

ECA: Ensayo controlado aleatorizado.

UCI: Unidad de cuidados intensivos.

CAM-ICU: *Confusion assessment method for the intensive care unit.*

M-RASS: Escala de sedación y agitación de Richmond modificada.

NLR: Proporción de neutrófilos a linfocitos.

LCR: Líquido cefalorraquídeo.

EEG: Electroencefalograma.

ARN: Ácido ribonucleico.

ACE-2: Enzima convertidora de angiotensina 2.

SNC: Sistema nervioso central.

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

VHS: Virus del herpes simple.

CMG: Citomegalovirus.

IL-6: Interleucina 6.

SEP: Síndrome extrapiramidal.

NF-Kb: Factor Kappa B.

MMP: Metaloproteinasas de matriz.

1. INTRODUCCIÓN

La COVID- 19 es la enfermedad más relevante del siglo XXI. Las primeras descripciones de las presentaciones de esta enfermedad se han focalizado en síntomas respiratorios y en síntomas constitucionales como fiebre y escalofríos. De la misma forma que el grupo de síntomas característico de los pacientes más enfermos es el síndrome de dificultad respiratoria agudo (SDRA), cada vez se reconocen más manifestaciones atípicas. Aparecen síntomas gastrointestinales y se empieza a dar importancia a síntomas neuropsiquiátricos, estimando que uno de cada tres que padece el COVID- 19 desarrolla estos síntomas. Este grupo comprende desde dolores de cabezas, parestesias, hasta alteraciones de la conciencia (1).

El delirio es una de las manifestaciones neurológicas que puede aparecer. Este se describe como un estado agudo de confusión que se caracteriza por cambios en el estado mental asociados con un nivel alterado de conciencia, problemas de atención y concentración, desorientación y pensamiento desorganizado (2). El delirio es una complicación severa. Está demostrado que cada día de delirio aumenta la mortalidad un 10 o 15% a los 6 meses y al año (3).

La infección por SARS-CoV-2 provoca delirio. No se conoce exactamente la vía por la que lo causa pero existen varias hipótesis. Desde que se produce una invasión directa del virus al sistema nervioso central, hasta que es a consecuencia de reacciones inflamatorias o situaciones clínicas del paciente (4). Existen a su vez, factores de riesgo que aumentan las probabilidades de padecer este estado mental. Entre ellos, el uso prolongado de sedación profunda, el aislamiento que presentan los pacientes en la habitación, la escasa disposición de elementos y la necesidad de utilizar personal no preparado para ciertas unidades (5). De esta manera se alcanzan cifras de personas con COVID-19 que padecen delirio del 14,8 % de los hospitalizados y hasta 84,3 % de los ingresados en la UCI (6) .

Para reducir complicaciones es importante saber prevenirlo, diagnosticarlo y tratarlo. Así mismo, en muchos estudios se ha considerado determinar el delirio

como un predictor de COVID-19, sobre todo en gente adulta que suele ser la más vulnerable (7).

1.1. Justificación

En diciembre de 2019 surge el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), causante del COVID-19, convirtiéndose así en una gran amenaza para la salud pública en la ciudad de Wuhan, China. Meses después, en marzo de 2020 la OMS lo declara una pandemia (2). Este virus desarrolla principalmente síntomas respiratorios, sin embargo, al igual que otros coronavirus también es capaz de generar problemas neurológicos (6).

Cada vez son más los estudios que se realizan sobre el COVID-19 y sobre el delirio que puede provocar este virus. Pese a no existir aún una evidencia clara sobre el proceso fisiológico de surgimiento de delirio en un paciente positivo en SARS-CoV-2, aparecen varias teorías basadas en diversos fundamentos. A su vez, existen ciertos factores de riesgo que por norma general en el ámbito hospitalario siempre han favorecido la aparición de este estado mental. Adicionalmente y con el paso del tiempo se han ido utilizando distintos fármacos para lidiar esta enfermedad. Unos de ellos se centran en combatir la neumonía, y otros en acabar con cualquier cuadro neurológico.

2. OBJETIVOS

Objetivo general:

- Estudiar la información obtenida sobre el delirio en los pacientes que padecen Covid-19.

Objetivos específicos:

- Describir las causas del delirio en los pacientes que padecen la COVID-19.
- Analizar los factores de riesgo que afectan al delirio en los covid positivos.
- Detallar el porcentaje de población con covid que sufre delirio.
- Determinar el efecto que provoca el delirio en la salud de los pacientes covid.
- Conocer medidas y actuaciones para evitar el delirio en los pacientes que sufren la COVID-19.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

El presente trabajo es una revisión sistemática cuya búsqueda ha sido realizada entre los meses de diciembre de 2021 y abril de 2022.

Las fuentes bibliográficas utilizadas para llevar a cabo la revisión han sido las bases de datos de PubMed y SCOPUS.

Con el objetivo de efectuar una buena búsqueda de información acorde con el tema seleccionado se han aplicado los siguientes descriptores:

Tabla 1: DeCS y Mesh usados en la búsqueda

DeCS	MeSH
Delirio	Delirium
Covid	Covid

Elaboración propia

Para conectar ambos descriptores se empleó el operador booleano “AND”. De esta manera, la búsqueda se basó en: “Delirio AND Covid”. Debido a que el tema a investigar es un tema reciente, del que cada vez se sabe más pero aún así hay escasez en según qué idiomas, la búsqueda se realizó en inglés, de manera que el texto seleccionado fue: “Delirium AND Covid”.

En cada base de datos se usaron diferentes filtros para así lograr una óptima búsqueda.

- En PubMed: Free Full Text (texto disponible completo), Humans (humanos) y Aged > 65 years (mayores de 65 años).
- En SCOPUS: Free Full Text (texto disponible completo) y NeuroScience (neurociencia).

El filtro de mayores de 65 años empleado en PubMed se aplica para concretar búsquedas relacionadas con esa población mayor que está más predispuesta a padecer el delirio.

La investigación se ha basado en el esquema PICO:

Todo el proceso de revisión fue orientado por la pregunta de investigación: “¿Cómo afecta el delirio en los pacientes con COVID-19 y qué soluciones existen?”

Tabla 2 : Esquema PICO

Paciente (P)	Paciente con covid que sufre delirio.
Intervención (I)	Informar sobre las causas y maneras que puede afectar al paciente.
Comparador (C)	No procede.
Resultado (R)	Prevenir el delirio y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Elaboración propia.

Los criterios de inclusión y exclusión determinados son:

- Criterios de inclusión:
 - Estudios y revisiones sobre las causas fisiológicas del delirio en pacientes covid positivos.
 - Artículos en inglés.

- Criterios de exclusión:
 - Artículos no disponibles a texto completo.
 - Artículos sobre el delirio genérico en cualquier paciente durante la pandemia de la COVID-19.
 - Artículos acerca del delirio causado por la vacuna.
 - Estudios y revisiones que traten otras enfermedades neurológicas provocadas por el COVID-19.

HERRAMIENTAS PARA LA EVALUACIÓN DE EVIDENCIAS

Los niveles de evidencia es un sistema jerarquizado basado en pruebas o estudios de investigación que se establecen por la fortaleza del diseño de la investigación. Nos basamos en los niveles de evidencia del Instituto Joanna Briggs. La revisión sistemática y metaanálisis tienen un mayor nivel de evidencia, y la opinión de comités de expertos y autoridades un menor.

- Nivel 1: Revisión sistemática y metaanálisis
- Nivel 2: Ensayo controlado aleatorizado (ECA) o estudio experimental
- Nivel 3: Estudio cuasiexperimental
- Nivel 4: Revisión sistemática de métodos mixtos y metasíntesis cualitativa
- Nivel 5: Estudios descriptivos de correlación, predictivos de correlación y de cohortes.
- Nivel 6: Estudio descriptivo y estudio cualitativo.
- Nivel 7: Opinión de comités de expertos y autoridades

El grado de recomendación está relacionado con su relevancia y con el balance riesgo/beneficio aplicable a la investigación.

Tabla 3 : Grado de recomendación de los artículos.

GRADO A	GRADO B
Recomendación 'fuerte': Los efectos deseables superan los indeseables Hay evidencias de calidad adecuada Hay un beneficio de impacto en el uso de los recursos	Recomendación 'débil': Los efectos indeseables superan a los deseables No hay evidencia de calidad adecuada Hay un beneficio sin impacto o un impacto mínimo en el uso de recursos

Los valores, preferencias y la experiencia de los pacientes que se han tenido en cuenta	Los valores, preferencias y la experiencia de los pacientes
---	---

Elaboración propia.

4. RESULTADOS

Tras la búsqueda en las dos bases de datos utilizando la estrategia antes mencionada, se encuentran 116 artículos en Pubmed y 121 en Scopus. Una vez leídos los títulos, se excluyen 63 artículos en Pubmed y 59 en Scopus. Después de leer el resumen se excluyen 14 artículos de Pubmed y 24 de Scopus. Finalmente, se excluyen 21 artículos de Pubmed y 28 de Scopus por no cumplir los criterios de inclusión. De esta manera se acabarán empleando un total de 28 artículos: 18 de Pubmed y 10 de Scopus.

El proceso de selección de artículos empleados en esta revisión sistemática se muestra a continuación en el diagrama de flujo.

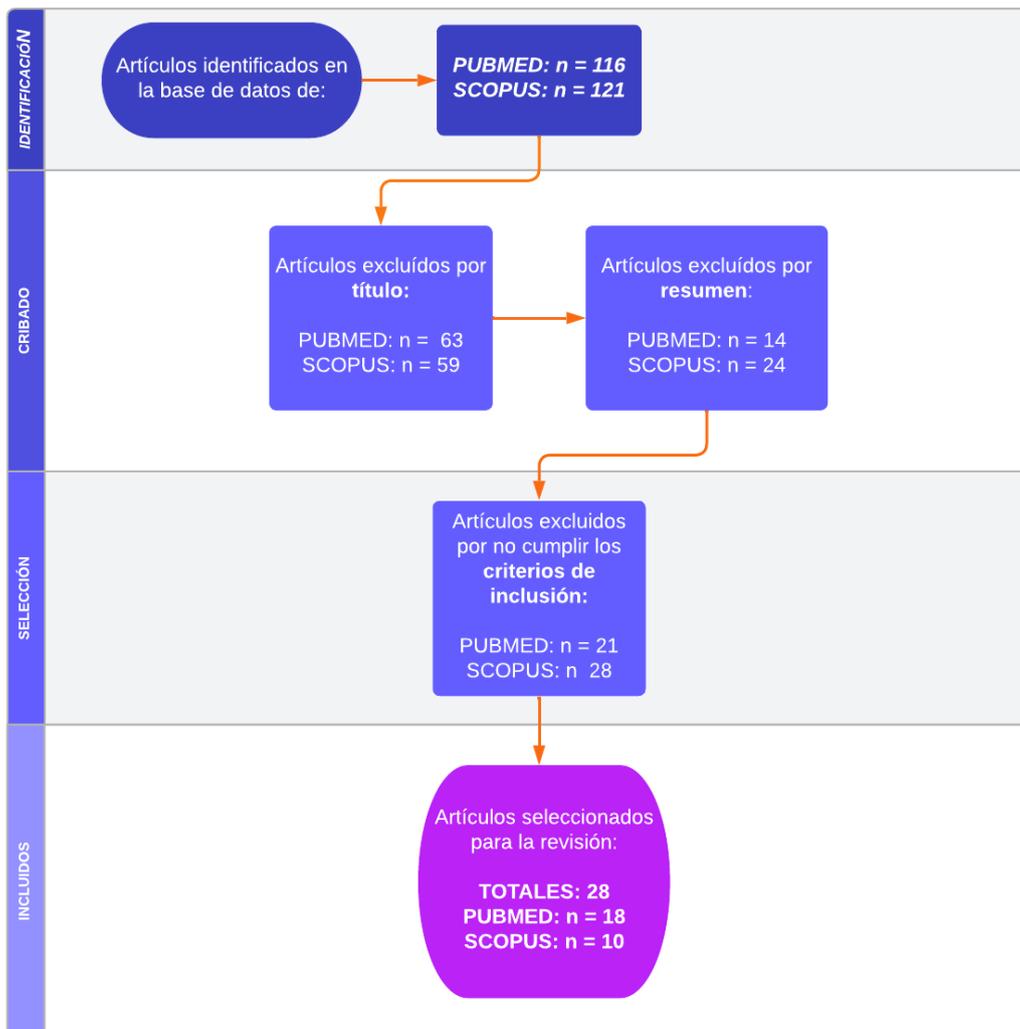


Figura 1. Diagrama de flujo de la estrategia de búsqueda.

Tabla 4 : Características de los artículos seleccionados.

REF.	TÍTULO	AÑO AUTOR	Y	DISEÑO	N.E.	G.R.	CONCLUSIÓN
1	Prevalencia y factores de riesgo de delirio en pacientes críticos con COVID- 19.	Brenda Pun 2021.	T	Estudio de cohortes multicéntrico.	5	A	Se basa en un estudio internacional de pacientes con COVID- 19 grave que padecen delirio. Este estado mental es un predictor potencial de peores resultados y está determinado por factores de riesgo como uso excesivo de infusiones o sedantes, falta de visitas familiares...
2	Delirio en pacientes mayores con COVID- 19 que acuden al servicio de urgencias.	Maura Kennedy. 2020.		Estudio de cohortes.	5	A	Este estudio se centra en destacar el síntoma delirio como uno de los propios del COVID- 19. Resalta a su vez la importancia de detectarlo a tiempo para lograr una mejor evolución de la enfermedad.
3	Delirio y encefalopatía en pacientes con COVID- 19 grave.	Julie Helms. 2020.		Análisis de cohortes.	5	A	Este análisis destaca el valor de organización de cuidados post – UCI adecuados. También describe las causas del delirio centrándose en la reacción inflamatoria sistemática al SARS-CoV-2.

4	Delirio en COVID- 19	Scott R. Beach. 2020.	Estudio de casos.	2	A	Esta investigación saca como conclusiones que el delirio es una secuela de la infección por SARS-CoV-2. Reflexiona sobre si este último puede atacar directamente a las estructuras subcorticales. Además, sugiere que los hospitales deben agregar cambios en el estado mental a la lista de criterios de prueba.
5	Delirio en pacientes con COVID-19	Giovanni Martinotti. 2021.	Estudio observacional	5	A	Este estudio internacional muestra los factores de riesgo y de protección en pacientes ingresados por COVID- 19. A su vez, concluye con ciertas estrategias para mejorar las situaciones de los pacientes.
6	Delirio hiperactivo asociado a COVID- 19 en la unidad de cuidados intensivos con fisiopatología y tratamiento propuestos.	Yelizaveta Sher. 2020.	Estudio de un caso.	2	A	Este informe analiza la fisiopatología del delirio en relación con el COVID-19. Es necesario que se de un enfoque sistemático a la profilaxis, diagnóstico y tratamiento del delirio si se quieren mejorar los resultados de los pacientes.
7	Delirio y mortalidad en la enfermedad por coronavirus 2019.	Raymond Pranata. 2021.	Revisión sistemática y metanálisis.	1	A	Este artículo trata los factores de riesgo, las consecuencias del delirio provocado por el SARS-CoV-19 y la importancia de realizar un diagnóstico adecuado.

8	Pacientes hospitalizados por COVID- 19 con trastornos psiquiátricos: recomendaciones clínicas del mundo real de un equipo de expertos en psiquiatría.	G. Anmella. 2020.	Estudio de casos.	2	A	Este análisis determina que hay que priorizar el tratamiento principal de COVID- 19 antes que el de enfermedades neurológicas. Además, si se utilizan antipsicóticos y antidepresivos, como el litio y metadona, se debe monitorizar al paciente con especial atención al intervalo QTc.
9	La heparina de bajo peso molecular en pacientes con COVID- 19 previene el delirio y acorta la hospitalización.	Damiano D'Ardes. 2021.	Estudio de cohortes.	5	A	Este estudio analiza la heparina de bajo peso molecular y su influencia en el delirio en pacientes con COVID- 19. De esta manera, redacta que puede ayudar a prevenir el delirio y por tanto reduce sus secuelas.
10	El delirio es un buen predictor de malos resultados de la neumonía por enfermedad por coronavirus 2019.	Timotius Ivan Hariyanto. 2021	Revisión sistemática, metanálisis y metarregresión.	1	A	Este artículo sugiere que el delirio es un marcador más a la hora de diagnosticar COVID- 19.
11	El impacto del delirio en los resultados de los adultos mayores hospitalizados con COVID- 19.	Alessandra Marengoni 2020.	Estudio de cohortes.	5	A	Este estudio muestra la relevancia que tiene unas buenas estrategias de detección y del manejo del delirio.

12	Neuropatología relacionada con COVID- 19 y activación microglial en ancianos con y sin demencia.	Tino Emanuele Poloni. 2021.	Estudio de casos y controles.	2	A	Esta investigación decreta que la mayoría de las neuropatologías atribuibles a la infección por SARS-CoV-19 se deben a procesos inflamatorios y del tronco encefálico. De esta manera, por medio de la farmacología se podría inhibir la microglía.
13	Delirio en pacientes con infección por SARS-CoV-19.	Paola Rebora. 2021.	Estudio observacional multicéntrico.	5	A	Este artículo muestra que uno de cada siete pacientes mayores de 65 años hospitalizados por COVID-19 presenta delirio, y que la demencia, la comorbilidad preexistente y las opacidades en radiografía o la TC de tórax se asocian con el delirio al ingreso.
14	Terapia de inmunoglobulina intravenosa en la encefalopatía relacionada con COVID- 19.	Lorenzo Muccioli. 2021.	Estudio de cohortes.	5	A	Este estudio determina que la IgIV es eficaz para tratar la encefalopatía asociada al COVID-19. Esto se puede explicar por su acción antiinflamatoria.
15	Duración de los síntomas del delirio y mortalidad en ancianos con SARS-CoV-2	Alessandro Morandi. 2021.	Estudio de cohortes retrospectivo multicéntrico.	5	A	Este artículo demuestra que el delirio provoca un aumento de la mortalidad hospitalaria.

16	Temas psiquiátricos emergentes en pacientes post-COVID-19 en un servicio de consulta-enlace de psiquiatría	Samer Hayek. 2021.	el estudio de cohortes	5	A	Este análisis muestra que la gente que se ha recuperado de la infección tiene el riesgo de desarrollar síntomas psiquiátricos. Por ello se debe tener un seguimiento posterior y un enfoque personalizado.
17	Características clínicas y resultados de pacientes con demencia en comparación con una cohorte de edad avanzada hospitalizada durante la ola inicial de COVID-19 en la ciudad de Nueva York.	Amor Harb. 2021.	A. Estudio de cohortes.	5	A	Este estudio permite ver que los pacientes con demencia ya diagnosticada tienen una mayor mortalidad hospitalaria. A su vez, un paciente demenciado tiene más probabilidades de presentar delirio.
18	Un caso de delirio y catatonia concurrentes en una mujer con enfermedad por coronavirus 2019.	Jamehell Amouri. 2021.	Estudio de un caso.	2	A	Este caso muestra que se puede padecer delirio y catatonia en el contexto de infección por coronavirus 2019. Esto sucede porque se dan unas condiciones que lo provocan. A su vez, estas patologías pueden mejorar con Lorazepam a dosis bajas.
19	El próximo capítulo de COVID-19: un virus respiratorio inflama el cerebro.	William Banks. 2022.	A. Artículo del libro: "Cerebro, comportamiento e inmunidad"	1	A	Este artículo trata la fisiopatología del COVID-19 por sus diferentes rutas de infección. A su vez comenta el fenómeno Long Covid y sus secuelas en el tiempo.

20	Factores de riesgo de delirio entre los veteranos con SARS-CoV-2 positivo	Charles J. Santos. 2022.	Estudio de cohortes.	5	A	Este artículo habla de los factores de riesgo del delirio en pacientes mayores por infección del COVID-19. A su vez trata las consecuencias que tiene esta alteración mental.
21	¿Puede la infección por SARS-CoV-2 conducir a la neurodegeneración y la enfermedad de Parkinson?	Ilea Krey. 2021.	Revisión sistemática	1	A	Esta revisión concluye con que el SARS-CoV-19 produce problemas neurológicos. Exactamente no sabe la causa, pero existen varias teorías fisiopatológicas. A su vez, aporta nuevas estrategias para realizar el mejor tratamiento de la enfermedad.
22	Análisis prospectivo entre la proporción de neutrófilos a linfocitos al ingreso y el desarrollo de delirio en pacientes mayores hospitalizados con COVID-19.	Eduardo Fernández Jimenez. 2021.	Estudio de cohortes.	5	A	Este estudio determina que el análisis del NLR puede indicar mayor o menor riesgo de delirio. Un nivel alto de NLR se asocia con mayor riesgo. Por tanto, considera que los médicos deben monitorear los niveles de NLR a los análisis de sangre.
23	El efecto de COVID-19 en NF- κ B y las manifestaciones neurológicas de la enfermedad.	Don A. Davies. 2021	Revisión sistemática	1	A	Esta revisión explica cómo la inhibición de NF- κ B puede disminuir los problemas neurológicos creados por el SARS-CoV-19.

24	Reutilización de tetraciclinas para manifestaciones neurológicas y neuropsiquiátricas de COVID-19: ¿una opción válida para controlar la neuroinflamación asociada al SARS-CoV-2?	Adriano José Maia Chaves Filho. 2021	Estudio de cohortes	5	A	Este artículo enseña que una buena estrategia para combatir las inflamaciones del COVID-19 es el uso de antivirales y antiinflamatorios. Un medicamento que reúne estos dos efectos son las tetraciclinas de segunda generación.
25	Múltiples vías neuroinvasivas en COVID-19	Dmitri Bougakov 2021.	Revisión sistemática	1	A	Este artículo muestra el poco conocimiento que tenemos acerca del neuro-covid. Por eso, es necesario más estudios y más investigaciones. Por el momento, muchos pacientes con COVID-19 requerirán seguimiento y rehabilitación.
26	Implementación de la prevención del delirio en la era de la COVID-19	Mariam Muftí. 2021	Artículo de revista	1	A	Este artículo de revista desarrolla los factores de riesgo relacionados con el delirio y la covid. A su vez, propone medidas de prevención de padecer delirio en la época covid, en la que hay ciertas limitaciones que antes no existían.
27	El golpe uno-dos del delirio y la demencia durante la pandemia de COVID-19 y más allá.	Sara LaHue. C. 2020.	Revisión sistemática	1	A	Este artículo reúne las consecuencias que puede tener el delirio, el tratamiento de este, y soluciones y maneras de prevenirlo.

28	Complicaciones del sistema nervioso central asociadas a la infección por SARS-CoV-2: conceptos integradores de fisiopatología y reportes de csos	Souhel Najjar. 2020.	Revisión sistemática	1	A	Este artículo trata la fisiopatología de la infección del SNC por el SARS-CoV-19 y explica las complicaciones neurológicas que puede provocar este virus.
----	--	----------------------	----------------------	---	---	---

Elaboración propia.

REF.: REFERENCIA

N.E.: NIVELES DE EVIDENCIA

G.R.: GRADO DE RECOMENDACIÓN

5. DISCUSIÓN

Como se ha dicho anteriormente, el delirio es un estado agudo de confusión que se caracteriza por cambios en el estado mental asociados con un nivel alterado de conciencia, problemas de atención y concentración, desorientación y pensamiento desorganizado. Esta alteración mental tiene una gran influencia en la evolución clínica del paciente. Aunque no es valorado como tal, ya que no existe una evaluación sistemática del delirio en el manejo actual del COVID-19, apenas se reconoce dentro del cuadro de síntomas atípico de la enfermedad y existe una falta de consideración del impacto del delirio en la mortalidad de la población anciana (8).

Las manifestaciones neurológicas se pueden dividir en centrales y periféricas. El delirio junto a mareo, dolor de cabeza, síncope, convulsiones... pertenece a las manifestaciones neurológicas centrales (9). A su vez, dentro de los diagnósticos psiquiátricos más frecuentes relacionados por infecciones del COVID-19 aparece el delirio en primer puesto con un 30,8% (10).

El delirio puede ser “delirio hiperactivo” si se dan situaciones de agitación intensa en un paciente combativo, o “delirio hipoactivo” si el paciente está tranquilo, apagado, con tendencia a la somnolencia, con una reducción notable de su actividad motora... Al mismo tiempo, también aparecen casos que presentan los dos tipos a la vez, aunque es más común el delirio hiperactivo (11).

Con una tasa del 14,8 % de los hospitalizados y hasta 84,3 % de los ingresados en la UCI de padecer delirio y estar infectado por COVID-19, se deben tomar medidas y estrategias de actuación para controlarlo. Para ello, es necesario estudiar sus factores de riesgo, su diagnóstico y evaluación, su fisiopatología, su tratamiento, sus consecuencias, su prevención y su uso como predictor de mal pronóstico.

5.1. Factores de riesgo

Antes de la pandemia del COVID-19, los factores de riesgo que propiciaban el delirio en pacientes hospitalizados estaban controlados. La mayoría de los casos se basaban en la edad avanzada, gravedad de la enfermedad, deterioro de la visión, duración de la estancia hospitalaria, albúmina baja y cateterismo urinario. Por otra parte, existían unos factores de riesgo adicionales como son la deshidratación, trastornos del sueño, inmovilidad, polifarmacia... que tenían cierta repercusión en que apareciera el delirio. Todos estos hechos están más asociados a población mayor y los equipos de trabajo conocían las estrategias para enfocarlo correctamente (12).

Por el contrario, la pandemia llegó alterando todas las planificaciones y nuevos factores de riesgo se sumaron a los ya presentes. Las situaciones de hipoxia fueron frecuentes sobre todo en los primeros meses por el desconocimiento y la falta de material. A este fenómeno se le sumaron el incidente vascular cerebral, la pirexia y la ventilación con sedación profunda. Esta sedación se basaba en unos primeros informes para tratar a los pacientes que padecían SDRA y se buscaba por medio de las benzodiazepinas y otros psicotrópicos un bloqueo neuromuscular. Con el tiempo se descubrió que estas infusiones generaban un 59% más de riesgo de padecer delirio y desde entonces se recomienda emplear niveles ligeros de sedación siempre que sea posible (5).

De la misma manera hay otros fármacos que pueden inducir efectos secundarios neuropsiquiátricos como el delirio. Es el caso de la hidroxiquina. Varios estudios han determinado que puede favorecer la aparición de estos síntomas neurológicos por un aumento de la permeabilidad hematoencefálica mediado por la tormenta de citoquinas (13). Todo este proceso se explicará más adelante.

Dentro de los hospitales se encuentran los factores ambientales que repercuten en el riesgo de delirio. Teniendo su mayor influencia en los primeros meses de pandemia, factores como: el aislamiento, la poca comunicación con el personal y resto de pacientes, y la incapacidad de reconocer rostros, fueron determinantes en la aparición del delirio. A día de hoy, estos sucesos se han ido reduciendo pero en su momento cualquier comportamiento era justificado por la alta

infectividad del virus, la escasez de equipos de protección del personal y la falta de conocimiento sobre su transmisión (13).

El deterioro cognitivo y la demencia son también factores de riesgo. Muchos autores consideran el deterioro cognitivo leve como la fase inicial de la demencia. La demencia previamente diagnosticada también repercute en las probabilidades de padecer delirio. La tasa de pacientes infectados por SARS-CoV-2 que sufren delirio habiendo ya manifestado alguna demencia es del 36,2% (14). La gente con demencias como la Enfermedad del Alzheimer, suelen vivir en residencias de ancianos o en viviendas asistidas, que a su vez son factores de riesgo para desarrollar delirio (7).

Por último, otro factor de riesgo que está asociado al delirio en pacientes COVID-19 es la disfunción cardíaca. Se desconoce la vía específica por la que podría afectar, pero tras estudiar casos de pacientes con esta alteración mental y relacionarlos con la insuficiencia cardíaca, se ha llegado a la conclusión de que hay evidencias suficientes como para asociarlo como factor de riesgo (15).

5.2. Consecuencias

El delirio, proveniente o no de la infección por COVID-19 es un problema añadido para el paciente. Su comportamiento y su conducta varían, provocando que sus familiares y los profesionales sanitarios tengan que tomar decisiones y utilizar nuevas estrategias para tratarlo. No obstante, después de algunas investigaciones, no solo influye el hecho de padecer delirio, si no que la duración de esta manifestación neurológica también está asociada a la mortalidad. De hecho, cada día de delirio está vinculado a un aumento del 10 al 15% en la mortalidad a los 6 meses y al año (3).

Estudios más recientes han llegado a la conclusión que los pacientes infectados por SARS-CoV-2 y diagnosticados con delirio presentan una infección más grave, una estancia hospitalaria más duradera, más ingresos en unidades de cuidados intensivos y un destete del respirador complicado (10).

Determinadas consecuencias del COVID-19 surgen tiempo después de haberlo padecido. A este fenómeno se lo conoce como Long Covid. Afecta al 50% de los

pacientes no hospitalizados por este coronavirus. A pesar de que en su mayoría de casos solo aparecen síntomas leves como fatiga y confusión mental, se teme que pueda evolucionar hacia un síndrome neurodegenerativo crónico caracterizado por deterioro cognitivo. Este deterioro cognitivo, como hemos visto antes, es un factor de riesgo del delirio (16).

5.3. Diagnóstico

Todas estas consecuencias mencionadas anteriormente pueden ser evitadas si se consigue diagnosticar el delirio a tiempo. Para ello, existen diferentes métodos de evaluación que serán llevados a cabo por diferentes profesionales.

En esta situación de pandemia, de tanta protección y aislamiento del enfermo, la evaluación neuropsiquiátrica en vivo con el paciente ha resultado dificultosa. En consecuencia, se ha preferido optar por la realización de procedimientos como el “Método de evaluación de confusión para la UCI”, y la “Lista de verificación de detección de delirio en cuidados intensivos”. Pese a esto, se cree que el 30% de los pacientes no puedan completar los procesos porque requieren la participación del paciente. Es entonces, cuando aparece el método novedoso “Stanford Proxy Test for Delirium”. Se basa en el informe de enfermería realizado sobre la cognición y el comportamiento de los pacientes, y no involucra la colaboración directa del paciente (13).

A estos métodos, se les suma el procedimiento que evalúa el delirio y el deterioro cognitivo “4AT” y las escalas de “Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). Ambos son llevados a cabo por enfermeras y médicos. (17). También en otros centros sanitarios se usa el “Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales” (5ª edición) (18), o la “Escala de Sedación y Agitación de Richmond modificada (m-RASS)” (Anexos). Esta última se caracteriza por su alta especificidad en la detección del delirio incluso en servicios concurridos como son las zonas de emergencia y en pacientes que sufren demencia. Es fácil de usar porque se puede realizar a pie de cama, y a su vez, el nivel de excitación anormal medido con el m-RASS se asocia a mayor mortalidad al mes y a los 6 meses de seguimiento (3).

Un estudio desarrollado en Madrid y Nueva York por hospitales y departamentos de psiquiatría y epidemiología, recogido en el artículo “Análisis prospectivo entre la proporción de neutrófilos a linfocitos al ingreso y el desarrollo de delirio en pacientes mayores hospitalizados por COVID-19” decidió investigar la proporción de neutrófilos a linfocitos (NLR) para relacionarla con el delirio en pacientes COVID-19. La muestra estuvo formada por 1.785 pacientes hospitalizados por este virus. Las conclusiones que sacaron fueron que una NLR alta aumenta el riesgo de delirio durante la hospitalización. Se referenció el valor 6,3 de NLR para diferenciar los pacientes con un riesgo mayor de delirio sobre todo en edades avanzadas. Este hallazgo se pone en valor para una futura evaluación del delirio y se utilizará al igual que emplear biomarcadores, como la proteína C reactiva, el factor de necrosis tumoral y otras interleucinas (19).

Finalmente, siempre y cuando sea posible por recursos económicos, cualidades del estado clínico y la exposición del personal ante este virus, se podrían realizar resonancias magnéticas, análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) y electroencefalograma (EEG) (7).

5.4. Fisiopatología

El SARS-CoV-2 es el responsable de la actual pandemia. Pertenece a la familia de los Coronaviridae. Los Coronaviridae se detectaron en su momento en muestras de cerebro humano, por lo que el neurotropismo y la posibilidad de causar infecciones en el sistema nervioso central quedaron evidenciados(4). En este sentido, se conoce que el SARS-CoV es capaz de invadir el cerebro por medio de una cadena conectada a la sinapsis que empieza en los receptores del pulmón hasta el centro cardiorrespiratorio medular, dejando en el aire la posibilidad de que esto contribuya a la insuficiencia respiratoria aguda en pacientes con COVID-19 (1). Es por ello que existe un debate sobre si el SARS-CoV-2 (virus actual causante de la pandemia) es capaz de ingresar y persistir en el cerebro, al igual que lo hicieron otros virus de su familia (4).

El virus SARS-CoV-2 está compuesto por un núcleo de ARN y una membrana lípida glicoproteica. Una de estas proteínas de la membrana, en concreto la proteína de pico (proteína S) se une al receptor celular de la enzima convertidora

de angiotensina 2 (ACE-2) presente en nuestro cuerpo. Esta unión presenta gran afinidad y será la puerta de entrada del SARS-CoV-2 más común en el organismo. Sin embargo, el nivel de expresión de ACE-2 en el cerebro es más bajo que en otras zonas del cuerpo, y se cree que es aquí cuando aparecen otros receptores que sirven como unión del SARS-CoV-2 en el cerebro. Un ejemplo de estos receptores es el CD147, que se expresa mucho más en este órgano craneal que en los pulmones (20). A su vez, la abundante multitud de órganos donde se presenta el receptor ACE-2 puede explicar la heterogeneidad de síntomas de COVID-19 (21).

El sistema nervioso central (SNC) puede estar afectado por el SARS-CoV-2 de manera directa y de manera indirecta.

Manera directa:

La manera directa se explica mediante la invasión del virus en el SNC. Se ha demostrado la presencia del SARS-CoV-2 en el cerebro por detección del ARN del SARS-CoV-2 en el LCR de pacientes infectados (21). Aún no se han confirmado las hipótesis pero se cree que existen 3 diversas formas de invasión:

La primera vía de invasión viral es la vía transneuronal. Esta, comienza en el epitelio nasal, llega al bulbo olfatorio y avanza hasta el cerebro por los nervios olfatorio o I par craneal (4). Podría ser una explicación de la anosmia y ageusia que aparecen en numerosos pacientes (1). En ratones transgénicos que pueden expresar el receptor ACE-2, la infección vía intranasal por el SARS-CoV-2 provoca pérdida neuronal. De la misma forma, el virus de la hepatitis en ratones, que sería el equivalente del coronavirus humano, ingresa a través del nervio olfatorio (4).

La segunda vía de invasión es la vía hematológica con cruce de barrera hematoencefálica o infección del plexo coroideo. Esta manera está descrita para otros virus como el VIH, VHS, CMV y enterovirus. Se basa en la infección de las células endoteliales de los vasos sanguíneos por el SARS-CoV-2 mediante el receptor ACE-2, que luego cruzan la barrera hematoencefálica. Se apoyan en la proteína pico (proteína S) y del SARS-CoV-2 y en los niveles elevados de Interleucina 6 (IL-6). La proteína S induce una respuesta inflamatoria dentro del endotelio microvascular, y los niveles elevados de IL-6 provocan un aumento de

la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Estos niveles están alterados como consecuencia de la infección por COVID-19 (4).

La tercera vía de invasión del SARS-CoV-2 en el SNC es conocida como el “caballo de Troya”. Esta teoría describe la infección viral de células inmunitarias (neutrófilos, monocitos, linfocitos CD4+ y sobre todo macrófagos) que tras pasar por el torrente sanguíneo llegan a las estructuras cerebrales por diapédesis. Una vez dentro del cerebro, el virus puede liberarse de estas células inmunitarias (4).

Manera indirecta

El virus SARS-CoV-2 es a su vez capaz de alterar el SNC de manera indirecta. Puede hacerlo por medio de tormentas de citoquinas o por situaciones clínicas del paciente (hipoxemia, estrés oxidativo...).

Las citoquinas son unas proteínas que regulan las funciones de las células y regulan la respuesta inmunitaria y la inflamación. Normalmente actúan siguiendo su patrón, pero en ciertas ocasiones se descontrolan y provocan lo que se conoce como “tormentas de citoquinas”. Esto significa que las citoquinas que activan el sistema inmunitario se hacen crecer frente a las citoquinas que lo desactivan, dando lugar a una respuesta inflamatoria descontrolada. Se hallaron niveles elevados de citoquinas en la sangre durante la fase aguda del COVID-19, a pesar de que no se encontraron esos niveles altos de marcadores proinflamatorios en el (LCR). Por tanto, en el suero sanguíneo aparecieron un tipo de citoquinas denominadas “interleucinas” (IL) de las cuales se conoce que la IL-1 y la IL-6 desencadenan neuroinflamación (4).

El segundo mecanismo por el que el SARS-CoV-2 podría desvirtuar el SNC es por situaciones clínicas propias del paciente. Estas situaciones comprenden la hipoxia y el estrés oxidativo propios del SDRA; y la uremia y la hipoperfusión resultantes de una falla multiorgánica en el contexto del SDRA (1).

No obstante, se barajea la posibilidad de un modelo híbrido en el que el virus pueda causar una encefalopatía directa e indirectamente. Esto ocurre en el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (1).

Tras comparar casos de COVID-19 complicados con delirio y casos de COVID-19 sin delirio, se encuentra una activación microglial más fuerte en el hipocampo en los casos de delirio. Por tanto, la microglía (conjunto de células que se encargan de la respuesta inmune del SNC) se activa en la zona del hipocampo en al menos los casos complicados de COVID-19 que presentan a su vez delirio (22).

5.5. Tratamiento

Una vez el delirio aparece, se empiezan a utilizar herramientas para tratarlo. Estas herramientas se extienden desde medidas farmacológicas a medidas no farmacológicas. De esta manera, se extrae que el delirio se controla principalmente mediante el tratamiento de las afecciones medicas subyacentes, optimizando los factores ambientales y evitando el uso de benzodiazepinas y otros medicamentos psicoactivos (23).

El delirio, como cualquier trastorno psiquiátrico nunca debe priorizarse frente al tratamiento de la infección de COVID-19. Por ello siempre se tratará de solventar aquellos problemas asociados a la continuidad de la vida y de los órganos vitales (24). En este sentido, al principio de la pandemia se empezó a usar “hidroxicloroquina” porque actuaba sobre la replicación viral. Este fármaco se dejó de utilizar porque prolongaba el intervalo QT y entonces era necesario monitorizar al paciente, y porque inducía efectos secundarios neuropsiquiátricos, incluido el delirio.

El uso de antipsicóticos para tratar el delirio sigue estando cuestionado por su influencia y por su posible factor de riesgo de aumentar la mortalidad. Estos pueden provocar un síndrome extrapiramidal (SEP), y desde entonces se opta por agentes antipsicóticos de baja potencia para controlar la agitación, en caso de delirio hiperactivo. Si bien, el haloperidol no entra en este grupo porque conlleva un riesgo de SEP, su forma IV rara vez tiene complicaciones para este síndrome. Existen a su vez otros medicamentos para controlar la agitación. Es el caso de los agonistas alfa-2, como la clonidina. La clonidina en forma de parche es fácil de usar y son útiles para disminuir la inquietud (1).

Es importante en los casos de delirio, el controlar el día y la noche para que no pierdan la orientación. Por ello, se recomienda usar “melatonina”, que regula los ciclos de sueño y vigilia, y el “ramelteon” que ayuda a dormir en los casos de insomnio. Además, estos agentes a su vez sirven como protector contra la lesión pulmonar por sus propiedades antiinflamatorias, antioxidantes e inmunológicas (7).

Hay ciertos medicamentos que se usaron para reducir la inflamación del SNC y así evitar complicaciones neuropsiquiátricas. Es el caso de las tetraciclinas y de los corticoides (11). Las tetraciclinas semisintéticas de segunda generación son grupo de bacteriostáticos que tienen propiedades neuroprotectoras y antiinflamatorias. La manera en la que actúan es inhibiendo la reactividad microglial y la neuroinflamación al inhibir la señalización del factor kappa B (NF-kB), la ciclooxigenasa 2 y las metaloproteinasas de matriz (MMP) (25). El factor kappa B (NF-KB) es una vía relacionada con la inflamación porque induce la expresión de genes proinflamatorios como los que codifican las citoquinas y las quimiocinas, siendo partícipe, por tanto, de las tormentas de citoquinas (20). Los corticoides son otro ejemplo de medicamentos que se usaron para reducir la inflamación del SNC. Sin embargo, los pacientes con estos fármacos tuvieron mayor severidad al delirio y su uso está desaconsejado. En este sentido, la polifarmacia también se asoció con mayor riesgo de aparición de delirio (11).

La terapia inmunoglobulina intravenosa es un tratamiento antiinflamatorio e inmunomodulador eficaz para numerosos trastornos neurológicos. Aunque su modo de acción es complejo y no se comprende, su funcionamiento se basa en sus propiedades anticitoquinas. Inhibe la producción de citoquinas proinflamatorias de manera que el delirio, al igual que otras encefalopatías se ven reducidas considerablemente (26).

5.6. Prevención

La prevención del delirio asociado con el COVID-19 se basa en reducir los factores de riesgo, en medidas no farmacológicas que puede usarse como tratamiento a su vez y en implementar modelo de actuación.

Para evitar la desorientación es importante mantener un ambiente claro-oscuro justificado en el ciclo diurno. Se deben reducir las interrupciones nocturnas, y reorientar al paciente cuando sea necesario. Para ello hay que estimularle cognitivamente, enseñarle fotos de familiares, permitirle y ayudarlo con las llamadas telefónicas y videollamadas virtuales, acceder a movilizaciones físicas siempre y cuando sea posible, y administrar equipos de ayuda (13). Estos equipos de ayuda pueden ser anteojos, audífonos y dispositivos de comunicación. Las personas con discapacidad auditiva tienen un mayor riesgo de delirio y se les debe proporcionar dispositivos de asistencia para poder utilizar las herramientas de teleconferencia. A su vez, para las personas que por sus características no puedan interactuar a realizar o contestar llamadas, existe la posibilidad de activar la función en determinados móviles para que se responda automáticamente la llamada. Todo este proceso se basa en reconocer el estado funcional y cognitivo del paciente para poder proporcionar los medios necesarios. De esta manera, se emplea la tecnología de forma creativa reduciendo el aislamiento social y proporcionando estimulación cognitiva (27).

Relacionado con el proceso inflamatorio que puede afectar al delirio en la infección por SARS-CoV-2, el uso de heparina de bajo peso molecular puede prevenir el desarrollo de trombosis posteriores al proceso inflamatorio. Por ello, contribuye a prevenir la aparición de delirio en pacientes con COVID-19 evitando así sus numerosas consecuencias y secuelas (17).

Se ha desarrollado un proyecto de prevención del delirio “Delirium Prevention Plan” (Anexos).

Este modelo se basa en 4 estándares: movilidad, dormir, estimulación cognitiva y nutrición.

- **MOVILIDAD:** Se ofrece a los pacientes la asistencia de movilidad para salir de la cama y sentarse en la silla o caminar. Se les presenta la ayuda diariamente y se lleva a cabo en la habitación por tema de infecciones.
- **DORMIR:** las luces se controlan y ajustan a la estimulación normal de la luz del día y las persianas permanecen abiertas hasta la noche.
- **ESTIMULACIÓN COGNITIVA:** Para realizar una estimulación cognitiva correcta se divide el plan en tres componentes:

- 1. Oferta de una actividad atractiva asociada a materiales de arte (pinturas, cuadernos de dibujo...), libros, películas, música o rompecabezas.
- 2. Sesiones de relajación, artes visuales, musicoterapia y escritura creativa.
- 3. Llamadas telefónicas o videoconferencias con amigos o familiares.
- **NUTRICIÓN:** Ofrecer asistencia para pedir comidas porque se estimula la participación del paciente. Para los casos que por teléfono no puedan relacionarse.

Este modelo resalta que la asociación de enfermería y otras disciplinas clínicas puede dar como resultado una mejor atención al paciente (12).

5.7. Predictor de mal pronóstico

En pacientes ancianos que presentan COVID-19, el delirio puede ser el único síntoma que aparezca. Los síntomas típicos (fiebre y tos) en este grupo de edad ingresados en hospitales tienen una prevalencia del 39 al 47% la fiebre, y del 32 al 54% la tos; en comparación con pacientes más jóvenes o de mediana edad, que es algo menor del 80% para la fiebre y del 58 al 75% para la tos. Por tanto, nos encontramos ante un síntoma, el delirio, que es más común de lo que en principio se creía y que en poblaciones envejecidas puede aparecer solo. De hecho, los pacientes con COVID-19 presentan mayor riesgo de deshidratación e insuficiencia renal aguda por el balance de líquidos negativo causado por la fiebre, taquipnea y suministro de oxígeno. Es por ello, que el delirio se considera un marcador de mal pronóstico al utilizarse como marcador de la alteración de la perfusión periférica y condiciones hiperinflamatorias en pacientes con COVID-19 (28).

6. LIMITACIONES Y FORTALEZAS

La pandemia del COVID-19 comenzó a finales del 2019 y ha generado un enorme impacto en nuestra sociedad. De hecho, muchas investigaciones y estudios han sido llevados a cabo sobre la transmisión, la infección, las consecuencias, el diagnóstico... Existe un deseo de conocer más y de mejor manera, pero aún estamos en ese proceso de verificar las hipótesis y los pensamientos. Es cierto que se sabe cómo se transmite el virus, quizá la primera gran cuestión a resolver, pero aún no se conoce la respuesta a muchas preguntas. Una vez se ha reducido la gravedad de la infección, es hora de centrar los esfuerzos de investigación. Se deben centrar en cómo el SARS-CoV-2 afecta a nuestras distintas partes del organismo, sobre todo al SNC; qué consecuencias a corto y largo plazo podemos esperar; qué tratamiento es más aconsejable, tanto farmacológico como no farmacológico, qué factores de riesgo son más predisponentes al delirio en esta enfermedad... Por tanto, mi revisión sistemática ha sufrido esas limitaciones de falta de confirmación de muchas teorías. La parte que carece de más evidencia es la parte de fisiopatología. Esta sección requiere más investigación a fondo y más recursos económicos para realizar diferentes pruebas.

En cuanto a las fortalezas de este trabajo, destacaría la utilización de numerosos estudios en todo el mundo tanto de fisiopatología, como de epidemiología, como de mecanismos de prevención y tratamiento. Estos estudios e investigaciones recogían numerosas hipótesis y teorías. Las teorías, aunque precisasen de siguientes confirmaciones, han sido repetidas y expuestas continuamente en diversos artículos, aumentando así el grado de credibilidad.

7. CONCLUSIONES

- El delirio es un síntoma atípico de la enfermedad producida por el SARS-Cov-2 que cada vez tiene más impacto en nuestra sociedad por su alta asociación con la mortalidad.
- El uso de sedaciones profundas, el aislamiento y la falta de comunicación con el resto de gente han provocado un aumento del delirio en pacientes COVID-19.

- El delirio en casos de COVID-19 ha provocado en el paciente una infección más grave, una estancia hospitalaria más duradera, más ingresos en unidades de cuidados intensivos y un destete del respirador complicado.
- Debido a las dificultades de evaluar el delirio, se han implementado muchos métodos de diagnóstico de esta alteración neurológica adaptados a la posible situación de contagio.
- Existen varias formas de aparición del delirio en pacientes COVID-19. Puede ser por invasión directa o por una vía secundaria. Es imprescindible más investigación para confirmar las hipótesis actuales.
- Para prevenir el delirio se pueden utilizar medicamentos y/o medidas no farmacológicas. La medicación sería la misma que para cualquier paciente con esta alteración neurológica; y las medidas no farmacológicas, también usadas en la prevención, se basarían en reducir factores de riesgo y en algún modelo de actuación.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Beach SR, Praschan NC, Hogan C, Dotson S, Merideth F, Kontos N, et al. Delirium in COVID-19: A case series and exploration of potential mechanisms for central nervous system involvement. *Gen Hosp Psychiatry*. 2020;65:47-53. Recuperado a partir de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7242189/>
2. Kennedy M, Helfand BKI, Gou RY, Gartaganis SL, Webb M, Moccia JM, et al. Delirium in Older Patients With COVID-19 Presenting to the Emergency Department. *JAMA Netw Open*. 19 de noviembre de 2020;3(11):e2029540. Recuperado a partir de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7677760/>
3. Morandi A, Reborá P, Isaia G, Grossi E, Faraci B, Gentile S, et al. Delirium symptoms duration and mortality in SARS-COV2 elderly: results of a multicenter retrospective cohort study. *Aging Clin Exp Res*. agosto de 2021;33(8):2327-33. Recuperado a partir de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34176083/>
4. Krey L, Huber MK, Höglinger GU, Wegner F. Can sars-cov-2 infection lead to neurodegeneration and parkinson's disease? *Brain Sci*. 2021;11(12). Recuperado a partir de: https://www-scopus-com.ponton.uva.es/record/display.uri?eid=2-s2.0-85121719102&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&st1=delirium+covid&nlo=&nlr=&nls=&sid=8349c0974965c321c79968421f04dff1&ot=b&sdt=cl&cluster=scofreetoread%2c%22all%22%2ct%2bscosubjabbr%2c%22NEUR%2%2ct&sl=29&s=TITLE-ABS-KEY%28delirium+covid%29&relpos=11&citeCnt=0&searchTerm=&featureToggles=FEATURE_NEW_DOC_DETAILS_EXPORT:1
5. 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*. marzo de 2021;9(3):239-50. Recuperado a partir de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33428871/>
6. Helms J, Kremer S, Merdji H, Schenck M, Severac F, Clere-Jehl R, et al. Delirium and encephalopathy in severe COVID-19: a cohort analysis of ICU patients. *Crit Care*. 8 de agosto de 2020;24:491. Recuperado a partir de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7414289/>
7. Pranata R, Huang I, Lim MA, Yonas E, Vania R, Kuswardhani RAT. Delirium and Mortality in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) – A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2021;95:104388. Recuperado a partir de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7933794/>
8. Marengoni A, Zucchelli A, Grande G, Fratiglioni L, Rizzuto D. The impact of delirium on outcomes for older adults hospitalised with COVID-19. *Age Ageing*. 23 de octubre de 2020;49(6):923-6. Recuperado a partir de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32821901/>
9. Najjar S, Najjar A, Chong DJ, Pramanik BK, Kirsch C, Kuzniecky RI, et al. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports. *J Neuroinflammation*. 2020;17(1). Recuperado a partir de: https://www-scopus-com.ponton.uva.es/record/display.uri?eid=2-s2.0-85089170018&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&st1=delirium+covid&nlo=&nlr=&nls=&sid=3f11ddd9451d02e74955c575a933f7fe&ot=b&sdt=cl&cluster=scofreetoread%2c%22all%22%2ct%2bscosubjabbr%2c%22NEUR%2%2ct&sl=29&s=TITLE-ABS-KEY%28delirium+covid%29&relpos=102&citeCnt=83&searchTerm=&featureToggles=FEATURE_NEW_DOC_DETAILS_EXPORT:1

10. El Hayek S, Kassir G, Zalzale H, Gonzalez-Diaz JM, Bizri M. Emerging Psychiatric Themes in Post-COVID-19 Patients on a Psychiatry Consultation-liaison Service. *Psychiatr Q*. diciembre de 2021;92(4):1785-96. Recuperado a partir de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34463904/>
11. Martinotti G, Bonanni L, Barlati S, Miuli A, Sepede G, Prestia D, et al. Delirium in COVID-19 patients: a multicentric observational study in Italy. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. octubre de 2021;42(10):3981-8. Recuperado a partir de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34318364/>
12. Radhakrishnan NS, Mufti M, Ortiz D, Maye ST, Melara J, Lim D, et al. Implementing Delirium Prevention in the Era of COVID-19. *J Alzheimers Dis*. 2021;79(1):31-6. Recuperado a partir de: https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85099048023&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&st1=delirium+covid&nlo=&nlr=&nls=&sid=3f11ddd9451d02e74955c575a933f7fe&so=ot=b&sdt=cl&cluster=scofreetoread%2c%22all%22%2ct%2bscosubjabbr%2c%22NEUR%22%2ct&sl=29&s=TITLE-ABS-KEY%28delirium+covid%29&relpos=76&citeCnt=1&searchTerm=&featureToggles=FEATU RE_NEW_DOC_DETAILS_EXPORT:1
13. Sher Y, Rabkin B, Maldonado JR, Mohabir P. COVID-19-Associated Hyperactive Intensive Care Unit Delirium With Proposed Pathophysiology and Treatment: A Case Report. *Psychosomatics*. octubre de 2020;61(5):544-50. Recuperado a partir de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32591212/>
14. Harb AA, Chen R, Chase HS, Natarajan K, Noble JM. Clinical Features and Outcomes of Patients with Dementia Compared to an Aging Cohort Hospitalized During the Initial New York City COVID-19 Wave. *J Alzheimers Dis JAD*. 2021;81(2):679-90. Recuperado a partir de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33749656/>
15. Santos CJ, Nuradin N, Joplin C, Leigh AE, Burke RV, Rome R, et al. Risk factors for delirium among SARS-CoV-2 positive veterans. *Psychiatry Res*. 2022;309. Recuperado a partir de: https://www.scopus-com.ponton.uva.es/record/display.uri?eid=2-s2.0-85122688918&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&st1=delirium+covid&nlo=&nlr=&nls=&sid=8349c0974965c321c79968421f04dff1&so=ot=b&sdt=cl&cluster=scofreetoread%2c%22all%22%2ct%2bscosubjabbr%2c%22NEUR%22%2ct&sl=29&s=TITLE-ABS-KEY%28delirium+covid%29&relpos=2&citeCnt=0&searchTerm=&featureToggles=FEATUR E_NEW_DOC_DETAILS_EXPORT:1
16. Banks WA, Erickson MA. The next chapter for COVID-19: A respiratory virus inflames the brain. *Brain Behav Immun*. 2022;101:286-7. Recuperado a partir de: https://www.scopus-com.ponton.uva.es/record/display.uri?eid=2-s2.0-85123205569&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&st1=delirium+covid&nlo=&nlr=&nls=&sid=ccab7109d75fbc15faf0d7497e90a162&so=ot=b&sdt=cl&cluster=scofreetoread%2c%22all%22%2ct%2bscosubjabbr%2c%22NEUR%22%2ct&sl=29&s=TITLE-ABS-KEY%28delirium+covid%29&relpos=1&citeCnt=0&searchTerm=&featureToggles=FEATUR E_NEW_DOC_DETAILS_EXPORT:1
17. D'Ardes D, Carrarini C, Russo M, Dono F, Speranza R, Digiovanni A, et al. Low molecular weight heparin in COVID-19 patients prevents delirium and shortens hospitalization. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. abril de 2021;42(4):1527-30. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33185785/>
18. Reborá P, Rozzini R, Bianchetti A, Blangiardo P, Marchegiani A, Piazzoli A, et al. Delirium in Patients with SARS-CoV-2 Infection: A Multicenter Study. *J Am Geriatr Soc*. febrero de 2021;69(2):293-9. Recuperado a partir de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33411332/>
19. Fernández-Jiménez E, Muñoz-Sanjose A, Mediavilla R, Martínez-Alés G, Louzao II, Andreo J, et al. Prospective Analysis Between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio on Admission and

- Development of Delirium Among Older Hospitalized Patients With COVID-19. *Front Aging Neurosci.* 2021;13. Recuperado a partir de: https://www-scopus-com.ponton.uva.es/record/display.uri?eid=2-s2.0-85120881423&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&st1=delirium+covid&nlo=&nlr=&nls=&sid=8349c0974965c321c79968421f04dff1&sot=b&sdt=cl&cluster=scofreetoread%2c%22all%22%2ct%2bscosubjabbr%2c%22NEUR%22%2ct&sl=29&s=TITLE-ABS-KEY%28delirium+covid%29&relpos=17&citeCnt=0&searchTerm=&featureToggles=FEATU RE_NEW_DOC_DETAILS_EXPORT:1
20. Davies DA, Adlimoghaddam A, Albeni BC. The Effect of COVID-19 on NF- κ B and Neurological Manifestations of Disease. *Mol Neurobiol.* 2021;58(8):4178-87. Recuperado a partir de: https://www-scopus-com.ponton.uva.es/record/display.uri?eid=2-s2.0-85107593532&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&st1=delirium+covid&nlo=&nlr=&nls=&sid=3f11ddd9451d02e74955c575a933f7fe&sot=b&sdt=cl&cluster=scofreetoread%2c%22all%22%2ct%2bscosubjabbr%2c%22NEUR%22%2ct&sl=29&s=TITLE-ABS-KEY%28delirium+covid%29&relpos=34&citeCnt=3&searchTerm=&featureToggles=FEATU RE_NEW_DOC_DETAILS_EXPORT:1
 21. Bougakov D, Podell K, Goldberg E. Multiple Neuroinvasive Pathways in COVID-19. *Mol Neurobiol.* 2021;58(2):564-75. Recuperado a partir de: https://www-scopus-com.ponton.uva.es/record/display.uri?eid=2-s2.0-85091732004&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&st1=delirium+covid&nlo=&nlr=&nls=&sid=3f11ddd9451d02e74955c575a933f7fe&sot=b&sdt=cl&cluster=scofreetoread%2c%22all%22%2ct%2bscosubjabbr%2c%22NEUR%22%2ct&sl=29&s=TITLE-ABS-KEY%28delirium+covid%29&relpos=63&citeCnt=27&searchTerm=&featureToggles=FEATU RE_NEW_DOC_DETAILS_EXPORT:1
 22. Poloni TE, Medici V, Moretti M, Visonà SD, Cirrincione A, Carlos AF, et al. COVID-19-related neuropathology and microglial activation in elderly with and without dementia. *Brain Pathol Zurich Switz.* septiembre de 2021;31(5):e12997. Recuperado a partir de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34145669/>
 23. Amouri J, Andrews PS, Heckers S, Ely EW, Wilson JE. A Case of Concurrent Delirium and Catatonia in a Woman With Coronavirus Disease 2019. *J Acad Consult-Liaison Psychiatry.* febrero de 2021;62(1):109-14. Recuperado a partir de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33069380/>
 24. Anmella G, Arbelo N, Fico G, Murru A, Llach CD, Madero S, et al. COVID-19 inpatients with psychiatric disorders: Real-world clinical recommendations from an expert team in consultation-liaison psychiatry. *J Affect Disord.* 1 de septiembre de 2020;274:1062-7. Recuperado a partir de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32663933/>
 25. Chaves Filho AJM, Gonçalves F, Mottin M, Andrade CH, Fonseca SNS, Macedo DS. Repurposing of Tetracyclines for COVID-19 Neurological and Neuropsychiatric Manifestations: A Valid Option to Control SARS-CoV-2-Associated Neuroinflammation? *J Neuroimmune Pharmacol.* 2021;16(2):213-8. Recuperado a partir de: https://www-scopus-com.ponton.uva.es/record/display.uri?eid=2-s2.0-85100517080&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&st1=delirium+covid&nlo=&nlr=&nls=&sid=3f11ddd9451d02e74955c575a933f7fe&sot=b&sdt=cl&cluster=scofreetoread%2c%22all%22%2ct%2bscosubjabbr%2c%22NEUR%22%2ct&sl=29&s=TITLE-ABS-KEY%28delirium+covid%29&relpos=43&citeCnt=7&searchTerm=&featureToggles=FEATU RE_NEW_DOC_DETAILS_EXPORT:1
 26. Muccioli L, Pensato U, Bernabè G, Ferri L, Tappatà M, Volpi L, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in COVID-19-related encephalopathy. *J Neurol.* agosto de 2021;268(8):2671-5. Recuperado a partir de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33030607/>

27. LaHue SC, Douglas VC, Miller BL. The One-Two Punch of Delirium and Dementia During the COVID-19 Pandemic and Beyond. *Front Neurol.* 2020;11. Recuperado a partir de: https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85096373109&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&st1=delirium+covid&nlo=&nlr=&nls=&sid=3f11ddd9451d02e74955c575a933f7fe&sot=b&sdt=cl&cluster=scofreetoread%2c%22all%22%2ct%2b%2c%22NEUR%22%2ct&sl=29&s=TITLE-ABS-KEY%28delirium+covid%29&relpos=88&citeCnt=4&searchTerm=&featureToggles=FEATU RE_NEW_DOC_DETAILS_EXPORT:1
28. Hariyanto TI, Putri C, Hananto JE, Arisa J, Fransisca V Situmeang R, Kurniawan A. Delirium is a good predictor for poor outcomes from coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J Psychiatr Res.* octubre de 2021;142:361-8. Recuperado a partir de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34425488/>

ANEXOS:

Anexo 1:

4AT – Test para la detección del delirio.



Test para la evaluación de delirium y deterioro cognitivo

Nombre del paciente:

(etiqueta)

Fecha de nacimiento:

Número:

Fecha:

Hora:

Evaluador:

Marque con un círculo la respuesta correcta

[1] ESTADO DE CONSCIENCIA

Esto incluye pacientes que pueden presentar somnolencia (por ejemplo, difíciles de despertar y/o con sueño, obviamente somnolientos durante la evaluación) o agitado/hiperactivo. Observe al paciente. Si está dormido, intente despertarlo dirigiéndole la palabra o tocando gentilmente el hombro. Pedirle al paciente que diga su nombre y dirección para proceder a la puntuación.

Normal (completamente alerta, pero no agitado, a lo largo de la evaluación)	0
Somnolencia leve durante <10 segundos después de despertar, luego normal	0
Claramente anormal	4

[2] AMT4

Edad, fecha de nacimiento, lugar (nombre del hospital o edificio), año actual.

Sin errores	0
1 error	1
2 o más errores/no valorable	2

[3] ATENCIÓN

Pedirle al paciente: "Dígame por favor los meses del año hacia atrás en orden, comenzando por Diciembre."

Para ayudar a la comprensión inicial, preguntar "¿Cuál es el mes antes de Diciembre?" es permitido.

Meses del año hacia atrás	Acierta 7 meses o más correctamente	0
	Inicia pero acierta <7 meses / se niega a iniciar	1
	No valorable (debido a malestar, somnolencia, falta de atención)	2

[4] CAMBIO AGUDO O CURSO FLUCTUANTE

La evidencia de un cambio significativo o fluctuación en: el estado de alerta, la cognición, otra función mental (Por ejemplo: paranoia, alucinaciones) que surjan durante las últimas 2 semanas y todavía evidente en las últimas 24 horas

No	0
Sí	4

4 o más: posible delirium +/- deterioro cognitivo
1-3: posible deterioro cognitivo
0: delirium o deterioro cognitivo severo poco probable
(pero delirium todavía posible si la información [4] está incompleta)

PUNTUACIÓN 4AT

INSTRUCCIONES

El 4AT es un instrumento de cribado diseñado para la evaluación inicial rápida de delirium y deterioro cognitivo. Una puntuación de 4 o más sugiere delirium, pero no es diagnóstico: una evaluación más detallada del estado mental puede ser necesaria para llegar a un diagnóstico. Una puntuación entre 1-3 sugiere deterioro cognitivo y es necesario una valoración cognitiva más detallada así como la recopilación de datos de un informante en la historia clínica. Una puntuación de 0 no excluye definitivamente delirium o deterioro cognitivo: una prueba más detallada puede ser requerida dependiendo del contexto clínico. Los puntos 1-3 se valoran únicamente durante la observación del paciente en el momento de la evaluación. El punto 4 requiere información de una o más fuentes, por ejemplo el propio conocimiento del paciente, otras personas que conozcan al paciente (por ejemplo, personal de enfermería), notas del médico de familia, notas de casos anteriores, cuidadores. El evaluador debe tener en cuenta las dificultades de comunicación (deficiencia auditiva, disfasia, falta de idioma común) en la realización de la prueba y la interpretación del contenido de la evaluación. **Estado de consciencia:** La alteración en el nivel de alerta es muy probable que sea causado por el delirium en los hospitales. Si el paciente presenta alteración significativa del estado de alerta durante la evaluación, la puntuación será de 4. **AMT4 (Test Mental Abreviado-4):** Esta puntuación se puede extraer de los elementos del AMT10 si este se realiza inmediatamente antes. **Cambio agudo o curso fluctuante:** las fluctuaciones pueden ocurrir sin delirium en algunos casos de demencia, pero la fluctuación marcada por lo general indica el delirium. Para ayudar a discernir entre alucinaciones y/o pensamientos paranoides, preguntar al paciente preguntas tales como, "¿Está preocupado por lo que sucede aquí?"; "¿Siente miedo por algo o alguien?"; "¿Ha estado escuchando o viendo algo inusual?".

Versión 1.2. Información y descarga: www.the4AT.com

Sander, R., Corretge, M., Dorrian, M. (2016). 4AT Spanish version 1.0.

© 2011-2014 MacLulich, Ryan, Cash

Anexo 2:

M-RASS - Escala de Sedación y Agitación de Richmond modificada.



Anexo 3:

Plan de Prevención del Delirio.

