

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina Interna

**“SÍNDROME CONFUSIONAL AGUDO Y SU VALOR  
PRONÓSTICO EN EL PACIENTE SÉPTICO Y NO  
SÉPTICO”**

Doctorando: Carlos Jorge Ripper

Director: Dr. Francisco Santolaria Fernández

Co-directora: Dra. M<sup>a</sup> Remedios Alemán Valls

La Laguna, Mayo de 2016.



# ÍNDICE

---



<b>A. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>13</b>
1. SÍNDROME CONFUSIONAL AGUDO:	
1.1. DEFINICIÓN .....	13
1.2. CLASIFICACIÓN .....	14
1.3. EPIDEMIOLOGÍA .....	15
1.4. ETIOLOGÍA:	
1.4.1. FACTORES PREDISPONENTES .....	17
1.4.2. FACTORES PRECIPITANTES .....	20
1.4.3. MODELOS PREDICTIVOS .....	22
1.5. FISIOPATOLOGÍA:	
1.5.1. NEUROTRANSMISIÓN .....	23
1.5.2. CITOQUINAS .....	24
1.5.3. MARCADORES DE DAÑO NEURONAL .....	26
1.5.4. HORMONAS .....	27
1.6. DIAGNÓSTICO .....	28
1.7. PRONÓSTICO:	
1.7.1. DELIRIUM Y MORTALIDAD .....	29
1.7.2. DELIRIUM Y DEMENCIA .....	33
1.7.3. EVOLUCIÓN DEL DELIRIUM Y MORTALIDAD .....	34
1.7.4. DURACIÓN DEL DELIRIUM Y MORTALIDAD .....	36
1.7.5. FACTORES ASOCIADOS A LA RECUPERACIÓN DEL DELIRIUM.....	38
1.8. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO .....	39
2. SEPSIS:	
2.1. DEFINICIÓN .....	43
2.2. EPIDEMIOLOGÍA .....	43
2.3. FISIOPATOLOGÍA .....	44
2.4. FISIOPATOLOGÍA EN ANCIANOS .....	46
3. ENCEFALOPATÍA SÉPTICA:	
3.1. DEFINICIÓN .....	49
3.2. EPIDEMIOLOGÍA .....	49
3.3. FISIOPATOLOGÍA .....	50
3.3.1. DIFERENCIAS CON OTRAS FORMAS DE DELIRIUM .....	52
3.4. PRONÓSTICO .....	52

<b>B. OBJETIVOS .....</b>	<b>57</b>
<b>C. PACIENTES Y MÉTODO .....</b>	<b>61</b>
1. SELECCIÓN DE LA MUESTRA .....	61
2. DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME CONFUSIONAL AGUDO .....	62
3. VARIABLES ANALIZADAS:	
3.1. COMORBILIDAD .....	63
3.2. FRAGILIDAD .....	63
3.3. DEPENDENCIA .....	65
3.4. NIVEL COGNITIVO .....	66
3.5. GRAVEDAD DE LA SEPSIS .....	67
3.6. DATOS ANALÍTICOS .....	68
3.7. NUTRICIÓN Y ANTROPOMETRÍA .....	68
3.8. ATROFIA CEREBRAL .....	69
3.9. CARACTERÍSTICAS DEL DELIRIUM .....	70
3.10. MORTALIDAD .....	71
3.11. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS .....	71
<b>D. RESULTADOS .....</b>	<b>75</b>
1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA .....	75
2. COMPARACIÓN ENTRE GRUPOS .....	85
3. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA .....	93
3.1. GRUPOS .....	93
3.2. EDAD .....	95
3.3. SEXO .....	97
3.4. COMORBILIDAD .....	98
3.5. FÁRMACOS .....	120
3.6. TEMPERATURA CORPORAL .....	123
3.7. FOCO DE LA INFECCIÓN .....	126
3.8. ESTADO DE NUTRICIÓN .....	127
3.9. CHARLSON .....	134

3.10. PFEIFFER .....	140
3.11. ESCALA CSHA .....	143
3.12. ÍNDICE BARTHEL .....	146
3.13. DAÑO CEREBRAL .....	147
3.14. ATROFIA CEREBRAL .....	148
3.15. OTRAS VARIABLES .....	149
3.16. COMPONENTES DEL SCA:	
3.16.1. NIVEL DE CONCIENCIA .....	152
3.16.2. AGITACIÓN PSICOMOTRIZ .....	158
3.16.3. ORIENTACIÓN .....	161
3.16.4. ATENCIÓN .....	162
3.16.5. PENSAMIENTO .....	164
3.16.6. LENGUAJE .....	166
3.16.7. ALUCINACIONES .....	167
3.16.8. CONCIENCIA-ORIENTACIÓN-ATENCIÓN .....	168
3.17. RECUPERACIÓN MENTAL .....	169
4. FACTORES ASOCIADOS A LA RECUPERACIÓN MENTAL:	
4.1. SEPSIS .....	177
4.2. EDAD .....	177
4.3. SEXO .....	178
4.4. COMORBILIDAD .....	179
4.5. CHARLSON .....	180
4.6. FÁRMACOS .....	181
4.7. TEMPERATURA CORPORAL .....	181
4.8. FOCO DE LA INFECCIÓN .....	183
4.9. ESCALA CSHA .....	183
4.10. SUBTIPO DE SCA .....	185
4.11. ESTADO DE NUTRICIÓN .....	186
4.12. PFEIFFER .....	188
4.13. ATROFIA CEREBRAL .....	190
4.14. OTRAS VARIABLES CLÍNICO-ANALÍTICAS .....	191
4.15. COMPONENTES DEL SCA:	
4.15.1. NIVEL DE CONCIENCIA .....	193
4.15.2. AGITACIÓN PSICOMOTRIZ .....	196
4.15.3. ORIENTACIÓN .....	198
4.15.4. ATENCIÓN .....	199
4.15.5. ALUCINACIONES .....	201
4.15.6. LENGUAJE .....	202

4.15.7. PENSAMIENTO .....	203
4.16. VARIACIÓN DE LOS COMPONENTES .....	204
5. ANÁLISIS MULTIVARIANTE	
5.1. MORTALIDAD A CORTO PLAZO .....	207
5.2. MORTALIDAD A LARGO PLAZO .....	211
6. CITOQUINAS Y MARCADORES	
6.1. DIFERENCIAS ENTRE CASOS .....	220
6.2. DIFERENCIAS ENTRE CASOS Y CONTROLES .....	224
6.3. RELACIÓN CON SUBTIPO DE SCA .....	229
6.4. RELACIÓN CON LA RECUPERACIÓN MENTAL .....	229
6.5. RELACIÓN CON LA MORTALIDAD .....	231
<b>E. DISCUSIÓN .....</b>	<b>237</b>
<b>F. CONCLUSIONES .....</b>	<b>263</b>
<b>G. BILIOGRAFÍA .....</b>	<b>267</b>

## **ABREVIATURAS**

ACV = accidente cerebrovascular

AMB = área muscular del brazo

ANA = anticuerpos anti nucleares

APACHE = acute physiology and chronic health evaluation (escala gravedad)

APS = acute physiologic score (escala gravedad)

AUC = área bajo la curva

CAM = confusion assessment method

CSHA = canadian study of health and aging (escala de fragilidad)

DRS = delirium rating scale

EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica

GCS = escala de coma Glasgow

ICC = insuficiencia cardiaca congestiva

IERAA = inhibidores del eje renina-angiotensina-aldosterona

IFN = interferón

IL = interleucina

IMC = índice masa corporal

MMII = miembros inferiores

MMSS = miembros superiores

MMSE = mini mental state examination test

NSE = enolasa específica neuronal

PCR = proteína C reactiva

PET = tomografía por emisión de positrones

RMN = resonancia magnética nuclear

RR = riesgo relativo

SCA = síndrome confusional agudo

SIRS = síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

SOFA = sepsis organ failure assessment (escala gravedad)

TAC = tomografía axial computarizada

UCI = unidad de cuidados intensivos

VNS = valoración nutricional subjetiva

VSG = velocidad sedimentación globular



# INTRODUCCIÓN

---



## 1. SÍNDROME CONFUSIONAL AGUDO

### 1.1. DEFINICIÓN

El concepto de delirio, utilizado por primera vez por Celso en el siglo I D.C. para referirse a las alteraciones mentales asociadas a la fiebre o a los traumatismos craneales ha recibido diferentes denominaciones a lo largo de la historia: síndrome de disfunción cerebral aguda, encefalopatía tóxico-metabólica e insuficiencia cerebral aguda, siendo actualmente los términos delirium o delirio y síndrome confusional agudo (SCA) los más aceptados (1,2).

Esta entidad clínica consiste en una disfunción aguda de las funciones cerebrales superiores en respuesta a un factor estresante expresándose principalmente como un trastorno fluctuante en la atención, la orientación, el nivel de conciencia y el comportamiento, siendo frecuente que se acompañe de cambios en la actividad motora y alteraciones del ciclo sueño-vigilia.

Es, como su nombre indica, el carácter agudo del cuadro y su reversibilidad lo que lo diferencia de la demencia:

	<b>Delirium</b>	<b>Demencia</b>
<b>Inicio</b>	Agudo, en horas o días, a pesar de que las alteraciones mentales iniciales pueden ser sutiles	Insidioso y progresivo a lo largo de meses
<b>Atención</b>	La disminución de la capacidad para focalizar y mantener la atención es una condición necesaria que aparece precozmente	Normal salvo en casos de demencia grave
<b>Conciencia</b>	Nivel de conciencia reducido con fluctuaciones	Normalmente intacta
<b>Lenguaje</b>	Incoherente y desorganizado	Ordenado aunque puede ocurrir anomia y afasia
<b>Causas</b>	Enfermedad orgánica, intoxicación por drogas o fármacos, efectos secundarios de fármacos	Proceso neurológico primario (ej. acúmulo de placas beta amiloide en el enfermedad de Alzheimer)
<b>Otras características</b>	Hiperactivo, hipoactivo y formas mixtas según la alteración psicomotriz. Es posible que se asocie a alteraciones en el patrón del sueño y a alteraciones perceptivas	Los síntomas varían dependiendo de la enfermedad (ej. fluctuaciones cognitivas y alucinaciones en la demencia por cuerpos de Lewy)

\* Fong TG, Davis D, Growdon ME, Albuquerque A, Inouye SK. Review The interface between delirium and dementia in elderly adults. 2015;823–32 (3).

A pesar de ser reconocido por primera vez como una entidad clínica en la 3ª edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-III) en el año 1980 continúa dándosele poca relevancia y son muchos los aspectos aún desconocidos sobre su fisiopatología y sobre sus implicaciones clínicas.

## 1.2. CLASIFICACIÓN

El síndrome confusional agudo se puede clasificar en tres subtipos de acuerdo con la actividad motora que presente el enfermo ya sea hiperactivo, hipoactivo o mixto. Los pacientes con el subtipo hiperactivo se presentan con agitación psicomotriz, insomnio, hipervigilancia, irritabilidad y falta de colaboración mientras que en el subtipo hipoactivo predominan la somnolencia, la bradipsiquia y la apatía, siendo el tipo mixto una combinación de ambos. Los tres grupos poseen una característica común que es la incapacidad para mantener un nivel de atención adecuado.

Al ser sus manifestaciones más llamativas, en la práctica clínica habitual, se piensa que el delirio hiperactivo predomina sobre el resto y sin embargo son varios los trabajos que ponen de manifiesto una mayor prevalencia del delirio hipoactivo.

*Stagno et al.* (2004) publican una revisión de 14 estudios describiendo una prevalencia del 15-80% para el delirio hipoactivo, del 6-46% para el hiperactivo y del 11-55% para el mixto (4). En la tabla siguiente se resumen los artículos revisados:

Estudio	Hipo (%)	Hiper (%)	Mixto (%)	Ninguno (%)	Diagnóstico
<b>Koponen et al. 1989</b>	38	12	49	-	DSM-III
<b>Koponen et al. 1989</b>	31	14	55	-	DSM-III
<b>Ross et al. 1991</b>	68	32	-	-	Juicio clínico
<b>Liptzin y Levkoff, 1992</b>	15	19	52	14	DSM-III
<b>Kobayashi et al. 1992</b>	79	6	15	-	Juicio clínico
<b>Platt et al. 1994</b>	37	46	17	-	DSM-III, DRS >12
<b>Uchiyama et al. 1996</b>	80	20	-	-	DSM-IV
<b>Meagher et al. 1996</b>	30	24	46	-	ICD-10
<b>Olefsson et al. 1996</b>	71	18	11	-	Juicio clínico
<b>O'Keefe et al. 1999</b>	21	29	43	-	DSM-III
<b>Sandberg et al. 1999</b>	26	22	42	11	DSM-IIIIR

<b>Camus et al. 2000</b>	47	26	27	-	DSM-IIIR
<b>Breitbart et al. 2002</b>	54	46	-	-	DSM-IV, MDAS>13
<b>Marcantonio et al. 2002</b>	69	29	-	2	DSM-IV
Media (3 subtipos)	48	24	36	12	-
Media (2 subtipos)	67	31	-	-	-

\* Stagno D, Gibson C, Breitbart W. The delirium subtypes: a review of prevalence, phenomenology, pathophysiology and treatment response. *Palliat Support Care*. 2004;2:171-9.

En cuanto al pronóstico de cada tipo existe aún hoy cierta controversia aunque en principio se acepta que las formas hipoactivas conllevan un peor pronóstico, quizás debido a que estos pacientes son más propensos a tener complicaciones como broncoaspiraciones, úlceras de decúbito y malnutrición tal y como explican *Marcantonio et al.* (2012) (5).

*Kiely et al.* (2007) hallaron una mayor mortalidad al año en el subtipo hipoactivo (RR 1.60 [IC 95% 1.09 – 2.35]) (6).

*F. Yang et al.* (2009) solo hallaron una relación entre el tipo hipoactivo y una mayor mortalidad en el subgrupo de pacientes con demencia previa (7).

*Meagher et al.* (2011) estudiaron 100 pacientes en unidades de paliativos y encontraron una mayor mortalidad al mes en aquellos pacientes con delirio hipoactivo ( $p = 0.03$ ) (8).

Sin embargo, *Marcantonio et al.* (2002) en 122 pacientes, 69% de ellos hipoactivos y 29% hiperactivos, encuentran que los pacientes con el subtipo hipoactivo presentaron una menor mortalidad al mes (32% vs 79%,  $p = 0.003$ ) (9).

### 1.3. EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome confusional agudo ocurre con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada siendo un motivo de consulta frecuente de este grupo poblacional en los servicios de urgencias y motivo de ingreso en servicios de Medicina Interna.

Mientras en la población general la prevalencia se sitúa en torno al 1-2%, ésta llega a ser del 18-35% en pacientes ingresados en unidades médicas, del 8-17% en pacientes en el servicio de urgencias y del 7-50% en pacientes ingresados en UCI como describen *Inouye et al.* (2014) en un metaanálisis compuesto por 35 estudios prospectivos con más de 100 pacientes incluidos en cada uno de ellos (10).

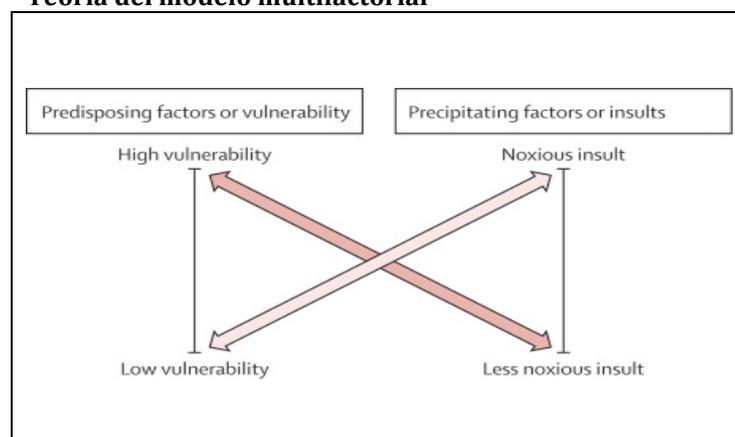
Es frecuente también que los pacientes postquirúrgicos se compliquen con un síndrome confusional variando en función del estrés que suponga la intervención. Así, aunque en las intervenciones de cataratas se encuentra en torno al 4%, en la cirugía cardíaca puede llegar a ser hasta del 73% (11).

#### 1.4. ETIOLOGÍA

Aún se desconocen muchos aspectos en cuanto a los mecanismos fisiopatológicos responsables del delirium.

En la actualidad se acepta la teoría del modelo multifactorial propuesto por *Inouye et al.* (1996) (12) en el cuál la aparición del delirio depende de la interrelación entre la gravedad del factor precipitante y la fragilidad o grado de reserva funcional del paciente, denominado factor predisponente. Esto explica porqué en pacientes ancianos un insulto aparentemente banal es capaz de desencadenar el síndrome, mientras que en pacientes jóvenes, la gravedad del factor precipitante ha de ser mayor (10).

#### Teoría del modelo multifactorial



\* Inouye SK, Westendorp RGJ, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet*. Elsevier Ltd; 2014;383(9920):911-22.

#### 1.4.1. FACTORES PREDISPONENTES

Se han descrito en la literatura (10,13,14) múltiples factores predisponentes como padecer previamente demencia o deterioro cognitivo ligero, sufrir déficits visuales y/o auditivos, el grado de comorbilidad, el abuso de alcohol, la depresión y la edad.

A continuación detallaremos algunos de ellos que consideramos relevantes:

##### **Atrofia Cerebral**

El grado de atrofia cerebral como factor predisponente es cuestión de debate debido a resultados dispares en los diferentes estudios realizados hasta la fecha.

*Koponen et al.* (1989) describen diferencias significativas en la dilatación biventricular, la atrofia cortical y la anchura de la cisura de Sylvio en aquellos pacientes que desarrollaron un síndrome confusional respecto a los controles (15).

*Soiza et al.* (2008) en un metaanálisis que incluyó 12 estudios con 194 síndromes confusionales y 570 controles no consiguió arrojar luz sobre el asunto ya que los autores concluyen que con los datos analizados en el momento de la publicación, no es posible conocer como influye el grado de atrofia cerebral en el desarrollo del delirium (16).

*Shioiri et al.* (2010) en una cohorte de 116 pacientes postoperados cardiacos, encontraron una mayor atrofia de la sustancia blanca profunda y del tálamo en los pacientes que desarrollaron un cuadro confusional (17).

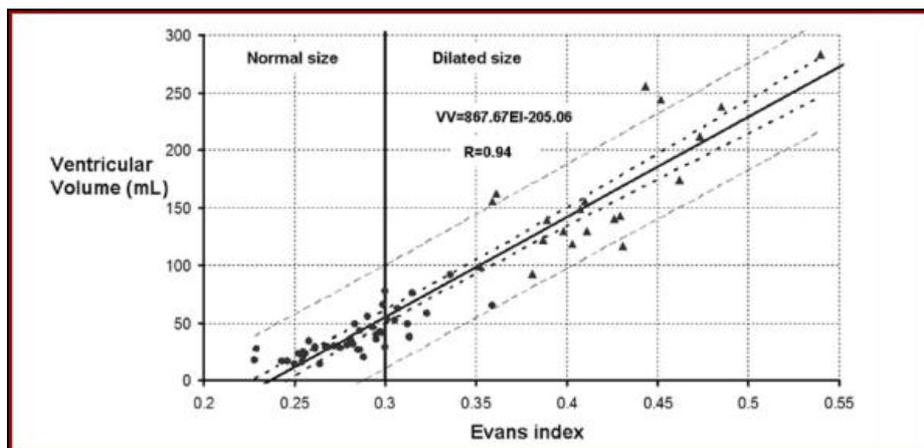
*Gunther et al.* (2012) hallaron una asociación entre la duración del delirium y la atrofia cerebral en un estudio prospectivo con 47 pacientes (18).

*Root et al.* (2013) en un estudio retrospectivo con 24 pacientes confusos postoperados encontraron diferencias en el número de lesiones en la sustancia blanca pero no en el grado de atrofia cerebral cuando los compararon con controles no confusos (19).

*Cavallari et al.* (2015) no hallaron relación entre el grado de atrofia cerebral medida por RMN y el riesgo de desarrollar delirium en un grupo de 146 pacientes postquirúrgicos (20).

La heterogeneidad en los resultados de estos estudios quizás venga determinada por la falta de criterios comunes para definir la atrofia cerebral. Con este objetivo se han desarrollado una serie de índices cerebrales entre los que destacan el índice de Evans, el índice bifrontal, el índice de atrofia cortical y el índice célula media, si bien no han sido utilizados específicamente para el estudio del síndrome confusional agudo.

*Ambarki et al.* (2010) estudiaron a 46 ancianos sanos y a 20 enfermos con hidrocefalia con una edad media de  $71 \pm 6$  años. Estos autores hallaron una relación lineal entre el índice de Evans y el volumen ventricular medido mediante un software específico (QBrain 2.0), estableciendo el punto de corte en 0.3 (21):



Relación entre el volumen ventricular (VV) y el índice de Evans (EI) en sujetos ancianos sanos (círculos) y pacientes con hidrocefalia normotensiva del adulto (triángulos). La línea continua muestra la línea de regresión, las líneas discontinuas oscuras representan el intervalo de confianza al 95% y las líneas discontinuas tenues los intervalos predictivos. Obsérvese la buena correlación entre VV y el EI al incluir ambos grupos. Si solo se incluyen los sanos se encuentra una  $R = 0.80$ ,  $p < 0.001$ .

*Ishii et al.* (1983) en un estudio con pacientes alcohólicos concluye que el mejor índice para medir la atrofia cerebral en este subgrupo de enfermos es el índice de Evans.

*Rossi et al.* (2004) concluyen en un estudio con muy pocos casos que el índice radial temporal clasifica correctamente a 16/20 enfermos con Alzheimer con una sensibilidad y especificidad del 80% y del 83% respectivamente (22).

*Geroldi et al.* (2002) va un paso más allá y concluye que aquellos pacientes con Alzheimer sin clínica alucinatoria presentaban un índice radial temporal simétrico mientras que aquellos con alucinaciones presentaban una asimetría siendo mayor el índice radial temporal derecho.

### **Arterioesclerosis**

Estudios recientes se han centrado en la relación entre el delirio postquirúrgico y la enfermedad arterioesclerótica sistémica.

*Rudolph et al.* (2005) encontraron relación entre el grado de enfermedad arterioesclerótica de las carótidas, la aorta y las coronarias con la probabilidad de desarrollar delirium tras una cirugía de by-pass coronario. La estenosis de un 50% o más de las carótidas se asoció con un RR 3.5 (IC 95% 1.5 – 8.1) y la presencia de placas en la arteria aorta se asoció con un RR 2.9 (IC 95% 1.5 – 8.1). Tras controlar por edad, estado cognitivo y comorbilidad el score aterosclerótico mantuvo la significación estadística (RR 2.7; [IC 95% 1.1 – 6.8]) (23).

Más recientemente, *Otomo et al.* (2013) también han descrito una asociación entre la presencia de infartos cerebrales previos y enfermedad arterial periférica con el riesgo de sufrir delirio postoperatorio. En el análisis de regresión logística los factores independientes fueron los infartos cerebrales previos (RR 2.26; IC 95% 1.10 – 4.78) y la aterosclerosis de la aorta ascendente (RR 2.44; IC 95% 1.03 – 5.62) (24).

En torno a esta idea han surgido varios trabajos que intentan estudiar la relación entre el uso de estatinas y el delirium con resultados contradictorios. Si bien *Katznelson et al.* (25) en pacientes postquirúrgicos y *Morandi et al.* (26) en pacientes ingresados en UCI hallaron que el uso previo de estatinas protege frente al delirio, *Redelmeier et al.* (27) y *Mariscalco et al.* (28) no encontraron asociación, e incluso el primero de ellos concluye

que el tratamiento con estatinas supone un riesgo aumentado de desarrollar un síndrome confusional agudo.

### **Estado nutricional**

Los pacientes con desnutrición proteico-calórica presentan un mayor riesgo de sufrir delirium como evidenciaron *K.R. Culp et al.* (2008) en un estudio longitudinal con 312 pacientes de los cuáles 69 (21,8%) desarrollaron delirium. Estos tenían un menor índice de masa corporal y unos niveles de albúmina menores (29).

En la misma línea *Inouye et al.* encontraron asociación significativa entre desnutrición (definida como niveles de albúmina < 3 mg/dl) y delirium (RR, 4.0; IC 95% 2.2-7.4). (12).

*Ringaitiene et al.* (2015) estudiaron la malnutrición mediante el cuestionario Nutritional Risk Screening 2002 (NRS-2002) en 99 pacientes sometidos a cirugía cardíaca y describen un riesgo de 6.3 (IC 95 %: 1.3-28.8) de sufrir delirium en aquellos malnutridos (30).

#### 1.4.2. FACTORES PRECIPITANTES

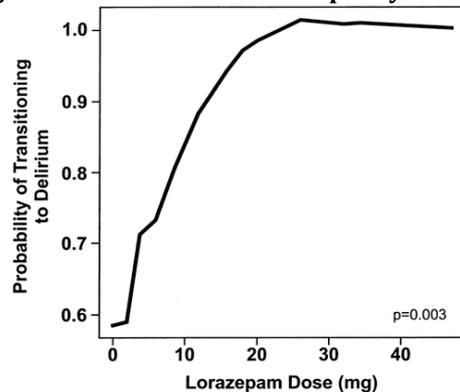
Entre los factores precipitantes se han descrito el uso de fármacos sedantes o hipnóticos, la polimedicación, la contención física, el uso de sondajes vesicales, ciertas alteraciones analíticas como la hiperuremia, la acidosis, y las alteraciones del sodio y el potasio, infecciones, cirugía y traumatismos mayores (31).

### **Psicofármacos**

El uso en ancianos de benzodiazepinas y fármacos relacionados favorece la aparición de delirium cuando son hospitalizados. En un metaanálisis desarrollado por *Inouye et al.* (2014) el uso de fármacos hipnóticos se asoció con un riesgo 4.5 veces mayor de sufrir delirium. El uso de polimedicación (> 3 fármacos) supuso un riesgo de 2.9 (10).

*Pandharipande et al.* (2006) describen la asociación entre la dosis acumulada de lorazepam empleadas en una UCI y el riesgo de delirium (32):

**Figura. Relación entre Lorazepam y Delirium**



\* 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(1):21–6.

Los fármacos con actividad anticolinérgica también han sido implicados tanto en el desarrollo del síndrome confusional agudo como en la gravedad del mismo como describen *Han L. et al.* (2001) en un estudio prospectivo con 278 pacientes confusos en donde tras ajustar por la presencia o no de demencia encontraron una asociación significativa (33). Por el contrario *C. Fox et al.* (2014) publicaron un metaanálisis que incluía 5 estudios, 4 de los cuáles no encontraban asociación significativa entre medicación anticolinérgica y delirio (34).

En cuanto a los neurolépticos, *Pisani et al.* (2015) concluyeron que en pacientes no intubados ingresados en una UCI cada miligramo acumulado de haloperidol se asoció con un incremento del 5% del riesgo de padecer delirium (RR 1.05, IC 95% 1.02 - 1.09) (35); asociación que también halló *Mehta et al.* (2015) en un estudio randomizado con 226 pacientes confusos (RR 1.67; IC 95% 1.005 - 2.767;  $p = 0.047$ ) (36).

Los fármacos empleados en la enfermedad de Parkinson, con actividad dopaminérgica, tienen como efectos adversos bien reconocidos el producir estados de confusión y psicosis con alucinaciones visuales (37).

### 1.4.3. MODELOS PREDICTIVOS

A partir de los factores de riesgo mencionados se han desarrollado una serie de modelos predictivos para intentar identificar a aquellos pacientes de alto riesgo y así tratar de prevenir, en la medida de lo posible, el desarrollo del síndrome confusional agudo.

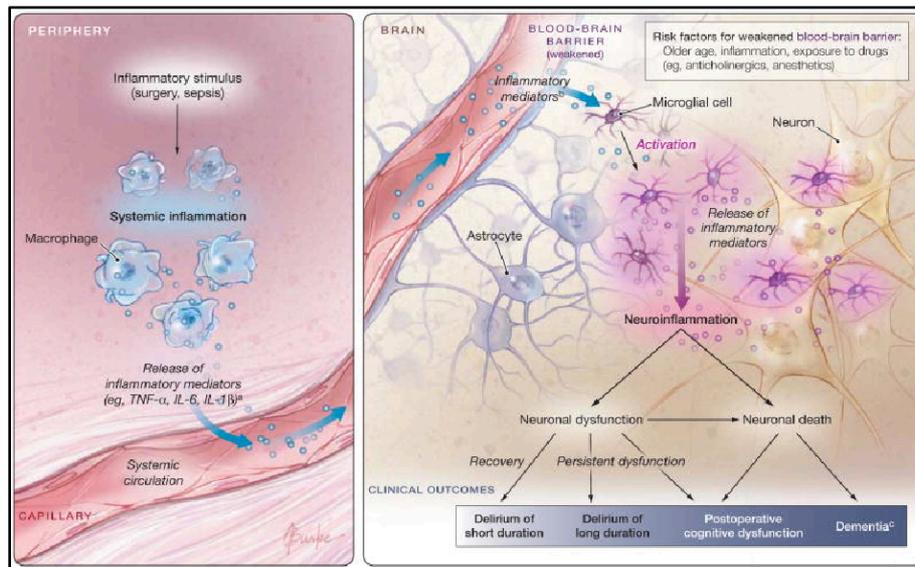
En este sentido *Inouye et al.* (1993, 1996) han validado dos modelos predictivos. El primero de ellos consta de cuatro ítems: severidad de la enfermedad, disminución de la agudeza visual, deterioro cognitivo previo y un cociente BUN/creatinina elevado asignándose un punto a cada uno. Con esto se clasifican los pacientes en probabilidad baja (0 puntos), intermedia (1-2 puntos) y alta (3-4 puntos) para lo cuál tienen un riesgo del 9%, 23% y 83% respectivamente de padecer delirium ( $p < 0,0001$ ) (38).

El segundo modelo consta de 5 ítems diferentes (malnutrición, restricción física, sondaje vesical, > 3 fármacos y cualquier iatrogenia) clasificando a los pacientes también en tres grupos con unos riesgos respectivos de 3%, 20% y 59% ( $p < 0,001$ ) (12).

### 1.5. FISIOPATOLOGÍA

A día de hoy no existe un único mecanismo capaz de explicar por si mismo la aparición del delirio. Al contrario, la evidencia acumulada sugiere que son varios los factores biológicos que interaccionan entre sí produciendo como resultado final una disrupción en el funcionamiento neuronal. Algunos de los factores mejor conocidos son la alteración de los neurotransmisores, la inflamación (citoquinas), los trastornos electrolíticos y los factores genéticos.

*Marcantonio et al.* (2012) resumen en el siguiente esquema los acontecimientos que desencadenan finalmente la disfunción neuronal y el consiguiente síndrome confusional agudo:



\* Marcantonio ER. Postoperative delirium: a 76-year-old woman with delirium following surgery. *JAMA*. 2012, 4; 308:73–81.

### 1.5.1. NEUROTRANSMISIÓN

Existen varios neurotransmisores potencialmente involucrados pero el déficit de acetilcolina y el exceso de dopamina son los que mayor evidencia tienen sobre su participación en el delirium (37,39).

Como explica *M. Hala* en una revisión del año 2006; en el delirio postoperatorio, ante la agresión quirúrgica, se activan una serie de mecanismos celulares como la adhesión leucocitaria a la pared endotelial y se produce edema de las células endoteliales, edema perivascular y estrechamiento del diámetro capilar. Esta serie de cambios morfológicos provocarían a un déficit de la perfusión y a un aumento del espacio de difusión del oxígeno a nivel cerebral. Debido a que la síntesis de acetilcolina es especialmente sensible a las bajas concentraciones de oxígeno ésta no se produciría a un ritmo suficiente y aparecerían los síntomas de la confusión. Toda esta cadena de acontecimientos lleva un tiempo en producirse, lo que explicaría porqué el delirio postquirúrgico ocurre más frecuentemente en el segundo o tercer día tras la intervención (40).

## 1.5.2. CITOQUINAS

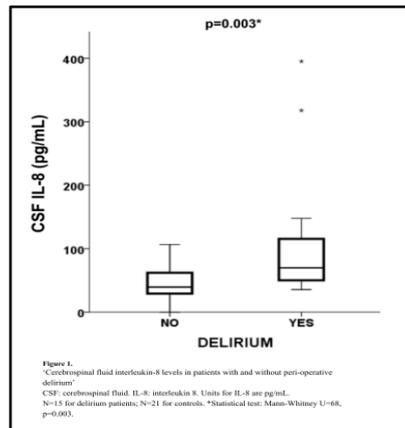
El rol de las citoquinas inflamatorias en la génesis del delirium ha sido ampliamente estudiado.

En modelos animales como el desarrollado por *Cibelli et al.* (2010) se pone de manifiesto el papel de la IL-1 y su receptor en la disfunción cognitiva postoperatoria. Estos autores estudiaron a ratones naive y a ratones modificados genéticamente con ausencia del receptor de la IL-1 (IL-1R). Ambos grupos se sometieron a cirugía y se midieron los niveles de citoquinas plasmáticas y cerebrales, se les realizaron diferentes test de memoria. Encontraron que a las 6 horas de la cirugía los ratones presentaban niveles altos de IL-1 e IL-6 tanto en plasma como en el hipocampo comparado con ratones no operados y que estos valores elevados de citoquinas se asociaban con peores resultados en los test cognitivos. En aquellos ratones operados sin IL-1R los test cognitivos eran similares a los controles (41).

En estudios con humanos también se ha demostrado la asociación de las citoquinas con el delirio. *S. de Rooij et al.* (2007) publicaron un estudio prospectivo donde encontraron una mayor proporción de pacientes con niveles elevados en sangre de IL-6 (53% vs 31%) e IL-8 (45% vs 22%) en el grupo de confusos cuando los compararon frente a un grupo de no confusos de similares características (42).

*Van Munster et al.* (2008) encontraron resultados similares en los niveles de IL-6 e IL-8 en un estudio de 98 pacientes postoperados de fractura de cadera. Los niveles pico de IL-6 se hallaron en la fase de delirio mientras que los de IL-8 se encontraron en la fase previa al delirium. Es de destacar que los pacientes con delirio hiperactivo presentaban niveles significativamente más altos de IL-6 respecto a aquellos con delirio hipoactivo (43).

*Mac Lulich et al.* (2011) estudiaron el líquido cefalorraquídeo de pacientes confusos sometidos a cirugía de fractura de cadera y los compararon con controles de similares características encontrando también niveles significativamente mayores de IL-8 y de IL-6 (44):



Nuevamente *Van Munster et al.* (2011) en un estudio post-mortem analizaron muestras de cerebro de 9 pacientes que fallecieron confusos y los compararon con 6 fallecidos no confusos de la misma edad y con un nivel cognitivo previo similar. Hallaron un aumento significativo en la actividad de la microglia y de los astrocitos y unos niveles de IL-6 más elevados en los pacientes confusos (45).

También queda patente el efecto de las citoquinas a nivel cerebral a raíz del empleo de fármacos inmunomoduladores para el tratamiento del cáncer o de la hepatitis por virus C.

*Smith et al.* (1992) en un estudio de fase I infundió IL-1 alfa a pacientes con tumor sólido avanzado. Los efectos adversos limitantes de dosis fueron hipotensión, infarto de miocardio, insuficiencia renal, dolor abdominal y confusión (46).

*Vetto et al.* (1987) describieron una menor tasa de efectos adversos asociados al tratamiento con IL-2 con el uso concomitante de dexametasona en pacientes oncológicos. Los efectos adversos más comunes fueron disnea, fiebre, insuficiencia renal, hiperbilirrubinemia y confusión (47).

*Karp et al.* (1996) describen el caso de 8 pacientes tratados con IL-2 los cuáles desarrollan inicialmente confusión para progresivamente evolucionar hacia el coma, ataxia, hemiparesia y convulsiones. En 7 de los 8 pacientes remitieron los síntomas al suspender el fármaco (48).

*Sosman et al.* (1997) publican un estudio de fase I con infusión endovenosa de IL-6 en pacientes oncológicos. Los efectos adversos limitantes de dosis fueron la fibrilación auricular y la toxicidad neurológica que incluyó visión borrosa, paraparesia, ataxia y confusión, efectos todos ellos reversibles al suspender el fármaco (49).

*Renault et al.* (1987) describen 3 tipos de síntomas psiquiátricos asociados con el uso de IFN alfa en pacientes con hepatitis por virus C: cambios de personalidad, trastornos afectivos y estados confusionales con disminución del nivel de conciencia, agitación, paranoia y riesgo suicida. El delirio fue más frecuente en aquellos pacientes con hepatitis grave, evidencia de daño cerebral previo y/o con antecedentes de abuso de alcohol o drogas (50). Resultados similares describen *Nozaki et al.* (1997) en 49 pacientes tratados con IFN alfa, 35 de los cuáles desarrollaron trastornos del ánimo, 10 delirium y 4 síntomas psicóticos (51).

### 1.5.3. MARCADORES DE DAÑO NEURONAL

La proteína S100-B pertenece a la familia de las proteínas ligadoras de calcio y se produce fundamentalmente en los astrocitos. Se encuentra tanto intra como extracelularmente en muestras de tejido cerebral y ha sido usada como marcador de daño cerebral en varias enfermedades debido a que sus concentraciones aumentan tanto en plasma como en líquido cefalorraquídeo cuando se produce una alteración de la membrana celular neuronal (52).

Se han asociado concentraciones elevadas de S100-B con delirium en pacientes postoperados de cirugía mayor abdominal y de cirugía cardiaca (53,54).

*Van Munster et al.* (2009) estudiaron 120 enfermos con una edad media de 83.9 años y de los cuáles 62 se complicaron con un síndrome confusional. Cuando compararon confusos con no confusos observaron un aumento significativo en los valores de S100-B de los confusos (mediana 0.16 vs 0.10 µg/L,  $p = < 0.001$ ) (55).

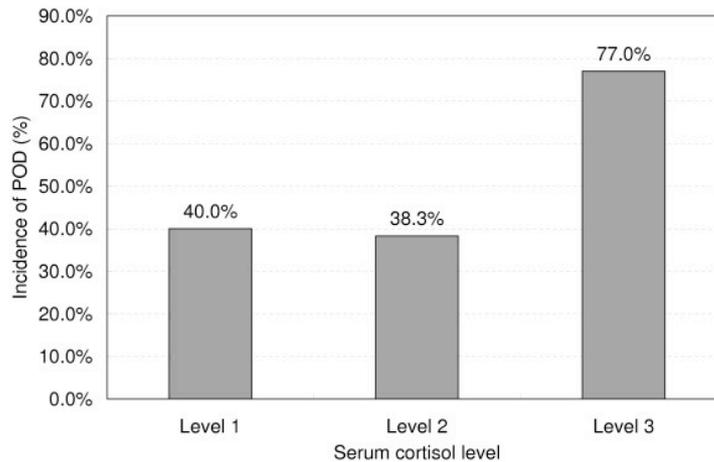
*Van Munster et al.* (2010) en 412 pacientes con delirium encontraron diferencias significativas en los valores de S100-B ( $p=0,004$ ), siendo estos mayores en aquellos pacientes de más edad, con deterioro cognitivo previo e infectados. Conviene destacar que los niveles más altos se hallaron en la fase de recuperación del cuadro confusional (56).

*Khan et al.* (2013) analizaron 63 pacientes ingresados en UCI con delirium y hallaron una tendencia no significativa en que aquellos pacientes con niveles elevados de S100-B tuvieran una duración mayor del cuadro confusional ( $p= 0.07$ ) (57).

Otras moléculas han sido investigadas como marcadores de daño neuronal en el delirium entre las cuáles destacan la enolasa específica neuronal (NSE) y las fracciones de proteínas b-amiloide sin que se haya conseguido establecer una asociación consistente hasta la fecha (53–55,58).

#### 1.5.4. HORMONAS

El cortisol es una hormona producida en las glándulas suprarrenales en respuesta al estrés. Es conocido que niveles elevados de esta hormona tienen efectos perjudiciales cognitivos llegando a producir síntomas psiquiátricos como la “psicosis esteroidea”. El efecto de los corticoides en la cognición sigue una curva en U, esto es, la memoria y la concentración empeoran tanto si hay exceso como si hay defecto de cortisol sanguíneo (59). Son varios los autores que han encontrado asociación entre concentraciones elevadas de cortisol y delirium. *Dong Liang et al.* (2010) describen esta asociación en pacientes postquirúrgicos en la siguiente gráfica (60):



**Relación entre cortisol sérico e incidencia de delirio posoperatorio (POD) tras cirugía de bypass coronario.** Los pacientes con una concentración mayor de cortisol tenían una incidencia significativamente mayor de POD ( $p < 0.001$ ). Nivel 1 traduce un cortisol  $< 138$  nmol/L, nivel 2 indica una concentración entre 138 y 690 nmol/L y el nivel 3 una concentración  $> 690$  nmol/L.

\* Mu D-L, Wang D-X, Li L-H, Shan G-J, Li J, Yu Q-J, et al. High serum cortisol level is associated with increased risk of delirium after coronary artery bypass graft surgery: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2010;14(6):R238.

También *Kazmierski et al.* (2013) en un estudio prospectivo con 113 pacientes, 41 de los cuáles con delirium, concluyeron que niveles preoperatorios elevados de cortisol se relacionan significativamente con la probabilidad de padecer un síndrome confusional en el postoperatorio (61).

## 1.6. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del síndrome confusional agudo muchas veces es pasado por alto en la práctica clínica habitual. En el año 1996 se realizó un estudio retrospectivo con 267.947 veteranos americanos donde únicamente se diagnosticó de síndrome confusional a un 4% de los pacientes (62).

En una encuesta realizada en 2004 a profesionales sanitarios americanos solo el 40% realizaba asiduamente un screening de delirium y únicamente el 16% utilizaba una herramienta específica para su diagnóstico (63). Si tenemos en cuenta la alta prevalencia de este síndrome, es fácil darse cuenta la poca importancia que se le presta y la frecuencia con la que se infradiagnostica.

Con objeto de mejorar el rendimiento diagnóstico se ha intentado utilizar pruebas electrofisiológicas como el electroencefalograma (EEG) y los potenciales evocados (64,65) así como pruebas de imagen cerebral como el doppler transcraneal (66) y el TAC (67,68) con resultados dispares y sin que se haya generalizado su uso. Por tanto hoy en día, el diagnóstico sigue siendo clínico. Para ello se han desarrollado varias escalas diagnósticas entre las que destacan la NEECHAM (69), el Delirium Rating Scale (DRS-98) (70), la Escala de Richmond (RASS) (71), los criterios del DSM-IV y el Confussion Assesment Method (CAM) desarrollada por *Inouye et al.* (72), siendo esta última la más ampliamente utilizada por su comodidad y su buena sensibilidad (94%) y especificidad (86%).

La escala CAM, y su variante para pacientes en unidades de medicina intensiva CAM-ICU, son probablemente las escalas más útiles a la hora de diagnosticar el delirium. Sin embargo no gradúan la severidad del mismo por lo que para este fin sería preferible la escala DRS.

## 1.7. PRONÓSTICO

### 1.7.1. DELIRIUM Y MORTALIDAD

La importancia de este síndrome radica en su valor pronóstico ya que influye directamente en la mortalidad.

*Pompei et al.* (1994) en dos estudios prospectivos simultáneos encontraron que los pacientes con delirium tenían una mayor mortalidad intrahospitalaria comparados con sujetos de similares características sin delirium (73).

*George et al.* (1997) estudiaron 171 pacientes confusos y los compararon con controles ingresados en el mismo servicio sin confusión, con una edad media de 81 años. La causa más frecuente de síndrome confusional fue la infección (34%), y los déficits auditivos y visuales fueron más frecuentes en los confusos (RR 12.62; IC 95% 2.86 -114.04,  $P < 0.001$ ). Tras un año de seguimiento los pacientes que se presentaron con delirio tuvieron una mayor mortalidad (RR 2.30; IC 95% 1.25 - 4.35,  $P < 0.006$ ), además de tener una tasa mayor de institucionalización y de reingreso (74).

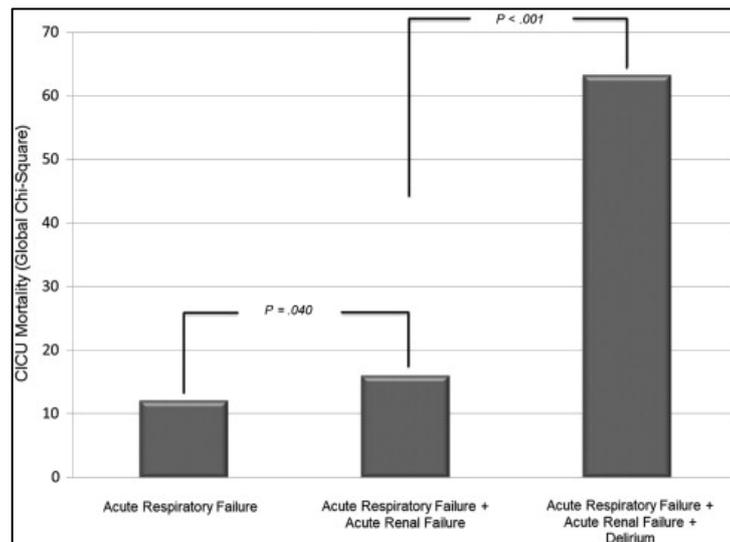
*Rockwood et al.* (1999) analizaron el impacto del delirio sobre la mortalidad en 38 pacientes con confusión comparándolos con 175 pacientes sin confusión, con una edad media de 79 años y durante un periodo de seguimiento de 32.5 meses. Encuentran que el delirio confiere un riesgo de muerte de 3.23 (IC 95% 1.11 – 2.92) con un tiempo de supervivencia medio de 510 días frente a 1122 días de aquellos no confusos (75).

*Ely et al.* (2004) estudiaron a 224 pacientes ingresados en una UCI de los cuales 183 (81,7%) desarrollaron un síndrome confusional agudo a lo largo del ingreso. Tras ajustar por variables clínicas como el uso de sedantes, analgésicos, coma y ventilación mecánica, el delirio se asoció a una mayor mortalidad a los 6 meses (RR 3.2; IC 95% 1.4 - 7.7;  $p = 0.008$ ) (76).

*Robinson et al.* (2009) estudiaron concretamente el delirium postquirúrgico. Incluyeron 144 pacientes sometidos a cirugía abdominal (40%), cirugía torácica (53%) y cirugía vascular (7%). La incidencia global de delirium fue del 44% (64/144) y las variables que más se asociaron con la probabilidad de desarrollar el síndrome fueron la edad, la hipoalbuminemia, la existencia de demencia previa y las comorbilidades. Los sujetos con delirium presentaron más días de ingreso ( $p < 0.001$ ) y mayor mortalidad a los 6 meses ( $p < 0.001$ ) (77).

*Witlox et al.* (2010) publicaron un metaanálisis con 51 artículos y encontraron una asociación entre delirium y mortalidad a largo plazo, tras un seguimiento de 22.7 meses (RR 1.95; IC 95% 1.51 - 2.52) (78).

*Pauley et al.* (2015) analizaron 590 pacientes ingresados en una UCI cardíaca. La prevalencia de delirium fue del 20,3%. Los pacientes con delirio tenían más edad, mayor comorbilidad, requirieron más días de ingreso (5 vs 2 días;  $p=0.001$ ) y tuvieron una mayor mortalidad (27% vs 3%;  $p=0.001$ ). Tras ajustar por diferentes variables el delirium se mantuvo como un factor independiente de muerte ( $p=0.001$ ). Este autor en su discusión considera al delirium un marcador de fracaso de órgano, en este caso el cerebral, como lo pueda ser la insuficiencia renal o la insuficiencia respiratoria. Es más, el delirio predice una mayor mortalidad y añade un valor predictivo de muerte elevado cuando ya han fracasado otros órganos (79):



Gráfica de barras ilustrando el valor pronóstico incremental del delirium sobre la mortalidad en la UCI. La adición de delirium (un marcador de disfunción cerebral aguda) a otro fallo de órgano (pulmón, riñón) incrementa considerablemente el riesgo de muerte.

\* Pauley E, Lishmanov A, Schumann S, Gala GJ, van Diepen S, Katz JN. Delirium is a robust predictor of morbidity and mortality among critically ill patients treated in the cardiac intensive care unit. *Am Heart J.* 2015;170:79–86, 86.

*Salluh et al.* (2015) en un metaanálisis con 42 estudios prospectivos y 5280 pacientes confusos de un total de 16595 (31.8%) ingresados en unidades de críticos concluyen que los pacientes con síndrome confusional agudo tuvieron una mayor mortalidad intrahospitalaria (RR 2.19, IC 95% 1.78 - 2.70;  $P < 0.001$ ) así como más días de ventilación mecánica, más días de estancia en UCI y más días de estancia hospitalaria (80).

Sin embargo, a pesar de la gran cantidad de evidencia disponible, algunos autores no han encontrado una asociación tan evidente entre síndrome confusional agudo y mortalidad.

*Edelstein et al.* (2004) en un análisis de 191 pacientes postoperados de cadera de los cuáles 47 (5.1%) desarrollaron delirium, encontraron diferencias en cuanto a días de estancia hospitalaria y mortalidad en el primer año pero no así en la mortalidad intrahospitalaria (81).

*Kat et al.* (2011) analizaron la mortalidad a los 2 años de 603 pacientes post-operados de cadera, de los cuáles 74 (12.3%) desarrollaron delirium. A pesar de que en el análisis sin ajustar hubo diferencias significativas en cuanto a mortalidad, con unas curvas de supervivencia de Kaplan y Meier distintas entre confusos y no confusos, en el análisis multivariable el delirium perdió la significación y solo cuando se combinó con el APACHE II resultó significativo (82).

*Lima et al.* (2010) diseñaron un estudio prospectivo en pacientes mayores de 60 años ingresados en clínicas geriátricas. Incluyeron a 199 pacientes de los cuáles 66 (33%) desarrollaron en algún momento confusión. Tras un año de seguimiento habían fallecido 33 (50%) de los pacientes confusos frente a 45 (33.8%) de los pacientes sin confusión ( $p = 0.003$ ). Tras realizar el análisis multivariante el delirium perdió la asociación significativa quedando como únicos predictores de mortalidad la edad  $> 80$  años ( $p = 0.02$ ), la albúmina  $< 3.5$  g/dl ( $p = 0.001$ ) y la inmovilidad ( $p = 0.007$ ) (83).

El delirio ocurre frecuentemente en pacientes con deterioro cognitivo previo y algunos autores han intentado estudiar como influye la interrelación de estas dos enfermedades sobre la mortalidad.

*McCusker et al.* (2002) en un estudio con 243 pacientes con delirium y 118 controles encontraron una asociación significativa con la mortalidad al año (RR 2.11, IC 95% 1.18-3.77). Concluyen que esta asociación fue más fuerte en aquellos pacientes sin demencia y que, por tanto, el delirium influye de manera más determinante en la supervivencia cuando ocurre en aquellos pacientes sin deterioro cognitivo previo (84).

*Bellelli et al.* (2007) en un estudio prospectivo con 1278 pacientes estratificados en 4 grupos: delirio y demencia, delirio, demencia y controles, encontraron que el grupo con delirio y demencia tuvo una mortalidad mayor al año tras ajustar por comorbilidad y por el nivel de dependencia según el índice de Barthel (RR 2.3: IC 95% 1.1-5.5;  $p = .04$ ). Los pacientes con solo demencia o con solo delirio fallecían igual (85).

### 1.7.2. DELIRIUM Y DEMENCIA

La demencia en no pocas ocasiones se duda si es causa o consecuencia del síndrome confusional. El padecer deterioro cognitivo previo es uno de los factores predisponentes más importantes para desarrollar un síndrome confusional agudo pero también el sufrir un delirium predispone a desarrollar demencia a largo plazo.

*Rockwood et al.* (1999), en un estudio ya comentado, observan una incidencia de demencia en los siguientes 3 años tras haber padecido un síndrome confusional del 18.1% frente a un 5.6% en aquellos que no presentaron confusión, con un riesgo de 3.23 (IC 95% 1.86 – 5.63) (75).

*Saczynski et al.* (2012) analizaron a 225 pacientes mayores de 60 años sometidos a cirugía cardíaca y estudiaron la función cognitiva usando el Mini-Mental Test (MMSE). Tras ajustar por diferencias en las características basales de los pacientes el subgrupo que desarrolló un síndrome confusional agudo presentó un peor MMSE al mes ( $p < 0.001$ ), a los 6 meses ( $p = 0.056$ ) y a los 12 meses ( $p = 0.056$ ) de la intervención (86).

*Pandharipande et al.* (2013) estudiaron a 821 pacientes ingresados en una UCI con fallo respiratorio o shock de los cuáles un 74% desarrollaron delirium. Analizaron las funciones cognitivas de estos pacientes a los 3 y a los 12 meses y obtuvieron que el 66% tenían déficits a los 3 meses y el 58% a los 12 meses. Los pacientes con un delirium más prolongado tuvieron mayor deterioro cognitivo ( $p = 0.001$ ) (87).

*Gross et al.* (2012) estudiaron el efecto del delirium en pacientes diagnosticados con enfermedad de Alzheimer. Tras ajustar por el grado de demencia y por la comorbilidad hallaron que el delirium predice un mayor deterioro cognitivo al año de seguimiento con un riesgo de 3.1 (IC 95% 2.1 – 4.1) (88).

*Fong et al.* (2015) resumen en la siguiente tabla algunos de los artículos más relevantes en cuanto a la asociación delirium-demencia (3):

Estudio (año)	N	Diagnóstico	Endpoint	Edad	Delirio	Riesgo (IC 95%)
<b>Cognitive function and ageing study (2014)</b>	2197	DSM-IV	AGECAT a los 2 años	77	6%	8.8 (2.8 - 28)
<b>BRAIN-ICU (2013)</b>	821	CAM-ICU	RBANS al año	61	74%	- 5.6 (- 9.5 - -1.8)
<b>Gross et al (2012)</b>	263	Diagnóstico retrospectivo	Blessed IMC test a los 5 años	78	56%	1.2 (0.5 – 1.8)
<b>Saczynski et al (2012)</b>	225	CAM	MMSE al año	73	46%	-
<b>Vantaa 85+ (2012)</b>	553	Entrevista con el paciente y la familia	Demencia (DSM-IIIIR) a los 2.5 años	89	13%	8.7 (2.1 – 35)
<b>Fong et al (2009)</b>	408	Diagnóstico retrospectivo	Blessed IMC test a los 0.7 años	74	18%	2.4 (1.0 – 3.8)
<b>Bickel et al (2008)</b>	200	CAM	Deterioro cognitivo o demencia	74	21%	41 (4.3 – 396)
<b>Lundstrom et al (2003)</b>	78	DSM-IV	Demencia a los 5 años	79	38	5.2 (1.3 – 24)

DSM=Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. AGECAT=Automated Geriatric Examination for Computer Assisted Taxonomy. OR=odds ratio. BRAIN-ICU=Bringing to Light the Risk Factors and Incidence of Neuropsychological Dysfunction in Intensive Care Unit Survivors. ICU=intensive care unit. CAM=Confusion Assessment Method. RBANS=Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status. IMC=Information-Memory-Concentration. MMSE=Mini-Mental State Examination. N=tamaño muestral.

\* Fong TG, Davis D, Growdon ME, Albuquerque A, Inouye SK. Review The interface between delirium and dementia in elderly adults. 2015; 14, 823–32.

Además hay autores que han encontrado que el riesgo de desarrollar demencia depende del número de días con delirium (87,89).

### 1.7.3. EVOLUCIÓN DEL DELIRIUM Y MORTALIDAD

No se conoce bien el pronóstico que conlleva los cambios en la intensidad del delirium. Es decir, aún no se sabe con exactitud como influyen en la mortalidad las diferentes trayectorias que puede seguir un síndrome confusional agudo a lo largo de un ingreso hospitalario.

*Sylvestre et al.* (2006) estudiaron a 230 pacientes y recogieron 7 aspectos del delirium como son la atención, el pensamiento, la conciencia, la orientación, la memoria, la percepción y la actividad psicomotora. Puntuó a los enfermos según la gravedad de los síntomas utilizando el Delirium Index (DI); escala que va de 0 a 21 puntos siendo a mayor puntuación mayor gravedad. Estos síntomas los reevaluaron a lo largo del tiempo en al menos 4 ocasiones durante los primeros 15 días y según la variación del DI clasificó a los pacientes en: estable (steady), fluctuante (fluctuating), mejoría lenta (slow improvement), mejoría rápida (fast improvement) y empeoramiento (worsening). Cuando analizó la mortalidad de los diferentes grupos tomando como referencia el grupo del delirium estable, el autor encontró una tendencia no significativa a tener una mejor supervivencia en el grupo con una mejoría rápida de los síntomas; mientras que el grupo con empeoramiento de los síntomas se asoció significativamente a una mayor mortalidad. Esta asociación fue especialmente fuerte durante las dos primeras semanas tendiendo a perderse a lo largo del tiempo de seguimiento, motivo por el cual el intervalo de confianza del riesgo no resulta significativo, según reconocen en el artículo.

**Análisis de supervivencia según la evolución del delirium**

	RR	IC 95%	p valor
<b>Estable (referencia)</b>	-	-	-
<b>Fluctuante</b>	1.26	0.59 – 2.67	0.530
<b>Mejora rápido</b>	0.61	0.22 – 1.74	0.070
<b>Mejora lento</b>	1.21	0.65 – 2.25	0.720
<b>Empeora</b>	3.01	0.82 – 11.04	0.002

El autor concluye que las razones y los factores que influyen en las diferentes trayectorias que puede tomar el delirium se desconocen y que por tanto el estudio de este complejo fenómeno podría ayudar a identificar a grupos de alto riesgo y así implementar medidas preventivas y terapéuticas para conseguir disminuir el impacto negativo sobre la supervivencia (90).

#### 1.7.4. DURACIÓN DEL DELIRIUM Y MORTALIDAD

No solo el hecho de padecer un síndrome confusional agudo influye en el pronóstico, sino que la duración del mismo también es importante.

*Mc Cusker et al.* (2003) en un estudio prospectivo estratificaron a 193 pacientes confusos en 3 grupos: delirium transitorio (< 24 h), delirium recuperado (resuelto al alta) y delirium persistente (presente al alta). La proporción de pacientes en cada grupo fue del 39.4%, 29% y 31.6% respectivamente. Aquellos con un delirium transitorio tenían un mejor Mini-Mental test, un mejor índice de Barthel y eran más independientes para las actividades instrumentales de la vida diaria. Cuando analizaron la mortalidad al año no se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos debido probablemente, y como el propio autor comenta, a que se excluyeron del análisis las muertes intrahospitalarias lo que le pudo haber restado potencia a la hora de encontrar una asociación estadística significativa (91).

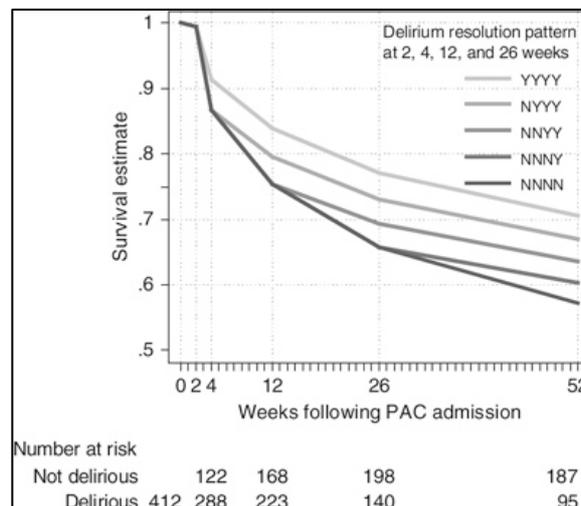
*Adamis et al.* (2006) estudiaron a 94 pacientes ingresados con una edad media de  $82.8 \pm 6.5$  años de los cuáles un 35% desarrollaron un síndrome confusional.

Este autor compara a aquellos que se recuperan del delirio frente a los que no, y encuentra que la recuperación mental no depende de la gravedad de la enfermedad de base (medida por el APACHE II), la edad, el grado de dependencia o la intensidad del delirium (medido por la escala DRS). Los únicos factores que parecieron asociarse a una mayor tasa de recuperación mental fueron un mejor Mini-Mental Test al inicio ( $p=0.003$ ) y una menor severidad de los síntomas del delirio al tercer día ( $p=0.02$ ). El tiempo medio hasta la recuperación mental fue de  $8 \pm 6$  días. El único factor predictivo de muerte en este caso fue un peor Mini-Mental Test al ingreso y no así el hecho de presentar delirium. Sin embargo estos autores, en los análisis de mortalidad, no diferencian entre aquellos que no se recuperan mentalmente de aquellos que sí lo hacen (92).

*McAvay et al.* (2006) analizan a 433 pacientes mayores de 70 años ingresados en un servicio de Medicina General. De ellos 24 (5.5%) tuvieron un delirio persistente al alta, 31 (7.2%) tuvieron un delirio que se resolvió a lo largo del ingreso y 378 (87.3%) nunca presentaron confusión. Tras un año de seguimiento el 83.3% de los pacientes con delirio persistente, el 67.7% con delirio transitorio y el 41.5% de aquellos sin delirio fueron ingresados en residencias de ancianos o fallecieron. Esto supuso un riesgo de 2.64 (IC

95% 1.60 – 4.35) para los pacientes con delirio persistente y de 1.53 (IC 95% 0.96 – 2.43) para el delirio transitorio (93).

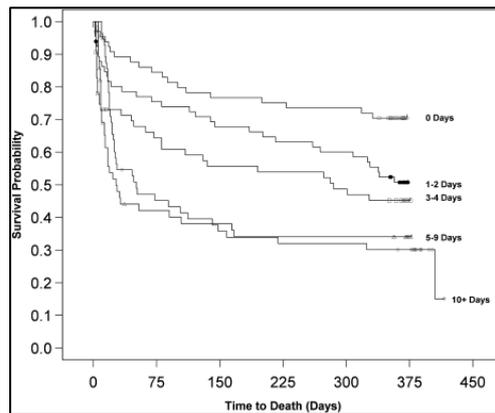
*Kiely et al.* (2009) también se centraron en el delirio persistente. Para ello estudiaron 412 pacientes confusos, un tercio de los cuáles se mantenían con síntomas de delirio a los 6 meses. Este grupo de pacientes presentaba una incidencia acumulada de muerte en el primer año del 39%, con un riesgo de 2.9 (IC 95% 1.9 – 4.4) comparado con aquellos que se recuperaban por completo. Además, cuando pasados 6 meses el delirio finalmente se resolvía el riesgo disminuía. En la siguiente figura se representa la mortalidad según la duración del delirio (94):



Curvas de supervivencia estimadas para cinco delirios de distinta duración. Los parámetros fueron estimados usando una regresión logística. Y=delirio no presente, N=delirio presente, PAC= cuidados post agudos.

\* Kiely DK, Marcantonio ER, Inouye SK, Shaffer ML, Bergmann M a., Yang FM, et al. Persistent delirium predicts greater mortality. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57:55–61.

*Pisani et al.* (2009) en un estudio prospectivo con 304 pacientes mayores de 60 años ingresados en una UCI demostraron la relación entre la duración del síndrome y la mortalidad al año (RR 1.10; IC 95% 1.02 – 1.18), siendo la mortalidad del 40% si el delirium persiste 1 o 2 días y llegando hasta casi un 70% si se prolonga más allá de 5 días (95).



Curvas de Kaplan-Meier mostrando mortalidad al año y días de delirium. Log-rank chi-cuadrado = 28.3;  $P < 001$ .

\* Pisani M a., Kong SYJ, Kasl S V., Murphy TE, Araujo KLB, 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.

*Shehabi et al.* (2010), en un subanálisis de un estudio diseñado para valorar la eficacia y seguridad de la dexmetomidina, concluyen que los días de delirium se relacionan con la mortalidad a los 30 días ( $p=0.02$ ). Este riesgo aumenta a medida que aumentan los días con delirium: 1 día (RR 1.70; IC 95% 1.27 – 2.29;  $p < .001$ ), 2 días (RR 2.69; IC 95% 1.58 – 4.57;  $p < .001$ ) y más de 3 días (RR 3.37; IC 95% 1.92 – 7.23;  $p < .001$ ). Los días de delirium también se relacionaron de manera significativa con el número de días de ventilación y la estancia en UCI (96).

#### 1.7.5. FACTORES ASOCIADOS A LA RECUPERACIÓN DEL DELIRIUM

Dada la importancia de la duración del síndrome confusional agudo y sus consecuencias sobre la mortalidad resulta de especial interés conocer que factores pueden influir en una recuperación más lenta del delirio. Para ello *Dasgupta et al.* (2010) analizaron 21 estudios observacionales que incluían todos ellos pacientes ingresados ya sea en unidades médicas, quirúrgicas, geriátricas o de cuidados paliativos. La demencia se asoció con una mayor duración del delirium en ocho estudios y en tres no se encontró esta asociación. El riesgo calculado osciló entre 1.8 y 8.4. La presencia de enfermedad neurodegenerativa concomitante (ACV, enfermedad de Parkinson) no influyó en la duración. El sexo y la edad no influyeron de manera significativa en la recuperación. En

cuanto al nivel de dependencia, tres estudios que usaron la escala de Barthel en el momento del ingreso no hallaron asociación. Sin embargo, algunos estudios midieron el grado de dependencia previo al ingreso y de ellos dos estudios sí encontraron asociación y dos no. El riesgo calculado osciló entre 1.8 – 2.6.

La comorbilidad medida con el Charlson no influyó en la recuperación. Sin embargo, el número de diagnósticos recibidos durante el ingreso sí se asoció de manera significativa. En cuanto a las características del delirium, el tipo hipoactivo se asoció a una duración más prolongada en cuatro de los seis estudios que analizaron este aspecto. El riesgo estimado para esta variable varió entre 1.5 – 11.3.

Los estudios que específicamente analizaron los distintos componentes del delirio por separado, es decir, desorientación, alteraciones perceptivas y otras, no encontraron asociación entre la alteración de uno de estos componentes y la recuperación.

Aquellos estudios que midieron la severidad del delirio sí encontraron una asociación, a mayor severidad más tiempo de recuperación, con un riesgo que oscila entre 5.0 y 6.7.

La gravedad de la enfermedad desencadenante del síndrome confusional, normalmente evaluada con la escala APACHE, no se asoció con una recuperación más rápida, de hecho, uno de los estudios concluye que un APACHE mayor (más gravedad) se asocia con una resolución más rápida del delirio. Hubo poca evidencia de asociación entre sepsis como causa del delirio y su duración. Tampoco hubo evidencia suficiente sobre si influye el grado de inflamación medido mediante la PCR o la leucocitosis.

No se estudió como influye el estado de nutrición sobre la recuperación (97).

## 1.8. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO:

Debido a las implicaciones pronosticas del síndrome confusional se han ensayado estrategias para tratar de prevenirlo.

*Inouye et al.* (1999) trataron a un conjunto de enfermos con riesgo de delirium con un grupo multidisciplinar compuesto por enfermeras, geriatras, fisioterapeutas y voluntarios entrenados cuya labor se centraba en corregir 6 factores de riesgo conocidos: deterioro cognitivo, insomnio, inmovilidad, déficit visual y auditivo y deshidratación. Al compararlo con el grupo control de similar edad consiguieron una menor incidencia de

delirium (9.9% vs 15%) , y un menor número de días con delirio (105 vs 161 días,  $p=0.02$ ) (98).

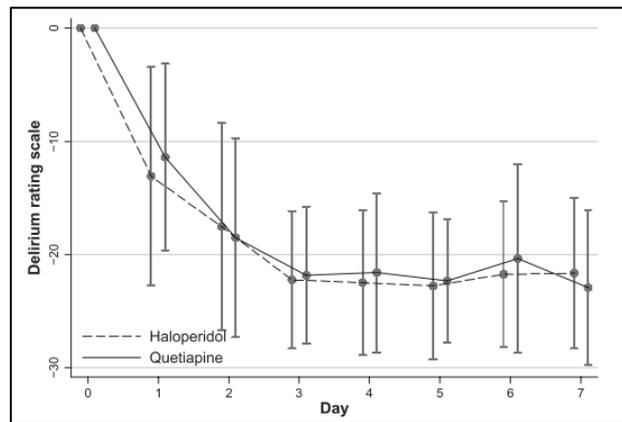
Marcantonio et al. (2001), en la misma línea, pusieron a un grupo de pacientes bajo la supervisión diaria de un geriatra que proponía recomendaciones preventivas basadas en un protocolo estructurado y los comparó con el tratamiento habitual. El grupo experimental tuvo un tercio menos de casos de delirium y una reducción a la mitad de los casos de delirium severo.

Asimismo, una vez instaurado el SCA, se han intentado valorar los beneficios del tratamiento farmacológico.

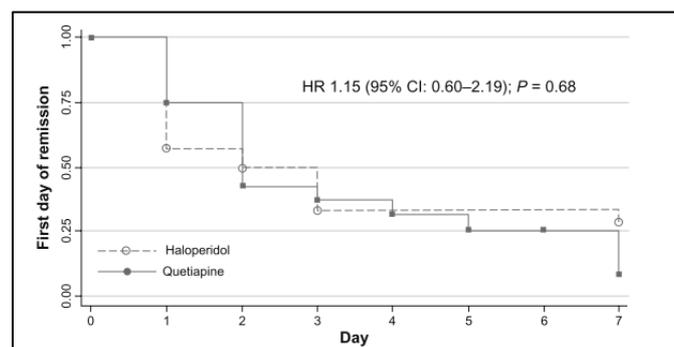
*E. Lonergan et al.* (2007) publican un metaanálisis con 3 estudios prospectivos randomizados comparando haloperidol, olanzapina, quetiapina y placebo. Los tres antipsicóticos produjeron una mejoría en la gravedad del delirio sin diferencias entre ellos. No encontraron una mayor tasa de efectos extrapiramidales con el haloperidol frente a los otros antipsicóticos. Dosis bajas de haloperidol mejoraron la gravedad de los síntomas y los días de delirium en pacientes postoperados comparado con placebo, pero no la incidencia de delirio (99).

*Van Eijk et al.* (2010), en base al modelo teórico de la alteración de la neurotransmisión colinérgica en el SCA, tratan a 54 pacientes con fármacos inhibidores de la colinesterasa (rivastigmina) y los comparan con 50 pacientes tratados con placebo. El ensayo tuvo que ser detenido antes de lo previsto debido a una mayor mortalidad en los enfermos tratados con rivastigmina (100).

*B. Maneeton et al.* (2013) no hallaron diferencias entre haloperidol y quetiapina en cuanto a mejorar la gravedad de los síntomas, según la escala DRS, ni tampoco en acortar el número de días con delirium (101):



**Figura.** Diferencia en la puntuación de la escala DRS-98 en el tiempo, en ambos grupos de tratamiento.



**Figura.** Curvas Kaplan-Meier donde se representa el primer día sin síntomas de delirio para cada grupo de tratamiento.

Page *et al.* (2013) analizaron el efecto de dosis periódicas de haloperidol endovenoso (2.5 mg de haloperidol cada 8 horas) sobre la incidencia, la duración y la gravedad del delirium comparado con placebo, no hallando diferencias significativas en ninguno de los tres objetivos primarios (102).

Estos ensayos se centran en objetivos como mejorar los síntomas o acortar los días de delirium pero ninguno analiza el impacto sobre la mortalidad.

En este sentido, se está llevando a cabo un estudio multicéntrico por *Van den Boogaard et al.* en el que pretenden analizar el impacto del tratamiento profiláctico con haloperidol

(1 mg cada 8 horas endovenoso) sobre la mortalidad en pacientes ingresados en unidades de críticos (103).

## 2. SEPSIS

### 2.1. DEFINICIÓN

La sepsis resulta de una respuesta sistémica inflamatoria del organismo frente a una infección con el objetivo de eliminar lo más eficazmente posible al patógeno. Suele cursar con fiebre, taquicardia, taquipnea, leucocitosis y, dependiendo de la gravedad, con hipotensión y fallo multiorgánico que es lo que en última instancia define la sepsis grave y el shock séptico.

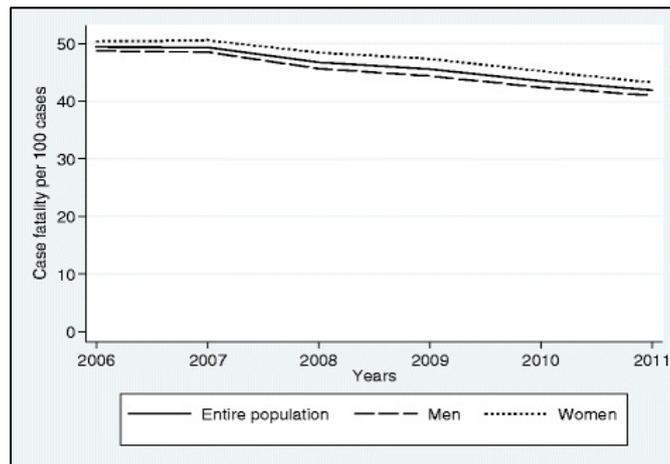
### 2.2. EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia en EEUU se estima en 3 por cada 1000 personas/año, más de la mitad de estos pacientes precisarán ingresar en una UCI, y una proporción importante de ellos morirán en los próximos 5 años a pesar de las mejoras en la supervivencia a corto plazo ocurridas en las dos últimas décadas (104).

En España *Bouza et al.* (105) analizaron a través de un registro nacional a 240.939 pacientes ingresados entre 2006-2011. Los casos de sepsis grave representaron el 1.1% de todas las hospitalizaciones y el 54% de todas las hospitalizaciones por sepsis. La incidencia fue de 87 casos por cada 100.000 personas/año. El 58% fueron hombres, el 66% tenían más de 65 años y alrededor del 67% tenían comorbilidades asociadas. Se registro bacteriemia en el 16% de los casos. Casi el 54% tuvo disfunción de un órgano, un 26% dos órganos y un 20% tuvo tres o más órganos afectados. La muerte intrahospitalaria ascendió hasta el 43%.

La incidencia de sepsis grave ha ido progresivamente aumentado en las últimas décadas así como el número total de muertes, posiblemente porque actualmente se diagnostican más casos debido a unos criterios diagnósticos más concretos y a la formación y concienciación sobre el problema del personal médico.

En términos relativos se ha producido una disminución de la mortalidad intrahospitalaria de un -3.24% (95% CI: -4.2, -2.2) entre los años 2006 y 2011 como se aprecia en la gráfica siguiente:



\* Bouza C, López-Cuadrado T, Saz-Parkinson Z, Amate-Blanco JM. Epidemiology and recent trends of severe sepsis in Spain: a nationwide population-based analysis (2006-2011). *BMC Infect Dis.* 2014;3863.

### 2.3. FISIOPATOLOGÍA

La sepsis ocurre a raíz del reconocimiento por parte del sistema inmune de ciertos componentes bacterianos. En las bacterias Gram negativas los lipopolisacáridos (LPS o endotoxinas) tienen un rol principal. La membrana externa de estas bacterias está compuesta por una bicapa de lípidos separada por una membrana de peptidoglicanos. Las moléculas de LPS se encuentran ancladas a la membrana externa y dependiendo de su conformación son más o menos activas según estudios en tres dimensiones.

Las bacterias Gram positivas carecen de endotoxina pero su pared contiene peptidoglicanos y ácidos lipoteicoicos y son varios los investigadores que han demostrado su capacidad para desencadenar la respuesta inflamatoria. Ambos componentes son capaces de unirse a los receptores de los macrófagos y por tanto son proinflamatorios aunque menos activos que el LPS de las bacterias Gram negativas. Sin embargo, un factor importante a tener en cuenta en los Gram positivos es la producción de potentes exotoxinas, algunas de las cuales están implicadas en casos de shock séptico fulminante. Los ejemplos más conocidos son los síndromes de shock tóxico estafilocócico (producido por la toxina TSST-1 del *Staphylococcus aureus*) y estreptocócico (producido por la toxina pirogénica del *Streptococcus pyogenes*). Los síndromes de shock tóxico se encuentran entre las formas más agudas y graves de shock séptico con una mortalidad que puede alcanzar hasta el 50%. Estas toxinas actúan como superantígenos uniéndose indiscriminadamente a una gran cantidad de complejos

mayores de histocompatibilidad de clase II (HLA-II) y a los receptores de los linfocitos T (TCR) causando una liberación masiva de citoquinas inflamatorias.

En cuanto al reconocimiento de los antígenos, se han descubierto varias moléculas que llevan a cabo esta labor. El LPS se une a la proteína ligadora de LPS (LBP) la cual es reconocida por la proteína CD-14 de los macrófagos que a través del receptor Toll-like tipo 4 (TLR-4) activa una cascada intracitoplasmática cuyo fin es activar la transcripción de ciertos genes encargados de codificar las diferentes citoquinas inflamatorias, principalmente IL-1, IL-6 y TNF alfa pero también la IL-12, IL-15 y la IL-18. Hasta la fecha se han identificado hasta diez tipos de TLR, así por ejemplo, el TLR-2 es el encargado de reconocer los antígenos de las bacterias Gram positivas.

El TNF alfa y la IL-1 median la mayor parte de la respuesta inflamatoria en el shock inducido por LPS. Son liberados entre 30 y 90 min tras la exposición al antígeno y activan una segunda cascada inflamatoria que incluye otras citoquinas, mediadores lipídicos y radicales de oxígeno. Asimismo regulan las moléculas de adhesión celular con la consiguiente migración celular a los tejidos dañados.

La IL-18 induce la producción de interferón gamma (IFN gama). En los monocitos el IFN gamma regula la expresión del TLR-4 en la membrana celular modulando por tanto la respuesta inmune a los LPS.

La respuesta inflamatoria que sucede en la sepsis se contrarresta por la acción de las moléculas antiinflamatorias que tratan de alcanzar nuevamente el equilibrio. Entre estas destacan los antagonistas solubles del receptor TNF, el antagonista del receptor de la IL-1, inactivadores de la cascada del complemento y citoquinas antiinflamatorias siendo la más relevante la IL-10.

La activación de la cascada de la coagulación es un hallazgo prácticamente invariable en la sepsis grave. Los factores de crecimiento tisular, la IL-1 y la IL-6 activan una serie de cascadas proteolíticas que finalmente acaban convirtiendo a la protrombina en trombina que genera fibrina a partir del fibrinógeno. Simultáneamente los mecanismos fibrinolíticos se encuentran activados debido a los niveles elevados del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) y a la hipofunción de la antitrombina y de la proteína C. El resultado final es una mayor producción de fibrina y un menor aclaramiento de la misma con la consecuente formación de trombos en la

microvasculatura, produciéndose en última instancia una perfusión inadecuada de los tejidos.

La causa última de muerte en los pacientes sépticos es la disfunción de órganos. Existe una relación directa entre la gravedad y el número de órganos afectados y la mortalidad. Si cuatro o más órganos fallan la mortalidad es superior al 90% a pesar de un tratamiento adecuado.

La patogénesis de la disfunción de órganos es multifactorial y se conoce de manera incompleta. La hipoperfusión tisular y la hipoxia son factores dominantes. El depósito de fibrina causando la oclusión de la microvasculatura, la producción de exudados tisulares comprometiendo la adecuada oxigenación y la desestructuración de la homeostasis microvascular son fenómenos que resultan de la elaboración de sustancias vasoactivas como el factor activador de plaquetas (PAF), la histamina y los prostanoideos. La infiltración de los tejidos por los neutrófilos produce un daño directo como consecuencia de la liberación de enzimas lisosómicas y radicales libres superóxidos. El TNF alfa y otras citoquinas inducen la expresión de la óxido nítrico sintasa y la producción de óxido nítrico ocasiona una intensa vasodilatación y se cree que pudiera contribuir a la depresión miocárdica de la sepsis (106).

#### 2.4. FISIOPATOLOGÍA EN ANCIANOS

En los ancianos la incidencia de sepsis y la mortalidad derivada de ella es mayor. Dado que la proporción de sujetos mayores de 65 años no deja de crecer, la sepsis va camino de convertirse en un problema de salud pública de primer orden, si no lo es ya. Los pacientes ancianos presentan alteraciones en la inmunidad celular características que les predisponen a padecer infecciones siendo la inmunidad adaptativa la más afectada mientras que la inmunidad innata se conserva relativamente.

El cambio más notable resulta en una pérdida gradual de linfocitos T CD8 naive y en menor medida de linfocitos T CD4 presentando por tanto una menor capacidad para el reconocimiento de neoantígenos. Además ocurre un defecto en la señalización intracelular y un cambio en el perfil de citoquinas inflamatorias pasando de una respuesta de tipo 1 (IL-2, IFN gamma, TNF alfa) a un respuesta de tipo 2 (IL-4, IL-6, IL-10 e IL-15). También los linfocitos B y las células plasmáticas se ven afectadas, produciéndose

un descenso progresivo en su población, si bien las inmunoglobulinas parece que se incrementan con la edad. Esto se debe a que la producción de inmunoglobulinas deriva principalmente de linfocitos B1 activados por la IL-6, la cuál está aumentada en los pacientes ancianos. Las células B1 generan una respuesta independiente de los linfocitos T, con una baja especificidad y con una gama de anticuerpos poliespecíficos muchos de los cuáles tienen actividad de autoanticuerpo, de ahí la mayor prevalencia de autoanticuerpos como factor reumatoide, ANA y antígenos eritrocitarios en la población anciana.

La respuesta T-dependiente con anticuerpos específicos de alta afinidad mediada por los linfocitos B2 se encuentra mermada en este grupo poblacional. Parte de esta respuesta inmune atípica se debe a una alteración en la función de los linfocitos T helper secundaria a una hipofunción de sus moléculas coestimuladoras, principalmente CD-40 (estimula a los linfocitos B), CD-28 (induce la activación y expansión de linfocitos T) y CX-40 (facilita la conversión de linfocitos B en células plasmáticas productoras de anticuerpos). La consecuencia de todos estos procesos es una capacidad menor de respuesta humoral ante neoantígenos, si bien la respuesta a antígenos previamente reconocidos se mantiene prácticamente intacta.

La respuesta inflamatoria en los ancianos es más prolongada. Esto puede deberse a una dificultad en contener y acabar con los patógenos o bien puede ser reflejo de una disfunción en la atenuación de la respuesta inflamatoria mediada principalmente por IL-10. En parte por ello los ancianos presentan una mayor predisposición a la sepsis grave y shock séptico.

En cuanto a las alteraciones de la coagulación, tan presentes en la sepsis, se ha estudiado que este grupo poblacional presenta un aumento en los niveles de fibrinógeno, factor VII, factor VIII y factor IX y por ello presentan un riesgo mayor de fenómenos trombóticos (107).

La respuesta fisiológica a la endotoxemia también ha sido estudiada. *Krabbe et al.* (2001) administraron de 2 ng/kg de LPS de *Escherichia coli* a 9 sujetos sanos con una edad media de 66 años, y a 8 sujetos sanos con una edad media de 24 años. El grupo de más edad presentó una hipotensión arterial más profunda, especialmente la tensión arterial

sistólica, más prolongada y unos niveles de epinefrina mayores con respecto a los jóvenes.

Además presentaron fiebre durante más tiempo, mayores niveles de TNF alfa y del receptor soluble del TNF alfa tipo 1 y unos niveles más elevados de PCR (108,109).

### 3. ENCEFALOPATÍA SÉPTICA

#### 3.1. DEFINICIÓN

Debido a su frecuencia en la práctica clínica diaria y a sus implicaciones pronósticas merece mención aparte el síndrome confusional agudo secundario a infecciones graves llamado encefalopatía séptica, que es el término más ampliamente utilizado hoy en día, si bien no es aceptado por todos los autores (110).

Inicialmente descrita en casos de fiebre tifoidea, actualmente se sabe que la encefalopatía séptica puede desencadenarse por cualquier tipo de organismo, ya sean bacterias gram positivas, gram negativas, hongos, virus o parásitos. *Sprung et al.* (1990) en una serie de 1333 pacientes sépticos describen una incidencia de encefalopatía del 23% que conllevó una mayor mortalidad (49% vs 26%). Estos autores no hallaron diferencias en los resultados de los hemocultivos y por tanto la incidencia de encefalopatía fue similar en aquellos con bacteriemia por Gram negativos (28%), bacteriemia por Gram positivos (25%) y cultivos negativos (23%) (111).

La encefalopatía séptica se presenta de manera precoz, antes de que aparezca la disfunción de órganos y por tanto no se explica por alteraciones en la función hepática y/o renal, hipotensión e hipoxia. La encefalopatía tardía es aquella que ocurre en presencia de disfunción multiorgánica y tiene un mecanismo fisiopatológico diferente (112).

#### 3.2. EPIDEMIOLOGÍA

Entre las múltiples complicaciones asociadas a la sepsis, la encefalopatía séptica se considera la más frecuente estimándose en un 9-71% (111-113). Esta variabilidad entre las diferentes series probablemente se explique por la heterogeneidad a la hora de definir los criterios de sepsis y de delirium (112).

Es la forma más frecuente de encefalopatía en pacientes ingresados en UCI como encuentran *Bleck et al.* (1993) en su estudio con 1758 pacientes de los cuáles 217 (12.3%) desarrollaron algún tipo de complicación neurológica siendo la más frecuente la encefalopatía metabólica precipitada por la sepsis. El hecho de desarrollar cualquier tipo

de complicación neurológica se asoció con una mayor mortalidad (45.7% vs. 26.6%;  $p < .01$ ) (114).

### 3.3. FISIOPATOLOGÍA

La patogénesis de la encefalopatía séptica es multifactorial. En ella participan los mediadores de la inflamación (citoquinas) (77–80), la disrupción de la barrera hematoencefálica (81), la activación de la microglía (120) y la disregulación de determinados neurotransmisores, entre ellos la acetilcolina (121).

*Imamura et al.* (2011) indujeron un estado de sepsis y encefalopatía en ratones mediante punción cecal. A las 24 horas del procedimiento obtuvieron muestras de tejido cerebral y analizaron diferentes proteínas mediante técnicas inmunohistoquímicas. Primero, consiguieron demostrar la ruptura de la barrera hematoencefálica al observar una disminución marcada de la proteína ocludina, un marcador de las uniones intercelulares del endotelio. Con ello sientan las bases para que las citoquinas y las células inflamatorias penetren desde la circulación hasta el tejido cerebral. Segundo, encontraron una sobreexpresión de la IL-1b principalmente en las células que expresaron la proteína Iba-1, la cual es un marcador de actividad de los macrófagos y de la microglía ya que se produce durante el proceso de fagocitosis. También objetivaron una sobreexpresión del receptor de la IL-1 en las células neuronales. Tercero, mediante técnicas electrofisiológicas demuestran también alteraciones en la función sináptica neuronal que revierten al añadir a la muestra el antagonista del receptor de la IL-1.

Por tanto los autores concluyen que en ratones la IL-1b se encuentra aumentada en la encefalopatía séptica, que su expresión se produce “in situ” por las células de la microglía activadas, que su unión al receptor produce alteraciones sinápticas objetivables y que la adición del antagonista del receptor de la IL-1 revierte estas alteraciones (122).

*Semmler et al.* (2008) indujeron un estado séptico en ratas mediante la infusión intraperitoneal de lipopolisacáridos y las compararon con controles. En aquellas sépticas hallaron que el flujo cerebral se encontraba significativamente disminuido así como el consumo de glucosa en el neocórtex medido por tomografía de emisión de positrones (PET). Sin embargo, en áreas profundas como el núcleo caudado, el tálamo y el hipocampo, no hubo diferencias en el consumo de glucosa lo que sugiere una

susceptibilidad regional diferente en cada zona del cerebro. También hallaron una mayor actividad de la microglía y una mayor pérdida neuronal en las ratas sépticas así como una sobreexpresión de mediadores inflamatorios, sobretodo de la proteína quimiotática de monocitos tipo 1 (MCP-1), la IL-1 b, el TGF-beta y el TNF-alfa (123).

*Davies et al.* (2006) demostraron que la infusión de INF-alfa, IL-1b y TNF-alfa produce somnolencia y alteraciones en el comportamiento cuando son infundidas tanto en ratones como en humanos (124).

*Alexander et al.* (2008), también en ratones, demostraron que la endotoxemia produce una alteración de la barrera hematoencefálica, una sobreexpresión de la acuaporinas-4 (AQP4) con la producción de edema cerebral secundario, infiltración neutrofílica y apoptosis astrocitaria, todo ello mediado por el TNF-alfa y su interacción con el receptor TNF-1 (TNFR1) (116).

Estudios *in vitro* han demostrado un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica secundario a elevaciones del IFN-gamma y de la fracción C5a del complemento (125,126).

La proteína S100-B, marcador de daño neuronal, también se ha relacionado con este tipo concreto de síndrome confusional agudo.

*Nguyen et al.* (2006) en un estudio observacional con 172 pacientes hallaron elevaciones significativas de esta proteína en aquellos con encefalopatía séptica del tipo hipoactivo, correlacionándose con la mortalidad (127).

*Bo Yao et al.* (2014) también describen elevaciones significativas de S100-B cuando compararon sujetos sépticos confusos (n= 48) frente a no confusos (n= 64) ingresados en una UCI (128).

*Piazza et al.* (2007) describen en su estudio resultados similares pero no hallaron que la proteína S100-B se correlacionase con el grado de conciencia según la Glasgow Coma Scale (GCS) y tampoco con una probabilidad mayor de recuperarse del delirium, quizás, refiere el autor, por el bajo número de pacientes incluidos (n = 21) (129).

### 3.3.1. DIFERENCIAS CON OTRAS FORMAS DE DELIRIUM

Los pacientes sépticos presentan una respuesta inflamatoria intensa y por tanto las citoquinas proinflamatorias podrían jugar un papel central en la génesis de la encefalopatía séptica, postulándose que puedan existir diferencias con respecto al delirium que acontece en pacientes no sépticos. Sin embargo, existe poca bibliografía publicada al respecto.

*Van den Boogaard et al.* (2011) estratificaron a 100 pacientes según estuviesen “inflamados” (con SIRS) o “no inflamados” (sin SIRS) encontrando que en el primer grupo la IL-8 predominaba en pacientes confusos frente a no confusos, mientras que en el segundo grupo, era la IL-10 aquella significativamente más elevada. Los autores concluyen que es posible que exista un mecanismo responsable diferente en pacientes con inflamación sistémica. Asimismo encontraron elevaciones significativas de S100-B únicamente en paciente confusos sin SIRS, ya que esta significación se perdía en el grupo de pacientes con criterios de SIRS. Este estudio no discernía entre pacientes sépticos y no sépticos (58).

*Ritter et al.* (2014) diseñaron un estudio prospectivo con objeto de comprobar la hipótesis de que la asociación entre ciertos mediadores de la inflamación y el delirium difiere entre pacientes sépticos y no sépticos. Para ello incluyeron a 78 pacientes (31 con delirium y 47 sin delirium) ingresados en UCI y analizó una serie de moléculas de los cuáles únicamente el receptor soluble del TNF 1 y 2 (STNFR1, STNFR2), la adiponectina y la IL-1b se asociaron con el delirium. Al estratificar por sepsis no se modificó esta asociación (130).

### 3.4. PRONÓSTICO

La relación entre encefalopatía séptica y mortalidad se ha descrito ampliamente en la literatura.

*Sprung et al.* (1990) en un estudio con 1.333 pacientes ya describen como factores independientes de mortalidad en la sepsis la hipotermia, la hipotensión, la trombopenia y un estado mental alterado (111).

*Eidelman et al.* (1996) en 50 pacientes con sepsis grave concluyen que el pronóstico de la encefalopatía séptica viene determinado por la gravedad de la misma, correlacionándose de manera inversa con el Glasgow Coma Scale (GCS). Así la mortalidad es del 16% con un GCS de 15, del 20% con un GCS 13-14, del 50% con un GCS 9-12 y del 63% con un GCS 3-8 (131).

*Zhang et al.* (2012) en un estudio retrospectivo con 232 pacientes sépticos clasificaron a los enfermos según tuviesen o no delirio. La incidencia de encefalopatía séptica fue de 17.7%. La mortalidad a los 28 días en el grupo con delirio fue mayor (56.1% vs 35.1%;  $p = 0.013$ ); también los enfermos con delirio tuvieron más días de ventilación mecánica (8.2 +/- 2.2 días vs 2.9 +/- 0.4 días;  $p = 0.021$ ) y una estancia en UCI más prolongada (12.4 +/- 2.4 días vs 7.1 +/- 0.6 días;  $p = 0.042$ ). El APACHE II, el Glasgow, la frecuencia cardíaca, el ácido láctico, el sodio, las plaquetas la albúmina y el pH se relacionaron con la presencia de encefalopatía séptica. Los pacientes con infecciones intestinales y de la vía biliar causadas por *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Acinetobacter* spp, *Pseudomonas aeruginosa* y *Stenotrophomonas maltophilia* tuvieron mayor predisposición a presentar delirium (132).



# OBJETIVOS

---



A pesar de los avances producidos en las últimas décadas en cuanto al conocimiento de la fisiopatología y de las implicaciones pronósticas del síndrome confusional agudo, aún es poca la evidencia en ciertas áreas concretas.

Si bien queda patente que el SCA conlleva asociado generalmente una mayor mortalidad, son escasos los estudios publicados que indaguen en como influye la mayor o menor rapidez con la que los pacientes alcanzan la resolución de los síntomas delirantes y/o el impacto sobre la mortalidad de la ausencia de recuperación mental durante el ingreso.

Además, la recuperación de cada uno de los componentes del SCA individualmente podría tener su valor pronóstico independiente.

Por otro lado, en la literatura, la encefalopatía séptica tiende a no diferenciarse de otros tipos de SCA y la mayoría de estudios con pacientes confusos son heterogéneos, e incluyen a pacientes tanto sépticos como no sépticos, si bien hay datos que apuntan a que la fisiopatología podría ser diferente.

Por todo esto, los objetivos del presente estudio consisten en:

1. Describir las características del SCA tanto en pacientes sépticos como no sépticos.
2. Identificar marcadores clínicos y serológicos que distingan la encefalopatía séptica de otros tipos de SCA.
3. Establecer el valor pronóstico del SCA en nuestro medio.
4. Estudiar que factores influyen en la recuperación mental del SCA.
5. Describir como influye la evolución del SCA durante los días iniciales en la mortalidad a corto y largo plazo.



# PACIENTES Y MÉTODO

---



1. SELECCIÓN DE LA MUESTRA:

Se han estudiado a 119 pacientes ingresados en el servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Canarias entre Mayo del 2012 y Mayo del 2015.

Los enfermos se dividieron en tres categorías: 47 pacientes con síndrome confusional y sepsis, 36 pacientes con síndrome confusional sin sepsis y 36 pacientes con sepsis sin síndrome confusional. Se seleccionaron aquellos pacientes con edades comprendidas entre los 65 y los 85 años con el fin de homogeneizar los grupos.

Se excluyeron pacientes con delirium secundario a síndrome de abstinencia al alcohol y a los pacientes con demencia grave definida como incapacidad para conectar con el medio e imposibilidad para mantener una conversación más allá de monosílabos. También se evitó incluir a aquellos pacientes con una supervivencia estimada inferior a los tres días como son aquellos que ingresaron en situación terminal o con fallo multiórgano avanzado.

Para ser clasificados como sépticos los pacientes debían cumplir al menos dos de los cuatro criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) que se muestran a continuación (133), y tener evidencia de infección ya sea por una alta sospecha clínica (radiología, sedimento de orina, etc.) o por confirmación microbiológica.

<b>Sepsis</b> <i>Infección documentada o sospechada más SIRS</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>I) Fiebre (<math>\geq 38.13</math> °C) o hipotermia (<math>\leq 36</math> °C)</li> <li>II) Frecuencia cardíaca <math>&gt; 90</math> lpm</li> <li>III) Frecuencia respiratoria <math>&gt; 20</math> rpm</li> <li>IV) Leucocitosis <math>&gt; 12,000</math> o leucocitopenia <math>&lt; 4,000</math> o formas inmaduras <math>&gt; 10\%</math></li> </ul>
<b>Sepsis severa</b> <i>Sepsis más Disfunción de órganos</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>I) <math>PaO_2/FiO_2 &lt; 300</math></li> <li>II) Aumento de creatinina <math>&gt; 0.5</math> mg/dl u oliguria</li> <li>III) Alteración de coagulación (INR <math>&gt; 1.5</math> o TTPK <math>&gt; 60</math> s)</li> <li>IV) Trombocitopenia</li> <li>V) Hiperbilirrubinemia</li> <li>VI) Íleo</li> </ul>
<i>Hipoperfusión</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>I) Hiperlactacidemia</li> <li>II) Oliguria</li> <li>III) Alteración del estado de conciencia</li> </ul>
<b>Shock séptico</b> <i>Sepsis severa más Hipotensión arterial persistente (PAS <math>&lt; 90</math> o PAS que baja <math>&gt; 40</math> mmHg de su basal) pese a una resucitación con fluidos adecuada y que requiere inicio de vasopresores</i>	

\* Definiciones de la sepsis de la ACCP/SCCM Consensus Conference (Chest. 1992;101:1644).

## 2. DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME CONFUSIONAL AGUDO

Para el diagnóstico del síndrome confusional se empleó la escala Confussion Assesment Method (CAM) desarrollada por *Inouye et al.* (1990) (72).

La evaluación se realizó durante las primeras 24 horas de ingreso y se entrevistó a los familiares más cercanos con el fin de conseguir la información necesaria para una correcta evaluación.

La escala CAM se muestra a continuación:

	Si	No
<b>1. Comienzo agudo y curso fluctuante</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Ha observado un cambio agudo en el estado mental del paciente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si la contestación es No, no seguir el cuestionario	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>2. Alteración de la atención</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿El paciente se distrae con facilidad o tiene dificultad para seguir una conversación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si la contestación es No, no seguir el cuestionario	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>3. Pensamiento desorganizado</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿El paciente manifiesta ideas o conversaciones incoherentes o confunde a las personas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>4. Alteración del nivel de conciencia</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Está alterado el nivel de conciencia del paciente (vigilante, letárgico, estuporoso)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Para el diagnóstico de delirium son necesarios los dos primeros criterios y por lo menos uno de los dos últimos.

## 3. VARIABLES ANALIZADAS:

Se recogieron los antecedentes personales registrados en la H<sup>a</sup> C<sup>a</sup> de ingreso de cada paciente incluyendo edad, sexo, fecha de ingreso, fecha de alta o de fallecimiento en cada caso, el diagnóstico al ingreso y al alta, enfermedades concomitantes, existencia de demencia previa o no y el tratamiento farmacológico domiciliario.

La variable daño cerebral traduce la existencia previa al ingreso de enfermedad vascular o degenerativa del SNC (ACV, enfermedad Parkinson, enfermedad Alzheimer).

### 3.1. COMORBILIDAD

Para cuantificar el grado de comorbilidad se utilizó la escala de Charlson sin incluir la edad (134). A más puntuación mayor comorbilidad:

#### ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON

Por favor, marque la casilla asociada a cada patología, en caso que el paciente la padezca.	
<input type="checkbox"/> IAM	1
<input type="checkbox"/> Insuficiencia cardíaca	1
<input type="checkbox"/> Enfermedad arterial periférica	1
<input type="checkbox"/> Enfermedad cerebrovascular	1
<input type="checkbox"/> Demencia	1
<input type="checkbox"/> Enfermedad respiratoria crónica	1
<input type="checkbox"/> Enfermedad del tejido conectivo	1
<input type="checkbox"/> Úlcera gastroduodenal	1
<input type="checkbox"/> Hepatopatía crónica leve	1
<input type="checkbox"/> Diabetes sin lesión órganos diana	1
<input type="checkbox"/> Hemiplejia	2
<input type="checkbox"/> Insuficiencia renal crónica	2
<input type="checkbox"/> Diabetes con lesión órganos diana	2
<input type="checkbox"/> Tumor o neoplasia sólida sin metástasis	2
<input type="checkbox"/> Leucemia	2
<input type="checkbox"/> Linfoma	2
<input type="checkbox"/> Hepatopatía crónica moderada/severa	3
<input type="checkbox"/> Tumor o neoplasia sólida con metástasis	6
<input type="checkbox"/> SIDA	6
Total	_____

\* Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987 Jan;40(5):373–83.

### 3.2. FRAGILIDAD

Como medida del grado de fragilidad de nuestros pacientes empleamos la escala de fragilidad Canadian Study of Health and Aging (CSHA) desarrollada por *Rockwood et al.* (2005) que evalúa la existencia de enfermedad debilitante y el grado de dependencia para las actividades tanto instrumentales como básicas de la vida diaria (135).

Esta escala clasifica a los enfermos en 7 categorías como se puede apreciar a continuación:

1.	Muy Sanos – activos, enérgicos. Ejercicio habitual.
2.	Sanos sin comorbilidad– sin enfermedad debilitante, pero menos activos que el grupo anterior.
3.	Sanos con comorbilidad – enfermedades debilitantes bien controladas sin que repercutan en la funcionalidad.
4.	Vulnerables – aunque no dependientes se encuentran debilitados por las enfermedades de base y presentan síntomas.
5.	Fragilidad leve – precisan cierta ayuda o supervisión para las actividades instrumentales de la vida diaria.
6.	Fragilidad moderada – necesitan ayuda para las actividades instrumentales y para ciertas actividades básicas de la vida diaria
7.	Fragilidad severa – completamente dependientes para las actividades básicas de la vida diaria.

#### Actividades instrumentales de la vida diaria

- Cocinar
- Limpiar
- Manejar medicación
- Usar teléfono
- Ir a hacer la compra
- Usar transporte

#### Actividades básicas de la vida diaria

- Movilizaciones en cama
- Transferencias cama – sillón
- Locomoción en casa y fuera de casa
- Vestirse
- Comer
- Higiene personal

\* 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 Aug 30; 173(5):489–95.

### 3.3. DEPENDENCIA

El grado de dependencia funcional se midió usando el test de Barthel (136) (a mayor puntuación más independencia para las actividades básicas de la vida diaria):

<b>COMER</b>	
10	INDEPENDIENTE. Capaz de comer por sí solo y en un tiempo razonable. La comida puede ser cocinada y servida por otra persona.
5	NECESITA AYUDA para cortar la carne o el pan, pero es capaz de comer solo
0	DEPENDIENTE. Necesita ser alimentado por otra persona
<b>VESTIRSE</b>	
10	INDEPENDIENTE. Capaz de quitarse y ponerse la ropa sin ayuda
5	NECESITA AYUDA. Realiza sólo al menos la mitad de las tareas en un tiempo razonable
0	DEPENDIENTE.
<b>ARREGLARSE</b>	
5	INDEPENDIENTE. Realiza todas las actividades personales sin ninguna ayuda. Los complementos necesarios pueden ser provistos por otra persona.
0	DEPENDIENTE. Necesita alguna ayuda
<b>DEPOSICIÓN</b>	
10	CONTINENTE. Ningún episodio de incontinencia.
5	ACCIDENTE OCASIONAL. Menos de una vez por semana o necesita ayuda, enemas o supositorios
0	INCONTINENTE.
<b>MICCIÓN</b> (Valorar la situación en la semana anterior)	
10	CONTINENTE. Ningún episodio de incontinencia. Capaz de usar cualquier dispositivo por sí sólo.
5	ACCIDENTE OCASIONAL. Máximo un episodio de incontinencia en 24 horas. Incluye necesitar ayuda en la manipulación de sondas u otros dispositivos.
0	INCONTINENTE.
<b>IR AL RETRETE</b>	
10	INDEPENDIENTE. Entra y sale sólo y no necesita ayuda de otra persona
5	NECESITA AYUDA. Capaz de manejarse con una pequeña ayuda, es capaz de usar el cuarto de baño. Puede limpiarse sólo.
0	DEPENDIENTE. Incapaz de manejarse sin una ayuda mayor.
<b>TRASLADO SILLÓN – CAMA</b> (Transferencias)	
15	INDEPENDIENTE. No precisa ayuda
10	MÍNIMA AYUDA. Incluye supervisión verbal o pequeña ayuda física
5	GRAN AYUDA. Precisa la ayuda de una persona fuerte o entrenada.
0	DEPENDIENTE. Necesita grúa o alzamiento por dos personas. Incapaz de permanecer sentado.
<b>DEAMBULACIÓN</b>	
15	INDEPENDIENTE. Puede andar 50 metros, o su equivalente en casa, sin ayuda o supervisión de otra persona. Puede usar ayudas instrumentales (bastón, muleta), excepto andador. Si utiliza prótesis, debe ser capaz de ponérsela y quitársela sólo.
10	NECESITA AYUDA. Necesita supervisión o una pequeña ayuda física por otra persona. Precisa utilizar andador.
5	INDEPENDIENTE (en silla de ruedas) en 50 metros. No requiere ayuda ni supervisión.
0	DEPENDIENTE
<b>SUBIR Y BAJAR ESCALERAS</b>	
10	INDEPENDIENTE. Capaz de subir y bajar un piso sin la ayuda ni supervisión de otra persona
5	NECESITA AYUDA
0	DEPENDIENTE. Incapaz de salvar escalones.
<b>&lt;20: dependencia total; 20-40: dependencia grave; 45-55: moderada; 60 o más: leve</b>	

\* Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel index. Md State Med J. 1965 Mar; 14:61-5.

## 3.4. NIVEL COGNITIVO

Para evaluar el nivel cognitivo se empleó el test de Pfeiffer que consta de diez preguntas que exploran la orientación, la memoria reciente y la memoria a largo plazo (137).

En aquellos pacientes confusos se pasó el test a partir del tercer día, cuando el paciente fuese capaz de conectar con el entrevistador.

Hubo 16 pacientes a los cuales no se les pudo realizar debido a que fallecieron, fueron sedados y/o intubados precozmente o eran incapaces de hablar; 9 en el grupo de sepsis y confusión, 3 en el grupo de confusión sin sepsis y 4 en el grupo de sepsis.

**SHORT PORTABLE MENTAL STATUS QUESTIONNAIRE O SPMSQ DE PFEIFFER (1975)**

Paciente \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_ Sexo H M

	► PUNTOS y FECHA			
• ¿Qué día es hoy (mes/día/año)?	1			
• ¿Qué día de la semana es hoy?	1			
• ¿Dónde estamos ahora (lugar o edificio)?	1			
• ¿Cuál es su número de teléfono o cuál es su dirección? (si no tiene teléfono)	1			
• ¿Cuántos años tiene?	1			
• ¿En qué día, mes y año nació?	1			
• ¿Cómo se llama el rey de España?	1			
• ¿Quién mandaba antes del rey actual?	1			
• ¿Cómo se llamaba (o se llama) su madre?	1			
• ¿Si a 20 le restamos 3 quedan? Y si le restamos 3?	1			
Total de aciertos:				
Total de ERRORES:				

Puntuación normal: 0 - 2 errores.  
 Deterioro cognitivo leve: 3 - 4 errores.  
 Deterioro cognitivo moderado (patológico): 5 - 7 errores.  
 Deterioro cognitivo importante: 8 - 10 errores.

Sensibilidad: 68%. Especificidad: 96%.  
 Falsas positivas: pacientes psiquiátricos o analfabetos.  
 Falsos negativos: pacientes con Parkinson.

► Nota: El SPMSQ de Pfeiffer (10 ítems): es un test de detección de deterioro cognitivo de aplicación muy rápida (5 minutos) que valora 4 parámetros: memoria a corto y largo plazo, orientación, información sobre hechos cotidianos y capacidad de cálculo. Esta es una versión traducida y validada al castellano en una muestra muy seleccionada. Se introduce una corrección según el nivel de escolarización del individuo. Podría estar indicado cuando dispone de poco tiempo y se trate de población muy anciana y/o analfabeta y/o con limitación sensorial.

\* Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. J Am Geriatr Soc. 1975; 23:433-41.

### 3.5. GRAVEDAD DE LA SEPSIS

En aquellos pacientes con sepsis se obtuvieron datos sobre el foco primario de la infección y sobre los resultados microbiológicos.

La gravedad de la infección se midió con la escala Sepsis Organ Failure Assessment (SOFA) desarrollada por *Vincent et al.* (1996). Este es un sistema sencillo, que utiliza parámetros asequibles en la práctica clínica diaria para identificar la disfunción o fracaso de los órganos fundamentales. Todos los órganos son puntuados entre 0 y 4 en función de la variación respecto a la normalidad, considerándose disfunción cuando los valores obtenidos difieren escasamente de la normalidad (puntos 1-2), mientras que se considera fracaso orgánico (puntos 3-4) cuando la variación de la normalidad es significativa o se requieren medidas de soporte artificial mecánico o farmacológico para su control (138). La escala es independiente de la infección por lo que puede usarse también en enfermos no sépticos.

A continuación se muestra dicha la escala:

Variables	SOFA score				
	0	1	2	3	4
Respiratory PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mmHg	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200*	≤ 100*
Coagulation platelets × 10 <sup>3</sup> /μl <sup>†</sup>	> 150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Liver bilirubin, mg/dl <sup>†</sup>	< 1.2	1.2 ~ 1.9	2.0 ~ 5.9	6.0 ~ 11.9	> 12.0
Cardiovascular hypotension	No hypotension	MAP <sup>  </sup> < 70 mmHg	Dop <sup>¶</sup> ≤ 5 or Dob <sup>**</sup> (any dose) <sup>‡</sup>	Dop > 5, Epi <sup>††</sup> ≤ 0.1, or Norepi <sup>‡‡</sup> ≤ 0.1 <sup>‡</sup>	Dop > 15, Epi > 0.1, or Norepi > 0.1 <sup>‡</sup>
Central nervous system GCS <sup>§§</sup> scale	15	13 ~ 14	10 ~ 12	6 ~ 9	< 6
Renal creatinine, mg/dl or urine output, ml/dl <sup>§</sup>	< 1.2	1.2 ~ 1.9	2.0 ~ 3.4	3.4 ~ 4.9 or < 500	> 5.0 or < 200

\* Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996 Jul; 22(7):707-10.

### 3.6. DATOS ANALÍTICOS:

Se extrajo una analítica sanguínea el primer día de ingreso y se recogieron varios parámetros: hemograma, bioquímica, coagulación y gasometría centrándonos fundamentalmente en aquellos parámetros relacionados con la reacción de fase aguda (PCR, VSG, fibrinógeno, transferrina, ferritina, complemento).

En las primeras 24 horas a los 119 enfermos se les extrajo sangre que se centrifugó inmediatamente. El suero resultante fue congelado a  $-20^{\circ}\text{C}$  para posteriormente, en un análisis conjunto, determinar las concentraciones de S100-B, TNF alfa, IFN gamma, IL-10 e IL-6 mediante inmunoensayo enzimático (ELISA).

También se analizaron las concentraciones de citoquinas de 27 controles aparentemente sanos del mismo rango de edad.

### 3.7. NUTRICIÓN Y ANTROPOMETRÍA:

#### a. Estado nutricional:

- Índice de masa corporal o IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ).
- Valoración nutricional subjetiva (VNS). Se analizan cinco compartimentos, puntuándose de 0 a 2 siendo 0 normal y 2 atrofia grave:
  - musculo temporal
  - bola grasa de Bichat
  - musculatura de los miembros superiores
  - la musculatura de los miembros inferiores
  - grasa abdominal

Con esta escala se clasifican a los enfermos en 3 grupos:

normonutridos 0-2 puntos, desnutrición moderada 3-4 puntos y desnutrición severa 5-10 puntos (139).

- Concentraciones de albúmina ( $\text{g}/\text{dl}$ ).
- Concentraciones de colesterol ( $\text{mg}/\text{dl}$ ).

## b. Antropometría:

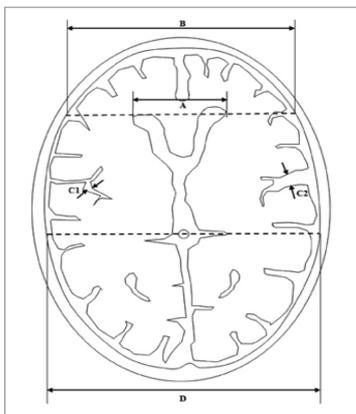
- Perímetro braquial (PB).
- Pliegue tricipital (PTC), usando un lipocalibre Holtain.
- Área muscular del brazo (AMB).  $AMB = (PB - 3.14 \times PTC) / 4 \times 3.14$
- Fuerza mano dominante, usando un dinamómetro Collins.

Los resultados se compararon con las medianas estándar de la población canaria según edad y sexo (*González-Hermoso et al.* 1988) (140).

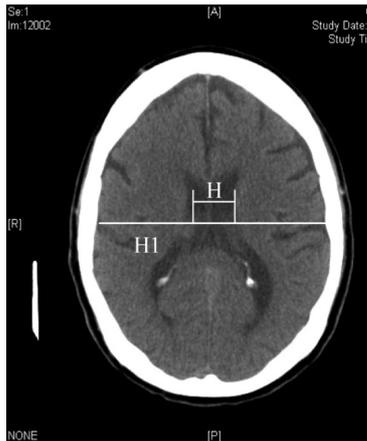
## 3.8. ATROFIA CEREBRAL

El grado de atrofia cerebral se midió utilizando cinco índices cerebrales: el índice radial temporal, el índice de Evans, el índice bifrontal, el índice de la célula media y el índice de atrofia cortical. A mayor puntuación más atrofia en cualquiera de los cinco índices (141). Para ello se empleó una tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo que el paciente se hubiera realizado en los últimos tres años. En caso de no tenerlo se le realizó durante el ingreso siempre que no hubiese contraindicación y la situación clínica lo permitiese.

A continuación se detallan los diferentes índices cerebrales empleados:



- índice bifrontal:  $A/B$
- índice de Evans:  $A/D$
- índice de atrofia cortical:  $C1+C2+C3+C4/D$



- índice de la celda media:  $H/H1$



- índice radial temporal: anchura del asta temporal de los ventrículos laterales.

El índice de Evans habitualmente tiene como punto de corte 0.30 para discernir entre sujetos sin atrofia y con atrofia y es el límite que emplearemos nosotros también.

### 3.9. CARACTERÍSTICAS Y DURACIÓN DEL DELIRIUM

En cuanto a la evaluación del síndrome confusional se registraron las características y la evolución del mismo los días uno y tres de ingreso.

Se analizaron 7 datos objetivables: el nivel de conciencia (Glasgow Coma Scale), la agitación (si/no), la orientación (si/no), capacidad para mantener la atención (si/no), la presencia de alucinaciones (si/no), si existe desestructuración del pensamiento (si/no), y si existe un lenguaje incoherente (si/no).

Con cada uno de estos datos se establecieron dos grupos según la trayectoria del síndrome: grupo mejoría (incluye aquellos que siempre estuvieron bien y a aquellos que presentaron una mejoría de los síntomas) y grupo no mejoría (aquellos sujetos que

permanecieron confusos sin mejoría y aquellos que sufrieron un agravamiento de los síntomas) y se analizó su asociación con la mortalidad tanto a corto como a largo plazo. Además se analizó la presencia y el pronóstico del delirio persistente mediante la variable “recuperación mental” (si/no) que traduce aquellos enfermos que presentaron mejoría importante de la conciencia, la orientación, la agitación y la atención durante más de 24 horas seguidas antes del alta hospitalaria o del fallecimiento en su caso.

Se recogió además información sobre los posibles factores predisponentes para desarrollar un síndrome confusional: la presencia de déficits auditivos o visuales, las alteraciones electrolíticas (hiper o hiponatremia, hipercalcemia), la retención de CO<sub>2</sub>, la incapacidad para hablar el idioma, la presencia de deterioro cognitivo previo y la abstinencia a fármacos (principalmente benzodiazepinas y/o opiáceos).

### 3.10. MORTALIDAD

Se analizó la mortalidad tanto a corto plazo, es decir intrahospitalaria, como a largo plazo. Para ello los pacientes fueron seguidos un mínimo de 108 y un máximo de 1165 días tras el alta hospitalaria.

### 3.11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

En cuanto al análisis estadístico de los datos, los valores de las variables cuantitativas continuas se expresan según siguiesen una distribución normal o no, calculado previamente mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables normales o paramétricas se representan con media aritmética y desviación estándar; las no normales o no paramétricas con mediana y rango intercuatílico.

De la misma forma, el análisis comparativo entre dos muestras se hizo mediante la T de Student o la U de Mann-Whitney, según la distribución fuese paramétrica o no, respectivamente.

Si los grupos a comparar fueron más de dos se utilizó el Análisis de Varianza en variables con distribución paramétrica y el test de Kruskal-Wallis en aquellas con distribución no paramétrica.

La asociación entre variables cualitativas o cuantitativas categóricas se realizó con la  $\chi^2$  con corrección de Yates para la continuidad en el caso de tablas de 2 x 2. Si alguna de las frecuencias esperadas era menor de 5 se empleó el test exacto de Fischer. En el caso de que las variables cualitativas fueran categóricas ordinales se utilizó la Rho de Spearman.

Para hallar las correlaciones entre dos variables cuantitativas continuas se empleó el coeficiente de Pearson o la  $\rho$  de Spearman, según la distribución sea paramétrica o no, respectivamente.

Para el análisis de supervivencia a corto plazo se empleó como análisis multivariante la regresión logística y para la supervivencia a largo plazo las curvas de Kaplan-Meier y la regresión de Cox.

Se emplearon las curvas ROC para determinar las AUC de los diferentes índices de gravedad.

Para el análisis estadístico de los datos se empleó el programa SPSS statistics v. 15.

Este estudio fue aprobado por el comité ético.

Todos los pacientes firmaron una hoja de consentimiento informado.

# RESULTADOS

---



## 1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Para la realización de este estudio se han recogido 119 pacientes divididos en tres grupos: 47 confusos y sépticos, 36 confusos sin sepsis y 36 sépticos no confusos. Por tanto en total hay 83 pacientes con confusión (con y sin sepsis) y 83 pacientes con sepsis (con y sin confusión).

### a. Edad y sexo:

La edad media de los pacientes fue de  $75.83 \pm 0.59$  años. El 68.1% eran mayores de 80 años.

La distribución en cuanto a sexo fue de 61 (51.3%) varones y 58 (48.7%) mujeres. Asimismo se extrajo muestra de sangre a 27 controles sanos; de los cuáles un 17 (63%) eran mujeres y 10 (37%) varones. La edad media fue de  $74.7 \pm 2.21$  años, sin diferencias con los tres grupos de estudio.

### b. Comorbilidad:

Nuestros pacientes presentaban una importante pluripatología asociada como se puede apreciar en la siguiente tabla:

	Nº CASOS	% CASOS
<b>DIABETES MELLITUS TIPO 2</b>	64	53.8 %
<b>HIPERTENSIÓN ARTERIAL</b>	94	79.0 %
<b>DISLIPEMIA</b>	60	50.4 %
<b>EPOC</b>	23	19.3 %
<b>INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA</b>	15	12.6 %
<b>CARDIOPATÍA ISQUÉMICA</b>	22	18.5 %
<b>ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA</b>	11	9.2 %
<b>ACCIDENTE CEREBROVASCULAR</b>	24	20.2 %
<b>DEMENCIA</b>	12	10.1 %
<b>NEOPLASIA ACTIVA</b>	19	16.0 %
<b>CIRROSIS HEPÁTICA</b>	2	1.7 %
<b>FIBRILACIÓN AURICULAR</b>	25	21.0 %
<b>INSUFICIENCIA CARDIACA</b>	17	14.3 %

La mediana del índice de Charlson fue de 2 (1 – 4) puntos . Un 66.4% de los pacientes presentaban un Charlson  $\geq$  2 puntos y un 46.2%  $\geq$  3 puntos.

Un 39.8% de los pacientes padecía algún tipo de daño cerebral previo al ingreso.

El 35.3% fumaban activamente con un índice de paquete-año de  $18.9 \pm 37.2$  y un 21% consumían alcohol con una media de  $22.9 \pm 105.5$  gramos/día.

c. Fármacos:

Cuando analizamos la medicación habitual de nuestros pacientes observamos que un 88.1% tomaban más de cinco fármacos, con una mediana de 9 (6 – 11).

La siguiente tabla recoge los grupos de fármacos más frecuentemente consumidos:

	Nº CASOS	% CASOS
<b>IECA/ARA-2/ESPIRONOLACTONA</b>	78	65.5 %
<b>ESTATINAS</b>	66	55.5 %
<b>ANTIAGREGANTES</b>	60	50.4 %
<b>ANTIDIABÉTICOS ORALES</b>	44	37.0 %
<b>BETA-BLOQUEANTES</b>	43	36.1 %
<b>INSULINA</b>	32	26.9 %
<b>ANTICOAGULANTES</b>	27	22.7 %

Si analizamos los fármacos con acción directa sobre el SNC, esto es, opiáceos, benzodiacepinas, neurolépticos, antidepresivos, anticonvulsivantes y anticolinérgicos, observamos que el 58.8% tomaba al menos un fármaco de los nombrados, con una mediana de 1 fármaco (0 – 2).

A continuación se muestra una tabla con los diferentes psicofármacos consumidos:

	Nº CASOS	% CASOS
<b>BENZODIACEPINAS</b>	46	38.7 %
<b>ANTICOLINÉRGICOS</b>	24	20.2 %
<b>NEUROLÉPTICOS</b>	9	7.6 %
<b>ANTIDEPRESIVOS</b>	29	24.4 %
<b>ANTICONVULSIVANTES</b>	22	18.5 %
<b>OPIÁCEOS</b>	20	16.8 %

d. Pfeiffer y Barthel:

La mediana de puntuación en el test de Pfeiffer fue de 1 (0 – 4). Un 25.2 % de los pacientes obtuvieron una puntuación > 3 puntos . Si excluimos del análisis a los 12 pacientes diagnosticados de demencia la mediana del Pfeiffer fue de 1 (0 – 3) y un 19.6% presentaron > 3 puntos.

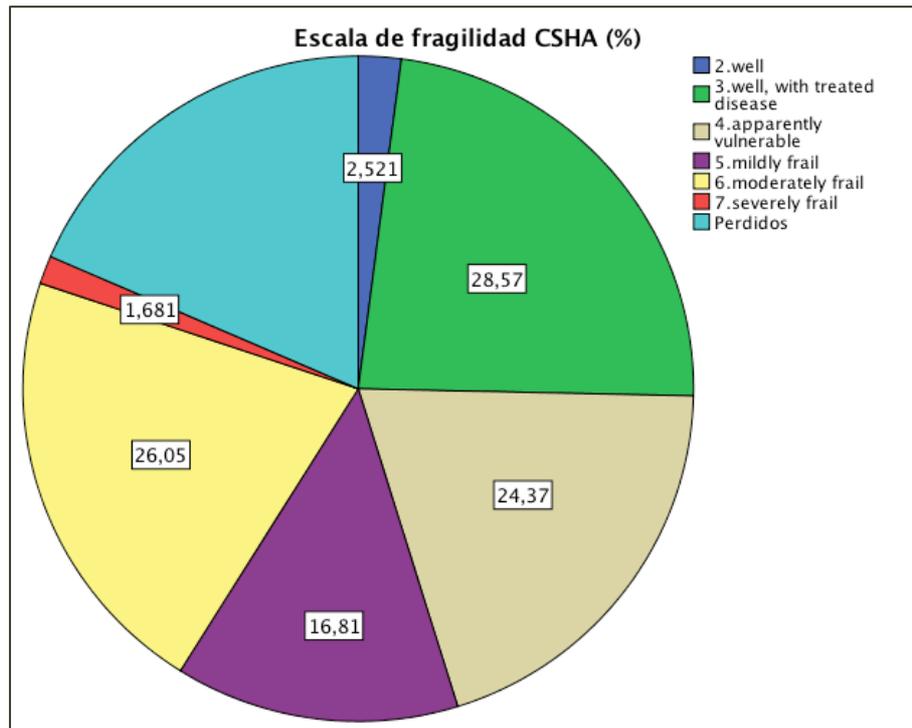
Analizando únicamente a los pacientes con síndrome confusional agudo y excluyendo a aquellos con demencia el Pfeiffer fue de 2 (0 – 4) puntos.

Los pacientes con confusión y demencia el Pfeiffer ascendía hasta los 8 (2.5 – 10) puntos.

En lo que se refiere al grado de dependencia nuestros pacientes, presentaron una mediana del índice de Barthel de 95 (75 – 100).

## e. Fragilidad:

La fragilidad, medida por la escala CSHA, mostró una cierta variabilidad siendo las categorías más frecuentes la 3 (bien, con enfermedades controladas), la 4 (aparentemente vulnerable) y la 6 (moderadamente frágil). No hubo ningún paciente en el grupo 1 (muy sano). La mediana para el conjunto de la muestra fue de 4 (3 – 6).



Simplificando la escala, y considerando que los grupos del 1al 3 son poco frágiles y los grupos del 4 al 7 son muy frágiles, el 31.1% serían poco frágiles y el 68.9% muy frágiles.

## f. Nutrición y antropometría:

El estado de nutrición se ha valorado mediante diferentes parámetros.

Empleando la escala de VNS nuestros pacientes quedarían clasificados de la siguiente manera:

	N ° CASOS	% CASOS
<b>NORMONUTRIDOS (0-2 PUNTOS)</b>	42	40 %
<b>DESNUTRICIÓN MODERADA (3-4 PUNTOS)</b>	33	31.4 %
<b>DESNUTRICIÓN SEVERA (5-10 PUNTOS)</b>	30	28.6 %

Por tanto, el 60% de nuestros pacientes presentaba algún grado de desnutrición, de los cuáles aproximadamente la mitad tenían desnutrición grave.

En cuanto a los componentes evaluados en la VNS, los compartimentos musculares presentaron mayor grado de atrofia que los grasos. Así por ejemplo el 67.7% de los pacientes presentaron algún grado de atrofia de la musculatura de los MMSS, el 57.8% atrofia de los MMII y el 78% atrofia de la fosa temporal. Sin embargo únicamente un 38.3% de pacientes tuvieron atrofia de la bola de Bichat y un 25.5% atrofia de la grasa abdominal.

Otro índice de desnutrición utilizado fue el IMC cuya mediana para el conjunto de los pacientes fue de 29.5 (26.9 – 33.5) kg/m<sup>2</sup>. Solamente 2 pacientes (2.5%) presentaban desnutrición (IMC < 20) por esta escala.

El perímetro braquial fue de 28 (26 – 30) cm, el pliegue tricípital de 14 (9 – 18) mm, el área muscular del brazo de 42.13 (37.69 – 49.37) cm<sup>2</sup> y el perímetro abdominal de 112.50 (105 – 120.50) cm.

La fuerza de la mano medida por dinamometría fue de 0 (0 – 4) kg.

Los valores de albúmina fueron de 3.2 (2.82 – 3.70) mg/dl, colesterol total 136 (105 – 163.50) mg/dl, colesterol HDL 32 (21 – 44) mg/dl y colesterol LDL 75 (55.50 – 103) mg/dl.

g. Atrofia cerebral:

Evaluamos el TAC de cráneo de 80 pacientes. Los valores medios de los índices de atrofia cerebral vienen representados en la siguiente tabla:

	Radial temporal izq. (mm)	Radial temporal dch. (mm)	Evans	Bifrontal	Cella media	Atrofia cortical
<b>Mediana</b>	4.50	4.37	0.29	0.36	0.25	0.16
<b>Percentil 25</b>	3.17	3.42	0.26	0.33	0.22	0.13
<b>Percentil 75</b>	5.89	5.36	0.32	0.39	0.28	0.19

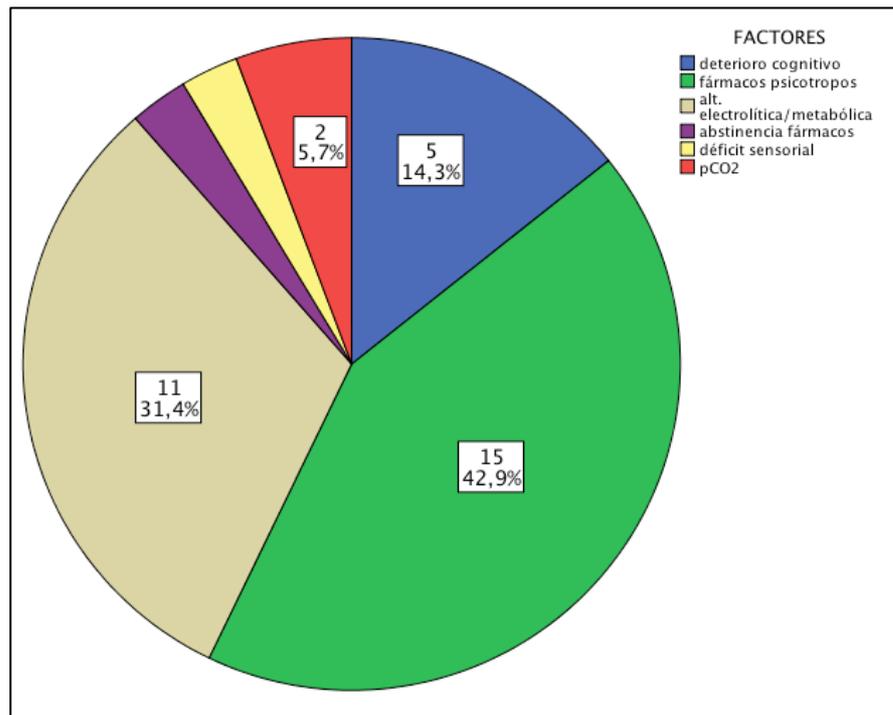
Se analizaron el número de infartos cerebrales y el tamaño de los mismos:

	Número infartos	Tamaño infarto (cm)
<b>Media y error típico</b>	0.55 ± 0.17	3.29 ± 0.99
<b>Mediana y rango</b>	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)

#### h. Factores desencadenantes:

Se identificó un desencadenante evidente del síndrome confusional (aparte de las infecciones) en 60 de los 83 pacientes confusos (sépticos y no sépticos) y en 35 de los 36 pacientes confusos sin sepsis. El factor más frecuente fue el abuso o abstinencia de fármacos psicotropos seguido de las alteraciones hidroelectrolíticas (hiponatremia, hipercalcemia, deshidratación).

A continuación se representan los factores desencadenantes de aquellos pacientes confusos sin sepsis:



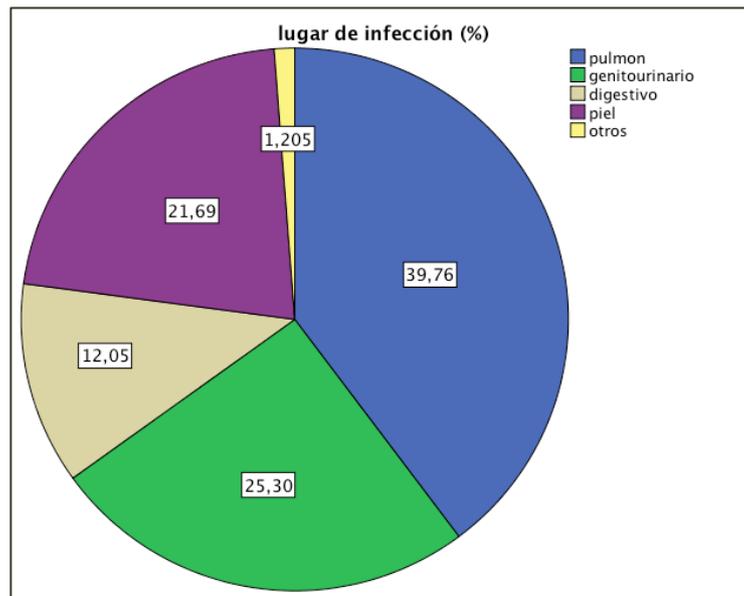
i. Análisis de pacientes sépticos:

Los pacientes sépticos tuvieron los siguientes criterios de SIRS: leucocitos 14400 (11700 - 19200)  $\text{mm}^3$ , frecuencia cardiaca 101.50 (89.75 – 111.25) lpm, frecuencia respiratoria 26 (17.5 – 32) rpm y temperatura axilar 37.95 (36.47 – 38.6) °C.

La mediana del SOFA fue de 4 (2 - 6).

En cuanto a los reactantes de fase aguda las medianas fueron: PCR 90 (79 -184) mg/L, un fibrinógeno 626 (524 – 769) mg/dl, un C3 108 (83 – 128) mg/dl, una transferrina 166.50 (140 – 206.25) mg/dl y una ferritina 303 (178.25 – 551) ng/ml.

Los focos primarios de la infección fueron los siguientes:



Se extrajeron cultivos microbiológicos en 70/83 (84.4%) de los pacientes sépticos, de los cuáles, 34 (41.5%) fueron positivos.

A continuación se muestran los microorganismos aislados:

GÉRMEN		
	Frecuencia	Porcentaje
A. baumannii	1	1,2
C. pneumoniae	1	1,2
E. cloacae	1	1,2
E. coli	8	9,6
E. faecalis	3	3,6
E. faecium	1	1,2
K. pneumoniae	3	3,6
MRSA	1	1,2
P. aeruginosa	2	2,4
P. anaerobius	1	1,2
P. mirabilis	2	2,4
S. aureus	2	2,4
S. durans	1	1,2
S. maltophilia	1	1,2
S. pneumoniae	3	3,6
S. salivarius	1	1,2
S. viridans	2	2,4

j. Componentes del SCA y recuperación mental:

Los pacientes confusos se presentaron con un estado de conciencia hiperalerta (agitado) en un 44.6% de los casos e hipoalerta (somniaiento o estuporoso) en un 44.5% de los casos. Un 10.8% tuvieron un estado de conciencia normal.

El primer día de ingreso el GCS fue de 14 (13 – 14), el 100% de los pacientes tuvieron desorientación temporo-espacial, el 98.8% inatención, el 33.7% agitación psicomotriz, el 10.8% alucinaciones, el 20.5% un lenguaje incoherente y el 51.8% un pensamiento desorganizado.

El tercer día de ingreso el GCS era de 14 (14 – 15), el 50.6% seguían desorientados, el 34.9% con inatención, el 10.8% con agitación psicomotriz, el 2.4% con alucinaciones, el 7.2% con lenguaje incoherente y el 18.1% con pensamiento desorganizado.

El 63.9% presentó una recuperación mental al alta hospitalaria o en el momento del fallecimiento.

k. tiempo ingreso y mortalidad:

El tiempo medio de ingreso hospitalario fue de 16 (10 – 26) días.

En cuanto a la mortalidad; 22 (18.5%) pacientes fallecieron en el hospital mientras que otros 22 (18.5%) fallecieron durante el seguimiento. Por tanto un total de 37% de los pacientes fallecieron durante el ingreso y el seguimiento cuya media fue de  $484.21 \pm 33.93$  días.



## 1. COMPARACIÓN ENTRE GRUPOS

### a. Edad, sexo y comorbilidad:

La distribución en cuanto a edad, sexo, comorbilidad y tratamiento farmacológico fue homogénea entre los tres grupos salvo el test de Pfeiffer que fue peor en ambos grupos de pacientes confusos, el consumo de psicofármacos que fue mayor en el grupo de solo confusos y el SOFA que fue peor en los pacientes con confusión y sepsis.

El antecedente de daño cerebral fue significativamente más frecuente en el grupo de confusión y sepsis (57.1% vs 33.3% y 25.7%;  $p = 0.01$ ).

Aunque no alcanzase la significación estadística el antecedente de ACV fue más frecuente en los pacientes confusos y sépticos y la demencia fue más prevalente en ambos grupos de confusos.

En la tabla siguiente se resumen las características en cuanto a edad, género y comorbilidades de los tres grupos de estudio:

	Confusión y sepsis (n=47)	Confusión sin sepsis (n=36)	Sepsis sin confusión (n=36)	P valor
Edad (años)	76.02 ± 0.85	75.67 ± 1.21	75.75 ± 1.09	0.96
Sexo (varón)	24 (51.1%)	17 (47.2%)	20 (55.6%)	0.77
Charlson	2 (1-5)	2 (1-4)	2 (1-3)	0.34
DM-2	26 (55.3%)	17 (47.2%)	21 (58.3%)	0.61
HTA	38 (80.9%)	29 (80.6%)	27 (75.0%)	0.94
Dislipemia	23 (48.9%)	18 (50%)	19 (52.8%)	0.94
EPOC	10 (21.3%)	6 (16.7%)	7 (19.4%)	0.87
ACV	13 (27.7%)	5 (13.9%)	6 (16.7%)	0.24
ICC	3 (6.4%)	6 (16.7%)	8 (22.8%)	0.11
CIC	9 (19.1%)	4 (11.1%)	9 (25%)	0.31
Arteriopatía	5 (10.6%)	2 (5.6%)	4 (11.1%)	0.65
Demencia	7 (14.9%)	4 (11.1%)	1 (2.8%)	0.18
Cáncer	9 (19.1%)	8 (22.2%)	2 (5.6%)	0.11
Cirrosis	1 (2.1%)	0 (0%)	1 (2.8%)	0.62
Pfeiffer	2 (0-6)	3 (1-7.5)	0 (0-1)	0.00
SOFA	4 (3-7)	3 (1.75-3.25)	3 (1-5)	0.00

## b. Fármacos:

No hubo diferencias significativas en el número de fármacos totales que tomaba cada grupo. El tipo de fármacos estuvo también repartido de forma homogénea a excepción de los antiagregantes que fueron más empleados en el grupo de confusos y sépticos (57.4%) y sépticos sin confusión (58.3%) en comparación con el grupo de confusión solo (33.3%) ( $p = 0.04$ ).

Centrándonos únicamente en los psicofármacos estos fueron más frecuentemente empleados por el grupo de confusos no sépticos, siendo de hecho una causa frecuente del SCA en este grupo de pacientes ( $p = 0.03$ ).

Hubo una tendencia no significativa a que el grupo sin confusión consumiese menos neurolépticos y a que el grupo de confusos sin sepsis consumiese menos fármacos con efectos anticolinérgicos:

	Confusión y sepsis (n=47)	Confusión sin sepsis (n=36)	Sepsis sin confusión (n=36)	P valor
Fármacos > 5	42 (91.3%)	31 (86.1%)	31 (86.1%)	0.69
N <sup>a</sup> psicofármacos	1 (0-2)	2 (1-3)	1 (0-2)	0.03
Benzodiacepinas	15 (31.9%)	19 (52.8%)	12 (33.3%)	0.11
Neurolépticos	6 (12.8%)	3 (8.3%)	0 (0%)	0.09
Anticolinérgicos	12 (26.1%)	3 (8.3%)	9 (25%)	0.09
Antidepresivos	12 (25.5%)	12 (33.3%)	5 (13.9%)	0.15
Anticonvulsivantes	10 (21.3%)	8 (22.2%)	4 (11.1%)	0.39
Opiáceos	5 (10.6%)	9 (25%)	6 (16.7%)	0.22

## c. Estado nutricional:

En cuanto al estado nutricional y la antropometría no se encontraron diferencias entre grupos excepto en los niveles de albúmina, significativamente más bajos en los confusos sépticos, y en el área muscular del brazo, peor en los confusos sin sepsis.

Los resultados se presentan a continuación con mediana y rango intercuartílico.

	Confusión y sepsis (n=47)	Confusión sin sepsis (n=36)	Sepsis sin confusión (n=36)	P valor
VNS	3 (2-5)	3 (1-6)	2.5 (1-3.25)	0.22
Perímetro braquial (% del estándar)	101.08 (90.25-104.69)	97.47 (89.65-101.70)	100 (93.10-111.91)	0.21
Pliegue tricpital (% del estándar)	150 (127.27-181.81)	143.18 (116.66-200)	166.66 (118.18-200)	0.92
Área muscular brazo (% del estándar)	92.23 (77.98-100.51)	86.02 (74.96-92.50)	92.69 (80.62-113.25)	0.02
Cintura (cm)	112.5 (105.50-119.75)	113 (103.5-124.5)	112 (106.5-121.5)	0.95
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29.8 (27.87-34.55)	28 (25.35-32.95)	29.6 (27.55-33.22)	0.23
Dinamometría (lb)	0 (0-3)	0 (0-1)	0.5 (0-10)	0.10
Albúmina (mg/dl)	3 (2.6-3.3)	3.5 (3.14-3.82)	3.2 (2.85-3.80)	0.00

## d. Fragilidad y dependencia:

El grupo de confusión y sepsis lo componían pacientes más frágiles y más dependientes según la escala CSHA y el test de Barthel respectivamente.

Los resultados se presentan a continuación con mediana y rango intercuartílico.

	Confusión y sepsis (n=47)	Confusión sin sepsis (n=36)	Sepsis sin confusión (n=36)	P valor
Barthel	90 (51.25-100)	95 (67.5-100)	100 (90-100)	0.05
CSHA	5 (3-6)	4 (3-6)	4 (3-5)	0.02

e. Atrofia cerebral:

En la evaluación de la atrofia cerebral hubo diferencias significativas en el índice bifrontal presentando mayor atrofia los pacientes del grupo confusión y sepsis. Aunque no alcanzó la significación estadística este grupo de pacientes también presentó un mayor índice de Evans y un mayor índice de la célula media. Los resultados se presentan a continuación con mediana y rango intercuartílico.

	Confusión y sepsis (n=47)	Confusión sin sepsis (n=36)	Sepsis sin confusión (n=36)	P valor
Índice radial temporal I (mm)	5.19 (3.84-6.24)	4.41 (2.38-4.88)	4.53 (3.20-5.47)	0.13
Índice radial temporal D (mm)	4.69 (3.55-6.02)	4.16 (3.37-5.04)	4.36 (3.32-4.91)	0.39
Índice de Evans	0.30 (0.28-0.32)	0.27 (0.24-0.31)	0.28 (0.26-0.31)	0.06
Índice Bifrontal	0.38 (0.34-0.41)	0.34 (0.30-0.37)	0.36 (0.34-0.38)	0.03
Índice célula media	0.26 (0.24-0.30)	0.25 (0.21-0.28)	0.24 (0.20-0.26)	0.07
Índice de atrofia cortical	0.16 (0.12-0.18)	0.16 (0.13-0.18)	0.17 (0.14-0.20)	0.62
Nº infartos	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-0.5)	0.66
Tamaño infarto (cm)	0 (0-3.99)	0 (0-0)	0 (0-1.9)	0.59

## f. Parámetros clínico-analíticos:

En cuanto a los criterios de SIRS los pacientes con sepsis, ya sean confusos o no, tenían más leucocitos con mayor neutrofilia y tenían una frecuencia cardiaca y una temperatura corporal más elevada como era esperable. El único parámetro en donde no se encontraron diferencias significativas fue en la frecuencia respiratoria.

Los resultados se presentan a continuación con mediana y rango intercuartílico.

	Confusión y sepsis (n=47)	Confusión sin sepsis (n=36)	Sepsis sin confusión (n=36)	P valor
Leucocitos (x10 <sup>3</sup> )	15.5 (12.6-21.4)	9.25 (7.6-12.15)	13.75 (10.57-19.07)	0.00
FC (lpm)	101 (89.75-112.75)	83 (72.5-92.75)	102 (89.25-111)	0.00
T <sup>a</sup> (°C)	37.9 (36.4-38.6)	36.1 (36-36.57)	38 (37-38.6)	0.00
FR (rpm)	25 (18.50-36)	16 (14-30)	26 (16.5-30)	0.15

En los parámetros analíticos que reflejan la reacción de fase aguda encontramos diferencias en la PCR, el fibrinógeno y la transferrina (además de la albúmina ya nombrada en el apartado de valores nutricionales) a favor de los grupos con pacientes sépticos. Los resultados se presentan a continuación con mediana y rango intercuartílico.

	Confusión y sepsis (n=47)	Confusión sin sepsis (n=36)	Sepsis sin confusión (n=36)	P valor
PCR (mg/L)	90 (78.75-184.25)	28 (8.4-68.8)	90 (79.32-181.75)	0.00
Fibrinógeno (mg/dl)	596 (521-769)	530.5 (439.25-650.5)	667.5 (538.5-768.25)	0.01
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> )	163 (121-253)	201 (174.25-250.25)	158 (119.25-214)	0.10
C3 (mg/dl)	106.5 (83-130)	112 (78.5-127.5)	112 (80-127)	0.98
A-1-antitripsina (mg/dl)	219 (184-253)	194 (165-257)	239 (208.5-281.5)	0.25
Transferrina (mg/dl)	162 (136-198.5)	189.5 (161.5-220)	175 (145-216)	0.00
Ferritina (ng/ml)	305 (197.5-473)	250 (123-701)	297 (172-643)	0.76
VSG (mm/h)	66 (41-95.25)	43 (25-71)	71 (56-94)	0.07

Las diferencias en el resto de parámetros analíticos evaluados se presenta a continuación con mediana y rango intercuartílico:

	Confusión y sepsis (n=47)	Confusión sin sepsis (n=36)	Sepsis sin confusión (n=36)	P valor
BUN (mg/dl)	36 (22-52)	25 (15.5-52.25)	26.5 (17-49.25)	0.25
Cr (mg/dl)	1.3 (0.9-2.1)	1 (0.7-2.47)	1.2 (0.9-1.72)	0.66
Na (mEq/L)	137 (131-140)	136.5 (128.25-139)	136 (133.25-138.75)	0.72
K (mEq/L)	4.1 (3.8-4.6)	4.3 (3.7-4.85)	4.25 (3.7-4.65)	0.85
Ca (mg/dl)	8.5 (8.2-8.9)	8.75 (8.32-9.5)	8.6 (8.3-9.1)	0.09
P (mg/dl)	3.2 (2.65-4.05)	3.45 (3.07-4.3)	3.3 (2.75-3.92)	0.40
Mg (mg/dl)	1.8 (1.65-2.2)	1.9 (1.7-2.2)	2 (1.77-2.25)	0.41
pH	7.42 (7.35-7.45)	7.41 (7.34-7.44)	7.42 (7.36-7.45)	0.65
HCO <sub>3</sub> (mmol/L)	22.3 (18.1-26.1)	24 (20.22-27.07)	23.4 (21.2-25.6)	0.42
Protrombina (%)	88 (75-100)	100 (88-100)	90 (68.5-100)	0.02
Bilirrubina (mg/dl)	1.4 (0.8-1.4)	1.4 (1-1.4)	1.4 (1.1-1.4)	0.96
GOT (U/L)	38 (22.5-55)	36.5 (26-77.25)	29 (21.25-44.5)	0.20
GPT (U/L)	26.5 (18-38)	31 (25-74)	28.5 (17.5-43.75)	0.24
GGT (U/L)	52.5 (21.75-86)	43 (31-82)	53 (35.25-96)	0.74
FA (U/L)	81.5 (56.25-99.25)	99 (65-129)	76 (57-105)	0.13
Vit. B12 (pg/ml)	493 (352-1054)	545.5 (301.5-755)	415 (307-573)	0.32
Ác. Fólico (ng/ml)	4.6 (3.1-6.4)	4.8 (3.25-8.4)	7.15 (4.3-11.65)	0.05
TSH (μU/ml)	1.06 (0.58-2.1)	1.33 (0.57-2.38)	1.24 (0.85-1.83)	0.44

En cuanto a los componentes del síndrome confusional, analizados el día 1 y el día 3, la comparación entre los dos grupos de pacientes con delirium fue la siguiente:

- Día 1:

	Confusión y sepsis (n=47)	Confusión sin sepsis (n=36)	P valor
GCS	14 (13-14)	14 (13.25-14)	0.63
Agitación	27.7%	41.7%	0.18
Desorientación	100%	100%	-
Inatención	100%	97.2%	0.43
Alucinaciones	4.3%	19.4%	0.03
Lenguaje incoherente	21.3%	19.4%	0.83
Pensamiento desorganizado	44.7%	61.1%	0.13

- Día 3:

	Confusión y sepsis (n=47)	Confusión sin sepsis (n=36)	P valor
GCS	15 (14-15)	14 (14-15)	0.04
Agitación	18.2%	2.9%	0.03
Desorientación	45.5%	62.9%	0.12
Inatención	34.1%	40%	0.58
Alucinaciones	2.3%	2.9%	1.00
Lenguaje incoherente	6.8%	8.6%	1.00
Pensamiento desorganizado	20.5%	17.1%	0.70

El grupo de confusos sépticos presentó un mayor porcentaje de pacientes con un nivel de conciencia normal pero una mayor proporción de pacientes agitados.

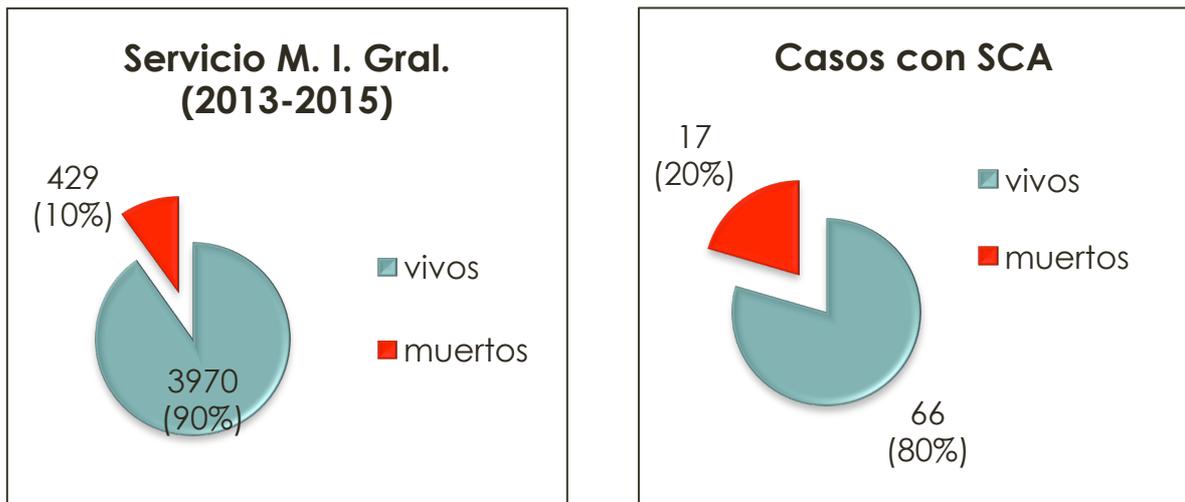
Hallamos una distribución pareja en cuanto al subtipo de síndrome confusional (hipoactivo o hiperactivo) en ambos grupos, clasificándose como hipoactivos el 42.6% de los pacientes confusos sépticos y el 47.2% de los confusos no sépticos ( $p = 0.67$ ).

Al alta hospitalaria o en el momento del fallecimiento el 68.1% de los pacientes confusos y sépticos y el 58.3% de los pacientes confusos no sépticos presentaban una recuperación mental completa ( $p = 0.35$ ).

La mediana de duración del ingreso fue de 18.5 (9.25 – 29.25) días en el grupo de confusos sépticos, 18 (13 – 30.25) días en el grupo de confusos sin sepsis y 14 (9 – 25) días en el grupo sépticos no confusos ( $p = 0.41$ ).

## 2. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

La mortalidad intrahospitalaria de nuestros pacientes confusos fue del 20.5% (IC95% 13.1% - 30.5%) ya que fallecieron 17 de los 83 pacientes. Esto supone una mortalidad prácticamente el doble que la de nuestro servicio de Medicina Interna General durante los últimos 3 años 429/4399, mortalidad 9.7% (8.9% - 10.6%):



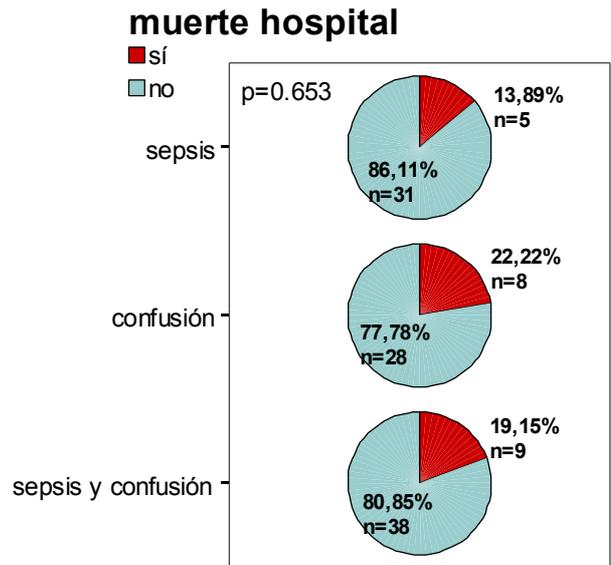
### 3.1. SUPERVIVENCIA SEGÚN LOS GRUPOS

En el estudio de supervivencia a corto plazo no encontramos diferencias significativas en cuanto a la mortalidad de los tres grupos estudiados: confusos sépticos, confusos sin sepsis y sépticos no confusos fallecieron un 19.1%, 22.2% y 13.9% respectivamente.

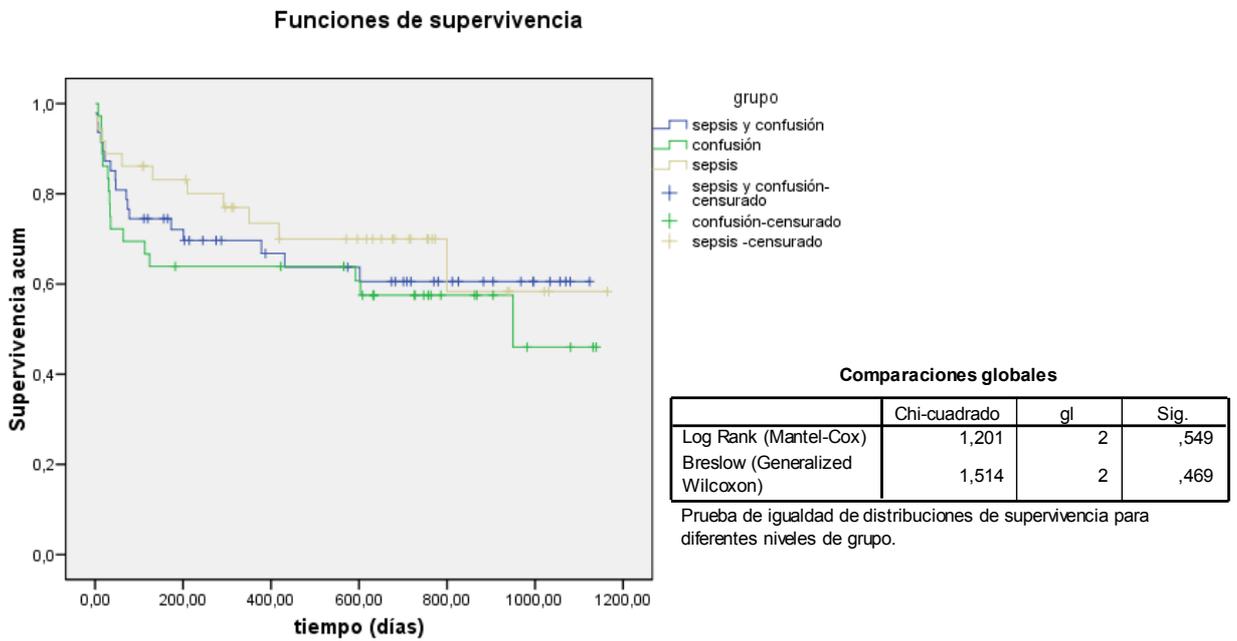
Tabla de contingencia grupo \* muerte hospital

			muerte hospital		Total
			si	no	
grupo	sepsis y confusión	Recuento	9	38	47
		% de grupo	19,1%	80,9%	100,0%
		% de muerte hospital	40,9%	39,2%	39,5%
	confusión	Recuento	8	28	36
		% de grupo	22,2%	77,8%	100,0%
		% de muerte hospital	36,4%	28,9%	30,3%
	sepsis	Recuento	5	31	36
		% de grupo	13,9%	86,1%	100,0%
		% de muerte hospital	22,7%	32,0%	30,3%
Total		Recuento	22	97	119
		% de grupo	18,5%	81,5%	100,0%
		% de muerte hospital	100,0%	100,0%	100,0%

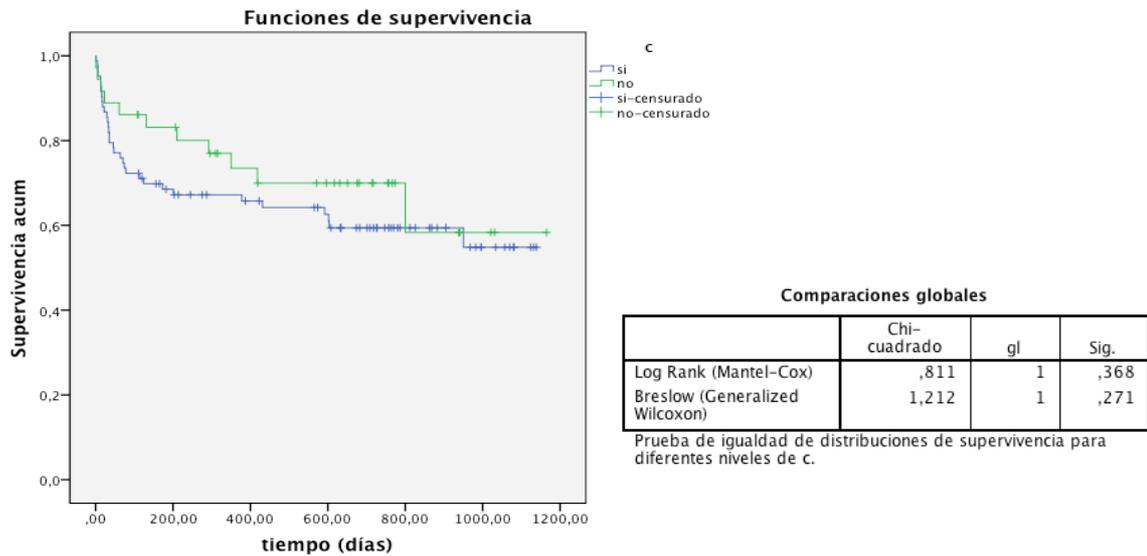
Chi cuadrado 0.85; p = 0.653



En el estudio de supervivencia a largo plazo tampoco encontramos diferencias significativas cuando comparamos los tres grupos entre sí.



Tampoco cuando analizamos los pacientes confusos frente a los pacientes sépticos no confusos.



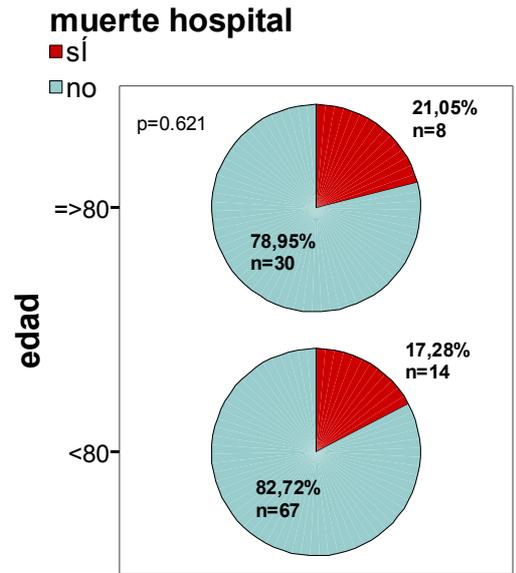
### 3.2. SUPERVIVENCIA SEGÚN LA EDAD

Cuando analizamos la mortalidad a corto plazo entre pacientes < 80 años, respecto de aquellos con una edad ≥ 80 años, encontramos que fallecían un 17.3% y un 21.1% respectivamente, diferencias no significativas.

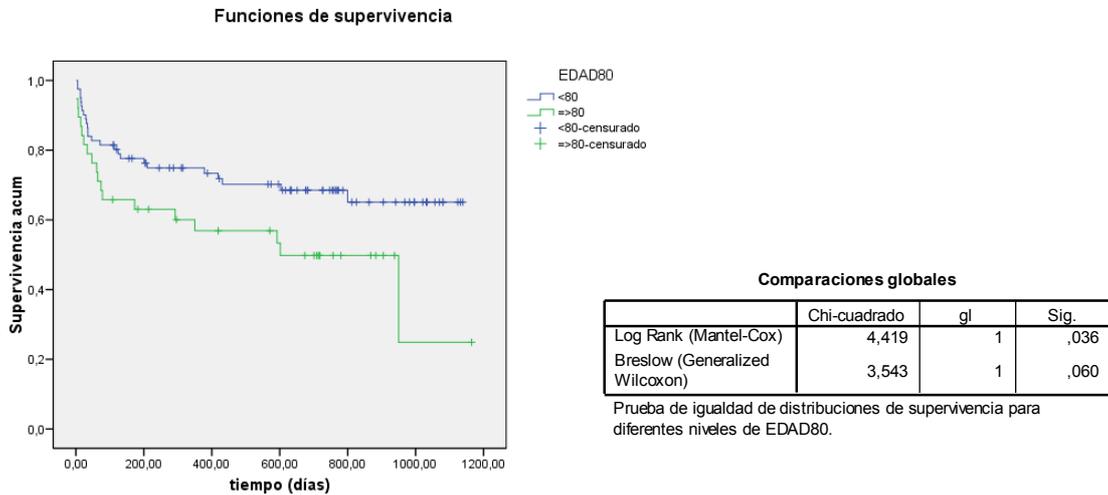
**Tabla de contingencia**

			muerte hospital		Total
			si	no	
EDAD80	<80	Recuento	14	67	81
		% de EDAD80	17,3%	82,7%	100,0%
		% de muerte hospital	63,6%	69,1%	68,1%
	=>80	Recuento	8	30	38
		% de EDAD80	21,1%	78,9%	100,0%
		% de muerte hospital	36,4%	30,9%	31,9%
Total	Recuento	22	97	119	
	% de EDAD80	18,5%	81,5%	100,0%	
	% de muerte hospital	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi cuadrado 0.24 ; p = 0.621



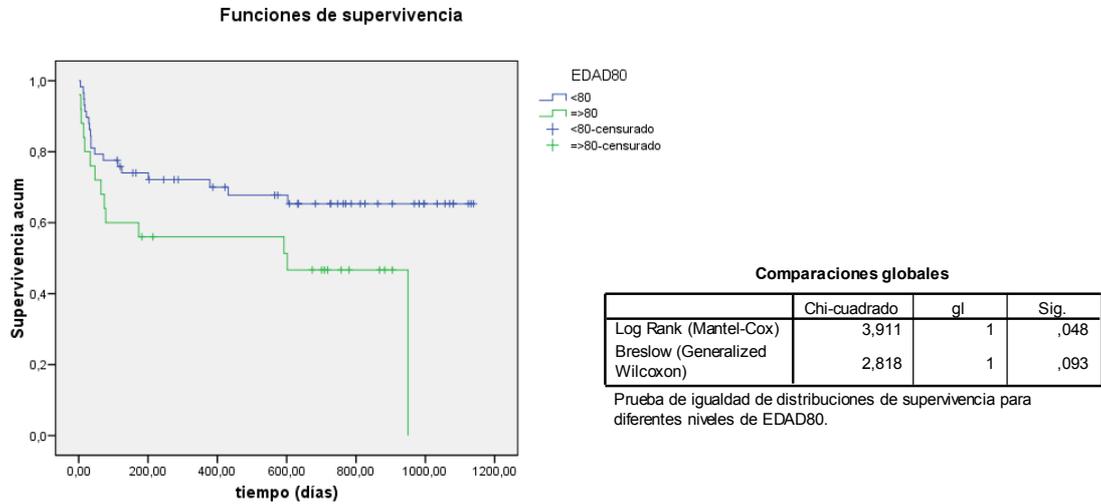
En cambio, en el estudio de supervivencia a largo plazo si encontramos que fallecieron más aquellos pacientes mayores de 80 años, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (p=0.036), RR 1.93 (1.05 – 3.53).



### Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
EDAD80	,660	,308	4,594	1	,032	1,934	1,058	3,535

Estas diferencias se mantuvieron también cuando analizamos sólo aquellos pacientes con síndrome confusional agudo al ingreso, ya fueran confusos sépticos o confusos sin sepsis ( $p=0.048$ ), RR 2.03 (1.01 – 4.10).

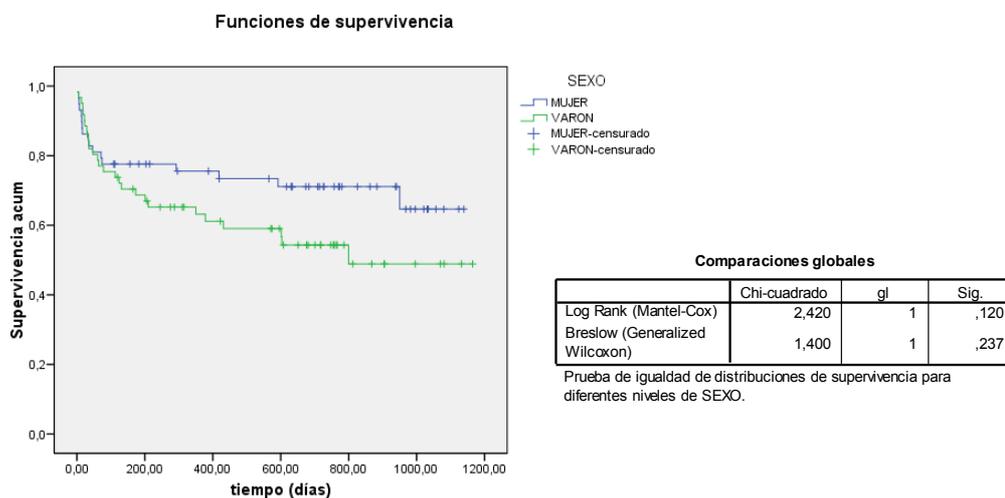


**Variables en la ecuación**

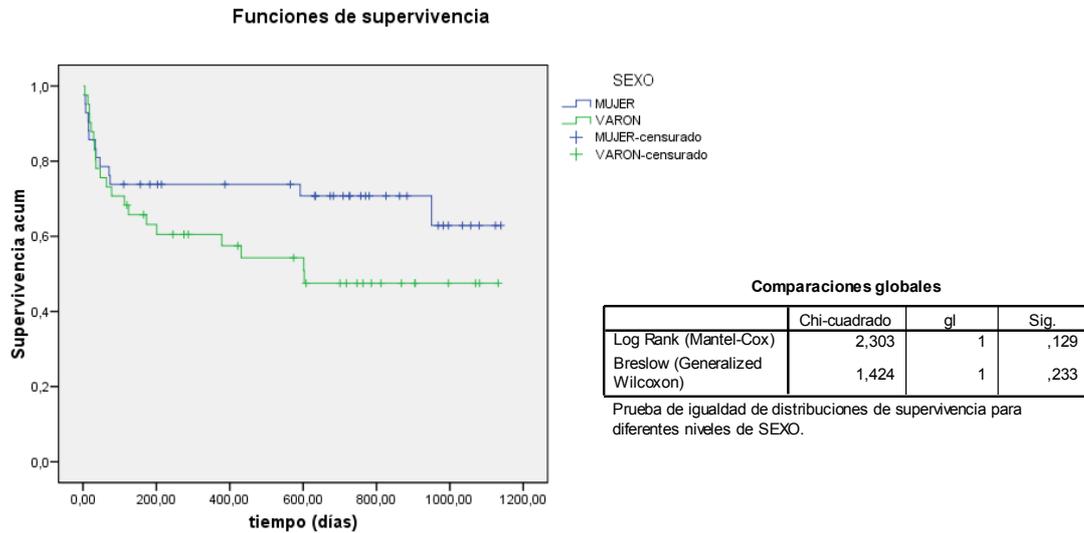
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
EDAD80	,712	,357	3,969	1	,046	2,038	1,012	4,104

### 3.3. SUPERVIVENCIA SEGÚN EL SEXO

Cuando estudiamos la supervivencia tanto a corto como a largo plazo según el sexo incluyendo no encontramos diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad entre hombres y mujeres.



Tampoco encontramos diferencias significativas en la supervivencia a largo plazo en cuanto al sexo cuando incluimos solo aquellos pacientes confusos al ingreso (sépticos y no sépticos), aunque como puede observarse en la gráfica hay una tendencia a que fallezcan antes los varones.



### 3.4. SUPERVIVENCIA Y COMORBILIDAD

#### a) Supervivencia y diabetes.

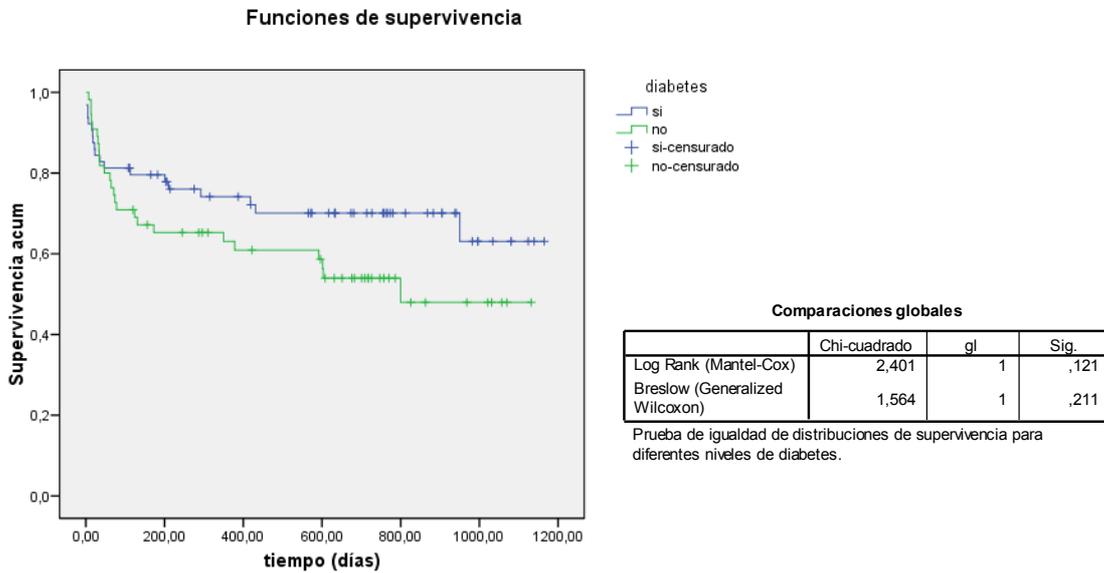
Cuando analizamos la mortalidad a corto plazo según la presencia o no de diabetes, encontramos que fallecían un 20.3% y un 16.4% respectivamente en cada grupo de pacientes, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.752$ ).

**Tabla de contingencia**

			muerte hospital		Total
			si	no	
diabetes	si	Recuento	13	51	64
		% de diabetes	20,3%	79,7%	100,0%
		% de muerte hospital	59,1%	52,6%	53,8%
	no	Recuento	9	46	55
		% de diabetes	16,4%	83,6%	100,0%
		% de muerte hospital	40,9%	47,4%	46,2%
Total	Recuento	22	97	119	
	% de diabetes	18,5%	81,5%	100,0%	
	% de muerte hospital	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi cuadrado 0.100 ;  $p = 0.752$

Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas en el estudio de mortalidad a largo plazo.



b) Supervivencia e hipertensión.

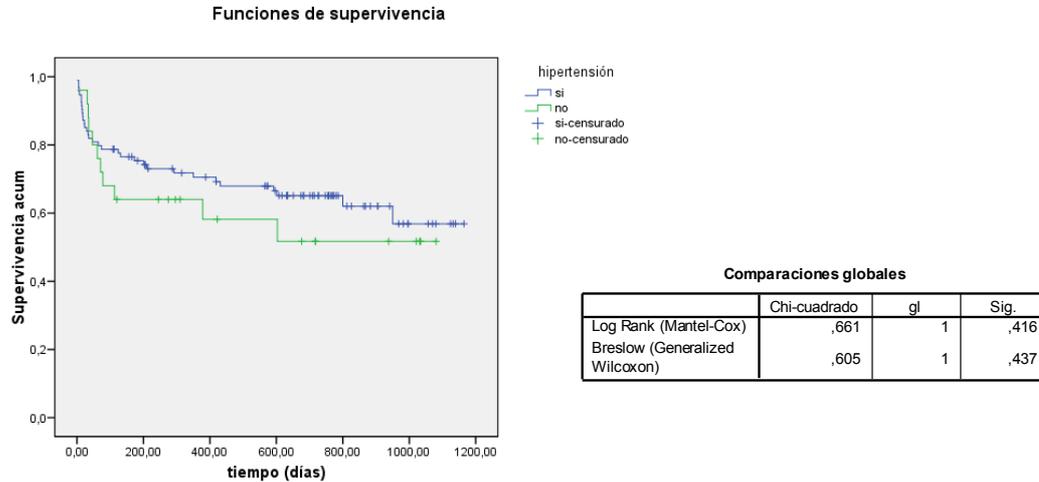
También analizamos la mortalidad a corto plazo según la presencia o no de hipertensión arterial. Encontramos que fallecía un 17.0% y un 24.0% respectivamente en cada grupo de pacientes, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas (p=0.611)

**Tabla de contingencia**

			muerte hospital		Total
			si	no	
hipertensión	si	Recuento	16	78	94
		% de hipertensión	17,0%	83,0%	100,0%
	% de muerte hospital		72,7%	80,4%	79,0%
	no	Recuento	6	19	25
% de hipertensión		24,0%	76,0%	100,0%	
% de muerte hospital		27,3%	19,6%	21,0%	
Total	Recuento		22	97	119
	% de hipertensión		18,5%	81,5%	100,0%
	% de muerte hospital		100,0%	100,0%	100,0%

Chi cuadrado 0.259 ; p =0.611

Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas en el estudio de mortalidad a largo plazo según fueran hipertensos o no.



c) Supervivencia y dislipemia.

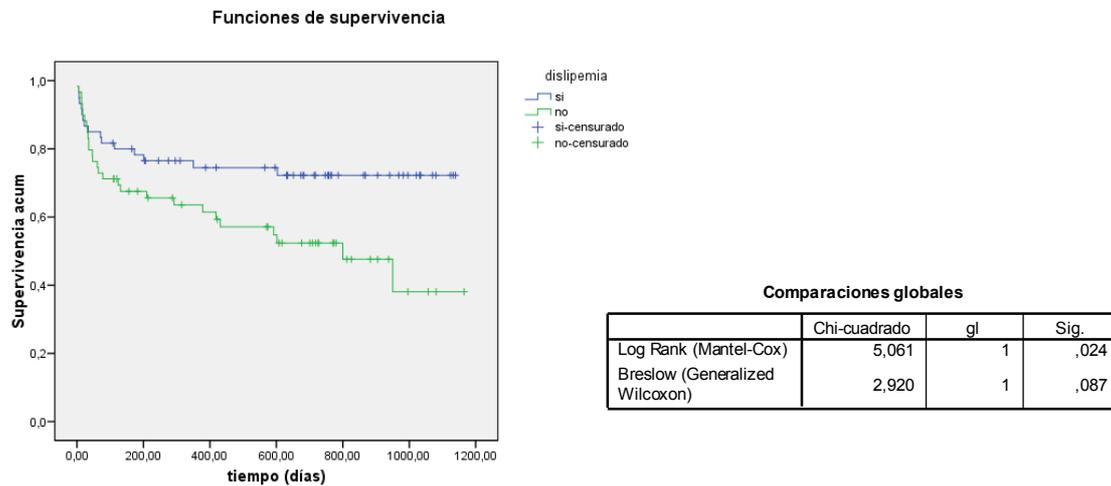
Analizamos la mortalidad a corto plazo según la presencia o no de dislipemia, y encontramos que fallecían un 16.7% y un 20.3% respectivamente en cada grupo de pacientes, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.752$ )

**Tabla de contingencia**

			muerte hospital		Total
			si	no	
dislipemia	si	Recuento	10	50	60
		% de dislipemia	16,7%	83,3%	100,0%
		% de muerte hospital	45,5%	51,5%	50,4%
	no	Recuento	12	47	59
		% de dislipemia	20,3%	79,7%	100,0%
		% de muerte hospital	54,5%	48,5%	49,6%
Total	Recuento	22	97	119	
	% de dislipemia	18,5%	81,5%	100,0%	
	% de muerte hospital	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi-cuadrado 0.078 ;  $p=0.780$

En cambio sí encontramos diferencias significativas en el estudio de mortalidad a largo plazo, observándose una mayor supervivencia en aquellos pacientes con alteración de los lípidos (Log rank  $p=0.024$ ), RR 1.95 (1.05 – 3.63).



**Variables en la ecuación**

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
DLP	,671	,316	4,491	1	,034	1,956	1,052	3,636

d) Supervivencia y EPOC.

Cuando analizamos la mortalidad durante el ingreso según padecieran o no EPOC, encontramos que fallecían un 34.8% y un 14.6% respectivamente, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.036$ ).

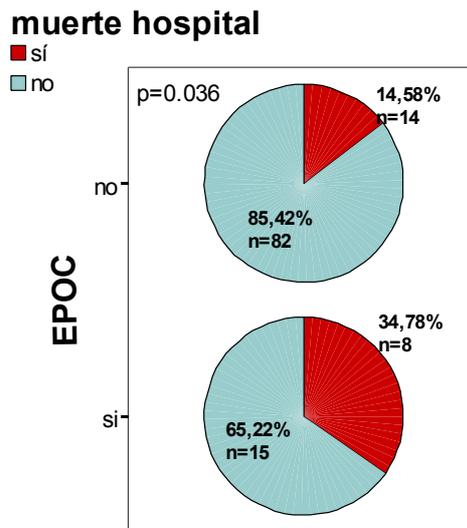
El riesgo de fallecer para los pacientes EPOC fue 3.12 veces mayor.

Tabla de contingencia

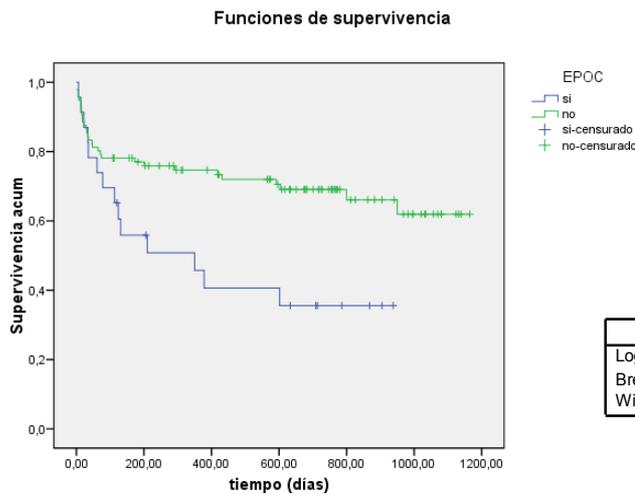
			muerte hospital		Total
			si	no	
EPOC	si	Recuento	8	15	23
		% de EPOC	34,8%	65,2%	100,0%
		% de muerte hospital	36,4%	15,5%	19,3%
	no	Recuento	14	82	96
		% de EPOC	14,6%	85,4%	100,0%
		% de muerte hospital	63,6%	84,5%	80,7%
Total	Recuento	22	97	119	
	% de EPOC	18,5%	81,5%	100,0%	
	% de muerte hospital	100,0%	100,0%	100,0%	

Estadístico exacto de Fisher:  $p=0.036$

RR= 3.12 (1.12 – 8.73)



También encontramos diferencias estadísticamente significativas en el estudio de mortalidad a largo plazo, observándose una mejor supervivencia en aquellos pacientes sin EPOC (Log rank  $p=0.009$ ), RR 2.17 (1.12 – 4.18).



**Comparaciones globales**

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	6,892	1	,009
Breslow (Generalized Wilcoxon)	4,926	1	,026

**Variables en la ecuación**

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
EPOC	,775	,335	5,360	1	,021	2,171	1,126	4,186

Dados los resultados obtenidos quisimos realizar el mismo análisis sólo con aquellos pacientes con síndrome confusional agudo.

En el estudio a corto plazo encontramos que fallecían el 43% de los pacientes EPOC y confusos, mientras que los confusos no EPOC fallecieron un 14.9%, siendo estas diferencias significativas.

El riesgo de fallecer de los pacientes confusos con EPOC es 4.43 veces mayor que sin EPOC.

**Tabla de contingencia**

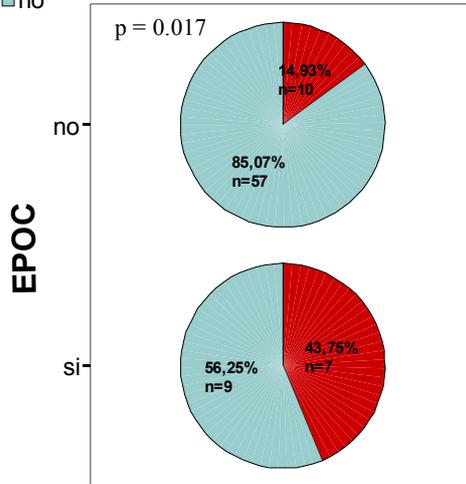
			muerte hospital		Total
			si	no	
EPOC	si	Recuento	7	9	16
		% de EPOC	43,8%	56,3%	100,0%
		% de muerte hospital	41,2%	13,6%	19,3%
	no	Recuento	10	57	67
		% de EPOC	14,9%	85,1%	100,0%
		% de muerte hospital	58,8%	86,4%	80,7%
Total	Recuento	17	66	83	
	% de EPOC	20,5%	79,5%	100,0%	
	% de muerte hospital	100,0%	100,0%	100,0%	

Estadístico exacto de Fisher:  $p = 0.017$

RR = 4.43 (1.34 – 14.64)

**muerte hospital**

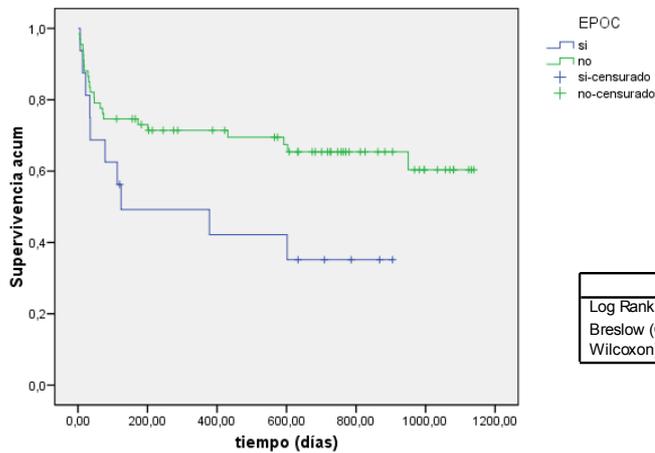
■ sí  
■ no



También, incluyendo sólo pacientes confusos, encontramos diferencias significativas en el estudio a largo plazo (Log rank  $p=0.035$ ).

El riesgo de fallecer a largo plazo para los pacientes con EPOC es 2.19 veces mayor que los no EPOC.

**Funciones de supervivencia**



**Comparaciones globales**

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	4,441	1	,035
Breslow (Generalized Wilcoxon)	3,429	1	,064

**Variables en la ecuación**

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
EPOC	,785	,382	4,218	1	,040	2,192	1,036	4,637

e) Supervivencia e insuficiencia renal crónica.

Cuando analizamos la mortalidad a corto plazo según padecieran insuficiencia renal crónica o no, encontramos que fallecía un 13.3% y un 19.4% respectivamente en cada grupo de pacientes, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.735$ )

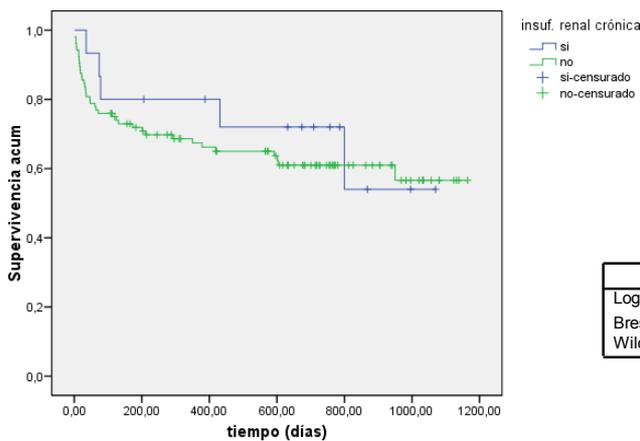
Tabla de contingencia

			muerte hospital		Total
			si	no	
insuf. renal crónica	si	Recuento	2	13	15
		% de insuf. renal crónica	13,3%	86,7%	100,0%
	no	Recuento	20	84	104
		% de insuf. renal crónica	19,2%	80,8%	100,0%
Total			22	97	119
			18,5%	81,5%	100,0%
			100,0%	100,0%	100,0%

Estadístico exacto de Fisher:  $p=0.735$

Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas en el estudio de mortalidad a largo plazo según padecieran insuficiencia renal crónica o no.

Funciones de supervivencia



Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,324	1	,569
Breslow (Generalized Wilcoxon)	,820	1	,365

## f) Supervivencia y cardiopatía isquémica.

Resultados similares encontramos cuando analizamos la mortalidad a corto plazo según estuvieran diagnosticados de cardiopatía isquémica o no al ingreso, donde vimos que fallecían un 9.1% y un 20.6% respectivamente en cada grupo de pacientes, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.735$ )

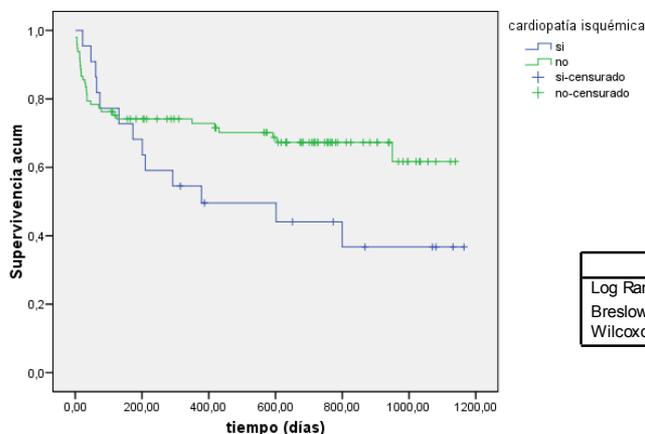
Tabla de contingencia

			muerte hospital		Total
			si	no	
cardiopatía isquémica	si	Recuento	2	20	22
		% de cardiopatía isquémica	9,1%	90,9%	100,0%
		% de muerte hospital	9,1%	20,6%	18,5%
	no	Recuento	20	77	97
		% de cardiopatía isquémica	20,6%	79,4%	100,0%
		% de muerte hospital	90,9%	79,4%	81,5%
Total	Recuento	22	97	119	
	% de cardiopatía isquémica	18,5%	81,5%	100,0%	
	% de muerte hospital	100,0%	100,0%	100,0%	

Estadístico exacto de Fisher:  $p=0.360$

Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas en el estudio de mortalidad a largo plazo según padecieran cardiopatía isquémica o no, aunque si una tendencia a la significación (Log rank  $p=0.083$ ), de forma que fallecían más aquellos diagnosticados de cardiopatía isquémica.

Funciones de supervivencia



Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3,010	1	,083
Breslow (Generalized Wilcoxon)	1,096	1	,295

g) Supervivencia y arteriopatía periférica.

En el estudio de mortalidad a corto plazo según estuvieran diagnosticados de arteriopatía o no, encontramos que fallecían un 36.4% y un 16.7% respectivamente, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.119$ ).

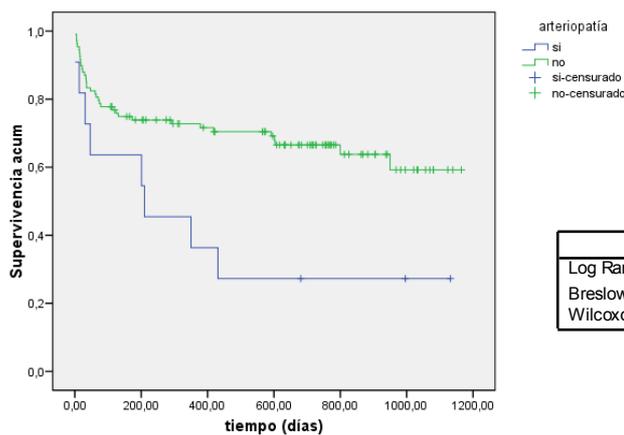
Tabla de contingencia

			muerte hospital		Total
			si	no	
arteriopatía	si	Recuento	4	7	11
		% de arteriopatía	36,4%	63,6%	100,0%
		% de muerte hospital	18,2%	7,2%	9,2%
	no	Recuento	18	90	108
		% de arteriopatía	16,7%	83,3%	100,0%
		% de muerte hospital	81,8%	92,8%	90,8%
Total	Recuento	22	97	119	
	% de arteriopatía	18,5%	81,5%	100,0%	
	% de muerte hospital	100,0%	100,0%	100,0%	

Estadístico exacto de Fisher:  $p=0.119$

En cambio sí encontramos diferencias estadísticamente significativas en el estudio de mortalidad a largo plazo, observando una mayor supervivencia en aquellos pacientes que no estaban diagnosticados de arteriopatía periférica (Log rank  $p=0.012$ ). RR 2.60 (1.20 – 5.62).

Funciones de supervivencia



Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	6,339	1	,012
Breslow (Generalized Wilcoxon)	5,498	1	,019

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
AP	,959	,392	5,968	1	,015	2,608	1,209	5,627

h) Supervivencia y ACV.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en el estudio de mortalidad a corto plazo según los pacientes tuviesen un ACV previo o no. Encontramos que fallecían un 20.8% y un 17.9% respectivamente en cada grupo ( $p=0.771$ ).

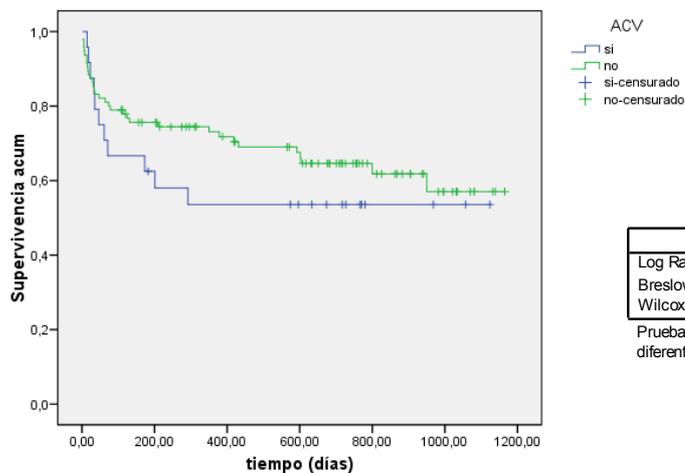
Tabla de contingencia

			muerte hospital		Total
			si	no	
ACV	si	Recuento	5	19	24
		% de ACV	20,8%	79,2%	100,0%
		% de muerte hospital	22,7%	19,6%	20,2%
	no	Recuento	17	78	95
		% de ACV	17,9%	82,1%	100,0%
		% de muerte hospital	77,3%	80,4%	79,8%
Total	Recuento	22	97	119	
	% de ACV	18,5%	81,5%	100,0%	
	% de muerte hospital	100,0%	100,0%	100,0%	

Estadístico exacto de Fisher:  $p=0.771$

De igual forma, en el estudio de mortalidad a largo plazo según hubieran tenido un ACV o no, tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas .

Funciones de supervivencia



Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,928	1	,335
Breslow (Generalized Wilcoxon)	1,115	1	,291

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de ACV.

i) Supervivencia y demencia.

Cuando analizamos la mortalidad a corto plazo según la presencia o no de demencia, encontramos que fallecían un 16.7% y un 18.7% respectivamente en cada grupo de pacientes (p=1.000).

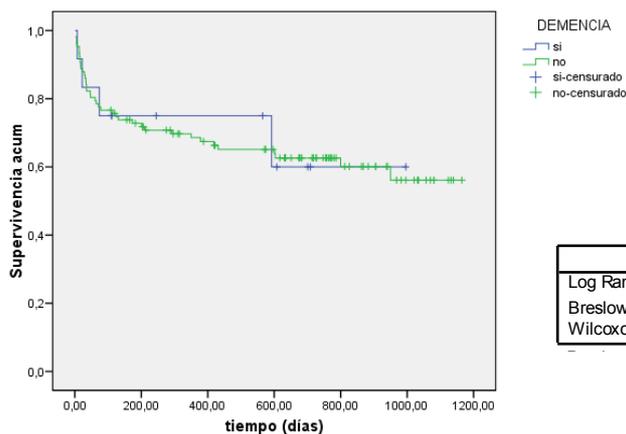
Tabla de contingencia

			muerte hospital		Total
			si	no	
DEMENCIA	si	Recuento	2	10	12
		% de DEMENCIA	16,7%	83,3%	100,0%
		% de muerte hospital	9,1%	10,3%	10,1%
	no	Recuento	20	87	107
		% de DEMENCIA	18,7%	81,3%	100,0%
		% de muerte hospital	90,9%	89,7%	89,9%
Total	Recuento	22	97	119	
	% de DEMENCIA	18,5%	81,5%	100,0%	
	% de muerte hospital	100,0%	100,0%	100,0%	

Estadístico exacto de Fisher: p=1.000

De igual forma, en el estudio de mortalidad a largo plazo según tuvieran demencia o no, tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas.

Funciones de supervivencia



Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,004	1	,950
Breslow (Generalized Wilcoxon)	,007	1	,935

Realizamos también el mismo análisis de supervivencia según tuvieran o no demencia pero esta vez incluyendo sólo a los pacientes confusos, siendo los resultados muy similares. Fallecieron un 18.2% los que tenían demencia y un 20.8% los que no, siendo estas diferencias no significativas (p=1.000).

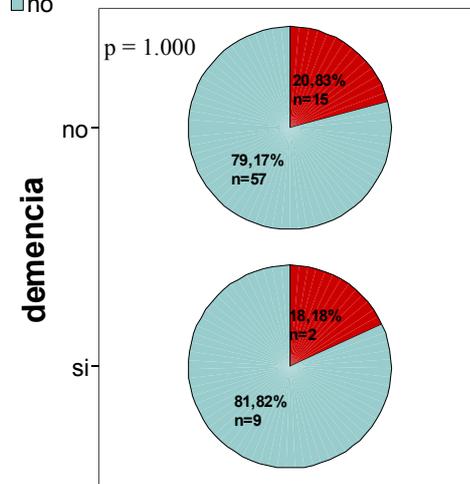
Tabla de contingencia DEMENCIA \* muerte hospital

			muerte hospital		Total
			si	no	
DEMENCIA	si	Recuento	2	9	11
		% de DEMENCIA	18,2%	81,8%	100,0%
		% de muerte hospital	11,8%	13,6%	13,3%
	no	Recuento	15	57	72
		% de DEMENCIA	20,8%	79,2%	100,0%
		% de muerte hospital	88,2%	86,4%	86,7%
Total	Recuento	17	66	83	
	% de DEMENCIA	20,5%	79,5%	100,0%	
	% de muerte hospital	100,0%	100,0%	100,0%	

Estadístico exacto de Fisher: p=1.000

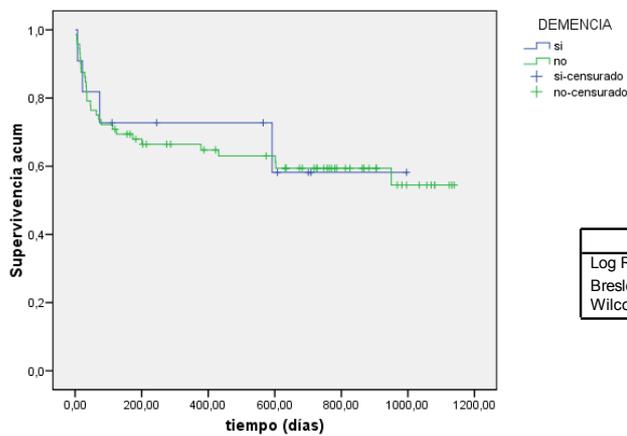
muerte hospital

■ si  
■ no



En el estudio de mortalidad a largo plazo incluyendo solo los pacientes confusos tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas.

Funciones de supervivencia



Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,018	1	,894
Breslow (Generalized Wilcoxon)	,025	1	,875

j) Supervivencia y neoplasia activa.

Cuando analizamos la mortalidad a corto plazo según el diagnóstico o no de neoplasia activa, encontramos que fallecían un 36.8% y un 15.0% respectivamente, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.036$ ).

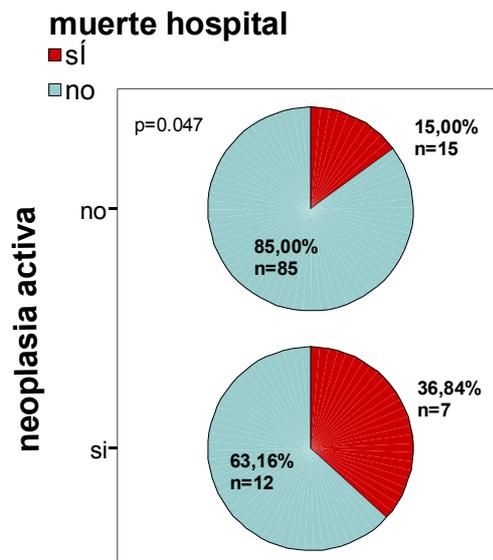
El riesgo de fallecer durante el ingreso de aquellos con una neoplasia activa fue 3.3 veces mayor.

Tabla de contingencia

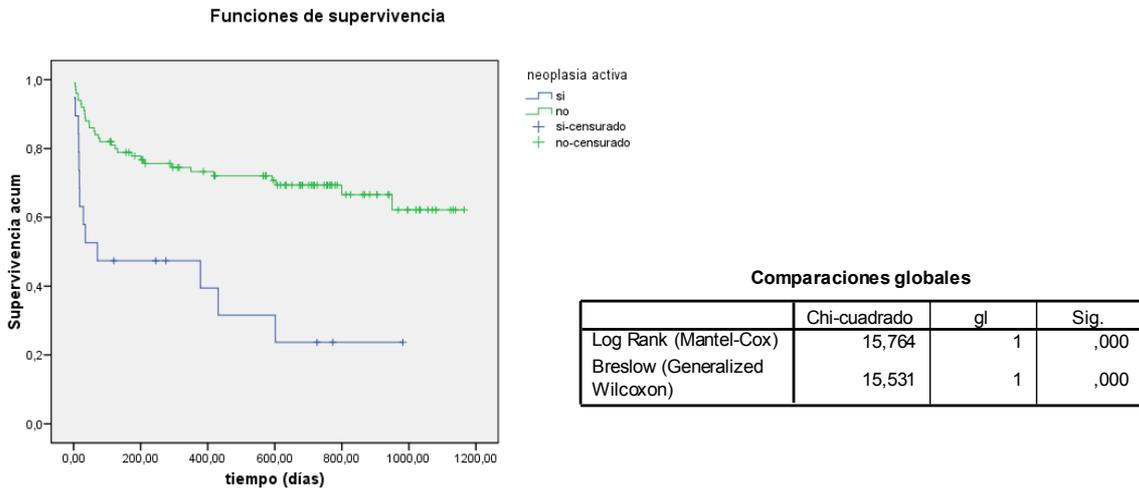
			muerte hospital		Total
			si	no	
neoplasia activa	si	Recuento	7	12	19
		% de neoplasia activa	36,8%	63,2%	100,0%
		% de muerte hospital	31,8%	12,4%	16,0%
	no	Recuento	15	85	100
		% de neoplasia activa	15,0%	85,0%	100,0%
		% de muerte hospital	68,2%	87,6%	84,0%
Total	Recuento	22	97	119	
	% de neoplasia activa	18,5%	81,5%	100,0%	
	% de muerte hospital	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi cuadrado 3.709 ;  $p = 0.047$

RR= 3.30 (1.12 – 9.75)



También encontramos diferencias estadísticamente significativas en el estudio de mortalidad a largo plazo, observándose una mayor supervivencia en aquellos pacientes sin neoplasia (Log rank  $p < 0.001$ ), RR 3.56 (1.84 – 6.88).



**Variables en la ecuación**

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
CANCER	1,272	,335	14,375	1	,000	3,567	1,848	6,884

Realizamos también el mismo análisis de supervivencia según tuvieran una neoplasia activa o no pero incluyendo sólo a los confusos. Fallecían un 35.3% y un 16.7% respectivamente en cada grupo de pacientes, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.103$ ).

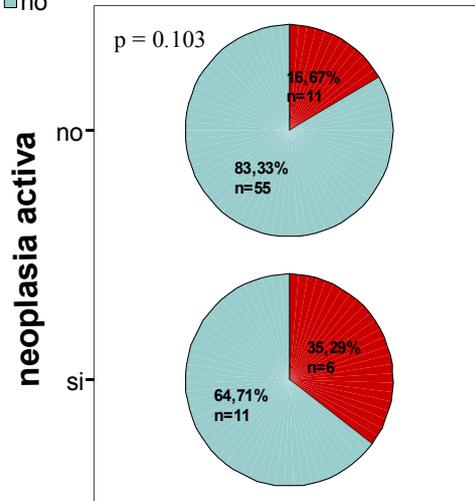
**Tabla de contingencia**

			muerte hospital		Total
			si	no	
neoplasia activa	si	Recuento	6	11	17
		% de neoplasia activa	35,3%	64,7%	100,0%
		% de muerte hospital	35,3%	16,7%	20,5%
	no	Recuento	11	55	66
		% de neoplasia activa	16,7%	83,3%	100,0%
		% de muerte hospital	64,7%	83,3%	79,5%
Total	Recuento	17	66	83	
	% de neoplasia activa	20,5%	79,5%	100,0%	
	% de muerte hospital	100,0%	100,0%	100,0%	

Estadístico exacto de Fisher:  $p=0.103$

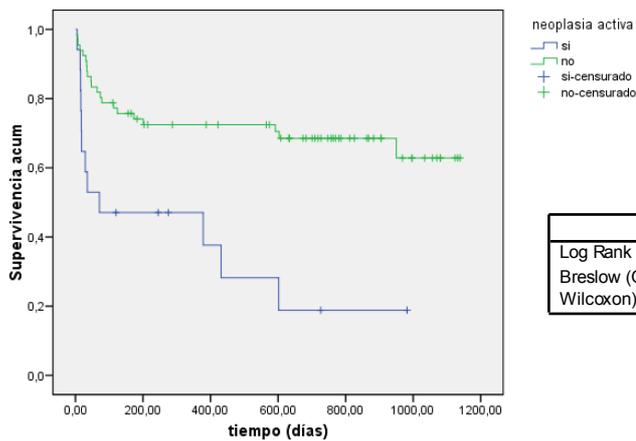
**muerte hospital**

■ sí  
■ no



En cambio, sí observamos diferencias estadísticamente significativas en el estudio de mortalidad a largo plazo, con una mayor supervivencia en aquellos pacientes confusos sin neoplasia activa frente a aquellos confusos con neoplasia activa (Log rank  $p < 0.001$ ), RR 3.62 (1.75 – 7.48).

**Funciones de supervivencia**



**Comparaciones globales**

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	12,920	1	,000
Breslow (Generalized Wilcoxon)	11,716	1	,001

**Variables en la ecuación**

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
CANCER	1,288	,370	12,108	1	,001	3,625	1,755	7,488

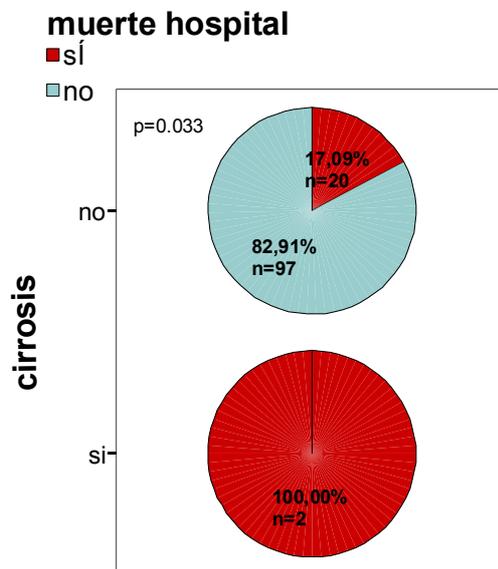
k) Supervivencia y cirrosis.

Al estudiar la mortalidad a corto plazo según padecieran o no cirrosis encontramos que fallecieron el 100% de los cirróticos (sólo dos casos) y un 17.1% de los no cirróticos, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.033$ ).

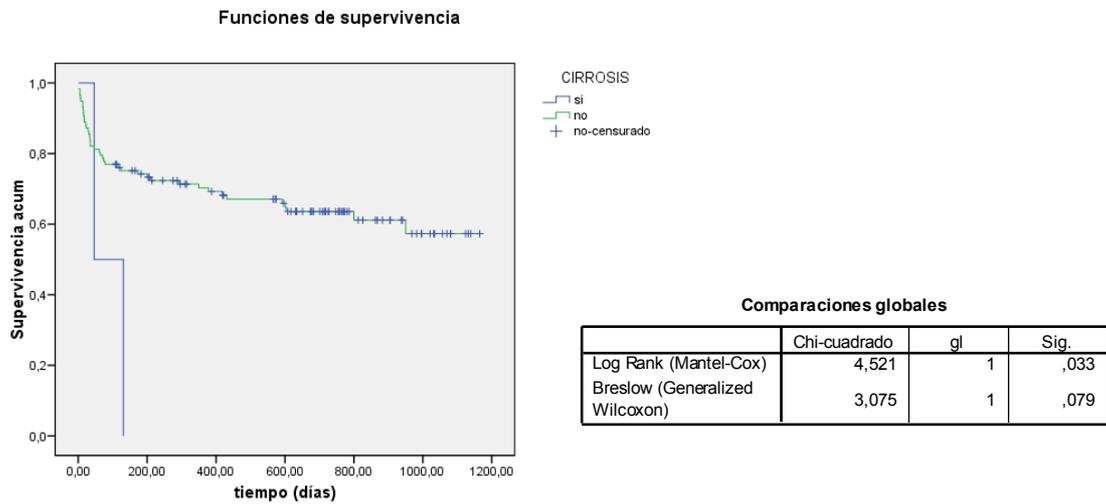
Tabla de contingencia

			muerte hospital		Total
			si	no	
CIRROSIS	si	Recuento	2	0	2
		% de CIRROSIS	100,0%	,0%	100,0%
		% de muerte hospital	9,1%	,0%	1,7%
	no	Recuento	20	97	117
		% de CIRROSIS	17,1%	82,9%	100,0%
		% de muerte hospital	90,9%	100,0%	98,3%
Total	Recuento	22	97	119	
	% de CIRROSIS	18,5%	81,5%	100,0%	
	% de muerte hospital	100,0%	100,0%	100,0%	

Estadístico exacto de Fisher:  $p=0.033$



También observamos diferencias estadísticamente significativas en el estudio de mortalidad a largo plazo, donde fallecían más los pacientes diagnosticados de cirrosis (Log rank  $p=0.033$ ).



1) Supervivencia y fibrilación auricular.

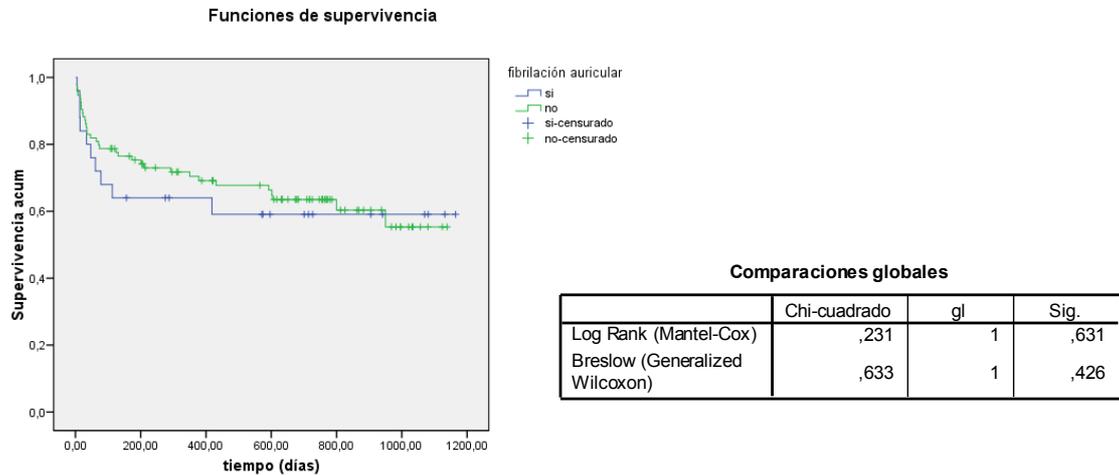
Cuando analizamos la mortalidad a corto plazo según tuvieran o no fibrilación auricular, encontramos que fallecían un 28.0% y un 16.0% respectivamente en cada grupo de pacientes, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.244$ )

**Tabla de contingencia**

			muerte hospital		Total
			si	no	
fibrilación auricular	si	Recuento	7	18	25
		% de fibrilación auricular	28,0%	72,0%	100,0%
		% de muerte hospital	31,8%	18,6%	21,0%
	no	Recuento	15	79	94
	% de fibrilación auricular	16,0%	84,0%	100,0%	
	% de muerte hospital	68,2%	81,4%	79,0%	
Total		Recuento	22	97	119
		% de fibrilación auricular	18,5%	81,5%	100,0%
		% de muerte hospital	100,0%	100,0%	100,0%

Estadístico exacto de Fisher:  $p=0.244$

En el estudio de mortalidad a largo plazo según tuvieran fibrilación auricular o no, tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas.



m) Supervivencia e insuficiencia cardiaca congestiva (ICC):

En el estudio de mortalidad a corto plazo según el diagnóstico o no de ICC, encontramos que fallecía un 41.2% y un 14.7% respectivamente en cada grupo de pacientes, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (p=0.016).

El padecer ICC confiere un riesgo de fallecer durante el ingreso 4.06 veces mayor que no tener ICC.

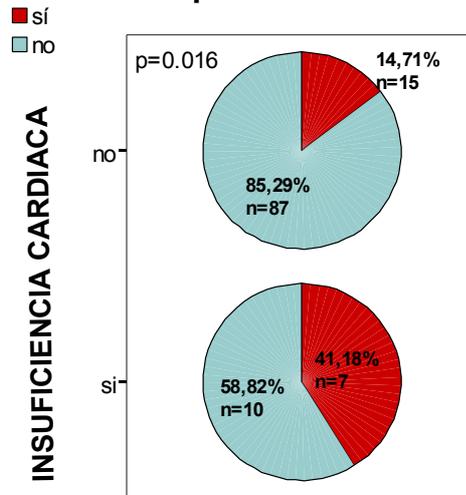
**Tabla de contingencia**

			muerte hospital		Total
			si	no	
ICC	si	Recuento	7	10	17
		% de ICC	41,2%	58,8%	100,0%
		% de muerte hospital	31,8%	10,3%	14,3%
	no	Recuento	15	87	102
		% de ICC	14,7%	85,3%	100,0%
		% de muerte hospital	68,2%	89,7%	85,7%
Total	Recuento	22	97	119	
	% de ICC	18,5%	81,5%	100,0%	
	% de muerte hospital	100,0%	100,0%	100,0%	

Estadístico exacto de Fisher: p=0.016

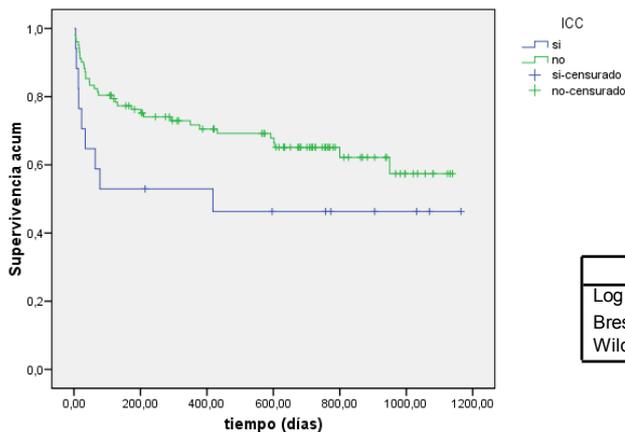
RR= 4.06 (1.33 – 12.32)

**muerte hospital**



En el estudio de mortalidad a largo plazo según estuvieran diagnosticados de ICC o no, no encontramos diferencias estadísticamente significativas con el Log rank (p=0.092) pero sí con el Breslow (p=0.036) debido a que, como vemos en la curva de supervivencia, los pacientes fallecen sobretodo durante el ingreso y los primeros días de seguimiento.

**Funciones de supervivencia**



**Comparaciones globales**

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,838	1	,092
Breslow (Generalized Wilcoxon)	4,412	1	,036

n) Supervivencia y hábito tabáquico.

Cuando analizamos la mortalidad a corto plazo según fuesen fumadores o no, encontramos que fallecían un 23.8% y un 15.6% respectivamente, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.391$ ).

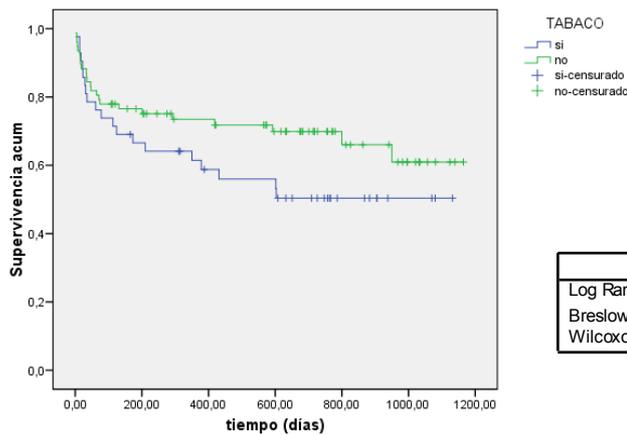
Tabla de contingencia

			muerte hospital		Total
			si	no	
TABACO	si	Recuento	10	32	42
		% de TABACO	23,8%	76,2%	100,0%
		% de muerte hospital	45,5%	33,0%	35,3%
	no	Recuento	12	65	77
		% de TABACO	15,6%	84,4%	100,0%
		% de muerte hospital	54,5%	67,0%	64,7%
Total	Recuento		22	97	119
	% de TABACO		18,5%	81,5%	100,0%
	% de muerte hospital		100,0%	100,0%	100,0%

Chi cuadrado 0.735 ;  $p = 0.391$

Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas en el estudio de mortalidad a largo plazo.

Funciones de supervivencia



Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,433	1	,119
Breslow (Generalized Wilcoxon)	1,910	1	,167

o) Supervivencia y consumo de alcohol.

En el estudio de mortalidad a corto plazo según existiera consumo de alcohol o no, encontramos que fallecía un 12.0% y un 20.2% respectivamente, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=1.000$ )

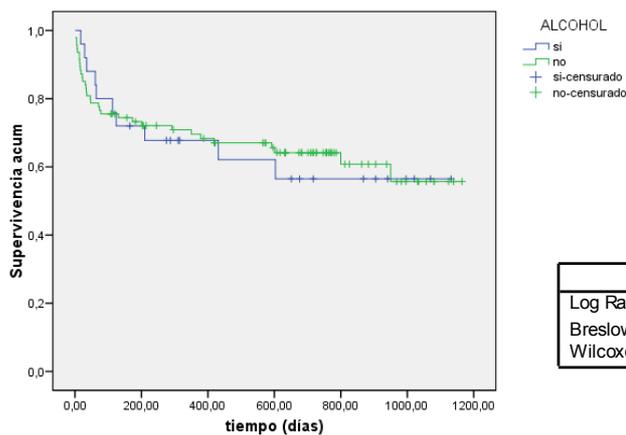
Tabla de contingencia

			muerte hospital		Total
			si	no	
ALCOHOL	si	Recuento	3	22	25
		% de ALCOHOL	12,0%	88,0%	100,0%
		% de muerte hospital	13,6%	22,7%	21,0%
	no	Recuento	19	75	94
		% de ALCOHOL	20,2%	79,8%	100,0%
		% de muerte hospital	86,4%	77,3%	79,0%
Total		Recuento	22	97	119
		% de ALCOHOL	18,5%	81,5%	100,0%
		% de muerte hospital	100,0%	100,0%	100,0%

Estadístico exacto de Fisher:  $p=0.562$

En el estudio de mortalidad a largo plazo según hubiera consumo activo de alcohol o no, tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas.

Funciones de supervivencia



Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,025	1	,874
Breslow (Generalized Wilcoxon)	,000	1	,997

## 3.5. SUPERVIVENCIA Y FÁRMACOS

En la siguiente tabla mostramos cuales eran los fármacos que tomaban los pacientes de nuestro estudio, y la mortalidad que presentaron durante el ingreso.

FÁRMACO	% pacientes	% mortalidad	p
Insulina	23.9 %	18.8 %	0.964
Antidiabéticos orales	37.0 %	18.2 %	0.948
Estatinas	55.5 %	19.7 %	0.704
IERAA*	65.5 %	17.9 %	0.835
Beta-bloqueantes	36.1 %	14 %	0.338
Anticoagulantes	22.7 %	25.9 %	0.257
Antiagregantes	50.4 %	20.0 %	0.668
Benzodiacepinas	38.7 %	17.4 %	0.807
Vesicare	20.3 %	25.0 %	0.370
Rivastigmina	2.5 %	33.3 %	0.502
Neurolépticos	7.6 %	0 %	0.137
Antidepresivos	24.4 %	17.2 %	0.842
Anticonvulsivantes	18.5 %	13.6 %	0.516
Opiáceos	16.8 %	10 %	0.284

\* Inhibidores del eje renina-angiotensina-aldosterona.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia a corto plazo en relación a la toma de cada uno de los fármacos referidos en la historia clínica del paciente.

## a) Supervivencia y neurolépticos:

Debido al interés que tiene la toma de neurolépticos en el paciente anciano y en el paciente confuso vamos a comentar el estudio de supervivencia tanto a corto como a largo plazo en relación a la toma de dicho fármaco.

En el estudio de mortalidad a corto plazo encontramos que fallecían un 0.0% de los pacientes que consumían neurolépticos y un 23.0% de los que no consumían neurolépticos, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.193$ ).

Tabla de contingencia

			muerte hospital		Total
			si	no	
neurolépticos	si	Recuento	0	9	9
		% de neurolépticos	,0%	100,0%	100,0%
		% de muerte hospital	,0%	13,6%	10,8%
	no	Recuento	17	57	74
		% de neurolépticos	23,0%	77,0%	100,0%
		% de muerte hospital	100,0%	86,4%	89,2%
Total	Recuento	17	66	83	
	% de neurolépticos	20,5%	79,5%	100,0%	
	% de muerte hospital	100,0%	100,0%	100,0%	

Estadístico exacto de Fisher:  $p=0.193$

b) Supervivencia y número de fármacos:

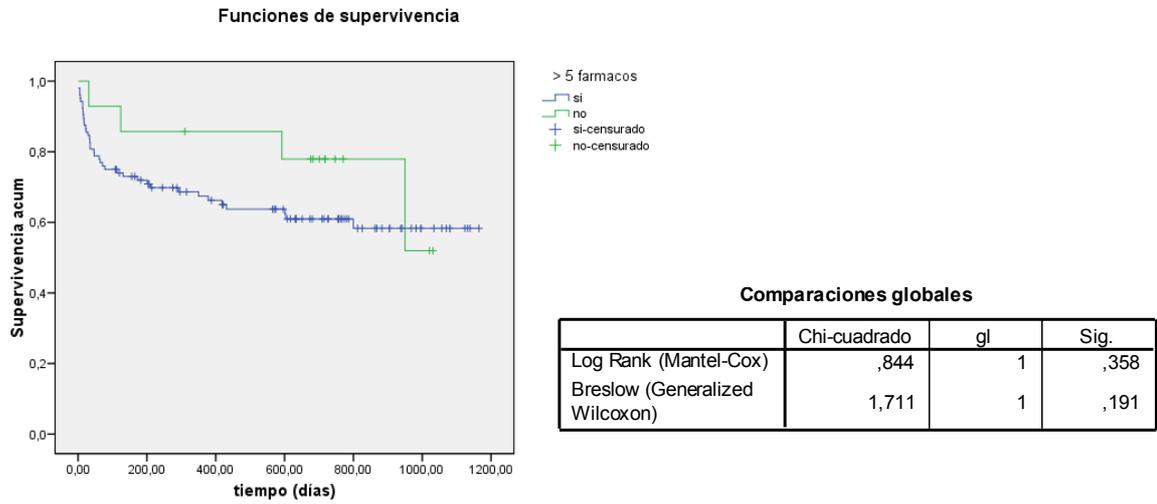
Quisimos analizar entonces, si existían diferencias significativas en la supervivencia entre aquellos pacientes que toman más de 5 fármacos respecto a aquellos que toman 5 o menos fármacos. El 88.1 % de los pacientes tomaban más de 5 fármacos, falleciendo el 20.2% de los mismos, mientras que el resto de los pacientes, el 11.9%, tomaban 5 o menos fármacos, falleciendo el 7.1%; no llegando a ser estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.463$ ).

Tabla de contingencia

			muerte hospital		Total
			si	no	
> 5 fármacos	si	Recuento	21	83	104
		% de > 5 fármacos	20,2%	79,8%	100,0%
		% de muerte hospital	95,5%	86,5%	88,1%
	no	Recuento	1	13	14
		% de > 5 fármacos	7,1%	92,9%	100,0%
		% de muerte hospital	4,5%	13,5%	11,9%
Total	Recuento	22	96	118	
	% de > 5 fármacos	18,6%	81,4%	100,0%	
	% de muerte hospital	100,0%	100,0%	100,0%	

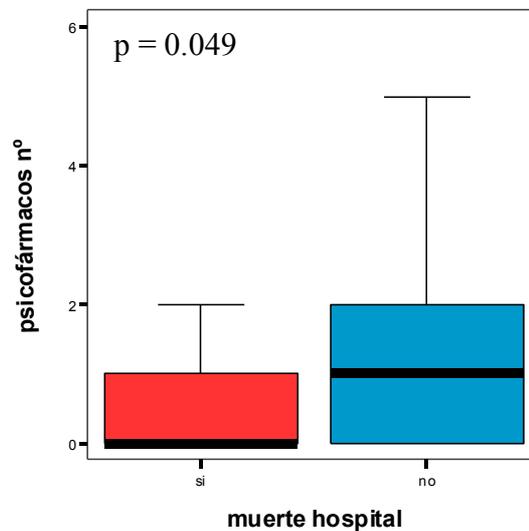
Estadístico exacto de Fisher:  $p=0.463$

Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas en el análisis a largo plazo.



c) Supervivencia y número de psicofármacos:

A continuación nos centramos en la toma de psicofármacos exclusivamente (benzodiacepinas, neurolépticos, antidepresivos, anticonvulsivantes y opiáceos). Con la totalidad de los pacientes no se observó asociación entre el número de psicofármacos y muerte hospitalaria; sin embargo, analizando solo a los pacientes con síndrome confusional si se halló una asociación, de tal manera que aquellos que fallecen toman menor cantidad de psicofármacos.



**Estadísticos**

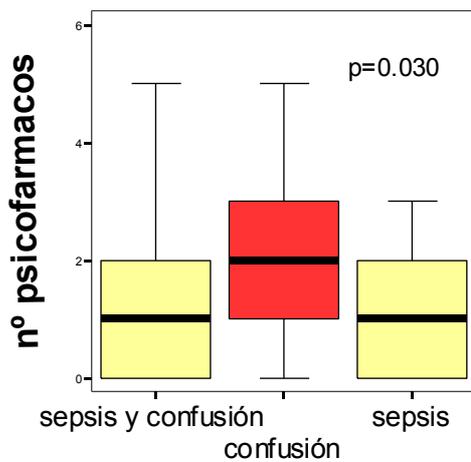
psicfarmnúm			
si	N	Válidos	17
		Perdidos	0
	Mediana		,00
Percentiles	25		,00
	50		,00
	75		1,50
no	N	Válidos	66
		Perdidos	0
	Mediana		1,00
Percentiles	25		,00
	50		1,00
	75		2,00

**Estadísticos de contraste<sup>a</sup>**

	farmnúm	psicfarmnúm
U de Mann-Whitney	523,000	391,500
W de Wilcoxon	2734,000	544,500
Z	-,431	-1,973
Sig. asintót. (bilateral)	,666	,049

a. Variable de agrupación: muerte hospital

Esto podría explicarse porque el grupo de confusos sin sepsis tomaban más fármacos de este tipo, estando involucrados con frecuencia en la causa del síndrome confusional, por lo que a priori son pacientes de menor gravedad que aquellos en los que el síndrome confusional viene precipitado por una sepsis.



**Rangos**

grupo	N	Rango promedio
psicfarmnúm sepsis y confusión	47	58,45
confusión	36	71,26
sepsis	36	50,76
Total	119	

**Estadísticos de contraste<sup>a,b</sup>**

	psicfarmnúm
Chi-cuadrado	7,045
gl	2
Sig. asintót.	,030

a. Prueba de Kruskal-Wallis  
b. Variable de agrupación: grupo

**2.6. SUPERVIVENCIA Y TEMPERATURA CORPORAL**

Para el estudio de supervivencia según la presencia o no de fiebre ( $T^a \geq 38^\circ\text{C}$ ) realizamos el análisis incluyendo solo aquellos pacientes con sepsis, ya fueran confusos o sin síndrome confusional. El 56.6% de los pacientes sépticos tuvieron fiebre, falleciendo el 8.5% de ellos, mientras que de el 43.4% que no tuvieron fiebre fallecieron el 27.8%; siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.043$ ).

La ausencia de fiebre confirió un riesgo de fallecer durante el ingreso 4.13 veces mayor.

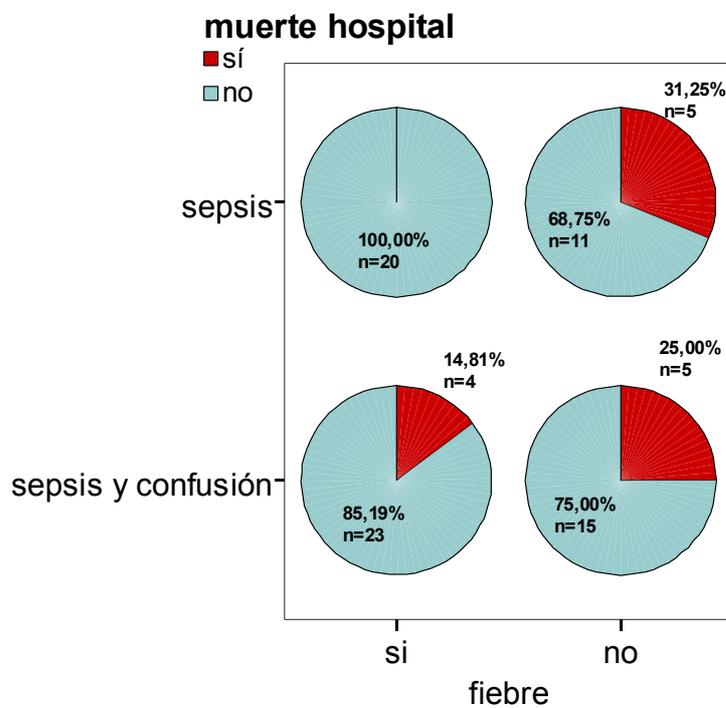
Tabla de contingencia FIEBRE \* muerte hospital

			muerte hospital		Total
			si	no	
FIEBRE	si	Recuento	4	43	47
		% de FIEBRE	8,5%	91,5%	100,0%
		% de muerte hospital	28,6%	62,3%	56,6%
	no	Recuento	10	26	36
		% de FIEBRE	27,8%	72,2%	100,0%
		% de muerte hospital	71,4%	37,7%	43,4%
Total	Recuento	14	69	83	
	% de FIEBRE	16,9%	83,1%	100,0%	
	% de muerte hospital	100,0%	100,0%	100,0%	

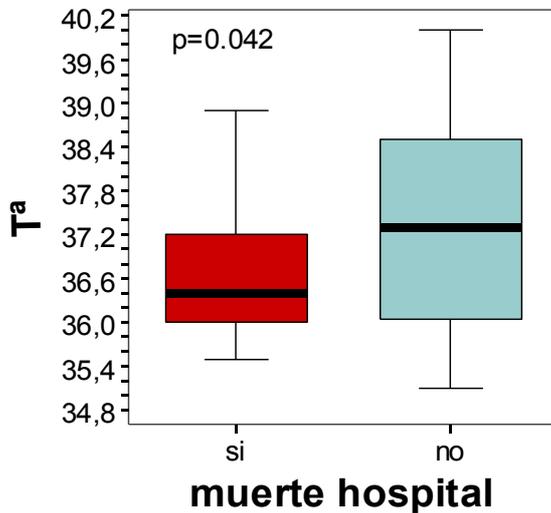
Chi cuadrado 4.110; p = 0.043

RR = 4.13 (1.17 – 14.49)

En la siguiente figura se representa el comportamiento de los pacientes según presentaran o no fiebre, y según pertenecieran al grupo de los sépticos confusos o al grupo de sépticos no confusos. Encontramos que los pacientes sépticos fallecen más en ausencia de fiebre independientemente del estado cuadro confusional.



Cuando analizamos la Tª como una variable cuantitativa continua e incluimos al total de pacientes obtenemos una asociación significativa de manera que aquellos que fallecen tienen una menor temperatura corporal 36.40 ° C (36 – 37.30) vs 37.30 ° C (36.02 – 38.5).



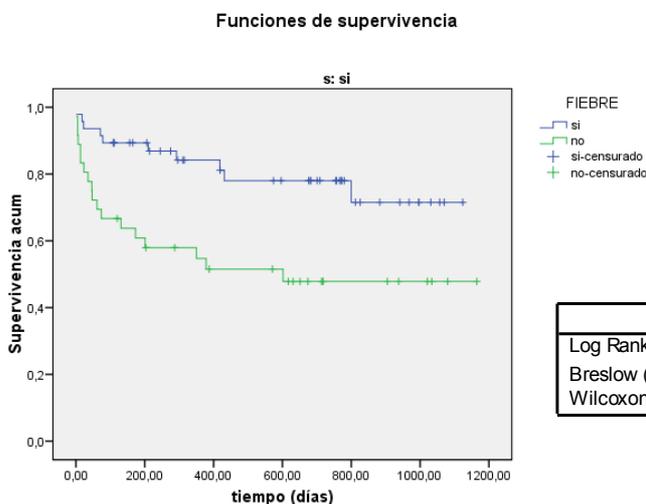
**Estadísticos de contraste<sup>a</sup>**

	Tª
U de Mann-Whitney	762,000
W de Wilcoxon	1015,000
Z	-2,037
Sig. asintót. (bilateral)	,042

a. Variable de agrupación: muerte hospital

Si únicamente analizamos a los sépticos no hallamos asociación (p = 0.56), al igual que si analizamos solo a los confusos (p = 0.610).

También encontramos diferencias estadísticamente significativas en el estudio a largo plazo entre los pacientes sépticos según tuvieran fiebre o no. De tal forma que tienen una mayor supervivencia aquellos pacientes sépticos que presentaron fiebre durante su ingreso, RR 0.35 (0.16 – 0.76).



**Comparaciones globales<sup>§</sup>**

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	7,854	1	,005
Breslow (Generalized Wilcoxon)	9,118	1	,003

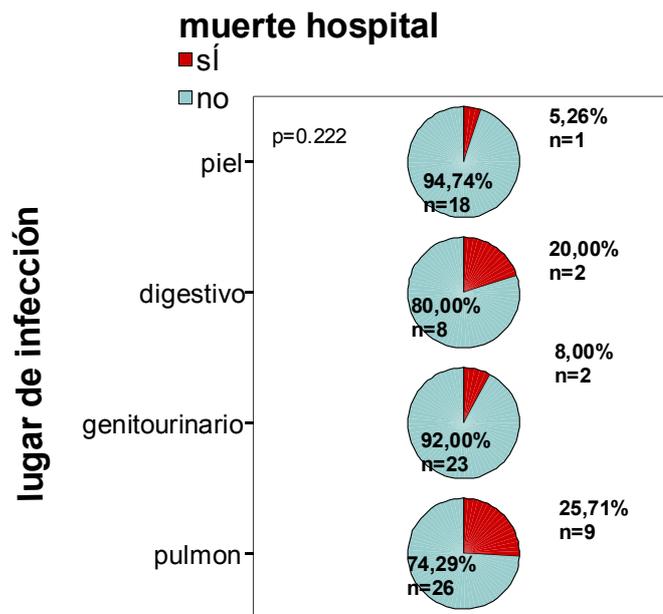
### 3.7. SUPERVIVENCIA Y FOCO DE LA INFECCIÓN

Cuando realizamos el estudio de mortalidad a corto plazo según el lugar de la infección, encontramos una mayor mortalidad en los pacientes con sepsis pulmonares y entéricas, y menor en las cutáneas y urinarias, no llegando a ser estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.222$ ).

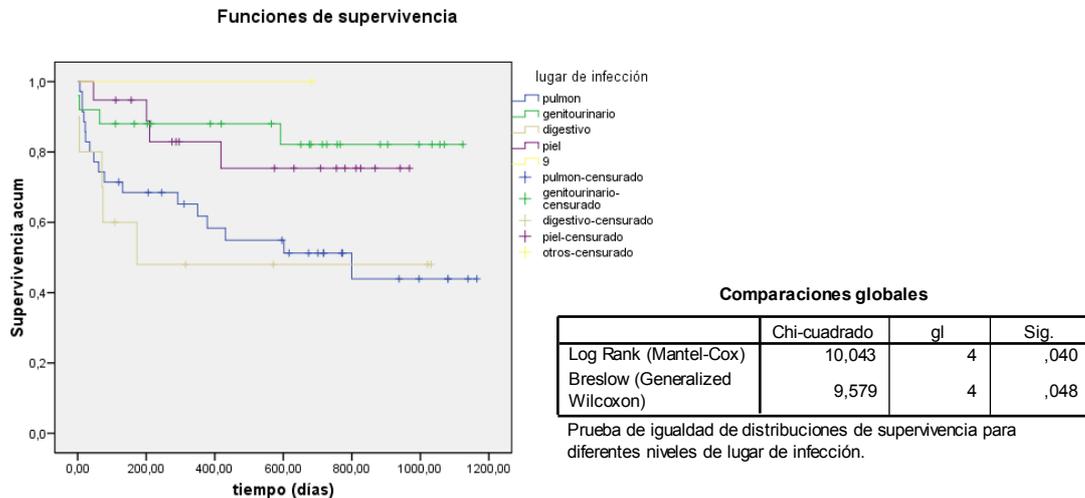
Tabla de contingencia

			muerte hospital		Total
			si	no	
lugar de infección	pulmon	Recuento	9	26	35
		% de lugar de infección	25,7%	74,3%	100,0%
		% de muerte hospital	64,3%	34,2%	38,9%
	genitourinario	Recuento	2	23	25
		% de lugar de infección	8,0%	92,0%	100,0%
		% de muerte hospital	14,3%	30,3%	27,8%
	digestivo	Recuento	2	8	10
		% de lugar de infección	20,0%	80,0%	100,0%
		% de muerte hospital	14,3%	10,5%	11,1%
	piel	Recuento	1	18	19
		% de lugar de infección	5,3%	94,7%	100,0%
		% de muerte hospital	7,1%	23,7%	21,1%
otros	Recuento	0	1	1	
	% de lugar de infección	,0%	100,0%	100,0%	
	% de muerte hospital	,0%	1,3%	1,1%	
Total	Recuento	14	76	90	
	% de lugar de infección	15,6%	84,4%	100,0%	
	% de muerte hospital	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi cuadrado 5.70;  $p = 0.222$



En cambio en el estudio a largo plazo sí encontramos diferencias significativas en la mortalidad según el lugar de la infección, falleciendo más aquellos con infecciones pulmonares o digestivas.



También realizamos el estudio de mortalidad a corto y a largo plazo según el resultado del cultivo microbiológico sin que hallásemos diferencias. Tampoco las hubo entre aquellos con cultivos positivos frente a aquellos con cultivos negativos.

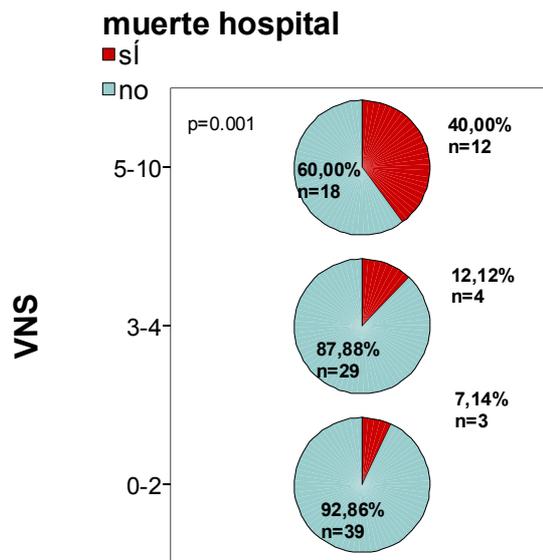
### 3.8. SUPERVIVENCIA Y ESTADO DE NUTRICIÓN

Cuando analizamos la mortalidad a corto plazo según la valoración nutricional subjetiva (suma de la atrofia muscular de los miembros superiores, la atrofia muscular de los miembros inferiores, la atrofia del músculo temporal, la atrofia de la bola de Bichat y la atrofia de la grasa subcutánea); encontramos que el 40% tenían una valoración nutricional normal (0-2 puntos) y de estos fallecieron durante el ingreso el 7.1%; el 31.4% tenían una desnutrición moderada (3-4 puntos) y fallecieron durante el ingreso el 12.1%; y el 28.6% tenían una desnutrición intensa (5-10 puntos), falleciendo durante el ingreso el 40%. Por tanto encontramos diferencias estadísticamente significativas entre la valoración nutricional subjetiva considerada en 3 categorías y la mortalidad a corto plazo ( $p = 0.001$ ).

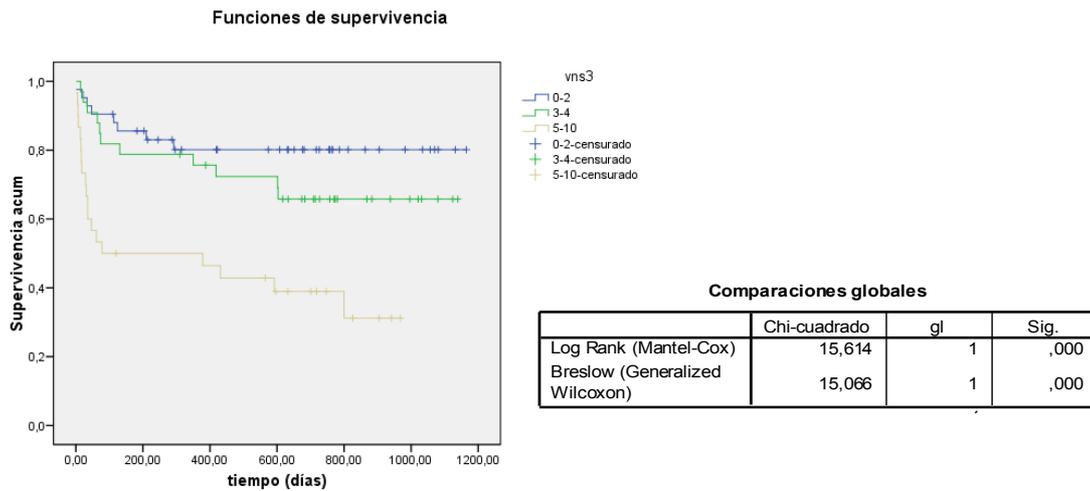
Tabla de contingencia

			muerte hospital		Total
			si	no	
vns3	0-2	Recuento	3	39	42
		% de vns3	7,1%	92,9%	100,0%
		% de muerte hospital	15,8%	45,3%	40,0%
	3-4	Recuento	4	29	33
		% de vns3	12,1%	87,9%	100,0%
		% de muerte hospital	21,1%	33,7%	31,4%
	5-10	Recuento	12	18	30
		% de vns3	40,0%	60,0%	100,0%
		% de muerte hospital	63,2%	20,9%	28,6%
Total	Recuento	19	86	105	
	% de vns3	18,1%	81,9%	100,0%	
	% de muerte hospital	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi cuadrado 13.906; p = 0.001



A largo plazo, en el análisis de supervivencia, observamos que los pacientes con desnutrición intensa (5-10 puntos) tuvieron una mayor mortalidad (Log rank p < 0.001).



Repetimos el estudio a corto plazo pero esta vez realizando un grupo conjunto con los pacientes normonutridos y con desnutrición leve o moderada frente al grupo de pacientes con desnutrición severa. Encontramos que durante el ingreso fallece el 40% de los pacientes con desnutrición grave frente al 9.3% de los pacientes normonutridos o con desnutrición leve-moderada, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ).

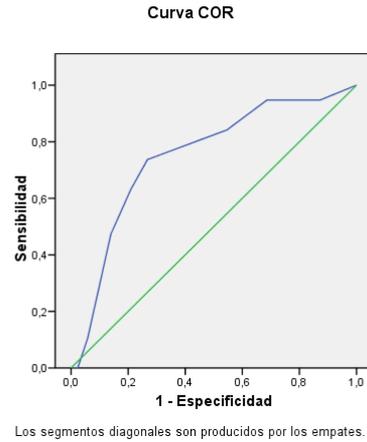
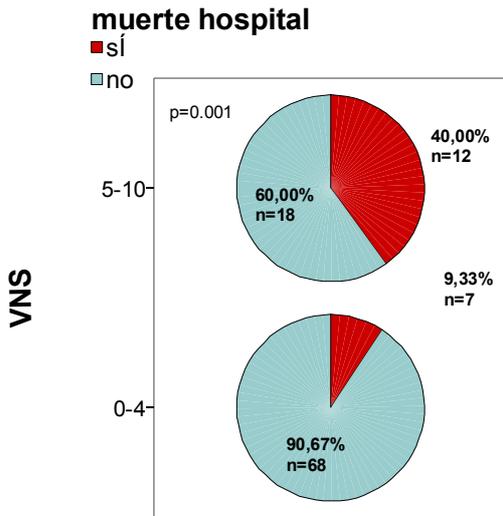
El riesgo de fallecer de aquellos pacientes severamente desnutridos es 6.49 veces mayor.

**Tabla de contingencia**

			muerte hospital		Total
			si	no	
vns5	0-4	Recuento	7	68	75
		% de vns5	9,3%	90,7%	100,0%
		% de muerte hospital	36,8%	79,1%	71,4%
	5-10	Recuento	12	18	30
		% de vns5	40,0%	60,0%	100,0%
		% de muerte hospital	63,2%	20,9%	28,6%
Total	Recuento	19	86	105	
	% de vns5	18,1%	81,9%	100,0%	
	% de muerte hospital	100,0%	100,0%	100,0%	

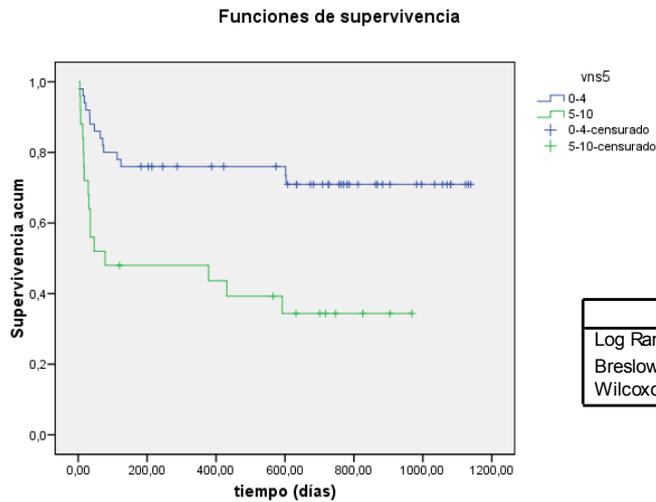
Chi cuadrado 11.607;  $p < 0.001$

RR= 6.49 (IC 95% : 2.22 – 18.86)



ÁREA BAJO LA CURVA ROC  
0.750 ( 0.629 – 0.871); p = 0.001

En el análisis de mortalidad a largo plazo, observamos que los pacientes con desnutrición intensa (5-10 puntos) también presentaban mayor mortalidad, siendo estas diferencias estadísticamente significativas, (Log rank p = 0.001). RR 3.71.



	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	11,270	1	,001
Breslow (Generalized Wilcoxon)	11,393	1	,001

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
vns5	1,312	,330	15,766	1	,000	3,714	1,943	7,098

Realizamos también estos mismos estudios de supervivencia según el estado de nutrición pero incluyendo sólo a los pacientes con síndrome confusional.

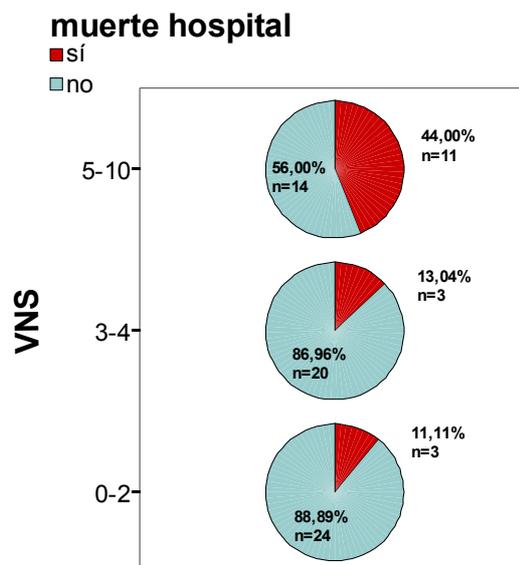
Los resultados prácticamente se mantuvieron igual.

Los pacientes con síndrome confusional agudo y desnutrición intensa fallecieron el 44% durante el ingreso, frente al 13% de los confusos con desnutrición moderada, o el 11.1% de los confusos normonutridos; siendo estas diferencias estadísticamente significativa (p=0.008).

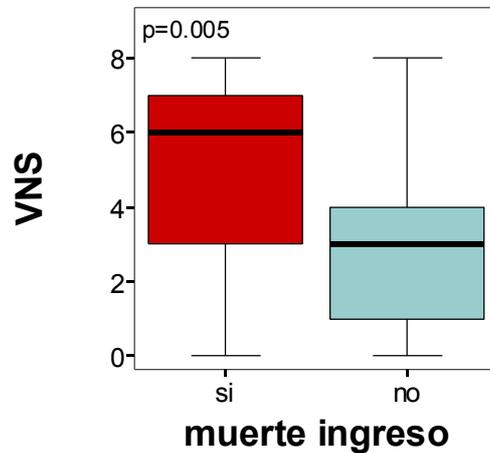
Tabla de contingencia

			muerte hospital		Total
			si	no	
vns3	0-2	Recuento	3	24	27
		% de vns3	11,1%	88,9%	100,0%
		% de muerte hospital	17,6%	41,4%	36,0%
	3-4	Recuento	3	20	23
		% de vns3	13,0%	87,0%	100,0%
		% de muerte hospital	17,6%	34,5%	30,7%
	5-10	Recuento	11	14	25
		% de vns3	44,0%	56,0%	100,0%
		% de muerte hospital	64,7%	24,1%	33,3%
Total	Recuento	17	58	75	
	% de vns3	22,7%	77,3%	100,0%	
	% de muerte hospital	100,0%	100,0%	100,0%	

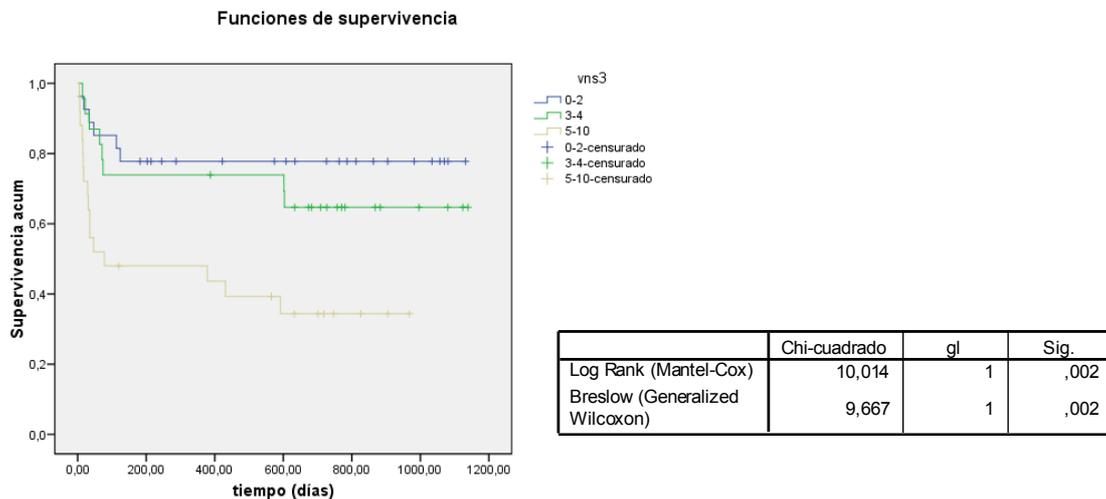
Chi cuadrado 9.763; p = 0.008



Tomando la puntuación de la VNS como variable cuantitativa, el grupo de pacientes confusos que fallecieron tuvo una mediana de 6 puntos (3 – 7), mientras que el grupo de supervivientes tuvo una mediana de 3 puntos (1 – 4.25); ( $p = 0.005$ ).



En el estudio de mortalidad a largo plazo también encontramos que fallecían más aquellos pacientes confusos con desnutrición intensa. (Log rank,  $p = 0.002$ ).



Al igual que hicimos con el conjunto de todos los pacientes realizamos también el estudio de supervivencia exclusivamente con los pacientes confusos y dividiéndolos en dos categorías según tuviesen desnutrición intensa (5-10 puntos) o estuviesen normonutridos o con desnutrición moderada (0-4 puntos).

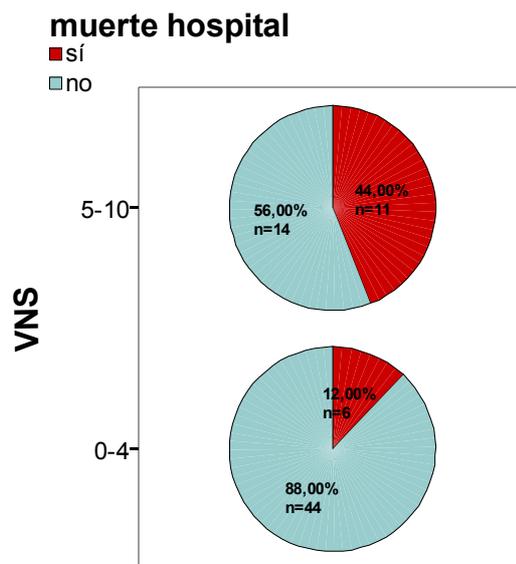
El riesgo de fallecer durante el ingreso estando confuso y con desnutrición grave es 5.74 veces mayor.

Tabla de contingencia

			muerte hospital		Total
			si	no	
vns5	0-4	Recuento	6	44	50
		% de vns5	12,0%	88,0%	100,0%
		% de muerte hospital	35,3%	75,9%	66,7%
	5-10	Recuento	11	14	25
		% de vns5	44,0%	56,0%	100,0%
		% de muerte hospital	64,7%	24,1%	33,3%
Total	Recuento	17	58	75	
	% de vns5	22,7%	77,3%	100,0%	
	% de muerte hospital	100,0%	100,0%	100,0%	

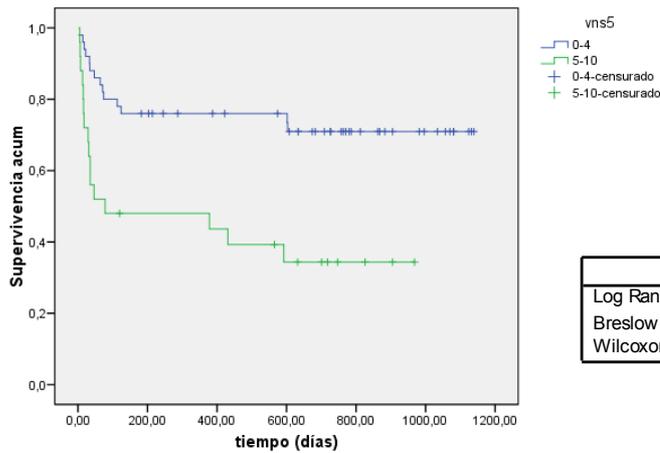
Chi cuadrado 11.607; p = 0.001

RR= 5.74 (IC 95% : 1.80 – 18.51)



En el estudio a largo plazo encontramos también diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de pacientes falleciendo más aquellos confusos que presentaban desnutrición intensa (Log rank, p = 0.001). Los pacientes con una VNS  $\geq 5$  tenían un riesgo 3.47 veces mayor de fallecer.

Funciones de supervivencia



	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	11,270	1	,001
Breslow (Generalized Wilcoxon)	11,393	1	,001

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
vns5	1,244	,376	10,949	1	,001	3,470	1,661	7,251

### 3.9. SUPERVIVENCIA E INDICE DE CHARLSON

De forma general, a medida que aumenta la puntuación del índice de Charlson, aumenta la mortalidad.

Realizamos un primer estudio a corto plazo incluyendo todos los pacientes, cuyos resultados se muestran a continuación:

Tabla de contingencia

			muerte hospital		Total
			si	no	
Charlson 0	Recuento	0	10	10	
	% de Charlson	,0%	100,0%	100,0%	
	% de muerte hospital	,0%	10,3%	8,4%	
1	Recuento	1	29	30	
	% de Charlson	3,3%	96,7%	100,0%	
	% de muerte hospital	4,5%	29,9%	25,2%	
2	Recuento	5	19	24	
	% de Charlson	20,8%	79,2%	100,0%	
	% de muerte hospital	22,7%	19,6%	20,2%	
3	Recuento	6	14	20	
	% de Charlson	30,0%	70,0%	100,0%	
	% de muerte hospital	27,3%	14,4%	16,8%	
4	Recuento	5	12	17	
	% de Charlson	29,4%	70,6%	100,0%	
	% de muerte hospital	22,7%	12,4%	14,3%	
5	Recuento	3	6	9	
	% de Charlson	33,3%	66,7%	100,0%	
	% de muerte hospital	13,6%	6,2%	7,6%	
6	Recuento	0	2	2	
	% de Charlson	,0%	100,0%	100,0%	
	% de muerte hospital	,0%	2,1%	1,7%	
7	Recuento	1	4	5	
	% de Charlson	20,0%	80,0%	100,0%	
	% de muerte hospital	4,5%	4,1%	4,2%	
8	Recuento	1	1	2	
	% de Charlson	50,0%	50,0%	100,0%	
	% de muerte hospital	4,5%	1,0%	1,7%	
Total	Recuento	22	97	119	
	% de Charlson	18,5%	81,5%	100,0%	
	% de muerte hospital	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi cuadrado 13.128 ;  $p = 0.108$

Correlación de Spearman  $-0.277$  ;  $p = 0.002$

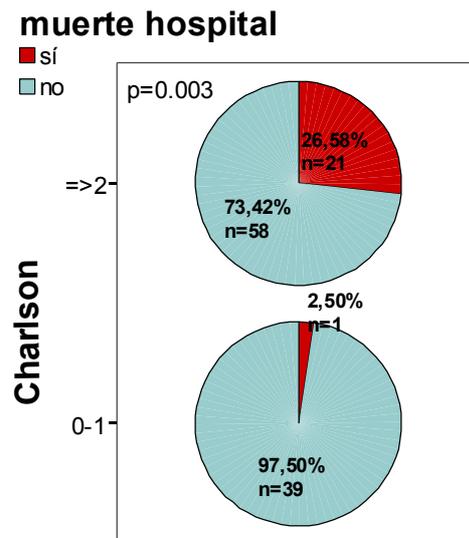
Con objeto de simplificar la presentación de los resultados se dividieron a los pacientes en dos grupos; aquellos con un Charlson de 0-1 puntos y aquellos con 2 o más puntos. El riesgo de fallecer durante el ingreso para los pacientes con un Charlson  $\geq 2$  fue 14.08 veces mayor.

Tabla de contingencia CharlsonM1 \* muerte hospital

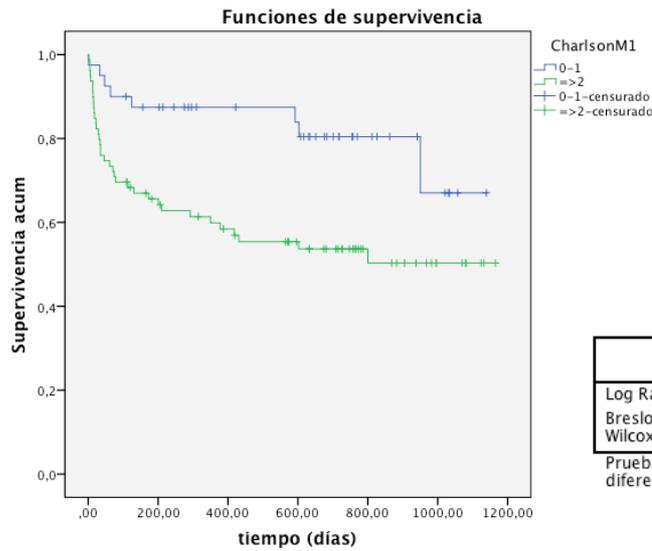
			muerte hospital		Total
			si	no	
CharlsonM1	0-1	Recuento	1	39	40
		% de CharlsonM1	2,5%	97,5%	100,0%
		% de muerte hospital	4,5%	40,2%	33,6%
	=>2	Recuento	21	58	79
		% de CharlsonM1	26,6%	73,4%	100,0%
		% de muerte hospital	95,5%	59,8%	66,4%
Total	Recuento	22	97	119	
	% de CharlsonM1	18,5%	81,5%	100,0%	
	% de muerte hospital	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi cuadrado 8.684,  $p = 0.003$

RR 14.08 (1.82 - 111.11)



En el análisis de supervivencia a largo plazo la asociación entre Charlson y mortalidad se mantuvo (Log rank = 0.007).



**Comparaciones globales**

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	7,309	1	,007
Breslow (Generalized Wilcoxon)	8,395	1	,004

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de CharlsonM1.

**Variables en la ecuación**

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
CharlsonM1	1,013	,391	6,707	1	,010	2,754	1,279	5,930

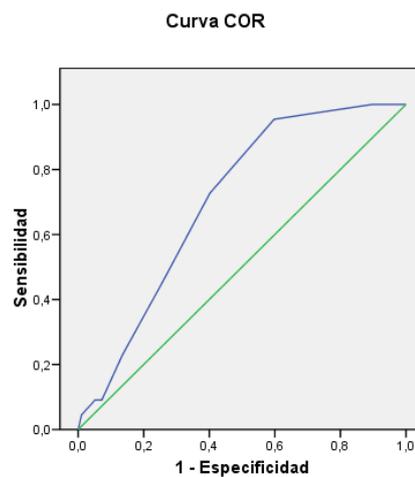
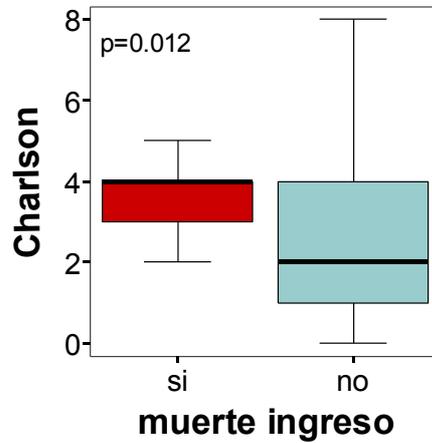
El resto de los estudios los realizamos incluyendo sólo los pacientes confusos, siendo los resultados similares:

**Tabla de contingencia**

		muerte hospital		Total
		si	no	
Charlson 0	Recuento	0	4	4
	% de Charlson	,0%	100,0%	100,0%
	% de muerte hospital	,0%	6,1%	4,8%
1	Recuento	1	22	23
	% de Charlson	4,3%	95,7%	100,0%
	% de muerte hospital	5,9%	33,3%	27,7%
2	Recuento	3	14	17
	% de Charlson	17,6%	82,4%	100,0%
	% de muerte hospital	17,6%	21,2%	20,5%
3	Recuento	4	7	11
	% de Charlson	36,4%	63,6%	100,0%
	% de muerte hospital	23,5%	10,6%	13,3%
4	Recuento	5	6	11
	% de Charlson	45,5%	54,5%	100,0%
	% de muerte hospital	29,4%	9,1%	13,3%
5	Recuento	2	6	8
	% de Charlson	25,0%	75,0%	100,0%
	% de muerte hospital	11,8%	9,1%	9,6%
6	Recuento	0	2	2
	% de Charlson	,0%	100,0%	100,0%
	% de muerte hospital	,0%	3,0%	2,4%
7	Recuento	1	4	5
	% de Charlson	20,0%	80,0%	100,0%
	% de muerte hospital	5,9%	6,1%	6,0%
8	Recuento	1	1	2
	% de Charlson	50,0%	50,0%	100,0%
	% de muerte hospital	5,9%	1,5%	2,4%
Total	Recuento	17	66	83
	% de Charlson	20,5%	79,5%	100,0%
	% de muerte hospital	100,0%	100,0%	100,0%

Chi cuadrado 12.392; p = 0.135, Correlación de Spearman = 0.012

En los pacientes confusos, la mediana de la puntuación del Charlson fue de 4 (2.5 – 4.5) en los que fallecieron y de 2 (1 – 4) en los supervivientes (U-MannWhitney;  $p = 0.012$ ).



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

#### ÁREA BAJO LA CURVA ROC DEL INDICE DE CHARLSON

0.702 ( 0.600 – 0.804);  $p = 0.003$

Cuando dividimos a los pacientes en dos categorías;  $\text{Charlson} \leq 1$  y  $\text{Charlson} > 1$  la asociación se mantuvo significativa.

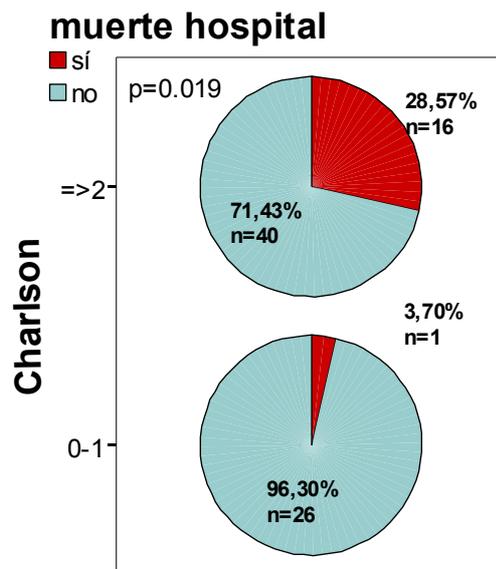
El riesgo de fallecer durante el ingreso para los confusos con un  $\text{Charlson} > 1$  fue 10.41 veces mayor.

Tabla de contingencia CharlsonM1 \* muerte hospital

			muerte hospital		Total
			si	no	
CharlsonM1	0-1	Recuento	1	26	27
		% de CharlsonM1	3,7%	96,3%	100,0%
		% de muerte hospital	5,9%	39,4%	32,5%
	=>2	Recuento	16	40	56
		% de CharlsonM1	28,6%	71,4%	100,0%
		% de muerte hospital	94,1%	60,6%	67,5%
Total		Recuento	17	66	83
		% de CharlsonM1	20,5%	79,5%	100,0%
		% de muerte hospital	100,0%	100,0%	100,0%

Chi cuadrado 5.474, p = 0.019

RR 10.41, (1.30 – 83.33)

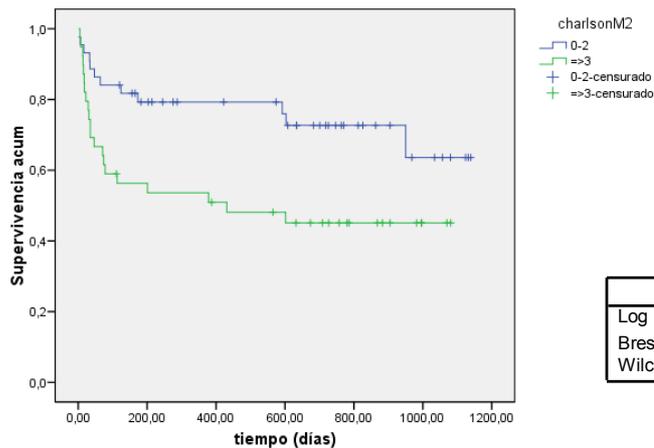


En el estudio a largo plazo fallecían más aquellos con una mayor puntuación del índice de Charlson, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (Log rank, p = 0.009) .

En este caso, dividimos a los enfermos en dos grupos; puntuación de 0-2 y puntuación > 2 (Log rank, p = 0.013).

El riesgo de fallecer estando confuso y con un Charlson > 2 fue 2.38 veces mayor.

Funciones de supervivencia



	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	6,104	1	,013
Breslow (Generalized Wilcoxon)	6,860	1	,009

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
charlsonM2	,868	,362	5,733	1	,017	2,382	1,171	4,847

### 3.10. SUPERVIVENCIA Y PFEIFFER

El Pfeiffer se relaciona con la mortalidad a corto plazo dependiendo de si existe demencia o no. Pese a que ambos grupos de pacientes tienen una mortalidad similar (10% en confusos con demencia y 13.1% en confusos sin demencia) el tener un Pfeiffer > 4 puntos se asocia de manera significativa únicamente en el grupo de confusos sin demencia. El riesgo de fallecer durante el ingreso de aquellos confusos sin demencia con un Pfeiffer > 4 es 16.9 veces mayor que aquellos con un Pfeiffer < 4.

**Tabla de contingencia pfeiffer4 \* muerte hospital<sup>a</sup>**

			muerte hospital		Total
			si	no	
pfeiffer4	<=4	Recuento	0	3	3
		% dentro de pfeiffer4	0,0%	100,0%	100,0%
		% dentro de muerte hospital	0,0%	33,3%	30,0%
	>4	Recuento	1	6	7
		% dentro de pfeiffer4	14,3%	85,7%	100,0%
		% dentro de muerte hospital	100,0%	66,7%	70,0%
Total	Recuento	1	9	10	
	% dentro de pfeiffer4	10,0%	90,0%	100,0%	
	% dentro de muerte hospital	100,0%	100,0%	100,0%	

a. DEMENCIA = si

Prueba exacta de Fisher, p = 1.00

**Tabla de contingencia pfeiffer4 \* muerte hospital<sup>a</sup>**

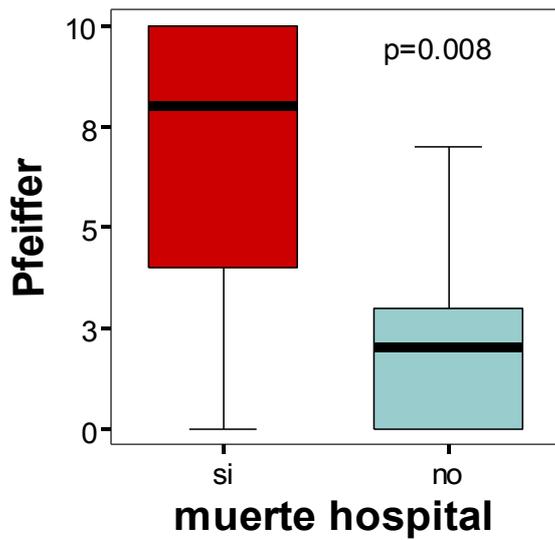
			muerte hospital		Total
			si	no	
pfeiffer4	<=4	Recuento	2	45	47
		% dentro de pfeiffer4	4,3%	95,7%	100,0%
		% dentro de muerte hospital	25,0%	84,9%	77,0%
	>4	Recuento	6	8	14
		% dentro de pfeiffer4	42,9%	57,1%	100,0%
		% dentro de muerte hospital	75,0%	15,1%	23,0%
Total	Recuento	8	53	61	
	% dentro de pfeiffer4	13,1%	86,9%	100,0%	
	% dentro de muerte hospital	100,0%	100,0%	100,0%	

a. DEMENCIA = no

Prueba exacta de Fisher, p = 0.001

RR 16.9 (2.88 – 100)

Tomando el Pfeiffer como una variable cuantitativa continua, aquellos pacientes que fallecen tienen una mediana de puntuación mayor que aquellos que sobreviven: 8 (3 – 10) vs 2 (0 – 3); (p = 0.008).

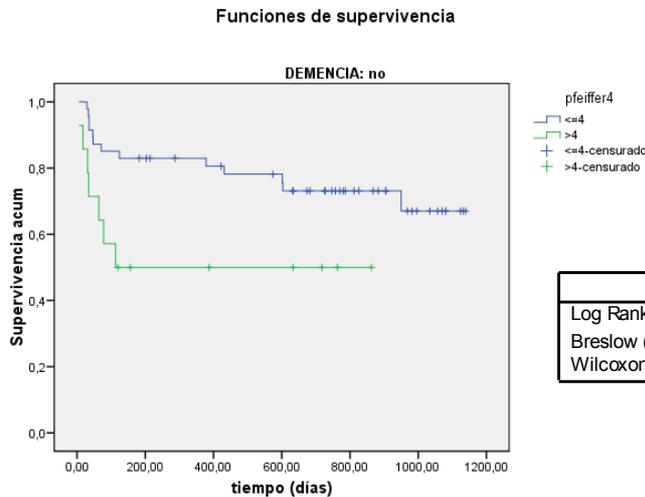


**Estadísticos de contraste<sup>a,b</sup>**

	Pfeiffer
U de Mann-Whitney	91,000
W de Wilcoxon	1522,000
Z	-2,634
Sig. asintót. (bilateral)	,008

a. Variable de agrupación: muerte hospital  
 b. DEMENCIA = no

En el estudio a largo plazo, incluyendo también sólo aquellos pacientes sin demencia, encontramos asimismo diferencias estadísticamente significativas (Log rank,  $p=0.025$ ). El riesgo de fallecer de aquellos pacientes con un Pfeiffer  $> 4$  es 2.79 veces mayor que aquellos con Pfeiffer  $< 4$ .



	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	5,027	1	,025
Breslow (Generalized Wilcoxon)	6,041	1	,014

**Variables en la ecuación**

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
pfeiffer4	1,029	,479	4,607	1	,032	2,798	1,093	7,159

a. DEMENCIA = no

3.11. SUPERVIVENCIA Y FRAGILIDAD. LA ESCALA CSHA.

Hicimos un primer estudio de mortalidad a corto plazo según el grado de fragilidad medido con la escala CSHA.

No encontramos diferencias significativas cuando estudiamos al conjunto de los pacientes (confusos no sépticos, confusos sépticos y sépticos no confusos).

Tabla de contingencia

			muerte hospital		Total
			si	no	
FRAILTY SCALE	well	Recuento	0	3	3
		% de FRAILTY SCALE	,0%	100,0%	100,0%
		% de muerte hospital	,0%	3,1%	2,5%
	well, with treated disease	Recuento	4	30	34
		% de FRAILTY SCALE	11,8%	88,2%	100,0%
		% de muerte hospital	18,2%	30,9%	28,6%
	apparently vulnerable	Recuento	7	22	29
		% de FRAILTY SCALE	24,1%	75,9%	100,0%
		% de muerte hospital	31,8%	22,7%	24,4%
	mildly frail	Recuento	4	16	20
		% de FRAILTY SCALE	20,0%	80,0%	100,0%
		% de muerte hospital	18,2%	16,5%	16,8%
	moderately frail	Recuento	7	24	31
		% de FRAILTY SCALE	22,6%	77,4%	100,0%
		% de muerte hospital	31,8%	24,7%	26,1%
	severely frail	Recuento	0	2	2
		% de FRAILTY SCALE	,0%	100,0%	100,0%
		% de muerte hospital	,0%	2,1%	1,7%
	Total	Recuento	22	97	119
		% de FRAILTY SCALE	18,5%	81,5%	100,0%
		% de muerte hospital	100,0%	100,0%	100,0%

Chi cuadrado 3.143; p = 0.678

Tampoco encontramos diferencias significativas en el estudio de la mortalidad a corto plazo cuando incluimos sólo a los pacientes confusos.

Tabla de contingencia

			muerte hospital		Total
			si	no	
FRAILTY SCALE	well	Recuento	0	1	1
		% de FRAILTY SCALE	,0%	100,0%	100,0%
		% de muerte hospital	,0%	1,5%	1,2%
	well, with treated disease	Recuento	3	19	22
		% de FRAILTY SCALE	13,6%	86,4%	100,0%
		% de muerte hospital	17,6%	28,8%	26,5%
	apparently vulnerable	Recuento	5	12	17
		% de FRAILTY SCALE	29,4%	70,6%	100,0%
		% de muerte hospital	29,4%	18,2%	20,5%
	mildly frail	Recuento	3	10	13
		% de FRAILTY SCALE	23,1%	76,9%	100,0%
		% de muerte hospital	17,6%	15,2%	15,7%
	moderately frail	Recuento	6	22	28
		% de FRAILTY SCALE	21,4%	78,6%	100,0%
		% de muerte hospital	35,3%	33,3%	33,7%
	severely frail	Recuento	0	2	2
		% de FRAILTY SCALE	,0%	100,0%	100,0%
		% de muerte hospital	,0%	3,0%	2,4%
Total	Recuento	17	66	83	
	% de FRAILTY SCALE	20,5%	79,5%	100,0%	
	% de muerte hospital	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi cuadrado 2.307;  $p = 0.805$

Cuando analizamos la mortalidad a largo plazo entre los distintos grupos de pacientes según la escala de fragilidad, tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas (Log rank  $p=0.353$ ).

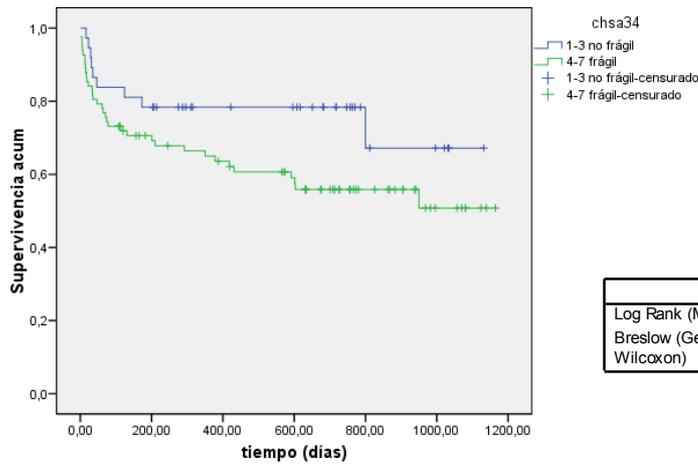
Agrupando a los pacientes en dos categorías (no frágiles y frágiles) tampoco encontramos diferencias significativas en la mortalidad ni a corto ni a largo plazo.

Tabla de contingencia chsa34 \* muerte hospital

			muerte hospital		Total
			si	no	
chsa34	1-3 no frágil	Recuento	4	33	37
		% de chsa34	10,8%	89,2%	100,0%
		% de muerte hospital	18,2%	34,0%	31,1%
	4-7 frágil	Recuento	18	64	82
		% de chsa34	22,0%	78,0%	100,0%
		% de muerte hospital	81,8%	66,0%	68,9%
Total	Recuento	22	97	119	
	% de chsa34	18,5%	81,5%	100,0%	
	% de muerte hospital	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi cuadrado 1.426;  $p = 0.232$

Funciones de supervivencia



	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3,168	1	,075
Breslow (Generalized Wilcoxon)	3,057	1	,080

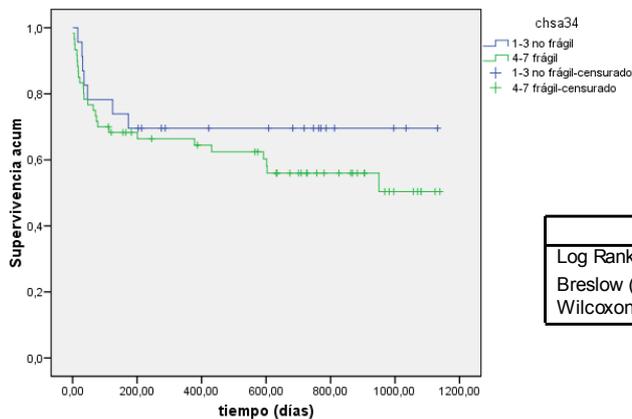
Tampoco hubo diferencias cuando solo analizamos al subgrupo de pacientes con síndrome confusional agudo.

Tabla de contingencia chsa34 \* muerte hospital

			muerte hospital		Total
			si	no	
chsa34	1-3 no frágil	Recuento	3	20	23
		% de chsa34	13,0%	87,0%	100,0%
		% de muerte hospital	17,6%	30,3%	27,7%
4-7 frágil	Recuento	Recuento	14	46	60
		% de chsa34	23,3%	76,7%	100,0%
		% de muerte hospital	82,4%	69,7%	72,3%
Total	Recuento	Recuento	17	66	83
		% de chsa34	20,5%	79,5%	100,0%
		% de muerte hospital	100,0%	100,0%	100,0%

Estadístico exacto de Fisher:  $p=0.375$

Funciones de supervivencia



	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,945	1	,331
Breslow (Generalized Wilcoxon)	,731	1	,392

## 3.12. SUPERVIVENCIA Y DEPENDENCIA. EL TEST DE BARTHEL.

La supervivencia según el grado de dependencia al ingreso la estudiamos según la escala de Barthel, no hallando asociación significativa.

Tabla de contingencia

		muerte hospital		Total
		si	no	
Barthel 0	Recuento	0	1	1
	% de Barthel	,0%	100,0%	100,0%
	% de muerte hospital	,0%	1,1%	1,0%
20	Recuento	0	1	1
	% de Barthel	,0%	100,0%	100,0%
	% de muerte hospital	,0%	1,1%	1,0%
25	Recuento	0	2	2
	% de Barthel	,0%	100,0%	100,0%
	% de muerte hospital	,0%	2,3%	2,0%
30	Recuento	0	1	1
	% de Barthel	,0%	100,0%	100,0%
	% de muerte hospital	,0%	1,1%	1,0%
35	Recuento	1	3	4
	% de Barthel	25,0%	75,0%	100,0%
	% de muerte hospital	7,1%	3,4%	3,9%
40	Recuento	0	2	2
	% de Barthel	,0%	100,0%	100,0%
	% de muerte hospital	,0%	2,3%	2,0%
45	Recuento	0	2	2
	% de Barthel	,0%	100,0%	100,0%
	% de muerte hospital	,0%	2,3%	2,0%
50	Recuento	1	2	3
	% de Barthel	33,3%	66,7%	100,0%
	% de muerte hospital	7,1%	2,3%	2,9%
55	Recuento	0	3	3
	% de Barthel	,0%	100,0%	100,0%
	% de muerte hospital	,0%	3,4%	2,9%
60	Recuento	1	0	1
	% de Barthel	100,0%	,0%	100,0%
	% de muerte hospital	7,1%	,0%	1,0%
65	Recuento	0	2	2
	% de Barthel	,0%	100,0%	100,0%
	% de muerte hospital	,0%	2,3%	2,0%
70	Recuento	1	0	1
	% de Barthel	100,0%	,0%	100,0%
	% de muerte hospital	7,1%	,0%	1,0%
75	Recuento	0	3	3
	% de Barthel	,0%	100,0%	100,0%
	% de muerte hospital	,0%	3,4%	2,9%
80	Recuento	0	2	2
	% de Barthel	,0%	100,0%	100,0%
	% de muerte hospital	,0%	2,3%	2,0%
85	Recuento	0	2	2
	% de Barthel	,0%	100,0%	100,0%
	% de muerte hospital	,0%	2,3%	2,0%
90	Recuento	2	10	12
	% de Barthel	16,7%	83,3%	100,0%
	% de muerte hospital	14,3%	11,4%	11,8%
95	Recuento	3	16	19
	% de Barthel	15,8%	84,2%	100,0%
	% de muerte hospital	21,4%	18,2%	18,6%
100	Recuento	5	36	41
	% de Barthel	12,2%	87,8%	100,0%
	% de muerte hospital	35,7%	40,9%	40,2%
Total	Recuento	14	88	102
	% de Barthel	13,7%	86,3%	100,0%
	% de muerte hospital	100,0%	100,0%	100,0%

Chi cuadrado 15.479;  $p = 0.561$

### 3.13. SUPERVIVENCIA Y DAÑO CEREBRAL.

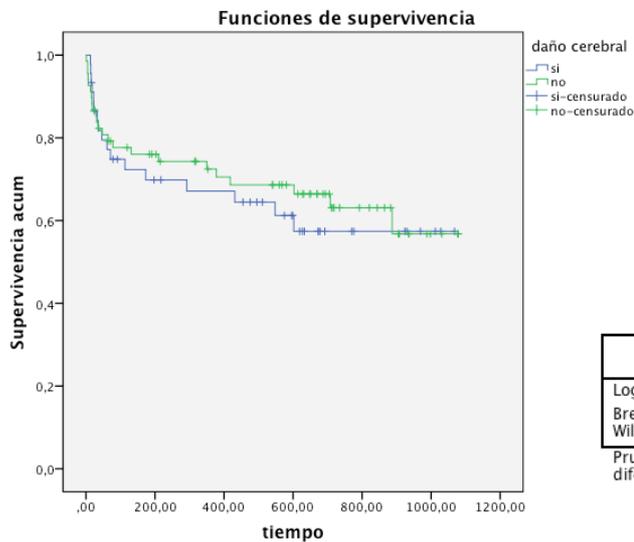
Estudiamos la mortalidad a corto plazo según hubiera o no daño cerebral al ingreso (antecedentes de Alzheimer, Parkinson o ACV) y encontramos que fallecen el 20.0% frente al 17.6% respectivamente de cada grupo, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

Tabla de contingencia

			muerte hospital		Total
			si	no	
daño cerebral	si	Recuento	9	36	45
		% de daño cerebral	20,0%	80,0%	100,0%
		% de muerte hospital	42,9%	39,1%	39,8%
	no	Recuento	12	56	68
		% de daño cerebral	17,6%	82,4%	100,0%
		% de muerte hospital	57,1%	60,9%	60,2%
Total		Recuento	21	92	113
		% de daño cerebral	18,6%	81,4%	100,0%
		% de muerte hospital	100,0%	100,0%	100,0%

Chi cuadrado 0.005; p = 0.946

A largo plazo tampoco hubo asociación significativa:



Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,208	1	,648
Breslow (Generalized Wilcoxon)	,168	1	,682

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de daño cerebral.

Repetimos el estudio, esta vez incluyendo sólo a los pacientes confusos encontrando que fallecen el 22.2% y el 19.0% respectivamente de cada grupo, tampoco siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

Tabla de contingencia

			muerte hospital		Total
			si	no	
daño cerebral	si	Recuento	8	28	36
		% de daño cerebral	22,2%	77,8%	100,0%
		% de muerte hospital	50,0%	45,2%	46,2%
	no	Recuento	8	34	42
		% de daño cerebral	19,0%	81,0%	100,0%
		% de muerte hospital	50,0%	54,8%	53,8%
Total	Recuento	16	62	78	
	% de daño cerebral	20,5%	79,5%	100,0%	
	% de muerte hospital	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi cuadrado 0.0046;  $p = 0.948$

### 3.14. SUPERVIVENCIA Y ATROFIA CEREBRAL

En el análisis de mortalidad a corto plazo según el grado de atrofia cerebral (medida con los índices cerebrales mencionados) no encontramos tampoco diferencias significativas.

También analizamos la relación entre mortalidad y número de infartos cerebrales y tamaño de los infartos; encontrando que aquellos pacientes con infartos más grandes fallecían más ( $p = 0.046$ ).

Estadísticos

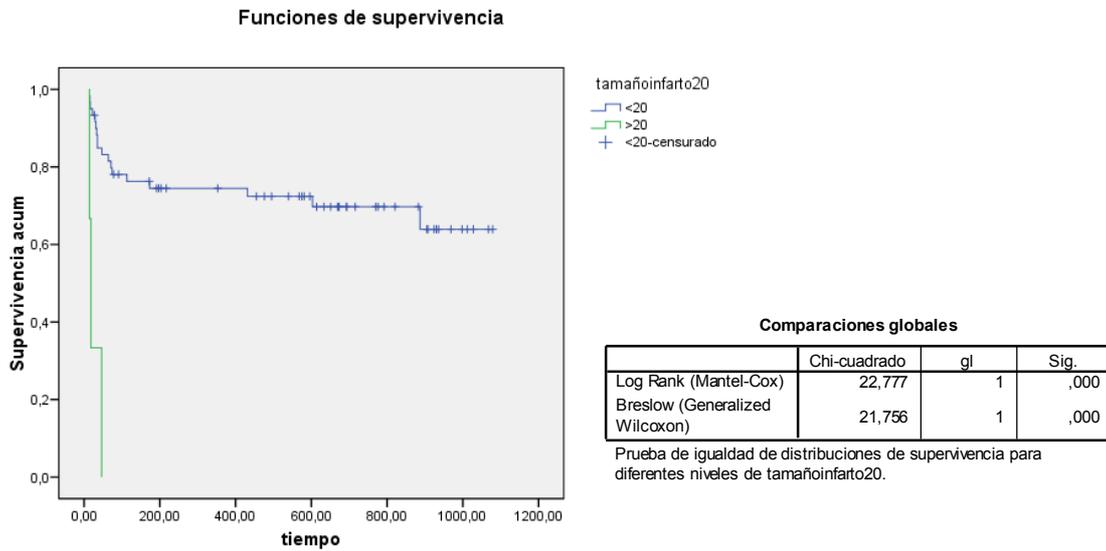
muerte hospital	RadialtempD	Radialtempl	Evans	Bifrontal	Cellamedia	Cortatrophy	
si	12	12	12	12	12	12	
	10	10	10	10	10	10	
	Mediana	3,8750	4,6650	,3050	,3700	,2500	,1700
	Percentiles 25	3,0425	3,1775	,2800	,3250	,2300	,1000
	50	3,8750	4,6650	,3050	,3700	,2500	,1700
75	5,0450	5,7650	,3375	,3800	,2950	,2375	
no	64	64	64	64	64	64	
	33	33	33	33	33	33	
	Mediana	4,4300	4,4550	,2900	,3600	,2600	,1600
	Percentiles 25	3,4250	3,1750	,2600	,3300	,2200	,1300
	50	4,4300	4,4550	,2900	,3600	,2600	,1600
75	5,4800	5,8900	,3175	,3900	,2800	,1875	

Estadísticos de contraste<sup>a</sup>

	Radialtempl	indice radial temporal	Evans	Bifrontal	Cellamedia	Cortatrophy	Infartosnúmero	Infartostamaño
U de Mann-Whitney	372,000	331,500	300,500	371,000	381,500	344,000	300,000	282,000
W de Wilcoxon	2452,000	409,500	2380,500	2451,000	2461,500	2424,000	2380,000	2362,000
Z	-,171	-,748	-1,193	-,186	-,036	-,572	-1,643	-1,992
Sig. asintót. (bilateral)	,864	,454	,233	,853	,971	,568	,100	,046

a. Variable de agrupación: muerte hospital

En cuanto a la mortalidad a largo plazo de los pacientes con síndrome confusional agudo, el tamaño de los infartos cerebrales también se asoció con una mayor mortalidad. Dividimos a los pacientes en aquellos con infartos > 20 mm y en aquellos con infarto < 20 mm obteniendo la siguiente curva de supervivencia:



**Variables en la ecuación**

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 tamañoinfarto20	2,530	,678	13,935	1	,000	12,552	3,325	47,381

### 3.15. SUPERVIVENCIA Y OTRAS VARIABLES ASOCIADAS

Distintos parámetros analíticos se relacionaron con la mortalidad hospitalaria. Aquellos pacientes que fallecieron tenían unos valores de transferrina, pH y protrombina más bajos y unos valores de ferritina más altos.

## Estadísticos

muerte hospital		pH	transfe	ferritina	Prb
sí	N	22	20	20	22
	Perdidos	0	2	2	0
	Mediana	7,3750	154,00	360,00	84,50
	Percentiles 25	7,2375	124,75	253,75	55,50
	50	7,3750	154,00	360,00	84,50
75	7,4325	176,00	885,50	93,25	
no	N	90	86	87	97
	Perdidos	7	11	10	0
	Mediana	7,4200	181,50	247,00	95,00
	Percentiles 25	7,3700	149,00	167,00	78,50
	50	7,4200	181,50	247,00	95,00
75	7,4500	212,00	458,00	100,00	

Estadísticos de contraste<sup>a</sup>

	transfe	ferritina	Prb	pH
U de Mann-Whitney	553,500	589,500	769,000	599,000
W de Wilcoxon	763,500	4417,500	1022,000	852,000
Z	-2,475	-2,242	-2,098	-2,869
Sig. asintót. (bilateral)	,013	,025	,036	,004

a. Variable de agrupación: muerte hospital

Estos resultados se repiten analizando únicamente los pacientes confusos:

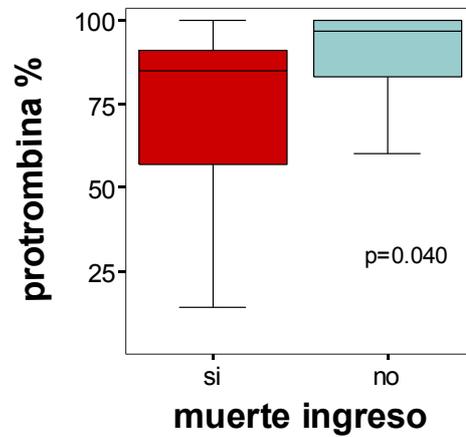
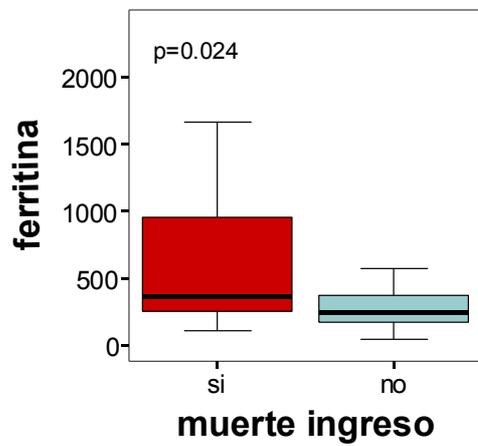
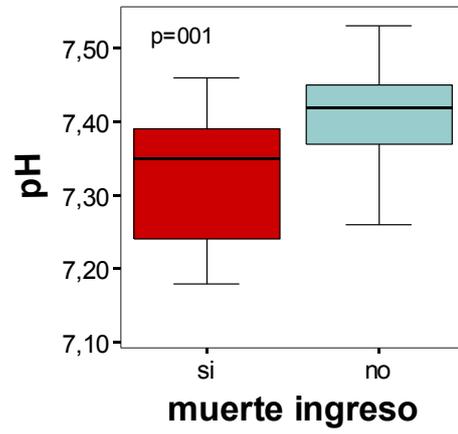
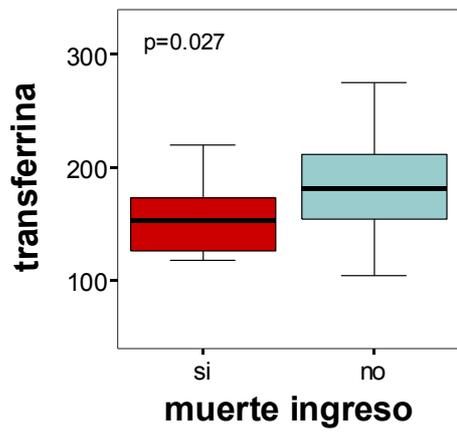
## Estadísticos

muerte hospital			pH	transfe	ferritina	Prb
sí	N	Válidos	17	16	16	17
		Perdidos	0	1	1	0
	Mediana	7,3500	153,50	360,00	85,00	
	Percentiles	25	7,2300	124,75	253,75	54,00
		50	7,3500	153,50	360,00	85,00
75		7,4050	176,00	1012,25	95,50	
no	N	Válidos	62	59	60	66
		Perdidos	4	7	6	0
	Mediana	7,4200	181,00	240,00	97,00	
	Percentiles	25	7,3700	149,00	167,50	82,50
		50	7,4200	181,00	240,00	97,00
75		7,4500	211,00	374,00	100,00	

Estadísticos de contraste<sup>a</sup>

	transfe	ferritina	Prb	pH
U de Mann-Whitney	300,500	303,000	385,000	260,500
W de Wilcoxon	436,500	2133,000	538,000	413,500
Z	-2,218	-2,255	-2,058	-3,186
Sig. asintót. (bilateral)	,027	,024	,040	,001

a. Variable de agrupación: muerte hospital



En el grupo de pacientes confusos sin sepsis se analizaron los diferentes desencadenantes encontrados con la mortalidad a corto plazo. Hallamos que la retención de pCO<sub>2</sub> y las alteraciones hidroelectrolíticas les conferían mayor gravedad a los pacientes y por tanto se asociaron a una mayor mortalidad intrahospitalaria.

Tabla de contingencia FACTORES \* muerte hospital

			muerte hospital		Total
			si	no	
FACTORES	deterioro cognitivo	Recuento	1	6	7
		% de FACTORES	14,3%	85,7%	100,0%
		% de muerte hospital	9,1%	12,2%	11,7%
	fármacos psicotropos	Recuento	3	25	28
		% de FACTORES	10,7%	89,3%	100,0%
		% de muerte hospital	27,3%	51,0%	46,7%
	alt. electrolítica/metabólica	Recuento	3	13	16
		% de FACTORES	18,8%	81,3%	100,0%
		% de muerte hospital	27,3%	26,5%	26,7%
	abstinencia fármacos	Recuento	0	2	2
		% de FACTORES	,0%	100,0%	100,0%
		% de muerte hospital	,0%	4,1%	3,3%
	idioma	Recuento	0	1	1
		% de FACTORES	,0%	100,0%	100,0%
		% de muerte hospital	,0%	2,0%	1,7%
	déficit sensorial	Recuento	0	1	1
		% de FACTORES	,0%	100,0%	100,0%
		% de muerte hospital	,0%	2,0%	1,7%
	pCO <sub>2</sub>	Recuento	4	1	5
		% de FACTORES	80,0%	20,0%	100,0%
		% de muerte hospital	36,4%	2,0%	8,3%
Total		Recuento	11	49	60
		% de FACTORES	18,3%	81,7%	100,0%
		% de muerte hospital	100,0%	100,0%	100,0%

Chi cuadrado 14.761; p = 0.022

### 3.16. COMPONENTES DEL SCA Y MORTALIDAD

Quisimos comprobar que, efectivamente, los componentes del SCA y su variación en el tiempo se relacionan directamente con la mortalidad.

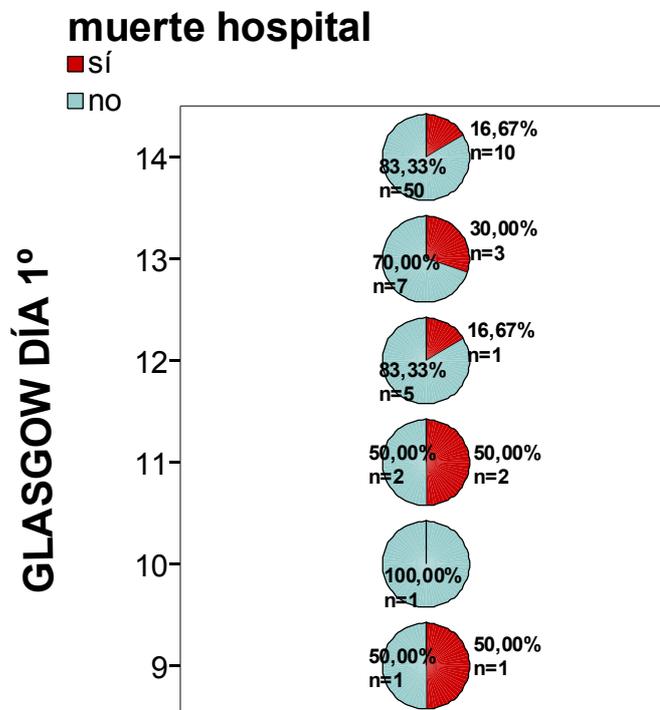
#### 3.16.1. NIVEL DE CONCIENCIA (ESCALA DE GLASGOW)

Valoramos el nivel de conciencia según la escala de Glasgow el primer día de ingreso sin que encontrásemos asociación con la mortalidad a corto plazo (p= 0.465).

Tabla de contingencia GCS \* muerte hospital

		muerte hospital		Total
		si	no	
GCS 9	Recuento	1	1	2
	% de GCS	50,0%	50,0%	100,0%
	% de muerte hospital	5,9%	1,5%	2,4%
10	Recuento	0	1	1
	% de GCS	,0%	100,0%	100,0%
	% de muerte hospital	,0%	1,5%	1,2%
11	Recuento	2	2	4
	% de GCS	50,0%	50,0%	100,0%
	% de muerte hospital	11,8%	3,0%	4,8%
12	Recuento	1	5	6
	% de GCS	16,7%	83,3%	100,0%
	% de muerte hospital	5,9%	7,6%	7,2%
13	Recuento	3	7	10
	% de GCS	30,0%	70,0%	100,0%
	% de muerte hospital	17,6%	10,6%	12,0%
14	Recuento	10	50	60
	% de GCS	16,7%	83,3%	100,0%
	% de muerte hospital	58,8%	75,8%	72,3%
Total	Recuento	17	66	83
	% de GCS	20,5%	79,5%	100,0%
	% de muerte hospital	100,0%	100,0%	100,0%

Chi cuadrado 4.614 ; p=0.465



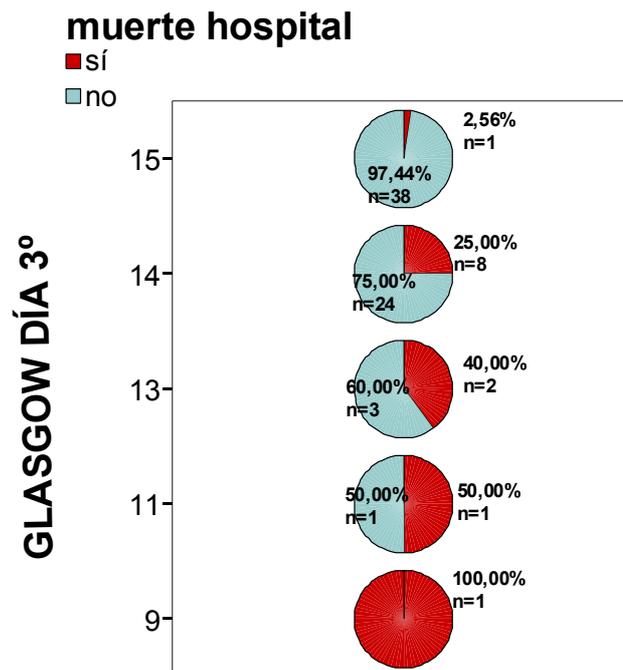
Sin embargo, el GCS al tercer día de ingreso si se asoció de manera significativa con la mortalidad a corto plazo, de manera que fallecían durante el ingreso el 100% de los pacientes con un GCS = 9 y solo el 2.6% de los pacientes con un GCS = 15 (p= 0.003).

Tabla de contingencia Glasgow3 \* muerte hospital

			muerte hospital		Total
			si	no	
Glasgow3	9	Recuento	1	0	1
		% de Glasgow3	100,0%	,0%	100,0%
		% de muerte hospital	7,7%	,0%	1,3%
	11	Recuento	1	1	2
		% de Glasgow3	50,0%	50,0%	100,0%
		% de muerte hospital	7,7%	1,5%	2,5%
	13	Recuento	2	3	5
		% de Glasgow3	40,0%	60,0%	100,0%
		% de muerte hospital	15,4%	4,5%	6,3%
	14	Recuento	8	24	32
		% de Glasgow3	25,0%	75,0%	100,0%
		% de muerte hospital	61,5%	36,4%	40,5%
	15	Recuento	1	38	39
		% de Glasgow3	2,6%	97,4%	100,0%
		% de muerte hospital	7,7%	57,6%	49,4%
Total		Recuento	13	66	79
		% de Glasgow3	16,5%	83,5%	100,0%
		% de muerte hospital	100,0%	100,0%	100,0%

Chi Cuadrado : 15.904 ; p= 0.003

Correlación de Spearman: p<0.001



Repetimos el estudio agrupando a los pacientes según el GCS el tercer día de ingreso fuera = 15 o < 15. Encontramos también diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, con una mayor mortalidad en aquellos pacientes con un Glasgow menor de 15 (p=0.003).

El riesgo de fallecer durante el ingreso para aquellos pacientes con un GCS < 15 el día tres de ingreso fue 16.39 veces mayor que aquellos con un GCS = 15.

Tabla de contingencia glasgow315 \* muerte hospital

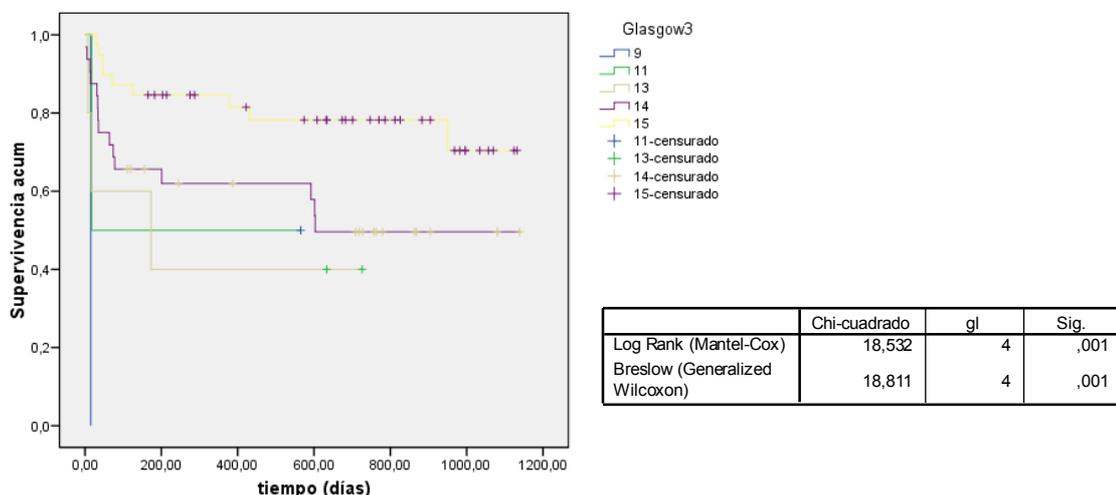
			muerte hospital		Total
			si	no	
glasgow315	GCS = 15	Recuento	1	38	39
		% dentro de glasgow315	2,6%	97,4%	100,0%
		% dentro de muerte hospital	7,7%	57,6%	49,4%
	GCS < 15	Recuento	12	28	40
		% dentro de glasgow315	30,0%	70,0%	100,0%
		% dentro de muerte hospital	92,3%	42,4%	50,6%
Total	Recuento	13	66	79	
	% dentro de glasgow315	16,5%	83,5%	100,0%	
	% dentro de muerte hospital	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi Cuadrado : 8.908; p= 0.003

RR = 16.39 ( 2 – 125)

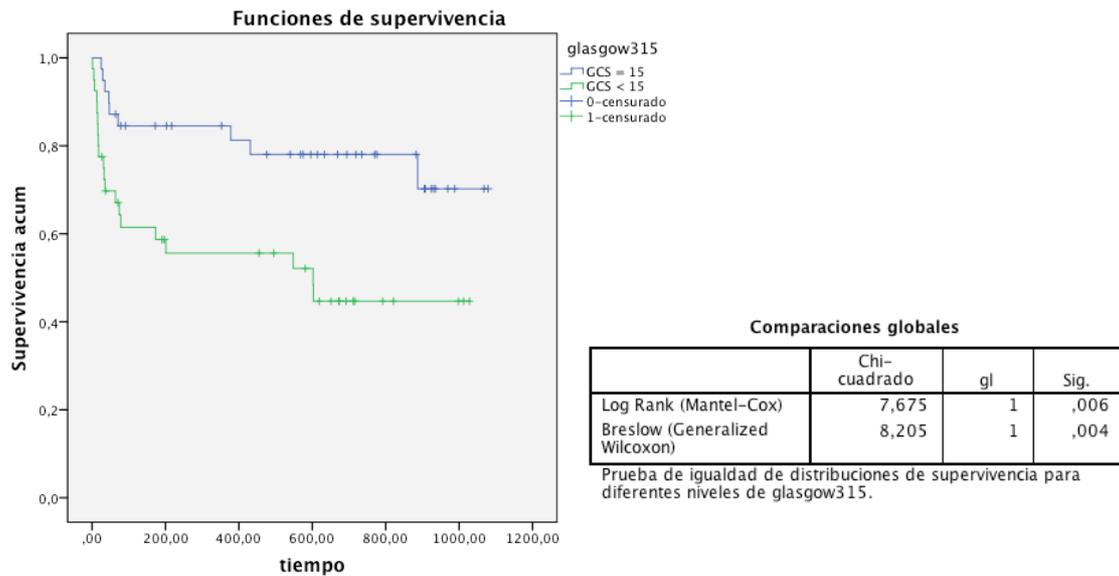
En el estudio de supervivencia a largo plazo encontramos también una asociación estadísticamente significativas entre los distintos valores del índice de Glasgow el día tres de ingreso y la mortalidad (p = 0.001).

Funciones de supervivencia



En el estudio de mortalidad a largo plazo encontramos también que fallecían más aquellos pacientes con un Glasgow menor de 15, siendo las diferencias entre los dos grupos estadísticamente significativas (Log rank  $p=0.006$ ).

El riesgo de fallecer durante el seguimiento fue 2.9 veces mayor en aquellos pacientes con un GCS < 15 el tercer día del ingreso.



	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
glasgow315	1,068	,404	6,997	1	,008	2,908	1,319	6,415

Realizamos también un análisis de la mortalidad, tanto a corto como a largo plazo, según el Glasgow mejorase o no el tercer día respecto al primero. Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, de forma que morían el 30.3% de aquellos pacientes con un Glasgow que se mantuviese por debajo de 15 o incluso empeorase, frente a un 6.5% de mortalidad en aquellos pacientes en los que el Glasgow mejorase ( $p = 0.012$ ).

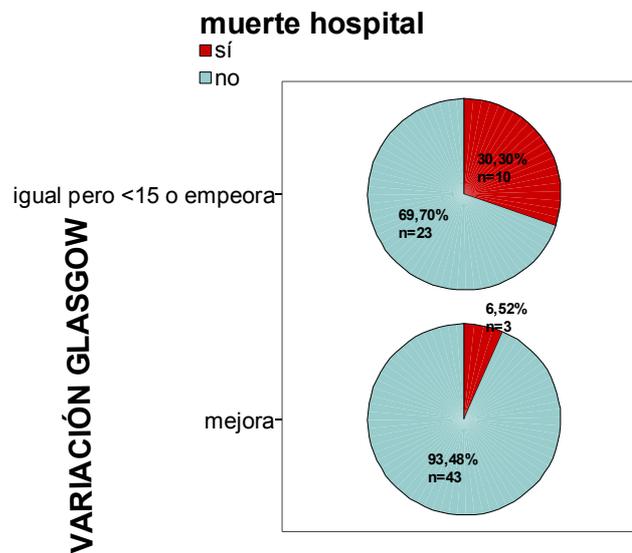
El riesgo de fallecer durante el ingreso si el GCS no mejora el tercer día es 6.25 veces mayor.

Tabla de contingencia

			muerte hospital		Total
			si	no	
varglasgow2	mejora	Recuento	3	43	46
		% de varglasgow2	6,5%	93,5%	100,0%
		% de muerte hospital	23,1%	65,2%	58,2%
	igual pero <15 o empeora	Recuento	10	23	33
		% de varglasgow2	30,3%	69,7%	100,0%
		% de muerte hospital	76,9%	34,8%	41,8%
Total		Recuento	13	66	79
		% de varglasgow2	16,5%	83,5%	100,0%
		% de muerte hospital	100,0%	100,0%	100,0%

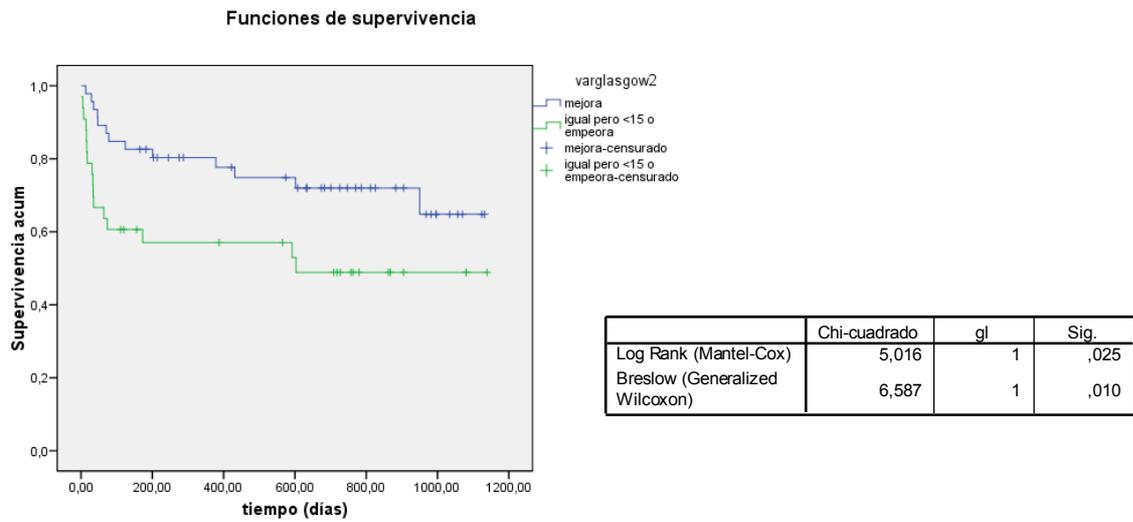
Chi Cuadrado : 6.269 ; p= 0.012

RR = 6.25 (1.55 –25.0)



En el estudio de mortalidad a largo plazo encontramos también que fallecían más aquellos pacientes en quienes el Glasgow se mantenía igual o empeoraba, frente a aquellos en los que el Glasgow mejoraba, siendo las diferencias entre los dos grupos estadísticamente significativas (Log rank p=0.025).

En este caso, el riesgo de fallecer a largo plazo era 2.62 veces mayor en aquellos pacientes sin mejoría del GCS el día tres de ingreso.



**Variables en la ecuación**

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
varglasgow2	,816	,375	4,746	1	,029	2,262	1,085	4,714

A continuación intentamos analizar que variables clínicas se asociaron a una mejor recuperación del GCS al tercer día. En este caso la edad, la Tª corporal, la fragilidad, la VNS y el Pfeiffer tuvieron una asociación significativa.

**Estadísticos de contraste<sup>a</sup>**

	EDAD	Tª	SOFA	FRAILTY SCALE	albúmina	VNS	Pfeiffer	Barthel	Chatson	IL6
U de Mann-Whitney	547,000	446,000	692,500	538,500	647,000	394,500	254,000	446,500	703,500	723,000
W de Wilcoxon	1628,000	1007,000	1220,500	1619,500	1143,000	1255,500	1157,000	881,500	1784,500	1284,000
Z	-2,110	-3,126	-,288	-2,280	-,214	-2,594	-4,069	-1,355	-,562	-,200
Sig. asintót. (bilateral)	,035	,002	,773	,023	,831	,009	,000	,175	,574	,842

a. Variable de agrupación: varglasgow2

### 3.16.2. AGITACIÓN PSICOMOTRIZ

La presencia de agitación psicomotriz al ingreso no se asoció con una mayor mortalidad a corto plazo:

**Tabla de contingencia Agitación1 \* muerte hospital**

			muerte hospital		Total
			si	no	
Agitación1	si	Recuento	7	21	28
		% dentro de Agitación1	25,0%	75,0%	100,0%
		% dentro de muerte hospital	41,2%	31,8%	33,7%
	no	Recuento	10	45	55
		% dentro de Agitación1	18,2%	81,8%	100,0%
		% dentro de muerte hospital	58,8%	68,2%	66,3%
Total	Recuento	17	66	83	
	% dentro de Agitación1	20,5%	79,5%	100,0%	
	% dentro de muerte hospital	100,0%	100,0%	100,0%	

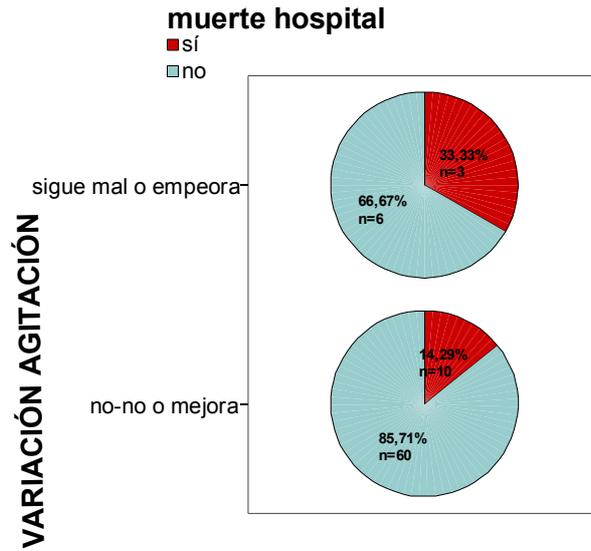
Chi cuadrado 0.530 ; p = 0.472

Al analizar la mortalidad durante el ingreso según mejorara o empeorara la agitación psicomotriz el día tres, no encontramos asociación estadísticamente significativa entre los dos grupos a pesar de que el 33% de los pacientes que no presentaron mejoría en este parámetro fallecieron frente al 14.3% que sí presentaron mejoría o nunca tuvieron agitación (p=0.162).

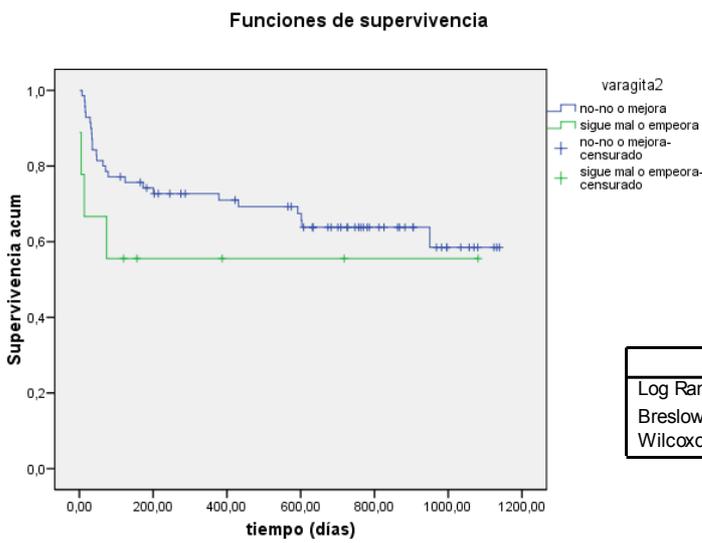
**Tabla de contingencia varagita2 \* muerte hospital**

			muerte hospital		Total
			si	no	
varagita2	no-no o mejora	Recuento	10	60	70
		% de varagita2	14,3%	85,7%	100,0%
		% de muerte hospital	76,9%	90,9%	88,6%
	sigue mal o empeora	Recuento	3	6	9
		% de varagita2	33,3%	66,7%	100,0%
		% de muerte hospital	23,1%	9,1%	11,4%
Total	Recuento	13	66	79	
	% de varagita2	16,5%	83,5%	100,0%	
	% de muerte hospital	100,0%	100,0%	100,0%	

Estadístico exacto de Fisher: p= 0.162



Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas en el análisis de mortalidad a largo plazo.



	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,295	1	,255
Breslow (Generalized Wilcoxon)	2,376	1	,123

### 3.16.3. ORIENTACIÓN

Todos los pacientes confusos presentaban desorientación el primer día de ingreso, por tanto, no se pudo establecer asociación entre desorientación inicial y mortalidad.

En cuanto a la mortalidad según la orientación mejorara o no el tercer día, encontramos que fallecían un 2.7% de los pacientes que se orientaban frente a un 28.6% de los pacientes que seguían desorientados, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.005$ ).

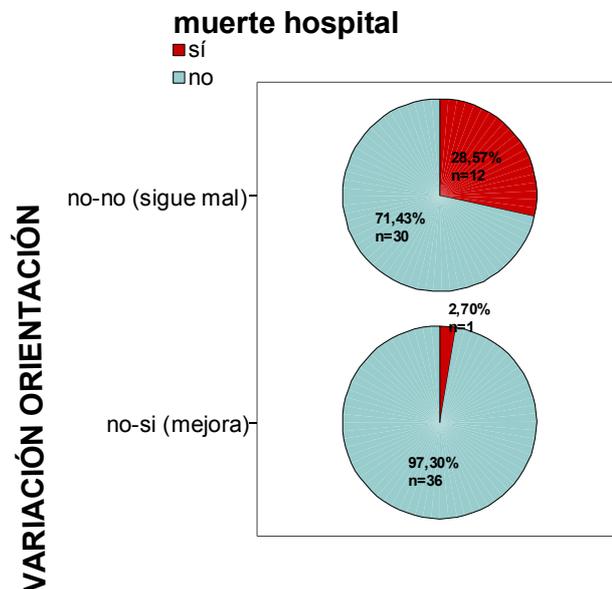
El riesgo de fallecer de los pacientes que persisten desorientados el tercer día es 14.49 veces mayor.

Tabla de contingencia

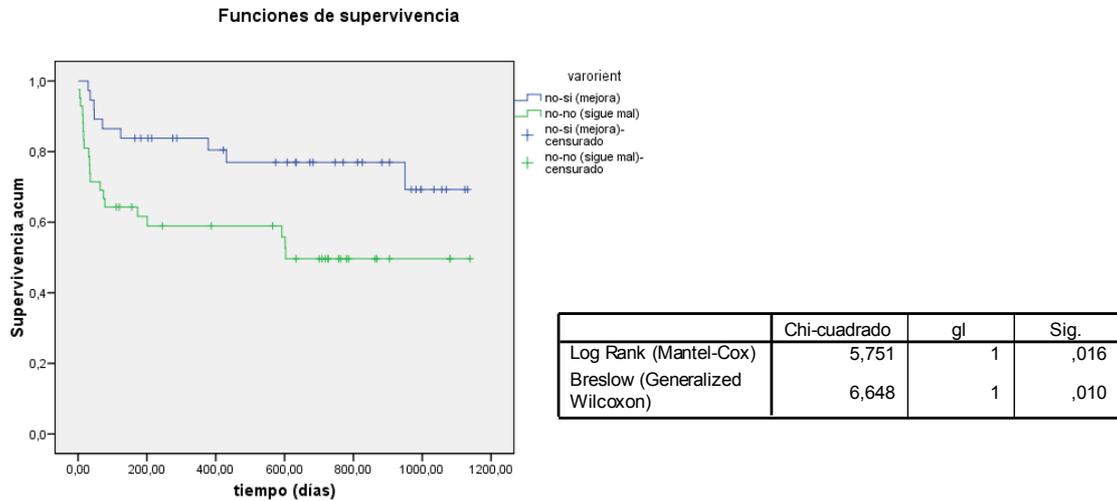
			muerte hospital		Total
			si	no	
varorient	no-si (mejora)	Recuento	1	36	37
		% de varorient	2,7%	97,3%	100,0%
		% de muerte hospital	7,7%	54,5%	46,8%
	no-no (sigue mal)	Recuento	12	30	42
		% de varorient	28,6%	71,4%	100,0%
		% de muerte hospital	92,3%	45,5%	53,2%
Total		Recuento	13	66	79
		% de varorient	16,5%	83,5%	100,0%
		% de muerte hospital	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-cuadrado 7.786;  $p= 0.005$

RR = 14.49 ( 1.77 – 111.1)



También encontramos una asociación estadísticamente significativa en la mortalidad a largo plazo, de manera que aquellos pacientes aún desorientados al tercer día de ingreso presentaban un riesgo de fallecer 2.54 veces mayor (Log rank  $p=0.016$ ).



**Variables en la ecuación**

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
varorient	,935	,404	5,356	1	,021	2,547	1,154	5,623

A continuación intentamos analizar que variables clínicas se asociaron a una mejor recuperación de la orientación el tercer día. En este caso la edad, la fragilidad, la VNS, el Pfeiffer y el Barthel se asociaron con la mejoría de la orientación.

**Estadísticos de contraste<sup>a</sup>**

	EDAD	Tª	SOFA	FRAILTY SCALE	albúmina	VNS	Pfeiffer	Barthel	Charlson	IL6
U de Mann-Whitney	548,500	487,500	714,500	467,500	615,000	410,500	279,000	402,000	690,500	672,000
W de Wilcoxon	1251,500	1390,500	1380,500	1170,500	1210,000	971,500	909,000	1032,000	1393,500	1575,000
Z	-2,248	-2,857	-,243	-3,163	-,706	-2,523	-3,981	-2,032	-,866	-,853
Sig. asintót. (bilateral)	,025	,004	,808	,002	,480	,012	,000	,042	,386	,394

a. Variable de agrupación: varorient

### 3.16.4. ATENCIÓN

Con el nivel de atención el día uno ocurrió algo similar que con la orientación y es que el 98.5% de los pacientes presentaban dificultades para mantener la atención y por tanto no se pudo hallar una asociación con la mortalidad.

Al analizar la mortalidad durante el ingreso según la atención mejorara o no al tercer día, encontramos que fallecían un 8.0% de los pacientes que habían mejorado o seguían bien frente a un 31.0% de los pacientes que no habían mejorado, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (p=0.012).

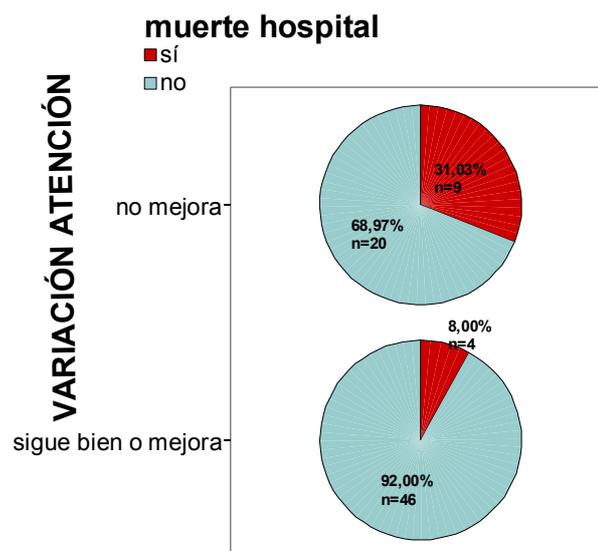
El riesgo de fallecer a corto plazo era 5.18 veces mayor en caso de no mejorar la atención.

Tabla de contingencia

			muerte hospital		Total
			si	no	
varaten2	sigue bien o mejora	Recuento	4	46	50
		% de varaten2	8,0%	92,0%	100,0%
		% de muerte hospital	30,8%	69,7%	63,3%
	no mejora	Recuento	9	20	29
		% de varaten2	31,0%	69,0%	100,0%
		% de muerte hospital	69,2%	30,3%	36,7%
Total	Recuento	13	66	79	
	% de varaten2	16,5%	83,5%	100,0%	
	% de muerte hospital	100,0%	100,0%	100,0%	

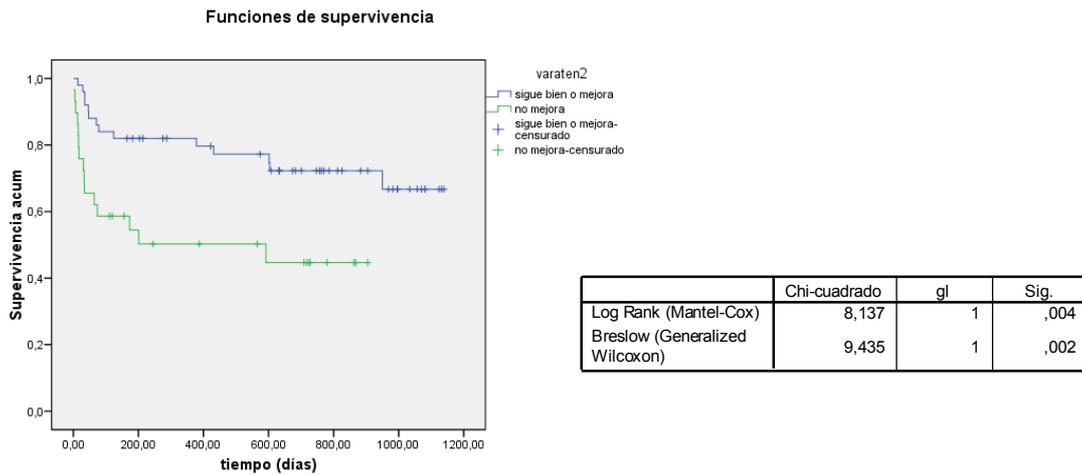
Estadístico exacto de Fisher: p= 0.012

RR = 5.18 (18.9-1.42)



En el análisis de mortalidad a largo plazo también fallecían más aquellos pacientes que no mejoraba la atención, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (Log rank  $p=0.004$ ).

El riesgo de fallecer a largo plazo era 2.83 veces mayor en caso de no mejorar la atención.



**Variables en la ecuación**

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
varaten2	1,040	,381	7,453	1	,006	2,830	1,341	5,973

La VNS, la fragilidad, la Tª y el Pfeiffer se asociaron con una mejor recuperación de la atención.

**Estadísticos de contraste<sup>a</sup>**

	EDAD	Tª	SOFA	FRAILTY SCALE	albúmina	VNS	Pfeiffer	Barthel	Charlson	IL6
U de Mann-Whitney	560,000	510,000	655,000	482,500	587,000	381,000	169,500	372,000	659,000	704,500
W de Wilcoxon	1835,000	945,000	1880,000	1757,500	965,000	1462,000	1297,500	672,000	1934,000	1139,500
Z	-1,681	-2,197	-,333	-2,565	-,534	-2,361	-4,714	-1,929	-,684	-,063
Sig. asintót. (bilateral)	,093	,028	,739	,010	,593	,018	,000	,054	,494	,950

a. Variable de agrupación: varaten2

### 3.16.5. PENSAMIENTO

El pensamiento presente el día uno no se asoció con la mortalidad:

Tabla de contingencia

			muerte hospital		Total
			si	no	
Pensamiento1	organizado	Recuento	7	33	40
		% dentro de Pensamiento1	17,5%	82,5%	100,0%
		% dentro de muerte hospital	41,2%	50,0%	48,2%
	desorganizado	Recuento	10	33	43
		% dentro de Pensamiento1	23,3%	76,7%	100,0%
		% dentro de muerte hospital	58,8%	50,0%	51,8%
Total		Recuento	17	66	83
		% dentro de Pensamiento1	20,5%	79,5%	100,0%
		% dentro de muerte hospital	100,0%	100,0%	100,0%

Chi cuadrado 0.142 , p = 0.706

Al analizar la mortalidad durante el ingreso según mejorara o no la estructura del pensamiento, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (p=0.114), aunque existe una ligera tendencia.

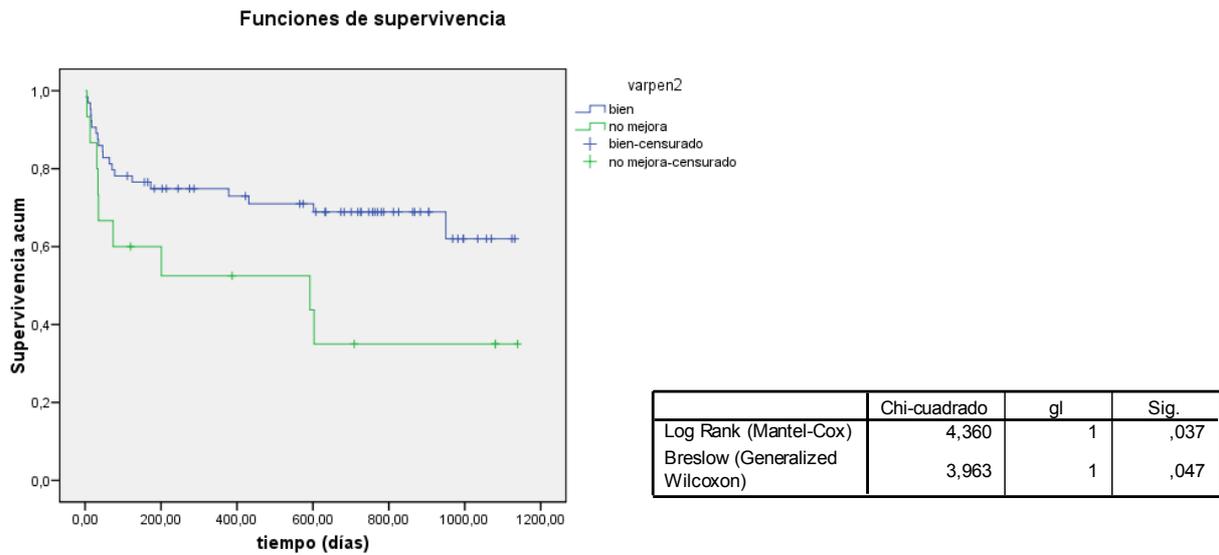
Tabla de contingencia

			muerte hospital		Total
			si	no	
varpen2	bien	Recuento	8	56	64
		% de varpen2	12,5%	87,5%	100,0%
		% de muerte hospital	61,5%	84,8%	81,0%
	no mejora	Recuento	5	10	15
		% de varpen2	33,3%	66,7%	100,0%
		% de muerte hospital	38,5%	15,2%	19,0%
Total		Recuento	13	66	79
		% de varpen2	16,5%	83,5%	100,0%
		% de muerte hospital	100,0%	100,0%	100,0%

Estadístico exacto de Fisher: p= 0.114

En cambio, al realizar el análisis de mortalidad a largo plazo vimos que los pacientes con un pensamiento desorganizado al tercer día de ingreso fallecían más de manera estadísticamente significativa (p=0.037).

El riesgo de fallecer fue 2.24 veces mayor en aquellos pacientes con pensamiento aún desorganizado el tercer día del ingreso.



	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
varpen2	,810	,402	4,051	1	,044	2,247	1,021	4,943

### 3.16.6. LENGUAJE

El lenguaje presente el primer día, ya fuese coherente o incoherente, no se relacionó con la mortalidad a corto plazo

**Tabla de contingencia**

			muerte hospital		Total
			si	no	
Lenguaje1	coherente	Recuento	13	53	66
		% dentro de Lenguaje1	19,7%	80,3%	100,0%
	incoherente	Recuento	4	13	17
		% dentro de Lenguaje1	23,5%	76,5%	100,0%
Total			17	66	83
			% dentro de muerte hospital	100,0%	100,0%

Chi cuadrado 0.000, p = 0.990

Tampoco la mejoría en el lenguaje entre el primer y tercer día se asoció con la mortalidad hospitalaria (chi cuadrado 1.899;  $p = 0.594$ ) ni con la mortalidad durante el seguimiento (LogRank 1.470;  $p = 0.689$ ).

### 3.16.7. ALUCINACIONES

La presencia de clínica alucinatoria el primer día de ingreso no se asoció a una mayor mortalidad.

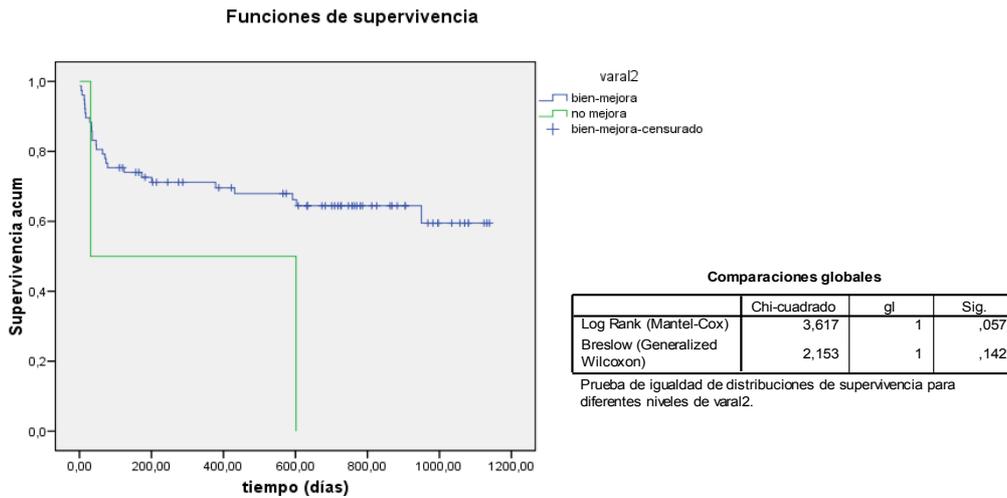
Tabla de contingencia

			muerte hospital		Total
			si	no	
Alucinaciones1	si	Recuento	2	7	9
		% dentro de Alucinaciones1	22,2%	77,8%	100,0%
		% dentro de muerte hospital	11,8%	10,6%	10,8%
	no	Recuento	15	59	74
		% dentro de Alucinaciones1	20,3%	79,7%	100,0%
		% dentro de muerte hospital	88,2%	89,4%	89,2%
Total		Recuento	17	66	83
		% dentro de Alucinaciones1	20,5%	79,5%	100,0%
		% dentro de muerte hospital	100,0%	100,0%	100,0%

Chi cuadrado 0.000,  $p = 1.000$

Tampoco la desaparición de las alucinaciones al tercer día influyó en la mortalidad hospitalaria (chi cuadrado 2.829,  $p = 0.243$ ).

En el análisis de mortalidad a largo plazo, los pacientes que nunca tuvieron alucinaciones y aquellos con una resolución de las mismas al tercer día, tuvieron una tendencia a fallecer menos.



### 3.16.8. GLASGOW - ORIENTACIÓN - ATENCIÓN

Dado que los componentes del SCA que más se asociaron con la mortalidad fueron la orientación, el nivel de conciencia y la atención realizamos también un estudio uniendo estas tres variables y valoramos la mortalidad según mejorasen los tres o si alguno no llega a mejorar. Encontramos que si mejoraban los tres componentes la mortalidad era de 2.7%, mientras que si al menos uno no mejoraba la mortalidad ascendía al 28.6% siendo estas diferencias estadísticamente significativas (p=0.005).

El riesgo de fallecer durante el ingreso si al menos uno de los tres componentes mencionados no mejoraba el tercer día era 14.5 veces mayor.

**Tabla de contingencia varglorat2lostresmejoran \* muerte hospital**

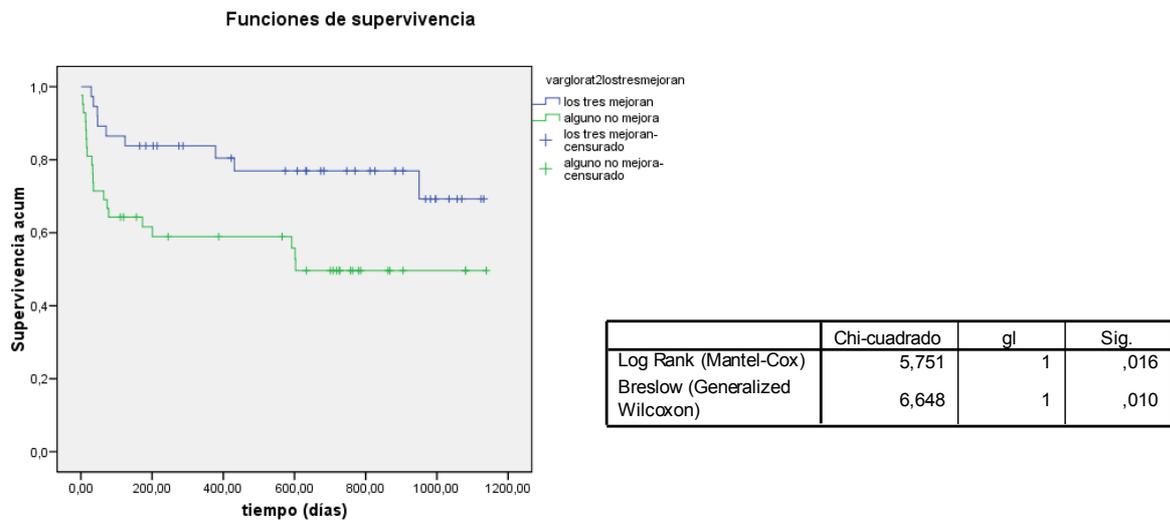
			muerte hospital		Total
			si	no	
varglorat2lostresmejoran	los tres mejoran	Recuento	1	36	37
		% de varglorat2lostresmejoran	2,7%	97,3%	100,0%
		% de muerte hospital	7,7%	54,5%	46,8%
	alguno no mejora	Recuento	12	30	42
		% de varglorat2lostresmejoran	28,6%	71,4%	100,0%
		% de muerte hospital	92,3%	45,5%	53,2%
Total	Recuento	13	66	79	
	% de varglorat2lostresmejoran	16,5%	83,5%	100,0%	
	% de muerte hospital	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi – cuadrado: 7.786 ; p=0.005

RR = 14.5 (1.77-111)

Lo mismo ocurrió en el estudio de mortalidad a largo plazo de forma que los pacientes fallecían mas si alguno de estos tres componentes no mejoraba frente en comparación con el grupo de pacientes que mejoraban los tres, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (Log rank  $p=0.016$ ).

El riesgo de fallecer a largo plazo era 2.54 veces mayor si alguno de los componentes no había mejorado al tercer día de ingreso.



**Variables en la ecuación**

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
varglorat2lostresmejoran	,935	,404	5,356	1	,021	2,547	1,154	5,623

### 3.17. SUPERVIVENCIA Y RECUPERACIÓN MENTAL

Pasamos a analizar si hubo o no una recuperación mental y su asociación con la mortalidad.

Se llevó a cabo un análisis inicial con los 83 pacientes diagnosticados de síndrome confusional agudo para posteriormente hacer un segundo análisis diferenciando sépticos de no sépticos.

a) Pacientes confusos (sépticos y no sépticos):

En el estudio de mortalidad a corto plazo según la recuperación mental encontramos que fallecen más aquellos que persisten confusos (50.0% frente a 3.8%), siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ).

El riesgo de fallecer si el paciente no alcanza la recuperación mental durante el ingreso es 25.6 veces mayor.

Tabla de contingencia recuperación mental \* muerte hospital

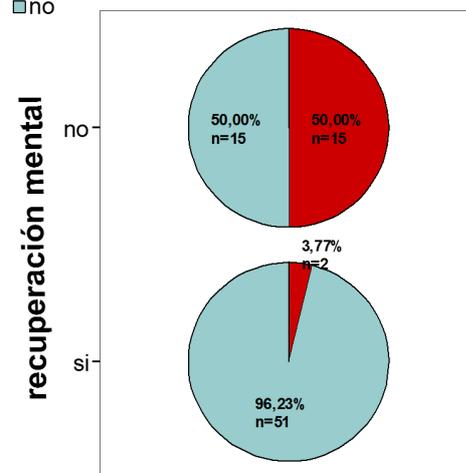
			muerte hospital		Total	
			si	no		
recuperación mental	si	Recuento	2	51	53	
		% de recuperación mental	3,8%	96,2%	100,0%	
		% de muerte hospital	11,8%	77,3%	63,9%	
	no	Recuento	15	15	30	
		% de recuperación mental	50,0%	50,0%	100,0%	
		% de muerte hospital	88,2%	22,7%	36,1%	
Total			17	66	83	
			% de recuperación mental	20,5%	79,5%	100,0%
			% de muerte hospital	100,0%	100,0%	100,0%

Chi cuadrado 22.376 ;  $p < 0.001$

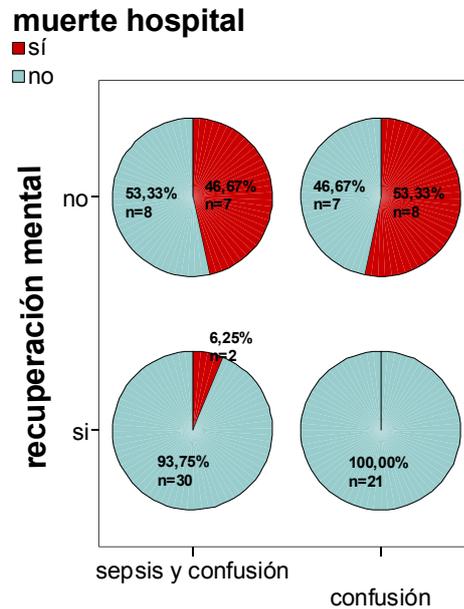
RR= 25.6 (5.2 – 125)

muerte hospital

■ sí  
■ no

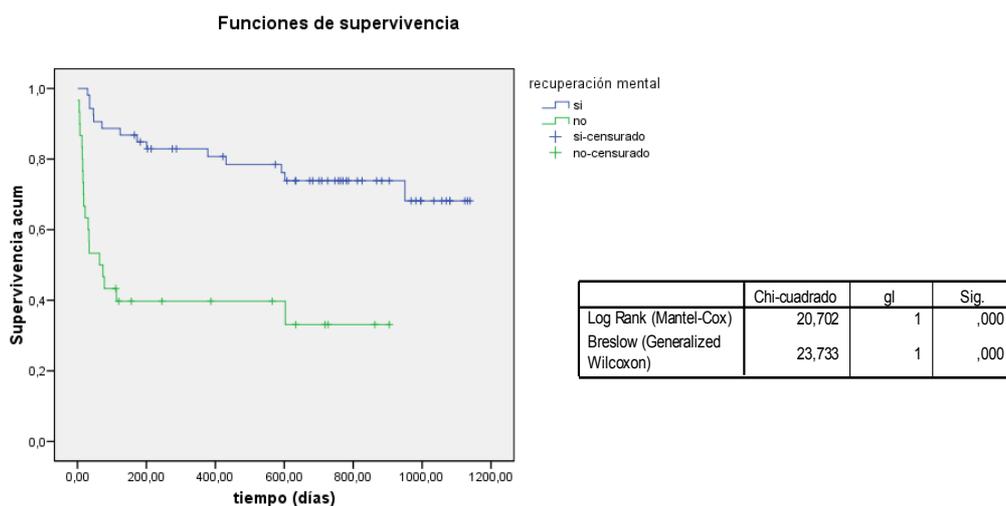


Como vemos en el siguiente gráfico de sectores, la mortalidad es independiente de si la confusión está producida por una sepsis o por otra causa.



En el estudio a largo plazo entre pacientes confusos que tuvieron o no recuperación mental, encontramos que morían más aquellos que no recuperaban, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. (Log rank  $p < 0.001$ ).

El riesgo de fallecer si el paciente no alcanza la recuperación mental es 4.57 veces mayor que aquellos que si alcanzan la recuperación mental.

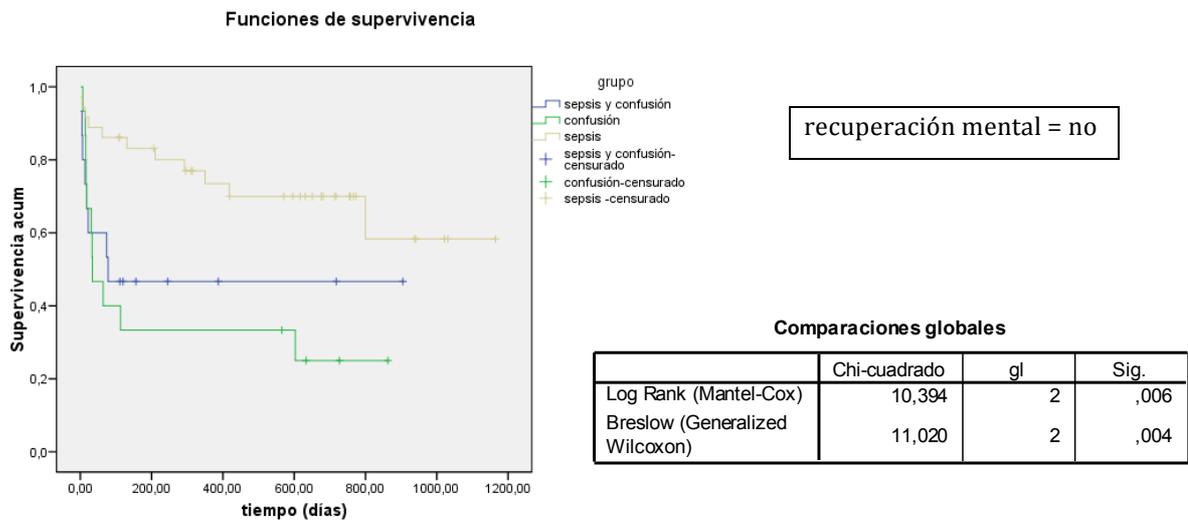


**Variables en la ecuación**

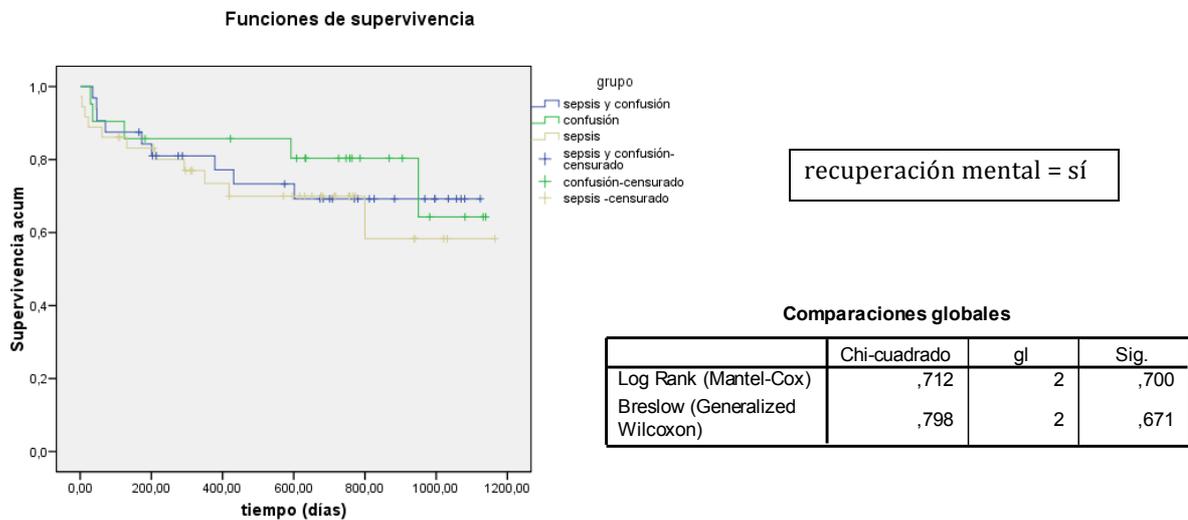
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
recuperación	1,521	,365	17,353	1	,000	4,576	2,237	9,360

Si bien no encontramos diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes confusos frente a los no confusos quisimos estudiar la supervivencia de los pacientes confusos (sépticos y no sépticos) que no alcanzaron la recuperación comparándola con los no confusos (sépticos).

El resultado fue que aquellos pacientes inicialmente confusos, da igual la causa, que no alcanzaron la recuperación mental fallecen más que los pacientes sépticos no confusos ( $p = 0.006$ ):



Sin embargo, la mortalidad de los enfermos confusos que alcanzan la recuperación mental es similar a la de los enfermos sépticos no confusos:



b) Pacientes confusos sépticos.

En el estudio de mortalidad durante el ingreso en el subgrupo de pacientes sépticos confusos (n=47), encontramos que también fallecen más aquellos que no alcanzan la recuperación mental (46.7% frente a 6.3%), siendo estas diferencias estadísticamente significativas (p=0.002).

El riesgo de fallecer durante el ingreso de los enfermos sépticos y confusos que no alcanzan la recuperación mental es 13.15 veces mayor que aquellos que si se recuperan.

Tabla de contingencia recuperación mental \* muerte hospital

			muerte hospital		Total
			si	no	
recuperación mental	si	Recuento	2	30	32
		% de recuperación mental	6,3%	93,8%	100,0%
		% de muerte hospital	22,2%	78,9%	68,1%
	no	Recuento	7	8	15
		% de recuperación mental	46,7%	53,3%	100,0%
		% de muerte hospital	77,8%	21,1%	31,9%
Total	Recuento	9	38	47	
	% de recuperación mental	19,1%	80,9%	100,0%	
	% de muerte hospital	100,0%	100,0%	100,0%	

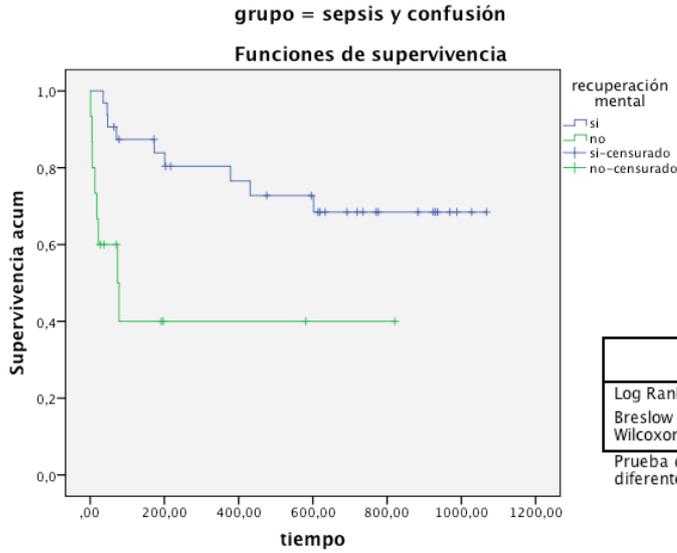
a. grupo = sepsis y confusión

Estadístico exacto de Fisher: p=0.002

RR= 13.15 (2.27 – 76.92)

A largo plazo observamos también que fallecían más aquellos pacientes sin recuperación mental, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (p=0.003).

El riesgo de fallecer a largo plazo de los pacientes confusos sépticos sin recuperación mental fue 4.11 veces mayor que aquellos con recuperación mental.



**Comparaciones globales**

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	9,020	1	,003
Breslow (Generalized Wilcoxon)	11,100	1	,001

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de recuperación mental.

**Variables en la ecuación**

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
recuperación	1,415	,506	7,820	1	,005	4,117	1,527	11,098

c) Pacientes confusos sin sepsis.

Cuando estudiamos el subgrupo de pacientes confusos sin sepsis (n = 36) encontramos también que durante el ingreso fallecían más aquellos que no tenían recuperación mental respecto a los que sí (53.3% frente al 0%), siendo estas diferencias estadísticamente significativas (p<0.001).

**Tabla de contingencia recuperación mental \* muerte hospital**

			muerte hospital		Total
			si	no	
recuperación mental	si	Recuento	0	21	21
		% de recuperación mental	,0%	100,0%	100,0%
		% de muerte hospital	,0%	75,0%	58,3%
	no	Recuento	8	7	15
		% de recuperación mental	53,3%	46,7%	100,0%
		% de muerte hospital	100,0%	25,0%	41,7%
Total		Recuento	8	28	36
		% de recuperación mental	22,2%	77,8%	100,0%
		% de muerte hospital	100,0%	100,0%	100,0%

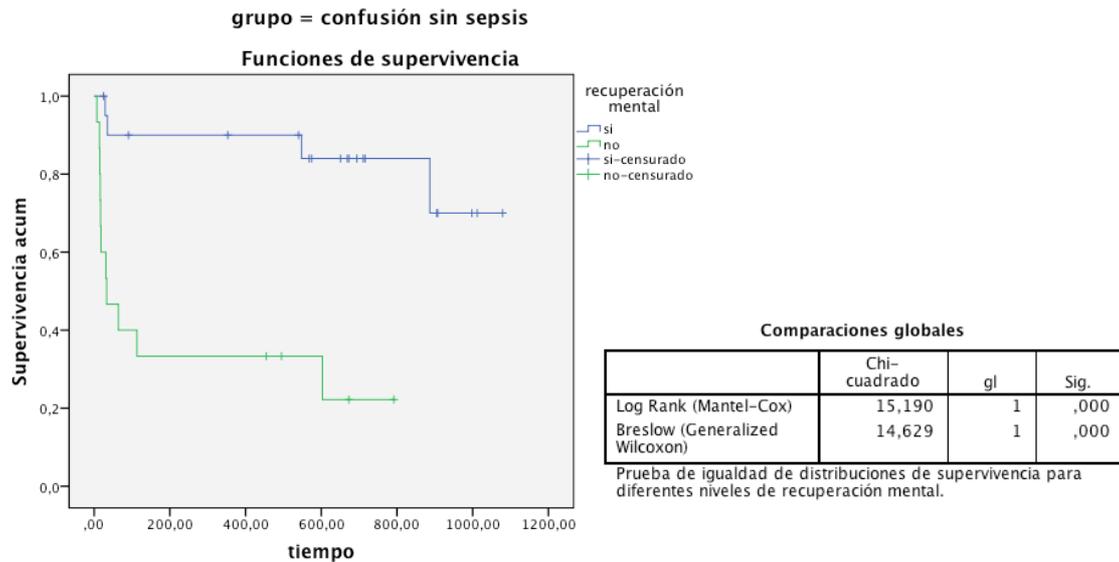
a. grupo = confusión

Estadístico exacto de Fisher: p<0.001

RR 2.14 (1.24 – 3.68)

A largo plazo también fallecían más aquellos pacientes sin recuperación mental respecto de aquellos que sí se recuperaban, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ).

El riesgo de fallecer de los pacientes con un síndrome confusional debido a otra causa diferente de la sepsis que no alcanzan la recuperación mental es 8.65 veces mayor que aquellos que si se recuperan.



**Variables en la ecuación**

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
recuperación	2,158	,659	10,737	1	,001	8,658	2,381	31,487

A continuación se llevo a cabo un análisis de regresión logística con objeto de estudiar la recuperación mental y los componentes del SCA que más se asociaron con la mortalidad (conciencia, atención, orientación al tercer día). La recuperación mental es la única variable que entra en la ecuación ( $p < 0.01$ , RR 18 [3.72 – 93.82]) y por tanto se mantiene como variable independiente de mortalidad a corto plazo tras ajustar por los componentes de SCA más relevantes:

**Variables que no están en la ecuación**

			Puntuación	gl	Sig.
Paso 0	Variables	recuperación(1)	18,840	1	,000
		varglasgow2(1)	7,905	1	,005
		varorient(1)	9,575	1	,002
		varaten2(1)	7,084	1	,008
		varpen2(1)	3,836	1	,050
Estadísticos globales			20,591	5	,001

**Variables en la ecuación**

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1	recuperación(1)	2,929	,823	12,665	1	,000	18,700	3,727	93,822
	Constante	,310	,397	,610	1	,435	1,364		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: recuperación.

**Variables que no están en la ecuación**

			Puntuación	gl	Sig.
Paso 1	Variables	varglasgow2(1)	,067	1	,795
		varorient(1)	,387	1	,534
		varaten2(1)	,312	1	,576
		varpen2(1)	1,161	1	,281
Estadísticos globales			2,008	4	,734

#### 4. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA RECUPERACIÓN MENTAL

Hemos visto la asociación estrecha existente entre la recuperación mental del síndrome confusional y la mortalidad, tanto a corto como a largo plazo, siendo el factor pronóstico más importante. Por ello a continuación estudiamos que variables se asocian a una mayor o mejor recuperación mental.

##### 4.1. SEPSIS Y RECUPERACIÓN MENTAL

Analizamos si la sepsis influye en la recuperación mental de los pacientes confusos. El 68.1% de los pacientes con sepsis alcanzaron la recuperación mental frente al 58.3% de los pacientes sin sepsis ( $p = 0.359$ ).

Tabla de contingencia s \* recuperación mental

		recuperación mental		Total	
		si	no		
s	si	Recuento	32	15	47
		% dentro de s	68,1%	31,9%	100,0%
		% dentro de recuperación mental	60,4%	50,0%	56,6%
	no	Recuento	21	15	36
		% dentro de s	58,3%	41,7%	100,0%
		% dentro de recuperación mental	39,6%	50,0%	43,4%
Total	Recuento	53	30	83	
	% dentro de s	63,9%	36,1%	100,0%	
	% dentro de recuperación mental	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi cuadrado 0.840;  $p = 0.359$

##### 4.2. EDAD Y RECUPERACIÓN MENTAL

Dividimos a nuestros pacientes según su edad fuera mayor o igual a 80 años y no encontramos diferencias significativas en cuanto a la edad y la recuperación mental durante el ingreso ( $p=0.631$ ).

Tabla de contingencia

			recuperación mental		Total
			si	no	
EDAD80	<80	Recuento	38	20	58
		% de EDAD80	65,5%	34,5%	100,0%
		% de recuperación mental	71,7%	66,7%	69,9%
	=>80	Recuento	15	10	25
		% de EDAD80	60,0%	40,0%	100,0%
		% de recuperación mental	28,3%	33,3%	30,1%
Total	Recuento	53	30	83	
	% de EDAD80	63,9%	36,1%	100,0%	
	% de recuperación mental	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi cuadrado 0.230;  $p = 0.631$

#### 4.3. SEXO Y RECUPERACIÓN MENTAL

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto al género y la recuperación mental durante el ingreso ( $p=0.359$ ).

Tabla de contingencia

			recuperación mental		Total
			si	no	
SEXO	MUJER	Recuento	27	15	42
		% de SEXO	64,3%	35,7%	100,0%
		% de recuperación mental	50,9%	50,0%	50,6%
	VARON	Recuento	26	15	41
		% de SEXO	63,4%	36,6%	100,0%
		% de recuperación mental	49,1%	50,0%	49,4%
Total	Recuento	53	30	83	
	% de SEXO	63,9%	36,1%	100,0%	
	% de recuperación mental	100,0%	100,0%	100,0%	

Estadístico exacto de Fisher:  $p=0.359$

#### 4.4. COMORBILIDAD Y RECUPERACIÓN MENTAL

##### a) Diabetes mellitus y recuperación mental

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre padecer diabetes o no y recuperación mental a corto plazo, 67% frente a un 60% respectivamente, ( $p=0.634$ ).

##### b) HTA y recuperación mental

Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas entre padecer HTA o no y recuperación mental a corto plazo, 67.2% frente a un 50% respectivamente, ( $p=0.320$ ).

##### c) Dislipemia y recuperación mental

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre padecer dislipemia o no y recuperación mental a corto plazo, 58.5% frente a un 69% respectivamente. ( $p=0.442$ ).

##### d) EPOC y recuperación mental

En el caso de los pacientes diagnosticados de EPOC, aunque rigurosamente no encontramos diferencias estadísticamente significativas sí hubo una tendencia. El 43.8% de los pacientes EPOC alcanzaron la recuperación mental frente al 68.7% de los no EPOC ( $p=0.064$ ).

##### e) Insuficiencia renal crónica y recuperación mental.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre padecer insuficiencia renal crónica o no y recuperación mental a corto plazo, 76.8% frente a un 61.4% respectivamente ( $p=0.359$ ).

##### f) Cardiopatía isquémica y recuperación mental

Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre padecer cardiopatía isquémica o no y recuperación mental a corto plazo, 69.2% frente a un 62.9% respectivamente ( $p=0.359$ ).

## g) Arteriopatía y recuperación mental.

En cuanto a padecer o no arteriopatía al ingreso, tampoco se relacionó de forma estadísticamente significativa con la recuperación mental durante el mismo, 71.4% frente a un 63.2% respectivamente ( $p=1.000$ ).

## h) ACV y recuperación mental

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre haber padecido un ACV o no y recuperación mental a corto plazo, 72.2% frente a un 61.5% respectivamente. ( $p=0.577$ ).

## i) Demencia y recuperación mental

En cuanto a padecer demencia o no y recuperación mental a corto plazo, no encontramos diferencias estadísticamente significativas, 45.5% frente a un 66.7% respectivamente ( $p=0.193$ ).

## j) Neoplasia activa y recuperación mental.

Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas entre padecer una neoplasia o no y recuperación mental a corto plazo, 52.9% frente a un 66.7% respectivamente. ( $p=0.273$ ).

#### 4.5. ÍNDICE DE CHARLSON Y RECUPERACIÓN MENTAL

La comorbilidad global de cada paciente medida por el Charlson no se asoció tampoco con la recuperación mental. Se recuperaron el 68.2% de los paciente con una puntuación entre 0 y 2 y el 59% de los pacientes con  $\geq 3$  puntos.

Tabla de contingencia charlsonM2 \* recuperación mental

			recuperación mental		Total
			sí	no	
charlsonM2	0-2	Recuento	30	14	44
		% dentro de charlsonM2	68,2%	31,8%	100,0%
		% dentro de recuperación mental	56,6%	46,7%	53,0%
	=>3	Recuento	23	16	39
		% dentro de charlsonM2	59,0%	41,0%	100,0%
		% dentro de recuperación mental	43,4%	53,3%	47,0%
Total	Recuento	53	30	83	
	% dentro de charlsonM2	63,9%	36,1%	100,0%	
	% dentro de recuperación mental	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi cuadrado 0.759;  $p = 0.384$

#### 4.6. FÁRMACOS Y RECUPERACIÓN MENTAL

La toma previa de fármacos convencionales (insulina, antidiabéticos orales, estatinas, b-bloqueantes, antihipertensivos, antiagregantes y anticoagulantes) no influyó en la recuperación mental. El número total de fármacos de este tipo consumidos tampoco influye en la recuperación mental ( $p = 0.842$ ).

Tampoco la exposición previa a psicofármacos (benzodiazepinas, antidepresivos, neurolépticos, opiáceos y anticonvulsivantes) modificó el porcentaje de pacientes que alcanzaron la recuperación mental ( $p = 0.247$ ).

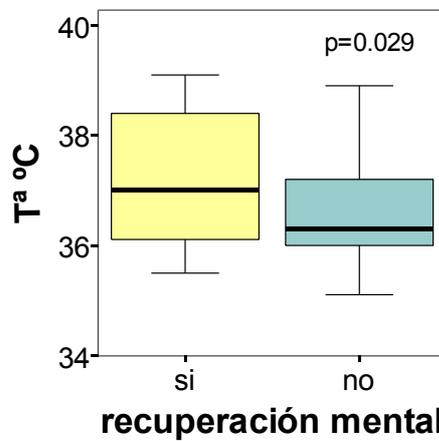
#### 4.7. TEMPERATURA CORPORAL Y RECUPERACIÓN MENTAL

No encontramos diferencias significativas en cuanto a la presencia o no de fiebre ( $T^a \geq 38^\circ\text{C}$ ) y la recuperación mental durante el ingreso, 74.1% frente a un 58.9% respectivamente se recuperaron ( $p=0.226$ ).

Sin embargo, cuando analizamos la temperatura corporal como una variable cuantitativa continua encontramos que aquellos pacientes que alcanzaron la recuperación mental tenían una temperatura corporal significativamente más elevada (U de Mann-Whitney 565.00;  $p = 0.029$ ):

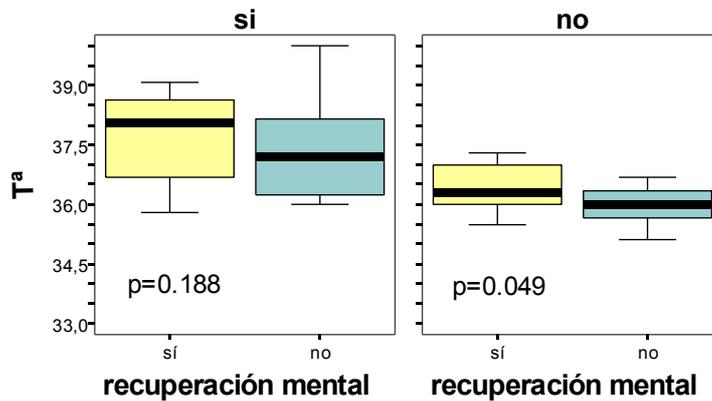
recuperación mental (si/no) y T<sup>a</sup> corporal

T <sup>a</sup>			
si	N	Válidos	53
		Perdidos	0
	Mediana		37,000
	Percentiles	25	
50			37,000
75			38,450
no	N	Válidos	30
		Perdidos	0
	Mediana		36,300
	Percentiles	25	
50			36,300
75			37,200



Al separar a los pacientes sépticos de los no sépticos esta significación se mantiene para los no sépticos pero se pierde en los sépticos que, a pesar de que los que se recuperan también tienen una T<sup>a</sup> más alta, esta no es significativa.

sepsis



De los reactantes de fase aguda analíticos, los que se relacionaron con la recuperación mental fueron la elevación del fibrinógeno ( $p = 0.03$ ) y el descenso de la fracción C3 del complemento ( $p = 0.03$ ), aunque solo en el subconjunto de pacientes con sepsis como desencadenante del cuadro confusional.

#### 4.8. FOCO DE LA INFECCIÓN Y RECUPERACIÓN MENTAL

En cuanto al lugar de la infección y recuperación mental, no encontramos diferencias estadísticamente significativas según la localización fuera pulmonar, genitourinario, digestivo, o piel ( $p = 0.492$ ).

Tabla de contingencia

			recuperación mental		Total
			si	no	
lugar de infección	pulmon	Recuento	12	8	20
		% de lugar de infección	60,0%	40,0%	100,0%
		% de recuperación mental	33,3%	44,4%	37,0%
	genitourinario	Recuento	10	6	16
		% de lugar de infección	62,5%	37,5%	100,0%
		% de recuperación mental	27,8%	33,3%	29,6%
	digestivo	Recuento	2	2	4
		% de lugar de infección	50,0%	50,0%	100,0%
		% de recuperación mental	5,6%	11,1%	7,4%
	piel	Recuento	11	2	13
		% de lugar de infección	84,6%	15,4%	100,0%
		% de recuperación mental	30,6%	11,1%	24,1%
	otros	Recuento	1	0	1
		% de lugar de infección	100,0%	,0%	100,0%
		% de recuperación mental	2,8%	,0%	1,9%
Total	Recuento	36	18	54	
	% de lugar de infección	66,7%	33,3%	100,0%	
	% de recuperación mental	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi cuadrado 3.410 ;  $p = 0.492$

#### 4.9. ESCALA DE FRAGILIDAD CSHA Y RECUPERACIÓN MENTAL

En esta ocasión, al estudiar la escala de fragilidad en los pacientes confusos y su relación con la recuperación mental a corto plazo, sí encontramos diferencias estadísticamente significativas de manera que los pacientes clasificados como no

frágiles se recuperaban en un 90% frente a aquellos muy frágiles que lo hacían en un 50%, ( $p=0.041$ ).

Tabla de contingencia

			recuperación mental		Total
			si	no	
FRAILTY SCALE	well	Recuento	0	1	1
		% de FRAILTY SCALE	,0%	100,0%	100,0%
		% de recuperación mental	,0%	3,3%	1,2%
	well, with treated disease	Recuento	20	2	22
		% de FRAILTY SCALE	90,9%	9,1%	100,0%
		% de recuperación mental	37,7%	6,7%	26,5%
	apparently vulnerable	Recuento	8	9	17
	% de FRAILTY SCALE	47,1%	52,9%	100,0%	
	% de recuperación mental	15,1%	30,0%	20,5%	
mildly frail	Recuento	8	5	13	
	% de FRAILTY SCALE	61,5%	38,5%	100,0%	
	% de recuperación mental	15,1%	16,7%	15,7%	
moderately frail	Recuento	16	12	28	
	% de FRAILTY SCALE	57,1%	42,9%	100,0%	
	% de recuperación mental	30,2%	40,0%	33,7%	
severely frail	Recuento	1	1	2	
	% de FRAILTY SCALE	50,0%	50,0%	100,0%	
	% de recuperación mental	1,9%	3,3%	2,4%	
Total	Recuento	53	30	83	
	% de FRAILTY SCALE	63,9%	36,1%	100,0%	
	% de recuperación mental	100,0%	100,0%	100,0%	

Repetimos el estudio pero esta vez seleccionando dos grupos según la puntuación obtenida en la escala de fragilidad: pacientes no frágiles (puntuación de 1 a 3), y pacientes frágiles (puntuación de 4 a 7).

Encontramos que los pacientes frágiles (puntuación de 4-7), tenían menor recuperación mental que los pacientes menos frágiles (45% frente a 13%), siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0.014$ ).

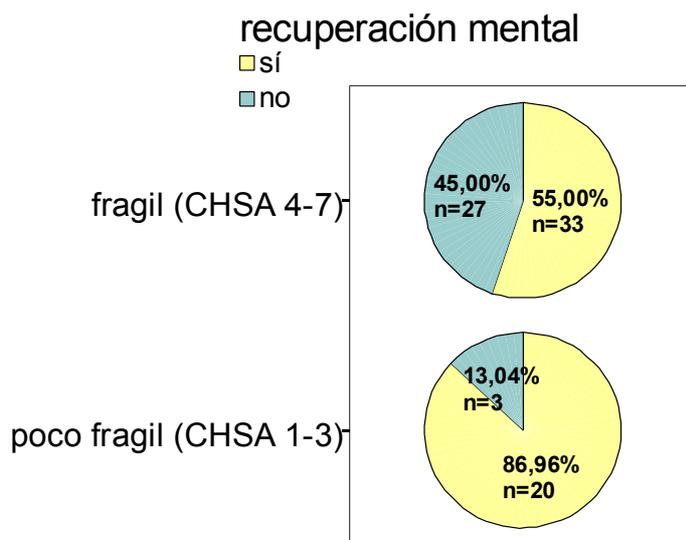
Los pacientes frágiles tienen un riesgo 5.45 veces mayor de no recuperarse del síndrome confusional.

Tabla de contingencia

			recuperación mental		Total
			si	no	
chsa34	1-3 no frágil	Recuento	20	3	23
		% de chsa34	87,0%	13,0%	100,0%
		% de recuperación mental	37,7%	10,0%	27,7%
	4-7 frágil	Recuento	33	27	60
		% de chsa34	55,0%	45,0%	100,0%
		% de recuperación mental	62,3%	90,0%	72,3%
Total	Recuento	53	30	83	
	% de chsa34	63,9%	36,1%	100,0%	
	% de recuperación mental	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi cuadrado 6.037 ; p = 0.014

RR = 5.45 (1.46 – 20.33)



#### 4.10. SUBTIPO DE SCA Y RECUPERACIÓN MENTAL

Agrupamos a los pacientes en dos grupos, en uno aquellos que estaban alerta o hiperalerta (tipo hiperactivo) y en el otro los que se encontraban hipoalerta (tipo hipoactivo) y estudiamos su relación con la recuperación mental, no encontrando diferencias estadísticamente significativas (p=0.773), es decir, independientemente del subtipo de síndrome confusional, el porcentaje de pacientes que alcanzan la recuperación mental es similar.

Tabla de contingencia

			recuperación mental		Total
			si	no	
conhipohiper	alerta-hiper	Recuento	30	16	46
		% de conhipohiper	65,2%	34,8%	100,0%
		% de recuperación mental	56,6%	53,3%	55,4%
	hipo	Recuento	23	14	37
		% de conhipohiper	62,2%	37,8%	100,0%
		% de recuperación mental	43,4%	46,7%	44,6%
Total		Recuento	53	30	83
		% de conhipohiper	63,9%	36,1%	100,0%
		% de recuperación mental	100,0%	100,0%	100,0%

Chi cuadrado 0.083;  $p = 0.773$ .

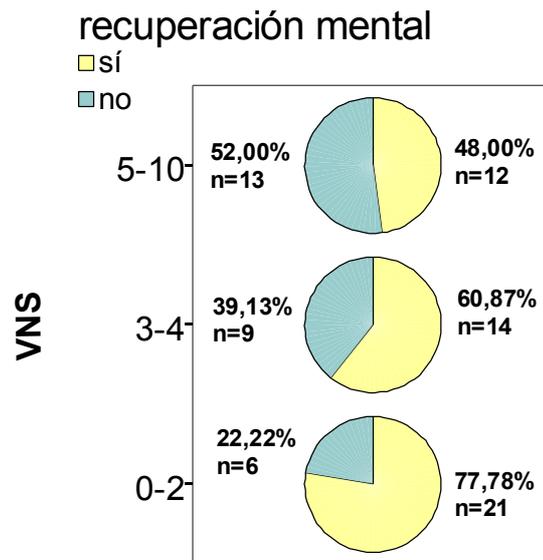
#### 4.11. ESTADO DE NUTRICIÓN Y RECUPERACIÓN MENTAL

En el análisis que relaciona el estado de nutrición medido por la VNS con la recuperación mental encontramos diferencias estadísticamente significativas según los pacientes estuvieran normnutridos, moderadamente desnutridos y con desnutrición grave; de forma que aquellos pacientes mejor nutridos tenían una mejor recuperación mental (77.8%, 60.9% y 48.0% respectivamente) ( $p=0.026$ ).

Tabla de contingencia

			recuperación mental		Total
			si	no	
vns3	0-2	Recuento	21	6	27
		% de vns3	77,8%	22,2%	100,0%
		% de recuperación mental	44,7%	21,4%	36,0%
	3-4	Recuento	14	9	23
		% de vns3	60,9%	39,1%	100,0%
		% de recuperación mental	29,8%	32,1%	30,7%
	5-10	Recuento	12	13	25
		% de vns3	48,0%	52,0%	100,0%
		% de recuperación mental	25,5%	46,4%	33,3%
Total		Recuento	47	28	75
		% de vns3	62,7%	37,3%	100,0%
		% de recuperación mental	100,0%	100,0%	100,0%

Correlación de Spearman  $p=0.026$



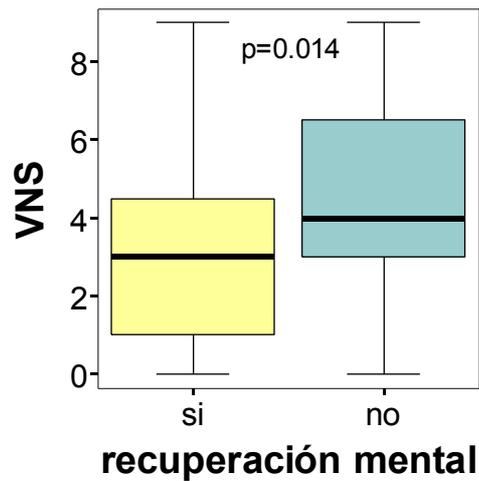
En el mismo análisis pero agrupando a los pacientes en dos grupos, normonutridos y desnutrición moderada (VNS 0-4) frente a los pacientes con desnutrición grave (VNS 5-10), no encontramos diferencias estadísticamente significativas aunque hubo una tendencia ya que el 70% de los normonutridos o moderadamente desnutridos se recuperó frente al 48% del grupo de desnutrición grave.

**Tabla de contingencia**

			recuperación mental		Total
			si	no	
vns5	0-4	Recuento	35	15	50
		% de vns5	70,0%	30,0%	100,0%
		% de recuperación mental	74,5%	53,6%	66,7%
	5-10	Recuento	12	13	25
		% de vns5	48,0%	52,0%	100,0%
		% de recuperación mental	25,5%	46,4%	33,3%
Total		Recuento	47	28	75
		% de vns5	62,7%	37,3%	100,0%
		% de recuperación mental	100,0%	100,0%	100,0%

Chi cuadrado 2.572 ; p = 0.109

Cuando consideramos la VNS como una variable cuantitativa se obtiene que aquellos que no alcanza la recuperación mental tienen una puntuación mayor, es decir, una mayor desnutrición (p = 0.014).



Los parámetros antropométricos analizados (perímetro braquial, pliegue tricípital, área muscular del brazo y dinamometría) no se asociaron con la recuperación mental. Tampoco los niveles de albúmina.

#### 4.12. PFEIFFER Y RECUPERACIÓN MENTAL

El test de Pfeiffer en los pacientes sin demencia conocida se relacionó fuertemente con el hecho de presentar recuperación mental. Esto es lógico si se tiene en cuenta que el Pfeiffer se midió al final del ingreso y por tanto aquellos pacientes que se recuperaron del cuadro confusional respondieron mejor al cuestionario que aquellos que permanecían con algún grado de confusión.

Tabla de contingencia<sup>a</sup>

			recuperación mental		Total
			sí	no	
pfeiffer3	<=3	Recuento	39	4	43
		% dentro de pfeiffer3	90,7%	9,3%	100,0%
		% dentro de recuperación mental	88,6%	23,5%	70,5%
	> 3	Recuento	5	13	18
		% dentro de pfeiffer3	27,8%	72,2%	100,0%
		% dentro de recuperación mental	11,4%	76,5%	29,5%
Total	Recuento	44	17	61	
	% dentro de pfeiffer3	72,1%	27,9%	100,0%	
	% dentro de recuperación mental	100,0%	100,0%	100,0%	

a. DEMENCIA = no

Chi cuadrado 24.989,  $p < 0.001$

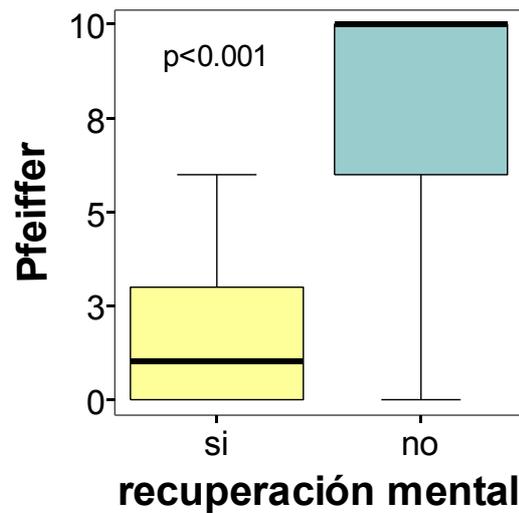
Tabla de contingencia<sup>a</sup>

			recuperación mental		Total
			sí	no	
pfeiffer4	<=4	Recuento	43	4	47
		% dentro de pfeiffer4	91,5%	8,5%	100,0%
		% dentro de recuperación mental	97,7%	23,5%	77,0%
	>4	Recuento	1	13	14
		% dentro de pfeiffer4	7,1%	92,9%	100,0%
		% dentro de recuperación mental	2,3%	76,5%	23,0%
Total	Recuento	44	17	61	
	% dentro de pfeiffer4	72,1%	27,9%	100,0%	
	% dentro de recuperación mental	100,0%	100,0%	100,0%	

a. DEMENCIA = no

Chi cuadrado 38.176,  $p < 0.001$

Cuando consideramos el Pfeiffer como una variable cuantitativa, aquellos pacientes que no alcanzan la recuperación mental tienen una peor puntuación en el test ( $p < 0.001$ ).



#### 4.13. ATROFIA CEREBRAL Y RECUPERACIÓN MENTAL

Ninguno de los diferentes índices de atrofia cerebral empleados se asociaron con la recuperación mental cuando se analizaron el conjunto de pacientes confusos.

Cuando los pacientes analizados fueron los confusos sépticos tampoco se evidenció asociación, sin embargo, en el grupo de confusos sin sepsis el índice radial temporal izquierdo si que se asoció significativamente a una mejor recuperación mental (U de Mann-Whitney 42.00;  $p = 0.008$ ), de manera que los que presentaron mayor atrofia temporal izquierda se recuperaron menos.

recuperación mental (si/no) e índice radial temporal izquierdo

Radialtempl			
si	N	Válidos	18
		Perdidos	3
	Mediana		3,3900
	Percentiles	25	1,8225
		50	3,3900
75		4,5425	
no	N	Válidos	12
		Perdidos	3
	Mediana		4,8000
	Percentiles	25	4,4400
		50	4,8000
75		5,4000	

Cuando se dividieron a los pacientes confusos según tuviesen un índice de Evans mayor o menor de 0.3 (valor considerado el punto de corte entre atrofia y normalidad) no hallamos asociación significativa con la recuperación mental ( $p = 0.271$ ). Tampoco hubo asociación cuando analizamos los dos grupos de confusos (sépticos y no sépticos) por separado.

El número de infartos cerebrales detectados en el TAC y el tamaño de los mismos tampoco influyó en la recuperación mental.

#### 4.14. OTRAS VARIABLES CLÍNICO-ANALÍTICAS Y LA RECUPERACIÓN MENTAL

A continuación se llevaron a cabo análisis no paramétricos con variables continuas, tanto clínicas como analíticas, para ver su asociación con la recuperación mental. Cuando incluimos en el análisis a los 83 pacientes confusos la Tª corporal, la VNS, la fragilidad y la IL-6 se asociaron significativamente con la recuperación del estado mental.

Estadísticos de contraste<sup>a</sup>

	Tª	fibrinógeno	C3	VNS	Pfeifer	FRAILITY SCALE	fragilidad34	IL6	Radialtempl
U de Mann-Whitney	565,000	598,500	269,000	437,000	121,000	613,500	574,500	563,000	323,500
W de Wilcoxon	1030,000	1063,500	479,000	1565,000	1346,000	2044,500	2005,500	1028,000	1226,500
Z	-2,189	-1,863	-1,938	-2,447	-5,279	-1,783	-2,696	-2,116	-1,714
Sig. asintót. (bilateral)	,029	,063	,053	,014	,000	,075	,007	,034	,087

a. Variable de agrupación: recuperación mental



Si separamos ambos grupos de confusos; en aquellos con sepsis el fibrinógeno, la fracción C3 del complemento, el Pfeiffer, la fragilidad y la IL-6 se relacionaron significativamente con la recuperación mental.

Estadísticos de contraste<sup>b,c</sup>

	T <sup>a</sup>	fibrinógeno	C3	VNS	Pfeiffer	FRAILITY SCALE	fragilidad34	IL6	Radialtempl
U de Mann-Whitney	182,500	147,000	48,000	115,000	40,500	196,000	173,500	124,000	101,000
W de Wilcoxon	302,500	267,000	93,000	493,000	446,500	724,000	701,500	244,000	401,000
Z	-1,316	-2,122	-2,519	-1,773	-3,370	-1,039	-2,009	-2,701	-,283
Sig. asintót. (bilateral)	,188	,034	,012	,076	,001	,299	,045	,007	,777
Sig. exacta [2 <sup>a</sup> (Sig. unilateral)]			,011 <sup>a</sup>	,083 <sup>a</sup>	,000 <sup>a</sup>				,796 <sup>a</sup>

a. No corregidos para los empates.

b. Variable de agrupación: recuperación mental

c. grupo = sepsis y confusión



En aquellos confusos por otra causa diferente de la sepsis, la T<sup>a</sup> corporal, el Pfeiffer y el índice radial temporal izquierdo se asociaron significativamente con la recuperación mental.

Estadísticos de contraste<sup>b,c</sup>

	T <sup>a</sup>	fibrinógeno	C3	VNS	Pfeiffer	FRAILITY SCALE	fragilidad34	IL6	Radialtempl
U de Mann-Whitney	96,000	157,000	76,500	98,500	24,000	111,000	111,000	148,000	42,000
W de Wilcoxon	216,000	277,000	142,500	308,500	255,000	342,000	342,000	358,000	213,000
Z	-1,992	-,016	-,027	-1,733	-3,863	-1,553	-1,869	-,067	-2,796
Sig. asintót. (bilateral)	,046	,987	,978	,083	,000	,120	,062	,947	,005
Sig. exacta [2 <sup>a</sup> (Sig. unilateral)]	,049 <sup>a</sup>	1,000 <sup>a</sup>	,979 <sup>a</sup>	,086 <sup>a</sup>	,000 <sup>a</sup>	,141 <sup>a</sup>	,141 <sup>a</sup>	,961 <sup>a</sup>	,004 <sup>a</sup>

a. No corregidos para los empates.

b. Variable de agrupación: recuperación mental

c. grupo = confusión



#### 4.15. RELACIÓN ENTRE LOS COMPONENTES DEL SCA Y LA RECUPERACIÓN MENTAL

Hemos analizado la evolución del síndrome confusional agudo según sus componentes: conciencia (Glasgow), orientación, atención, agitación psicomotriz, alucinaciones, lenguaje incoherente y pensamiento desorganizado, en los días primero y tercero de ingreso.

## 4.15.1. NIVEL DE CONCIENCIA Y RECUPERACIÓN MENTAL

## a) Día 1

Al analizar el nivel de conciencia según la escala de Glasgow el primer día de ingreso y la recuperación mental, no encontramos diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.602$ ), lo que indica que no hay una predisposición a la recuperación del cuadro confusional en relación con el estado de conciencia inicial.

Tabla de contingencia

			recuperación mental		Total
			si	no	
GCS 9	Recuento	1	1	2	
	% de GCS	50,0%	50,0%	100,0%	
	% de recuperación mental	1,9%	3,3%	2,4%	
10	Recuento	1	0	1	
	% de GCS	100,0%	,0%	100,0%	
	% de recuperación mental	1,9%	,0%	1,2%	
11	Recuento	1	3	4	
	% de GCS	25,0%	75,0%	100,0%	
	% de recuperación mental	1,9%	10,0%	4,8%	
12	Recuento	4	2	6	
	% de GCS	66,7%	33,3%	100,0%	
	% de recuperación mental	7,5%	6,7%	7,2%	
13	Recuento	6	4	10	
	% de GCS	60,0%	40,0%	100,0%	
	% de recuperación mental	11,3%	13,3%	12,0%	
14	Recuento	40	20	60	
	% de GCS	66,7%	33,3%	100,0%	
	% de recuperación mental	75,5%	66,7%	72,3%	
Total	Recuento	53	30	83	
	% de GCS	63,9%	36,1%	100,0%	
	% de recuperación mental	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi cuadrado 3.639 ;  $p=0.602$

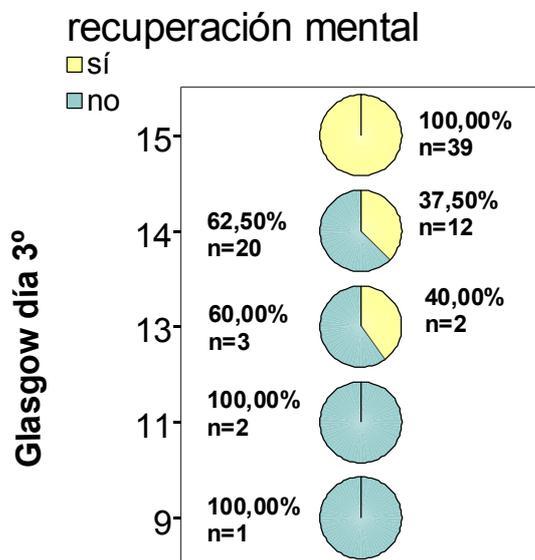
## b) Día 3

Repetimos el análisis de recuperación mental según el índice de Glasgow al tercer día de ingreso. Esta vez observamos que a mejor Glasgow mayor porcentaje de recuperación mental, y por tanto a peor Glasgow menor recuperación del cuadro confusional, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p<0.001$ ).

Tabla de contingencia

			recuperación mental		Total
			sí	no	
Glasgow3	9	Recuento	0	1	1
		% de Glasgow3	,0%	100,0%	100,0%
		% de recuperación mental	,0%	3,8%	1,3%
11		Recuento	0	2	2
		% de Glasgow3	,0%	100,0%	100,0%
		% de recuperación mental	,0%	7,7%	2,5%
13		Recuento	2	3	5
		% de Glasgow3	40,0%	60,0%	100,0%
		% de recuperación mental	3,8%	11,5%	6,3%
14		Recuento	12	20	32
		% de Glasgow3	37,5%	62,5%	100,0%
		% de recuperación mental	22,6%	76,9%	40,5%
15		Recuento	39	0	39
		% de Glasgow3	100,0%	,0%	100,0%
		% de recuperación mental	73,6%	,0%	49,4%
Total		Recuento	53	26	79
		% de Glasgow3	67,1%	32,9%	100,0%
		% de recuperación mental	100,0%	100,0%	100,0%

Chi cuadrado 39.597 ;  $p < 0.001$



Realizamos un análisis con el GCS al tercer día, agrupando a los pacientes según el Glasgow fuera = 15 o < 15 y hallamos también una asociación estadísticamente significativas. El 100% de los pacientes con un GCS de 15 al tercer día se recuperaron frente al 35% de los que tenían un GCS < 15, ( $p < 0.001$ ).

Tabla de contingencia glasgow315 \* recuperación mental

			recuperación mental		Total
			sí	no	
glasgow315	GCS = 15	Recuento	39	0	39
		% dentro de glasgow315	100,0%	0,0%	100,0%
		% dentro de recuperación mental	73,6%	0,0%	49,4%
	GCS < 15	Recuento	14	26	40
		% dentro de glasgow315	35,0%	65,0%	100,0%
		% dentro de recuperación mental	26,4%	100,0%	50,6%
Total		Recuento	53	26	79
		% dentro de glasgow315	67,1%	32,9%	100,0%
		% dentro de recuperación mental	100,0%	100,0%	100,0%

Chi cuadrado 34.899 ;  $p < 0.001$

c) Variación entre los días 1º y 3º.

Por último, agrupamos a los pacientes que mejoraban el Glasgow al tercer día frente a aquellos que se mantenían igual (pero menor de 15) o empeoraban.

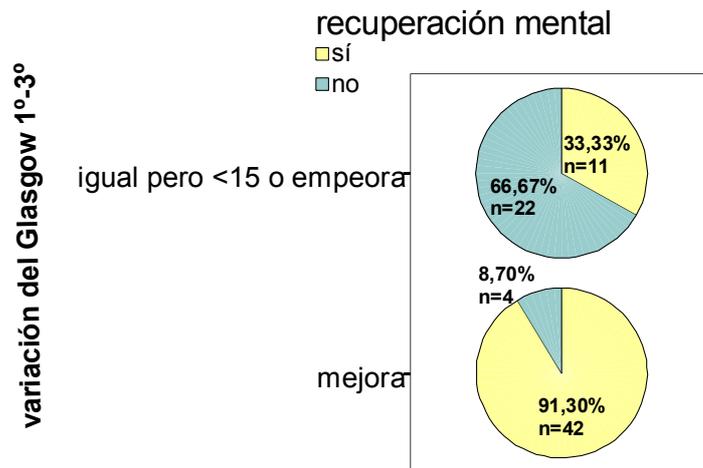
Encontramos también una relación estadísticamente significativa entre los dos grupos.

Tabla de contingencia

			recuperación mental		Total
			si	no	
varglasgow2	mejora	Recuento	42	4	46
		% de varglasgow2	91,3%	8,7%	100,0%
		% de recuperación mental	79,2%	15,4%	58,2%
	igual pero <15 o empeora	Recuento	11	22	33
		% de varglasgow2	33,3%	66,7%	100,0%
		% de recuperación mental	20,8%	84,6%	41,8%
Total		Recuento	53	26	79
		% de varglasgow2	67,1%	32,9%	100,0%
		% de recuperación mental	100,0%	100,0%	100,0%

Chi cuadrado 26.680 ;  $p < 0.001$

RR = 21.0 (5.98 – 73.68)



Como se puede apreciar, el hecho de no presentar una mejoría del GCS el tercer día respecto al primer día supone un riesgo 21 veces mayor de no alcanzar la recuperación mental durante el ingreso.

#### 4.15.2. AGITACIÓN PSICOMOTRIZ Y RECUPERACIÓN MENTAL

a) Día 1.

No encontramos una relación estadísticamente significativa entre agitación psicomotriz en el momento del ingreso y la recuperación mental ( $p=1.000$ ).

Tabla de contingencia

			recuperación mental		Total
			si	no	
Agitación1	si	Recuento	18	10	28
		% de Agitación1	64,3%	35,7%	100,0%
		% de recuperación mental	34,0%	33,3%	33,7%
	no	Recuento	35	20	55
		% de Agitación1	63,6%	36,4%	100,0%
		% de recuperación mental	66,0%	66,7%	66,3%
Total	Recuento	53	30	83	
	% de Agitación1	63,9%	36,1%	100,0%	
	% de recuperación mental	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi cuadrado 0.000;  $p= 1.00$

b) Variación entre los días 1° y 3°.

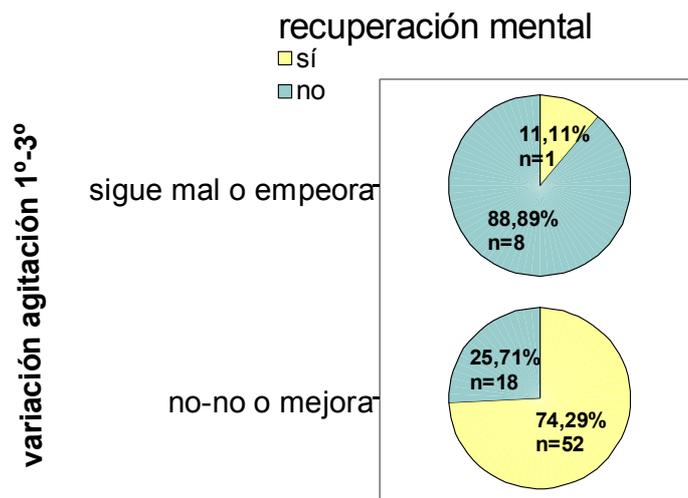
Encontramos que un 74.3% de los pacientes con agitación psicomotriz que mejoraban o no empeoraban al 3° día presentaban recuperación mental, mientras que sólo un 11% de los que seguían mal o empeoraban mejoraban del cuadro confusional, siendo esta asociación estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ).

Tabla de contingencia

			recuperación mental		Total
			si	no	
varagita2	no-no o mejora	Recuento	52	18	70
		% de varagita2	74,3%	25,7%	100,0%
		% de recuperación mental	98,1%	69,2%	88,6%
	sigue mal o empeora	Recuento	1	8	9
		% de varagita2	11,1%	88,9%	100,0%
		% de recuperación mental	1,9%	30,8%	11,4%
Total		Recuento	53	26	79
		% de varagita2	67,1%	32,9%	100,0%
		% de recuperación mental	100,0%	100,0%	100,0%

Estadístico exacto de Fisher:  $p < 0.001$

RR = 23.11 (2.70 – 197.78)



## 4.15.3. ORIENTACIÓN Y RECUPERACIÓN MENTAL

a) Día 1.

En el día uno el 100% de los pacientes estaban desorientados lo que es lógico teniendo en cuenta que todos son pacientes con un síndrome confusional. De todos ellos el 63.9% se recuperarán y el 36.1% no lo harán.

Tabla de contingencia

			recuperación mental		Total
			si	no	
Orientación1	no	Recuento	53	30	83
		% de Orientación1	63,9%	36,1%	100,0%
		% de recuperación mental	100,0%	100,0%	100,0%
Total		Recuento	53	30	83
		% de Orientación1	63,9%	36,1%	100,0%
		% de recuperación mental	100,0%	100,0%	100,0%

b) Variación entre los días 1º y 3º

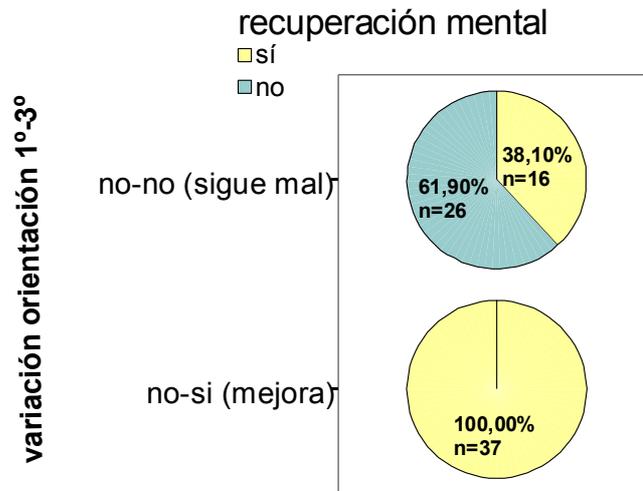
Observamos que un 100% de los que mejoraban la orientación en el día 3º presentaban recuperación mental, mientras que sólo un 38% de los que permanecían desorientados mejoraban de su cuadro confusional, alcanzando estas diferencias la significación estadística ( $p < 0.001$ ).

Tabla de contingencia varorient \* recuperación mental

			recuperación mental		Total
			si	no	
varorient	no-si (mejora)	Recuento	37	0	37
		% de varorient	100,0%	,0%	100,0%
		% de recuperación mental	69,8%	,0%	46,8%
	no-no (sigue mal)	Recuento	16	26	42
		% de varorient	38,1%	61,9%	100,0%
		% de recuperación mental	30,2%	100,0%	53,2%
Total		Recuento	53	26	79
		% de varorient	67,1%	32,9%	100,0%
		% de recuperación mental	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-cuadrado: 31.395;  $p < 0.001$

RR 2.62 (1.78 – 3.86)



4.15.4. ATENCIÓN Y RECUPERACIÓN MENTAL

a) Día 1.

No encontramos asociación estadísticamente significativa entre la capacidad para mantener la atención el día del ingreso y la recuperación mental ( $p=0.639$ ).

Nótese que solo hay un paciente que sí presentaba un nivel adecuado de atención ya que como ocurría con la orientación son todos pacientes confusos y por tanto con problemas de atención.

Tabla de contingencia

			recuperación mental		Total
			si	no	
Atención1	si	Recuento	1	0	1
		% de Atención1	100,0%	,0%	100,0%
		% de recuperación mental	1,9%	,0%	1,2%
	no	Recuento	52	30	82
		% de Atención1	63,4%	36,6%	100,0%
		% de recuperación mental	98,1%	100,0%	98,8%
Total		Recuento	53	30	83
		% de Atención1	63,9%	36,1%	100,0%
		% de recuperación mental	100,0%	100,0%	100,0%

Estadístico exacto de Fisher;  $p= 0.639$

b) Variación entre los días 1º y 3º.

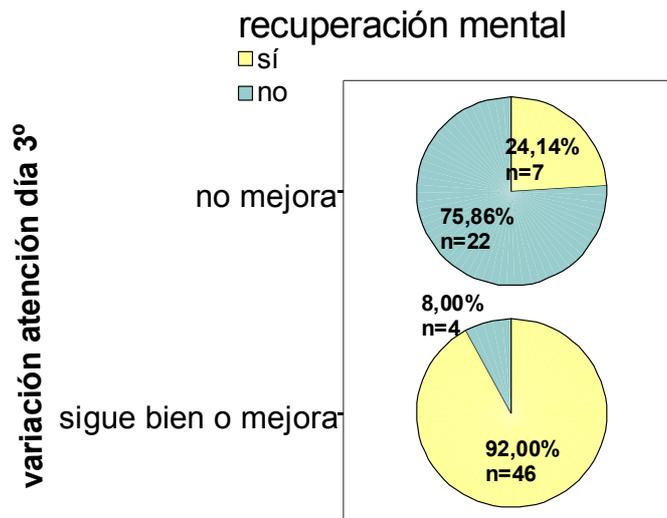
El 92% de los pacientes que conseguían un correcto nivel de atención al 3º día alcanzaban la recuperación mental, mientras que sólo el 24.1% de los que no mejoraban la atención presentaron recuperación mental, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ).

Tabla de contingencia

			recuperación mental		Total
			si	no	
varaten2	sigue bien o mejora	Recuento	46	4	50
		% de varaten2	92,0%	8,0%	100,0%
		% de recuperación mental	86,8%	15,4%	63,3%
	no mejora	Recuento	7	22	29
		% de varaten2	24,1%	75,9%	100,0%
		% de recuperación mental	13,2%	84,6%	36,7%
Total		Recuento	53	26	79
		% de varaten2	67,1%	32,9%	100,0%
		% de recuperación mental	100,0%	100,0%	100,0%

Chi- cuadrado : 35.271 ;  $p < 0.001$

RR = 36.14 (9.56 – 136.57)



4.15.5. ALUCINACIONES Y RECUPERACIÓN MENTAL

a) Día 1.

La presencia o no de alucinaciones el primer día de ingreso no se asoció con la probabilidad de presentar recuperación mental (p=0.298).

Tabla de contingencia

			recuperación mental		Total
			si	no	
Alucinaciones1	si	Recuento	7	2	9
		% de Alucinaciones1	77,8%	22,2%	100,0%
		% de recuperación mental	13,2%	6,7%	10,8%
	no	Recuento	46	28	74
		% de Alucinaciones1	62,2%	37,8%	100,0%
		% de recuperación mental	86,8%	93,3%	89,2%
Total		Recuento	53	30	83
		% de Alucinaciones1	63,9%	36,1%	100,0%
		% de recuperación mental	100,0%	100,0%	100,0%

Estadístico exacto de Fisher; p= 0.298

b) Variación entre los días 1º y 3º:

La resolución de las alucinaciones el tercer día no se relacionó con la recuperación mental.

Tabla de contingencia varal \* recuperación mental

			recuperación mental		Total
			sí	no	
varal	no-no	Recuento	46	25	71
		% dentro de varal	64,8%	35,2%	100,0%
		% dentro de recuperación mental	86,8%	96,2%	89,9%
	si-no (mejora)	Recuento	6	0	6
		% dentro de varal	100,0%	0,0%	100,0%
		% dentro de recuperación mental	11,3%	0,0%	7,6%
	si-si (sigue mal)	Recuento	1	1	2
		% dentro de varal	50,0%	50,0%	100,0%
		% dentro de recuperación mental	1,9%	3,8%	2,5%
Total		Recuento	53	26	79
		% dentro de varal	67,1%	32,9%	100,0%
		% dentro de recuperación mental	100,0%	100,0%	100,0%

Chi cuadrado 3.378, p = 0.185

## 4.15.6. LENGUAJE Y RECUPERACIÓN MENTAL

a) Día 1.

La presencia de lenguaje incoherente el primer día de ingreso no se asoció de manera significativa con la recuperación mental ( $p=0.443$ )

Tabla de contingencia

			recuperación mental		Total
			si	no	
Lenguaje1	coherente	Recuento	44	22	66
		% de Lenguaje1	66,7%	33,3%	100,0%
		% de recuperación mental	83,0%	73,3%	79,5%
	incoherente	Recuento	9	8	17
		% de Lenguaje1	52,9%	47,1%	100,0%
		% de recuperación mental	17,0%	26,7%	20,5%
Total	Recuento	53	30	83	
	% de Lenguaje1	63,9%	36,1%	100,0%	
	% de recuperación mental	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi cuadrado: 0.589 ;  $p = 0.443$

b) Variación entre los días 1º y 3º

La mejoría en el lenguaje al tercer día no se asoció con la recuperación mental.

Tabla de contingencia varlen \* recuperación mental

			recuperación mental		Total
			sí	no	
varlen	si-si bien	Recuento	43	18	61
		% dentro de varlen	70,5%	29,5%	100,0%
		% dentro de recuperación mental	81,1%	69,2%	77,2%
	no-si (mejora)	Recuento	8	4	12
		% dentro de varlen	66,7%	33,3%	100,0%
		% dentro de recuperación mental	15,1%	15,4%	15,2%
	no-no (sigue mal)	Recuento	1	2	3
		% dentro de varlen	33,3%	66,7%	100,0%
		% dentro de recuperación mental	1,9%	7,7%	3,8%
	si-no (empeora)	Recuento	1	2	3
		% dentro de varlen	33,3%	66,7%	100,0%
		% dentro de recuperación mental	1,9%	7,7%	3,8%
	Total	Recuento	53	26	79
		% dentro de varlen	67,1%	32,9%	100,0%
		% dentro de recuperación mental	100,0%	100,0%	100,0%

Chi cuadrado 3.417,  $p = 0.332$

4.15.7. PENSAMIENTO Y RECUPERACIÓN MENTAL

a) Día 1.

No encontramos asociación significativa entre el tipo de pensamiento presente el primer día de ingreso y la recuperación mental (p=0.661).

Tabla de contingencia

			recuperación mental		Total
			si	no	
Pensamiento1	organizado	Recuento	27	13	40
		% de Pensamiento1	67,5%	32,5%	100,0%
		% de recuperación mental	50,9%	43,3%	48,2%
	desorganizado	Recuento	26	17	43
		% de Pensamiento1	60,5%	39,5%	100,0%
		% de recuperación mental	49,1%	56,7%	51,8%
Total	Recuento	53	30	83	
	% de Pensamiento1	63,9%	36,1%	100,0%	
	% de recuperación mental	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi cuadrado: 0.192 ; p = 0.661

b) Variación entre los días 1° y 3°.

El 71.9% de los pacientes que pasaban a tener un pensamiento organizado o bien seguían teniéndolo presentaron recuperación mental, mientras que el 46.7% de los que no mejoraban la estructura del pensamiento presentaban mejoría del cuadro confusional (p= 0.074).

Tabla de contingencia

			recuperación mental		Total
			si	no	
varpen2	bien	Recuento	46	18	64
		% de varpen2	71,9%	28,1%	100,0%
		% de recuperación mental	86,8%	69,2%	81,0%
	no mejora	Recuento	7	8	15
		% de varpen2	46,7%	53,3%	100,0%
		% de recuperación mental	13,2%	30,8%	19,0%
Total	Recuento	53	26	79	
	% de varpen2	67,1%	32,9%	100,0%	
	% de recuperación mental	100,0%	100,0%	100,0%	

Estadístico exacto de Fisher : p=0.074

#### 4.16. VARIACIÓN DE LA CONCIENCIA-ATENCIÓN- AGITACIÓN-ORIENTACIÓN Y RECUPERACIÓN MENTAL

Como hemos visto previamente la conciencia, la atención, la agitación y la orientación fueron los parámetros que se relacionaron con la recuperación del síndrome confusional. Por tanto quisimos analizar como influiría sobre la recuperación mental la suma de estos cuatro componentes y su variación al tercer día de ingreso respecto del primer día.

Encontramos que si los cuatro mejoraban, el 100% de los pacientes presentaban recuperación mental, mientras que si uno o más de los componentes no mejoraba, sólo un 38.1% de los paciente presentaban remisión del cuadro confusional; siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

El riesgo de no recuperarse del cuadro confusional si uno o más de los componentes no mejora al tercer día es 2.62 veces mayor que si mejoran todos los componentes.

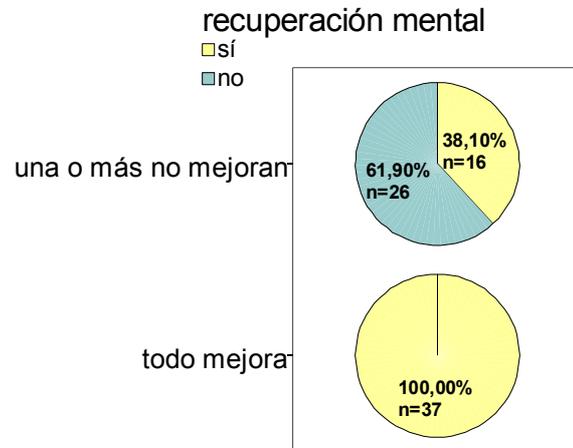
**Tabla de contingencia**

			recuperación mental		Total
			si	no	
sc42	todo mejora	Recuento	37	0	37
		% de sc42	100,0%	,0%	100,0%
		% de recuperación mental	69,8%	,0%	46,8%
	una o más no mejoran	Recuento	16	26	42
		% de sc42	38,1%	61,9%	100,0%
		% de recuperación mental	30,2%	100,0%	53,2%
Total		Recuento	53	26	79
		% de sc42	67,1%	32,9%	100,0%
		% de recuperación mental	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-cuadrado: 31.395 ;  $p < 0.001$

RR 2.62 (1.78 – 3.86)

conciencia-atención-orientación-agitación



De la misma manera, si 1 o 2 componentes no mejoran el tercer día, se recuperan del síndrome confusional el 66.7% mientras que si son 3 o 4 los componentes que no mejoran se recuperan el 22.2% de los pacientes.

Si los cuatro componentes mejoran el tercer día el 100% de los pacientes se acabarán recuperando del síndrome confusional.

Tabla de contingencia

			recuperación mental		Total
			sí	no	
sc43	todo mejora	Recuento	37	0	37
		% dentro de sc43	100,0%	0,0%	100,0%
		% dentro de recuperación mental	69,8%	0,0%	46,8%
	1-2 no mejoran	Recuento	10	5	15
		% dentro de sc43	66,7%	33,3%	100,0%
		% dentro de recuperación mental	18,9%	19,2%	19,0%
	3-4 no mejoran	Recuento	6	21	27
		% dentro de sc43	22,2%	77,8%	100,0%
		% dentro de recuperación mental	11,3%	80,8%	34,2%
Total		Recuento	53	26	79
		% dentro de sc43	67,1%	32,9%	100,0%
		% dentro de recuperación mental	100,0%	100,0%	100,0%

Chi cuadrado 42.768,  $p < 0.001$

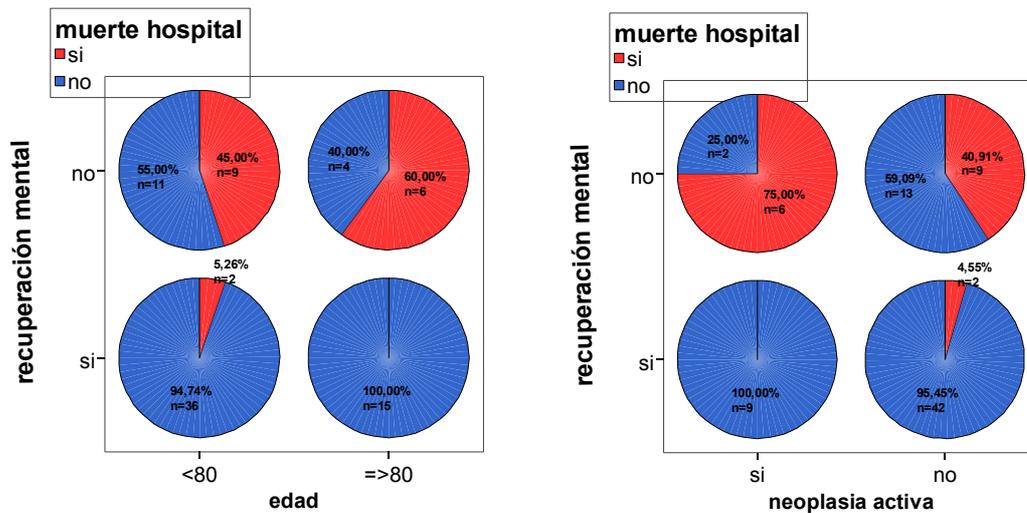


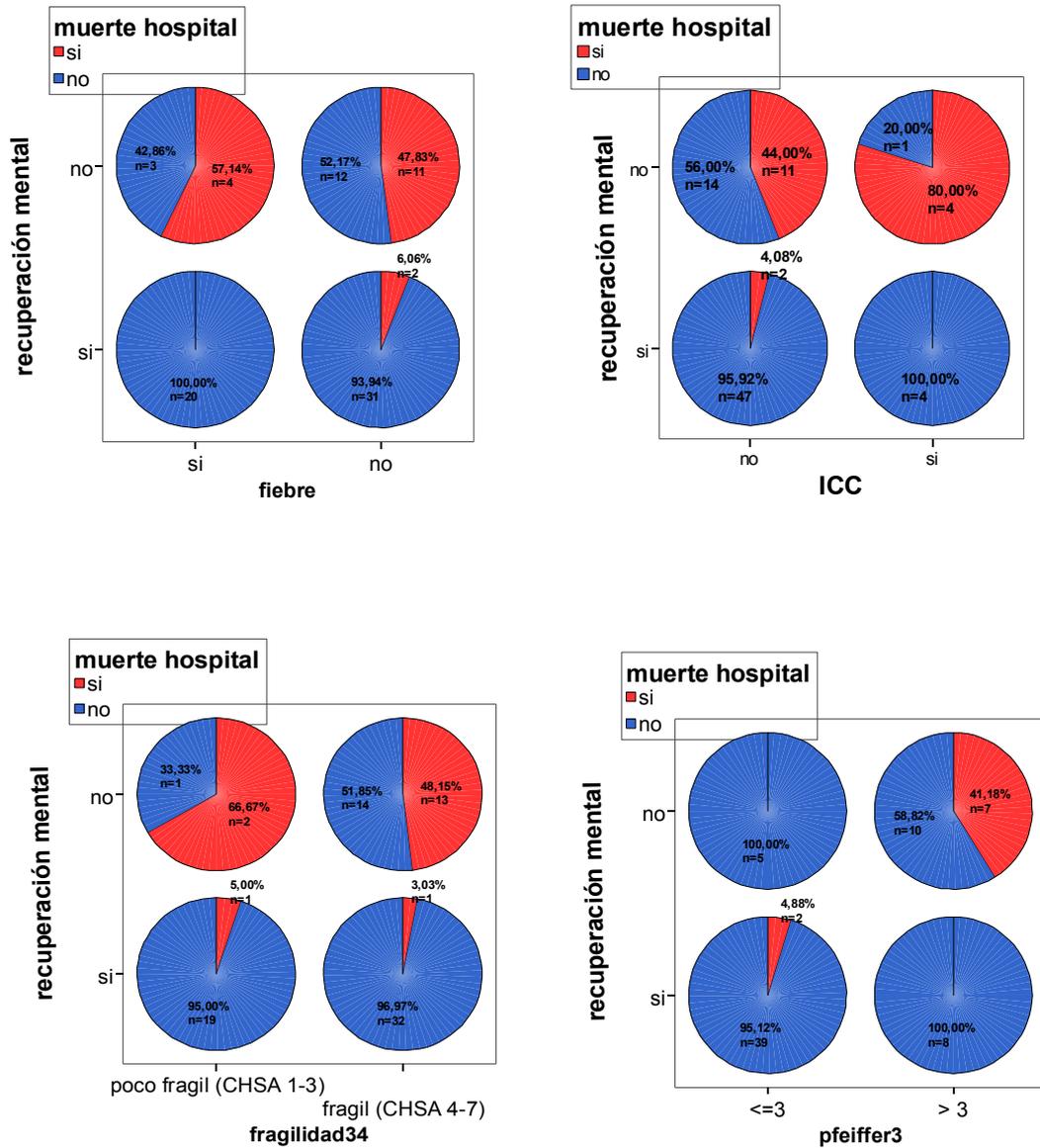
## 5. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

En los análisis univariantes existen diferentes variables que se relacionan tanto con la recuperación mental como con la mortalidad. Dada la asociación tan estrecha entre mortalidad y recuperación mental, se han realizado una serie de análisis de supervivencia, a corto y a largo plazo, ajustando por la variable recuperación mental y ver así si estos factores que a priori influyen en la mortalidad son independientes o dependen de la recuperación mental.

### 5.1. MORTALIDAD A CORTO PLAZO

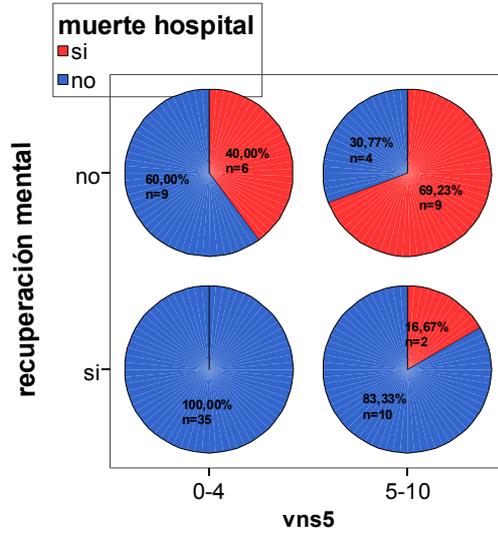
En los análisis de regresión logística, la edad > 80 años, el antecedente de cáncer e insuficiencia cardiaca, la presencia de fiebre, el Pfeiffer y la fragilidad no son factores de riesgo independientes cuando se considera la recuperación mental:





Solo la VNS y el Charlson se mantienen como factores de mortalidad intrahospitalaria independientes de la recuperación mental, aunque esta última siempre tiene más peso sobre la mortalidad según indican sus riesgos relativos.

a. VNS:



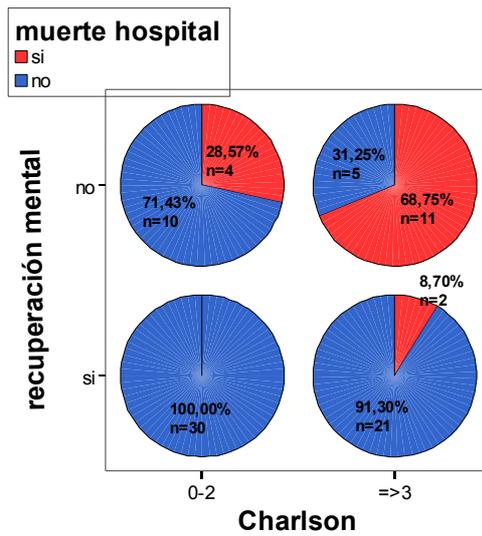
Variables en la ecuación

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1	recuperación(1)	3,257	,816	15,929	1	,000	25,962	5,245	128,495
	Constante	-,143	,379	,143	1	,706	,867		
Paso 2	recuperación(1)	3,229	,855	14,264	1	,000	25,264	4,728	135,000
	vns5(1)	1,706	,732	5,430	1	,020	5,508	1,311	23,137
	Constante	-1,092	,594	3,381	1	,066	,336		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: recuperación.

b. Variable(s) introducida(s) en el paso 2: vns5.

b. Charlson:

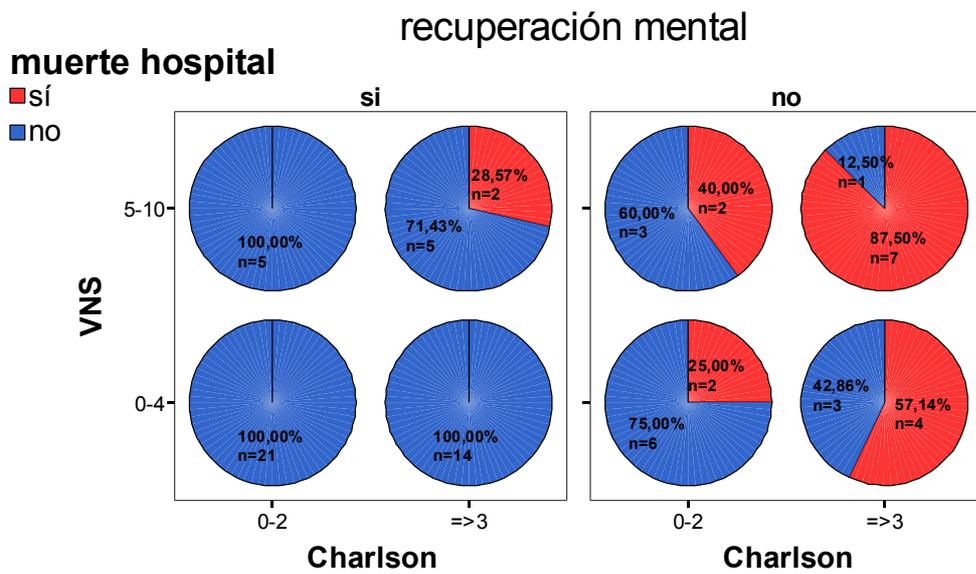


Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 recuperación(1)	3,440	,861	15,958	1	,000	31,193	5,768	168,698
1 charlsonM2(1)	1,926	,754	6,532	1	,011	6,861	1,567	30,045
Constante	-,888	,531	2,804	1	,094	,411		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: recuperación, charlsonM2.

En el análisis multivariante incluyendo las variables recuperación mental, VNS y Charlson (con el punto de corte en 2); las tres se mantienen como factores independientes de mortalidad:



Variables en la ecuación

Paso		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1	recuperación(1)	3,257	,816	15,929	1	,000	25,962	5,245	128,495
	Constante	-,143	,379	,143	1	,706	,867		
Paso 2	recuperación(1)	3,542	,889	15,892	1	,000	34,548	6,054	197,147
	charlsonM2(1)	2,036	,789	6,651	1	,010	7,656	1,630	35,960
	Constante	-1,115	,576	3,749	1	,053	,328		
Paso 3	recuperación(1)	3,611	,959	14,190	1	,000	37,021	5,654	242,395
	vns5(1)	1,710	,810	4,461	1	,035	5,531	1,131	27,042
	charlsonM2(1)	2,058	,858	5,753	1	,016	7,830	1,457	42,084
	Constante	-2,074	,811	6,542	1	,011	,126		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: recuperación.

b. Variable(s) introducida(s) en el paso 2: charlsonM2.

c. Variable(s) introducida(s) en el paso 3: vns5.

5.2. MORTALIDAD A LARGO PLAZO

La edad > 80 años, la VNS > 5 puntos y el Charlson > 2 puntos son factores de mortalidad independientes de la recuperación mental:

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 recuperación	1,521	,365	17,353	1	,000	4,576	2,237	9,360
Paso 2 recuperación	1,593	,369	18,636	1	,000	4,920	2,387	10,142
EDAD80	,812	,357	5,177	1	,023	2,253	1,119	4,536

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 recuperación	1,637	,384	18,206	1	,000	5,141	2,423	10,905
Paso 2 recuperación	1,481	,389	14,475	1	,000	4,399	2,051	9,435
vns5	,920	,373	6,067	1	,014	2,509	1,207	5,215

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 recuperación	1,521	,365	17,353	1	,000	4,576	2,237	9,360
Paso 2 recuperación	1,535	,368	17,368	1	,000	4,641	2,255	9,553
charlsonM2	,876	,364	5,786	1	,016	2,402	1,176	4,907

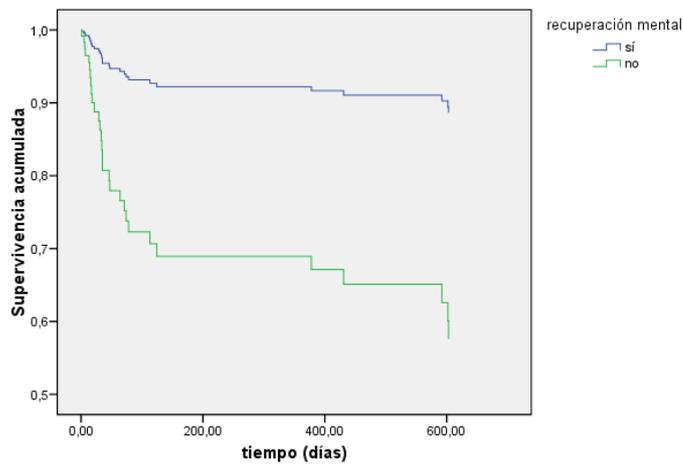
Cuando se analizan conjuntamente la recuperación mental, la edad > 80 años, el Charlson y la VNS, la edad pierde su significación estadística mientras que las otras tres variables se mantienen como factores independientes de mortalidad a largo plazo con los siguientes riesgos:

Variables en la ecuación

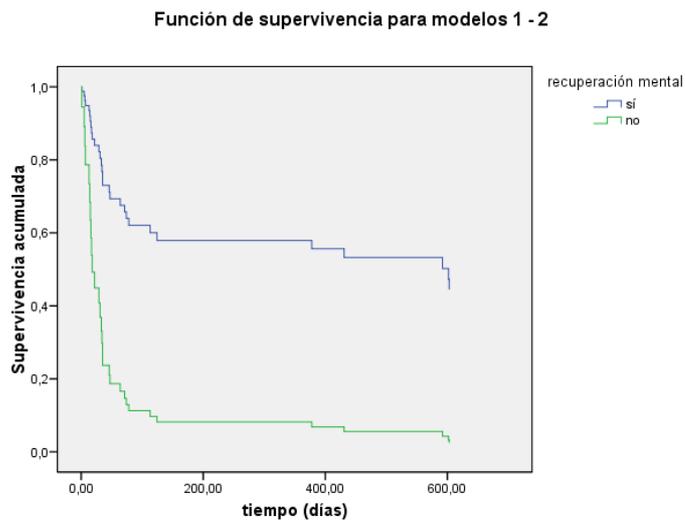
		B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1	recuperación	1,637	,384	18,206	1	,000	5,141	2,423	10,905
Paso 2	recuperación	1,661	,387	18,400	1	,000	5,266	2,465	11,251
	charlsonM2	,990	,391	6,423	1	,011	2,691	1,251	5,785
Paso 3	recuperación	1,521	,392	15,052	1	,000	4,577	2,123	9,869
	charlsonM2	,991	,394	6,319	1	,012	2,693	1,244	5,829
	vns5	,916	,375	5,946	1	,015	2,498	1,197	5,215

A continuación se muestran dos curvas de supervivencia; la primera con los pacientes con un Charlson y una VNS favorable y la segunda desfavorable:

Función de supervivencia para modelos 1 - 2



\* Charlson 0-2 y VNS 0-4



\* Charlson > 2 y VNS > 5

Como puede apreciarse, la supervivencia global es menor cuando el Charlson y la VNS son desfavorables pero la recuperación mental se mantiene como factor independiente de mortalidad tanto en el subgrupo de pacientes con un Charlson y una VNS favorables como en el subgrupo desfavorable; de manera que los pacientes con un Charlson > 2 y una VNS > 5 que presentaron recuperación mental fallecen aproximadamente el 50% mientras que si no presentaron recuperación mental fallecen prácticamente el 100 % a los 600 días de seguimiento.

Otra manera de verlo es que cuando los 3 factores son favorables la mortalidad no llega al 10% mientras que cuando los 3 factores son desfavorables la mortalidad se acerca al 100%.

Cuando se excluye del análisis la VNS y se analizan la recuperación mental, el Charlson y la edad los tres son factores independientes de mortalidad a largo plazo. El RR de recuperación mental es 5.13 (2.45 – 10.72), el RR de Charlson > 2 es 2.25 (1.09 – 4.61) y el RR de edad > 80 años es 2.08 (1.02 – 4.24).

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)		
							Inferior	Superior	
Paso 1 recuperación	1,521	,365	17,353	1	,000	4,576	2,237	9,360	
Paso 2 recuperación	1,535	,368	17,368	1	,000	4,641	2,255	9,553	
	charlsonM2	,876	,364	5,786	1	,016	2,402	1,176	4,907
Paso 3 recuperación	1,635	,376	18,909	1	,000	5,130	2,455	10,720	
	charlsonM2	,812	,366	4,919	1	,027	2,253	1,099	4,618
	EDAD80	,736	,361	4,156	1	,041	2,089	1,029	4,240

El antecedente de arteriopatía periférica (AP) y de neoplasia también se asocian con una mayor mortalidad a largo plazo de manera independiente a la recuperación mental:

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 recuperación	-1,521	,365	17,353	1	,000	,219	,107	,447
Paso 2 recuperación	-1,662	,378	19,365	1	,000	,190	,090	,398
	AP	1,209	,508	5,665	1	,017	3,351	1,238

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 recuperación	1,521	,365	17,353	1	,000	4,576	2,237	9,360
Paso 2 recuperación	1,552	,369	17,688	1	,000	4,720	2,290	9,728
	CANCER	1,281	,373	11,778	1	,001	3,600	1,732

La fiebre, el antecedente de EPOC, el Pfeiffer y la fragilidad no son factores independientes de mortalidad a largo plazo.

#### - FRAGILIDAD, RECUPERACIÓN MENTAL Y MORTALIDAD

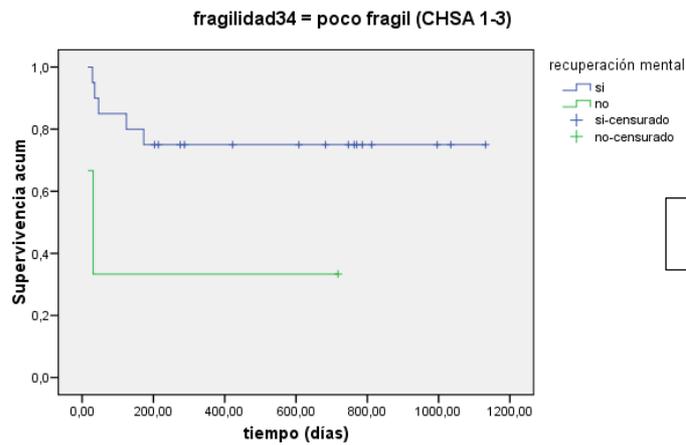
Encontramos diferencias estadísticamente significativas en los dos casos, de forma que fallecen más aquellos pacientes que no tienen recuperación mental, ya tengan un CHSA de 1-3 o de 4-7. Por tanto la fragilidad es un factor dependiente de la recuperación mental.

Comparaciones por pares

			si		no	
	fragilidad34	recuperación mental	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	poco fragil (CHSA 1-3)	si			4,412	,036
		no	4,412	,036		
	fragil (CHSA 4-7)	si			15,347	,000
		no	15,347	,000		
Breslow (Generalized Wilcoxon)	poco fragil (CHSA 1-3)	si			5,236	,022
		no	5,236	,022		
	fragil (CHSA 4-7)	si			17,304	,000
		no	17,304	,000		

a. Fragilidad 1-3 y recuperación mental

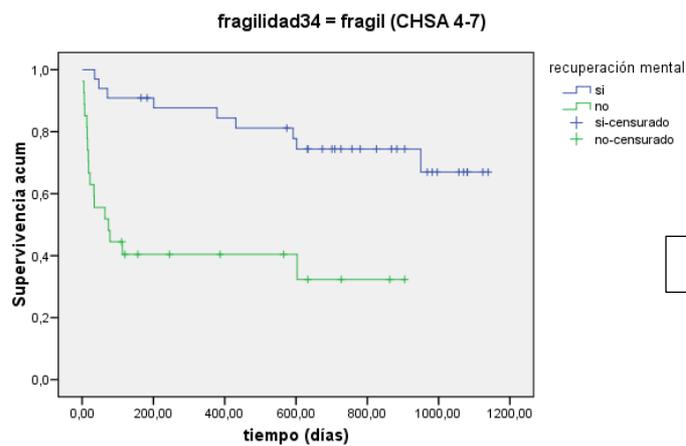
Funciones de supervivencia



Log rank  $p=0.036$

b. Fragilidad 4-7 y recuperación mental

Funciones de supervivencia



Log rank  $p<0.001$

## - ESTADO NUTRICIONAL, RECUPERACIÓN MENTAL Y MORTALIDAD

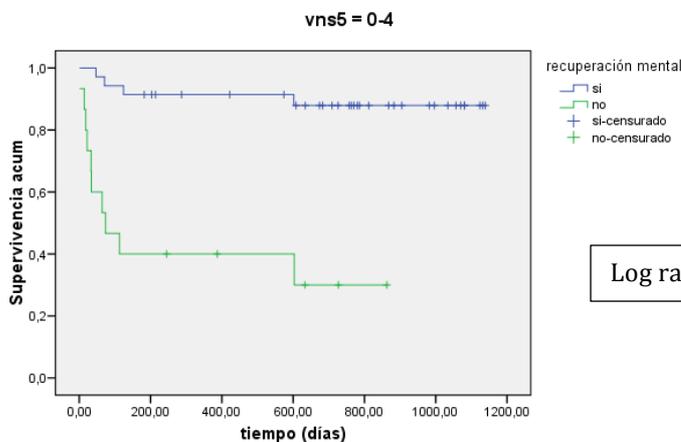
Realizamos también un análisis a largo plazo, donde estudiamos la relación entre estado de nutrición y la recuperación mental en cuanto a mortalidad. Encontramos una asociación significativa entre recuperación mental y mortalidad en aquellos pacientes normonutridos o con desnutrición leve-moderada ( $p < 0.001$ ). Sin embargo, en pacientes con desnutrición severa los pacientes fallecen igual se hayan recuperado o no del síndrome confusional ( $p = 0.118$ ). Por tanto, podemos decir que en aquellos pacientes mejor nutridos la recuperación mental tiene peso sobre la mortalidad, en cambio en aquellos malnutridos esta variable es la que más va a condicionar la mortalidad. La VNS es independiente de la recuperación mental.

Comparaciones por pares

	vns5	recuperación mental	si		no	
			Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	0-4	si			21,424	,000
		no	21,424	,000		
	5-10	si			2,438	,118
		no	2,438	,118		
Breslow (Generalized Wilcoxon)	0-4	si			21,487	,000
		no	21,487	,000		
	5-10	si			4,479	,034
		no	4,479	,034		

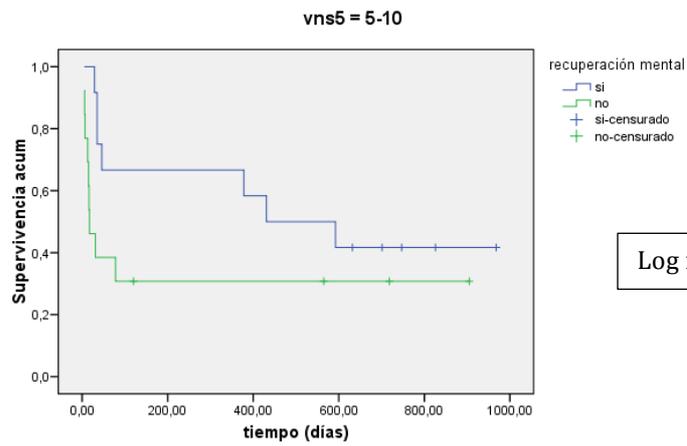
## 1. Pacientes con VNS 0-4

Funciones de supervivencia



## 2. Pacientes con VNS 5-10

## Funciones de supervivencia





## 6. CITOQUINAS Y MARCADORES DE DAÑO NEURONAL

A continuación se representan los percentiles de las cinco moléculas estudiadas en los tres grupos de pacientes y en el grupo control:

a) confusos sépticos:

**Estadísticos<sup>a</sup>**

		S100B	TNFa	IL10	IFNGAMMA	IL6
N	Válidos	47	46	47	47	47
	Perdidos	0	1	0	0	0
Percentiles	25	,0000	,0000	,0000	,0000	,0000
	50	,0000	7,9800	,0000	11,8600	17,7800
	75	31,3000	24,3000	,0000	16,8000	35,0000

a. grupoctrl = sepsis y confusión

b) confusos no sépticos

**Estadísticos<sup>a</sup>**

		S100B	TNFa	IL10	IFNGAMMA	IL6
N	Válidos	35	34	35	35	35
	Perdidos	1	2	1	1	1
Percentiles	25	,0000	,0000	,0000	,0000	3,4200
	50	3,6600	2,0000	,0000	7,6600	19,0000
	75	11,0000	8,3000	,0000	12,5600	33,0000

a. grupoctrl = confusión

c) no confusos sépticos

**Estadísticos<sup>a</sup>**

		S100B	TNFa	IL10	IFNGAMMA	IL6
N	Válidos	35	33	35	35	35
	Perdidos	1	3	1	1	1
Percentiles	25	,0000	,0000	,0000	,0000	,0000
	50	9,3500	,6600	,0000	8,0200	16,0600
	75	37,8000	14,0600	,0000	13,4800	50,2000

a. grupoctrl = sepsis

## d) controles

Estadísticos<sup>a</sup>

		S100B	TNFa	IL10	IFNGAMMA	IL6
N	Válidos	27	27	27	27	27
	Perdidos	0	0	0	0	0
Percentiles	25	,0000	,0000	,0000	,0000	,0000
	50	,0000	,0000	,0000	,0000	,0000
	75	,0000	3,4200	,0000	12,0000	3,9200

a. grupoctrl = ctrl

## 6.1. DIFERENCIAS ENTRE CASOS

Entre los tres grupos de pacientes objeto de estudio no hubo diferencias significativas excepto en la IL-10; siendo sus niveles prácticamente indetectables en pacientes confusos sin sepsis (Kruskal-Wallis 7.667;  $p=0.022$ ).

Estadísticos de contraste<sup>a,b</sup>

	S100B	TNFa	IL10	IFNGAMMA	IL6
Chi-cuadrado	2,013	4,369	7,667	3,792	,233
gl	2	2	2	2	2
Sig. asintót.	,366	,113	,022	,150	,890

a. Prueba de Kruskal-Wallis

b. Variable de agrupación: grupo

Si comparamos los sépticos entre sí (confusos vs no confusos) y los confusos entre sí (sépticos vs no sépticos) encontramos lo siguiente:

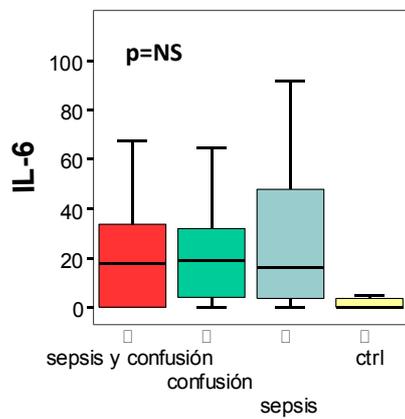
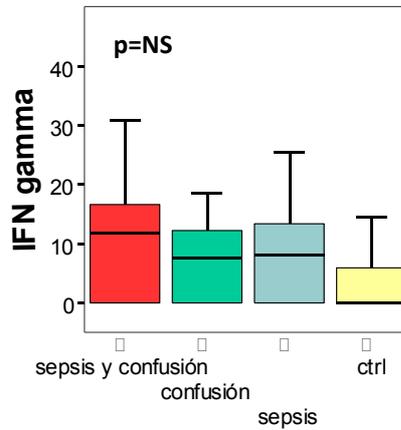
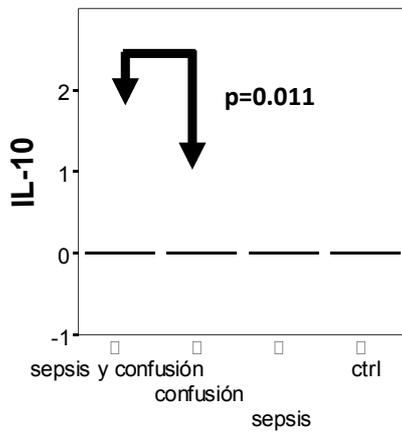
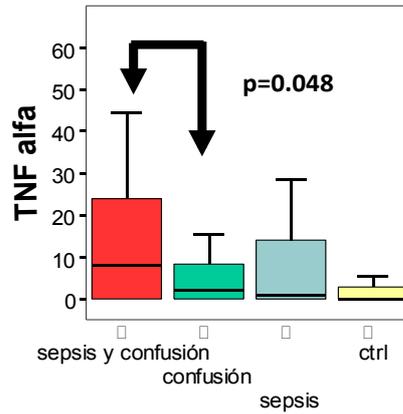
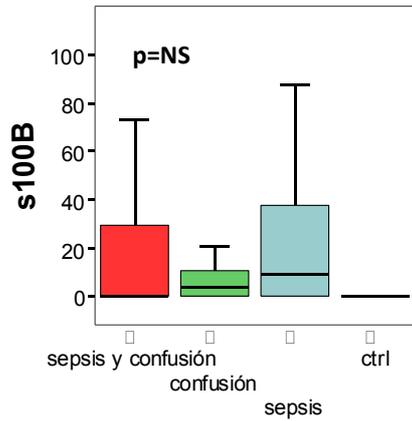
## a. confusos sépticos vs confusos no sépticos:

Encontramos niveles significativamente más elevados de TNF-a e IL-10 en el grupo de pacientes con sepsis, expresión seguramente de una mayor actividad inflamatoria y antiinflamatoria en este grupo de pacientes.

Estadísticos de contraste<sup>a</sup>

	S100B	TNF $\alpha$	IL10	IFNGAMMA	IL6
U de Mann-Whitney	801,500	584,500	682,500	648,500	797,000
W de Wilcoxon	1431,500	1179,500	1312,500	1278,500	1925,000
Z	-,208	-1,981	-2,549	-1,673	-,242
Sig. asintót. (bilateral)	,835	,048	,011	,094	,809

a. Variable de agrupación: grupo



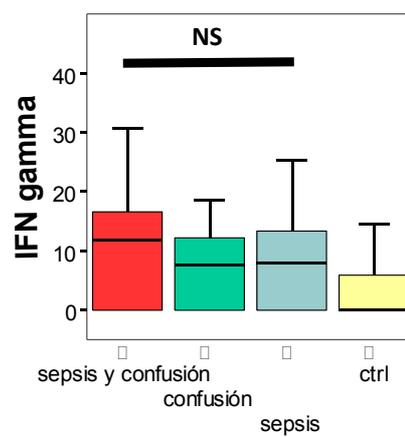
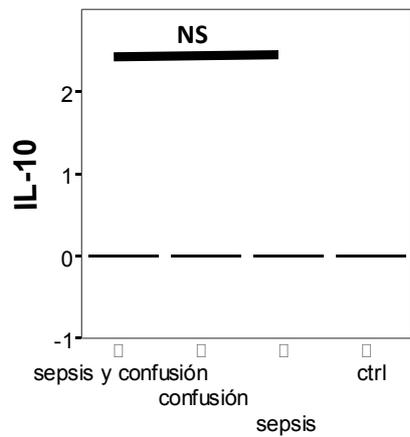
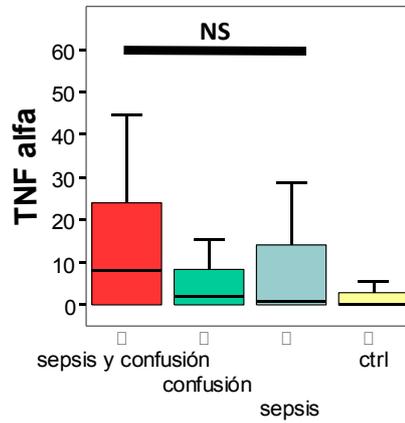
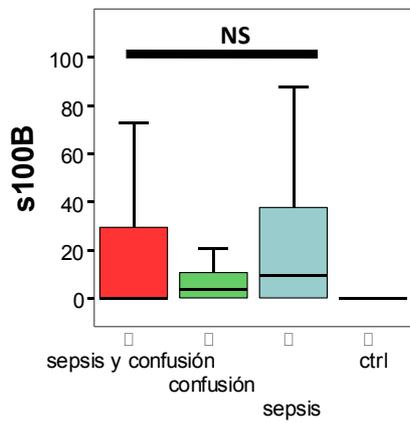
b. sépticos confusos vs sépticos no confusos:

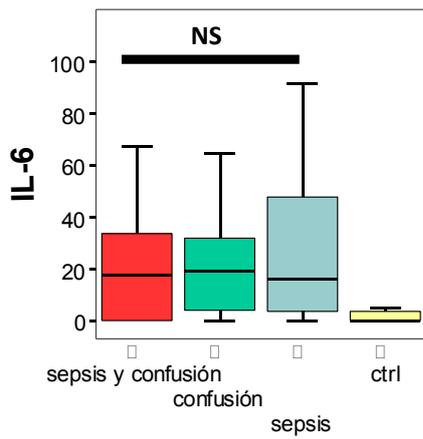
No hallamos diferencias en ninguna de las moléculas analizadas. En los casos de sepsis, los pacientes con confusión no se diferencian en este aspecto de los que no presentan confusión.

Estadísticos de contraste<sup>a</sup>

	S100B	TNFa	IL10	IFNGAMMA	IL6
U de Mann-Whitney	722,000	614,000	733,500	657,000	778,500
W de Wilcoxon	1850,000	1175,000	1363,500	1287,000	1906,500
Z	-,989	-1,492	-1,468	-1,583	-,418
Sig. asintót. (bilateral)	,323	,136	,142	,113	,676

a. Variable de agrupación: grupo





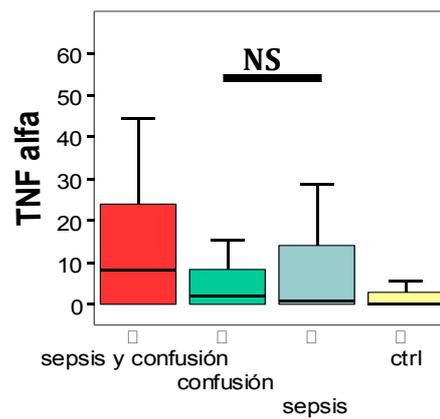
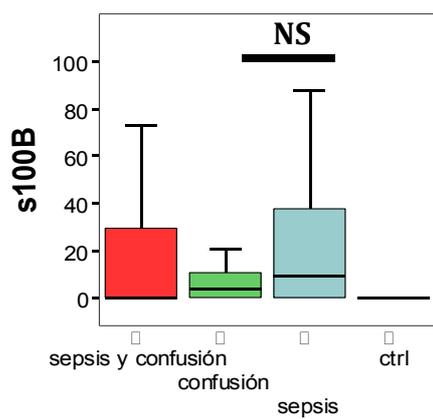
c. confusos no sépticos vs sépticos no confusos

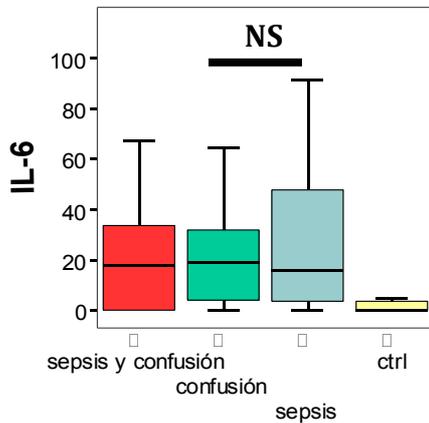
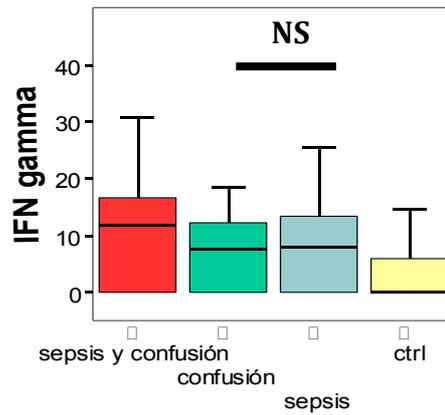
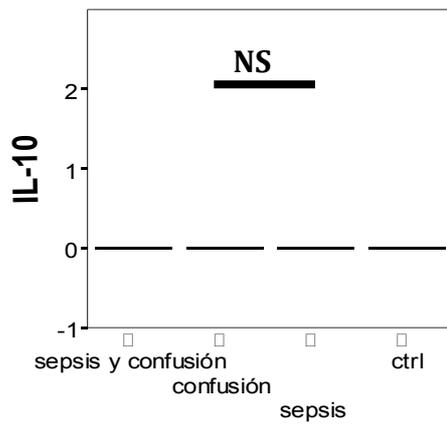
Tampoco se encontraron diferencias significativas. Nuestro grupo de confusos sin sepsis también tenían niveles altos de citoquinas inflamatorias y marcadores neuronales.

Estadísticos de contraste<sup>a</sup>

	S100B	TNFa	IL10	IFNGAMMA	IL6
U de Mann-Whitney	491,500	555,500	577,500	593,000	582,000
W de Wilcoxon	1121,500	1150,500	1207,500	1223,000	1212,000
Z	-1,469	-,073	-1,424	-,239	-,361
Sig. asintót. (bilateral)	,142	,942	,154	,811	,718

a. Variable de agrupación: grupo





## 6.2. DIFERENCIAS ENTRE CASOS Y CONTROLES

Pese a haber hallado pocas diferencias entre los diferentes grupos de pacientes a estudio, si que se encontraron diferencias en los niveles plasmáticos de las cinco moléculas cuando se compararon con los controles:

Estadísticos de contraste<sup>a,b</sup>

	S100B	TNFa	IL10	IFNGAMMA	IL6
Chi-cuadrado	23,742	10,561	11,799	13,565	22,539
gl	3	3	3	3	3
Sig. asintót.	,000	,014	,008	,004	,000

a. Prueba de Kruskal-Wallis

b. Variable de agrupación: grupoctrl

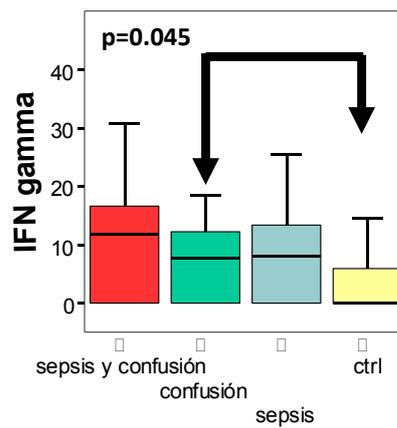
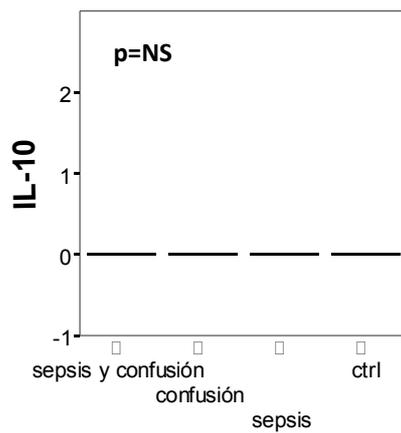
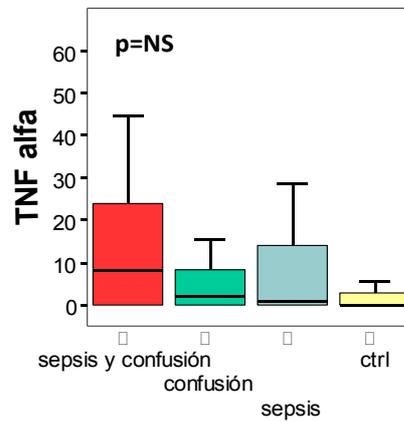
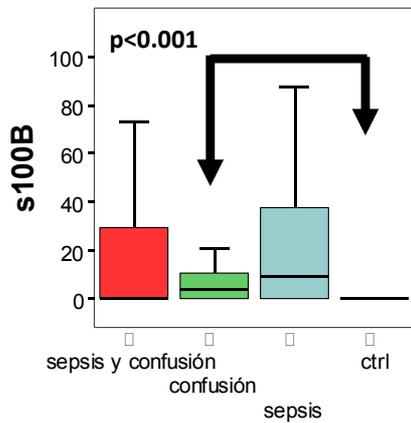
A continuación exponemos las comparaciones entre cada grupo y los controles por separado:

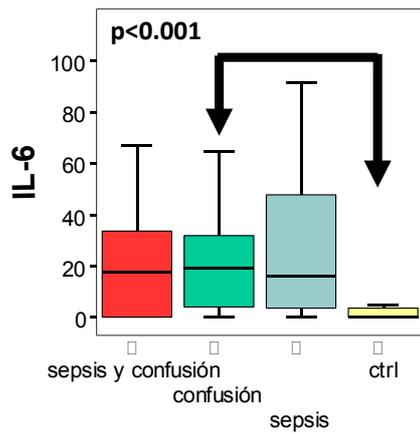
a) confusos sin sepsis vs controles

Estadísticos de contraste<sup>a</sup>

	S100B	TNF $\alpha$	IL10	IFNGAMMA	IL6
U de Mann-Whitney	218,000	358,000	472,500	346,000	177,500
W de Wilcoxon	596,000	736,000	1102,500	724,000	555,500
Z	-4,285	-1,563	,000	-2,003	-4,352
Sig. asintót. (bilateral)	,000	,118	1,000	,045	,000

a. Variable de agrupación: grupocntrl



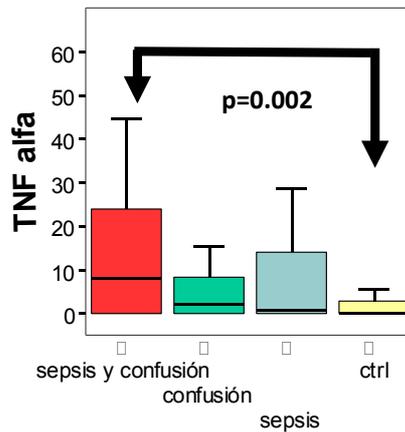
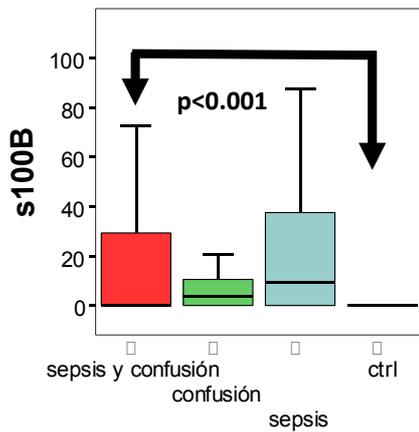


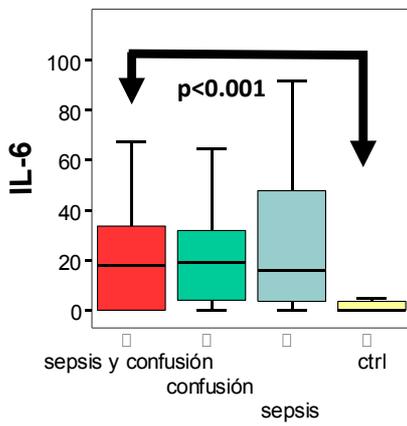
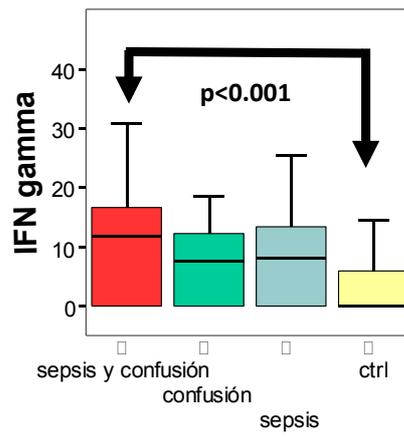
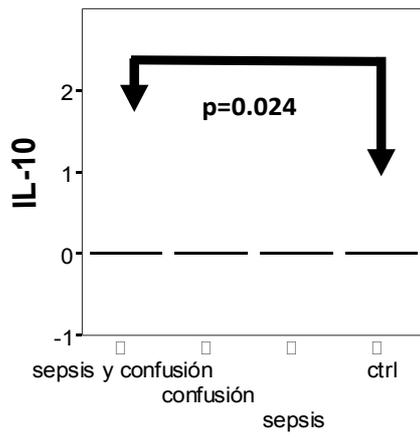
b) confusos sépticos vs controles

Estadísticos de contraste<sup>a</sup>

	S100B	TNF $\alpha$	IL10	IFNGAMMA	IL6
U de Mann-Whitney	339,500	356,000	526,500	332,000	319,000
W de Wilcoxon	717,500	734,000	904,500	710,000	697,000
Z	-3,983	-3,151	-2,250	-3,574	-3,728
Sig. asintót. (bilateral)	,000	,002	,024	,000	,000

a. Variable de agrupación: grupoctrl



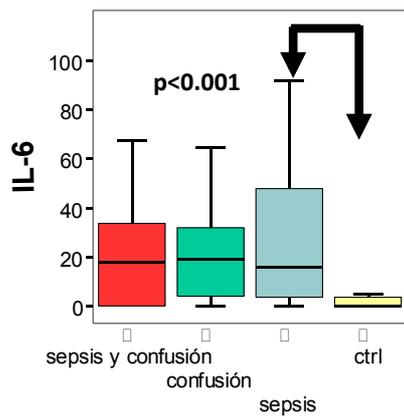
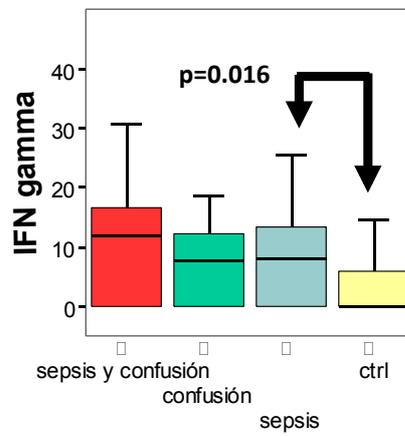
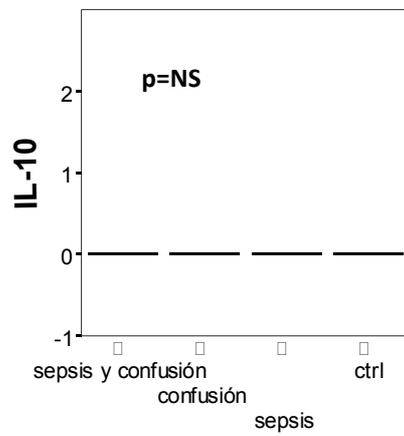
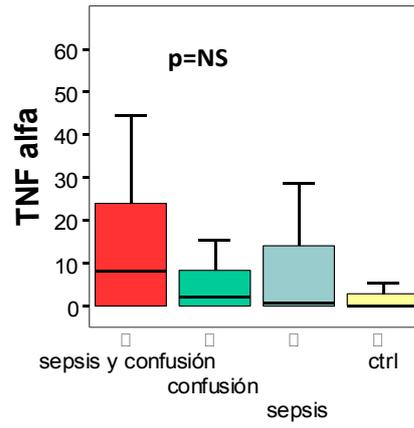
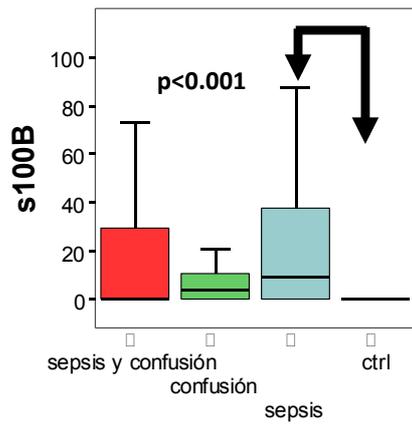


c) sépticos sin confusión vs controles

Estadísticos de contraste<sup>a</sup>

	S100B	TNFa	IL10	IFNGAMMA	IL6
U de Mann-Whitney	184,500	363,500	445,500	317,500	183,000
W de Wilcoxon	562,500	741,500	823,500	695,500	561,000
Z	-4,718	-1,312	-1,252	-2,408	-4,291
Sig. asintót. (bilateral)	,000	,189	,210	,016	,000

a. Variable de agrupación: grupoctrl



### 6.3. RELACIÓN CON EL SUBTIPO DE SÍNDROME CONFUSIONAL

Quisimos ver si el subtipo de síndrome confusional, ya sea hiperactivo o hipoactivo, se ve influenciado por el patrón de citoquinas. En este caso no hallamos asociación.

**Estadísticos**

conhipohiper			S100B	TNFa	IL10	IFNGAMMA	IL6	
hiperactivo	N	Válidos	45	43	45	45	45	
		Perdidos	1	3	1	1	1	
	Mediana		2,0300	6,6400	,0000	8,9200	20,2000	
	Percentiles	25		,0000	,0000	,0000	,0000	,0000
		50		2,0300	6,6400	,0000	8,9200	20,2000
75			20,7000	15,3000	,0000	13,4600	34,0000	
hipoactivo	N	Válidos	37	37	37	37	37	
		Perdidos	0	0	0	0	0	
	Mediana		2,8500	3,3200	,0000	12,0400	15,1200	
	Percentiles	25		,0000	,0000	,0000	,0000	,0000
		50		2,8500	3,3200	,0000	12,0400	15,1200
75			30,0500	16,9500	,0000	17,6300	40,8000	

**Estadísticos de contraste<sup>a</sup>**

	S100B	TNFa	IL10	IFNGAMMA	IL6
U de Mann-Whitney	827,500	740,000	816,500	651,500	799,000
W de Wilcoxon	1862,500	1443,000	1851,500	1686,500	1502,000
Z	-,049	-,552	-,290	-1,730	-,316
Sig. asintót. (bilateral)	,961	,581	,772	,084	,752

a. Variable de agrupación: conhipohiper

### 6.4. RELACIÓN CON LA RECUPERACIÓN MENTAL

A continuación tratamos de ver si las citoquinas se relacionan con una mayor recuperación mental. Encontramos una asociación significativa únicamente con la IL-6 de manera que aquellos pacientes que alcanzaron la recuperación mental tuvieron niveles mayores de IL-6 que los que no se recuperaron.

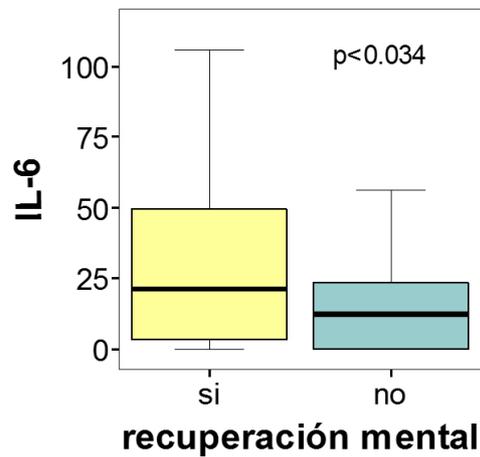
Estadísticos

recuperación mental			S100B	TNFa	IL10	IFNGAMMA	IL6
si	N	Válidos	52	52	52	52	52
		Perdidos	1	1	1	1	1
	Mediana	4,4700	6,3400	,0000	10,2000	21,1000	
	Percentiles	25	,0000	,0000	,0000	,0000	3,4500
		50	4,4700	6,3400	,0000	10,2000	21,1000
75		20,7000	22,0000	,0000	16,0150	49,6500	
no	N	Válidos	30	28	30	30	30
		Perdidos	0	2	0	0	0
	Mediana	,0000	3,3700	,0000	8,7100	12,3100	
	Percentiles	25	,0000	,0000	,0000	,0000	,0000
		50	,0000	3,3700	,0000	8,7100	12,3100
75		28,0000	11,7800	,0000	15,1450	24,8500	

Estadísticos de contraste<sup>a</sup>

	S100B	TNFa	IL10	IFNGAMMA	IL6
U de Mann-Whitney	723,000	631,500	778,500	689,500	563,000
W de Wilcoxon	1188,000	1037,500	1243,500	1154,500	1028,000
Z	-,581	-1,003	-,028	-,893	-2,116
Sig. asintót. (bilateral)	,561	,316	,978	,372	,034

a. Variable de agrupación: recuperación mental



6.5. RELACIÓN CON LA MORTALIDAD

a) mortalidad a corto plazo

En cuanto a los niveles plasmáticos de citoquinas y la mortalidad intrahospitalaria, no encontramos asociación para el conjunto de pacientes.

Estadísticos

muerte hospital		S100B	TNFa	IL10	IFNGAMMA	IL6
si	válidos	22	21	22	22	22
	perdidos	0	1	0	0	0
	Mediana	6,9300	,0000	,0000	7,6100	10,1900
Percentiles	25	,0000	,0000	,0000	,0000	,0000
	50	6,9300	,0000	,0000	7,6100	10,1900
	75	57,1250	7,3200	,0000	12,6300	50,5000
no	válidos	95	92	95	95	95
	perdidos	2	5	2	2	2
	Mediana	6,1000	3,6500	,0000	9,8400	17,7800
Percentiles	25	,0000	,0000	,0000	,0000	,0000
	50	6,1000	3,6500	,0000	9,8400	17,7800
	75	26,1000	17,1150	,0000	15,8800	43,0000

Estadísticos de contraste<sup>a</sup>

	S100B	TNFa	IL10	IFNGAMMA	IL6
U de Mann-Whitney	975,500	740,500	920,000	934,000	952,000
W de Wilcoxon	5535,500	971,500	5480,000	1187,000	1205,000
Z	-,508	-1,728	-1,798	-,796	-,656
Sig. asintót. (bilateral)	,612	,084	,072	,426	,512

a. Variable de agrupación: muerte hospital

Sin embargo, tomando solo los pacientes con sepsis, ya sean confusos o no, la IL-10 se muestra como factor asociado a la mortalidad de manera que a mayores niveles de IL-10, mayor mortalidad.

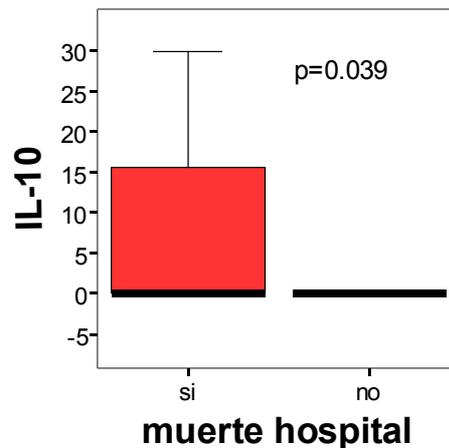
## Estadísticos

muerte hospital		S100B	TNFa	IL10	IFNGAMMA	IL6
si	Válidos	14	14	14	14	14
	Perdidos	0	0	0	0	0
Mediana		7,1000	,0000	,0000	11,8900	,0000
Percentiles	25	,0000	,0000	,0000	,0000	,0000
	50	7,1000	,0000	,0000	11,8900	,0000
	75	58,8250	12,7500	19,1650	15,1950	36,1500
no	Válidos	68	65	68	68	68
	Perdidos	1	4	1	1	1
Mediana		6,9100	6,3400	,0000	9,9500	18,6600
Percentiles	25	,0000	,0000	,0000	,0000	,8850
	50	6,9100	6,3400	,0000	9,9500	18,6600
	75	33,7750	24,0000	,0000	15,7350	48,6000

Estadísticos de contraste<sup>a</sup>

	S100B	TNFa	IL10	IFNGAMMA	IL6	procr	alb
U de Mann-Whitney	456,500	349,500	381,000	464,500	342,000	378,000	317,000
W de Wilcoxon	2802,500	454,500	2727,000	2810,500	447,000	2724,000	395,000
Z	-,252	-1,402	-2,060	-,145	-1,675	-1,215	-1,028
Sig. asintót. (bilateral)	,801	,161	,039	,885	,094	,224	,304

a. Variable de agrupación: muerte hospital



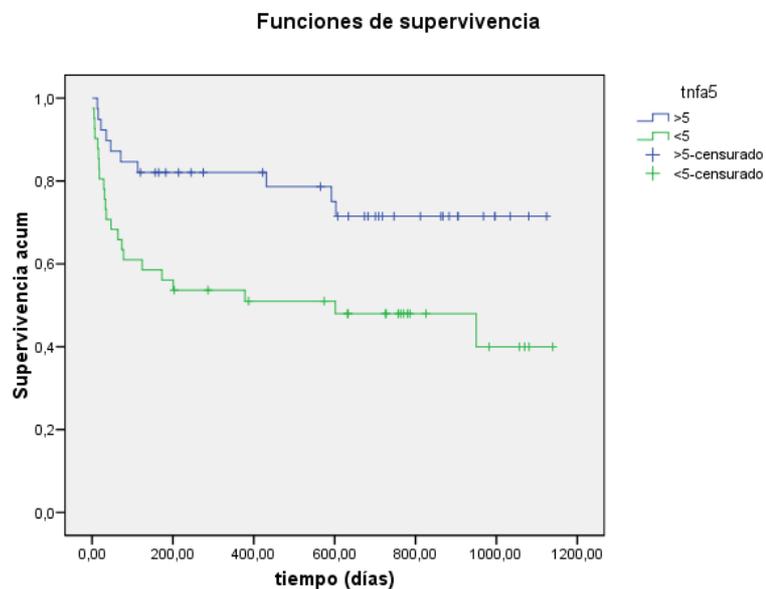
Si analizamos por separado a los sépticos confusos y a los sépticos no confusos la asociación se pierde, probablemente debido al número bajo de pacientes.

## b) mortalidad a largo plazo

Tomando el conjunto de los pacientes ninguna molécula de las analizadas influye en la mortalidad durante el periodo de seguimiento tras el alta hospitalaria.

Sin embargo, si incluimos en el estudio únicamente a los 83 pacientes con síndrome confusional agudo, sépticos y no sépticos, el TNF-a se asoció con la mortalidad, de manera que niveles más altos de esta molécula predicen una mayor supervivencia y viceversa.

Esto se puede ver de manera gráfica en la siguiente curva de supervivencia en donde se han comparado a aquellos pacientes con niveles de TNF-a mayores y menores de 5 pg/ml. El riesgo de fallecer de aquellos pacientes con niveles por debajo de 5 pg/ml es 2.53 veces mayor.



**Comparaciones globales**

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	6,356	1	,012
Breslow (Generalized Wilcoxon)	6,538	1	,011

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de tnfa5.

**Variables en la ecuación**

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 tnfa5	,929	,382	5,916	1	,015	2,531	1,198	5,348



# DISCUSIÓN

---



En España la esperanza de vida a lo largo del último siglo ha aumentado en unos 30 años; según el instituto nacional de estadística (2014) la esperanza de vida en 2014 es de 80.2 y 85.7 años en varones y mujeres respectivamente. Se espera que en 2050 más del 30% de la población tenga más de 65 años. Esto hace que los enfermos ingresados en los servicios de medicina interna de los hospitales generales sean de edad cada vez más avanzada, tengan una comorbilidad mayor y se presenten con frecuencia con un síndrome confusional agudo (SCA).

En general, ante un SCA en un anciano, la primera opción es que el motivo desencadenante se trate de una infección. Diversos autores han relacionado el delirio con la reacción inflamatoria con aumento de la proteína C reactiva y de la procalcitonina (142–144). Sin embargo, existen otras muchas causas como alteraciones neurológicas, demencia, psicofármacos, alteraciones electrolíticas, globo vesical, aislamiento sensorial..., que además suelen presentarse en combinación. Por eso hemos querido comparar las características del SCA en los enfermos en que el principal factor es una sepsis con las de aquellos en los que la confusión está causada por otra causa diferente a una infección, aunque es relevante señalar que no se haya podido excluir un proceso inflamatorio de fondo en relación con procesos como neoplasias, isquemia aguda, traumatismos graves, enfermedad inflamatoria intestinal, etc.

Los pacientes incluidos en este estudio son de edad avanzada con 76 años de media, tienen una alta tasa de comorbilidad y consumen gran cantidad de fármacos. El 39% tomaba benzodiazepinas, el 7.6% neurolépticos y el 24.4% antidepresivos; además, la mitad consumía ocho o más fármacos al día. Respecto a la comorbilidad el 53.8% eran diabéticos, el 79% hipertensos, el 50% tenían dislipemia, el 19% EPOC, el 18% antecedentes de cardiopatía coronaria, el 20.2% antecedentes de ACV, el 10.1% demencia, el 16% tenían una neoplasia activa y el 14% insuficiencia cardiaca congestiva, finalmente el 35% fumaba y el 21% consumía alcohol. La mediana del índice de comorbilidad de Charlson era de 2.

Asimismo es frecuente en nuestros pacientes el deterioro físico: desnutrición y fragilidad. El 25% de los enfermos tiene un área muscular del brazo (AMB) por debajo del percentil 10º, el 29% está intensamente desnutrido según la VNS y el 68.9% son pacientes frágiles (4 o más puntos en la escala canadiense de fragilidad CHSA); y si consideramos sólo los enfermos confusos, el 72.3%. Además, la edad se relaciona con la fragilidad y ésta con la desnutrición. También es frecuente el deterioro cognitivo, el 35% de los enfermos con SCA tenían un índice de Pfeiffer de más de 3 puntos, lo que solo ocurría en uno (2.8%) de los enfermos sépticos no confusos. El aumento del índice de Pfeiffer puede ser atribuido tanto a un deterioro cognitivo previo como al propio síndrome confusional. Sin embargo encontramos que aquellos enfermos diagnosticados previamente de demencia tenían un índice de Pfeiffer mucho más elevado (más del doble) que aquellos no diagnosticados de demencia.

## Confusión y sepsis

Hemos estudiado tres grupos de enfermos: 36 ingresados con confusión cuya causa no es un proceso séptico (confusión sin sepsis), 47 con confusión relacionada con un proceso séptico y 36 ingresados por sepsis sin confusión.

La edad media de los pacientes fue elevada en los tres grupos, sin diferencias significativas entre ellos, lo que sin duda se relaciona con la comorbilidad y con la alta mortalidad encontrada. Es cierto que los pacientes del grupo “sépticos no confusos” se seleccionaron eligiendo los de mayor edad, precisamente para que, en este sentido, no hubiera diferencias entre los tres grupos.

Los enfermos con sepsis (36 con sólo sepsis y 47 con confusión y sepsis) presentaban algunas características relacionadas con la sepsis que no precisan de especial explicación como aumento de los leucocitos, neutrofilia, fiebre, taquicardia, descenso de la presión arterial, disminución de la albúmina y de la transferrina, del calcio, y aumento de la proteína C reactiva, del fibrinógeno y del SOFA, con respecto a los enfermos confusos sin sepsis. El uso de espasmolíticos vesicales fue mayor en los enfermos con sepsis, probablemente como expresión de problemas con la micción, alteración del flujo e infección urinaria. Todos estos datos, probable y simplemente, solo muestran las diferencias esperables entre pacientes con y sin sepsis, y por tanto corroboran que los grupos están bien establecidos.

Además, los enfermos confusos con sepsis, en relación a los confusos sin sepsis, presentaban con mayor frecuencia antecedentes de ACV (27.7% vs 13.9%), y usaban más antiagregantes, lo que probablemente expresa mayor arterioesclerosis y mayor daño cerebral. Asimismo presentaban también mayor atrofia cerebral según el índice bifrontal y, aunque de manera no significativa, también tuvieron un índice de Evans mayor. Además, aunque las diferencias no sean significativas, tuvieron mayor frecuencia de insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica y arteriopatía periférica. Esto nos puede sugerir que los enfermos confusos con sepsis tienen con frecuencia daño cerebral de origen sobre todo vascular, lo cuál facilita que presenten un síndrome

confusional agudo cuando desarrollan infecciones, aunque estas no sean graves. El grupo de enfermos confusos y sépticos es muy homogéneo en el sentido de que se ajusta al modelo propuesto por *Inouye S.* (10) que asocia un factor predisponente, que sería la arterioesclerosis cerebral y el daño residual de estos manifestado como atrofia cerebral, con un factor desencadenante que sería la sepsis. Por otra parte este grupo es el de mayor número de pacientes y por tanto el que se ve con mayor frecuencia en la clínica, y quizás podría servir como modelo de SCA.

Los confusos sin sepsis recibieron con mayor frecuencia psicofármacos 72% vs 57%, especialmente opiáceos (25% vs 10.6%), y también consumían más benzodiazepinas y neurolépticos, sin que las diferencias fueran significativas, lo que indica que el uso de fármacos con acción sobre el SNC o la abstinencia a ellos, facilitan o incluso precipitan un SCA en aquellos casos en que no hay infecciones de por medio. La conciencia en el grupo de los confusos sin sepsis mejora menos en el tercer día respecto al grupo de los confusos con sepsis. Probablemente, la confusión en los sépticos mejora más debido a que hay un tratamiento altamente eficaz para el factor precipitante, los antibióticos, lo que no ocurre en el grupo de los no sépticos. Como era de esperar este grupo es más heterogéneo en cuanto a la causa del síndrome confusional: hipercalcemia, hiponatremia, insuficiencia cardiaca, respiratoria, enfermedad inflamatoria intestinal, fractura de cadera, arteriopatía periférica con isquemia aguda..., por lo que es más difícil identificar el factor predisponente y el precipitante.

## Mortalidad

Son muchos los factores que se pueden asociar al SCA, que son independientes en su origen pero pueden influir en la mortalidad, como edad avanzada, demencia, desnutrición, comorbilidad, fragilidad y la disfunción de órganos.

La edad mayor de 80 años o más se asoció con una mayor mortalidad, que si bien no fue significativa al ingreso, sí que lo fue en el seguimiento a largo plazo, hecho completamente lógico y que no precisa especial explicación.

Es bien conocida la tendencia a que los varones muestran a una mayor mortalidad, que es más evidente a largo plazo, pero en nuestro caso, sin que los resultados alcancen la significación estadística. Este hecho es congruente con la mayor esperanza de vida de las mujeres.

Según el IMC sólo dos casos (2.5%) tienen un IMC de 20 kg/m<sup>2</sup> o inferior, lo que indicaría desnutrición, predominando la obesidad presente en el 40% de los casos. Sin embargo y sobre todo en ancianos el IMC no es fiable para diagnosticar desnutrición (145), por lo que nos guiamos mejor por la antropometría y la VNS. Según la valoración nutricional subjetiva encontramos con frecuencia desnutrición: el 40% de los pacientes estaban normonutridos, el 31.4% moderadamente desnutridos y el 28.6% sufría desnutrición intensa. Los enfermos con confusión mostraban una tendencia a tener un peor estado de nutrición, 35% de desnutrición intensa en los sépticos y confusos, y 31.4% en los confusos sin sepsis, frente al 16.7% en los solo sépticos (diferencias no significativas entre los grupos). Sin embargo, la desnutrición se asoció con una mayor mortalidad. Los intensamente desnutridos presentaban mayor mortalidad durante el ingreso, 40%, en comparación con los que tenían un estado de nutrición normal, 7.1%, y los moderadamente desnutridos, 12.1%; hecho que también ocurrió a largo plazo. Resultados similares han sido descritos por otros autores como *Covinsky KE et al.* (1999), quienes en ancianos hospitalizados y utilizando la valoración nutricional subjetiva de Detsky refieren un 24% de desnutrición moderada y un 16.3% intensa. Al igual que en nuestro estudio, la mortalidad a corto (90 días) y a largo plazo (un año) era

mayor en los enfermos intensamente desnutridos (146). Nosotros también encontramos que el AMB estaba disminuida en los enfermos que fallecieron pero sin diferencias significativas. Lo mismo ocurrió con la fragilidad, que era algo más frecuente en los que fallecían durante el ingreso (22% vs 10.8%) y a largo plazo, pero sin que las diferencias fueran significativas. Desnutrición y fragilidad se relacionaron también con una peor recuperación del SCA, lo que también podría influir de forma indirecta sobre la mortalidad ya que, como veremos luego, son los enfermos en los que el SCA no mejora los que tienen un peor pronóstico.

La comorbilidad es otro factor que se relaciona con la mortalidad, así como la disfunción de órganos: protrombina y acidosis metabólica. También la disminución de la transferrina, como expresión de un reactante de fase aguda negativo por aumento de la permeabilidad capilar, y el aumento de la ferritina se relacionaron con la mortalidad. Estos hallazgos indican una mayor gravedad y no precisan explicación. En cambio, el que la fiebre se asocie con una menor mortalidad parece algo paradójico. De igual modo los enfermos que fallecen durante el ingreso tienen una temperatura más baja, 36.6°C vs 37.3 °C. En un estudio previo de nuestro grupo de trabajo en enfermos con SIRS (*Rodríguez Gaspar M. 2001*) ya se había observado un aumento de la mortalidad cuando los enfermos tenían menos de 37 °C (147). Esto podría explicarse porque quizás la temperatura no está traduciendo la gravedad de la infección o del proceso subyacente sino que refleja el estado de reserva funcional de los enfermos. Aquellos menos frágiles desde un punto de vista orgánico, con más reserva funcional, son los que tienen una respuesta inflamatoria más eficaz y una mayor elevación de la temperatura corporal, lo que se traduce finalmente en una menor mortalidad.

Aparte del índice de Charlson, las enfermedades que se asocian con mayor mortalidad durante el ingreso y a largo plazo son la neoplasia, el EPOC, la arteriopatía periférica, la insuficiencia cardíaca y la cirrosis.

Por otra parte, el síndrome confusional agudo puede asociarse directamente con un aumento de la mortalidad.

### **Mortalidad relacionada con el SCA**

El SCA es un problema muy heterogéneo que ocurre preferentemente en ancianos hospitalizados y que ha sido estudiado en diversos ámbitos, como servicios generales de medicina interna (hospitalización convencional), unidades de geriatría (cuidados prolongados en hospitales o residencias para ancianos) y también en cuidados intensivos. El pronóstico se analiza generalmente en relación con la existencia de delirio durante el ingreso y la mortalidad durante el mismo, pero en otros casos lo que se valora es la duración del delirio o la persistencia del mismo y su repercusión a largo plazo.

Existen trabajos, no muchos, en los que no se demuestra que el delirio en los ancianos sea causa de una mayor mortalidad. *McCusker J et al.* (2003) estudian a 193 pacientes de 65 años o más que habían presentado delirio durante el ingreso. A partir del alta presentan con frecuencia síntomas de delirio y de deterioro cognitivo pero no encuentran una mayor mortalidad después de un año de seguimiento (91). *Adamis D et al.* (2006) tampoco encuentran diferencias significativas separando la mortalidad durante el ingreso y a partir del alta, lo que atribuyen a un posible error de tipo II debido a que la muestra era pequeña (92). Sin embargo, son muchos más los estudios que sí demuestran una peor supervivencia en los enfermos que han sufrido un síndrome confusional durante el ingreso.

*Francis J et al.* (1992) estudian a 223 enfermos mayores de 70 años dados de alta tras una hospitalización; 46 habían sido diagnosticados de delirio. La mortalidad en los dos años siguientes era mayor con un riesgo relativo de 2.56 (1.10-5.91) en los que habían sido diagnosticados de delirio (148).

*George J et al.* (1997), en un servicio general de medicina, realizan un estudio casos control incluyendo a 171 enfermos con delirio de edad igual o mayor de 65 años. Al cabo de un año encuentran un aumento de mortalidad en los enfermos con delirio con un riesgo relativo de 2.30 (1.25-4.35); también un mayor riesgo de institucionalización y de reingreso (74).

*McCusker J et al.* (2002) estudian a partir del alta del hospital a 243 pacientes diagnosticados de delirio y a 118 sin delirio, todos mayores de 65 años. El riesgo de mortalidad estaba aumentado en los pacientes diagnosticados de delirio, RR: 2.11 (1.18-3.77) (84).

*Martín Ponce E et al.* (tesis doctoral 2008), en una serie de 400 enfermos mayores de 60 años, ingresados en un Servicio de Medicina Interna general, encuentra una alta frecuencia de SCA (29.5%). Además los enfermos con delirio tenían una mayor mortalidad durante el ingreso (20.3% vs 13.1%) y también a largo plazo durante un seguimiento de más de 2 años (149).

*Witlox J et al.* (2010) en un meta-análisis que resume 51 artículos y que incluye a 616 enfermos y 2243 controles refiere un riesgo relativo de morir de 1.95 (1.51-2.52) tras 23 meses de seguimiento (78).

*Pessoa Lima D et al.* (2010) estudian a 199 enfermos de más de 60 años hospitalizados en una unidad geriátrica, de los que 66 (33%) desarrollan delirio. Después de un año muere el 50% de los pacientes que habían desarrollado delirio y el 33.8% de los que no. Cuando ajustan por factores de confusión resulta que el delirio no predice la mortalidad sino la edad, las concentraciones de albúmina y la incapacidad para moverse (83).

Puesto que el delirio es un signo de gravedad en los pacientes sépticos, ya que define a la sepsis grave, este tema ha sido ampliamente investigado en las unidades de cuidados intensivos. Además, como que muchos de estos enfermos precisan ventilación mecánica y deben permanecer sedados, se ha desarrollado un método especial para la valoración del delirio en las unidades de críticos: el CAM-ICU (Confusión Assessment Method for the Intensive Care Units). Así, *Ely EW et al.* (2004) estudian a 224 enfermos sometidos a ventilación mecánica y encuentran que el 82% desarrollaban delirio, con una alta tasa de mortalidad a los 6 meses (34% vs 15%; RR 3.2 [1.4-7.7]) El delirio también se relacionaba con una estancia más prolongada y mayor deterioro cognitivo en el momento del alta (76).

*Van den Boogard M et al.* (2012) estudian a 1623 enfermos ingresados en cuidados intensivos de los que 411 (26%) desarrollan delirio. Dichos pacientes tenían un riesgo de morir durante el ingreso seis veces superior a los que no tenían delirio ajustando por la gravedad de la enfermedad (150).

*Salluh JI et al.* (2015) realizan una revisión sistemática sobre el delirio en cuidados intensivos incluyendo un total de 16595 enfermos de los que 5280 presentan delirio (32%) con un aumento de la mortalidad (RR 2.19 [1.78-2.70]) y pérdida de la autonomía (80).

En nuestro estudio, de los 22 enfermos que fallecieron en el hospital, 15 lo hicieron antes de las cuatro semanas y 7 en los días 31, 34, 35, 46, 78, 113 y 121 de ingreso. Los hemos considerado conjuntamente porque pensamos que es la situación inicial asociada al delirio la que va a condicionar la muerte. Aunque esta ocurra muchas semanas después, el enfermo no ha estado en ningún momento en condiciones de ser dado de alta y ha evolucionado de complicación en complicación, a través de las cuales el síndrome confusional agudo se relaciona con la causa de la muerte. Además cuando consideramos la mortalidad a largo plazo vemos que las diferencias entre las curvas de vivos y muertos se establecen antes de los 200 días en la mayor parte de los análisis. Lo que queremos decir es que aunque hemos analizado la mortalidad a corto (ingreso) y a largo plazo (seguimiento medio de más de un año) ambos análisis van a proporcionar resultados similares.

Encontramos que la mortalidad global es elevada en los enfermos con síndrome confusional agudo: 19.1% en los enfermos con sepsis y confusión y 22.2% en los que sólo tenían confusión, más alta que en el grupo de los sólo sépticos que era de 13.9%. Estas diferencias no son significativas debido probablemente al corto número de pacientes. Tampoco las diferencias a largo plazo son significativas. En cualquier caso la mortalidad de los 83 enfermos con confusión fue del 20.5% con un intervalo de confianza del 95% entre 13% y 30% y por tanto significativamente superior al

porcentaje medio de mortalidad del Servicio de Medicina Interna del HUC, que fue de 10.3% en 2014, y de 9.7% en los tres últimos años.

La mortalidad en nuestros enfermos con SCA es similar a la de otros estudios como el de *Martín-Ponce E.* (2008), quien, en el mismo Servicio de Medicina Interna que nosotros, encuentra una mortalidad durante el ingreso del 20.3% mientras que en el resto de enfermos sin delirio era del 13.1% (149).

En los estudios citados de *George J et al.* (74) y *Salluh JIF et al.* (80) es llamativo que la mortalidad sea aproximadamente el doble en los enfermos con delirio. En los estudios a largo plazo que se han mencionado en páginas anteriores, volvemos a encontrar que el riesgo relativo de mortalidad también está situado en torno a dos.

*Fick DM et al.* (2002) refieren un hecho aparentemente paradójico, que es que los enfermos con delirio sobre demencia tienen menor mortalidad. Mediante una revisión sistemática, que incluye 14 artículos, encuentran un aumento de mortalidad en los pacientes con delirio que es independiente de la existencia de demencia (151). Incluso hacen referencia al estudio anterior de *McCusker et al.* (2002) donde se refiere un aumento de la mortalidad (sin ajustar) en los enfermos sin demencia en comparación con los que sí la tienen (84). En cambio *Adamis D et al.* (2006) en 93 pacientes mayores de 70 años con delirio y valorados mediante el mini mental state examination test (MMSE) encuentran un aumento de mortalidad relacionado con el deterioro cognitivo (92). Similares resultados refieren *Bellelli G et al.* (2007) quienes estudian cuatro grupos de pacientes: delirio, demencia, delirio sobre demencia y controles y encuentran una peor supervivencia al año cuando el delirio ocurre en enfermos con demencia previa (85). Quizás estos resultados sean dispares debido a que en la mortalidad a corto plazo influye más el factor desencadenante, por ejemplo la sepsis, que cuando existe demencia no tiene porqué ser especialmente grave; mientras que en el pronóstico a largo plazo, y una vez habiéndose superado el factor desencadenante, la demencia, por el deterioro que implica, adquiere mayor relevancia.

En nuestro trabajo el deterioro cognitivo valorado mediante el test de Pfeiffer se relacionó con la mortalidad durante el ingreso cuando excluimos del análisis a aquellos

sin demencia. Con un Pfeiffer igual o menor de 4 puntos la mortalidad fue del 4.3%, mientras que con un Pfeiffer mayor de 4 la mortalidad durante el ingreso aumentaba hasta el 42.9 %. En nuestro caso este hecho puede estar reflejando una peor recuperación del síndrome confusional que como hemos visto se relaciona de forma estrecha con la mortalidad.

Las localizaciones más frecuentes de las sepsis fueron: pulmón (20 casos), vías urinarias (16 casos) y piel (13 casos). La mortalidad fue mayor en las sepsis pulmonares y menor en las cutáneas y urinarias. Una mayor mortalidad en las sepsis pulmonares en pacientes “frágiles y deteriorados” ya había sido referida por *Suarez Santamaría M et al.* (2009) (152). También, como factor desencadenante del cuadro confusional tienen mayor mortalidad las alteraciones hidroelectrolíticas y el aumento de la PaCO<sub>2</sub> que el deterioro cognitivo y la administración de psicótopos, si bien el número de pacientes analizados es reducido.

Se ha referido una mayor mortalidad en las formas hipoactivas de delirio, sin embargo, en nuestro caso no hallamos diferencias significativas cuando relacionamos el tipo de delirio, hipoalerta o hiperalerta, con la supervivencia. Parece haber una tendencia a una mayor mortalidad en los enfermos con disminución de la conciencia vigil (Glasgow) en el día primero, sin alcanzar la significación estadística, pero que se hace muy evidente en el tercer día del ingreso. Aunque no encontremos relación entre la conciencia en el inicio del ingreso y mortalidad, nuestra idea es que sí que se asocia con un peor pronóstico, lo que ocurre es que depende de la duración y de la recuperación del síndrome.

El SCA tiene muy mal pronóstico cuando no se recupera y una mortalidad muy baja cuando se recupera durante el ingreso. *Sylvestre MP et al.* (2006) refieren una relación entre el índice de intensidad del delirio, obtenido en el primer día a partir de la suma de sus componentes, y la mortalidad (90). En nuestro estudio encontramos dicha relación en el tercer día, estando el pronóstico relacionado con la no mejora del SCA.



### **Persistencia del delirio. Duración del SCA y pronóstico**

El delirio persistente es frecuente en los enfermos ancianos hospitalizados por confusión. Dependiendo del tipo de pacientes en ocasiones alcanza cifras muy elevadas. Según un metanálisis realizado por *Cole MG et al.* (2009) en enfermos hospitalizados con delirio, este persiste al alta en un 44.7% y en un 21% a los 6 meses (153). Además, la persistencia del delirio se relaciona con mayor mortalidad.

*Rockwood K et al.* (1999) estudian a 203 pacientes mayores de 65 años de los que en el momento del alta 22 presentan delirio y demencia, 16 sólo delirio y 165 un estado mental normal. Durante el seguimiento de tres años, los enfermos que había sido dados de alta con delirio tenían mayor riesgo de morir (75).

*Marcantonio ER et al.* (2005) estudian a 504 enfermos mayores de 64 años ingresados en residencias de ancianos a los que valoran al ingreso mediante el CAM, y son clasificados como delirio, delirio incipiente y normales. Los enfermos diagnosticados de delirio presentan más complicaciones, reingresan con mayor frecuencia y tienen una mayor mortalidad a los 6 meses (25%) que los que no tienen delirio (5.7%) (154).

*McAvay GJ et al.* (2006) estudian tres grupos de enfermos mayores de 70 años: 24 dados de alta con delirio persistente, 31 cuyo delirio se resolvió durante la hospitalización y 378 sin delirio. Los pacientes con delirio persistente al alta tenían un riesgo aumentado de morir o de ser ingresados en una residencia en el año siguiente (93).

*Kiely DK et al.* (2009) estudian a partir del alta a 412 enfermos ingresados por delirio. En un tercio de los enfermos persistía el delirio 6 meses después del alta. La mortalidad acumulada después de un año era del 39%. Los enfermos con delirio persistente al alta tenían mayor riesgo de morir en el año siguiente, con un RR 2.9 (1.9-4.4). Un hecho interesante, y que coincide con nuestro estudio, es que cuando el delirio se resolvía el riesgo de morir disminuía (94).

Otro aspecto diferente es la persistencia o duración del síndrome confusional durante la fase aguda de la enfermedad. En las unidades de cuidados intensivos es frecuente el síndrome confusional agudo, que se relaciona con un mal pronóstico, no sólo en enfermos sépticos, sino de todo tipo: postoperados, politraumatismos, pancreatitis grave, intoxicaciones, disfunción de órganos... Dos estudios obtienen resultados similares a los nuestros: mayor mortalidad en relación con la duración del delirio.

*Pisani MA et al.* (2009), en 304 enfermos mayores de 60 años ingresados en cuidados intensivos con un seguimiento de un año y una mortalidad global del 50%, demostraron la relación entre la duración del síndrome confusional y la mortalidad, siendo esta del 40% si el delirium persiste 1 o 2 días frente a un 70% si se prolonga más allá de 5 días (95).

*Shehabi Y et al.* (2010) estudió a 354 pacientes procedentes de 68 unidades de cuidados intensivos y concluyó que los días de delirium se relacionan con la mortalidad de la siguiente manera: 1 día, RR, 1.70 (1.27–2.29); 2 días, RR 2.69 (1.58–4.57); y más de 3 días, 3.37 (1.92–7.23) (96).

Coincidiendo con estos autores, el dato que en nuestro estudio mejor se relaciona con la mortalidad a corto y a largo plazo es la recuperación mental global valorada durante el ingreso (hasta el fallecimiento o antes del alta). De los 83 pacientes con confusión (47 sépticos y 36 no sépticos), 53 se recuperaron durante el ingreso, de los que solamente 2 fallecieron durante el ingreso (3.8%). En cambio, de los 30 enfermos que no mejoraron del SCA, fallecieron 15 durante el ingreso (50%). En este sentido, sépticos y no sépticos eran prácticamente iguales con una alta mortalidad de 47% y 53% respectivamente. Estas diferencias son muy significativas, con un riesgo relativo de morir muy elevado (RR 25.6 [5.2 - 125]), si el síndrome confusional no mejora durante el ingreso. La mortalidad durante el ingreso del grupo de sépticos sin confusión fue del 13.9%, muy inferior por tanto a la de los enfermos con SCA que no se recuperan, y similar al estándar de mortalidad del servicio de Medicina Interna que está en 9.7% en los últimos tres años.

Cuando valoramos el pronóstico a largo plazo analizando la supervivencia mediante curvas de Kaplan y Meier el resultado es similar: las diferencias están en los que no se recuperan con unas medianas de supervivencia de 60 días para todo el grupo y de 74 y 38 días para confusión con sepsis, y sólo confusión respectivamente, y por tanto, la mayor parte de las muertes se producen durante el ingreso. Las diferencias son altamente significativas y el riesgo relativo de morir durante el seguimiento cuando el SCA no mejora a lo largo del ingreso es de 4.6 (2.2-9.4). Es, por tanto, la no mejoría lo que tiene valor pronóstico. Cuando comparamos las curvas de supervivencia con las de los enfermos con sepsis sin SCA, estas son similares a las de los enfermos que se recuperan y mucho mejores que las de los que no se recuperan. En este sentido, concluimos que el SCA tiene un gran valor pronóstico, pero que debe matizarse con la recuperación. Si esta ocurre de forma precoz el pronóstico será bueno y al contrario si el SCA no se recupera y persiste, coincidiendo con Kiely, Pisani y Sheehabi, el pronóstico será mucho peor.

Además de estudiar la recuperación mental global, hemos analizado la evolución de los distintos componentes del SCA en los días primero y tercero de ingreso: conciencia (Glasgow), desorientación, incapacidad para mantener la atención, agitación psicomotriz, presencia de alucinaciones, lenguaje incoherente y pensamiento desorganizado. De estos componentes, son la recuperación de la conciencia vigil, de la orientación, de la atención y del pensamiento desorganizado (todos ellos muy relacionados con la recuperación mental global durante el ingreso) los que mejor se relacionan con la supervivencia. En cambio, las variaciones en la agitación psicomotriz, la alteración del lenguaje y las alucinaciones lo hacen menos y sin significación estadística.

Finalmente, cuando, mediante un análisis de regresión logística, analizamos la recuperación mental global junto a aquellos de sus componentes que se relacionan con la mortalidad para ver quién tiene mayor capacidad predictiva de cara al pronóstico, encontramos que es la ausencia de recuperación mental global durante el ingreso la que mejor predice la mortalidad, desplazando a los demás componentes.

La persistencia del delirio, o lo que es lo mismo, su no recuperación, se asocia con un peor pronóstico tanto a corto como a largo plazo y tanto en los sépticos como en los no sépticos. Pero, ¿de qué factores depende la recuperación? En primer lugar, hemos encontrado relación con la mejoría al tercer día de ingreso de cuatro de los componentes del síndrome confusional como son la conciencia, la agitación psicomotriz, la atención y la orientación. Si el Glasgow mejora en el tercer día la recuperación al final del ingreso es del 91.3% y si no mejora del 33%, y parecido ocurre con la atención, la orientación y la agitación psicomotriz, mientras que las alucinaciones, el lenguaje incoherente y el pensamiento desorganizado influyen mucho menos en la recuperación mental (lo mismo que en la mortalidad).

Mayor interés tiene el haber encontrado una relación entre la recuperación mental y el estado general, el deterioro cognitivo y la capacidad para tener una respuesta inflamatoria adecuada. Así, la recuperación es mejor en los enfermos menos frágiles y bien nutridos, datos que nos hablan de un mejor estado general. Los enfermos menos frágiles, 1 a 3 puntos en la escala CHSA se recuperaron en el 87%, mientras que los más frágiles, 4 a 7 puntos, lo hicieron en un 55%. Según la valoración nutricional subjetiva, los enfermos bien nutridos se recuperan en el 78% de los casos, los moderadamente desnutridos en el 61% y los intensamente desnutridos en el 48%. Los enfermos con un Pfeiffer de tres puntos o menos se recuperan en el 89.1% mientras que aquellos con más de tres puntos solo se recuperan en el 32%.

El que la recuperación se relacione con un mejor Pfeiffer tiene un valor relativo al haberse efectuado el test durante el ingreso y que naturalmente tendría que ser mejor en los más recuperados, sin embargo, también es lógico que se recuperen menos los que tengan mayor deterioro cognitivo. Además, los pacientes con síndrome confusional diagnosticados previamente de demencia tienen una mediana en el Pfeiffer de 8 puntos, muy superior a la de 2 puntos de los enfermos sin demencia. El antecedente de demencia es más frecuente en los enfermos que no se recuperan (6/30 20%) que en los que se recuperan del SCA (5/53 9.4%) aunque las diferencias no sean significativas.

También relacionamos la recuperación con una reacción de fase aguda más intensa como expresan la temperatura, la IL-6, el fibrinógeno y la fracción C3 del complemento.

El deterioro cognitivo, la fragilidad, la desnutrición y la incapacidad para la reacción ante la inflamación es lógico que se asocien con una peor recuperación del estado mental y con un peor pronóstico. La duda es si este efecto es aplicable solo a los sépticos. Cuando separamos los sépticos con SCA de los sólo confusos encontramos que en los sépticos con confusión, la peor recuperación se relaciona con una mayor alteración del test de Pfeiffer, mayor fragilidad, peor estado de nutrición, y con menores concentraciones de los reactantes de fase aguda C3, IL-6 y fibrinógeno. En el grupo de los confusos no sépticos, la no recuperación se relaciona con un test de Pfeiffer más alterado, con mayor fragilidad, y con mayor atrofia del lóbulo temporal izquierdo. También con la temperatura más baja, que interpretamos que indica un peor estado general con menor capacidad de reacción.



### Trayectoria del Síndrome Confusional Agudo

De los estudios que analizan la relación entre la persistencia o mejoría de la confusión con el pronóstico (*McCusker, Cole, Pisani, Sehani*) el de *Sylvestre MP et al.* (2006) (90) tiene algunas similitudes en su planteamiento con el nuestro ya que estudian a 230 enfermos de 65 o más años ingresados en servicios médicos, sin excluir a los pacientes con demencia. En los primeros quince días del ingreso determinan, al menos en cuatro ocasiones, un índice de intensidad del delirio (ID) compuesto por la suma de los factores conciencia, agitación, orientación, atención, memoria, percepción y pensamiento. A partir de las variaciones de este índice definen cinco trayectorias: 1, estabilidad (n=89), 2 fluctuación (n=36), 3, mejoría rápida (n=26), 4, mejoría lenta (n=63) y 5, empeoramiento (n=15).

Nosotros hemos valorado cada uno de los siete componentes los días 1º y 3º con lo que también podemos definir una trayectoria, aunque más corta. Con dos determinaciones (ingreso y tercer día) no podemos hablar de fluctuación ni de separar la mejoría rápida de la lenta. Esta limitación puede tener una ventaja que es manejar menos grupos: bien, sigue igual, mejora y empeora, que todavía resumimos más, en dos: (1) bien o mejora, y (2) no mejora. En su estudio manejan el índice de delirio (ID) con los siete componentes categorizados de 0 a 3, mientras que nosotros utilizamos directamente los componentes clasificados en dos categorías: sí o no, salvo la conciencia que la valoramos con la escala de Glasgow. *Sylvestre MP et al.* encuentran que la trayectoria del delirio se relaciona con la intensidad inicial del delirio, con la disfunción de órganos y con la presencia de demencia. Los enfermos con mayor intensidad inicial en el delirio presentaban con mayor frecuencia una mejoría lenta del delirio. Los pacientes con demencia tendían a una evolución estable o a una mejoría más lenta. La presencia de alteraciones del APS (acute physiologic score), una modificación del APACHE, con mayor disfunción de órganos, predecía un empeoramiento del delirio. Sugieren que el delirio en los pacientes sin demencia vendría ligado a la alteración de la función cerebral por la enfermedad, mientras que en los enfermos con demencia vendría ligado a la propia demencia. Estudian el valor pronóstico de las diferentes trayectorias siendo lógicamente la peor el agravamiento del delirio, pero sin encontrar una clara significación estadística, probablemente, debido al escaso número de enfermos en algunos grupos y al alto número de pacientes perdidos durante el seguimiento.

En nuestro trabajo el pronóstico no viene marcado por la intensidad inicial del delirio sino por su evolución durante los tres primeros días de ingreso. Las trayectorias de cada uno de los tres principales componentes, conciencia, orientación y agitación, se relacionan con la mortalidad a corto y largo plazo con una alta significación estadística.

### Mortalidad en relación con la no mejora del Síndrome Confusional Agudo

Si no mejora en el 3 <sup>er</sup> día	RR muerte a corto plazo	RR muerte a largo plazo
<b>Conciencia</b>	6.25 (1.55-25)	2.26 (1.09-4.71)
<b>Orientación</b>	14.5 (1.77-111)	2.55 (1.15-5.62)
<b>Atención</b>	5.18 (1.42-18.9)	2.83 (1.34-5.97)
<b>Ninguno de los tres mejora</b>	14.5 (1.77-111)	2.64 (1.25-5.58)
<b>No recuperación mental</b>	25.6 (5.2-125)	4.58 (2.24-9.36)

El estudio *de Sylvestre et al.* también analiza las posibles causas y consecuencias que determinan dichas trayectorias. Los pacientes con estabilidad o fluctuación tienen con mayor frecuencia deterioro cognitivo mientras que los que mejoran rápidamente muestran menor deterioro. Por otra parte, el pronóstico respecto a la mortalidad es mejor en los que tiene una rápida mejoría y peor en los que empeoran.

Con el mismo objetivo analizamos con que se relacionan los principales componentes de la recuperación: la mejora o no mejora de la conciencia vigil (Glasgow), de la orientación y de la capacidad para mantener la atención. Los tres componentes se relacionan con la fragilidad (CHSA), con un peor estado de nutrición, peor valoración nutricional subjetiva y menor temperatura. También con un peor estado cognitivo como indica un Pfeiffer más alto que probablemente no es otra cosa que expresión del síndrome confusional o de un deterioro cognitivo previo. El Glasgow y la orientación también se relacionaron con la edad y la atención y de nuevo la orientación se relacionaron con el grado de dependencia (test Barthel).

Desde el punto de vista del pronóstico, la palabra clave de nuestro estudio es “no mejora”. El pronóstico del SCA es muy malo pero cambia de forma radical cuando el enfermo mejora y el SCA remite. Ya hemos visto el alto riesgo de la no recuperación mental que es superior e independiente del resto de factores pronósticos tales como EPOC, neoplasia, deterioro cognitivo, comorbilidad y desnutrición y tanto a corto como a largo plazo. Si el SCA mejora durante los tres primeros días el paciente probablemente no va a morir en este ingreso. Asimismo, como la no mejora del SCA es independiente, en cuanto a su capacidad para predecir mortalidad, del estado de nutrición y de la comorbilidad, su valor pronóstico se multiplica cuando se añaden estos factores.

A largo plazo, como se observa en las gráficas, si el paciente no recupera el estado mental, está desnutrido (cinco o más puntos en la valoración nutricional subjetiva) y tiene un índice de comorbilidad de Charlson mayor de dos puntos, la mortalidad a los 200 días del ingreso es mayor del 90%. En cambio, si se recupera mentalmente, no está desnutrido (4 o menos en la valoración subjetiva) y el índice de comorbilidad de Charlson es de dos puntos o menos la mortalidad a los 400 días es menor del 10%. Del mismo modo, a corto plazo la mortalidad oscila entre 0% cuando los tres factores son favorables, recuperación mental, buen estado de nutrición y escasa comorbilidad, y asciende al 87.5% cuando los tres factores son desfavorables. Hay que destacar que la capacidad predictiva de la recuperación mental es muy superior a la del estado de nutrición y a la de la comorbilidad.



### **Marcadores de inflamación**

Cuando comparamos el S100-B (marcador de daño cerebral, principalmente de los astrocitos) y los marcadores de la inflamación TNF alfa, IFN gamma, IL-10 e IL-6, encontramos que S100-B, IFN gamma e IL-6 se encuentran elevados en los tres grupos de enfermos respecto a los controles, siendo por lo general más elevados en el subgrupo de enfermos con sepsis y confusión. Además, la IL-10 y el TNF alfa están aumentados en el grupo confusos sépticos respecto a los confusos no sépticos.

Es llamativo que el grupo de los enfermos confusos sin sepsis muestre también un aumento de algunos de los marcadores como S100-B, IFN gamma e IL-6, y que por lo tanto no estarían en relación a una respuesta a la infección. En este sentido, nuestros resultados coinciden con los de *Van den Boogard M et al. (2011) (58)* quienes refieren en enfermos con delirio - sin inflamación - un aumento de la IL-10, y con los dos de *Van Munster BC et al. (2009 y 2010) (55,155)* que en enfermos con delirio debido a fractura de cadera encuentran un aumento de S100-B, IL-8 y cortisol.

Todavía más elevadas son las concentraciones de S100-B encontradas en los enfermos sépticos sin y con síndrome confusional agudo. *Nguyen DN et al. (2006) (127)* encuentra un aumento de S100-B y de Enolasa Neuronal Específica en enfermos con sepsis grave y shock séptico ingresados en una unidad de cuidados intensivos. Refieren un aumento significativo de S100-B en los pacientes con disminución de la conciencia, que también se relaciona con la mortalidad. En este estudio parece más bien que se trate de un marcador de daño cerebral y fallo de órganos. En nuestro caso no hemos encontrado relación entre S100-B y mortalidad o disfunción de órganos. Tampoco con la recuperación del SCA, ni con la atrofia cerebral. *Candal de Macedo R et al. (2013) en 70 enfermos de cuidados intensivos tampoco encontraron diferencias de las concentraciones de S100-B y de enolasa neuronal específica entre los enfermos que sobrevivieron y los que fallecieron durante el ingreso, a diferencia del APACHE II que si las mostraba (156).*

También se ha referido un aumento del S100-B en pacientes críticos sin daño cerebral (*Routsis C et al. 2006*) (157). Nuestros pacientes sépticos sin delirio también muestran un aumento de dicho marcador cuando se comparan con controles de similar edad por lo que no podemos afirmar que el marcador S100-B sea específico del SCA o del daño cerebral sino que puede aumentar también en los procesos sépticos sin repercusión cerebral, al menos clínica. Aunque se eleva más en la sepsis con delirio no hay diferencias significativas con la sepsis sin confusión.

En nuestra opinión, lo que estos marcadores expresan es la respuesta inflamatoria en los enfermos sépticos, más intensa aún cuando se acompaña de confusión, lo que indica mayor gravedad. En los enfermos confusos pero sin sepsis podría ser debido a otra serie de procesos inflamatorios no infecciosos como neoplasias, traumatismo craneoencefálico, isquemia aguda de miembros, hemorragias activas, insuficiencia cardíaca aguda, etc. Podrían servir para separar los enfermos confusos no sépticos de los confusos sépticos, pero probablemente y por el momento no tengan ninguna utilidad en el diagnóstico del SCA, salvo la posibilidad de confirmar una sepsis.

En resumen y para concluir, los enfermos con un síndrome confusional agudo tienen una alta mortalidad que depende de la evolución del mismo. En caso de recuperación rápida del estado mental, la mortalidad es baja, mientras que si no se recupera, la mortalidad está próxima al 50%. De los componentes del síndrome confusional agudo los que mejor relación tienen con la mortalidad y con la recuperación son la conciencia, la orientación y la capacidad para mantener la atención. La recuperación del síndrome confusional también depende del estado general (buen estado de nutrición y ausencia de fragilidad), de que no exista deterioro cognitivo y también de la capacidad para desarrollar una respuesta inflamatoria adecuada.

# CONCLUSIONES

---



A continuación se resumen las conclusiones de este estudio:

1.- La mortalidad de los enfermos que ingresan con un síndrome confusional agudo (SCA) en el servicio de Medicina Interna está aumentada en relación con la mortalidad de dicho servicio en los tres últimos años (20.5% vs 9.7%). La mortalidad de los enfermos con SCA por sepsis y la de los enfermos con SCA por otra causa fue similar, tanto durante el ingreso (19.1% vs 22.2%) como durante el seguimiento.

2.- El SCA tiene valor pronóstico, sobre todo en relación con su evolución. Los enfermos que no se recuperan del SCA durante el ingreso tienen un riesgo 25.6 veces mayor de fallecer que aquellos que se recuperan, hecho que se mantiene a largo plazo y que es independiente de si el SCA esta causado por una sepsis o por otra causa. Un paciente con SCA se debe considerar como de mal pronóstico hasta que este mejore.

3.- La capacidad de predecir mortalidad de la no de mejoría del SCA es independiente de otros factores como el estado nutricional y la comorbilidad. A corto plazo la mortalidad oscila entre el 87.5% cuando estas tres variables son desfavorables, y el 0% cuando son favorables. A largo plazo, si los tres factores son desfavorables la mortalidad a los 200 días es > 90% mientras que si son favorables la mortalidad a los 400 días es < 10%.

4.- La recuperación mental depende del estado general (nutrición y fragilidad), del deterioro cognitivo (test Pfeiffer) y de la capacidad para tener una respuesta inflamatoria adecuada ( $T^a$  corporal e IL-6).

5.- Los componentes del SCA que mejor se relacionan con la recuperación mental y con la mortalidad son la conciencia, la orientación y la atención. En todos ellos no es la alteración en el primer día la que se relaciona con la mortalidad, sino la persistencia de estas alteraciones el tercer día.

6.- Los enfermos con SCA por sepsis presentan mayor daño cerebral, con mayor atrofia secundaria a enfermedad vascular (factor predisponente) y también una respuesta inflamatoria más intensa con niveles mayores de TNF-a e IL-10 (factor desencadenante) que los enfermos con SCA sin sepsis.

7.- Los enfermos con SCA presentan unas concentraciones de S100-B, TNF-a, IFN-gamma, IL-10 e IL-6 elevadas respecto a los controles de similar edad. Los enfermos con SCA sin sepsis también tienen elevadas las concentraciones de citoquinas y marcadores neuronales. Finalmente, no hay diferencias entre los dos grupos de sépticos (confusos y no confusos). Estos hallazgos sugieren que las moléculas analizadas están en relación con la inflamación más que con la confusión.

# BIBLIOGRAFÍA

---



1. Khan R a., Kahn D, Bourgeois J a. Delirium: Sifting through the confusion. *Curr Psychiatry Rep.* 2009;11:226–34.
2. Morandi a., Pandharipande P, Trabucchi M, Rozzini R, Mistraretti G, Trompeo a. C, et al. Understanding international differences in terminology for delirium and other types of acute brain dysfunction in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2008;34:1907–15.
3. Fong TG, Davis D, Growdon ME, Albuquerque A, Inouye SK. Review The interface between delirium and dementia in elderly adults. *Lancet Neurol.* 2015;14:823–32.
4. Stagno D, Gibson C, Breitbart W. The delirium subtypes: a review of prevalence, phenomenology, pathophysiology, and treatment response. *Palliat Support Care.* 2004;2:171–9.
5. Marcantonio ER. Postoperative delirium: a 76-year-old woman with delirium following surgery. *JAMA.* 2012;308:73–81.
6. Kiely DK, Jones RN, Bergmann M a, Marcantonio ER. Association between psychomotor activity delirium subtypes and mortality among newly admitted post-acute facility patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007;62:174–9.
7. Yang FM, Marcantonio ER, Inouye SK, Kiely DK, Rudolph JL, Fearing MA, et al. Phenomenological subtypes of delirium in older persons: patterns, prevalence, and prognosis. *Psychosomatics.* 2009;50:248–54.
8. 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.
9. Marcantonio E, Ta T, Duthie E, Resnick NM. Delirium severity and psychomotor types: Their relationship with outcomes after hip fracture repair. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:850–7.
10. Inouye SK, Westendorp RGJ, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet.* 2014;383:911–22.
11. Martínez-Velilla N, Alonso Bouzón C, Ripa Zazpe C, Sánchez-Ostiz R. Síndrome confusional agudo postoperatorio en el paciente anciano. *Cir Esp.* 2012;90:75–84.

12. Inouye SKMM, Charpentier PAM. Precipitating Factors for Delirium in Hospitalized Elderly Persons: Predictive Model and Interrelationship With Baseline Vulnerability. *JAMA*. 1996;275:852–7.
13. Fong T, Tulebaev S, Inouye S. Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2009;5:210–20.
14. Elie M, Cole MG, Primeau FJ, Bellavance F. Delirium risk factors in elderly hospitalized patients. *J Gen Intern Med*. 1998;13:204–12.
15. Koponen H, Hurri L, Stenbäck U, Mattila E, Soininen H, Riekkinen PJ. Computed tomography findings in delirium. *J Nerv Ment Dis*. 1989;177:226–31.
16. Soiza RL, Sharma V, Ferguson K, Shenkin SD, Seymour DG, MacLulich AMJ. Neuroimaging studies of delirium: A systematic review. *J Psychosom Res*. 2008;65:239–48.
17. 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.
18. Gunther ML, Morandi A, Krauskopf E, Pandharipande P, Girard TD, Jackson JC, et al. The association between brain volumes, delirium duration, and cognitive outcomes in intensive care unit survivors: the VISIONS cohort magnetic resonance imaging study\*. *Crit Care Med*. 2012 Jul;40:2022–32.
19. Root JC, Pryor KO, Downey R, Alici Y, Davis ML, Holodny A, et al. Association of pre-operative brain pathology with post-operative delirium in a cohort of non-small cell lung cancer patients undergoing surgical resection. *Psychooncology*. 2013;22:2087–94.
20. Cavallari M, Hshieh TT, Guttmann CRG, Ngo LH, Meier DS, Schmitt EM, et al. Brain atrophy and white matter hyperintensities are not significantly associated with incidence and severity of postoperative delirium in older persons without dementia. *Neurobiol Aging*. 2015;36:2122–9.
21. Ambarki K, Israelsson H, Wåhlin A, Birgander R, Eklund A, Malm J. Brain ventricular size in healthy elderly: Comparison between evans index and volume measurement. *Neurosurgery*. 2010;67:94–9.
22. Rossi R, Joachim C, Smith a. D, Frisoni GB. The CT-based radial width of the temporal horn: Pathological validation in AD without cerebrovascular disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004;19:570–4.

23. Rudolph JL, Babikian VL, Birjiniuk V, Crittenden MD, Treanor PR, Pochay VE, et al. Atherosclerosis is associated with delirium after coronary artery bypass graft surgery. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:462–6.
24. Otomo S, Maekawa K, Goto T, Baba T, Yoshitake A. Pre-existing cerebral infarcts as a risk factor for delirium after coronary artery bypass graft surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* [Internet]. 2013;17:799–804.
25. Katznelson R, Djaiani GN, Borger M a, Friedman Z, Abbey SE, Fedorko L, et al. Preoperative use of statins is associated with reduced early delirium rates after cardiac surgery. *Anesthesiology.* 2009;110:67–73.
26. Morandi A, Hughes CG, Thompson JL, Pandharipande PP, Shintani AK, Vasilevskis EE, et al. Statins and Delirium During Critical Illness. *Crit Care Med.* 2014;1:1.
27. Redelmeier D a, Thiruchelvam D, Daneman N. Delirium after elective surgery among elderly patients taking statins. *CMAJ.* 2008;179:645–52.
28. Mariscalco G, Cottini M, Zanobini M, Salis S, Dominici C, Banach M, et al. Preoperative statin therapy is not associated with a decrease in the incidence of delirium after cardiac operations. *Ann Thorac Surg.* 2012;93:1439–48.
29. Culp KR, Cacchione PZ. Nutritional status and delirium in long-term care elderly individuals. *Appl Nurs Res.* 2008;21:66–74.
30. Ringaitienė D, Gineitytė D, Vicka V, Žvirblis T, Šipylaitė J, Irnius A, et al. Impact of malnutrition on postoperative delirium development after on pump coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Surg.* 2015;10:1–7.
31. Ahmed S, Leurent B, Sampson EL. Risk factors for incident delirium among older people in acute hospital medical units: A systematic review and meta-analysis. *Age Ageing.* 2014;43:326–33.
32. 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.
33. Han L, McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Elie M. Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. *Arch Intern Med.* 2001;161:1099–105.

34. Fox C, Smith T, Maidment I, Chan W-Y, Bua N, Myint PK, et al. Effect of medications with anti-cholinergic properties on cognitive function, delirium, physical function and mortality: a systematic review. *Age Ageing*. 2014;43:604–15.
35. Pisani MA, Araujo KLB, Murphy TE. Association of cumulative dose of haloperidol with next-day delirium in older medical ICU patients. *Crit Care Med*. 2015;43(5):996–1002.
36. Mehta S, Cook D, Devlin JW, Skrobik Y, Meade M, Fergusson D, et al. Prevalence, risk factors, and outcomes of delirium in mechanically ventilated adults. *Crit Care Med*. 2015;43:557–66.
37. Young BK, Camicioli R, Ganzini L. Neuropsychiatric adverse effects of antiparkinsonian drugs. Characteristics, evaluation and treatment. *Drugs Aging*. 1997;10:367–83.
38. Inouye SK, Viscoli CM, Horwitz RI, Hurst LD, Tinetti ME. A Predictive Model for Delirium in Hospitalized Elderly Medical Patients Based in Admission Characteristics. *Ann Intern Med*. American College of Physicians; 1993;119:474.
39. Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2008;63:764–72.
40. Hála M. Pathophysiology of postoperative delirium: Systemic inflammation as a response to surgical trauma causes diffuse microcirculatory impairment. *Med Hypotheses*. 2006;68:194–6.
41. Cibelli M, Fidalgo AR, Terrando N, Ma D, Monaco C, Feldmann M, et al. Role of interleukin-1 $\beta$  in postoperative cognitive dysfunction. *Ann Neurol*. 2010;68:360–8.
42. de Rooij SE, van Munster BC, Korevaar JC, Levi M. Cytokines and acute phase response in delirium. *J Psychosom Res*. 2007;62:521–5.
43. Van Munster BC, Korevaar JC, Zwinderman AH, Levi M, Wiersinga WJ, De Rooij SE. Time-course of cytokines during delirium in elderly patients with hip fractures. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56:1704–9.
44. MacLulich AMJ, Edelshain BT, Hall RJ, de Vries A, Howie SEM, Pearson A, et al. Cerebrospinal fluid interleukin-8 levels are higher in people with hip fracture with perioperative delirium than in controls. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59:1151–3.

45. Munster BC Van, Aronica E, Zwinderman AH, Eikelenboom P, Cunningham C, Rooij SEJA De. Neuroinflammation in Delirium : A Postmortem Case-Control Study. 2011;14.
46. Smith JW, Urba WJ, Curti BD, Elwood LJ, Steis RG, Janik JE, et al. The toxic and hematologic effects of interleukin-1 alpha administered in a phase I trial to patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol.* 1992;10:1141–52.
47. Vetto JT, Papa MZ, Lotze MT, Chang AE, Rosenberg SA. Reduction of toxicity of interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells in humans by the administration of corticosteroids. *J Clin Oncol.* 1987;5:496–503.
48. Karp BI, Yang JC, Khorsand M, Wood R, Merigan TC. Multiple cerebral lesions complicating therapy with interleukin-2. *Neurology.* 1996;47:417–24.
49. Sosman JA, Aronson FR, Sznol M, Atkins MB, Dutcher JP, Weiss GR, et al. Concurrent phase I trials of intravenous interleukin 6 in solid tumor patients: reversible dose-limiting neurological toxicity. *Clin Cancer Res.* 1997;3:39–46.
50. Renault PF, Hoofnagle JH, Park Y, Mullen KD, Peters M, Jones DB, et al. Psychiatric complications of long-term interferon alfa therapy. *Arch Intern Med.* 1987;147:1577–80.
51. Nozaki O, Takagi C, Takaoka K, Takata T, Yoshida M. Psychiatric manifestations accompanying interferon therapy for patients with chronic hepatitis C: an overview of cases in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci.* 1997;51:175–80.
52. Gonçalves C-A, Leite MC, Nardin P. Biological and methodological features of the measurement of S100B, a putative marker of brain injury. *Clin Biochem.* 2008;41:755–63.
53. Rasmussen LS, Christiansen M, Rasmussen H, Kristensen PA, Moller JT. Do blood concentrations of neurone specific enolase and S-100 beta protein reflect cognitive dysfunction after abdominal surgery? *Br J Anaesth.* 2000;84:242–4.
54. Herrmann M, Ebert AD, Galazky I, Wunderlich MT, Kunz WS, Huth C. Neurobehavioral outcome prediction after cardiac surgery: role of neurobiochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue. *Stroke.* 2000;31:645–50.

55. van Munster BC, Korse CM, de Rooij SE, Bonfrer JM, Zwinderman AH, Korevaar JC. Markers of cerebral damage during delirium in elderly patients with hip fracture. *BMC Neurol.* 2009;9:21.
56. Munster BC Van, Korevaar JC, Korse CM, Bonfrer JM, Zwinderman AH, Rooij SE De. Serum S100B in elderly patients with and without delirium. 2010;234–9.
57. Khan B a., Farber MO, Campbell N, Perkins A, Prasad NK, Hui SL, et al. S100 calcium binding protein B as a biomarker of delirium duration in the intensive care unit - An exploratory analysis. *Int J Gen Med.* 2013;6:855–61.
58. van den Boogaard M, Kox M, Quinn KL, van Achterberg T, Hoeven V Der, Johannes G, et al. Biomarkers associated with delirium in critically ill patients and their relation with long-term subjective cognitive dysfunction; indications for different pathways governing delirium in inflamed and noninflamed patients. *Crit Care.* 2011;15:R297.
59. Belanoff JK, Gross K, Yager A, Schatzberg AF. Corticosteroids and cognition. *J Psychiatr Res.* 2001;35:127–45.
60. Mu D-L, Wang D-X, Li L-H, Shan G-J, Li J, Yu Q-J, et al. High serum cortisol level is associated with increased risk of delirium after coronary artery bypass graft surgery: a prospective cohort study. *Crit Care.* 2010;14:R238.
61. Kazmierski J, Banys A, Latek J, Bourke J, Jaszewski R. Cortisol levels and neuropsychiatric diagnosis as markers of postoperative delirium: a prospective cohort study. *Crit Care.* 2013;17:R38.
62. Kales HC, Kamholz BA, Visnic SG, Blow FC. Recorded delirium in a national sample of elderly inpatients: potential implications for recognition. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2003;16:32–8.
63. Ely EW, Stephens RK, Jackson JC, Thomason JWW, Truman B, Gordon S, et al. Current opinions regarding the importance, diagnosis, and management of delirium in the intensive care unit: a survey of 912 healthcare professionals. *Crit Care Med.* 2004;32:106–12.
64. Hosokawa K, Gaspard N, Su F, Oddo M, Vincent J-L, Taccone FS. Clinical neurophysiological assessment of sepsis-associated brain dysfunction: a systematic review. *Crit Care.* 2014;18:674.

65. 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.
66. Pierrakos C, Attou R, Decorte L, Kolyviras A, Malinverni S, Gottignies P, et al. Transcranial Doppler to assess sepsis-associated encephalopathy in critically ill patients. *BMC Anesthesiol*. 2014;14:45.
67. Hufschmidt A, Shabarin V. Diagnostic yield of cerebral imaging in patients with acute confusion. *Acta Neurol Scand*. 2008;118:245–50.
68. Hardy JE, Brennan N. Computerized tomography of the brain for elderly patients presenting to the emergency department with acute confusion. *Emerg Med Australas*. 2008;20:420–4.
69. Neelon VJ, Champagne MT, Carlson JR, Funk SG. The NEECHAM Confusion Scale: construction, validation, and clinical testing. *Nurs Res*. 1996;45:324–30.
70. Trzepacz PT, Mittal D, Torres R, Canary K, Norton J, Jimerson N. Validation of the Delirium Rating Scale-revised-98: comparison with the delirium rating scale and the cognitive test for delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2001;13:229–42.
71. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O’Neal P V., Keane K a., et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: Validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:1338–44.
72. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegal AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med*. 1990;113:941–8.
73. Pompei P, Foreman M, Rudberg MA, Inouye SK, Braund V, Cassel CK. Delirium in hospitalized older persons: outcomes and predictors. *J Am Geriatr Soc*. 1994;42:809–15.
74. George J, Bleasdale S, Singleton SJ. Causes and prognosis of delirium in elderly patients admitted to a district general hospital. 1997;423–7.
75. Rockwood K, Cosway S, Carver D, Jarrett P, Stadnyk K, Fisk J. The risk of dementia and death after delirium. *Age Ageing*. 1999;28:551–6.

76. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA*. 2004;291:1753–62.
77. Robinson TN, Raeburn CD, Tran Z V, Angles EM, Brenner L a, Moss M. Postoperative delirium in the elderly: risk factors and outcomes. *Ann Surg*. 2009;249:173–8.
78. Witlox J, Eurelings LSM, de Jonghe JFM, Kalisvaart KJ, Eikelenboom P, van Gool WA. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *JAMA*. 2010;304:443–51.
79. Pauley E, Lishmanov A, Schumann S, Gala GJ, van Diepen S, Katz JN. Delirium is a robust predictor of morbidity and mortality among critically ill patients treated in the cardiac intensive care unit. *Am Heart J*. 2015;170:79–86.
80. Salluh JIF, Wang H, Schneider EB, Nagaraja N, Yenokyan G, Damluji A, et al. Outcome of delirium in critically ill patients : systematic review and meta-analysis. 2015;350:1–10.
81. Edelstein DM, Aharonoff GB, Karp A, Capla EL, Zuckerman JD, Koval KJ. Effect of postoperative delirium on outcome after hip fracture. *Clin Orthop Relat Res*. 2004:195–200.
82. Kat MG, de Jonghe JFM, Vreeswijk R, van der Ploeg T, van Gool W a., Eikelenboom P, et al. Mortality associated with delirium after hip-surgery: A 2-year follow-up study. *Age Ageing*. 2011;40:312–8.
83. Lima DP, Ochiai ME, Lima AB, Curiati J a E, Farfel JM, Filho WJ. Delirium in hospitalized elderly patients and post-discharge mortality. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;65:251–5.
84. McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Belzile E. Delirium predicts 12-month mortality. *Arch Intern Med*. 2002;162:457–63.
85. Bellelli G, Frisoni GB, Turco R, Magnifico F, Trabucchi M, Care A, et al. Delirium Superimposed on Dementia Predicts 12-Month Survival in Elderly Patients Discharged From a Postacute Rehabilitation Facility. 2007;(10).
86. Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, Fong TG, Gross A, Inouye SK, et al. Cognitive Trajectories after Postoperative Delirium. *N Engl J Med*. 2012;367:30–9.

87. Pandharipande P, Girard T, Jackson J, Morandi a., Thompson J, Pun B, et al. Long-Term Cognitive Impairment after Critical Illness. *N Engl J Med.* 2013;369:1306–16.
88. Gross AL. Delirium and Long-term Cognitive Trajectory Among Persons With Dementia and Delirium. *Arch Intern Med.* 2012;172:1.
89. 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.
90. Sylvestre M-P, McCusker J, Cole M, Regeasse A, Belzile E, Abrahamowicz M. Classification of patterns of delirium severity scores over time in an elderly population. *Int Psychogeriatr.* 2006;18:667–80.
91. McCusker J, Cole M, Dendukuri N, Han L, Belzile E. The course of delirium in older medical inpatients: a prospective study. *J Gen Intern Med.* 2003;18:696–704.
92. Adamis D, Treloar A, Martin FC, Macdonald AJD. Recovery and outcome of delirium in elderly medical inpatients. 2006;43:289–98.
93. McAvay GJ, Van Ness PH, Bogardus ST, Zhang Y, Leslie DL, Leo-Summers LS, et al. Older adults discharged from the hospital with delirium: 1-Year outcomes. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54:1245–50.
94. Kiely DK, Marcantonio ER, Inouye SK, Shaffer ML, Bergmann M a., Yang FM, et al. Persistent delirium predicts greater mortality. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57:55–61.
95. Pisani M a., Kong SYJ, Kasl S V., Murphy TE, Araujo KLB, 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.
96. Shehabi Y, Riker RR, Bokesch PM, Wisemandle W, Shintani A, Ely EW. Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care patients. *Crit Care Med.* 2010;38:2311–8.
97. Dasgupta M, Hillier LM. Factors associated with prolonged delirium: a systematic review. *Int Psychogeriatrics.* 2010;22:373.

98. Inouye SK, Bogardus ST, Charpentier P a, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR, et al. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med.* 1999;340:669–76.
99. Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T. Antipsychotics for delirium. *Cochrane database Syst Rev.* 2007:CD005594.
100. van Eijk MMJ, Roes KCB, Honing MLH, Kuiper MA, Karakus A, van der Jagt M, et al. Effect of rivastigmine as an adjunct to usual care with haloperidol on duration of delirium and mortality in critically ill patients: a multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet.* 2010;376:1829–37.
101. Maneeton B, Maneeton N, Srisurapanont M, Chittawatanarat K. Quetiapine versus haloperidol in the treatment of delirium: a double-blind, randomized, controlled trial. *Drug Des Devel Ther.* 2013;7:657–67.
102. 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.
103. van den Boogaard M, Slooter AJ, Brüggemann RJM, Schoonhoven L, Kuiper MA, van der Voort PHJ, et al. Prevention of ICU delirium and delirium-related outcome with haloperidol: a study protocol for a multicenter randomized controlled trial. *Trials.* 2013;14:400.
104. Widmann CN, Heneka MT. Long-term cerebral consequences of sepsis. *Lancet Neurol.* 2014;13:630–6.
105. Bouza C, López-Cuadrado T, Saz-Parkinson Z, Amate-Blanco JM. Epidemiology and recent trends of severe sepsis in Spain: a nationwide population-based analysis (2006-2011). *BMC Infect Dis.* 2014;14:3863.
106. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature.* 2002;420:885–91.
107. Opal SM, Girard TD, Ely EW. The immunopathogenesis of sepsis in elderly patients. *Clin Infect Dis.* 2005:S504–12.
108. Krabbe KS, Bruunsgaard H, Qvist J, Hansen CM, Møller K, Fonsmark L, et al. Hypotension during endotoxemia in aged humans. *Eur J Anaesthesiol.* 2001;18:572–5.

109. Krabbe KS, Bruunsgaard H, Hansen CM, Møller K, Fonsmark L, Qvist J, et al. Ageing is associated with a prolonged fever response in human endotoxemia. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2001;8:333–8.
110. Siami S, Annane D, Sharshar T. The Encephalopathy in Sepsis. *Crit Care Clin.* 2008;24:67–82.
111. Sprung CL, Peduzzi PN, Shatney CH, Schein RM, Wilson MF, Sheagren JN, et al. Impact of encephalopathy on mortality in the sepsis syndrome. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. *Crit Care Med.* 1990;18:801–6.
112. Papadopoulos MC, Davies DC, Moss RF, Tighe D, Bennett ED. Pathophysiology of septic encephalopathy: a review. *Crit Care Med.* 2000;28:3019–24.
113. Ziaja M. Septic encephalopathy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013;13:383.
114. Bleck TP, Smith MC, Pierre-Louis SJ, Jares JJ, Murray J, Hansen CA. Neurologic complications of critical medical illnesses. *Crit Care Med.* 1993;21:98–103.
115. Rudolph JL, Ramlawi B, Kuchel GA, McElhaney JE, Xie D, Sellke FW, et al. Chemokines are associated with delirium after cardiac surgery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008;63:184–9.
116. Alexander JJ, Jacob A, Cunningham P, Hensley L, Quigg RJ. TNF is a key mediator of septic encephalopathy acting through its receptor, TNF receptor-1. *Neurochem Int.* 2008;52:447–56.
117. van den Boogaard M, Ramakers BP, van Alfen N, van der Werf SP, Fick WF, Hoedemaekers CW, et al. Endotoxemia-induced inflammation and the effect on the human brain. *Crit Care.* 2010;14:R81.
118. Yao B, Zhang L-N, Ai Y-H, Liu Z-Y, Huang L. Serum S100 $\beta$  is a better biomarker than neuron-specific enolase for sepsis-associated encephalopathy and determining its prognosis: a prospective and observational study. *Neurochem Res.* 2014;39:1263–9.
119. Hughes CG, Morandi A, Girard TD, Riedel B, Thompson JL, Shintani AK, et al. Association between endothelial dysfunction and acute brain dysfunction during critical illness. *Anesthesiology.* 2013;118:631–9.

120. Michels M, Danielski LG, Dal-Pizzol F, Petronilho F. Neuroinflammation: microglial activation during sepsis. *Curr Neurovasc Res.* 2014;11:262–70.
121. Zhang Q-H, Sheng Z-Y, Yao Y-M. Septic encephalopathy: when cytokines interact with acetylcholine in the brain. *Mil Med Res.* 2014;1:20.
122. Imamura Y, Wang H, Matsumoto N, Muroya T, Shimazaki J, Ogura H, et al. Interleukin-1 $\beta$  causes long-term potentiation deficiency in a mouse model of septic encephalopathy. *Neuroscience.* 2011;187:63–9.
123. Semmler A, Hermann S, Mormann F, Weberpals M, Paxian S a, Okulla T, et al. Sepsis causes neuroinflammation and concomitant decrease of cerebral metabolism. *J Neuroinflammation.* 2008;5:38.
124. Davies NWS, Sharief MK, Howard RS. Infection-associated encephalopathies—their investigation, diagnosis, and treatment. *J Neurol.* 2006;253:833–45.
125. Huynh HK, Dorovini-Zis K. Effects of interferon-gamma on primary cultures of human brain microvessel endothelial cells. *Am J Pathol.* 1993;142:1265–78.
126. Flierl MA, Stahel PF, Rittirsch D, Huber-Lang M, Niederbichler AD, Hoesel LM, et al. Inhibition of complement C5a prevents breakdown of the blood-brain barrier and pituitary dysfunction in experimental sepsis. *Crit Care.* 2009;13:R12.
127. Nguyen DN, Spapen H, Su F, Schiettecatte J, Shi L, Hachimi-Idrissi S, et al. Elevated serum levels of S-100 $\beta$  protein and neuron-specific enolase are associated with brain injury in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34:1967–74.
128. Yao B, Zhang LN, Ai YH, Liu ZY, Huang L. Serum S100 $\beta$  is a better biomarker than neuron-specific enolase for sepsis-associated encephalopathy and determining its prognosis: A prospective and observational study. *Neurochem Res.* 2014;39:1263–9.
129. Piazza O, Russo E, Cotena S, Esposito G, Tufano R. Elevated S100B levels do not correlate with the severity of encephalopathy during sepsis. *Br J Anaesth.* 2007;99:518–21.
130. Ritter C, Tomasi CD, Dal-Pizzol F, Pinto B, Dyson A, de Miranda AS, et al. Inflammation biomarkers and delirium in critically ill patients. *Crit Care.* 2014;18:R106.

131. Eidelman LA, Putterman D, Putterman C, Sprung CL. The spectrum of septic encephalopathy. Definitions, etiologies, and mortalities. *JAMA*. 1996;275:470–3.
132. Zhang L, Wang X, Ai Y, Guo Q, Huang L, Liu Z, et al. Epidemiological features and risk factors of sepsis-associated encephalopathy in intensive care unit patients: 2008-2011. *Chin Med J (Engl)*. 2012;125:828–31.
133. Bone RC. Sepsis, the sepsis syndrome, multi-organ failure: a plea for comparable definitions. *Ann Intern Med*. 1991;114:332–3.
134. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373–83.
135. 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.
136. Mahoney Fi, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel index. *Md State Med J*. 1965;14:61–5.
137. Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc*. 1975;23:433–41.
138. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996; 22:707–10.
139. Tormo A, Santolaria F. Short-term prognostic value of subjective nutritional assessment in general medical patients. *J Nutr Med*. 1994 Jun;4:287.
140. González Hermoso F, Porta Aznárez R, Herrero Segura A. Estudio antropométrico de la población canaria adulta 1985-1987. Santa Cruz de Tenerife: Dirección General de Salud Pública; 1988.
141. Keats TE. Atlas de medidas radiológicas. Elsevier España; 2002. 637 p.

142. Mcgrane S, Girard TD, Thompson JL, Shintani AK, Woodworth A, Ely EW, et al. Procalcitonin and C-reactive protein levels at admission as predictors of duration of acute brain dysfunction in critically ill patients. *Crit Care*. 2011;15:R78.
143. Zhang Z, Pan L, Deng H, Ni H, Xu X. Prediction of delirium in critically ill patients with elevated C-reactive protein. *J Crit Care*. 2014;29:88–92.
144. Ritchie CW, Newman TH, Leurent B, Sampson EL. The association between C-reactive protein and delirium in 710 acute elderly hospital admissions. *Int Psychogeriatr*. 2014;26:717–24.
145. Martín-Ponce E, Santolaria F, Alemán-Valls MR, González-Reimers E, Martínez-Riera A, Rodríguez-Gaspar M, et al. Factors involved in the paradox of reverse epidemiology. *Clin Nutr*. 2010;29:501–6.
146. Covinsky KE, Martin GE, Beyth RJ, Justice AC, Sehgal AR, Landefeld CS. The relationship between clinical assessments of nutritional status and adverse outcomes in older hospitalized medical patients. *J Am Geriatr Soc*. 1999;47:532–8.
147. Rodríguez-Gaspar M, Santolaria F, Jarque-López A, González-Reimers E, Milena A, de la Vega M-J, et al. Prognostic Value of Cytokines in SIRS General Medical Patients. *Cytokine*. 2001;15:232–6.
148. Francis J, Kapoor WN. Prognosis after hospital discharge of older medical patients with delirium. *J Am Geriatr Soc*. 1992;40:601–6.
149. Martín Ponce E. Factores de riesgo cardiovascular y supervivencia a largo plazo en un servicio de Medicina Interna. La Laguna; 2008.
150. van den Boogaard M, Schoonhoven L, van der Hoeven JG, van Achterberg T, Pickkers P. Incidence and short-term consequences of delirium in critically ill patients: A prospective observational cohort study. *Int J Nurs Stud*. 2012;49:775–83.
151. Fick DM, Agostini J V, Inouye SK. Delirium Superimposed on Dementia : A Systematic Review. 2002;1723–32.

152. Suárez-Santamaría M, Santolaria F, Pérez-Ramírez A, Alemán-Valls MR, Martínez-Riera A, González-Reimers E, et al. Prognostic value of inflammatory markers (notably cytokines and procalcitonin), nutritional assessment, and organ function in patients with sepsis. *Eur Cytokine Netw.* 2010;21:19–26.
153. 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.
154. Marcantonio ER, Kiely DK, Simon SE, Orav EJ, Jones RN, Murphy KM, et al. Outcomes of older people admitted to postacute facilities with delirium. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:963–9.
155. van Munster BC, Bisschop PH, Zwinderman AH, Korevaar JC, Endert E, Wiersinga WJ, et al. Cortisol, interleukins and S100B in delirium in the elderly. *Brain Cogn.* 2010;74:18–23.
156. Macedo RC de, Tomasi CD, Giombelli VR, Alves SC, Bristot M de LU, Locks MFT, et al. Lack of association of S100 $\beta$  and neuron-specific enolase with mortality in critically ill patients. *Rev Bras Psiquiatr.* 1999;35:267–70.
157. Routsis C, Stamataki E, Nanas S, Psachoulia C, Stathopoulos A, Koroneos A, et al. Increased levels of serum S100B protein in critically ill patients without brain injury. *Shock.* 2006;26:20–4.



