

Síndrome Confusional Agudo en pacientes con COVID-19

Acute Confusional Syndrome in patients with COVID-19

Fabián Santana-Romo¹; Ana Arévalo-Núñez²

¹Universidad de las Fuerzas Armadas – ESPE, Departamento de Ciencias Exactas, Sangolquí, Ecuador, fmsantana@espe.edu.ec

²Hospital General Provincial Pablo Arturo Suárez, Departamento de Psiquiatría, Quito, Ecuador, ana.arevalo@hpas.gob.ec

DOI: <https://doi.org/10.31243/id.v16.2022.1792>

Resumen

Además de la insuficiencia respiratoria, el SARS-CoV-2 puede causar afectación del sistema nervioso central (SNC), incluido el síndrome confusional agudo (SCA) o *delirium* que se produce en pacientes críticamente enfermos. Se identificó la relación entre el COVID-19 y el síndrome confusional agudo. Mediante una revisión teórica, principalmente fuentes de información primarias se utilizaron las bases de datos especializadas Scielo, Pubmed, Wiley Online Library, BMJ. Se incluyeron artículos sobre el síndrome confusional agudo/delirium en pacientes con COVID-19, publicados en revistas indexadas, con factor de impacto > 2,000; con pacientes de ambos sexos; en idioma castellano o inglés; de acceso libre; con diseño analítico u observacional; revisiones sistemáticas y metaanálisis. La información fue organizada en características de la población estudiada y principales hallazgos o resultados del estudio. El *delirium* en los pacientes con COVID-19 tiene una incidencia variable; predomina entre los adultos mayores, con antecedentes de deterioro

neurocognitivo. El aislamiento social también tiene un rol importante en su aparición. El *delirium* en el curso de la infección por SARS-Cov-2, se relaciona con peor pronóstico, incremento de ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI), estadía hospitalaria y mortalidad; por lo que se sugiere fuertemente la valoración neuropsiquiátrica dentro del protocolo de atención a los pacientes hospitalizados con COVID-19

Palabras clave:

COVID-19, delirium, aislamiento, mortalidad, prevención.

Abstract

In respiratory failure, SARS-CoV-2 can cause central nervous system (CNS) involvement, including acute confusional syndrome (ACS) or delirium that occurs in critically ill patients. The relationship between COVID-19 and acute confusional syndrome was identified. Through a theoretical review, mainly primary sources of information, specialized databases were used: Scielo, Pubmed, Wiley Online Library, BMJ were used. They were included articles on ACS/delirium in patients with COVID-19, published in indexed journals with impact factor > 2.000; with patients about both sexes; in Spanish or English language; open access; with analytical or observational design; systematic reviews and meta-analyzes. The information was organized in characteristics about studied universe data and their main findings/results in the study. Delirium in patients with COVID-19 has a variable incidence; predominates among older adults, with a history of neurocognitive impairment. Social isolation also plays an important role in its appearance. Delirium caused for SARS-Cov-2 infection; therefore, neuropsychiatric assessment is strongly suggested within the care protocol for hospitalized patients with COVID-19.

Keywords:

COVID-19, delirium, isolation, mortality, prevention.

Introducción

En el mes de marzo del año anterior, la Organización Mundial de la Salud (OMS), anunció la pandemia del virus SARS-CoV-2 produciendo COVID-19. Además de la insuficiencia respiratoria, el SARS-CoV-2 puede causar afectación del sistema nervioso central (SNC), incluido el SCA o *delirium* que se produce en pacientes críticamente enfermos (Al-Sarraj et al., 2021).

Hay varias razones por las que la pandemia actual de COVID-19 podría tener consecuencias psiquiátricas. Algunas de estas razones se relacionan con el impacto social más amplio de la pandemia y la respuesta gubernamental, incluidas las medidas de distanciamiento físico y la cuarentena. Tanto la población infectada como la no infectada pueden ser susceptible; como resultado de ciertas experiencias como ansiedad generalizada, aislamiento social, estrés en los trabajadores de la salud y otros trabajadores esenciales, desempleo y dificultades financieras. Otras experiencias pueden ser específicas de personas que están infectadas con el virus, como preocupación por el resultado de su enfermedad, estigma y amnesia o recuerdos traumáticos de una enfermedad grave (Lewnard & Lo, 2020).

El Síndrome Confusional Agudo, también llamado delirium, ocurre en pacientes críticamente enfermos, es un trastorno agudo del sistema nervioso central (SNC) (American Psychiatric Association, 2013). El SCA se puede clasificar en los siguientes subtipos etiológicos: séptico, hipoxémico, metabólico, relacionado con la sedación o no clasificado. En el contexto de COVID-19, debe recordarse que el *delirium* puede ser un síntoma prodrómico de infección o hipoxia asociada con insuficiencia respiratoria grave (Girard et al., 2018).

La aparición de SCA es un predictor independiente de mayor mortalidad, mayores costos de atención y tratamiento; así como periodos de hospitalización más prolongados en la UCI. Estudios epidemiológicos demuestran que hasta el 75% de los pacientes sometidos a ventilación mecánica en unidades de cuidados intensivos sufren SCA en algún momento de su ingreso. No hay indicios de que en el caso de COVID-19 este porcentaje sea menor (Slooter et al., 2017).

En pacientes con COVID-19, el *delirium* puede ser una manifestación de invasión directa del sistema nervioso central (SNC), inducción de mediadores inflamatorios del SNC, un efecto secundario de la falla de otros sistemas orgánicos, un efecto de estrategias sedantes, tiempo prolongado de ventilación mecánica o factores ambientales, incluido el aislamiento social. Estos síntomas pueden requerir un tratamiento neurointensivo especializado. Las respuestas inmunológicas a los *coronaviridae* parecen estar mediadas por la activación aguda de las células T citolíticas. Esta respuesta podría, si se disregula, causar una encefalopatía autoinmune. Los efectos secundarios incluyen hipoxia cerebral o desequilibrio en la regulación del metabolismo, en asociación con insuficiencia de los sistemas pulmonares u otros órganos (Marra et al., 2019).

En consecuencia, el problema que dio origen a esta investigación surge de la necesidad de contar con un resumen de la evidencia disponible, actualizada y confiable, sobre la relación entre SCA y COVID-19, ya que, la presencia de SCA, pudiera ser un indicador de mal pronóstico en estos pacientes y es necesario identificarlo y tratarlo de forma adecuada.

Por lo tanto, con el objetivo de identificar la relación que existe entre el COVID-19 y el síndrome confusional agudo; se realizó esta revisión teórica, con la que se pudo determinar, además, la incidencia de *delirium*, sus factores de riesgo, características y acciones de prevención. La importancia de realizar esta revisión radica en que aportó evidencias sobre si existe o no relación entre el COVID-19 y el SCA, sus posibles causas o factores de riesgo y, la pertinencia de incluir la valoración neuropsiquiátrica en el protocolo de atención de los pacientes con COVID-19, estadio grave. Se trata de un tema de gran importancia, es necesario

contar con una revisión sobre la evidencia disponible, al alcance de los profesionales que se encuentran en la primera línea de atención médica a estos pacientes.

Materiales y métodos

La estrategia de búsqueda se realizó en dos momentos, con dos semanas de separación entre estos, para garantizar que se incluyan la mayor cantidad de publicaciones posibles. Se utilizaron los términos *Mesh* especificados y se descargaron los artículos de libre acceso, que quedaron para su posterior análisis y extracción de la información.

Los términos MESH: “Virus SARS-CoV-2” OR “COVID-19 disease” AND “delirium” OR “acute confusional state” OR “mixed origin delirium” OR “Agitation, emergency” OR “Confusional emergency” OR “emergence delirium” AND “risk factors” AND “English (lang)” OR “Spanish (lang)”.

Metodología

Se utilizaron los términos *Mesh* ya descritos para realizar la búsqueda en las bases de datos especializadas. Se leyeron los resúmenes de los artículos que resultaron de esta búsqueda y, se descargaron los de libre acceso, que cumplían con los criterios de selección ya establecidos. En un segundo momento, se realizó una lectura más profunda de los artículos y la información fue organizada en una matriz de datos, en los que se recogió información sobre: autores, país de publicación, revista, características de la población estudiada y principales hallazgos o resultados del estudio. Después de realizado el análisis de todos los artículos seleccionados, se procedió a la redacción del artículo de revisión, con un análisis de la información obtenida.

Resultados

Se incluyeron 17 artículos, que cumplieron con los criterios de selección establecidos; de un total de 33 artículos identificados. De los artículos incluidos en esta revisión, el 47,1% fue encontrado en Pubmed (n = 8); el 41,2% en Wiley Online Library (41,2%) y, en las bases de datos BMC y Science Direct, se seleccionó un artículo en cada una (5,9%). Estos datos se pueden visualizar en la tabla 1, la misma que tiene la información básica de resumen para continuar con esta revisión del estado del arte.

Tabla 1. Lista de artículos analizados

Autor/año	Revista	Buscador
Schneider et al., (2021).	Eur. J. Neurol.	Wiley Online Library
Paterson et al., (2020).	Brain	Pubmed
Vrillion et al., (2020).	J. Am. Geriatr. Soc.	Pubmed
Kotfis et al., (2020).	Critical Care	BMC
Garcez et al., (2020).	J Am Geriatr Soc	Wiley Online Library
Rebora et al., (2020)	J Am Geriatr Soc	Pubmed
Garg et al., (2020).	J Med Virol	Pubmed
Beach et al., (2020).	Gen Hosp Psychiatry	Pubmed
Gregorevic et al., (2021).	Intern Med J	Wiley Online Library
Mao et al., (2020).	JAMA Neurology	Wiley Online Library
Pranata et al., (2020).	Arch Gerontol Geriatr	ScienceDirect
Knopp et al., (2020).	Eur Geriatr Med	Wiley Online Library
Kennedy et al., (2020).	JAMA Neurology	Wiley Online Library
Rawle et al., (2020)	Aging Medicine	Wiley Online Library
Hawkins et al., (2020).	J Psychosom Res.	Pubmed
Kotfis et al., (2020).	Anesthesiol Intensive Ther.	Pubmed

Fuente: *Elaboración propia en base a datos obtenidos de la revisión del estado del arte*

Incidencia del SCA en pacientes hospitalizados con diagnóstico de

COVID-19

Se incluyeron 10 publicaciones (Garcez et al., 2020; Gregorevic et al., 2021; Kennedy et al., 2020; Knopp et al., 2020; Mao et al., 2020; Paterson et al., 2020; Pranata et al., 2021; Rawle et al., 2020; Rebora et al., 2021; Vrillon et al., 2020) que reportaban la incidencia de *delirium* en los pacientes hospitalizados con COVID-19; en las que se determinaron cifras variables, que oscilaban entre el 7,5% y el 71,1%. Cabe señalar que solamente uno de los trabajos mencionados, incluía población adulta general (≥ 18 años) (Paterson et al., 2020); y el resto de las investigaciones fueron realizadas en pacientes con más de 50 años de edad. Los porcentajes de resumen se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Incidencia de delirium en pacientes hospitalizados con COVID-19

Autor/es	Incidencia (%)
(Paterson et al., 2020).	34,0
(Vrillon et al., 2020).	71,1
(Garcez et al., 2020).	33,0
(Rebora et al., 2021).	14,1
(Gregorevic et al., 2021).	50,0
(Mao et al., 2020).	7,5
(Pranata et al., 2021).	27,0
(Knopp et al., 2020).	29,0
(Kennedy et al., 2020).	28,0
(Rawle et al., 2020).	41,0

Fuente: *Elaboración propia en base a datos obtenidos de la revisión del estado del arte*

Factores de riesgo para evidenciar SCA en pacientes hospitalizados con COVID-19

Al analizar los factores de riesgo de SCA en pacientes hospitalizados con COVID-19, se observó que la presencia de obesidad (Kennedy et al., 2020; Schneider et al., 2021), la edad avanzada (Beach et al., 2020; Garcez et al.,

2020; Garg et al., 2021), el antecedente de deterioro cognitivo previo (Beach et al., 2020; Kennedy et al., 2020; Kotfis, Williams Roberson, Wilson, Dabrowski, et al., 2020; Reborá et al., 2021; Vrillon et al., 2020); el aislamiento, la soledad, ansiedad y depresión, a consecuencia de las políticas de distanciamiento social (Kotfis, Williams Roberson, Wilson, Dabrowski, et al., 2020; Kotfis, Williams Roberson, Wilson, Pun, et al., 2020); el uso previo de psicofármacos (Kennedy et al., 2020; Kotfis, Williams Roberson, Wilson, Pun, et al., 2020) y la presencia de complicaciones graves a consecuencia del COVID-19 (Hawkins et al., 2021; Kotfis, Williams Roberson, Wilson, Pun, et al., 2020), fueron los factores más reportados en las investigaciones consultadas.

En una de las investigaciones analizadas, se determinó que por cada mg/dL que se incrementó la PCR, aumentó en un 1% el riesgo (Pranata et al., 2021). Ver tabla 3.

Tabla 3. Factores de riesgo de delirium en pacientes hospitalizados con COVID-19

Autor/es	Factores de riesgo
Schneider <i>et al.</i> , (Schneider et al., 2021).	- Obesidad - Diabetes Mellitus tipo 2
Vrillon <i>et al.</i> , (Vrillon et al., 2020)..	- Antecedentes de alteraciones neurocognitivas.
Kotfis <i>et al.</i> , (20).	- Restricción del contacto social y familiar - Sentimiento de aislamiento, - Desconexión de la familia - Inmovilización prolongada - Ansiedad, depresión, relacionadas con la pandemia - Interrupción de los servicios religiosos o espirituales: desesperanza, aumento del miedo y la ansiedad - Antecedentes de trastornos neurocognitivos
Garcez <i>et al.</i> , (Garcez et al., 2020).	- Edad avanzada
Reborá <i>et al.</i> , (Reborá et al., 2021).	- Antecedentes de demencia - Comorbilidades - Radiografía o Tomografía de tórax positiva para COVID-19

Garg <i>et al.</i> , (Garg <i>et al.</i> , 2021).	- Edad mayor a 50 años
Beach <i>et al.</i> , (Beach <i>et al.</i> , 2020).	- Edad > 65 años - Antecedentes de deterioro cognitivo
Pranata <i>et al.</i> , (Pranata <i>et al.</i> , 2021).	- El riesgo de <i>delirium</i> se incrementó en 1% por cada mg/dL que se incrementó la PCR
Kennedy <i>et al.</i> , (Kennedy <i>et al.</i> , 2020).	- Edad > 75 años (RR: 1,51; IC 95%: 1,17-1,95). - Vivir en una institución de cuidados a largo plazo (RR: 1,23; IC 95%: 0,98-1,55) - Uso previo de antipsicóticos (RR: 1,42; IC 95%: 1,11-1,81) - Déficit visual (RR: 1,98; IC 95%: 1,54-2,54) - Déficit auditivo (RR: 1,10; IC 95%: 0,78-1,55) - Enfermedad de Parkinson (RR: 1,88; IC 95%: 1,30-2,58)
Hawkins <i>et al.</i> , (Hawkins <i>et al.</i> , 2021).	- Complicaciones de COVID-19 (neumonía, necesidad de ventilación mecánica, estado de hiper coagulabilidad) - Estado proinflamatorio
Kotfis <i>et al.</i> , (Kotfis, Williams Roberson, Wilson, Pun, <i>et al.</i> , 2020).	Factores ambientales: - Distanciamiento social - Aislamiento Factores iatrogénicos: - Sedantes - Relajantes musculares - Ventilación mecánica prolongada - Uso de propofol, benzodiazepinas u opioides - Analgesia inadecuada Factores psicológicos: - Miedo - Ansiedad - Desorientación

Fuente: *Elaboración propia en base a datos obtenidos de la revisión del estado del arte*

Características y formas de presentación del delirium o SCA en pacientes hospitalizados con COVID-19

Se pudo determinar que los pacientes COVID-19 positivos presentaron más hipoxemia, y más inflamación ($p < 0,05$), mayor tiempo de hospitalización, alteraciones en la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) consistentes con realce

de las leptomeninges, hemorragias difusas. Los síntomas neurológicos se mantuvieron a los 3 meses del egreso: fatiga, ansiedad y depresión; así como los cambios en la RMN (Schneider et al., 2021).

Por otra parte, se describe que el SCA predominó entre los pacientes mayores de 50 años, que presentaron también desorientación, con exámenes de neuroimagen normales (Paterson et al., 2020). La recuperación total se obtuvo en el 70% de los casos y, el *delirium* apareció en promedio a los 4,5 días de evolución de la enfermedad por SARS-CoV-2 (\square : 4,5 DE: -4 a 21 días); fue a los tres días en promedio (\square : 3; DE: -1,4 días) (Gregorevic et al., 2021); mientras que, el inicio del *delirium* ocurrió entre 5 y 14 días de inicio de los síntomas respiratorios y, se acompañó de cefalea, vómitos y alteraciones del sensorio (Garg et al., 2021).

Se explica que el SCA se asociaba con estadía hospitalaria prolongada, mayor riesgo de mortalidad (55%) y de ingreso en UCI con necesidad de ventilación mecánica (Garcez et al., 2020). También establecieron que los pacientes hospitalizados por COVID-19 que presentaron *delirium* tuvieron una mortalidad de 58,9% (n = 43) y, presentaron hasta dos veces más probabilidad de morir, con respecto al reporte de los pacientes sin *delirium* (Rebora et al., 2021).

El *delirium* se asoció con mortalidad (OR: 2,39; IC 95%: 1,64-3,49) (Pranata et al., 2021), mientras que otros autores determinaron que el *delirium* como síntoma principal se observó en el (n = 37; 16%), sin síntomas típicos de COVID-19 (n = 84; 37%); además, el *delirium* incrementó el riesgo de ingreso en UCI (RR: 1,67; IC 95%: 1,30-2,15) y muerte (RR: 1,24; IC 95%: 1,00 - 1,55) (Rawle et al., 2020), finalmente el *delirium* se asoció con un incremento de la mortalidad y de deterioro cognitivo al alta ($p < 0,05$) (Knopp et al., 2020).

Se reporta que el *delirium* estuvo acompañado de otras manifestaciones neurológicas, como somnolencia, confusión, estupor (Mao et al., 2020). El deterioro del estado mental fue el síntoma inicial en todos los casos, todos los pacientes presentaron rigidez, agitación, alogia, abulia, y elevación de los marcadores inflamatorios y, los signos en la RMN fueron hipoperfusión

frontotemporal y refuerzo de las leptomeninges (Beach et al., 2020).

Se ha argumentado que en pacientes con COVID-19, el *delirium* puede ser una manifestación de invasión directa del sistema nervioso central, inducción de mediadores inflamatorios del SNC, efecto secundario de la falla de otros órganos, efecto de estrategias sedantes, tiempo prolongado de ventilación mecánica, o el aislamiento social (Kotfis, Williams Roberson, Wilson, Dabrowski, et al., 2020). Ver tabla 4.

Tabla 4. Características del delirium en pacientes hospitalizados con COVID-19

Autor/es	Características
(Schneider et al., 2021).	<ul style="list-style-type: none"> - Los pacientes COVID-19 positivos presentaron más hipoxemia, y más inflamación ($p < 0,05$). - Mayor tiempo de hospitalización - Alteraciones en la RMN: Realce de las leptomeninges, hemorragias difusas - Síntomas neurológicos persistentes a los 3 meses: fatiga, ansiedad y depresión; así como los cambios en la RMN
(Paterson et al., 2020).	<ul style="list-style-type: none"> - Mayores de 50 años - Confusión - Desorientación - Neuroimagen normal - Recuperación total: (n = 7; 70%) - Recuperación parcial: (n = 3; 30%) - Días de evolución de COVID-19 antes de la aparición del delirium: (\bar{x}: 4,5 DE: -4 a 21 días)
(Kotfis, Williams Roberson, Wilson, Dabrowski, et al., 2020).	<ul style="list-style-type: none"> - En pacientes con COVID-19, el <i>delirium</i> puede ser una manifestación de invasión directa del sistema nervioso central, inducción de mediadores inflamatorios del SNC, efecto secundario de la falla de otros órganos, efecto de estrategias sedantes, tiempo prolongado de ventilación mecánica, o el aislamiento social
(Garcez et al., 2020).	Delirium asociado con:

	<ul style="list-style-type: none"> - Estadía hospitalaria prolongada - Mortalidad (55%) - Ingreso en UCI - Necesidad de ventilación mecánica
(Rebora et al., 2021).	<ul style="list-style-type: none"> - Mortalidad: (n = 43; 58,9%) - Los pacientes con delirium presentaron hasta dos veces más probabilidad de morir, con respecto a los pacientes sin <i>delirium</i>
(Garg et al., 2021).	<ul style="list-style-type: none"> - Inicio de los <i>delirium</i> entre 5 y 14 días de inicio de los síntomas respiratorios - Acompañado de cefalea, vómitos y alteraciones del sensorio
(Beach et al., 2020).	<ul style="list-style-type: none"> - El deterioro del estatus mental fue el síntoma inicial en todos los casos. - Todos los pacientes presentaron rigidez, agitación, alogia, abulia, y elevación de los marcadores inflamatorios - Signos en la RMN: hipoperfusión frontotemporal y refuerzo de las leptomeninges
(Gregorevic et al., 2021)	<ul style="list-style-type: none"> - Aparición del <i>delirium</i> (□: 3; DE: -1,4 días)
(Mao et al., 2020).	<ul style="list-style-type: none"> - Acompañado de otras manifestaciones neurológicas, como somnolencia, confusión, estupor
(Pranata et al., 2021).	<ul style="list-style-type: none"> - El <i>delirium</i> se asoció con la mortalidad (OR: 2,39; IC 95%: 1,64-3,49)
(Knopp et al., 2020).	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Delirium</i> se asoció con un incremento de la mortalidad y de deterioro cognitivo al alta (p < 0,05)
(Kennedy et al., 2020).	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Delirium</i> como síntoma principal (n = 37; 16%) - No síntomas típicos de COVID-19 (n = 84; 37%) - El delirium incrementó el riesgo de ingreso en UCI (RR: 1,67; IC 95%: 1,30 - 2,15) y muerte (RR: 1,24; IC 95%: 1,00 - 1,55)
(Rawle et al., 2020).	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Delirium</i> incrementa la mortalidad (OR: 1,25; IC 95%: 1,00 - 1,58) - Forma de presentación atípica del virus en adultos mayores

Fuente: *Elaboración propia en base a datos obtenidos de la revisión del estado del arte*

Prevención y Tratamiento del SCA o delirium en pacientes hospitalizados por COVID-19.

La mayoría de los autores consultados concuerdan en que las acciones para la prevención del SCA en los pacientes hospitalizados con COVID-19, no difieren sustancialmente de los protocolos estándares de prevención del delirium en el hospital. Ver tabla 5.

Se debe descartar otras causas de la presentación de SCA como pueden ser: (metabólica, hipoxemia, medicamentosa, disfunción cardíaca, coagulopatía, deshidratación) (Beach et al., 2020).

Tabla 5. Prevención y tratamiento del delirium en pacientes hospitalizados con COVID-19

Autor/es	Prevención/tratamiento
(Kotfis, Williams, Roberson, Wilson, Dabrowski, et al., 2020)	<p>Realizar pruebas de detección periódicas del <i>delirium</i>.</p> <p>Intervenciones no farmacológicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La orientación es una prioridad, porque los pacientes ven a la atención médica con equipo de protección personal. - Apoyo para los sentidos (audífonos / anteojos). - Monitorear la anosmia o ageusia. - Limitar el uso de medicamentos que actúan sobre el SNC a pacientes agitados. - Movilización temprana. <p>Identificar riesgos de <i>delirium</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedades (nuevas infecciones nosocomiales, insuficiencia cardíaca adquirida). - Eliminación de drogas, suspender todos los medicamentos psicoactivos innecesarios, estar atento a la abstinencia si el paciente estaba en un curso prolongado de sedantes. - Medio ambiente, maximizar el sueño, orientación, minimizar la privación sensorial.
(Beach et al., 2020).	<ul style="list-style-type: none"> - Descartar otras causas de SCA (metabólica, hipoxemia, medicamentosa, disfunción cardíaca, coagulopatía, deshidratación). - La valoración es similar a la de otros casos de <i>delirium</i>.
(Hawkins et al., 2021).	<p>Prevención:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evitar el sobre uso de sedantes en pacientes de UCI.

- Identificar posibles factores causantes del *delirium*: manejo del dolor, evitar retención urinaria y fecal, evitar restricciones físicas, evitar el uso de anticolinérgicos, benzodiazepinas y opioides siempre que sea posible.

Tratamiento farmacológico:

- Haloperidol (0,5 - 1 mg).
- Considerar agregar lorazepam o midazolam si se mantiene agitado.
- Si el paciente tiene disfagia: levomepromazina (12,5 - 25 mg) (sc)

(Kotfis, Williams
Roberson, Wilson,
Pun, et al., 2020).

Estrategia ABCDEF de prevención del *delirium* en UCI:

- A. Prevención y manejo del dolor.
 - B. respiración espontánea.
 - C. Elección adecuada de la analgesia y sedación.
 - D. Identificación, prevención y tratamiento del *delirium*.
 - E. Movilización temprana.
 - F. Involucrar a la familia.
- Reducir el riesgo de *delirium* mediante tratamiento adecuado del dolor.
 - Evitar la retención urinaria y problemas gastrointestinales (estreñimiento).
 - Identificar y tratar infecciones hospitalarias y mantener una oxigenación adecuada.
 - Evitar las benzodiazepinas en la sedación y la abstinencia repentina de medicamentos que el paciente toma de forma crónica

(LaHue et al., 2020).

Prevención del *delirium* en pacientes hospitalizados con COVID-19:

Detección sistemática y de rutina del delirium

- Evaluar y ajustar medicamentos con potencial para producir delirium.
- Evitar los antipsicóticos a menos que el paciente sea un peligro para sí mismo o para los demás.

Necesidades físicas fundamentales

- Evaluar y tratar el dolor, las náuseas, el estreñimiento y la tos.
- Tratar la deshidratación con líquidos orales.
- Estimulación cognitiva.
- Reorientar al paciente con cada interacción.
- Facilitar el chat por teléfono / video con la familia.

Normalizar los ciclos de sueño / vigilia

- Proporcionar luz solar durante el día (p. Ej., Persianas abiertas y encender las luces).
- Mantener la habitación oscura y silenciosa por la noche.
- Programar la melatonina para dormir si es necesario.
- Limitar los cambios de habitación o las pruebas que se realicen fuera de la habitación durante las horas de la noche.

Movilización

Movilización asistida durante las comidas y la administración de medicamentos.

Mantener la silla y los dispositivos de asistencia en la habitación

Minimizar las restricciones físicas

- Retirar líneas, catéteres, pulsioximetría y telemetría cuando sea apropiado.
- Suspender los catéteres de vejiga y recto tan pronto como sea posible
- Minimizar la privación sensorial.
- Mantener los anteojos al alcance.
- Proporcionar dispositivos amplificadores portátiles y/o audífonos personales.

Fuente: *Elaboración propia en base a datos obtenidos de la revisión del estado del arte*

Se recomienda realizar pruebas de detección periódicas del *delirium* y, el uso de intervenciones no farmacológicas, afirmando que la conexión con el paciente es una prioridad, porque estos ven al personal sanitario con equipo de protección personal y se les dificulta reconocerlos. El apoyo para los sentidos (audífonos / anteojos); la monitorización de la anosmia o ageusia, la limitación de los medicamentos que actúan sobre el SNC a pacientes agitados y la movilización temprana, también son acciones importantes en la prevención del delirium en pacientes hospitalizados (Kotfis, Williams Roberson, Wilson, Pun, et al., 2020).

Adicionalmente, estos investigadores recomiendan identificar riesgos de *delirium*, como las enfermedades (nuevas infecciones nosocomiales, insuficiencia cardíaca adquirida); así como la eliminación de drogas, suspender todos los medicamentos psicoactivos innecesarios, estar atento a la abstinencia si el paciente estaba en un curso prolongado de sedantes; maximizar las medidas de higiene del sueño y minimizar la privación sensorial (Kotfis, Williams Roberson, Wilson, Dabrowski, et al., 2020).

Describen la estrategia ABCDEF de prevención del delirium en UCI, que consiste en la prevención y manejo del dolor, garantizar la respiración espontánea, la elección adecuada de la analgesia y sedación, la identificación y tratamiento del

delirium, la movilización temprana e involucrar a la familia. Para estos investigadores, debe reducirse el riesgo de *delirium* mediante tratamiento adecuado del dolor; evitar la retención urinaria y problemas gastrointestinales (estreñimiento); identificar y tratar infecciones hospitalarias y mantener una oxigenación adecuada; evitar el uso de benzodiazepinas en la sedación y la abstinencia repentina de medicamentos que el paciente toma de forma crónica (Kotfis, Williams Roberson, Wilson, Dabrowski, et al., 2020).

Se describe acciones de prevención, evitar el sobre uso de sedantes en pacientes de UCI e identificar posibles factores causantes del *delirium*: manejo del dolor inadecuado, la retención urinaria y fecal, las restricciones físicas; evitar el uso de anticolinérgicos, benzodiazepinas y opioides siempre que será posible (Hawkins et al., 2021).

Establece acciones basadas en la detección sistemática y de rutina del *delirium*; garantizar las necesidades físicas fundamentales de los pacientes, normalizar los ciclos de sueño/vigilia; la movilización y minimizar las restricciones físicas (LaHue et al., 2020).

Discusión

Aunque la fiebre y los síntomas respiratorios son características típicas de la infección por COVID-19, no se deben ignorar otros signos y síntomas agudos durante esta pandemia. Según la evidencia actual, el SCA es común en pacientes afectados por SARS-CoV-2 en todo el espectro de gravedad. Puede ser un síntoma central en la presentación, incluso en ausencia de síntomas respiratorios; sin embargo, el SCA puede no reconocerse y diagnosticarse de forma insuficiente, lo que limita la capacidad de los médicos para controlar sus causas y síntomas subyacentes, así como para apreciar su impacto a corto y largo plazo en los pacientes (Alkeridy et al., 2020).

En esta revisión, se observaron diferencias importantes en los reportes de incidencia de *delirium* en pacientes hospitalizados con COVID-19 (Garcez et al., 2020; Gregorevic et al., 2021; Kennedy et al., 2020; Knopp et al., 2020; Mao et

al., 2020; Paterson et al., 2020; Pranata et al., 2021; Rawle et al., 2020; Reborá et al., 2021; Vrillon et al., 2020); estas diferencias pudieran justificarse por varias causas, incluidas las características de la población, el tiempo de seguimiento o los criterios utilizados para el diagnóstico de *delirium*; sin embargo, existió concordancia en la literatura consultada en que, se trata de un evento frecuente en adultos mayores, con varias comorbilidades y, con antecedentes de déficits neurocognitivos y, puede ser la única forma de presentación en algunos casos, especialmente adultos mayores.

Los hallazgos de esta revisión concuerdan con otras investigaciones dónde se reportó una incidencia de SCA del 42%, en una serie de 71 pacientes mayores de 60 años hospitalizados con COVID-19; con una mortalidad del 28% a las 4 semanas y, con serias afectaciones al estado cognitivo de estos pacientes, tras su recuperación. Estos autores concluyeron que, el SCA es frecuente e infradiagnosticado en el contexto del COVID-19 (Mcloughlin et al., 2020).

Se describe una incidencia de SCA del 27,3%, en una serie de adultos mayores hospitalizados por COVID-19, en la UCI; de los cuales, el 72% falleció durante su estadía en la UCI, con una probabilidad de morir 4 veces mayor que los pacientes que no desarrollaron este síndrome confusional agudo; por lo que concluyeron que se trata un problema que afecta a un porcentaje importante de la población adulta mayor con COVID-19 y, tiene una relación directa con la mortalidad, por lo que es necesario realizar el diagnóstico oportuno (Marengoni et al., 2020).

En cuanto a los factores de riesgo de SCA durante la hospitalización por COVID-19, la mayoría de las investigaciones que se analizaron concuerdan en que es más probable que aparezca en hombres, adultos mayores, polimórbidos, con antecedentes de déficit neurocognitivo y con uso de psicofármacos, lo que es común para el *delirium* en el contexto de cualquier causa infecciosa de hospitalización, no solamente por COVID-19 (Beach et al., 2020; Garcez et al., 2020; Pranata et al., 2021; Schneider et al., 2021; Vrillon et al., 2020).

En este sentido; se ha demostrado claramente que el sexo, el uso de opioides y la ventilación mecánica no alteran el riesgo de aparición de *delirium*; además, otros factores de riesgo importantes son el antecedente de hipertensión; ingreso debido a una enfermedad neurológica; trauma; y el uso de medicación psicoactiva (por ejemplo, antipsicóticos, anticonvulsivos). El historial de enfermedad respiratoria, ingreso médico, uso de nicotina, diálisis o hemofiltración endovenosa continua y una puntuación más baja en la Escala de coma de Glasgow no aumentan el riesgo de *delirium* (Devlin et al., 2018).

Sin embargo, la emergencia sanitaria actual, vino acompañada de una serie de medidas gubernamentales que tenían la intención de frenar los contagios; estas medidas se basan casi exclusivamente en el aislamiento social; lo que tuvo una afectación importante gran parte de la población, incluyendo los adultos mayores; en los que se describe un incremento de la soledad, aislamiento, privación del contacto con familiares y amigos e institucionalización; lo que ha sido identificado por varios de los investigadores consultados, como factores que favorecen la aparición del SCA (Kennedy et al., 2020; Kotfis, Williams Roberson, Wilson, Dabrowski, et al., 2020; Kotfis, Williams Roberson, Wilson, Pun, et al., 2020).

En consecuencia, la evidencia indica que los individuos que son mayores, tienen demencia y enfermedades más graves, parecen ser más susceptibles a desarrollar *delirium* durante la hospitalización por COVID-19; especialmente si se hallaban en situación de aislamiento social, como parte de las políticas para tratar de reducir el número de contagios; lo que puede resultar particularmente difícil para las personas mayores, que son menos propensas a recurrir a métodos virtuales o electrónicos de comunicación interpersonal (Kotfis, Williams Roberson, Wilson, Dabrowski, et al., 2020).

La situación en la que el paciente se encuentra aislado y el contacto personal con familiares y amigos es imposible, se reconoce como un factor de riesgo adicional para el SCA. Los sentimientos de soledad y aislamiento pueden provocar un empeoramiento del bienestar, síntomas depresivos, ansiedad e ira, especialmente en los ancianos. Además, esto puede provocar apatía, socavar la

voluntad de movilización y aumentar aún más el riesgo de SCA (Maldonado, 2018).

En relación a las características del SCA en pacientes hospitalizados con COVID-19; la evidencia consultada indica que suele ser la forma de presentación atípica en adultos mayores; que aparece en la primera semana de contagio, aun antes de que se manifiesten los síntomas respiratorios y, que tiene una relación directa con el riesgo de ingreso en UCI, la necesidad de ventilación mecánica y la muerte (Garcez et al., 2020; Garg et al., 2021; Gregorevic et al., 2021; Knopp et al., 2020; Pranata et al., 2021; Rawle et al., 2020; Schneider et al., 2021).

En este sentido, el SCA se considera un factor agravante para el COVID-19; ya que se presenta en pacientes con varias condiciones de vulnerabilidad (edad, comorbilidad, antecedentes de déficit neurocognitivo); además, puede pasar inadvertido; ya que se acompaña de varias manifestaciones neuropsiquiátricas y puede ser consecuencia de la invasión del sistema nervioso central por el virus, de la deshidratación, la fiebre y otros varios factores (Rogers et al., 2020).

La presentación del Síndrome confusional agudo, en un paciente con COVID-19; es un factor de riesgo conocido de deterioro cognitivo, y pone de manifiesto un daño neurológico que puede persistir aun después de la recuperación; además, en los pacientes con trastornos mentales de base, como la ansiedad, depresión y trastorno de estrés post traumático; el riesgo de un deterioro cognitivo permanente, después de la infección por COVID-19, es mayor en presencia de SCA (Méndez et al., 2021).

Acerca de las acciones de prevención del SCA en pacientes hospitalizados con COVID-19; en esta revisión se observó que la mayoría de los autores recomiendan evitar el uso de benzodiazepinas, la restricción física, garantizar la movilización temprana; el manejo adecuado del dolor y la sedación; evitar las retenciones urinarias o fecales, garantizar la iluminación adecuada, así como la higiene del sueño y la comunicación adecuada, que se ve entorpecida con el uso del equipo de protección personal (Beach et al., 2020; Hawkins et al., 2021; Kotfis, Williams Roberson, Wilson, Dabrowski, et al., 2020; Kotfis, Williams

Roberson, Wilson, Pun, et al., 2020; LaHue et al., 2020).

Aunque la mayoría de los pacientes ingresan con factores de riesgo no modificables, para el desarrollo de SCA; se conoce que existen estrategias para prevenir su aparición, estas estrategias concuerdan con los hallazgos de esta revisión y coinciden con las directrices aceptadas internacionalmente. Estas intervenciones se centran en el abordaje no farmacológico, modificando algunos factores ambientales, y corrigiendo aspectos como el dolor y el uso de benzodiazepinas (Allen & Alexander, 2012).

Existe evidencia que indica que, la eficacia de la dexametasona, donapezilo o rivastigmina, no ha sido confirmada en la prevención del SCA en UCI (Trogrlić et al., 2015). Se ha puesto atención a la efectividad de las estatinas para este fin; debido a sus efectos antiinflamatorios y pleiotrópicos; sin embargo, los resultados obtenidos no han sido contundentes, lo que refuerza la importancia de las acciones no farmacológicas en la prevención del *delirium* en pacientes hospitalizados por COVID-19 (Serafim et al., 2015).

En esta investigación, se evidenció la necesidad de incluir la valoración neuropsiquiátrica en el protocolo de atención a los pacientes hospitalizados con COVID-19; especialmente aquellos que presentan factores de riesgo conocidos para desarrollar síndrome confusional agudo, ya que, al ser un factor de mal pronóstico, con aumento del riesgo de mortalidad en los pacientes con COVID-19; debe ser adecuadamente prevenido, identificado y tratado

Esta investigación tiene como limitación, que no se realizó un análisis sistemático de la calidad de la evidencia, sino que solamente se realizó una revisión teórica de la literatura. Dentro de sus fortalezas, puede mencionarse que se incluyeron publicaciones de países desarrollados, en Europa y América, lo que brinda una visión más global del problema.

Conclusión

El SCA o *delirium* tiene una incidencia variable, en los pacientes hospitalizados por COVID-19. Predomina entre los adultos mayores, polimórbidos; con antecedentes de deterioro neurocognitivo. El aislamiento social en el contexto de la pandemia también tiene un rol importante en su aparición. Se relaciona con peor pronóstico, incremento del riesgo de ingreso en UCI, estadía hospitalaria y mortalidad. Suele aparecer como manifestación aislada en pacientes con COVID-19 de presentación atípica, o durante la primera semana de aparición de los síntomas respiratorios, determinando explícitamente que existe una correlación, entre la insuficiencia respiratoria por COVID-19 y la gama de alteraciones cognitivas, del estado de ánimo, del sueño y de la conducta. La prevención se basa en acciones no farmacológicas, encaminadas a evitar la desorientación, el uso de fármacos con acción en el SNC y la movilización temprana. Debido a su alta incidencia, debería considerarse la valoración neuropsiquiátrica, dentro del protocolo de atención a los pacientes hospitalizados con COVID-19.

Conflicto de intereses

Los autores de este artículo no tienen ningún conflicto de interés.

Bibliografía

- Al-Sarraj, S., Troakes, C., Hanley, B., Osborn, M., Richardson, M. P., Hotopf, M., Bullmore, E., & Everall, I. P. (2021). Invited Review: The spectrum of neuropathology in COVID-19. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 47(1), 3–16. <https://doi.org/10.1111/nan.12667>
- Alkeridy, W. A., Almaghlouth, I., Alrashed, R., Alayed, K., Binkhamis, K., Alsharidi, A., & Liu-Ambrose, T. (2020). A Unique Presentation of Delirium in a Patient with Otherwise Asymptomatic COVID-19. *Journal of the American Geriatrics Society*, 68(7), 1382–1384. <https://doi.org/10.1111/jgs.16536>
- Allen, J., & Alexander, E. (2012). Prevention, Recognition, and Management of Delirium in the Intensive Care Unit. *AACN Advanced Critical Care*, 23(1), 5–11. <https://doi.org/10.1097/NCI.0b013e31822c3633>

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>

Beach, S. R., Praschan, N. C., Hogan, C., Dotson, S., Merideth, F., Kontos, N., Fricchione, G. L., & Smith, F. A. (2020). Delirium in COVID-19: A case series and exploration of potential mechanisms for central nervous system involvement. *General Hospital Psychiatry*, 65, 47–53. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2020.05.008>

Devlin, J. W., Skrobik, Y., Gélinas, C., Needham, D. M., Slooter, A. J. C., Pandharipande, P. P., Watson, P. L., Weinhouse, G. L., Nunnally, M. E., Rochweg, B., Balas, M. C., van den Boogaard, M., Bosma, K. J., Brummel, N. E., Chanques, G., Denehy, L., Drouot, X., Fraser, G. L., Harris, J. E., ... Alhazzani, W. (2018). Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Critical Care Medicine*, 46(9), e825–e873. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003299>

Garcez, F. B., Aliberti, M. J. R., Poco, P. C. E., Hiratsuka, M., Takahashi, S. de F., Coelho, V. A., Salotto, D. B., Moreira, M. L. V., Jacob-Filho, W., & Avelino-Silva, T. J. (2020). Delirium and Adverse Outcomes in Hospitalized Patients with COVID-19. *Journal of the American Geriatrics Society*, 68(11), 2440–2446. <https://doi.org/10.1111/jgs.16803>

Garg, R. K., Paliwal, V. K., & Gupta, A. (2021). Encephalopathy in patients with COVID-19: A review. *Journal of Medical Virology*, 93(1), 206–222. <https://doi.org/10.1002/jmv.26207>

Girard, T. D., Thompson, J. L., Pandharipande, P. P., Brummel, N. E., Jackson, J. C., Patel, M. B., Hughes, C. G., Chandrasekhar, R., Pun, B. T., Boehm, L. M., Elstad, M. R., Goodman, R. B., Bernard, G. R., Dittus, R. S., & Ely, E. W. (2018). Clinical phenotypes of delirium during critical illness and severity of subsequent long-term cognitive impairment: a prospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 6(3), 213–222. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30062-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30062-6)

Gregorevic, K., Maier, A., Miranda, R., Loveland, P., Miller, K., Busing, K., Marshall, C., O’Gorman, B., Tan, A., Staggard, K., O’Halloran, T., Nguyen, H. X. T., Disler, J., Crotty, F., Lim, K., Cianter, J., Kelly, C., & Lim, K. (2021a). Presenting symptoms of COVID-19 and clinical outcomes in hospitalised older adults. *Internal Medicine Journal*, imj.15286. <https://doi.org/10.1111/imj.15286>

Gregorevic, K., Maier, A., Miranda, R., Loveland, P., Miller, K., Busing, K., Marshall, C., O’Gorman, B., Tan, A., Staggard, K., O’Halloran, T., Nguyen, H. X. T., Disler, J., Crotty, F., Lim, K., Cianter, J., Kelly, C., & Lim, K. (2021b). Presenting symptoms of COVID-19 and clinical outcomes in hospitalised older adults. *Internal Medicine Journal*, 51(6), 861–867. <https://doi.org/10.1111/imj.15286>

Hawkins, M., Sockalingam, S., Bonato, S., Rajaratnam, T., Ravindran, M., Gosse, P., & Sheehan, K. A. (2021). A rapid review of the pathoetiology, presentation, and management of delirium in adults with COVID-19. *Journal of Psychosomatic Research*, 141, 110350. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2020.110350>

Kennedy, M., Helfand, B. K. I., Gou, R. Y., Gartaganis, S. L., Webb, M., Moccia, J. M., Bruursema, S. N., Dokic, B., McCulloch, B., Ring, H., Margolin, J. D., Zhang, E., Anderson, R., Babine, R. L., Hshieh, T., Wong, A. H., Taylor, R. A., Davenport, K., Teresi, B., ... Inouye, S. K. (2020). Delirium in Older Patients With COVID-19 Presenting to the Emergency Department. *JAMA Network Open*, 3(11), e2029540. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.29540>

Knopp, P., Miles, A., Webb, T. E., Mcloughlin, B. C., Mannan, I., Raja, N., Wan, B., & Davis, D. (2020). Presenting features of COVID-19 in older people: relationships with frailty, inflammation and mortality. *European Geriatric Medicine*, 11(6), 1089–1094. <https://doi.org/10.1007/s41999-020-00373-4>

Kotfis, K., Williams Roberson, S., Wilson, J. E., Dabrowski, W., Pun, B. T., & Ely, E. W. (2020). COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. *Critical Care*, 24(1), 176. <https://doi.org/10.1186/s13054-020->

02882-x

Kotfis, K., Williams Roberson, S., Wilson, J., Pun, B., Ely, E. W., Jeżowska, I., Jeziarska, M., & Dabrowski, W. (2020). COVID-19: What do we need to know about ICU delirium during the SARS-CoV-2 pandemic? *Anaesthesiology Intensive Therapy*, 52(2), 132–138. <https://doi.org/10.5114/ait.2020.95164>

LaHue, S. C., James, T. C., Newman, J. C., Esmaili, A. M., Ormseth, C. H., & Ely, E. W. (2020). Collaborative Delirium Prevention in the Age of COVID-19. *Journal of the American Geriatrics Society*, 68(5), 947–949. <https://doi.org/10.1111/jgs.16480>

Lewnard, J. A., & Lo, N. C. (2020). Scientific and ethical basis for social-distancing interventions against COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(6), 631–633. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30190-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30190-0)

Maldonado, J. R. (2018). Delirium pathophysiology: An updated hypothesis of the etiology of acute brain failure. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 33(11), 1428–1457. <https://doi.org/10.1002/gps.4823>

Mao, L., Jin, H., Wang, M., Hu, Y., Chen, S., He, Q., Chang, J., Hong, C., Zhou, Y., Wang, D., Miao, X., Li, Y., & Hu, B. (2020). Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*, 77(6), 683. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>

Marengoni, A., Zucchelli, A., Grande, G., Fratiglioni, L., & Rizzuto, D. (2020). The impact of delirium on outcomes for older adults hospitalised with COVID-19. *Age and Ageing*, 49(6), 923–926. <https://doi.org/10.1093/ageing/afaa189>

Marra, A., Kotfis, K., Hosie, A., MacLulich, A. M. J., Pandharipande, P. P., Ely, E. W., & Pun, B. T. (2019). Delirium Monitoring: Yes or No? That Is The Question. *American Journal of Critical Care*, 28(2), 127–135. <https://doi.org/10.4037/ajcc2019874>

Mcloughlin, B. C., Miles, A., Webb, T. E., Knopp, P., Eyres, C., Fabbri, A., Humphries, F., & Davis, D. (2020). Functional and cognitive outcomes after COVID-19 delirium. *European Geriatric Medicine*, 11(5), 857–862. <https://doi.org/10.1007/s41999-020-00353-8>

Méndez, R., Balanzá-Martínez, V., Luperdi, S. C., Estrada, I., Latorre, A., González-Jiménez, P., Feded, L., Bouzas, L., Yépez, K., Ferrando, A., Hervás, D., Zaldívar, E., Reyes, S., Berk, M., & Menéndez, R. (2021). Short-term Neuropsychiatric Outcomes and Quality of Life in COVID-19 Survivors. *Journal of Internal Medicine*. <https://doi.org/10.1111/joim.13262>

Paterson, R. W., Brown, R. L., Benjamin, L., Nortley, R., Wiethoff, S., Bharucha, T., Jayaseelan, D. L., Kumar, G., Raftopoulos, R. E., Zambreau, L., Vivekanandam, V., Khoo, A., Gerald, R., Chinthapalli, K., Boyd, E., Tuzlali, H., Price, G., Christofi, G., Morrow, J., ... Zandi, M. S. (2020). The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain*, *143*(10), 3104–3120. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa240>

Pranata, R., Huang, I., Lim, M. A., Yonas, E., Vania, R., & Kuswardhani, R. A. T. (2021). Delirium and Mortality in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) – A Systematic Review and Meta-analysis. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, *95*, 104388. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2021.104388>

Rawle, M. J., Bertfield, D. L., & Brill, S. E. (2020). Atypical presentations of COVID-19 in care home residents presenting to secondary care: A UK single centre study. *AGING MEDICINE*, *3*(4), 237–244. <https://doi.org/10.1002/agm2.12126>

Rebora, P., Rozzini, R., Bianchetti, A., Blangiardo, P., Marchegiani, A., Piazzoli, A., Mazzeo, F., Cesaroni, G., Chizzoli, A., Guerini, F., Bonfanti, P., Morandi, A., Faraci, B., Gentile, S., Bna, C., Savelli, G., Citerio, G., Valsecchi, M. G., Mazzola, P., & Bellelli, G. (2021). Delirium in Patients with SARS-CoV-2 Infection: A Multicenter Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, *69*(2), 293–299. <https://doi.org/10.1111/jgs.16969>

Rogers, J. P., Chesney, E., Oliver, D., Pollak, T. A., McGuire, P., Fusar-Poli, P., Zandi, M. S., Lewis, G., & David, A. S. (2020). Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *The Lancet Psychiatry*, *7*(7), 611–627. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0)

Schneider, F., Agin, A., Baldacini, M., Maurer, L., Schenck, M., Alemann, M., Solis, M., Helms, J., Villette, C., Artzner, T., Kremer, S., & Heintz, D. (2021). Acute-onset delirium in intensive care COVID patients: association of imperfect brain repair with foodborne micro-pollutants. *European Journal of Neurology*, 28(10), 3443–3447. <https://doi.org/10.1111/ene.14776>

Serafim, R. B., Bozza, F. A., Soares, M., do Brasil, P. E. A. A., Tura, B. R., Ely, E. W., & Salluh, J. I. F. (2015). Pharmacologic prevention and treatment of delirium in intensive care patients: A systematic review. *Journal of Critical Care*, 30(4), 799–807. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.04.005>

Slooter, A. J. C., Van De Leur, R. R., & Zaal, I. J. (2017). Delirium in critically ill patients. In E. F. M. Wijdicks & A. H. Kramer (Eds.), *Critical Care Neurology Part II* (Vol. 141, pp. 449–466). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63599-0.00025-9>

Trogrić, Z., van der Jagt, M., Bakker, J., Balas, M. C., Ely, E. W., van der Voort, P. H., & Ista, E. (2015). A systematic review of implementation strategies for assessment, prevention, and management of ICU delirium and their effect on clinical outcomes. *Critical Care*, 19(1), 157. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0886-9>

Vrillon, A., Hourregue, C., Azuar, J., Grosset, L., Boutelier, A., Tan, S., Roger, M., Mourman, V., Mouly, S., Sène, D., François, V., Dumurgier, J., & Paquet, C. (2020). COVID-19 in Older Adults: A Series of 76 Patients Aged 85 Years and Older with COVID-19. *Journal of the American Geriatrics Society*, 68(12), 2735–2743. <https://doi.org/10.1111/jgs.16894>