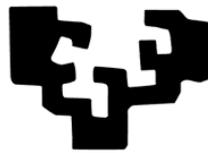


---

# CONTRIBUCIONES AL ESTUDIO DE FACTORES DE RIESGO Y MORTALIDAD DEL DELIRIUM Y FRAGILIDAD EN ADULTOS MAYORES HOSPITALIZADOS

---

eman ta zabal zazu



Universidad  
del País Vasco

Euskal Herriko  
Unibertsitatea

*Programa de Doctorado en Medicina y Cirugía*

**Autor:**

Guillermo Cano Escalera

**Directores:**

Dra. Ariadna Besga Basterra

Dr. Manuel Graña Romay

Bilbao, 2022



La Dra. Ariadna Besga Basterra, Facultativa Especialista del Área del Servicio de Geriátría del Hospital Universitario de Álava y el Dr. Manuel Graña Romay Catedrático de Universidad en el Departamento de Ciencias de la Computación e Inteligencia Artificial de la UPV/EHU.

CERTIFICAN:

Que la presente Tesis Doctoral titulada “Contribuciones al Estudio de Factores de Riesgo y Mortalidad del Delirium y Fragilidad en Adultos Mayores Hospitalizados” constituye el trabajo de investigación realizado bajo nuestra dirección en el Grupo de Investigación en Servicios de Salud de la Facultad de Medicina y Enfermería por Don Guillermo Cano Escalera.

Este trabajo pertenece al ámbito de la Demencia y Geriátría. El objetivo principal de esta Tesis Doctoral es analizar si los estados de fragilidad y síndrome confusional agudo o delirium afectan a los eventos adversos de salud (mortalidad) en pacientes mayores ingresados en el Hospital Universitario de Álava.

Esta Tesis Doctoral reúne la calidad y el rigor científico necesarios para ser defendida en la Universidad del País Vasco como requisito para que Don Guillermo Cano Escalera aspire al grado de Doctor.

Para que así conste a los efectos oportunos firmamos el presente en Bilbao a 28/06/2022.



Ariadna Besga Basterra



Manuel Graña Romay

Bilbao, 28 de junio de 2022

## **AGRADECIMIENTOS**

Hace mucho tiempo que me interesé por el mundo de la investigación. Comencé paso a paso desde mi trabajo fin de grado y poco a poco he llegado hasta aquí. Soy de los que se fijan metas y las cumplen, y ésta no ha sido posible completarla sin la gente que me ha rodeado durante todo este trayecto.

En primer lugar, me gustaría expresar mi gratitud a mi directora, la Dra. Ariadna Besga, por contar conmigo desde el primer momento para cualquier proyecto que se le pusiese entre manos. Aprender de ti ha sido todo un lujo, tus conocimientos en la medicina me han aportado una nueva visión en la investigación y en la clínica. Eres de admirar y un referente para mí, espero estar muchos años mano a mano en los proyectos futuros.

En segundo lugar agradecer, a mi otro director, el Dr. Manuel Graña, de él podría decir infinidad de adjetivos y todos ellos serían de elogiar, pero hay una palabra que define muy bien nuestro vínculo; serendipia. Se define como un descubrimiento afortunado, valioso e inesperado que se produce de manera accidental. Así comenzó nuestra colaboración y espero que al culminar esta tesis pueda contar con él para futuros trabajos, somos muy diferentes pero eso nos hace ser buen tándem porque aprender de él, su orientación, apoyo e inmensa experiencia ha sido de los mayores valores que me llevo de este viaje.

También agradezco a mi familia; a mis padres, Begoña y Juan, a mi hermano Gonzalo y a mis amigos por estar siempre ahí, ayudarme en el camino a levantarme cuando me caía y a mantener los pies en el suelo cuando el trayecto era fructífero. Sin su cariño y apoyo no hubiese conseguido llegar y lograr cada objetivo que me he propuesto. Tengo una suerte inmensa por toda la gente que me rodea, y que sin su apoyo y ánimo no hubiese podido conseguirlo.

Esta tesis ha sido parcialmente soportada por el proyecto CybSPEED financiado en el MSCA-RISE 2017 de número 777720.

## ABREVIATURAS

ABVD	Actividad Básica de la Vida Diaria
ACV	Accidente Cerebro Vascular
AINE	Antiinflamatorios No Esteroideos
AIVD	Actividades Instrumentales de la Vida Diaria
APA	Asociación Estadounidense de Psiquiatría
AVD	Actividades de la Vida Diaria
BC	Boosting Classification
CAM	Confusion Assessment Medicine (Método para la Evaluación de la Confusión)
CAM-ICU	Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (Método para la evaluación de la confusión en la unidad de cuidados intensivos)
CHS	Cardiovascular Health Study
CIE	Clasificación Internacional de Enfermedades
CSHA	Canadian Study of Health and Aging
DHEA-S	Dehidroepiandrosterona Sulfato
DM	Diabetes Mellitus
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of the American Psychiatric Association (Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales)
ECA	Enzima Convertidora de Angiotensina
ECV	Enfermedad Cardiovascular
EEG	Electroencefalograma
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
FNT- $\alpha$	Factor de Necrosis Tumoral $\alpha$
FFI	Fried Frailty Index
HA	Hipertensión Arterial
HR	Hazard Ratio
ICC	Insuficiencia Cardíaca Congestiva
IGF-I	Factor de Crecimiento Similar a la Insulina Tipo I
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de Masa Corporal
K – NN	K – Nearest Neighbors
MLTAQ	Minnesota Leisure Time Activity Questionnaire
MMSE	Mini Mental State Questionnaire
MNA-SF	Mini Nutritional Assessment – Short Form
OD	Odd Ratio
PCR	Proteína C Reactiva
PTH	Hormona Paratiroidea o Paratohormona
RF	Random Forest
SNC	Sistema Nervioso Central
SNS	Sistema Nervioso Simpático
SPECT	Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Único

SPMSQ	Short Portable Mental Status Questionnaire
SPPB	Short Physical Performance Battery
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
VGI	Valoración Geriátrica Integral
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana

## RESUMEN

La esperanza de vida ha aumentado progresivamente en las últimas décadas, lo que produce un aumento de las tasas de dependencia en las actividades de la vida diaria y el aumento de la comorbilidad en los adultos mayores. Los síndromes geriátricos, entre ellos el delirium y la fragilidad, son cada vez más frecuentes entre las personas de edad avanzada. El delirium tiene una alta prevalencia en el momento del ingreso y posterior estancia hospitalaria y tiene un impacto negativo en el pronóstico, al igual que la fragilidad que tiene un alto valor predictivo para efectos adversos. En este sentido, es importante realizar un diagnóstico precoz para evitar las situaciones adversas que puedan originar o agravar tanto la fragilidad como el delirium.

Esta tesis se enmarca en un estudio observacional para el que se reclutaron 741 personas ingresadas en el Hospital Universitario de Álava que cumplían los requisitos de inclusión. Los miembros del equipo de investigación con dilatada experiencia recogieron los datos sociodemográficos, antecedentes personales, comorbilidades y tratamientos, así como un examen completo del estado físico, cognitivo y nutricional, todas ellas medidas en más de 300 variables. Mediante programas estadísticos (JASP y Rstudio) se analizaron las variables que influyen en el riesgo del diagnóstico de delirium y fragilidad, así como los factores que contribuyen a la mortalidad de los ancianos que las padecen. Se ha comprobado en esta tesis doctoral que tanto la fragilidad como el delirium están asociados a una mayor mortalidad en un horizonte temporal de hasta dos años.

Los resultados han mostrado que la fragilidad por un lado y el delirium por el otro, están asociados a eventos adversos en el estado de salud de los ancianos mayores.

En conclusión, esta tesis aporta evidencias que permiten identificar las variables que afectan a la presencia de delirium, y también a determinar qué variables resultan más perjudiciales para la mortalidad en pacientes con estos diagnósticos, permitiendo de esta manera realizar una identificación precoz de estos factores para poder poner en marcha intervenciones encaminadas a paliarlos e intentar revertir sus efectos devastadores.



# ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN.....	16
1.1. Justificación y Motivación .....	16
1.2. Relación entre Delirium y Fragilidad .....	18
1.3. Objetivos .....	20
1.4. Publicaciones.....	20
1.5. Estructura de la Tesis Doctoral.....	21
2. DELIRIUM: ESTADO DEL CONOCIMIENTO .....	22
2.1. Consideraciones Históricas .....	22
2.1.1. Época antigua y medieval.....	22
2.1.2. Siglo XVI al XVIII.....	23
2.1.3. Siglo XIX .....	23
2.1.4. Siglo XX .....	24
2.2. Definición .....	25
2.3. Características Clínicas .....	25
2.4. Tipos de Delirium .....	28
2.5. Instrumentos Diagnósticos.....	29
2.6. Diagnóstico Diferencial .....	31
2.7. Epidemiología.....	33
2.8. Etiología.....	33
2.9. Fisiopatología .....	36
2.10. Electroencefalografía y Neuroimagen.....	41
2.11. Pronóstico .....	41
2.12. Intervención .....	43
3. FRAGILIDAD: ESTADO DEL CONOCIMIENTO.....	48
3.1. Contexto Histórico.....	48
3.2. Definición .....	49
3.3. Epidemiología.....	51
3.4. Etiología.....	51
3.5. Métodos de Evaluación de la Fragilidad .....	53
3.6. Fisiopatología .....	58
3.7. Pronóstico .....	64
3.8. Intervención .....	66
4. MATERIALES Y MÉTODOS.....	72

4.1. Estudio Original .....	72
4.2. Criterios de Inclusión y Exclusión .....	72
4.3. Obtención de la Población Muestral .....	72
4.4. Características Relevantes de la Muestra .....	75
4.5. Material de Evaluación .....	75
4.6. Herramientas Estadísticas y Computacionales .....	78
4.6.1 JASP .....	79
4.6.2 RStudio .....	80
5. FACTORES DE RIESGO PARA LA PREDICCIÓN DEL DELIRIUM AL INGRESO HOSPITALARIO.	82
5.1. Resultados Obtenidos .....	83
5.2. Discusión .....	85
5.3. Conclusiones.....	86
6. SUPERVIVENCIA DE ANCIANOS FRÁGILES CON DELIRIUM.....	88
6.1. Resultados Obtenidos .....	88
6.2. Discusión .....	91
6.3. Conclusiones.....	94
7. MORTALIDAD RELACIONADA CON LA FRAGILIDAD Y LA PREFRAGILIDAD EN ADULTOS MAYORES INGRESADOS EN HOSPITAL .....	95
7.1. Resultados Obtenidos .....	95
7.2. Discusión .....	97
7.3. Conclusiones.....	101
8. RIESGOS DE LA SUPERVIVENCIA RELACIONADA CON LA FRAGILIDAD A CORTO Y MEDIO PLAZO DE LOS ADULTOS MAYORES INGRESADOS EN EL HOSPITAL .....	102
8.1. Resultados obtenidos.....	102
8.2. Discusión y Conclusiones.....	103
9. CONCLUSIONES GENERALES .....	104
BIBLIOGRAFÍA .....	106
APÉNDICES .....	143
A.1. Apéndice 1: Consentimiento informado.....	143
A.2. Apéndice 2: Short Physical Performance Battery (SPPB) formulario.....	144
A.3. Apéndice 3: Escala Fragilidad Fried.....	145
A.4. Apéndice 4: Cuestionario Mini Nutritional Assessment – Short Form (MNA-SF).....	146
A.5. Apéndice 5: Cuestionario de Pfeiffer .....	147
A.6. Apéndice 6: MMSE: Mini Mental State Questionnaire.....	148

A.7. Apéndice 7: Escala Confusion Assessment Method (CAM) .....	150
A.8. Apéndice 8: Hazard Ratio. Cohorte Prevalente .....	151
A.9. Apéndice 9: Hazard Ratio. Cohorte Incidente.....	159
A.10. Apéndice 10: Hazard Ratio. Cohorte Frágil y Prefrágil.....	167

## TABLAS Y FIGURAS

### ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1.1. Comparación de Fragilidad y Delirium.....	19
TABLA 2.1. Posibles síntomas del Delirium .....	26
TABLA 2.2. Diagnóstico diferencial del Delirium.....	32
TABLA 2.3. Factores predisponentes y precipitantes del delirium (Alonso Ganuza et al., 2012)34	
TABLA 2.4. Abordajes no farmacológicos para la prevención del delirium. ....	44
TABLA 3.1. Factores de riesgo de la fragilidad extraída de (CENETEC, 2014) .....	52
TABLA 3.2. Criterios de Fragilidad según el fenotipo de Fried (Sociedad Española de Geriatria y Gerontología, 2014) .....	54
TABLA 3.3. Escala clínica de fragilidad empleada en el CSHA (Rockwood et al., 2005).....	57
TABLA 3.4. Diferencias entre el fenotipo de fragilidad de Fried y el índice de fragilidad de Rockwood.....	58
TABLA 3.5. Recomendaciones básicas para realizar un programa de actividad física multicomponente adaptada de (Soler et al., 2014) .....	68
TABLA 4.1. Características más relevantes de la muestra .....	75
TABLA 5.1. Variables significativas obtenidas por regresión logística en relación al delirium al ingreso hospitalario.....	83
TABLA 5.2. Resultados del rendimiento de clasificación promedio de más de 10 repeticiones de entrenamiento, validación y prueba de resistencia.....	84
TABLA 5.3. Importancia de las variables identificadas por RF y BC medida como el número de veces (NT) que la variable aparece en el top 10 en las repeticiones de validación y prueba.....	84
TABLA 6.1. Variables con alto riesgo significativo ( $p < 0,05$ ) (HR, intervalo de confianza del 95%) halladas con regresión de Cox realizada sobre familias de variables. Cohorte prevalente: pacientes ingresados con delirio (N = 170), datos censurados al mes, 6 meses, 1 año, 2 años.	90
TABLA 6.2. Variables con alto riesgo significativo ( $p < 0,05$ ) (HR, intervalo de confianza del 95%) halladas con regresión de Cox realizada sobre familias de variables. Cohorte incidente: pacientes ingresados con delirium y pacientes diagnosticados de delirio durante la estancia (N = 200), datos censurados a 1 mes, 6 meses, 1 año, 2 años .....	91
TABLA 7.1. Variables con alto riesgo significativo ( $p < 0,05$ ) (HR, intervalo de confianza del 95%) halladas mediante regresión logística.....	96
TABLA 7.2. Variables con alto riesgo significativo ( $p < 0,05$ ) (HR, 95% Intervalo de Confianza) halladas con regresión de Cox realizada sobre variables. Cohorte frágil (N=501), datos censurados a los 2 años .....	96
TABLA 7.3. Variables con alto riesgo significativo ( $p < 0,05$ ) (HR, 95% Intervalo de Confianza) halladas con regresión de Cox realizada sobre variables. Cohorte prefrágil: (N=213), datos censurados a los 2 años .....	97

TABLA 8.1. Variables con alto riesgo significativo ( $p < 0,05$ ) (HR, 95% Intervalo de Confianza) halladas con regresión de Cox realizada sobre variables. Cohorte frágil (N=501), datos censurados a 1 mes, 6 meses y 1 año. .... 102

## ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 3.1. Representación esquemática de la fisiología de la fragilidad (Modificado de (Clegg et al., 2013)) .....	59
FIGURA 3.2. Consecuencias funcionales provocadas por la pérdida de masa muscular extraída de (Clegg et al., 2012).....	65
FIGURA 4.4. Diagrama de flujo del proceso de reclutamiento, inclusión y exclusión de participantes en el estudio.....	74
FIGURA 6.1. Curvas de supervivencia de Kaplan Meier para pacientes con diagnóstico de delirium al ingreso (cohorte prevalente). Los datos se censuran después de 1 mes (A), 6 meses (B), 1 año (C) y 2 años (D).....	88
FIGURA 6.2. Curvas de supervivencia de Kaplan Meier para pacientes diagnosticados de delirium al ingreso o durante la estancia (cohorte incidente). Los datos se censuran después de 1 mes (A), 6 meses (B), 1 año (C) y 2 años (D).....	89
FIGURA 7.1. Curva de supervivencia de Kaplan Meier para pacientes con diagnóstico de frágil y prefrágil. Los datos se censuran después de 2 años .....	95



# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. Justificación y Motivación

El envejecimiento poblacional debido al aumento de la esperanza de vida gracias al progreso en la lucha de las enfermedades transmisibles, en la medicina general y los avances en la calidad de vida, provoca que la proporción de personas mayores se eleve considerablemente lo que conlleva inevitablemente una mayor incidencia y prevalencia de diversos problemas de salud ligados a la edad y un incremento en tasas de dependencia y comorbilidad que acarrea un alto coste económico y social (De Lepeleire et al., 2009).

Los síndromes geriátricos reducen, hasta eliminar casi por completo, la independencia menguando de manera considerable la calidad de vida de las personas mayores. El concepto de síndrome geriátrico se utiliza para referirse a un conjunto de cuadros clínicos originados por la conjunción de una serie de enfermedades que alcanzan una enorme prevalencia en el paciente anciano (Gómez Ayala, 2005). Los síndromes geriátricos, como el delirium, las caídas, la incontinencia y la fragilidad, son altamente prevalentes, multifactoriales y se asocian con una morbilidad sustancial y malos resultados para el funcionamiento y la calidad de vida de las personas que los padecen (Inouye et al., 2007). El delirium y la fragilidad son síndromes potencialmente reversibles y rara vez se estudian juntos, aunque a menudo aparecen de manera simultánea en pacientes mayores en respuesta a un factor estresante (Verloo et al., 2016).

El delirium se define como un trastorno mental de inicio agudo y curso fluctuante, caracterizado por alteraciones de la conciencia, la orientación, la memoria, el pensamiento, la percepción y el comportamiento (American Psychiatric Association, 2013), tiene una prevalencia al ingreso hospitalario que varía del 14% al 24%, y una incidencia durante la hospitalización del 6% al 56%. Se han reportado tasas de mortalidad hospitalaria que oscilan entre el 22% y el 76% (Inouye, 2006).

Aunque no hay consenso a día de hoy en su descripción, la fragilidad en sujetos mayores, se ha definido como un estado de disminución de la reserva funcional y de la

resistencia a factores estresantes, que resulta de la disminución acumulativa en múltiples sistemas fisiológicos que se asocia con una alta prevalencia de resultados adversos para la salud, como son: estado funcional y cognitivo deficiente, caídas, institucionalización y mortalidad (Fried et al., 2001). Su prevalencia no está claramente establecida en la bibliografía debido a la falta de consenso sobre su definición, pero oscila entre el 4% y el 59% en adultos mayores que viven en la comunidad, mientras que en los pacientes mayores hospitalizados, la prevalencia de la fragilidad varía del 27% al 80% (Joosten et al., 2014).

Estas cifras reflejan que los síndromes de fragilidad y delirium son complicaciones que se deben tener en cuenta por su enorme repercusión negativa y la dependencia que provoca en los ancianos. El interés por comprender el impacto psicológico para el paciente y sus familiares es creciente, así como su efecto en la mortalidad, estancia hospitalaria y los costes sanitarios que acarrear. La investigación sobre ambos síndromes está avanzando y se espera mejorar en un futuro próximo el consenso hacia una definición comúnmente aceptada y determinar mejor la interrelación entre estos síndromes geriátricos. Debido a la fisiopatología heterogénea y la presentación asociada con la fragilidad y el delirium, típicas de todos los síndromes geriátricos, las estrategias de prevención y tratamiento multicomponente tienen más probabilidades de ser efectivas y deben desarrollarse y probarse. Sin embargo, no se ha establecido un modelo que permita integrar las relaciones entre el delirium y la fragilidad en personas mayores. Esta tesis doctoral pretende profundizar en dichas relaciones, recopilando:

1. Los enfoques que se han hallado en la literatura reciente que tratan de ser integrales en cuanto al análisis de los conceptos de fragilidad y delirium,
2. Consideraciones históricas,
3. La fisiopatología que los subyace,
4. Los factores de riesgo implicados en su aparición, y
5. Los métodos de evaluación e intervenciones que pueden considerarse para prevenir y paliar su proceso.

En este contexto, y para poder extraer la máxima información posible, esta Tesis Doctoral analiza una cohorte de pacientes que ingresaron en el Hospital Universitario de Álava (España), que cumplieran con los requisitos de inclusión definidos más adelante, para obtener información sobre los factores de riesgo de la aparición del delirium y de la fragilidad, y su efecto en la mortalidad.

## **1.2. Relación entre Delirium y Fragilidad**

El inevitable proceso de envejecimiento y sus posibles consecuencias adversas no afectan igual a todos los adultos mayores. Las reacciones a factores estresantes físicos, psicológicos y ambientales pueden provocar un deterioro funcional acelerado provocando los síndromes geriátricos de fragilidad y delirium, entre otros, (Choutko-Joaquim et al., 2019) que parecen ser condiciones geriátricas clínicas distintas. Sin embargo, en los adultos mayores vulnerables, ambos síndromes pueden aparecer simultáneamente en respuesta a un factor estresante afectando su funcionamiento independiente (Quinlan et al., 2011). Es de destacar que estudiar la asociación entre la fragilidad y el delirium podría conducir a una mejor comprensión de ambos síndromes geriátricos así como de su interdependencia, para prevenirlos y detectarlos de manera más sistemática en aras a desarrollar estrategias de intervención más eficaces. En la Tabla 1.1. extraída de (Quinlan et al., 2011) recogemos una comparación de las respectivas características de ambos síndromes geriátricos.

TABLA 1.1. Comparación de Fragilidad y Delirium

	<b>FRAGILIDAD</b>	<b>DELIRIUM</b>
Definición	Vulnerabilidad en múltiples sistemas fisiológicos	Cambio agudo en la atención y la cognición
Curso temporal	Crónico	Agudo con fluctuación
	Cambio agudo ante factores estresantes	Reversible en la mayoría de los casos
	Potencialmente reversible	Persistencia en algunos casos
Características	Sarcopenia	Inatención
	Deficiencia nutricional	Trastornos del pensamiento
	Pérdida de peso	Conciencia alterada
	Disminución de la actividad física	

Metaanálisis recientes (Zhang et al., 2021) han encontrado una asociación significativa entre la fragilidad y el delirium, en particular, el riesgo de desarrollar delirium fue 2,96 veces mayor en individuos frágiles. Se puede considerar que la fragilidad es el resultado de la disminución crónica de diversas funciones biológicas, mientras que el delirium es una afectación aguda. Por lo tanto, la fragilidad debe tomarse en cuenta como un factor predisponente para el delirium, porque contribuye a la disminución de las reservas homeostáticas y la susceptibilidad a los resultados negativos. Al mismo tiempo, el delirium puede ser una presentación sindrómica de una manifestación clínica manifiesta de fragilidad subyacente (Persico et al., 2018). Es conocido que el delirium se asocia con un mayor riesgo de mortalidad (HR=1,95) (Witlox et al., 2010), al igual que produce la fragilidad, descrita como una acumulación gradual de déficits que provocan una pérdida de reserva fisiológica, considerándose un fuerte predictor de mortalidad entre las personas mayores (Kojima et al., 2018). Por lo tanto, la identificación de pacientes frágiles puede ayudar a identificar a aquellos con mayor riesgo de delirium para evitar, de esta manera, un mal pronóstico en pacientes que presentan esta combinación de síndromes clínicos (Eeles et al., 2012).

### **1.3. Objetivos**

El objetivo principal de esta Tesis Doctoral es explorar el impacto que presenta el delirium y la fragilidad en la mortalidad de la población anciana, así como la relación entre ellas y los enfoques terapéuticos que permitan tratarlas de forma integral. Mediante el estudio de una muestra de pacientes ingresados en Hospital Universitario de Álava, nuestros objetivos fueron:

- Abordar el delirium como principal causa de ingreso hospitalario y la identificación de los principales factores de riesgo de su diagnóstico.
- Analizar cómo influye el delirium en la supervivencia de pacientes ingresados en hospital después de ser dados de alta.
- Analizar cómo afecta la fragilidad en la supervivencia de pacientes ingresados en hospital después de ser dados de alta.
- Abordar la etiología que prediga la mortalidad en pacientes ingresados que presenten delirium y/o sean considerados frágiles.

Identificar los factores que desencadenan estos síndromes, y la manera de tratarlos, permitirá afrontar desde el momento del ingreso las posibles complicaciones que puedan tener los ancianos, haciendo posible una mejora apreciable en la calidad de vida del paciente hospitalizado.

### **1.4. Publicaciones**

Publicaciones relacionadas con el contenido de esta Tesis Doctoral:

- Cano-Escalera, G., Graña, M., Irazusta, J., Labayen, I., & Besga, A. (2022). Risk factors for prediction of delirium at hospital admittance. *Expert Systems*, 39(4), e12698.

DOI: <https://doi.org/10.1111/exsy.12698>.

Artículo publicado en la revista *Expert Systems*. Factor de impacto: 2.812.

JCR - Q2 (Artificial Intelligence)

- Cano-Escalera G, Graña M, Irazusta J, Labayen I, Besga A. Survival of Frail Elderly with Delirium. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022; 19(4):2247.  
DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph19042247>  
Artículo publicado en la revista *International Journal of Environmental Research and Public Health (MDPI)*. Factor de impacto: 4.614.  
JCR - Q1 (Public, Environmental & Occupational Health)
- Cano-Escalera, G, Graña, M, Irazusta, J, Labayen, I and Besga, A. Frail and pre-frail related mortality in older adults admitted to hospital. *En revisión*.
- Cano-Escalera, G, Graña, M and Besga, A. Frailty related survival risks at short and middle term of older adults admitted to hospital.  
Conference on Hybrid Artificial Intelligence Systems (HAIS 2022). Aceptado.

## 1.5. Estructura de la Tesis Doctoral

Esta Tesis Doctoral está estructurada de la siguiente manera:

- El Capítulo 2 proporciona una revisión detallada del delirium y su relevancia a nivel clínico.
- El Capítulo 3 proporciona una revisión detallada de la fragilidad y sus implicaciones clínicas.
- El Capítulo 4 proporciona la descripción de la cohorte seleccionada para extraer los datos, así como los materiales usados para tal fin y los métodos estadísticos empleados en el marco de esta tesis.
- Los Capítulos 5, 6, 7 y 8 recogen los resultados reportados en los artículos publicados o en proceso de revisión.
- El Capítulo 9 presenta nuestras conclusiones y futuras líneas de trabajo.
- El Capítulo de Apéndices incluye los anexos que presentan el material suplementario.

## 2. DELIRIUM: ESTADO DEL CONOCIMIENTO

### 2.1. Consideraciones Históricas

La palabra delirium deriva del latín *deliro-delirare* (*de-lira*, salirse del surco), por lo tanto, desviarse de una línea recta de la realidad, estar trastornado, fuera de la propia razón (Lewis et al., 1879).

#### 2.1.1. Época antigua y medieval

La palabra delirio fue descrita por Hipócrates en el siglo IV a.C. y posteriormente fue utilizada por primera vez en escritos médicos por Celso en el primer siglo a.C. para describir (ya sea como un síntoma o como un síndrome) trastornos mentales que cursaban con fiebre o traumatismo craneoencefálico (Celsus & Spencer, 1935). El significado del síndrome se mantuvo constante a lo largo de los siglos hasta el siglo XIX (Berríos, 1981), sin embargo, Hipócrates usó alrededor de dieciséis palabras diferentes para referirse y nombrar el síndrome clínico que ahora llamamos delirio (Lipourlis, 1983), como *ληρος* (*leros*), *μανια* (*manía*), *παραφροσυνη* (*paraphrosyne*), *παραληρος* (*paraleros*), *φρενιτις* (*phenitis*), *ληθαργος* (*lethargus*), etcétera. Aunque en sus tratados hipocráticos predominaban estas dos últimas nominaciones: *phenitis* (*frenitis*) y *lethargus* (*letargia*), utilizando el primero de los términos para referirse a una alteración de la función mental transitoria y que se caracterizaba por la presencia de inquietud, insomnio y alteraciones del humor y de la percepción, mientras que *lethargus* se caracterizaba por un cuadro clínico de somnolencia y disminución de la respuesta a estímulos.

Durante el período medieval, una descripción más precisa de delirium fue dada por el historiador Procopio quien describió una epidemia de una posible enfermedad bubónica en Constantinopla en 542 d.C. (Bury, 1958). Describió alucinaciones ocasionales como precedente a dicha enfermedad. Algunas víctimas se volvieron violentas con insomnio, excitación, gritos, que incluso provocaban situaciones de pánico que hacían huir corriendo a otras personas. Estos síntomas se asemejan al concepto actual de delirio hiperactivo. Otros sujetos cayeron en coma, olvidando a familiares y pareciendo dormir constantemente, incluso podían morir por falta de

comida o agua si nadie se preocupaba por ellos. Estos síntomas se asimilan al actual concepto de delirio hipoactivo. Procopio, en tono positivo, asumió que aquellos que desarrollaron delirio, de cualquiera de las formas, eran afortunados porque creía que no sentían dolor.

A finales de esta época existía controversia sobre el significado de delirium, pero se llegó a un acuerdo general, con algunas excepciones, que indicaban que era causado por enfermedades febriles y que era una situación clínica grave.

### **2.1.2. Siglo XVI al XVIII**

Una contribución importante en esta época fue la obra de Ambroise Pare en el siglo XVI, un cirujano que escribió que el delirio era una complicación de los procedimientos quirúrgicos. Una condición transitoria que comúnmente cursaba con fiebre y dolor debido a heridas, gangrenas y cirugías que involucraban sangrado severo al paciente (Lipowski, 1990).

Numerosos autores en este siglo consideraron al delirium como un trastorno del sueño, proponiendo distintas hipótesis (Sánchez García, 2017). Erasmus Darwin consideraba que los sueños protegen del delirium y que éste era resultado de la privación del sueño, que ocurre en algunas enfermedades que cursan con fiebre. John Hunter concebía el delirium como una enfermedad que disminuye la conciencia del mundo exterior, y Heinroth consideraba el delirium como un estado intermedio entre el sueño y la vigilia.

En esta época también se consideró el delirium como un trastorno mental que incluye estados con, sin o después de presentar fiebre. A finales del siglo XVIII se introdujo en la definición de delirium los síntomas de alucinaciones, desorientación y alteración de la conciencia, en el que se diferenciaba el delirio de la 'locura' (Hunter & Macalpine, 1963).

### **2.1.3. Siglo XIX**

El término 'confusión' como sinónimo de delirio, en esta época, es de uso generalizado en todos los países hasta el día de hoy. Durante el siglo XIX, términos antiguos como

phrenitis, phrensy, prhenesis, letargy y parafhrensy o paraphrenesis desaparecieron gradualmente del lenguaje médico, y la discusión se dirigió principalmente hacia la psicopatología del delirio y sus relaciones con los sueños, y a las alteraciones de la conciencia como una de las características centrales del delirio.

Este siglo se caracterizó por dos nuevos conceptos, el delirium tremens (debido al marcado temblor de las manos) causado por el exceso de consumo de alcohol y como resultado de la sensibilidad de ciertas personas al alcohol. Y por otro lado, la noción de 'obnubilación de la conciencia', introducida por Greiner (Greiner, 1817), como principal rasgo del delirium.

#### **2.1.4. Siglo XX**

En el siglo XX se utilizó por primera vez el electroencefalograma (EEG) para investigar el delirio de la mano de Engel y Romano (Engel & Romano, 1959), y se comprobó que se asociaba con una reducción de la tasa metabólica cerebral, al observar un aumento en la actividad de las ondas lentas.

Lipowski es considerado el padre de la investigación moderna del delirium. Fue el primer autor que introdujo la idea de que los trastornos psíquicos tienen una correlación con disfunciones cerebrales, que a su vez se relacionan con síndromes mentales de base orgánica. Por lo tanto, este autor describe el delirium como una alteración del nivel de conciencia, de la atención, de la actividad psicomotora o de la alteración del ritmo sueño-vigilia, pudiendo fluctuar estos síntomas a lo largo del día. Esta definición es aceptada en la mayoría de los criterios diagnósticos de la actualidad (Sánchez García, 2017).

Durante la última parte del siglo se intentó definir los trastornos mentales en el contexto de dos clasificaciones de enfermedades entre las que se incluyó el delirium: el DSM (Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales) de la APA (Asociación Estadounidense de Psiquiatría) y el CIE (Clasificación Internacional de Enfermedades) de la OMS (Organización Mundial de la Salud). Se produjo un cambio crucial en el desarrollo de las teorías sobre el delirium debido al cambio demográfico, especialmente en los países desarrollados, con una proporción creciente de camas de

hospital ocupadas por pacientes entre los 70 y los 80 años, a menudo con múltiples problemas físicos y cognitivos (Adamis et al., 2007). No es hasta la publicación del DSM-IV que se proporciona una caracterización precisa al trastorno de delirium.

## **2.2. Definición**

Una de las peculiaridades de este síndrome es la gran cantidad de términos con los que se denomina a lo largo de la historia, entre los que destaca “cuadro confusional agudo”, “síndrome agudo cerebral”, “insuficiencia cerebral aguda”, “encefalopatía” (Slooter et al., 2020). Con el propósito de unificar la terminología, se ha adoptado por la comunidad científica el término delirium (o delirio), independientemente del idioma nativo para describir a los pacientes que experimentan cambios agudos o fluctuaciones en el estado mental, así como falta de atención (Morandi et al., 2008).

El delirium o síndrome confusional agudo es un síndrome clínico caracterizado por la aparición aguda de déficits en la atención y en el nivel de conciencia, de inicio agudo y curso fluctuante. Además, presentan una alteración de la excitación, que puede discurrir desde el nivel más cercano al coma hasta la hipervigilancia y la agitación severa.

El delirium se desencadena por múltiples causas potenciales, incluyendo enfermedad aguda, uso o abstinencia de drogas, trauma o cirugía.

## **2.3. Características Clínicas**

El delirium es un síndrome, es decir, un conjunto de síntomas. Estos son de inicio agudo, múltiples y de carácter fluctuante. El inicio agudo es la característica que lo diferencia de la demencia ya que en esta última la sintomatología es más lenta y progresiva. Los síntomas más característicos del delirium son el déficit de atención y una fluctuación de la conciencia. Además de estos, pueden cursar otros síntomas (Sánchez García, 2017) representados en la siguiente tabla.

TABLA 2.1. Posibles síntomas del Delirium

<b>SÍNTOMAS</b>	<b>CARACTERÍSTICAS</b>
Alteración del nivel de conciencia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fluctúa desde somnoliento, estuporoso a hiperalerta o agitado</li> </ul>
Alteración del ciclo sueño-vigilia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Somnolencia diurna o agitación nocturna y dificultad para mantener el sueño</li> <li>• Cambio radical del ciclo sueño-vigilia y del ciclo noche-día</li> </ul>
Alteraciones del comportamiento psicomotor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incremento de la actividad psicomotora (inquietud e hiperactividad)</li> <li>• Disminución de la actividad psicomotora con inactividad cercana al estupor</li> <li>• La actividad psicomotora oscila de un extremo a otro a lo largo del día</li> <li>• Fluctuación</li> </ul>
Trastornos emocionales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ansiedad, miedo, irritabilidad, depresión, ira, euforia y apatía</li> <li>• El tono emocional puede mantenerse a lo largo de todo el delirium o bien fluctuar de un estado emocional a otro de manera rápida e imprevisible</li> <li>• El miedo es frecuente como resultado de alucinaciones amenazadoras o ideas delirantes pobremente sistematizadas</li> </ul>
Pensamiento desorganizado	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deterioro de la capacidad de juicio</li> <li>• Fuga de ideas</li> <li>• Lenguaje incoherente</li> <li>• Incapacidad de controlar lenguaje o comportamiento</li> </ul>
Alteraciones neurológicas no específicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mioclonias</li> <li>• Asterixis</li> <li>• Cambios en los reflejos medulares</li> <li>• Cambios en el tono muscular</li> </ul>
Alteración de la memoria a corto plazo y el recuerdo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amnesia anterógrada: incapacidad de recordar eventos desde que empezó el delirium</li> <li>• Amnesia retrógrada: incapacidad de recordar eventos antes del delirium</li> </ul>
Atención alterada o dispersa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incapacidad para pensar coherentemente</li> <li>• Alteración en la capacidad de mantener y dirigir la atención</li> </ul>
Incontinencia urinaria o fecal aguda	<ul style="list-style-type: none"> <li>• También empeoramiento de la incontinencia previa</li> </ul>

Trastornos motores	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bradicinesia</li> <li>• Hiperactividad</li> <li>• Temblor</li> <li>• Incoordinación motora</li> </ul>
Desorientación temporal y espacial	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dificultad de reconocimiento de su entorno</li> </ul>
Alteraciones percepción y del pensamiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alucinaciones</li> <li>• Ideas delirantes</li> </ul> <p>A diferencia de otros trastornos psiquiátricos, suelen ser fragmentarias y poco sistematizadas</p>

Los criterios de referencia para el diagnóstico del delirium son los del Diagnostic and Statistical Manual of the American Psychiatric Association (DSM-IV TR y DSM 5) y los de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE 10) de la OMS (Organización Mundial de la Salud).

En cuanto a la última actualización del DSM presenta ligeras modificaciones respecto al anterior, DSM-IV-TR. Su aplicación demasiado estricta en el diagnóstico del delirium reduciría el número de diagnósticos como indica la bibliografía (Meagher et al., 2014), que concluía que una interpretación más relajada de los criterios del DSM-5 detectaba la mayoría de los casos de delirium definido por el DSM-IV, mientras que una interpretación estricta excluía más de dos tercios de tales casos.

A continuación se presentan los criterios diagnósticos según la Asociación Estadounidense de Psiquiatría (APA) encuadrados en el DSM- 5 para el diagnóstico de delirium (American Psychiatric Association, 2013):

- A. Una alteración de la atención (por ejemplo, capacidad reducida para dirigir, centrar, mantener o desviar la atención) y la conciencia (orientación reducida al entorno).
- B. La alteración se manifiesta en poco tiempo (habitualmente en unas horas o pocos días), constituye un cambio respecto a la atención y conciencia iniciales y su gravedad tiende a fluctuar a lo largo del día.
- C. Una alteración cognitiva adicional (por ejemplo, déficit de memoria, de orientación, de lenguaje, de la capacidad visoespacial o de la percepción).

- D. Los criterios A y C no se explican mejor por otra alteración neurocognitiva ya preexistente, establecida o en curso, ni suceden en el contexto de un nivel de estimulación extremadamente reducido, como sería el coma.
- E. Al realizar la historia clínica (con la anamnesis y exploración física) y/o exploraciones complementarias se obtienen evidencias de que la alteración es una consecuencia fisiológica directa de otra afección médica, una intoxicación o una abstinencia por una sustancia (por ejemplo, debida a un consumo de drogas o a un medicamento), una exposición a una toxina, o de que se debe a múltiples etiologías.

A continuación se presentan los criterios diagnósticos según la clasificación CIE-10 (World Health Organization, 1992):

- A. Alteración de la conciencia: disminución de la capacidad de atención al entorno con disminución de la capacidad para centrar, mantener o dirigir la atención.
- B. Cambio en las funciones cognitivas: déficit de memoria (desorientación, alteración del lenguaje) o presencia de una alteración perceptiva que no se explica por la existencia de una demencia o en desarrollo.
- C. La alteración se presenta en un corto periodo de tiempo, habitualmente en horas o días, y tiende a fluctuar a lo largo del día.
- D. Demostración, a través de la historia clínica, de la exploración física y de las pruebas de laboratorio de que la alteración es un efecto fisiológico directo de una enfermedad médica.

## **2.4. Tipos de Delirium**

Se ha diferenciado tres subtipos de delirium si atendemos a su actividad psicomotora: delirium hiperactivo, delirium hipoactivo y delirium mixto (Morandi et al., 2017).

- Delirium hiperactivo: se caracteriza por síntomas de activación vegetativa, con estados de agitación, estado de hipervigilancia y alucinaciones.
- Delirium hipoactivo: es aquel que predomina la disminución del nivel de conciencia, la somnolencia y la bradicinesia.

- Delirium mixto: en el que se observa ambos subtipos, y fluctúa entre periodos de hiperactividad así como de hipoactividad.

De entre ellos, se ha demostrado que el delirium hipoactivo es el de mayor frecuencia de aparición (Camus et al., 2000) y el que tiene peor pronóstico, ya que el subtipo hiperactivo es más fácil de detectar y tratar de forma precoz, mientras que el delirium hipoactivo se pueden malinterpretar como fatiga o trastorno del ánimo (Inouye, Westendorp, et al., 2014).

Además, en esta clasificación tradicional, se ha incluido recientemente un nuevo concepto llamado delirium subsindrómico, que se diagnostica en los casos en los que el paciente presenta algunos de los síntomas del delirium sin llegar a cumplir todos los criterios para el diagnóstico (M. Cole et al., 2003; Ouimet et al., 2007).

## **2.5. Instrumentos Diagnósticos**

Se han publicado numerosas herramientas para la identificación y el diagnóstico del delirium (Wong et al., 2010). Entre los métodos de evaluación más usados y con mayor respaldo de evidencia científica (Wong et al., 2010) se encuentra el *Confusion Assessment Method (CAM)*.

El CAM, publicado por Inouye en 1990, es un instrumento diagnóstico que se puede completar en 5 minutos y está ampliamente validado para la identificación del delirium. El test incluye los siguientes dominios: presentación de síntomas, curso del cuadro, presencia de inatención y/o alteración de la conciencia. Se ha descrito una sensibilidad entre el 94% y el 100%, mientras que los valores de especificidad se situaban entre el 90% y el 95%. Los valores de precisión predictiva positiva oscilaban entre el 91% y el 94%, y entre un 90% y un 100% los de precisión predictiva negativa (Inouye et al., 1990).

Es el instrumento más utilizado actualmente debido a sus adecuadas propiedades psicométricas según la bibliografía reciente (Adamis et al., 2015).

El CAM consta de 4 partes:

1. Inicio agudo y curso fluctuante. Se realiza las siguientes dos preguntas, en la que con solo una respuesta afirmativa indica que lo presenta:
  - a. ¿Existe evidencia de cambio agudo en el estado mental del paciente comparado con su situación basal?
  - b. ¿Esta conducta fluctúa a lo largo del día, es decir, va y viene o aumenta y disminuye en severidad?
2. Desatención. Se demuestra por la respuesta positiva de la siguiente pregunta:
  - a. ¿Tiene dificultad el paciente en mantener la atención, por ejemplo, se distrae con facilidad o tiene dificultad en retener lo que se está hablando?
3. Pensamiento desorganizado. Se demuestra por la respuesta positiva a la siguiente pregunta:
  - a. ¿Es el pensamiento del paciente incoherente, por ejemplo, tiene una conversación errante o irrelevante, flujo de ideas confuso o ilógico o cambia de materia de forma impredecible?
4. Alteración del nivel de conciencia. Se demuestra por cualquier respuesta que no sea “alerta” a la siguiente pregunta:
  - a. En general, ¿Cómo calificaría el nivel de conciencia del paciente?:
    - i. Alerta (normal)
    - ii. Vigilante (hiperalerta, sensible a cualquier estimulación ambiental, se asusta fácilmente)
    - iii. Letárgico (somnoliento, se despierta con facilidad)
    - iv. Estuporoso (difícil de despertar)
    - v. Coma (imposible de despertar)

Para diagnosticar delirium se requiere la presencia de los criterios 1 y 2, además de uno de los criterios 3 o 4.

Se ha descrito una versión dedicada a la valoración de pacientes críticos de UCI llamado CAM-ICU (Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit), con unos resultados, según las últimas revisiones, que son más que adecuados para

justificar su uso como herramienta de detección para el diagnóstico de delirium en pacientes intubados (Gusmao-Flores et al., 2012).

Entre los instrumentos más utilizados para valorar la severidad del delirium se encuentra el Delirium Rating Scale – Revidés 98 (DRS-R98) (P. T. Trzepacz et al., 2001), el Memory Delirium Assessment Scale (MDAS) (Breitbart et al., 1997) y una variante del CAM, llamado CAM-Severity (Inouye, Kosar, et al., 2014). Todas ellas tienen propiedades psicométricas que permiten una medición precisa de la gravedad del delirium.

## **2.6. Diagnóstico Diferencial**

A la hora de realizar el diagnóstico diferencial, hay que tener en cuenta que determinadas enfermedades pueden simular el delirium, y entre ellas se encuentran la demencia y psicosis (Oh et al., 2017). La demencia y el delirium ocurren a menudo en la misma persona, y es importante no solo distinguirlas sino también detectar cuándo las dos se superponen; ya que el delirium provoca una aceleración del declive funcional y cognitivo de la demencia, aumentando el tiempo de estancia hospitalaria y aumentando las tasas de reingreso, institucionalización y muerte (Fick et al., 2013; Morandi et al., 2014). Las principales diferencias entre ambas entidades son el inicio y curso de la enfermedad. Mientras que en el delirium el inicio es súbito y el curso fluctuante, en la demencia el inicio es insidioso y el curso estable en el tiempo. También la atención es variable en ambas, mientras que en las personas diagnosticadas con delirium su atención se encuentra alterada, en las personas que cursan con demencia suelen presentar una atención relativamente normal, salvo en casos graves (Alonso Ganuza et al., 2012).

Si realizamos la comparación del delirium frente a los trastornos psicóticos, como pueden ser la esquizofrenia o los episodios maníacos, los síntomas característicos de estas últimas, entre ellos la conducta desorganizada, son difíciles de distinguir del delirium.

Las diferencias en cuanto a las ideas delirantes en estos sujetos son:

- Pacientes con delirium: son más desestructuradas y las alucinaciones suelen presentarse predominantemente de manera visual.
- Pacientes con esquizofrenia: son más constantes y mejor organizadas y las alucinaciones son comúnmente auditivas.

Los pacientes con trastornos psicóticos no suelen experimentar cambios en el nivel de consciencia o en la orientación (Kaplan & Sadock, 2009). En la Tabla 2.2. se presentan las diferencias con más precisión (Antón et al., 2006).

TABLA 2.2. Diagnóstico diferencial del Delirium

	<b>DELIRIUM</b>	<b>DEMENCIA</b>	<b>PSICOSIS</b>
Comienzo	Súbito	Gradual	Súbito
Curso	Fluctuante con exacerbaciones nocturnas	Progresivo	Estable
Conciencia	Disminuida	Normal	Normal
Atención	Afectada globalmente	Normal, salvo en crisis severas	Normal
Cognición	Alterado globalmente	Alterado globalmente	Normal
Percepción	Alucinaciones frecuentes, sobretodo visuales	Alucinaciones raras	Alucinaciones frecuentes, sobretodo auditivas
Delirios	Poco sistematizados y fluctuantes	Ausentes	Sistematizados
Orientación	Disminuida	Disminución gradual	Buena
Actividad psicomotriz	Retardada, agitada o mixta	Normal	Normal

Es común el infradiagnóstico del delirium. En este sentido, diversos estudios apuntan que entre el 32 y 67% de los pacientes con síndrome confusional agudo no son diagnosticados adecuadamente por los médicos, y el 69% por el personal de enfermería. Ello tiene como resultado un inadecuado cuidado y tratamiento hospitalario (M. G. Cole, 2004; Inouye et al., 2001).

## **2.7. Epidemiología**

La prevalencia e incidencia del delirium varía considerablemente dependiendo del grupo de población, método diagnóstico empleado para su detección y del entorno en el que se encuentre el sujeto. Pero pese a ello, es ampliamente reconocido que el delirium es un problema considerado transcendental y muy frecuente.

Es uno de los cuadros más comunes en pacientes hospitalizados, alcanzando una prevalencia del 23% según un metaanálisis de 2020 (Gibb et al., 2020), mientras que aproximadamente entre el 10 y el 20% de los ingresos hospitalarios se deben al delirium (American Psychiatric Association, 2004). Si se analiza el delirium como complicación en cirugías mayores, se observa una prevalencia de entre el 17 y el 61%, alcanza un 25% en pacientes oncológicos (Stiefel & Holland, 1991), mientras que la cifra asciende entre el 40 y el 80% en pacientes en unidades de cuidados paliativos (Sánchez García, 2017). También es conocido que la incidencia del delirium en pacientes institucionalizados ronda el 3,4 y el 39,7%, dependiendo del deterioro cognitivo de los sujetos incluidos en los estudios (McCusker et al., 2011; von Gunten & Mosimann, 2010; Voyer et al., 2012).

Todos estos datos pueden incluso ser mayores debido al alto nivel de infradiagnóstico que sufre el delirium a nivel hospitalario (Press et al., 2009). También depende del llamado delirio subsindrómico, conocido por presentar algunos de los síntomas del delirium pero no todos, por lo que debido a su alta variabilidad en la sintomatología la prevalencia del delirium disminuye considerablemente (M. Cole et al., 2003).

## **2.8. Etiología**

Los factores de riesgo para desarrollar delirium son multifactoriales y pueden comprender diversos componentes que interaccionan entre sí, clasificándolos en factores de vulnerabilidad o predisponentes y factores potencialmente modificables o precipitantes (Inouye & Charpentier, 1996). Estos factores pueden estar ya presentes en el paciente, pero también pueden aparecer como consecuencia del cuidado recibido en el hospital.

TABLA 2.3. Factores predisponentes y precipitantes del delirium (Alonso Ganuza et al., 2012)

FACTORES PREDISPONENTES		FACTORES DESENCADENANTES	
Características demográficas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad 65 años o más</li> <li>• Varón</li> </ul>	Fármacos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Benzodiacepinas</li> <li>• Anticolinérgicos</li> <li>• Anticonvulsionantes</li> <li>• L-dopa</li> <li>• Antagonistas H2</li> <li>• Analgésicos, AINEs</li> <li>• Polimedicación</li> <li>• Deprivación de drogas, fármacos o alcohol</li> </ul>
Fármacos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento con múltiples psicótrpos</li> <li>• Polimedicación (anticolinérgicos, antiarrítmicos, analgésicos)</li> <li>• Abuso de alcohol</li> </ul>	Enfermedades neurológicas primarias	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ACV</li> <li>• Hemorragia intracraneal</li> <li>• Meningitis o encefalitis</li> </ul>
Estado cognitivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Demencia</li> <li>• Deterioro cognitivo</li> </ul>	Patología intercurrente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infecciones</li> <li>• Alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico</li> <li>• Enfermedades agudas severas</li> <li>• Fiebre</li> <li>• Hipoxia</li> <li>• Dolor</li> <li>• Desnutrición</li> <li>• Alteraciones metabólicas</li> <li>• Cirugía</li> </ul>
Antecedentes de delirium		Ambientales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ingreso en UCI</li> <li>• Restricciones físicas</li> <li>• Sonda vesical</li> <li>• Múltiples procedimientos</li> <li>• Estrés emocional</li> </ul>
Trastornos del ánimo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Depresión</li> <li>• Ansiedad</li> </ul>	Trastornos del sueño	
Comorbilidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedades graves</li> <li>• Pluripatología</li> </ul>		

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad crónica renal o hepática</li> <li>• ACV previos</li> <li>• Enfermedades neurológicas</li> <li>• Trastorno metabólico.</li> <li>• Fractura o trauma.</li> <li>• Enfermedad terminal.</li> <li>• VIH positivo.</li> </ul>		
Estado funcional	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Déficit funcional, dependencia.</li> <li>• Síndrome de inmovilidad.</li> <li>• Historia de caídas.</li> </ul>		
Deprivación sensorial	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Déficit visuales y/o auditivos.</li> </ul>		
Trastornos en la ingesta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deshidratación.</li> <li>• Desnutrición.</li> </ul>		

- Factores predisponentes

Estos factores pueden ser muy diversos en el individuo, los más habituales e inmutables son el aumento de la edad, el sexo masculino, el deterioro cognitivo o la demencia (Gross et al., 2012), así como presentar diversas comorbilidades. Éstas pueden presentar otros agentes con posibilidad de modificación como la fragilidad (Jung et al., 2015; Persico et al., 2018), depresión u otras enfermedades psíquicas (Smith et al., 2009), malnutrición (Rosted et al., 2018), historial de abuso de alcohol y déficit visual o auditivo, así como un nivel educativo bajo provocando una baja reserva cognitiva en el sujeto, con lo que la reversibilidad de estos factores debe estar entre las estrategias de acción para corregir el delirium (Inouye, Westendorp, et al., 2014).

Los estudios realizados con neuroimagen indican que personas con delirium presentan una mayor atrofia cerebral y/o enfermedad de la sustancia blanca (deterioro progresivo de parte de los nervios que contienen fibras nerviosas rodeadas de mielina) (Nitchingham et al., 2018). Por otro lado, los estudios genéticos no han identificado actualmente genes que estén asociados con el riesgo de presentar delirium (McCoy et al., 2018).

- Factores precipitantes

Los factores precipitantes que pueden provocar el delirium son de amplio espectro y son potencialmente prevenibles o modificables. Su aparición suele ser frecuente durante la hospitalización. Cabe destacar en este grupo las infecciones, en concreto, las infecciones del tracto urinario y neumonía, responsables de entre el 34 y el 64% de los pacientes hospitalizados con delirium. Problemas renales y hepáticos también están presentes, así como traumatismos, ya sean fracturas o traumatismo craneoencefálico, y cirugía (Inouye, Westendorp, et al., 2014). En cuanto a los fármacos se es conocido que la polifarmacia así como el uso de benzodiazepinas, dihidropiridonas (bloqueadores de canales de calcio, utilizados para el tratamiento de la hipertensión), antihistamínicos y opioides son factores que pueden aumentar el riesgo de presentar delirium, aunque el dolor manejado de manera insuficiente también es, en sí mismo, factor de riesgo (Clegg & Young, 2011).

La aparición del delirium puede ser provocada por una causa iatrogénica, entre las que se destaca la restricción física o mecánica, desnutrición, la utilización de sondas urinarias o la polimedicación (Inouye & Charpentier, 1996).

En un mismo paciente pueden coexistir más de uno de los factores precipitantes descritos, pero es posible que en otros pacientes no se encuentre una causa evidente. Existe una compleja relación entre la vulnerabilidad del paciente y los factores precipitantes. Un paciente muy vulnerable puede desarrollar delirium con un precipitante simple, mientras que un paciente que es menos vulnerable puede que necesite un estímulo más agresivo para desarrollar delirium.

## **2.9. Fisiopatología**

La fisiopatología implicada en el delirium es poco conocida, debido a la heterogeneidad de su cuadro clínico, así como de los diferentes factores implicados en su etiología. Como se ha explicado anteriormente, es el resultado de la interacción de un estado neurobiológico previo de relativa vulnerabilidad y uno o múltiples factores desencadenantes o precipitantes.

Las hipótesis en cuanto a los mecanismos que provocan esta patología han sido múltiples, considerándose complementarias en vez de excluyentes, ya que la evidencia sugiere que no existe actualmente una hipótesis común que explique el delirium.

- Hipótesis de los neurotransmisores

Una de las hipótesis más estudiadas es la causada por las alteraciones de los neurotransmisores en el organismo. Las alteraciones más frecuentes en la patología del delirium es el déficit de la función colinérgica y el exceso de la actividad dopaminérgica. También otros neurotransmisores se encuentran implicados en este proceso, ya sea por exceso como por defecto, como pueden ser la serotonina, histamina, GABA o glutamato. Estas fluctuaciones en la actividad de los neurotransmisores explican porqué la acción de ciertos fármacos producen episodios de delirium (J. R. Maldonado, 2013).

a) Acetilcolina

La regulación de la conciencia, el ciclo sueño-vigilia y diversos procesos cognitivos como son la atención y la memoria dependen en gran medida de la acetilcolina. Se ha demostrado que el delirium se relaciona con un déficit colinérgico (T. T. Hshieh et al., 2008) y que los fármacos con acción anticolinérgico provocan dicho cuadro patológico (Han et al., 2001), por lo que la acción de inhibidores de la colinesterasa podría tener efectos beneficiosos para pacientes con delirium. También se ha demostrado que la actividad anticolinérgica sérica es predictora del delirium, ya que cuando los pacientes presentaban delirium, dicha actividad sérica era superior que en pacientes que no presentaban delirium (Mussi et al., 1999).

Se ha comprobado que el envejecimiento provoca cambios en el funcionamiento del sistema colinérgico (Schliebs & Arendt, 2011), esto puede provocar una disminución de la liberación de la acetilcolina, comprendiendo así que el envejecimiento es uno de los factores etiológicos, como se ha indicado en el anterior punto, del delirium.

#### b) Dopamina

Este neurotransmisor interviene en diversas funciones cognitivas como el mantenimiento de la atención, aprendizaje, pensamiento, percepción y control de los movimientos. En el delirium se caracteriza por un aumento de este neurotransmisor, provocado a veces por agentes dopaminérgicos, distinguidos por aumentar la síntesis de dopamina en el organismo, por lo que los fármacos con función antidopaminérgica han demostrado ser útiles en el tratamiento del delirium (Roche, 2003).

#### c) Noradrenalina

El exceso de actividad de la noradrenalina se ha asociado con alteraciones de la atención, ansiedad, estado de ánimo y, específicamente, con el delirio hiperactivo. Los niveles elevados de noradrenalina también se observan inmediatamente después de una lesión cerebral traumática y se han asociado con un estado neurológico deficiente, una disminución de la supervivencia y una estancia hospitalaria más prolongada (Hughes et al., 2012).

#### d) Serotonina e Histamina

La serotonina influye en la regulación de la vigilia, la atención y el ritmo circadiano. Tanto el aumento como la reducción de la actividad serotoninérgica se ha relacionado con la aparición de delirium. Se ha observado delirium causado por el aumento de serotonina en el organismo en cuadros infecciosos (sepsis), en encefalopatías hepáticas y en síndromes serotoninérgicos, así como delirium causado por una disminución de serotonina en síndromes de abstinencia por alcohol o postcirugías (Roche, 2003).

La histamina tiene como función incrementar la excitabilidad de las neuronas del sistema nervioso central (SNC). Este neurotransmisor está implicado en la relación sueño-vigilia, el apetito, así como en diversas funciones vegetativas, como son el control de la presión sanguínea, la regulación de glucosa y lípidos, etcétera. Al igual que la serotonina, la histamina puede provocar delirium tanto en excesos como en defectos en el organismo (Chazot et al., 2019).

#### e) GABA

El GABA es el principal neurotransmisor con función inhibitoria. Se han observado niveles altos en la encefalopatía hepática y en el delirium relacionado con la utilización de benzodiacepinas, en el que cuanto mayor dosis administrada de este fármaco, mayor es el efecto inhibitorio del GABA. También se ha observado como una disminución de la actividad gabaérgica provocada por un síndrome de abstinencia alcohólica puede estar implicada en el delirium (Roche, 2003).

- Hipótesis de la neuroinflamación

El estrés causado por enfermedades, cirugías, dolor o pérdida de sangre provoca la activación del sistema nervioso simpático (SNS) y del sistema inmune, induciendo un incremento de la actividad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, un hipercortisolismo y la liberación de citoquinas que conlleva a una alteración en la síntesis y liberación de neurotransmisores (Cerejeira et al., 2010).

Se cree que una alteración en el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal provoca un déficit en la regulación de su función, que permite la supresión del eje cuando está desnivelado. De este modo, lo que se produce en pacientes mayores son unos niveles elevados de glucocorticoides en situaciones tanto de relajación como de estrés y a su vez, una posterior recuperación tardía a niveles normales (MacLulich et al., 2005). Los glucocorticoides son importantes para afrontar el estrés, pero pueden tener efectos perjudiciales sobre el estado cognitivo del paciente. Se ha observado como una alteración en el control de este eje está relacionada con el exceso de cortisol en el delirium (Olsson, 1999).

En referencia al cortisol, existen estudios que demuestran como niveles altos de esta sustancia se relacionan con la aparición y el mantenimiento del delirium, por lo que un tratamiento basado en corticoides puede tener como efecto adverso la aparición de delirium en el paciente anciano (Bhangle et al., 2013; Cerejeira et al., 2010).

La hipótesis inflamatoria enfatiza el papel de la sobreactivación de las microglías que inducen la creación de citoquinas. Esta respuesta microglial conduce a una mayor

lesión neuronal, y a su vez un mayor deterioro cerebral y al delirium (Hughes et al., 2012).

- Hipótesis de la privación del oxígeno y del sueño

La disminución del metabolismo oxidativo conduce a un descenso de suministro de oxígeno y glucosa en el cerebro provocando una síntesis y liberación reducidas de acetilcolina. Este descenso del neurotransmisor coincidiría con la hipótesis descrita más arriba provocando el delirium (J. R. Maldonado, 2008). Se ha demostrado que el delirium se puede inducir en sujetos sanos de control al reducir la PaO<sub>2</sub> a 35mmHg (Gibson & Peterson, 1981).

Atendiendo a la hipótesis del sueño, por lo general, los humanos se adaptan a un patrón circadiano de 24 horas, en el que duermen por la noche y están despiertos durante el día. Este reloj interno de 24 horas es mantenido por factores ambientales, principalmente la exposición a la luz, que afecta la secreción de melatonina por la noche. La alteración del sueño puede ser otro factor implicado como factor mediador en el desarrollo del delirium, tanto en la UCI como en cualquier estancia hospitalaria (J. R. Maldonado, 2008).

La falta de sueño puede provocar un deterioro de la atención, el pensamiento crítico, el tiempo de reacción y la memoria (Dinges, 2006), así como desequilibrio emocional, que implicaría el mal genio, cambios de humor y respuesta emocional excesiva, probablemente debido a una desconexión entre la amígdala y la corteza prefrontal (Yoo et al., 2007).

Los hallazgos anteriores pueden contribuir a muchos de los cambios cognitivos y conductuales observados en pacientes delirantes. Cada vez hay más datos que sugieren que la falta de sueño acumulada puede no solo ser una causa, sino que puede agravar o perpetuar el delirium (Pandharipande & Ely, 2006; Whitney & Gannon, 1996).

## **2.10. Electroencefalografía y Neuroimagen**

El electroencefalograma, es una prueba que detecta la actividad eléctrica del cerebro, así como la función de indicador del metabolismo funcional y la insuficiencia cerebral. En pacientes con delirium se observa de forma característica una disfunción cortical difusa con ralentización generalizada y la presencia de ondas theta y delta, relacionadas con estados de sueño (Engel & Romano, 1959).

En estudios neuroanatómicos, las lesiones subcorticales parecen tener una distribución bilateral en el delirium; sin embargo, también se ha observado una preponderancia de lesiones isquémicas corticales en el lado derecho (P. Trzepacz & Van der Mast, 2002).

Otra de las técnicas utilizadas es el SPECT cerebral (Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Único) con el que se observa imágenes de cambios de flujo sanguíneo de zonas del cerebro. Uno de los estudios publicados sobre una muestra de pacientes con delirium mostró que había anomalías de perfusión en regiones frontales y parietales, aunque la muestra era pequeña, siendo necesario futuros estudios para corroborar este resultado (Fong et al., 2006).

A pesar del potencial de las técnicas utilizadas aún no hay evidencia suficiente para establecer conclusiones sólidas con respecto a la utilidad de la neuroimagen en pacientes con delirium (Soiza et al., 2008).

## **2.11. Pronóstico**

El delirium puede evolucionar de forma variable, dependiendo de la rapidez de su diagnóstico y posterior intervención. Si el tratamiento ha sido precoz y eficaz puede resultar un estado transitorio y reversible que, dependiendo de las características del paciente, se resuelva al cabo de días (Alonso Ganuza et al., 2012).

Sin embargo, en la mayoría de los casos el delirium es un predictor de mal pronóstico, ya que pueden presentarse consecuencias graves, tanto para el paciente como para los familiares. Entre los efectos adversos más comunes encontramos:

- Aumento de la estancia media hospitalaria

Se ha demostrado que para los pacientes hospitalizados de edad avanzada, el hecho de presentar delirium era un predictor importante de una estancia hospitalaria más prolongada. Concretamente un estudio comprobó en personas que sufrieron delirium después del ingreso hospitalario un exceso medio de estancia de 7,78 días después del diagnóstico (McCusker et al., 2003), otros estudios dan un promedio de entre 5 y 10 días (J. R. Maldonado, 2017).

- Mortalidad

Se ha confirmado que la mortalidad es elevada en pacientes hospitalizados. Este mayor riesgo, se asocia a factores como la edad, la etiología, y la pluripatología basal previa. Se estima que la cifra de mortalidad entre los pacientes que ingresan en hospital con diagnóstico de delirium ronda el 10% - 26%, elevándose hasta un 22% - 76% en los casos en los que los pacientes desarrollan delirium durante su estancia en el hospital (Alonso Ganuza et al., 2012). Se ha demostrado que el delirium es un fuerte factor predictor del aumento de la mortalidad a los 12 meses posteriores al ingreso hospitalario (McCusker et al., 2002).

- Deterioro del estado funcional y mayor riesgo de institucionalización

Existe una asociación positiva entre la gravedad del delirium y el deterioro cognitivo en el momento del alta hospitalaria. Un estudio mostró cómo únicamente el 14% de los sujetos que desarrollaron delirium en la UCI había regresado a su nivel inicial de funcionamiento cognitivo al alta hospitalaria (Maldonado et al., 2003), otros sin embargo, elevaron esa recuperación al 17,7% y al 20,8%, a los 3 y 6 meses respectivamente (Levkoff et al., 1992), datos que dan a sugerir que este trastorno es menos transitorio de lo que se cree actualmente.

También se ha demostrado una relación entre el delirium y la demencia, considerándose que desarrollar delirium es un marcador importante de riesgo alto de presentar demencia, incluso en personas mayores sin deterioro cognitivo o funcional previo (Rockwood et al., 1999).

Es conocido que el delirium aumenta el coste de la hospitalización, al aumentar la duración de la estancia, así como la necesidad de atención continua. Se analizó el coste adicional que podía generar un paciente con delirium en un hospital de EEUU, y se llegó a la conclusión de un gasto anual que oscilaba entre 16.303\$ y 64.421\$ (Leslie et al., 2008).

El delirium puede causar hasta el 10% de todos los casos de demencia y la necesidad continua de atención de estas personas con demencia duplica el costo del delirium, por lo que la prevención del delirium no solo reduciría el coste del delirium sino que también disminuiría la tasa subsiguiente que implicaría la atención a la demencia (Caplan et al., 2020).

También es preocupante el nivel de sujetos que son institucionalizados tras el alta hospitalaria. Un metaanálisis de 7 estudios demostró mediante un seguimiento medio de los sujetos con delirium durante 14 meses como el 33% tuvo que ser institucionalizado, siendo este resultado independiente del sexo, edad, comorbilidad o demencia (Witlox et al., 2010).

## **2.12. Intervención**

Dentro de este apartado se indagarán fórmulas para atajar el delirium de manera no farmacológica por un lado, entre las que se encuentran las medidas preventivas o la intervención multicomponente, y por otro lado las intervenciones farmacológicas que intentan paliar los efectos del delirium.

- Tratamiento no farmacológico

La tendencia actual es la aplicación de intervenciones no farmacológicas para la prevención del delirium, reservando los tratamientos farmacológicos una vez desarrollado el delirium.

Aunque es limitada, la evidencia actualmente disponible de ensayos controlados aleatorios sobre la prevención y el tratamiento del delirium respalda la implementación de estrategias preventivas de intervenciones multidisciplinarias.

Dentro del abordaje satisfactorio del delirium podemos incluir los siguientes aspectos:

a) Medidas preventivas

Consistentes en intervenciones para controlar distintos factores de riesgo. Entre ellas destaca (Devlin et al., 2018; Oh et al., 2017):

TABLA 2.4. Abordajes no farmacológicos para la prevención del delirium.

<b>ABORDAJE</b>	<b>DESCRIPCIÓN</b>
Orientación y actividades terapéuticas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proporcionar iluminación, carteles, calendarios, relojes</li> <li>• Reorientar al paciente en la hora, el lugar y la persona</li> <li>• Introducir actividades de estimulación cognitiva (memoria)</li> <li>• Facilitar visitas regulares de familiares y amigos</li> </ul>
Reposición de líquidos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Animar a los pacientes a beber; considerando la hidratación parenteral si es necesario</li> <li>• Buscar asesoramiento con respecto al balance hídrico en pacientes con comorbilidades (insuficiencia cardíaca, enfermedad renal)</li> </ul>
Movilización precoz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fomentar la movilización postoperatoria temprana y la deambulacion regular</li> <li>• Mantener las ayudas (bastones, andadores) cerca en todo momento</li> <li>• Animar a los pacientes a participar en ejercicios activos, de rango de movimiento</li> </ul>
Asistencia alimentaria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguir las pautas generales de nutrición y buscar el asesoramiento de un dietista según sea necesario</li> <li>• Asegurarse de que las dentaduras se ajusten correctamente</li> </ul>
Visión y audición	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Resolver la causa de la deficiencia si es reversible</li> <li>• Asegurarse de que la audición y las ayudas visuales estén disponibles y sean utilizadas por los pacientes que las necesiten</li> </ul>
Mejora del sueño	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar los procedimientos médicos o de enfermería durante el sueño, si es posible</li> <li>• Programar las medicaciones para evitar perturbar el sueño</li> <li>• Reducir el ruido durante la noche</li> </ul>
Prevención de infección	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Buscar y tratar las infecciones</li> <li>• Evitar el cateterismo innecesario</li> <li>• Implementar procedimientos de control de infecciones</li> </ul>
Manejo del dolor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluar el dolor, especialmente en pacientes con dificultades para la comunicación</li> <li>• Comenzar y monitorizar el manejo del dolor en pacientes con dolor conocido o sospechado</li> </ul>
Protocolo de hipoxia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluar la hipoxia y la saturación de oxígeno</li> </ul>

Deterioro cognitivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Programas de actividades terapéuticas (estimulación terapéutica)</li> <li>• Programas de orientación a la realidad</li> </ul>
Protocolo de medicamentos psicoactivos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revisar la cantidad de medicamentos y limitar el uso y la dosis de medicamentos sedantes y analgésicos (en especial, evitar las benzodiazepinas)</li> </ul>

Debido a que el delirium se precipita generalmente por múltiples factores, deberían implementarse varias estrategias de prevención al mismo tiempo por un equipo multidisciplinar (Oh et al., 2017).

Según un metaanálisis este tipo de intervenciones multicomponente son efectivas en la disminución de la aparición del delirium durante el ingreso, y puede que favorezcan la disminución de la duración del ingreso y el riesgo de institucionalización. Las medidas anteriores deberían emplearse en la atención de todas las personas de edad avanzada ingresadas en una unidad de agudos (Hshieh et al., 2015).

b) Identificación y tratamiento de las causas subyacentes

Debe ser primordial, ya que el tratamiento etiológico conlleva, en algunos casos, la resolución del delirium.

c) Control de la sintomatología

Se ha comprobado que las estrategias de intervención de los factores de riesgo para la prevención del delirium han obtenido una reducción significativa en el número y duración de episodios del cuadro, demostrando que la prevención primaria es la principal estrategia (Inouye et al., 1999), sin embargo cuando se produce el delirium y ninguno de los tratamientos mencionados funcionan, ha de recurrir a las medidas farmacológicas.

- Tratamiento farmacológico

Se han publicado diversas revisiones sistemáticas (Holroyd-Leduc et al., 2010; Tabet & Howard, 2009) que analizan las publicaciones realizadas hasta el momento en cuanto a la utilidad y eficacia de los fármacos frente al delirium cuyos resultados son contradictorios e inconsistentes. Por lo que las recomendaciones de agentes farmacológicos para la prevención del delirium necesitan mayores evidencias.

Los dos principales síntomas del delirium que pueden beneficiarse de un tratamiento farmacológico son la psicosis y el insomnio. Los neurolépticos o antipsicóticos son en la práctica clínica los fármacos de elección para estos síntomas. Se deberá evitar el uso de sedantes e hipnóticos, como benzodiazepinas, salvo para el tratamiento de la abstinencia del alcohol o a fármacos (Antón et al., 2006). El fármaco elegido debe darse a bajas dosis y durante el menor tiempo posible, ya que el objetivo no es sedar sino aminorar los síntomas, intentando que el paciente esté lo más despierto posible.

Dentro de los neurolépticos encontramos varios tipos (Antón et al., 2006):

a) Neurolépticos típicos

El haloperidol es el más usado en el tratamiento del delirium, ya que presenta mayor evidencia, aunque estas conclusiones se basan en estudios pequeños y limitados que requieren análisis adicionales (Burry et al., 2018). De todas maneras, un metaanálisis reciente ha concluido que la evidencia actual no respalda el uso del haloperidol para la prevención del delirium (Oh et al., 2019). Este fármaco está disponible en formas de dosificación oral, intravenosa e intramuscular actuando de forma rápida, tiene efectos sedantes mínimos, poca actividad anticolinérgica e interacciones mínimas con otros medicamentos. Existe evidencia de un mayor riesgo de síntomas extrapiramidales (movimientos involuntarios como temblores, contracturas musculares, dificultad para caminar, lentitud de los movimientos o inquietud, entre los principales síntomas) (M. P. Wilson et al., 2012), por lo que los antipsicóticos atípicos serán considerados de primera elección en los casos en los que exista mayor probabilidad de desarrollar manifestaciones extrapiramidales por toxicidad del haloperidol, cuando requieran de dosis altas de este fármaco para controlar el delirium.

b) Neurolépticos atípicos

La risperidona no tiene efectos anticolinérgicos. Se suele usar tras el haloperidol, cuando no se consigue controlar los síntomas o, sea necesario prolongar el tratamiento en el tiempo. Es de elección en ancianos con deterioro cognitivo previo por su menor actividad anticolinérgica.

Olanzapina: Favorece el aumento de peso y aumenta el estado de ánimo. Aunque la asociación entre el riesgo de caídas y el uso de antipsicóticos sigue siendo

controvertida (Chatterjee et al., 2012), un estudio encontró que la olanzapina confería un riesgo de caídas menor que la quetiapina y la risperidona (Bozat-Emre et al., 2015).

Quetiapina: no produce síntomas extrapiramidales, por lo que es de elección en el delirium en pacientes con enfermedades extrapiramidales, por ejemplo, la enfermedad de Parkinson (Desmarais et al., 2016).

Benzodiazepina: se utilizan en los casos de delirium provocado por abstinencia del alcohol o de hipnóticos sedantes (Meagher, 2001). Aunque su uso debe ser adecuado ya que pueden producir mayor desorientación en ancianos y agravar el delirium.

También se debe tener en cuenta el delirium producido tras una cirugía, en el que las estrategias de anestesia y sedación del paciente son clave para evitar posteriores patologías. Por ejemplo, un estudio demostró que la prevalencia del delirium fue menor, en sedaciones superficiales de propofol frente a sedaciones profundas realizadas en una intervención de cadera; un 19% frente a un 40% (Sieber et al., 2010).

### **3. FRAGILIDAD: ESTADO DEL CONOCIMIENTO**

#### **3.1. Contexto Histórico**

El término fragilidad es usado actualmente para referirse a un estado de dependencia en personas de edad avanzada, pero su definición ha sido laboriosa de unificar. En los años 60 - 70 se comenzaron a realizar las bases de la evaluación y reconocimiento de la fragilidad en el adulto mayor. En los años 80, el término fragilidad definía a los individuos mayores de 65 años que presentaban una dependencia de otras personas para cubrir sus necesidades básicas (Woodhouse et al., 1988). Es por ello, que la fragilidad se equiparó a la dependencia al momento de realizar actividades de la vida diaria (AVD), personas que presentaban múltiples patologías o enfermedades crónicas y personas institucionalizadas por enfermedades crónicas (Ávila-Funes et al., 2008).

Es importante separar de la definición de fragilidad, establecida en la década de los 80, términos como discapacidad, comorbilidad, envejecimiento extremo o necesidad de institucionalización ya que resulta imprecisa e incorrecta en la actualidad (Bergman et al., 2004).

A mediados de la década de los 90 se comenzó a definir el término de fragilidad como un síndrome que provoca una disminución de la reserva funcional y resistencia a los estresores provocado por el declive o la superación del umbral de múltiples sistemas fisiológicos, provocando mayor vulnerabilidad a eventos adversos y mayor riesgo de discapacidad (A. J. Campbell & Buchner, 1997).

Se han desarrollado diversos marcos teóricos en lo que se refiere a la definición de fragilidad, así como sus dimensiones. Destacan dos; el primero es el elaborado por Linda Fried en 2001, basado en los datos del Cardiovascular Health Study (CHS). El estudio se basa en una muestra de más de 5000 adultos mayores no institucionalizados, y consistió en realizar evaluaciones iniciales y de seguimiento a lo largo de varios años de factores asociados a la fragilidad como enfermedades, hospitalización, caídas, discapacidad o mortalidad (Fried et al., 2001). Los resultados obtenidos definieron un fenotipo estandarizado de fragilidad.

El segundo fue elaborado por Kenneth Rockwood en 2005, en base a los datos del Canadian Study of Health and Aging (CSHA). Un estudio con una población de más de 10.000 sujetos, en el que obtuvieron un índice de fragilidad comprendido por diversas condiciones de salud (Rockwood et al., 2005). Más adelante se entrará en detalle en estos modelos de fragilidad.

En la actualidad existen numerosas investigaciones sobre la fragilidad que, partiendo de los modelos de Fried y Rockwood, buscan una definición común y consensuada de fragilidad y acordar unos criterios homogéneos.

### **3.2. Definición**

El término fragilidad comenzó a utilizarse cuando en los años 80 el Consejo Federal en Envejecimiento de Estados Unidos (EEUU) introduce el término "frágil" para referirse a las personas (generalmente mayores de 75 años, aunque no siempre) que a causa de una acumulación de varios problemas requieren a menudo de diversas ayudas con el fin de afrontar la vida diaria (Hogan et al., 2003). Desde ese momento se propusieron diferentes definiciones del término fragilidad, que eran heterogéneas y de diversa complejidad, recibiendo un escaso acuerdo en la comunidad científica. Esta situación generaba un problema para clasificar a una persona como frágil así como distinguir la fragilidad como entidad propia.

Existe en la actualidad un acuerdo entre la mayoría de la comunidad científica que establece que el núcleo de la fragilidad es un incremento de la vulnerabilidad a estresores de baja intensidad, producido por una alteración en múltiples sistemas interrelacionados, que conduce a una disminución en la reserva homeostática y de la capacidad de adaptación del organismo, y lo predispone a eventos adversos de salud (Soler et al., 2014). Una definición en entornos clínicos de fragilidad se asemeja a la de personas mayores vulnerables que tienen un alto riesgo de sufrir efectos adversos de cualquier tipo. A diferencia de sus contemporáneos "no frágiles", estas personas parecen incapaces de soportar "tensiones" como las perturbaciones ambientales, como pueden ser el frío o calor, lesiones y enfermedades agudas. Estas agresiones corren el riesgo de generar un círculo vicioso en el que el anciano frágil no consigue

recuperarse y vuelva a su estado de salud anterior (Bergman et al., 2004). Mediante el índice de fragilidad se puede definir la edad biológica de una persona, diferenciándola de su edad cronológica, y siendo un potente predictor sensible de la supervivencia del anciano (Mitnitski et al., 2002).

En la actualidad, hay un gran número de publicaciones existentes sobre fragilidad intentando establecer una descripción común de la misma. Una definición completa y correcta debería tener varios puntos indispensables (Gobbens et al., 2010). Por un lado, un enfoque multidimensional basado en que la fragilidad no resulta de cambios de un único sistema. También debe reflejar el estado dinámico que le caracteriza, en el que puede transitar hacia estados más severos de fragilidad o, en un porcentaje menor de los casos (23%), hacia una mayor robustez (Gill et al., 2006). Debe predecir resultados adversos, siendo reflejo de un marcador de vulnerabilidad. No debe incluir enfermedades, comorbilidad o discapacidad, lo que no impide que coexistan o incluso se solapen debido a las interrelaciones causales entre la propia fragilidad, la comorbilidad y la discapacidad (Fried et al., 2004). Un claro ejemplo es el estudio de Fried (Fried et al., 2001) en sujetos de la cohorte del Cardiovascular Health Study, donde el 68% de los pacientes considerados frágiles tenían dos o más enfermedades crónicas, sólo el 27% tenían discapacidad, y únicamente el 21% de los ancianos frágiles presentaban discapacidad así como una enfermedad comórbida (Fried et al., 2004).

La importancia de una correcta definición de fragilidad reside en la necesidad de una adecuada detección precoz de la misma, con el fin de aplicar los métodos terapéuticos de prevención y tratamiento en el caso de que sea necesario para que se pueda revertir la evolución hacia la pérdida de capacidad. Es por ello que la fragilidad debería ser contemplada como un paradigma para el que los sistemas de salud deben disponer sus herramientas y mejorar las condiciones con el fin de abordar de manera correcta las complejidades y peculiaridades que representa este síndrome y pasar de ser reactivos a preventivos.

### **3.3. Epidemiología**

La ausencia de unicidad de criterios para una definición clara de fragilidad provoca que no se tengan unos datos epidemiológicos claros de este síndrome, provocando dificultad para la comparación entre los resultados de los estudios disponibles.

En los estudios poblacionales la prevalencia de la fragilidad oscila del 4% al 59% (Collard et al., 2012), mientras que otras revisiones elevan el porcentaje entre el 33% y el 88% (van Iersel & Rikkert, 2006), estas variaciones dependen de los criterios utilizados para la definición de fragilidad. Según los últimos estudios, en España la prevalencia de fragilidad alcanza el 27% en personas mayores de 65 años (Acosta Benito, 2017). Un aspecto rotundo y conciso en cuanto a la prevalencia de la fragilidad es que aumenta con la edad, llegando a ser factor de riesgo para sujetos mayores de 65 años (Shamliyan et al., 2013).

En cuanto a sexos, la fragilidad suele estar más presente en mujeres que en hombres, debido su mayor longevidad y esperanza de vida. Debe tenerse en cuenta que las mujeres suelen presentar más déficits en el organismo (elementos asociados a resultados adversos) aunque bien es cierto que los toleran mejor y, por ende, la tasa de mortalidad es mayor en hombres en comparación con la de mujeres (Rockwood & Mitnitski, 2011).

Se ha demostrado que el uso del fenotipo de Fried para la definición de fragilidad produce unos porcentajes inferiores de prevalencia si se compara con la definición de índice de fragilidad de Rockwood, debido entre otras razones a que este último valora criterios de amplio espectro y mayor cantidad de dominios del sujeto a estudio. Por contra, el modelo de Fried, como veremos más adelante, facilita su utilización en clínica y en comparaciones entre estudios (Acosta Benito, 2017).

### **3.4. Etiología**

Debido a la creciente prevalencia de la fragilidad en la población mayor y los consiguientes desenlaces adversos, resulta crucial detectar de manera eficaz los factores implicados en la predisposición a presentar fragilidad. En la siguiente tabla presentamos los factores de riesgo reconocidos para la fragilidad.

TABLA 3.1. Factores de riesgo de la fragilidad extraída de (CENETEC, 2014)

ÁMBITO	FACTORES
Aspectos Generales y Sociodemográficos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad avanzada (&gt;80 años)</li> <li>• Sexo: femenino</li> <li>• Estado civil: viudo (Gary, 2012)</li> <li>• Origen latinoamericano</li> <li>• Bajo nivel educativo</li> <li>• Ingresos reducidos</li> <li>• No tener una adecuada autopercepción de salud</li> <li>• Institucionalización (Sousa &amp; dos Santos, 2014)</li> </ul>
Patologías	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad coronaria</li> <li>• Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)</li> <li>• Accidente cerebro vascular (ACV)</li> <li>• Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC)</li> <li>• Diabetes mellitus (DM)</li> <li>• Hipertensión arterial (HA)</li> <li>• Artritis</li> <li>• Anemia</li> <li>• Cáncer</li> <li>• Problemas cognitivos, demencia</li> <li>• Depresión o ansiedad</li> <li>• Uso de terapia de reemplazo hormonal</li> <li>• Polifarmacia</li> <li>• Deficiencia de vitamina D</li> </ul>
Aspectos funcionales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hospitalización reciente</li> <li>• Problemas de deambulación (Iriarte &amp; Araya, 2016)</li> <li>• Dos o más caídas en los últimos 12 meses</li> <li>• Fractura de cadera en &gt;55 años</li> <li>• Fuerza disminuida en las extremidades superiores</li> <li>• Sarcopenia (Sousa &amp; dos Santos, 2014)</li> <li>• Deterioro cognoscitivo</li> <li>• Índice de masa corporal (IMC) menor a 18.5kg/m<sup>2</sup> indicativo de una desnutrición o un desorden alimentario; o mayor a 25kg/m<sup>2</sup>, señal de un alto porcentaje de adiposidad</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estilo de vida poco saludable (tabaquismo, consumo de alcohol, sedentarismo...)</li> <li>• Dependencia en al menos una actividad básica de la vida diaria (ABVD)</li> </ul>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

La prevalencia de diversos factores de riesgo va aumentando a partir de los 50 años, unido a la aparición de patologías crónicas en el periodo de envejecimiento, promueven un deterioro funcional y la consiguiente caracterización de la fragilidad en el sujeto (Soler et al., 2014).

Otro de los factores que se debe tener en cuenta es la comorbilidad. Según los últimos estudios, el 24% de las personas con una edad superior a los 65 años presentaba comorbilidad (4 o más condiciones crónicas), llegando al 31,4% en las personas mayores a 85 años (Santamaría Peláez, 2019). En otro análisis de los datos publicados se obtuvo que la prevalencia de la comorbilidad en pacientes que habían sido calificados como frágiles alcanzaba el 72% (Vetrano et al., 2019).

### **3.5. Métodos de Evaluación de la Fragilidad**

Debido al poco consenso establecido en la definición de fragilidad, en la actualidad no existe tampoco acuerdo sobre cuáles son los instrumentos de medida que deben ser aplicados para detectar la fragilidad en un sujeto, por lo que existen multitud de instrumentos en la bibliografía. Dos revisiones recientes analizaron 67 herramientas de análisis (Buta et al., 2016) y otra un total de 51 (Faller et al., 2019) con la finalidad de comprobar cuáles eran las más citadas, así como su capacidad para identificar correctamente la fragilidad, respectivamente. Las conclusiones fueron que existe una gran cantidad de instrumentos para medir un mismo constructo lo que dificulta la comparación de los resultados y, por ende, su elección más adecuada, por lo que sería necesario estandarizar las escalas. Otro de los resultados es que la escala de fragilidad de Fried es el instrumento más utilizado en la literatura.

De todos los modelos utilizados para la evaluación de la fragilidad, destacan dos por su mayor validez predictiva para dicha función. A pesar de que estos dos modelos son

diferentes no es apropiado considerarlos como alternativas o sustituibles entre ellos, sino que deberían considerarse complementarios.

- Modelo de Linda Fried y el fenotipo de fragilidad

Es el constructo más utilizado para definir la fragilidad, el modelo de Linda Fried se basa en los datos de un estudio de cohortes prospectiva conocido como Cardiovascular Health Study (CHS), con una población de más de 5000 adultos mayores no institucionalizados con edades superiores a los 65 años, en el que se realizó un seguimiento a los 3 y 5 años a las personas participantes (Fried et al., 2001). De aquí se estableció la definición de fenotipo de fragilidad, basado en un conjunto predefinido de 5 criterios que exploran la presencia o ausencia de signos o síntomas, consistentes en considerar a una persona frágil si cumplía 3 o más de 5 criterios (Tabla 3.2.), prefrágiles si presentaba uno o dos y robusto si no cumplía ninguno de los criterios. Las condiciones más prevalentes en la comunidad por orden decreciente de frecuencia son la debilidad, la disminución de la velocidad de la marcha, la baja actividad física, la pérdida de fuerza y la pérdida de peso. Sin embargo, el criterio que se asoció con más intensidad al desarrollo incidente de fragilidad en sujetos no frágiles fue la pérdida de peso, seguido del agotamiento, la debilidad, la baja actividad y la lentitud (Sociedad Española de Geriatría y Gerontología, 2014).

TABLA 3.2. Criterios de Fragilidad según el fenotipo de Fried (Sociedad Española de Geriatría y Gerontología, 2014)

1. Pérdida de peso
Pérdida de peso no intencionada en el último año mayor a 4,5 Kg (10 libras) o mayor del 5% del peso previo en el último año.
2. Baja energía y resistencia
Respuesta afirmativa a cualquiera de las dos preguntas de la escala de depresión CES-D.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• “¿Sentía que todo lo que hacía suponía un esfuerzo en la última semana?”</li> <li>• “¿Sentía que no tenía ganas de hacer nada la última semana?”</li> </ul>
Se considera criterio de Fragilidad si una de ellas se responde: “ocasionalmente (3-4

días) o la mayor parte del tiempo (5-7 días)”
3. Bajo nivel de actividad física
<p>Kilocalorías gastadas por semana usando el Minnesota Leisure Time Activity Questionnaire (MLTAQ), estratificado por género. Se considera fragilidad cuando se encuentra en el quintil inferior a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hombres: &lt; 383 Kcal/semana</li> <li>• Mujeres: &gt; 270 Kcal/semana</li> </ul>
4. Velocidad de la marcha
<p>Tiempo que se tarda en andar 15 pasos (4,6 m), estratificado por altura y género. Se considera criterio de fragilidad cuando los sujetos están en el quintil inferior a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hombres: altura <math>\leq 173</math> cm <math>\geq 7</math> segundos/altura. &gt; 173 cm <math>\geq 6</math> segundos</li> <li>• Mujeres: altura <math>\leq 159</math> cm <math>\geq 7</math> segundos/altura. &gt; 159 cm <math>\geq 6</math> segundos</li> </ul>
5. Debilidad muscular
<p>Fuerza prensora con un dinamómetro medida en kilogramos y estratificada por género e índice de masa muscular (IMC). Se considera criterio de fragilidad cuando los sujetos están en el quintil inferior a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hombres: <ul style="list-style-type: none"> <li>IMC <math>\leq 24</math>. Fuerza prensora <math>\leq 29</math> Kg</li> <li>IMC 24,1 – 26. Fuerza prensora <math>\leq 30</math> Kg</li> <li>IMC 26,1 – 28. Fuerza prensora <math>\leq 30</math> Kg</li> <li>IMC &gt; 28. Fuerza prensora <math>\leq 32</math> Kg</li> </ul> </li> <li>• Mujeres: <ul style="list-style-type: none"> <li>IMC <math>\leq 23</math>. Fuerza prensora <math>\leq 17</math> Kg</li> <li>IMC 23,1 – 26. Fuerza prensora <math>\leq 17,3</math> Kg</li> <li>IMC 26,1 – 29. Fuerza prensora <math>\leq 18</math> Kg</li> <li>IMC &gt; 29. Fuerza prensora <math>\leq 21</math> Kg</li> </ul> </li> </ul>

Dentro de los conceptos básicos que debe presentar una definición de fragilidad descritos más arriba, el fenotipo de fragilidad especificado por Fried incluye un estado dinámico no lineal que fluye del estado frágil al robusto, pasando por un intermedio

conocido como prefrágil, también predice resultados adversos dentro de dicho dinamismo, así como excluye la comorbilidad y la discapacidad. Es de gran utilidad en la estratificación inicial de sujetos ya que no necesita de una evaluación clínica previa. El aspecto negativo de su modelo es que presenta un concepto muy unificado en torno al sistema musculoesquelético y deja otros dominios como el cognitivo o la situación afectiva sin ninguna repercusión relacionada con la fragilidad (Cesari et al., 2014) a pesar de que la evidencia demuestra que existe una asociación entre ambas (Boyle et al., 2010).

- Modelo de Kenneth Rockwood y Mitnitski y el índice de fragilidad

Rockwood utilizó los datos del Canadian Study of Health and Aging (CSHA) consistente en un estudio de cohortes prospectivo de más de 10.000 sujetos de 82 años de media, con una duración de 5 años de seguimiento (Rockwood et al., 2005). Con los datos de este estudio, el equipo de Rockwood desarrolló el índice de fragilidad definida como el efecto acumulativo de los déficits individuales, indicándonos cuantas condiciones clínicas están presentes y concurren al agotamiento de las reservas. Su principal rasgo distintivo reside en su naturaleza continua, siendo más sensible a las modificaciones que el fenotipo de Fried de fragilidad (Clegg et al., 2013) y por lo tanto más informativo para el seguimiento del paciente en caso de intervención.

El índice de fragilidad se compone de 70 déficits clínicos que deben ser comprobados en los sujetos a estudio, incluyendo enfermedades, alteraciones físicas y cognitivas, factores psicosociales y síndromes geriátricos. Estos déficits se agrupan hasta construir una escala jerárquica con 7 niveles que forman un continuo desde la fragilidad hasta la robustez (Tabla 3.3.). Debido a la cantidad de parámetros que evalúa ha demostrado ser un buen predictor de la mortalidad (S. Kim et al., 2017), aunque su uso es menos frecuente en clínica por su volumen. Otra de las debilidades que presenta este modelo es que incluye la presentación de déficits funcionales, con lo que es complicado establecer una diferencia clara entre fragilidad y discapacidad y lo aleja del concepto precursor que tiene la fragilidad en la propia discapacidad (Clegg et al., 2013).

TABLA 3.3. Escala clínica de fragilidad empleada en el CSHA (Rockwood et al., 2005)

CATEGORÍAS	DEFINICIÓN
<p>Categoría 1. Muy apto</p> 	<p>Se definen como robustos, activos, enérgicos, bien motivados y en forma. Suelen hacer ejercicio de forma regular y se encuentran en el grupo más saludable para su edad.</p>
<p>Categoría 2. Saludable</p> 	<p>Sin enfermedad activa, pero en peor forma que las personas de la categoría 1.</p>
<p>Categoría 3. Saludable con enfermedad tratada</p> 	<p>Presentan enfermedad comorbida tratada, están mejor controlados que los de la categoría 4.</p>
<p>Categoría 4. Aparentemente vulnerable</p> 	<p>Aunque no son dependientes, estas personas comúnmente se quejan de estar “ralentizados”, es decir más lentos o de tener síntomas de la enfermedad.</p>
<p>Categoría 5. Medianamente frágil</p> 	<p>Muestran dependencia limitada de otras personas para la realización de las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD).</p>
<p>Categoría 6. Moderadamente frágil</p> 	<p>Necesitan ayuda tanto para las actividades instrumentales (AIVD) como para las actividades básicas de la vida diaria (ABVD).</p>
<p>Categoría 7. Muy frágil</p> 	<p>Totalmente dependientes de otros para las actividades de la vida diaria o se encuentran con enfermedades terminales.</p>

Resulta evidente que los dos principales modelos de fragilidad no pueden considerarse equivalentes, pero encuentran utilidad en distintos momentos de la evaluación de un individuo. El fenotipo de fragilidad de Fried se puede aplicar en un primer contacto con

el sujeto sin ser necesaria una evaluación geriátrica integral previa, no siendo así en el caso del índice de fragilidad de Rockwood que, debido a su diseño amplio, solo es posible aplicarlo después o en paralelo a una evaluación geriátrica integral (Cesari et al., 2014).

A continuación se presenta una tabla con las características principales del fenotipo de fragilidad de Fried y el índice de fragilidad de Rockwood (Cesari et al., 2014).

TABLA 3.4. Diferencias entre el fenotipo de fragilidad de Fried y el índice de fragilidad de Rockwood.

<b>FENOTIPO DE FRAGILIDAD FRIED</b>	<b>ÍNDICE DE FRAGILIDAD ROCKWOOD</b>
Signos, síntomas	Enfermedades, actividades de la vida diaria (AVD), resultados de una evaluación clínica
Posible antes de una evaluación clínica	Es factible solo después de una evaluación clínica completa
Variable categórica	Variable continua
Conjunto de criterios predefinidos	Conjunto de criterios no especificado
Fragilidad como síndrome anterior a la discapacidad	Fragilidad como acumulación de déficits
Resultados significativos potencialmente restringidos a personas mayores no discapacitadas	Resultados significativos en cada individuo, independientemente del estado funcional o la edad

### **3.6. Fisiopatología**

La fragilidad se asocia a una pérdida de reservas fisiológicas del organismo provocado por una insuficiencia multisistémica y como consecuencia de un proceso patológico a nivel genético, metabólico o neuroendocrino y diversos factores ambientales y estilo de vida. Con el envejecimiento se produce una disminución gradual de la reserva fisiológica, pero la fragilidad presente en un sujeto incrementa la rapidez de dicha degradación y un posterior agotamiento de la reserva homeostática (Clegg et al., 2013).

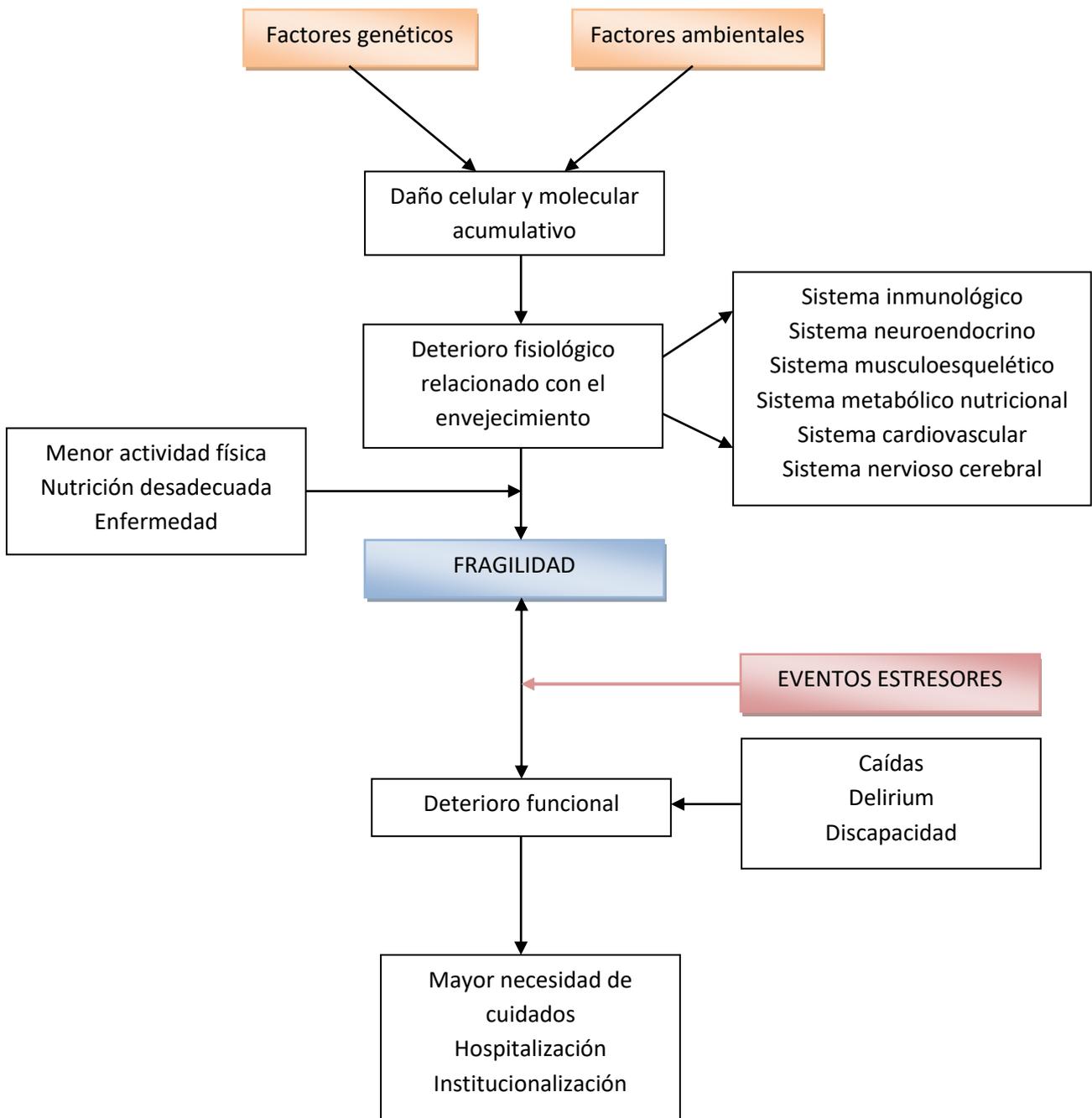


FIGURA 3.1. Representación esquemática de la fisiología de la fragilidad (Modificado de (Clegg et al., 2013))

Dentro de los sistemas que presentan un deterioro, encontramos:

- Sistema inmunológico

Se ha establecido una asociación entre la fragilidad y un estado proinflamatorio y de activación de la cascada de coagulación, provocando un estado de inflamación crónica (Carrillo Esper et al., 2011). Durante este proceso se produce una elevación de marcadores inflamatorios, relacionados con una disminución del rendimiento físico y de la fuerza muscular, como son los niveles de citocinas proinflamatorias, el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (FNT- $\alpha$ ), la proteína C reactiva (PCR) y la interleucina 6 (IL-6). La testosterona en los hombres limita la producción de citoquinas, mientras que los estrógenos pueden aumentarlas, contribuyendo a una mayor incidencia de fragilidad en las mujeres (Calvo, 2007).

Para contrarrestar el estado inflamatorio producido por las citocinas, el organismo produce citoquinas antiinflamatorias provocando un aumento de cortisol, produciendo en último término la fragilidad al provocar declives en las funciones inmunológicas y del sistema musculoesquelético, así como una disminución de la densidad ósea (136). La interleucina 6 actúa como un factor de transcripción y un transductor de señales que impacta de manera adversa en el funcionamiento del sistema inmune, la cognición y el sistema musculoesquelético (Carrillo Esper et al., 2011). Existe una asociación significativa entre la elevación de los biomarcadores de coagulación PCR, factor VIII y fibrinógeno y un riesgo alto de presentar fragilidad (Walston et al., 2002).

Otra de las relaciones es la que se produce entre la fragilidad y la anemia. Cuando se reporta una baja concentración de hemoglobina el oxígeno que llega a los tejidos es menor, provocando una falta de aporte en los músculos y, como consecuencia, una pérdida de fuerza y fatiga, signos manifiestos en la fragilidad (Heppner et al., 2010).

- Sistema neuroendocrino

El eje hipotálamo – hipofisario se ve afectado por el envejecimiento ya que se pierden algunas funciones causando alteraciones en la producción de varias hormonas, por lo que el aumento o descenso de algunas de estas hormonas está relacionado con el

desarrollo de la fragilidad (Walston et al., 2006). Entre las hormonas posiblemente afectadas, encontramos:

a) Cortisol

Con la edad se produce un aumento de cortisol en el organismo independientemente del sexo, aunque el aumento tiende a ser más elevado en mujeres que en hombres (Calvo, 2007). Este aumento es provocado para contrarrestar el estado inflamatorio que se produce en la senectud (Giunta & Sergio, 2008), esto inducirá efectos no deseados como la resorción ósea, lipólisis, catabolismo proteico, gluconeogénesis y disfunción inmune, produciendo en última instancia sarcopenia, fragilidad y enfermedad crónica (Sociedad Española de Geriatria y Gerontología, 2014). Las mujeres tienden a tener mayores niveles que los hombres, por lo que son más susceptibles de sufrir fragilidad (Calvo, 2007).

b) Esteroides sexuales

Las concentraciones plasmáticas de esteroides sexuales disminuyen con la edad. Concretamente, en los hombres se produce un gradual declive de la producción de testosterona provocado por una disfunción del eje hipotálamo pituitario y al fallo testicular, encargada del mantenimiento del sistema musculoesquelético (Feldman et al., 2002), mientras que en las mujeres se produce un decadencia de la producción de estrógenos inducida por el periodo de menopausia, provocando una pérdida de masa muscular (Ruan et al., 2020).

Otra de las hormonas esteroides que se ve significativamente disminuida en pacientes frágiles en comparación con los no frágiles es la andrógeno suprarrenal dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S) (Leng et al., 2004). Esta hormona es un componente básico encargado de la formación de testosterona en los hombres y del estrógeno en las mujeres (Kroboth et al., 1999).

c) Hormona del crecimiento

Se produce una disminución en la producción del factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I) con la edad (Leng et al., 2004). Esta hormona, llamada así porque

su estructura es semejante en un 50% a la de la insulina, es estimulada por la hormona de crecimiento, y se encarga de la síntesis proteica y de la disminución de la proteólisis, por lo que provoca un aumento de masa muscular y contribuye a mantener la masa ósea (Conchillo et al., 2007). Se ha demostrado como niveles séricos bajos de IGF-1 se encuentran presentes en adultos mayores frágiles y está relacionado con una disminución de la masa ósea en el anciano (Doi et al., 2018; Mohamad & Khater, 2015).

- Sistema musculoesquelético

Es evidente el papel del estado físico, y en concreto la reducción de masa muscular, para determinar un estado de vulnerabilidad y a su vez la aparición de la fragilidad en la persona mayor.

La sarcopenia se ha definido como una pérdida progresiva de masa, fuerza y potencia del sistema musculoesquelético. La masa muscular es constante entre los 25 y los 40 años, pero disminuye aproximadamente un 25% entre los 40 y los 75 años provocando que la sarcopenia sea cada vez más frecuente en ancianos. La sarcopenia está relacionada con aumento de la morbilidad, la discapacidad y la mortalidad (J. Lee et al., 2016). Para muchos autores la sarcopenia es considerada como el hallazgo clínico más relevante de la fragilidad (Sociedad Española de Geriatria y Gerontología, 2014).

Las citocinas inflamatorias, entre las que se incluyen la IL-6 y el TNF- $\alpha$ , mencionadas más arriba, activan la degradación muscular para generar aminoácidos para obtener energía. Esta respuesta fundamentalmente protectora puede volverse patológica en presencia de una respuesta inflamatoria hiperactiva, insuficientemente regulada que caracteriza la fragilidad, lo que lleva a la pérdida de masa muscular y fuerza, con la consiguiente disminución de la capacidad funcional (Clegg et al., 2013). La disminución de la actividad física disminuye la fuerza y la masa muscular, lo que provoca una mayor probabilidad de desarrollar sarcopenia (Izquierdo et al., 2014).

Es importante diferenciar la sarcopenia asociada al envejecimiento, de la pérdida de peso corporal, grasa y músculo asociada a una enfermedad subyacente, considerándose este último como caquexia. Realizar un correcto diagnóstico

diferencial entre ambas es fundamental para pautar un correcto tratamiento de cara a disminuir los posibles efectos perjudiciales que puedan acaecer (Ali & Garcia, 2014).

- Sistema metabólico nutricional

El estado nutricional de una persona puede afectar a su estado de salud, en el que cuando no exista un régimen dietético apropiado puede provocar un descenso progresivo de peso y masa muscular o un estado de obesidad.

Estudios muestran que la vitamina D protege contra la osteoporosis y la pérdida ósea, al tener capacidad de absorber calcio. Niveles bajos de vitamina D inducen un aumento persistente del nivel de hormona paratiroidea o parathormona (PTH) y con ello un estímulo de la resorción ósea, lo que determina una disminución progresiva de la cantidad de hueso formado y un adelgazamiento de todos sus elementos estructurales, con la consiguiente mengua de la resistencia ósea. Además también está relacionado con la disminución del tono y del control neuromuscular, y por tanto con el aumento del riesgo de caídas (Mesa Ramos, 2017). Niveles bajos de vitamina D pueden ser provocados por un defectuoso metabolismo con el paso de la edad de dicha vitamina, causado por diversos factores ambientales como pueden ser la escasa exposición solar o la dieta inadecuada, así como diversas patologías que puedan afectar al metabolismo de la vitamina (Calero Merlos, 2017).

Por otro lado, se ha observado que la insulina, en estados normales, estimula la síntesis proteica en las fibras musculares, no siendo tan efectiva en ancianos, en los cuales se ha apreciado mayor resistencia a la insulina. La sarcopenia puede ir acompañada de un aumento progresivo de la masa grasa corporal e intramiocelular que se asocia con un mayor riesgo de resistencia a la insulina (Rolland et al., 2008).

- Sistema cardiovascular

La prevalencia global de la fragilidad en los adultos de edad igual o superior a 65 años se ha estimado en aproximadamente un 10%. Sin embargo, en los pacientes con una enfermedad cardiovascular (ECV) significativa la prevalencia puede llegar a ser de un 60% (Afilalo et al., 2009). Estudios epidemiológicos han demostrado sistemáticamente

que la fragilidad multiplica el riesgo de mortalidad y morbilidad en pacientes con ECV frente a los que no presentan fragilidad (Afilalo et al., 2014).

- Sistema nervioso

El envejecimiento está asociado a cambios estructurales y fisiológicos en el cerebro. El hipocampo suele ser uno de los campos anatómicos cerebrales afectados en el deterioro cognitivo (Panegyres, 2004) y se ha evidenciado que la fragilidad se asocia con un mayor riesgo de deterioro cognitivo leve (Boyle et al., 2010). El envejecimiento cerebral también se caracteriza por cambios estructurales y funcionales en las células microgliales, que pueden llegar a participar en importantes procesos neurodegenerativos provocados por un ambiente proinflamatorio, el cual puede ser potenciado por la exposición al estrés crónico (Quesada-Yamasaki et al., 2016).

### **3.7. Pronóstico**

La fragilidad provoca un ciclo fisiopatológico que se va agravando con la edad sumado a una manifestación de efectos fisiológicos provocados por enfermedades, lesiones, falta de actividad física, desnutrición, polifarmacia y un mal estilo de vida (Fried et al., 2001).

Entre las características más importantes en el desarrollo de la fragilidad se encuentra la pérdida de fuerza y masa muscular. La pérdida progresiva de masa muscular comienza aproximadamente a los 40 años; se calcula que se desvanece entorno al 8% por década hasta los 70 años y luego se produce un aumento de hasta el 15% por década. La reducción de la masa muscular se combina con un aumento de la masa grasa corporal; en consecuencia, el peso corporal generalmente permanece sin cambios (Kim & Choi, 2013), aunque otros estudios muestran como la pérdida de masa muscular en los ancianos se asocia con un aumento de la masa grasa, provocando la conocida como obesidad sarcopénica (Choi, 2016). Esta afectación puede producirse por una reducción de la actividad física durante el envejecimiento que provoca que disminuya el gasto total de energía provocando la acumulación de masa grasa, así como una menor calidad muscular, peor rendimiento funcional y capacidad aeróbica, disminución de la fuerza y el equilibrio, y de la velocidad de la marcha (Roubenoff,

2004). El resultado de este proceso origina que, asimilándose como un círculo vicioso, en la medida en que disminuye la práctica de actividad física diaria, disminuye la fuerza y la masa muscular lo que a su vez genera mayor sarcopenia. La interrupción de este ciclo es de vital importancia para el mantenimiento de la funcionalidad de los ancianos (Clegg et al., 2012). En la Figura 3.2., se observa las consecuencias funcionales que provoca la pérdida de masa muscular.

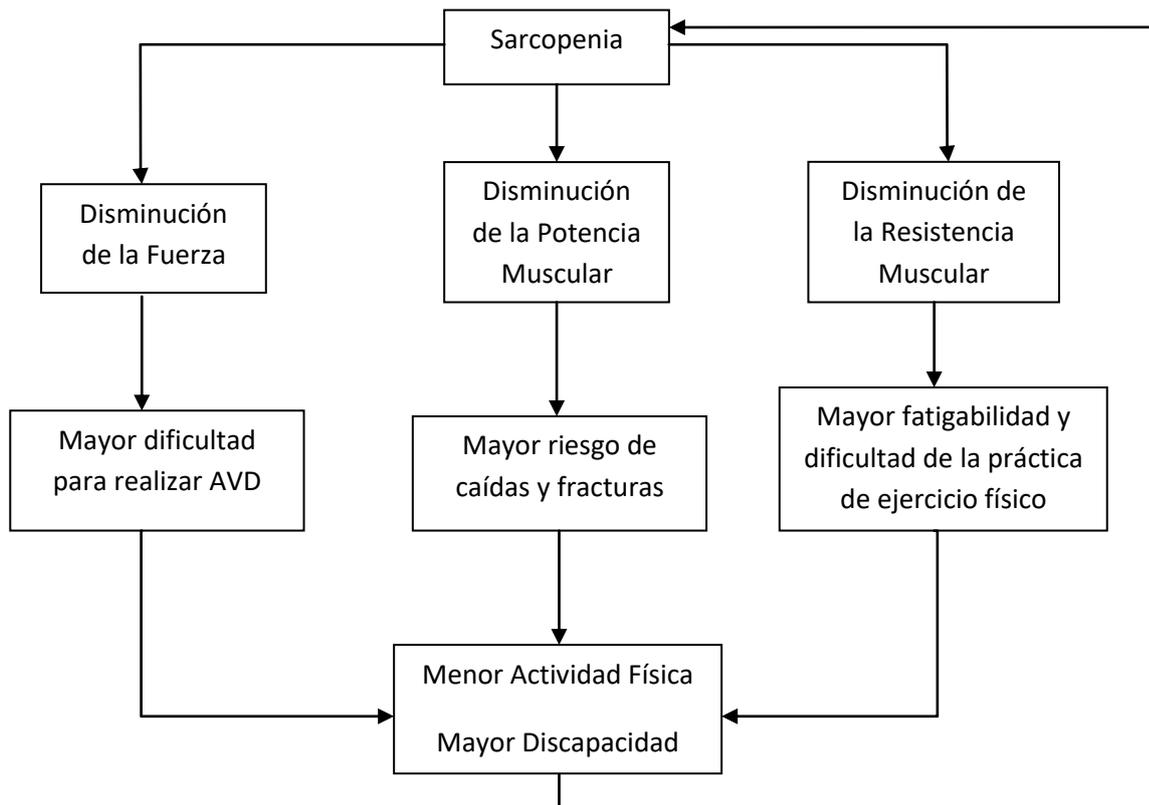


FIGURA 3.2. Consecuencias funcionales provocadas por la pérdida de masa muscular extraída de (Clegg et al., 2012)

La pérdida de masa muscular también puede producirse a consecuencia de un incorrecto aporte de nutrientes o desnutrición. Es de vital importancia su detección precoz, habitualmente usando cuestionarios como el MNA para detectar situaciones de desnutrición o riesgo de la misma. Esta desnutrición puede deberse, entre otros factores, a una disfagia frecuentemente común en personas mayores, estimándose un 15% de incidencia de disfagia en personas mayores de 65 años (Torres Camacho et al., 2011). La disfagia se caracteriza por una dificultad para tragar o deglutir alimentos o

bebidas, impidiendo la correcta nutrición y provocando una pérdida de peso y/o deshidratación.

Otra de las asociaciones relacionadas que pueden coexistir y a su vez retroalimentar su afectación es la fragilidad junto al deterioro neurocognitivo, provocando mayor riesgo de sufrir resultados adversos como hospitalización, discapacidad y muerte (Abellan van Kan et al., 2010). Enfermedades como el Alzheimer, el deterioro cognitivo leve o la demencia afectan al sistema nervioso central encargado de la cognición y las habilidades motoras, por lo que su deterioro afectará a funciones tanto cognitivas como físicas (Erlandson et al., 2019). A raíz de este deterioro físico son frecuentes las caídas, que son una de las principales causas de lesión, incapacidad, mayor prolongación de estancia hospitalaria, institucionalización e incluso de fallecimiento (Formiga, 2009). Estudios demuestran una media de caídas del 15% al 28% en personas de edades comprendidas entre los 65 y los 75 años, llegando a incrementarse la cifra al 35% en personas mayores de 75 años (Calleja & Lozano, 2010). Estas caídas también provocan efectos psicológicos en los ancianos, el conocido como síndrome postcaída, que induce un miedo a volver a caer incitando una pérdida de confianza para desarrollar actividades comunes unida a una disminución de la movilidad y la capacidad funcional (Molés Julio, 2016).

### **3.8. Intervención**

La detección temprana y la intervención no farmacológica precoz son clave para retrasar el deterioro de un anciano que evite su evolución a la fragilidad con lo que ello conlleva. Como veremos a continuación, se recomienda realizar una intervención multidisciplinar del adulto frágil para poder abarcar el mayor rango posible de parámetros a mejorar.

- Intervenciones basadas en la Valoración Geriátrica Integral

Para una correcta intervención se ha demostrado como las personas mayores a las que se les realiza una Valoración Geriátrica Integral (VGI) y un tratamiento que se encuentre vinculado a la mejora de los resultados obtenidos en dicha evaluación, se aumenta la probabilidad de supervivencia en estos sujetos, así como de volver a sus

hogares, en mejores condiciones vitales, en aquellos casos en los que se encuentren ingresados en hospital (Ellis et al., 2011). La evaluación geriátrica integral consiste en un proceso de diagnóstico multidisciplinario para determinar la capacidad médica, psicológica y funcional de una persona mayor para desarrollar un plan de tratamiento y seguimiento concretos (Rubenstein et al., 1991). Sin embargo, como contrapartida, esta evaluación solicita una conveniente dedicación de tiempo, así como una atención colaborativa multidisciplinar de diversos medios médicos y óptimas intervenciones dirigidas a los ámbitos más precarios del paciente (Lee et al., 2020).

- Intervenciones basadas en la actividad física

Se ha demostrado los beneficios fisiológicos que producen el ejercicio en el cerebro, el sistema endocrino, el sistema inmunológico y el sistema musculoesquelético. Diversas revisiones sistemáticas de intervenciones con ejercicio físico en personas mayores frágiles concluyeron que la actividad puede mejorar los resultados de la movilidad y la capacidad funcional, reduciendo la discapacidad con pocos eventos adversos (Clegg et al., 2013).

Se han propuesto diversas intervenciones de fragilidad a lo largo de la bibliografía aunque no hay evidencia suficiente para hacer una recomendación sobre la mejor, la más sostenible y la más rentable (Forster et al., 2009). La intervención debe presentar en términos generales dos objetivos; prevenir, retrasar o reducir la gravedad de la fragilidad, y prevenir o reducir los resultados adversos en aquellas situaciones en las que la fragilidad no es reversible (Chen et al., 2014).

Los programas de ejercicio físico que incluyen en sus intervenciones la resistencia aeróbica, la flexibilidad, el equilibrio y la fuerza muscular son los más eficaces para mejorar la condición física general de las personas mayores que presentan fragilidad. Un programa de ejercicio progresivo que comienza con entrenamiento de flexibilidad y equilibrio, seguido de entrenamientos de resistencia, ha demostrado ser efectivo para mejorar la función física; y el aumento gradual de la intensidad del ejercicio puede ser particularmente beneficioso para los adultos mayores frágiles y sedentarios (Walston et al., 2018). Según una revisión sistemática, las intervenciones de entrenamiento multicomponente de larga duración (mayor a 5 meses), realizadas 3 veces por semana,

durante 30 - 45 minutos por sesión tenían resultados superiores a otros programas de ejercicio en cuanto a la prevención de consecuencias adversas para la salud (Theou et al., 2011). Es de concluir que los adultos de 65 años o más obtienen beneficios sustanciales para la salud de la actividad física regular, y estos beneficios continúan produciéndose a lo largo de sus vidas. La promoción de la actividad física para los adultos mayores es especialmente importante porque esta población es la menos activa físicamente en comparación con cualquier otro grupo de edad (American College of Sports Medicine et al., 2009).

Existen diversos documentos sobre las recomendaciones básicas para realizar un programa de actividad física multicomponente dirigido a la población frágil, una de las más características se describe a continuación (Soler et al., 2014).

TABLA 3.5. Recomendaciones básicas para realizar un programa de actividad física multicomponente adaptada de (Soler et al., 2014)

<b>BENEFICIOS</b>	<b>MODALIDAD DE EJERCICIOS</b>
Mejora de resistencia cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Caminar</li> <li>• Pedalear</li> </ul>
Aumento de masa muscular y fuerza	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pesos libres</li> <li>• Máquinas de resistencia variable</li> </ul>
Potencia y capacidad funcional	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incluir ejercicios de la vida diaria (levantarse y sentarse, subir/bajar escaleras)</li> <li>• Incluir ejercicios de potencia (a altas velocidades con pesos ligeros/moderados)</li> </ul>
Flexibilidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estiramientos</li> <li>• Yoga/Pilates</li> </ul>

- Intervenciones basadas en la nutrición

La intervención nutricional es otra modalidad no farmacológica que puede corregir los déficits nutricionales, incluido el de micronutrientes, y abordar la pérdida de peso incluida en el síndrome de fragilidad. La detección de esta desnutrición de la forma más precoz posible es de gran importancia, para ello test como el MNA son de gran eficacia para manifestar dichas situaciones.

Uno de los aspectos más relevantes en el ámbito de la nutrición es el correcto aporte de aminoácidos esenciales en la dieta para lograr una adecuada síntesis proteica muscular y evitar la reducción de masa muscular (Aleixandre et al., 2017). Se ha demostrado que la población anciana es propensa al estrés oxidativo debido a la ineficiencia de sus sistemas antioxidantes endógenos. La ingesta de carotenoides, frutas y verduras entre otros, contrarrestaría el proceso oxidativo al interrumpir la propagación de radicales libres, por lo que se ha previsto el carotenoide como una posible intervención para las patologías asociadas a la edad, aunque se necesitan más estudios para evaluar el mecanismo de acción preciso tanto en condiciones patológicas como en saludables para poder mejorar su implementación y aceptación en el uso de la práctica clínica (Tan & Norhaizan, 2019).

También se ha estudiado la función de la vitamina D en personas frágiles. Esta hormona puede estimular la proliferación y diferenciación de las fibras musculoesqueléticas, manteniendo y mejorando la fuerza muscular y el rendimiento físico. Las personas mayores tienen una mayor prevalencia de niveles bajos de vitamina D como consecuencia de la baja ingesta dietética y la reducción de la irradiación ultravioleta de la piel. Por lo tanto, niveles bajos de vitamina D se asocian con mayor riesgo de sarcopenia, caracterizado por una disminución progresiva de masa y fuerza muscular, a menudo provocando de manera secundaria caídas o discapacidad en personas mayores (Remelli et al., 2019).

Las intervenciones nutricionales equilibradas parecen ser enfoques razonables para compensar la fragilidad. Se necesitan más estudios para examinar el impacto de los estudios de intervención nutricional sobre los niveles de fragilidad y evaluar si el número de déficits nutricionales se relaciona con otros resultados de salud como la hospitalización, la institucionalización y la calidad de vida (Jayanama et al., 2018).

- Intervenciones basadas en la neuropsicología

Si hablamos de una evaluación y tratamiento geriátricos multidisciplinares debemos incluir el ámbito neuropsicológico. La plasticidad neuronal, entendida como la capacidad del sistema nervioso de cambiar y crear conexiones sinápticas neuronales, se encuentra también presente en la edad adulta en el momento en que desarrollamos

cualquier tipo de aprendizaje, nuevos hábitos, habilidades, recuerdos, hacer frente a nuevas circunstancias, etcétera (Loubon & Franco, 2010). Otro concepto relacionado con los cambios producidos a nivel cognitivo con la edad es el conocido como reserva cognitiva, entendida como la capacidad de nuestro cerebro para adaptarse a una lesión o deterioro cerebral mediante la utilización de recursos cognitivos preexistentes de procesamiento o a partir de la compensación mediante la activación de nuevas redes neuronales (Lojo-Seoane et al., 2012).

Ambos conceptos tienen una premisa común, y es la maleabilidad que puede presentar el estado cognitivo de una persona, sin que la edad pueda ser un impedimento. Es por ello que el deterioro cognitivo de los adultos mayores puede dejar de avanzar con rapidez mediante la estimulación cognitiva que permita una mejora de la pérdida de memoria, retraso de la demencia, así como una mayor autonomía y mejorar calidad de vida (Martin et al., 2011). Toda estimulación cognitiva busca alcanzar unas dianas terapéuticas básicas como son la de mantener las habilidades intelectuales conservadas el mayor tiempo posible, crear entornos ricos en estímulos que faciliten el razonamiento y la actividad motora y mejorar las relaciones interpersonales (Madrigal, 2007).

- Intervenciones basadas en la farmacología

Los efectos de un enfoque farmacológico en el tratamiento del síndrome de fragilidad comienzan con una reducción de la polifarmacia que suele estar implantada en este tipo de sujetos, ya que está relacionada con reacciones adversas, aumento de la duración de estancias hospitalarias, reingresos y mortalidad (Gutiérrez-Valencia et al., 2018).

En cuanto a los agentes farmacológicos encaminados a mejorar la fragilidad se ha investigado poco. Entre lo más estudiado se encuentran los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), comúnmente utilizado para el tratamiento de problemas cardíacos, vasculares y renales al reducir la presión arterial. Mejoran la estructura del sistema musculoesquelético al detener o ralentizar la disminución de la fuerza muscular en la vejez y mejorar la capacidad del ejercicio físico y calidad de vida (Clegg et al., 2013).

La terapia hormonal también ha sido estudiada en sujetos frágiles, observándose como el tratamiento con testosterona puede atenuar y prevenir la incidencia y progresión de la fragilidad al aumentar la fuerza muscular (Saad et al., 2017), aunque la evidencia es contradictoria en cuanto a la fortaleza del efecto que provoca en la función física, así como en los efectos secundarios que resultan de su ingesta (Basaria et al., 2010; Hsu et al., 2018). La menopausia en las mujeres provoca una pérdida de masa muscular y fuerza provocando una menor capacidad de respuesta frente a factores externos, con la terapia hormonal con estrógenos se podría prevenir estos efectos al corregir a niveles normofisiológicos dicha hormona (Nedergaard et al., 2013), de tal manera que combinado con una correcta actividad física ayudaría a mantener y aumentar la masa y fuerza muscular (Tiidus et al., 2013). Aun así, existe evidencia que indica que los riesgos generales para la salud excedieron a los beneficios en el uso combinado de estrógenos y progestina (Rossouw et al., 2002).

Existen agentes antiinflamatorios disponibles en la actualidad que, aunque no se han evaluado formalmente en ensayos clínicos para tratar el síndrome de fragilidad, también tienen efectos adversos importantes, especialmente en los ancianos (Chen et al., 2014). Por último, y como se ha mencionado más arriba, se ha comprobado que la vitamina D estimula el sistema musculoesquelético, y una correcta suplementación de vitamina D en los ancianos puede aportar beneficios a largo plazo en el rendimiento físico (S. Campbell & Szoeki, 2009).

## **4. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **4.1. Estudio Original**

Los datos se obtuvieron de proyectos vigentes en el Hospital Universitario de Álava, en las fechas comprendidas entre septiembre de 2017 y agosto de 2018, sobre los factores de riesgo en la fragilidad del anciano ingresado. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Álava (CEIC-HUA: 2017-021) cumpliendo con las pautas éticas revisadas de la Declaración de Helsinki (revisión de 2013). Todos los pacientes fueron informados sobre los detalles de la investigación y firmaron el consentimiento informado que se reproduce en el Apéndice A.1.

### **4.2. Criterios de Inclusión y Exclusión**

Los criterios de inclusión en el estudio original consistieron en tener una edad igual o superior a 70 años, una puntuación igual o mayor que 20 en el Mini Mental State Questionnaire (MMSE), ser capaz de deambular (con o sin la ayuda de un bastón, de un andador o de unas barras paralelas), ser capaces de entender y seguir las instrucciones de los diversos tests clínicos y cognitivos, y firmar el consentimiento informado.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: padecer insuficiencia renal crónica, haber sufrido un infarto de miocardio en los últimos tres meses, no tener capacidad para deambular, haber tenido alguna fractura en las extremidades superiores o inferiores en los últimos 3 meses, padecer demencia severa o presentar enfermedad neuromuscular autoinmune (por ejemplo, miastenia gravis, síndrome de Guillain-Barré, miopatías inflamatorias) o esclerosis lateral amiotrófica, o haberse negado a firmar el consentimiento informado.

### **4.3. Obtención de la Población Muestral**

El estudio incluyó a pacientes ingresados en los servicios de medicina interna y neurología del Hospital Universitario de Álava (UHA), Vitoria, España, que cumplían los criterios de inclusión de la investigación.

En el periodo de reclutamiento establecido en el estudio, 2082 pacientes fueron hospitalizados, un total de 982 (47,17%) pacientes cumplieron los criterios de inclusión, de los cuales 29 (2,95%) pacientes se negaron a ser evaluados, 16 (1,63%) fueron trasladados a otro servicio médico u hospital y salieron, por tanto, del estudio y 196 (19,96%) fueron dados de alta sin posibilidad de ser entrevistados a la salida. Por lo tanto, la muestra a analizar en nuestros estudios tiene en total 741 (75,46%) pacientes. En el diagrama de flujo del estudio que se muestra en Figura 4.4., se detalla el proceso de reclutamiento, inclusión y exclusión de los participantes reclutados inicialmente (n=1100, 52,83%).

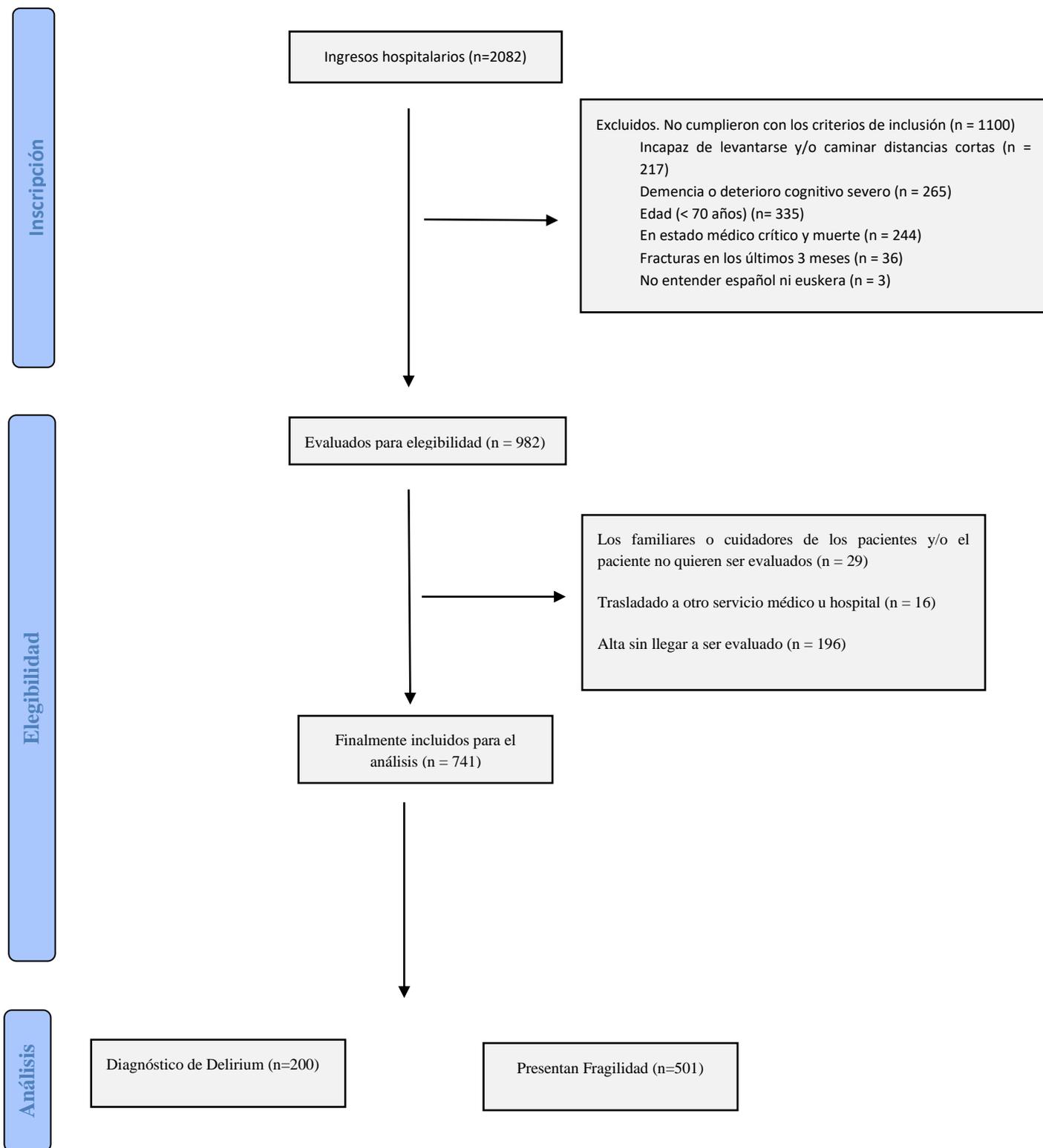


FIGURA 4.4. Diagrama de flujo del proceso de reclutamiento, inclusión y exclusión de participantes en el estudio

#### 4.4. Características Relevantes de la Muestra

Se reclutó una cohorte de 741 pacientes al ingreso en el hospital, sus características más relevantes se encuentran en la Tabla 4.1.:

TABLA 4.1. Características más relevantes de la muestra

VARIABLE		NÚMERO	PORCENTAJE
GÉNERO	Masculino	382	51,55 %
	Femenino	359	48,45 %
EDAD	Media (DS)	84,37 (6,76)	
FARMACIA	Oligofarmacia <5	178	24,02%
	Moderado (5-9)	358	48,31%
	Severo (>9)	205	27,67%
Curso del Delirium al ingreso		170	22,94%
Curso de Delirium durante la estancia hospitalaria		30	4,05%
Curso de Delirium al ingreso y durante la estancia		200	26,99%
FRIED	Robusto	17	2,32%
	Pre-frágil	213	29,14%
	Frágil	501	68,54%

#### 4.5. Material de Evaluación

Los miembros del equipo de investigación con experiencia en el cuidado de la salud extrajeron de los registros de salud electrónicos datos sociodemográficos, antecedentes personales y datos clínicos como pueden ser comorbilidades y tratamientos farmacológicos. También se reclutó diversos datos relacionados con las capacidades físicas, psicológicas y nutricionales a los propios pacientes y se recopilieron

los datos para el ensayo "Suplementación proteica y función muscular en los ancianos" (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03815201>). La autorización para el uso secundario de los datos ha sido aprobada por el comité de ética del hospital (Cano-Escalera et al., 2022). En general, el estudio cubrió más de 300 variables.

Entre los materiales de evaluación utilizados para valorar la esfera funcional del paciente destacamos el test Short Physical Performance Battery (SPPB), la escala de fragilidad Fried y la escala de Barthel.

El SPPB incluye 3 subpruebas que constan de una prueba de equilibrio, una prueba de velocidad de la marcha de 4 metros y una prueba de sentarse y levantarse de la silla durante 5 repeticiones. La puntuación resumida se calcula en una escala de 0 a 12, donde las puntuaciones más bajas indican un mayor nivel de discapacidad y los puntajes más altos indican niveles funcionales más normales (Guralnik et al., 1994). Se ha demostrado que puntuaciones por debajo de 9 indican fragilidad y un elevado riesgo de discapacidad, así como de caídas (Kiel, 2018). En el Apéndice A.2. se puede ver el test más detalladamente.

La escala de fragilidad Fried define la fragilidad como un síndrome con un fenotipo caracterizado por la presencia de tres o más de los siguientes componentes; pérdida de peso no intencionada, cansancio, debilidad muscular, marcha lenta y descenso de la actividad física (Fried et al., 2001). Esta escala ha demostrado la capacidad de predecir el riesgo de hospitalización, el empeoramiento en la movilidad o en las actividades de la vida diaria, futuras fracturas e incluso la muerte (Romero & Abizanda, 2018). En el Apéndice A.3. se puede ver el test más detalladamente.

La escala Barthel es una medida genérica que valora el nivel de independencia del paciente con respecto a la realización de algunas actividades básicas de la vida diaria (ABVD), mediante la cual se asignan diferentes puntuaciones y ponderaciones según la capacidad del sujeto examinado para llevar a cabo estas actividades. Los valores que se asignan a cada actividad dependen del tiempo empleado en su realización y de la necesidad de ayuda para llevarla a cabo. Las ABVD incluidas en el índice original son diez: comer, trasladarse entre la silla y la cama, aseo personal: uso del retrete, bañarse/ ducharse, desplazarse (andar en superficie lisa o en silla de ruedas),

subir/bajar escaleras, vestirse/desvestirse, control de heces y control de orina (Cid-Ruzafa & Damián-Moreno, 1997).

Para valorar el estado nutricional se utilizó el cuestionario Mini Nutritional Assessment – Short Form (MNA-SF). Este cuestionario se ha propuesto como una prueba de detección válida para identificar sujetos ancianos con riesgo de desnutrición o desnutridas. Identifica el riesgo de desnutrición antes de que ocurran cambios graves en el peso o en las concentraciones séricas de proteínas. Existen dos versiones una larga que incluye 18 cuestiones agrupadas en cuatro apartados consistentes en: evaluación antropométrica, evaluación general, evaluación dietética y evaluación subjetiva. Suman una puntuación total de 30 puntos. La versión corta llamada MNA-SF, utilizada en este estudio, consta de 6 ítems y corresponde con la primera parte del MNA completo, con un máximo de 14 puntos; los resultados, en cuanto al grado de desnutrición, se interpretan de la siguiente manera (Rubenstein et al., 2001): 12-14 puntos: estado nutricional normal, 8-11 puntos: riesgo de desnutrición y 0-7 puntos: desnutrición. Ambas versiones están validadas y sus resultados se relacionan con la morbilidad y la mortalidad (Kaiser et al., 2009, p.; Vellas et al., 1999). En el Apéndice A.4. se puede ver el formato de la prueba más detalladamente.

Y por último para valorar el estado mental se utilizó el Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ) de Pfeiffer o, simplemente, Cuestionario Pfeiffer. Este cuestionario valora fundamentalmente la memoria y la orientación y tiene buenos índices de sensibilidad y especificidad (Erkinjuntti et al., 1987). El punto de corte habitual para el deterioro cognitivo son más de dos errores. Si el nivel educativo es bajo (estudios elementales), se admite un error más para cada categoría; si el nivel educativo es alto (universitario), se admite un error menos (Martin, 2013). En el Apéndice A.5. se puede ver el cuestionario más detalladamente.

Para realizar el corte en el los criterios de inclusión se usó el Mini Mental State Questionnaire (MMSE), es el test más utilizado para el cribado cognitivo, evalúa especialmente funciones del hemisferio cerebral izquierdo, como el lenguaje y la memoria. Es una prueba escrita con una puntuación máxima de 30, en la que las puntuaciones inferiores indican problemas cognitivos más graves. El punto de corte

establecido para el MMSE define la función cognitiva "normal" y generalmente se fija en 24, más concretamente; las puntuaciones comprendidas entre el 20 y el 25 indican deterioro cognitivo leve, puntuaciones entre el 10 y el 20 representan un deterioro cognitivo moderado y puntuaciones entre el 0 y el 10 refieren una demencia severa. Las preguntas que incluyen se pueden agrupar en cuatro áreas; orientación espacio temporal en primer lugar, atención, memoria y concentración a continuación, seguido de cálculo y por último, lenguaje y percepción viso-espacial (Creavin et al., 2016; Folstein et al., 1975). En el Apéndice A.6. se puede ver el test más detalladamente.

En cuanto al diagnóstico del delirium, se utilizó la escala Confusion Assesment Method (CAM) (Método de Evaluación de la Confusión). Es una de las herramientas para la detección del delirium más usadas en todo el mundo. El instrumento CAM evalúa la presencia, gravedad y fluctuación de 9 características del delirium: inicio agudo, falta de atención, pensamiento desorganizado, alteración del nivel de conciencia, desorientación, deterioro de la memoria, alteraciones de la percepción, agitación o retraso psicomotor y alteración del ciclo sueño-vigilia. El algoritmo de diagnóstico de CAM se basa en cuatro características cardinales del delirium: 1) inicio agudo y curso fluctuante, 2) falta de atención, 3) pensamiento desorganizado y 4) nivel alterado de conciencia. Un diagnóstico de delirium según la CAM requiere la presencia de las características 1, 2 y 3 o 4. Según una revisión sistemática de la bibliografía con una muestra de más de 1000 pacientes, el CAM ha demostrado tener una alta sensibilidad (94%) y especificidad (89%), así como fiabilidad y facilidad de uso (Wei et al., 2008). Otros estudios han llegado a tener una sensibilidad y especificidad del 100% (González et al., 2004; Inouye et al., 1990). En el Apéndice A.7. se puede ver el test más detalladamente.

#### **4.6. Herramientas Estadísticas y Computacionales**

Para la obtención de los resultados en los artículos publicados hemos utilizado dos paquetes estadísticos, JASP y Rstudio, descritos a continuación.

#### 4.6.1 JASP

Se han llevado a cabo experimentos de validación computacional utilizando varios machine learning (Haykin, 1998; Kuhn & Johnson, 2013; Witten et al., 2011) enfocados a la construcción de modelos predictivos. El machine learning es la disciplina científica que se centra en como los ordenadores aprenden de los datos. Surge en la intersección de la estadística, que busca aprender las relaciones a partir de los datos y la informática, con su énfasis en los algoritmos informáticos eficientes. Esta unión entre matemáticas y ciencias de la computación está impulsada por los desafíos computacionales únicos de construir modelos estadísticos a partir de conjuntos de datos masivos (Deo, 2015).

Hemos utilizado el paquete Jasp (<https://jasp-stats.org>) que es implementado en R pero se ejecuta de forma independiente. Se ha descartado la aplicación de enfoques de aprendizaje profundo (Goodfellow et al., 2016) porque los datos disponibles son demasiado superficiales, no hay información espacial y el número de variables de datos del paciente es demasiado pequeño para generar representaciones jerárquicas de alta dimensión. Concretamente, se ha aplicado la siguiente construcción de clasificadores de varios machine learning.

Random Forest (RF): es un modelo aleatorio que proporciona resultados de vanguardia en muchos casos, se pueden construir muy rápidamente y son bastante robustos a los cambios de distribución de datos. RF fue propuesto por Breiman (Breiman, 2001) como un conjunto de árboles de clasificación donde cada árbol se entrena sobre una versión bootstrap del conjunto de datos de entrenamiento y usando subconjuntos aleatorios de las variables de datos para las decisiones de división de nodos. La estimación de clase para un vector de entrada de prueba viene dada por la mayoría de votos sobre las respuestas de los clasificadores de conjuntos. La aleatorización está destinada a maximizar la diversidad de los clasificadores como un medio para garantizar la solidez.

Boosting Classification (BC): o el aumento de gradiente, es un conjunto de clasificadores débiles, en nuestro caso árboles de decisión, que se construye de forma incremental seleccionando el clasificador débil que apunta en la dirección negativa del gradiente de una función de pérdida diferenciable (Friedman, 2002).

K - Nearest Neighbors (K-NN): son el enfoque de razonamiento de base de casos libre de modelo no lineal básico que a menudo proporciona los resultados de línea de base logrados con los modelos más simples. El conjunto de entrenamiento se utiliza sin procesar. La estimación de clase para un patrón de entrada de prueba viene dado por el voto mayoritario entre las clases asociadas con las muestras K del conjunto de datos de entrenamiento que están más cerca usando una distancia específica (a menudo la distancia euclidiana).

Dentro del paquete estadístico JASP también se ha utilizado el análisis de regresión logística, técnica útil para la investigación médica ya que pueden medir asociaciones, predecir resultados y controlar los efectos de las variables a estudio. Es una forma eficaz de analizar el efecto de un grupo de variables independientes en un resultado binario cuantificando la contribución de cada variable. Los resultados de las variables independientes se informan típicamente como razones de probabilidad (OR) con intervalos de confianza (IC) del 95% (Stoltzfus, 2011).

#### **4.6.2. RStudio**

Los datos también han sido procesados en Rstudio 1.2 y R 3.6.3 ([www.r-project.org](http://www.r-project.org)) utilizando los paquetes HSAUR2, Survival y Survminer. El sistema R es utilizado para la programación estadística en un entorno para el análisis de datos y realización de gráficos. La raíz de R es el lenguaje S, desarrollado por John Chambers y sus colegas en Bell Laboratories a partir de la década de 1960. El lenguaje S fue diseñado y desarrollado como un lenguaje de programación para tareas de análisis de datos, y actualmente se sigue utilizando como lenguaje de programación con todas las funciones (Everitt & Hothorn, 2010).

El análisis de la supervivencia es un conjunto de métodos que se utilizan para estudiar el tiempo entre la inscripción en un estudio y la ocurrencia de un evento de interés, en este caso el fallecimiento. El estimador de Kaplan-Meier se utiliza ampliamente ya que permite el análisis de conjuntos de datos incompletos (es decir, después de que los pacientes se retiran de los estudios o se pierden durante el seguimiento) y estima la

probabilidad de supervivencia en un grupo de sujetos en un intervalo de tiempo definido (Barakat et al., 2019).

Cuando la variable de interés es el tiempo de supervivencia posiblemente censurado, necesitamos técnicas de regresión especiales para modelar la relación de la respuesta con las variables explicativas de interés. Hay varios procedimientos disponibles, pero el más utilizado es el conocido como modelo de riesgos proporcionales de Cox, o también llamado regresión de Cox. Introducido por David Cox en 1972, el método se ha convertido en uno de los más utilizados en estadísticas médicas y el artículo original en uno de los más citados (Cox, 1972; Everitt & Hothorn, 2010). La regresión de Cox genera un modelo predictivo para datos de tiempo de espera hasta el evento. El modelo genera una función de supervivencia que pronostica la probabilidad de que se haya producido el evento de interés en un momento dado para determinados valores de las variables predictoras. La suposición de riesgo proporcional fue probada para todos los análisis de regresión de Cox por Schoenfeld Residuals (Schoenfeld, 1982).

## **5. FACTORES DE RIESGO PARA LA PREDICCIÓN DEL DELIRIUM AL INGRESO HOSPITALARIO**

Este artículo aborda la predicción del delirium como principal causa de ingreso hospitalario y la identificación de los principales factores de riesgo del delirium. Explora la construcción de predictores basados en aprendizaje automático (machine learning) a partir de un amplio conjunto de variables sociodemográficas, clínicas y farmacológicas. La creación de modelos predictivos basados en machine learning proporciona una forma alternativa de identificar los factores de riesgo como las variables más importantes para mejorar el rendimiento predictivo.

Artículo publicado en la revista Expert Systems.

Autores: Guillermo Cano-Escalera, Manuel Graña, Jon Irazusta, Idoia Labayen y Ariadna Besga.

## 5.1. Resultados Obtenidos

TABLA 5.1. Variables significativas obtenidas por regresión logística en relación al delirium al ingreso hospitalario

Variable	Est.	SE	z	Wald test			OR
				WS	DF	p	
Age	-0.076	0.014	-5.345	28.564	1	<0.001	0.927
Sex	-0.418	0.176	-2.376	5.646	1	0.017	0.658
R30	0.471	0.222	2.119	4.49	1	0.034	1.602
weight	0.034	0.007	4.690	21.998	1	<0.001	1.034
<i>Functional and frailty scales</i>							
Barthel	0.866	0.128	6.790	46.106	1	<0.001	2.378
Pfeiffer	-1.017	0.100	-10.221	104.460	1	<0.001	0.362
MNA	-0.581	0.128	-4.546	20.664	1	<0.001	0.560
MNA-Mobility	0.833	0.178	4.675	21.859	1	<0.001	2.299
MNA-NP	1.554	0.202	7.691	59.159	1	<0.001	4.731
MNA-CC	0.382	0.064	5.996	35.957	1	<0.001	1.465
Fried	-0.493	0.189	-2.607	6.798	1	0.009	0.610
Fried-Mood	-0.389	0.178	-2.184	4.771	1	0.029	0.677
Fried-March	1.453	0.304	4.775	22.805	1	<0.001	4.275
Fried-PA	0.708	0.179	3.958	15.662	1	<0.001	2.029
SPPB	0.684	0.103	6.627	43.916	1	<0.001	1.982
SPPB-sitting	0.647	0.103	6.282	39.464	1	<0.001	1.909
SPPB-balance	0.396	0.066	6.027	36.321	1	<0.001	1.486
SPPB-March 4 m	0.510	0.097	5.244	27.495	1	<0.001	1.666
<i>Comorbidities</i>							
hearing loss	0.524	0.177	2.961	8.769	1	0.003	1.688
falls	0.926	0.183	5.060	25.604	1	<0.001	2.525
disfagia	0.610	0.259	2.359	5.564	1	0.018	1.841
Cho/DL	-0.458	0.191	-2.401	5.763	1	0.016	0.632
TCE	0.684	0.294	2.328	5.418	1	0.020	1.981
ICC	-0.517	0.210	-2.456	6.032	1	0.014	0.596
Dementia	2.770	0.506	5.473	29.955	1	<0.001	15.954
Parkinson	1.157	0.446	2.595	6.734	1	0.009	3.182
Glaucoma	-1.060	0.408	-2.597	6.742	1	0.009	0.346
AHT	-0.448	0.189	-2.374	5.636	1	0.018	0.639
<i>Pharmacology</i>							
Hypnotic	0.403	0.180	2.234	4.989	1	0.026	1.496
Benzodiazapina (BZN)	0.437	0.182	2.397	5.746	1	0.017	1.548
Neuroleptics	1.854	0.301	6.171	38.081	1	<0.001	6.388
Quetiapina	2.151	0.540	3.985	15.883	1	<0.001	8.597
Haloperidol	3.198	1.073	2.981	8.886	1	0.003	24.479
Antipsychotics-other	1.106	0.525	2.106	4.436	1	0.035	3.022
Antidepressants	0.853	0.196	4.353	18.950	1	<0.001	2.347
Mod. lipids	-0.497	0.188	-2.648	7.011	1	0.008	0.608
Antiespasmodic	0.813	0.397	2.046	4.187	1	0.041	2.255
Laxatives	0.794	0.314	2.532	6.410	1	0.011	2.213

Abbreviations: AHT, arterial hypertension; DF, degrees of freedom; MNA-NP, neuropsychological problems; OR, odds ratio; PA, physical activity; R30, readmission <30 days; SE, standard error; WS, Wald statistic; z, z score.

TABLA 5.2. Resultados del rendimiento de clasificación promedio de más de 10 repeticiones de entrenamiento, validación y prueba de resistencia

	A	AUC	F1
k-NN	0.765	0.597	0.705
RF	0.770	0.745	0.718
BC	0.798	0.743	0.755

TABLA 5.3. Importancia de las variables identificadas por RF y BC medida como el número de veces (NT) que la variable aparece en el top 10 en las repeticiones de validación y prueba

RF		BC	
Variable	NT	Variable	NT
Pfeiffer	9	Pfeiffer	10
SPPB-sit	8	MNA-NP	10
MNA-NP	8	Neuroleptics	8
Neuroleptics	7	MNA-CC	7
SPPB	7	Age	7
SPPB-bal	6	SPPB-sit	7
Dementia	6	weight	7
SPPB-w	6	MNA	6
MNA-CC	5	MNA-WL3m	6
Age	5	SPPB	6
FRIED-PA	5	R30	5
MNA	5	MNA-m	5
AH	5	SPPB-bal	5
		Dementia	5

Abbreviations: AH, antidepressant heterocyclic; FRIED-PA, physical activity; MNA-CC, calf circumference; MNA-m, mobility; MNA-NP, neuropsychological problems; MNA-WL3m, weight loss 3 months; R30, readmission <30 days; SPPB-bal: balance test; SPPB-sit, sitting; SPPB-w: walking 4 m.

## 5.2. Discusión

Algunas variables sociodemográficas, como el sexo, la edad y el peso, aparecen como relevantes para el diagnóstico precoz del delirium. Se ha reconocido que la edad y el sexo (varón) son factores naturales inmediatos de la aparición del delirium (Kukreja et al., 2015). El peso puede estar relacionado con las características nutricionales que se describen a continuación. En concreto, la edad es un factor principalmente relevante para el delirium, tanto por regresión logística univariante como en análisis de clasificación multivariante, lo que concuerda con la literatura (Inouye, Kosar, et al., 2014; Setters & Solberg, 2017).

El estado funcional del paciente medido por la escala de Barthel aparece como predictor de delirium, mostrando que una mayor dependencia para las actividades básicas de la vida diaria (ABVD) conlleva un mayor riesgo de delirium al ingreso hospitalario (Johnson, 2018). En nuestro análisis los pacientes con mejor capacidad física, según la escala SPPB, tienen menor probabilidad de delirium que aquellos con peor desempeño, se han reportado resultados similares en pacientes de las áreas de cirugía (Jung et al., 2015). Hemos encontrado un fuerte efecto de los parámetros nutricionales medidos por la escala MNA y la aparición del delirium. Existen pocos estudios que relacionen la nutrición como factor de riesgo para el delirium. Las más recientes están enfocadas a pacientes en unidades de cuidados intensivos después de una cirugía traumática (Jung et al., 2015), mostrando que la desnutrición es factor predictivo de delirium en la fase postoperatoria (Chu et al., 2016).

La aparición del delirium depende de una relación compleja entre la vulnerabilidad basal y la gravedad de los factores desencadenantes (Inouye & Charpentier, 1996). Los pacientes muy vulnerables pueden desarrollar delirium después de una pequeña agresión, mientras que los pacientes con un estado basal fuerte pueden sufrir más antes de desarrollar un estado de delirium. Esta vulnerabilidad, también conocida como fragilidad, es una condición geriátrica caracterizada por la pérdida de fuerza, resiliencia y funciones fisiológicas. La fragilidad se ha relacionado con el inicio del delirium después del alta hospitalaria (Verloo et al., 2016) donde nueve de cada diez pacientes con delirium fueron evaluados como frágiles. Sin embargo, otros estudios

(Joosten et al., 2014) encontraron que la fragilidad tiene un valor limitado para predecir el delirium, aunque fue predictivo de la mortalidad a los 6 meses, mientras que hay evidencia de que el impacto del delirium en la mortalidad es mayor en los sujetos más en forma (Dani et al., 2018), y que un diagnóstico de delirium es un factor de riesgo definitivo de mortalidad en el ingreso hospitalario agudo (Diwell et al., 2018). Por el contrario, el delirium se ha postulado como un presagio cognitivo de fragilidad (Bellelli et al., 2017) porque comparten múltiples vías fisiopatológicas. Por lo tanto, no sorprende que algunas de las características de la fragilidad sean factores de riesgo relevantes para el delirium.

La demencia es otra comorbilidad y factor de riesgo de delirium encontrado en nuestro estudio. Los pacientes con peores puntuaciones cognitivas del cuestionario de Pfeiffer tienen mayor probabilidad de delirium. Se ha encontrado que el delirium superpuesto a la demencia aumenta la mortalidad en adultos mayores hospitalizados (Avelino-Silva et al., 2017). Una fuerte relación bidireccional entre el delirium y la demencia está respaldada por la creciente evidencia de estudios epidemiológicos, clínico-patológicos, de neuroimagen, biomarcadores y experimentales (Fong et al., 2015).

De los efectos farmacológicos potenciales para el delirium identificados en la Tabla 5.1. por su gran importancia y odd ratio (OR) grande, solo los neurolépticos se identifican mediante el enfoque de clasificación multivariante. Los pacientes con demencia asociada a trastornos del comportamiento que usan drogas psicoactivas, incluidos neurolépticos (a menudo mientras viven en la comunidad), son más propensos al delirium (Morandi et al., 2014). Sin embargo, la literatura muestra que el tratamiento de los pacientes con delirium con antipsicóticos necesita una alta personalización (Rivière et al., 2019), por lo que no se puede dar una conclusión general definitiva a partir de los resultados.

### **5.3. Conclusiones**

El delirium es un síndrome de alta prevalencia en el anciano hospitalizado que empeora su pronóstico. Este artículo explora la construcción de predictores basados en el aprendizaje automático basados en un amplio conjunto de variables

demográficas, clínicas y farmacológicas. Los resultados de la clasificación son alentadores. Una mayor exploración de los métodos de machine learning, como el aprendizaje multitarea, puede mejorarlos, pero en el nivel actual es posible utilizar la importancia de la variable proporcionada por los clasificadores para identificar los factores de riesgo más destacados para el delirium en la población representada. En nuestro conjunto de datos, hemos encontrado una fuerte asociación con los índices de fragilidad y demencia. Además, hemos encontrado fuertes riesgos farmacológicos, especialmente el uso de neurolépticos. Se debe abordar en trabajos futuros para aumentar la base de datos para la experimentación y construir un extenso conjunto de datos entre lugares, a nivel internacional si es posible.

## 6. SUPERVIVENCIA DE ANCIANOS FRÁGILES CON DELIRIUM

En este artículo se analiza cómo afecta el delirium, tanto en el ingreso como en la estancia hospitalaria, a la supervivencia de pacientes frágiles. También se identifican qué factores de riesgo pueden afectar en mayor medida a la mortalidad en pacientes con delirium evaluada mediante regresión de Cox multivariante en cuatro tiempos separados, después de 1 mes, 6 meses, 1 año y 2 años.

Artículo publicado en la revista International Journal of Environmental Research and Public Health (MDPI).

Autores: Guillermo Cano-Escalera, Manuel Graña, Jon Irazusta, Idoia Labayen y Ariadna Besga.

### 6.1. Resultados Obtenidos

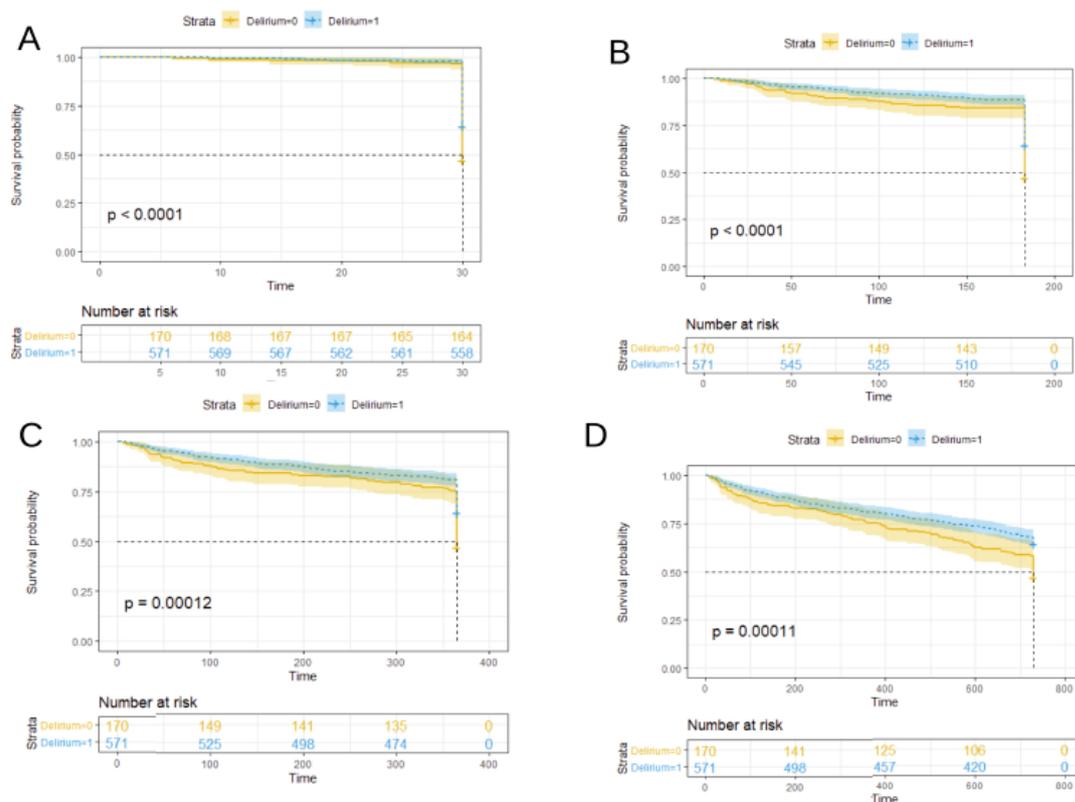


FIGURA 6.1. Curvas de supervivencia de Kaplan Meier para pacientes con diagnóstico de delirium al ingreso (cohorte prevalente). Los datos se censuran después de 1 mes (A), 6 meses (B), 1 año (C) y 2 años (D)

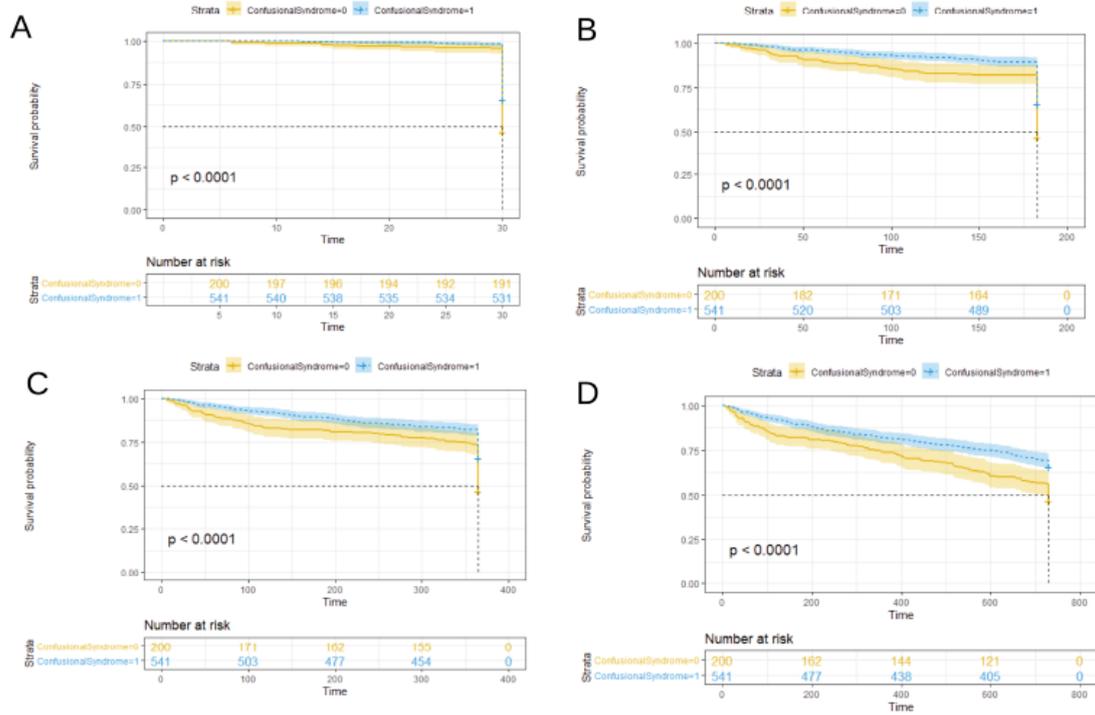


FIGURA 6.2. Curvas de supervivencia de Kaplan Meier para pacientes diagnosticados de delirium al ingreso o durante la estancia (cohorte incidente). Los datos se censuran después de 1 mes (A), 6 meses (B), 1 año (C) y 2 años (D)

TABLA 6.1. Variables con alto riesgo significativo ( $p < 0.05$ ) (HR, intervalo de confianza del 95%) halladas con regresión de Cox realizada sobre familias de variables. Cohorte prevalente: pacientes ingresados con delirium (N = 170), datos censurados al mes, 6 meses, 1 año, 2 años

	1 month	6 months	1 year	2 years
Variable	HR (95%CI)	HR (95%CI)	HR (95%CI)	HR (95%CI)
Age	1.05 (1.00,1.09)	1.04 (1.00,1.09)	1.05 (1.00,1.10)	1.05 (1.00,1.10)
Gender	0.63 (0.38,1.02)	0.52 (0.31,0.86)	0.48 (0.28,0.80)	0.48 (0.28,0.80)
R30	0.65 (0.38,1.11)	0.53 (0.31,0.90)	0.53 (0.30,0.89)	0.52 (0.30,0.89)
ND	1.08 (1.01,1.15)	1.10 (1.03,1.18)	1.13 (1.05,1.21)	1.13 (1.05,1.21)
MNA-SF-CC	0.90 (0.76,1.06)	0.85 (0.72,1.00)	0.83 (0.70,0.98)	0.83 (0.70,0.98)
FFI-WL	0.55 (0.30,0.99)	0.59 (0.32,1.05)	0.50 (0.27,0.90)	0.53 (0.29,0.94)
SPPB-SUG	0.72 (0.504,1.02)	0.68 (0.47,0.98)	0.65 (0.45,0.94)	0.64 (0.44,0.92)
Falls	1.65 (0.98,2.74)	1.53 (0.91,2.56)	1.46 (0.87,2.46)	1.40 (0.83,2.35)
Cholesterol	1.55 (0.91,2.61)	1.61 (0.95,2.72)	1.63 (0.96,2.76)	1.52 (0.89,2.57)
Head Trauma	0.51 (0.262,1.00)	0.54 (0.28,1.07)	0.53 (0.26,1.06)	0.54 (0.27,1.06)
CD	0.49 (0.27,0.87)	0.47 (0.26,0.84)	0.48 (0.26,0.87)	0.52 (0.28,0.96)
Anticoagulated	1.74 (0.85,3.54)	2.11 (1.01,4.38)	2.37 (1.12,4.98)	2.43 (1.15,5.11)
Quetiapine	0.23 (0.05,0.93)	0.16 (0.03,0.67)	0.15 (0.03,0.66)	0.16 (0.03,0.69)
Diuretics	0.61 (0.34,1.08)	0.58 (0.32,1.03)	0.60 (0.33,1.06)	0.57 (0.32,1.02)
IB	0.51 (0.29,0.87)	0.43 (0.24,0.75)	0.43 (0.24,0.75)	0.44 (0.25,0.78)

Note: HR(95% CI)—mean hazard risk (95% confidence interval). HR significant =  $p < 0.05$ . Nonsignificant variables were excluded from the table. Prevalent cohort: patients admitted with delirium (N = 170); gender—0 if male; R30—0 if patient experienced readmission in the 30 days after discharge; ND—number of drugs in polypharmacy; FFI—Fried Frailty Index; FFI-WL—weight loss from the FFI test; SPPB-SUG—sit and stand up from the SPPB test; MNA-CC—calf circumference from the MNA-SF evaluation. Falls—number of fall events in the previous month; Head Trauma—0 if there was head trauma at admission; CD—0 if there was history of cerebrovascular disease; Anticoagulated—use of any anticoagulation drug; quetiapine = 0 if there was use of quetiapine; Diuretics—use of any diuretic drug; IB = 0 if there was use of inhaled bronchodilators.

TABLA 6.2. Variables con alto riesgo significativo ( $p < 0.05$ ) (HR, intervalo de confianza del 95%) halladas con regresión de Cox realizada sobre familias de variables. Cohorte incidente: pacientes ingresados con delirium y pacientes diagnosticados de delirium durante la estancia (N = 200), datos censurados a 1 mes, 6 meses, 1 año, 2 años

	1 month	6 months	1 year	2 years
Variable	HR (95%CI)	HR (95%CI)	HR (95%CI)	HR (95%CI)
Age	1.05 (1.00,1.1)	1.05 (1.01,1.10)	1.06 (1.01,1.11)	1.07 (1.02,1.11)
Gender	0.65 (0.42,1.0)	0.48 (0.30,0.75)	0.43 (0.26,0.69)	0.43 (0.26,0.69)
R30	0.62 (0.39,1.0)	0.51 (0.32,0.83)	0.51 (0.31,0.81)	0.50 (0.30,0.80)
ND	1.07 (1.00,1.14)	1.08 (1.02,1.15)	1.10 (1.03,1.17)	1.10 (1.03,1.18)
FFI	1.72 (0.92,3.2)	1.82 (0.98,3.41)	1.83 (0.98,3.41)	1.81 (0.97,3.36)
FFI-WL	0.50 (0.30,0.83)	0.51 (0.31,0.84)	0.42 (0.25,0.70)	0.45 (0.26,0.74)
SPPB-SGU	0.74 (0.55,1.01)	0.71 (0.52,0.97)	0.68 (0.50,0.93)	0.67 (0.49,0.92)
Cholesterol	1.62 (0.99,2.64)	1.68 (1.03,2.76)	1.70 (1.03,2.80)	1.61 (0.97,2.64)
Head Trauma	0.54 (0.29,0.99)	0.56 (0.30,1.03)	0.56 (0.30,1.04)	0.54 (0.29,0.98)
CD	0.47 (0.29,0.77)	0.44 (0.26,0.72)	0.44 (0.26,0.73)	0.45 (0.27,0.76)
Diuretics	0.58 (0.35,0.97)	0.59 (0.34,0.98)	0.59 (0.35,0.99)	0.57 (0.34,0.96)
$\alpha$ -Adrenergic Antagonist	2.68 (0.74,9.65)	3.69 (0.98,13.78)	3.92 (1.07,14.37)	4.17 (1.09,15.87)
5 $\alpha$ Testosterone inhibitors	0.36 (0.11,1.18)	0.31 (0.09,1.04)	0.28 (0.08,0.94)	0.28 (0.08,0.94)

Note: HR(95% CI)—mean hazard risk (95% confidence interval). HR significant when  $p < 0.05$ . Nonsignificant variables were excluded from the table. Incident cohort: patients admitted with delirium or that experienced delirium during hospital stay (N = 200). Gender—0 if male; R30—0 if patient experienced readmission in the 30 days after discharge; ND = number of drugs in polypharmacy; FFI—Fried Frailty Index; FFI-WL—weight loss from the FFI test; SPPB-SUG—sit and stand up from the SPPB test. Head Trauma—0 if there was head trauma at admission; CD—0 if there was history of cerebrovascular disease; Diuretics—use of any diuretic drug;  $\alpha$ -Adrenergic Antagonist—number of  $\alpha$ -adrenergic antagonist drugs; 5 $\alpha$  Testosterone inhibitors—0 use of 5 $\alpha$  testosterone inhibitors.

En los apéndices A.8 y A.9 se incluyen las tablas completas con los Hazard Ratio de todas las variables incluidas tanto en el grupo de cohorte prevalente como incidente, respectivamente, en los periodos de tiempo de 1 mes, 6 meses, 1 año y los 2 años.

## 6.2. Discusión

La muestra estuvo compuesta por pacientes ancianos que vivían en la comunidad, en sus casas propias (71,52%) y algunos que vivían solos (26,31%); por lo tanto, su basal (1 mes antes del ingreso hospitalario) el desempeño en las actividades de la vida diaria (AVD) fue alto, y la mayoría (89%) eran totalmente independientes o tenían bajo nivel de dependencia. Sin embargo, al ingreso hospitalario, la mayoría de los pacientes eran

frágiles (69% puntuaron FFI (Fried Frailty Index) por encima de tres, 64% puntuaron SPPB por debajo de tres). Además, el 17% presentaba desnutrición y el 47% se encontraba en riesgo de desnutrición, similar a (Harith et al., 2013). El índice de comorbilidad de Charlson promedio de la muestra fue de 6,39, lo que correspondía a menos del 2% de probabilidad de supervivencia a 10 años (Charlson et al., 1987). Los ingresos fueron en su gran mayoría debido a causas infecciosas, exacerbaciones de insuficiencia cardíaca y delirium. Las causas infecciosas de admisión se están volviendo más frecuentes en la población que envejece, ascendiendo a un tercio de las causas de muerte en personas mayores de 65 años (Kline & Bowdish, 2016).

Tanto la fragilidad como el delirium se asocia con una vulnerabilidad y falta de capacidad fisiológica y reserva cognitiva frente a agresiones (Dani et al., 2018; Verloo et al., 2016). En consecuencia, los Hazard Ratio (HR) de delirium son fuertemente relacionados con el estado de fragilidad de los sujetos, siendo los HR específicos de la edad, la polifarmacia, reingreso hospitalario en menos de un mes, puntuaciones bajas en la prueba de sentarse y levantarse, pérdida de peso, traumatismo craneoencefálico, enfermedad cerebrovascular, dislipidemia y uso de diuréticos. La dislipidemia es un factor de riesgo alto (Yaghi & Elkind, 2015) para la enfermedad cerebrovascular, que ocupó el segundo lugar entre las principales causas de muerte por la OMS en 2019 (<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>, consultado el 1 de febrero de 2022).

Un metanálisis reciente informó que la menor resistencia en la prueba de sentarse y levantarse, una circunferencia de la pantorrilla más pequeña y la pérdida de peso son factores de riesgo de fragilidad bastante significativos (Vermeiren et al., 2016). La pérdida de peso es a menudo la última de las cinco características del fenotipo de fragilidad de Fried en manifestarse, y es extremadamente difícil de revertir (Dent et al., 2019); por lo tanto, aumenta la mortalidad por delirium. La fuerza de los miembros inferiores medida por el sit and stand up test es un biomarcador de gravedad de la enfermedad (Maddocks et al., 2015) que se debe en parte a la desnutrición y la falta de ejercicio (Oikawa et al., 2019). Estos factores contribuyen a los eventos adversos del envejecimiento, como las caídas, que pueden producir un traumatismo craneoencefálico que aumenta la mortalidad en pacientes mayores con ingesta de

anticoagulantes (Pieracci et al., 2007), un riesgo conocido para personas mayores (Díez-Manglano et al., 2017). El reingreso antes de los 30 días del alta debe considerarse como otro indicador de fragilidad, pero a menudo no ha sido reconocido como tal.

El envejecimiento está asociado con cambios fisiológicos que afectan la farmacocinética y la farmacodinámica. Este estudio encontró que aumentar el número de medicamentos era un factor significativo de riesgo de peligro de mortalidad, de acuerdo con hallazgos recientes (Al-Musawe et al., 2019; Axmon et al., 2018; de Vries et al., 2018; Formica et al., 2018; Hajjar et al., 2007; Hart et al., 2020; Huang et al., 2021; Rossi et al., 2007; Seppala et al., 2018; Wastesson et al., 2018; Zia et al., 2017). La deshidratación y la insuficiencia renal aguda son factores desencadenantes bien conocidos del delirium (Inouye, Westendorp, et al., 2014; Magny et al., 2018; Setters & Solberg, 2017; J. E. Wilson et al., 2020); por lo tanto, no es sorprendente que los diuréticos sean considerados un factor de riesgo altamente significativo, ya que se usan ampliamente como tratamientos de enfermedades comunes: hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal. Los trastornos electrolíticos causan la mayoría de los efectos secundarios, como el delirium, lo que plantea preocupaciones sobre el uso excesivo de diuréticos (Wehling, 2013). En la cohorte prevalente, el estudio obtuvo datos significativos en broncodilatadores inhalados, que tienen un efecto conocido en la generación de arritmias cardíacas (Ribas, 2007), así como en la quetiapina, que es un medicamento antipsicótico utilizado para pacientes cuyos síntomas neuropsiquiátricos no han respondido a otros fármacos alternativos. Este hallazgo coincide con la literatura que informa que la quetiapina aumenta la mortalidad en un 2% (Schneider et al., 2005). Sin embargo, publicaciones recientes proponen dosis bajas de quetiapina para la prevención del delirium en pacientes en estado crítico (Y. Kim et al., 2019). Aquí, su uso podría interpretarse como un indicador de que el delirium se superpone con la demencia para algunos pacientes, como se encuentra a menudo en la literatura (Fong et al., 2015). Sin embargo, en el estudio no se encontró que la demencia fuese un factor de riesgo significativo para la mortalidad después del delirium. En la cohorte incidente, encontramos datos significativos en medicamentos indicados en el campo de la urología, como el antagonista  $\alpha$ -

adrenérgico e inhibidores de la testosterona 5 $\alpha$ , que generalmente tratan los síntomas asociados con la hiperplasia benigna de próstata. Este hallazgo está estrechamente relacionado con el mayor riesgo de mortalidad en los hombres.

### **6.3. Conclusiones**

Los objetivos de este estudio fueron dos: en primer lugar, la evaluación de un aumento de mortalidad por delirium en una población ya frágil; en segundo lugar, la identificación de variables de alto riesgo. Una comparación de las curvas de probabilidad de supervivencia confirmó que el delirium fue un factor de mayor mortalidad en los cuatro tiempos de censura considerados. Los hallazgos del estudio, en orden decreciente de importancia de predicción de riesgo, fueron los índices de fragilidad, la polifarmacia, el uso de diuréticos y algunas comorbilidades asociadas a la aparición del delirium, como colesterol alto, enfermedad cerebrovascular y traumatismo craneoencefálico.

## 7. MORTALIDAD RELACIONADA CON LA FRAGILIDAD Y LA PREFRAGILIDAD EN ADULTOS MAYORES INGRESADOS EN HOSPITAL

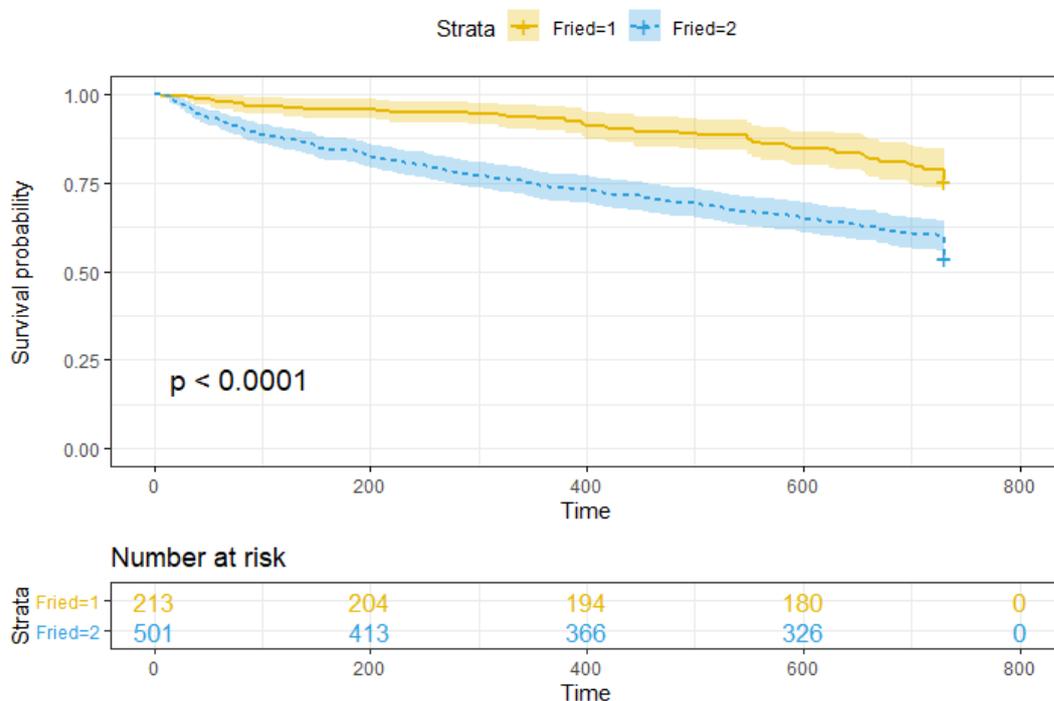
En este artículo analizamos como influye la fragilidad y la prefragilidad, clasificada mediante el fenotipo de Fried, a la supervivencia de pacientes adultos mayores al ingreso y estancia hospitalaria. También se identifica, mediante la regresión de Cox, que factores de riesgo pueden afectar en mayor medida a la mortalidad en estos sujetos en un periodo de tiempo de 2 años, cubriendo así la supervivencia a largo plazo.

Artículo en vías de publicación.

Autores: Guillermo Cano-Escalera, Manuel Graña, Jon Irazusta, Jose María Pérez, Idoia Labayen y Ariadna Besga.

### 7.1. Resultados Obtenidos

FIGURA 7.1. Curva de supervivencia de Kaplan Meier para pacientes con diagnóstico de frágil y prefrágil. Los datos se censuran después de 2 años



Nota: Fried 1 — Prefrágil. Fried 2 — Frágil.

TABLA 7.1. Variables con alto riesgo significativo ( $p < 0,05$ ) (HR, intervalo de confianza del 95%) halladas mediante regresión logística

	Estimate	Standard Error	Standardized	Odds Ratio	z	Wald Statistic	df	p	95% CI lower bound	95% CI Upper bound
Needs Walking Stick	0.842	0.318	0.392	2.321	2.649	7.019	1	0.008	0.219	1.465
MNA Weight Loss 3 months	0.683	0.197	0.812	1.980	3.467	12.019	1	<0.001	0.297	1.070
MNA Mobility	2.165	0.599	1.029	8.717	3.612	13.046	1	<0.001	0.990	3.340
SPPB March 4m	0.590	0.210	0.590	1.804	2.810	7.897	1	0.005	0.179	1.002
Falls	-0.618	0.319	-0.296	0.539	-1.936	3.749	1	0.053	-1.243	0.008
Dementia	2.146	0.965	0.436	8.552	2.225	4.950	1	0.026	0.256	4.037
Depression	1.641	0.780	0.465	5.162	2.104	4.427	1	0.035	0.112	3.171
Delirium	-0.734	0.370	-0.325	0.480	-1.987	3.947	1	0.047	-1.459	-0.010

Nota: CI—Confidence Interval.

TABLA 7.2. Variables con alto riesgo significativo ( $p < 0,05$ ) (HR, 95% Intervalo de Confianza) halladas con regresión de Cox realizada sobre variables. Cohorte frágil (N=501), datos censurados a los 2 años

Variable	2 years					
	Coefficients	Exp(Coef)	Se(Coef)	z	HR	p
Age	0.048	1.049	0.019	2.545	1.05 (1.01-1.09)	0.011
Gender	-0.817	0.442	0.207	-3.945	0.44 (0.29 – 0.66)	<0.001
Weight	-0.019	0.980	0.009	-2.218	0.98 (0.96 – 1.00)	0.027
R30	-0.703	0.495	0.203	-3.463	0.50 (0.33 – 0.74)	<0.001
SPPB-SUG	-0.482	0.618	0.162	-2.980	0.62 (0.45 – 0.85)	0.003
Congestive Heart Failure	-0.398	0.671	0.193	-2.062	0.67 (0.46 – 0.98)	0.039
PPIs	-0.512	0.599	0.188	-2.722	0.60 (0.41 – 0.87)	0.006
Antiplatelet	0.588	1.800	0.209	2.808	1.80 (1.19 – 2.71)	0.005
Quetiapine	-1.166	0.312	0.488	-2.387	0.31 (0.12 – 0.81)	0.017
Paracetamol	0.368	1.445	0.187	1.973	1.45 (1.00 – 2.08)	0.049

Nota: Coef—Coefficient; Exp(Coef)—Exponential coefficients; Se(Coef)—Standard error of the coefficient; z—Standard score; R30—si el paciente experimentó una readmisión en los 30 días posteriores al alta; SPPB-SUG— prueba de sentarse y levantarse del test SPPB; PPIs—Proton-pump inhibitors (inhibidores de la bomba de protones).

TABLA 7.3. Variables con alto riesgo significativo ( $p < 0,05$ ) (HR, 95% Intervalo de Confianza) halladas con regresión de Cox realizada sobre variables. Cohorte prefrágil: (N=213), datos censurados a los 2 años

Variable	2 years				HR	p
	Coefficients	Exp(Coef)	Se(Coef)	z		
Age	0.518	1.679	0.131	3.945	1.7 (1.3 – 2.2)	<0.001
Gender	-5.295	0.005	1.945	-2.723	0.005 ( 0.00011 – 0.23)	0.006
Weight	0.251	1.286	0.066	3.806	1.3 (1.1 – 1.5)	<0.001
Ownhome	4.824	124.4	2.065	2.336	120 (2.2 – 7100)	0.019
Barthel	4.748	115.3	1.383	3.434	120 (7.7 – 1700)	<0.001
Pfeiffer	2.131	8.426	0.669	3.184	8.4 (2.3 – 31)	0.001
MNA	7.127	1246	2.174	3.278	1200 (18 – 88000)	0.001
MNA Weight Loss 3 months	2.410	11.14	0.815	2.957	11 (2.3 – 55)	0.003
MNA Mobility	6.378	588.7	2.043	3.123	590 (11 – 32000)	0.002
MNA Acute Disease 3 months	-7.656	<0.001	2.038	-3.757	0.00047 ( 0.0000087 – 0.026)	<0.001
Vision Loss	-3.160	0.042	1.247	-2.534	0.042 (0.0037 – 0.49)	0.011
Constipation	-3.687	0.025	1.143	-3.226	0.025 (0.0027 – 0.24)	0.001
Falls	9.797	1798	2.444	4.009	18000 (150 – 2200000)	<0.001
Congestive Heart Failure	3.739	42.07	1.761	2.124	42 (1.3 – 1300)	0.034
Deep Venous Thrombosis	9.038	8421	3.098	2.917	8400 (19 – 3700000)	0.004
Cerebrovascular Disease	-4.585	0.010	1.409	-3.255	0.01 ( 0.00064 – 0.16)	0.001
Diabetes	5.899	364.8	2.385	2.474	360 (3.4 – 39000)	0.013
Thyroid Disease	-6.913	<0.001	2.271	-3.045	0.00099 ( 0.000012 – 0.085)	0.002
Drug Oligopharma	-3.410	0.033	1.537	-2.219	0.033 (0.0016 – 0.67)	0.026
PPIs	-2.780	0.062	1.101	-2.524	0.062 (0.0072 – 0.54)	0.012
Zolpidem	-11.19	<0.001	4.488	-2.493	0.000014 ( 0.0000000021 – 0.092)	0.013
Antidiabetics	-8.830	<0.001	<0.001	-2.953	0.00015 (0.000000042 – 0.051)	0.003
Diuretics	-8.113	<0.001	2.196	-3.694	0.0003 ( 0.000004 – 0.022)	<0.001
Opiates	-9.585	<0.001	2.691	-3.562	0.000069 (0.00000035 – 0.013)	<0.001

Nota: Coef—Coefficient; Exp(Coef)—Exponential coefficients; Se(Coef)—Standard error of the coefficient; z—Standard score; PPIs—Proton-pump inhibitors (inhibidores de la bomba de protones), Drug Oligopharma—(toman menos de 5).

En el apéndice A.10. se incluyen las tablas completas con los Hazard Ratio de todas las variables, significativas en regresión logística previa, incluidas tanto en el grupo de cohorte frágil como prefrágil, en el periodo de tiempo de los 2 años.

## 7.2. Discusión

En un contexto global de envejecimiento de la población, existe un interés creciente por mejorar la calidad de la atención a las personas mayores, así como una gestión óptima de los recursos sanitarios. Es por ello que la predicción de factores de riesgo en referencia a pacientes considerados frágiles es de creciente relevancia. Si bien es cierto que existe una falta de consenso en la literatura respecto a la definición de fragilidad y

sus categorías, diversos estudios en la bibliografía han tenido en cuenta la categorización frágil y prefrágil (Hanlon et al., 2018; Kidd et al., 2019) del fenotipo de fragilidad de Freid. La muestra de nuestro estudio contiene un 98% de pacientes frágiles y prefrágiles, categorizados con este fenotipo (68,54% frágiles, 29,14% prefrágiles).

Los resultados del estudio muestran que los factores de riesgo para presentar fragilidad están asociados a una vulnerabilidad en la capacidad física, como la necesidad de bastón y caídas. Esta relación entre caídas y problemas de movilidad, así como dificultades en actividades de la vida diaria (AVD) en ancianos ya ha sido demostrada en un estudio previo (Prudham & Evans, 1981). Según la OMS (WHO, «Falls», 2021), las caídas son la segunda causa de muerte a nivel mundial por traumatismos involuntarios y es en el grupo de la población anciana donde más se producen, aumentando su incidencia con la edad (Berková & Berka, 2018). La pérdida de capacidad fisiológica demostrada en los subapartados de movilidad y pérdida de peso a los 3 meses del tests MNA, así como del sit and stand up test del SPPB coincide con diversos estudios publicados (Gary, 2012; Topinková, 2008; Xue et al., 2008) que indican que la debilidad, la lentitud particularmente al caminar y la capacidad limitada para realizar actividades físicas rutinarias a menudo indican el inicio de la fragilidad. En el aspecto cognitivo se ha comprobado que factores como la depresión, la demencia o el delirium, también conocidas como las tres D de la Psiquiatría Geriátrica (Downing et al., 2013), son factores que los pacientes ancianos muchas veces suelen presentar simultáneamente y confieren un mayor riesgo entre sí. (Schuerch et al., 2012).

En los hallazgos del análisis de alto riesgo (HR) en las cohortes frágiles y prefrágiles vale la pena valorar que las variables significativas son diferentes en cada grupo estudiado, a excepción de edad, género, peso, insuficiencia cardiaca congestiva y los inhibidores de la bomba de protones (IBP). Esto nos indica que dentro de los pacientes considerados geriátricos no son idénticos entre ellos y catalogarlos como frágiles y prefrágiles muestra diferentes factores de riesgo en cada uno, permitiendo actuar de manera determinada en cada caso.

La fragilidad es un fuerte predictor de mortalidad (Clegg et al., 2013), como se ha demostrado en múltiples revisiones sistemáticas (Chang & Lin, 2015). Se ha demostrado que la desnutrición juega un papel clave en la patogenia de la fragilidad (Laur et al., 2017) y también se ha demostrado que una combinación de parámetros relacionados con la nutrición está significativamente asociada con la mortalidad en pacientes frágiles (Jayanama et al., 2018).

Un metanálisis informó que la menor resistencia en la prueba de sentarse y levantarse, una circunferencia de la pantorrilla más pequeña y la pérdida de peso son factores de riesgo de fragilidad bastante significativos (Vermeiren et al., 2016). También un estudio reciente mostró que una puntuación SPPB inferior a 10 es predictivo de mortalidad, por lo que la implementación sistemática del SPPB en entornos de práctica clínica puede proporcionar información pronóstica útil sobre el riesgo de mortalidad por todas las causas (Pavasini et al., 2016). La insuficiencia cardíaca es el síndrome cardiovascular por excelencia del envejecimiento, se considera otro síndrome geriátrico de la misma manera que la demencia, las caídas y la fragilidad (Dharmarajan & Rich, 2017), es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, y contribuye a un deterioro sustancial de la calidad de vida para los pacientes (Uchmanowicz et al., 2020). La presencia de fragilidad en la insuficiencia cardíaca crónica se asocia con un mayor riesgo de muerte y hospitalización en  $\approx 1,5$  veces (Yang et al., 2018). En el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, la sobredosis de diuréticos es común, ya que dichas dosis a menudo reflejan los requisitos para la recompensación aguda, que es dos o tres veces mayor que la requerida en la terapia de mantenimiento. Los datos de los ensayos demuestran una correlación positiva entre la mortalidad y el uso/dosis de diuréticos (Wehling, 2013). Un componente típico de la fragilidad, la inmovilidad, se considera ampliamente como un factor de riesgo de trombosis venosa. En un estudio prospectivo observaron que los riesgos de trombosis venosa eran mayores tanto para las personas consideradas frágiles como prefrágiles, coincidiendo así con nuestro resultado de un factor de riesgo significativo de trombosis venosa en personas prefrágiles con respecto a la supervivencia (Folsom et al., 2007). La enfermedad cerebrovascular (ACV) es otra enfermedad que aumenta su incidencia con la edad y constituye una de las principales causas de discapacidad. En nuestro estudio

se observó que haber presentado ACV constituye un factor de riesgo de mortalidad en el grupo prefrágil. Esto puede estar relacionado con el hecho de que gran parte de las personas con enfermedad cerebrovascular previa presentan limitaciones funcionales propias de los ancianos frágiles. También varios estudios han encontrado que la fatiga post-ictus, descrita como una sensación subjetiva que consiste en una profunda sensación de cansancio y falta de energía mental y/o física es uno de los síntomas más comunes después de un accidente cerebrovascular y se asocia, por tanto, con una calidad de vida reducida y un mayor riesgo de muerte (Elf et al., 2016; São Romão et al., 2017). Otra enfermedad con alta prevalencia en pacientes mayores que favorece la fragilidad es la diabetes, la cual provoca un mayor deterioro del rendimiento físico en esta población (Assar et al., 2019), los adultos mayores con diabetes tienen un alto riesgo de hipoglucemia recurrente, condición asociada a una marcada morbilidad y mortalidad (Freeman, 2019).

En relación a la farmacología en el paciente anciano, cuando coexisten múltiples enfermedades se tiende a prescribir un elevado número de fármacos, con riesgo de sufrir reacciones adversas e interacciones medicamentosas y un mayor riesgo de mortalidad. Además, el riesgo aumenta con la edad como consecuencia de los cambios fisiológicos propios del envejecimiento (Gómez et al., 2015). Entre los fármacos más prescritos en nuestro estudio destacan los IBP que están indicados para la protección gástrica y, se es conocido que su uso prolongado puede causar efectos secundarios sistémicos graves (Porter et al., 2019). Estos efectos secundarios incluyen colitis asociada a *Clostridium difficile*, neumonía adquirida en la comunidad, nefritis intersticial aguda, deficiencia de vitamina B12 o aumento del riesgo de fracturas de cadera. Análisis recientes sugieren que pueden ser prescritos de forma inadecuada en un 50% a un 80% de los pacientes y se ha observado que se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y enfermedad renal crónica y, en estos casos, con un exceso de mortalidad (Xie et al., 2019). El manejo antiplaquetario también es particularmente desafiante en pacientes de edad avanzada debido al mayor riesgo de eventos tanto isquémicos como hemorrágicos, lo que conduce a tasas de mortalidad más altas (De Rosa et al., 2019). La quetiapina es un medicamento antipsicótico que se utiliza en pacientes cuyos síntomas neuropsiquiátricos no han respondido a otros

fármacos alternativos. Este hallazgo concuerda con la literatura que reporta que la quetiapina aumenta la mortalidad en un 2% (Schneider et al., 2005), al igual que el zolpidem, un fármaco hipnótico también presente en nuestro estudio, que según la literatura (Choi et al., 2018) su uso se asocia con un mayor riesgo de mortalidad.

### **7.3. Conclusiones**

Los objetivos de este estudio fueron dos: por un lado, la evaluación del incremento de la mortalidad por fragilidad en la población anciana a largo plazo, y por otro, la identificación de las variables de alto riesgo que inciden en dicha mortalidad. La comparación de las curvas de probabilidad de supervivencia confirma que la fragilidad es un factor de mayor mortalidad a los dos años. El estudio también confirma que algunas comorbilidades como la insuficiencia cardiaca congestiva, la trombosis venosa profunda, la enfermedad cerebrovascular y la diabetes son factores de riesgo de mortalidad. Además, se identifican como de alto riesgo de mortalidad fármacos como los IBP, antiplaquetarios, quetiapina, paracetamol, zolpidem, antidiabéticos, diuréticos y opiáceos. Vale la pena señalar que los resultados muestran que las categorías frágil y prefrágil corresponden a grupos claramente diferentes e independientes, con variables de riesgo dispares para cada uno.

## 8. RIESGOS DE LA SUPERVIVENCIA RELACIONADA CON LA FRAGILIDAD A CORTO Y MEDIO PLAZO DE LOS ADULTOS MAYORES INGRESADOS EN EL HOSPITAL

En este artículo evaluamos el impacto de la fragilidad en la supervivencia de los adultos mayores en tres horizontes temporales: 1 mes, 6 meses y 1 año, cubriendo así la supervivencia a corto y medio plazo. Consideramos pacientes frágiles y prefrágiles reclutados al ingreso hospitalario, según el fenotipo de Fried. Calculamos las estimaciones de Kaplan Meier y la prueba de rango logarítmico de las funciones de probabilidad de supervivencia en los tiempos de censura seleccionados para pacientes frágiles versus prefrágiles. Además, calculamos la regresión de Cox para estos tiempos de censura sobre variables de pacientes frágiles mediante independent sample t-test y regresión logística.

Artículo publicado en el congreso Conference on Hybrid Artificial Intelligence Systems (HAIS 2022). Aceptado.

### 8.1. Resultados obtenidos

TABLA 8.1. Variables con alto riesgo significativo ( $p < 0,05$ ) (HR, 95% Intervalo de Confianza) halladas con regresión de Cox realizada sobre variables. Cohorte frágil (N=501), datos censurados a 1 mes, 6 meses y 1 año.

Variable	1 months		6 months		1 year	
	HR	<i>p</i>	HR	<i>p</i>	HR	<i>p</i>
Age	1.05 (1.01-1.09)	0.008	1.04 (1.01-1.08)	0.021	1.05 (1.01-1.09)	0.012
Gender	0.53 (0.36 – 0.78)	0.001	0.49 (0.33 – 0.73)	<0.001	0.45 (0.30 – 0.68)	<0.001
Weight	0.99 (0.97 – 1.00)	0.16	0.98 (0.97 – 1.00)	0.049	0.98 (0.97 – 1.00)	0.041
R30	0.65 (0.44 – 0.96)	0.03	0.52 (0.35 – 0.77)	0.001	0.52 (0.35 – 0.78)	0.001
SPPB-SUG	0.71 (0.52 – 0.96)	0.028	0.65 (0.47 – 0.89)	0.007	0.61 (0.45 – 0.84)	0.003
PPIs	0.68 (0.47 – 0.97)	0.035	0.64 (0.45 – 0.92)	0.016	0.61 (0.42 – 0.88)	0.008
Antiplatelet	1.61 (1.08 – 2.40)	0.021	1.61 (1.07 – 2.42)	0.021	1.77 (1.18 – 2.67)	0.006
Quetiapine	0.31 (0.12 – 0.79)	0.014	0.30 (0.11 – 0.77)	0.012	0.29 (0.11 – 0.76)	0.012
Paracetamol	1.34 (0.93 – 1.92)	0.114	1.45 (1.01 – 2.09)	0.044	1.50 (1.05 – 2.16)	0.028

Nota: R30—si el paciente experimentó una readmisión en los 30 días posteriores al alta; SPPB-SUG—prueba de sentarse y levantarse del test SPPB; PPIs—Proton-pump inhibitors (inhibidores de la bomba de protones).

## 8.2. Discusión y Conclusiones

Que la fragilidad es un fuerte predictor de mortalidad (Clegg et al., 2013) se ha demostrado en múltiples revisiones sistemáticas (Chang & Lin, 2015). También es conocido que la desnutrición juega un papel clave en la patogenia de la fragilidad (Laur et al., 2017) y que una combinación de parámetros relacionados con la nutrición está significativamente asociada con la mortalidad en pacientes frágiles (Jayanama et al., 2018).

El índice de comorbilidad de Charlson promedio de la muestra fue de 6,39, lo que corresponde a menos del 2% de probabilidad de supervivencia a 10 años (Charlson et al., 1987). Los ingresos se debieron mayoritariamente a causas infecciosas, exacerbaciones de insuficiencia cardíaca y delirium. Las causas infecciosas de ingreso son cada vez más frecuentes en la población que envejece y representan un tercio de las causas de muerte en personas mayores de 65 años (Kline & Bowdish, 2016).

Los objetivos de este estudio fueron dos: por un lado, la evaluación del incremento de la mortalidad a corto y medio plazo por fragilidad en una población anciana, y por otro, la identificación de las variables de alto riesgo que inciden en dicha mortalidad en ese periodo de tiempo. La comparación de las curvas de probabilidad de supervivencia confirma que la fragilidad es un factor de mayor mortalidad al mes, a los 6 meses y al año. El estudio también confirma que fármacos como los IBP, los antiagregantes plaquetarios, la quetiapina y el paracetamol se correlacionan con un mayor riesgo de mortalidad.

## 9. CONCLUSIONES GENERALES

La prevalencia en la muestra de nuestro estudio para personas que fueron diagnosticadas con delirium al ingreso hospitalario es del 22,94%, mientras el porcentaje sube al 26,99% si sumamos a los sujetos que ingresaron por otros motivos pero cursaron delirium durante su estancia hospitalaria. En cuanto a la prevalencia de fragilidad el porcentaje llegó al 68,54% considerados frágiles y un 29,14% considerados prefrágiles, sumados el porcentaje alcanza casi el 98% del total de la muestra.

El estudio muestra que los pacientes diagnosticados con delirium al ingreso hospitalario o durante su estancia hospitalaria tuvieron mayor riesgo de mortalidad/menor probabilidad de supervivencia al mes, 6 meses, 1 año y 2 años.

En la actualidad, no existe un consenso en la literatura científica en cuanto a la definición de fragilidad, pero nuestro estudio demuestra que una clasificación mediante la escala de fragilidad Fried la probabilidad de supervivencia de un sujeto frágil frente a uno prefrágil es menor. Estos resultados se observaron al mes, 6 meses, 1 año y 2 años. Los factores de riesgo implicados en la mortalidad de cada grupo son significativamente diferentes entre ellos.

Los factores de riesgo encontrados a través de machine learning para la predicción del delirium al ingreso hospitalario están relacionados con un estado funcional deficitario medido con escalas como SPPB y Barthel. También existe un fuerte efecto de los parámetros nutricionales medidos por la escala MNA en cuanto a la desnutrición. Por último, peores puntuaciones cognitivas medidas con el cuestionario de Pfeiffer también fue considerado factor de riesgo del delirium. Comorbilidades como la demencia y fármacos como los neurolépticos fueron estimados factores de riesgo del delirium.

Los factores de riesgo, medidos mediante regresión de Cox, que pueden afectar en mayor medida a la mortalidad en pacientes con delirium fueron variables asociadas a índices altos de fragilidad como la edad, la polifarmacia, el reingreso hospitalario en menos de un mes, historia de caídas, pérdida de peso y puntuaciones bajas en la prueba de sentarse y levantarse. En cuanto a la comorbilidad, la presencia de

traumatismo craneoencefálico, enfermedad cerebrovascular y dislipidemia fueron las más prevalentes. La farmacología que presentó mayor riesgo de mortalidad en el delirium fue uso de diuréticos, anticoagulantes, quetiapina, uso de broncodilatadores, antagonistas  $\alpha$ -adrenérgicos e inhibidores de la testosterona  $5\alpha$ .

En cuanto a sujetos considerados frágiles, los factores de riesgo, medidos mediante regresión de Cox, que pueden afectar en mayor medida a la mortalidad fueron variables como la edad, el peso, el reingreso hospitalario en menos de un mes y puntuaciones bajas en la prueba de sentarse y levantarse. En cuanto a las comorbilidades se encuentra la insuficiencia cardiaca congestiva, mientras que si observamos la farmacología destaca los antiplaquetarios, la quetiapina y el paracetamol.

Este estudio permitirá llevar a cabo un análisis más detallado de los factores de riesgo asociados a la mortalidad en sujetos frágiles y con delirium. La identificación previa del delirium y la fragilidad garantiza una mayor probabilidad de supervivencia mediante la adquisición de medidas que prevengan o ralenticen su desarrollo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Abellan van Kan, G., Rolland, Y., Houles, M., Gillette-Guyonnet, S., Soto, M., & Vellas, B. (2010). The assessment of frailty in older adults. *Clinics in Geriatric Medicine*, 26(2), 275-286.  
<https://doi.org/10.1016/j.cger.2010.02.002>
- Acosta Benito, M. Á. (2017). *Dependencia en el anciano frágil: Aspectos médico-legales y deontológicos*.
- Adamis, D., Rooney, S., Meagher, D., Mulligan, O., & McCarthy, G. (2015). A comparison of delirium diagnosis in elderly medical inpatients using the CAM, DRS-R98, DSM-IV and DSM-5 criteria. *International Psychogeriatrics*, 27(6), 883-889.  
<https://doi.org/10.1017/S1041610214002853>
- Adamis, D., Treloar, A., Martin, F. C., & Macdonald, A. J. D. (2007). A brief review of the history of delirium as a mental disorder. *History of Psychiatry*, 18(72 Pt 4), 459-469.  
<https://doi.org/10.1177/0957154X07076467>
- Afilalo, J., Alexander, K. P., Mack, M. J., Maurer, M. S., Green, P., Allen, L. A., Popma, J. J., Ferrucci, L., & Forman, D. E. (2014). Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(8), 747-762.  
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.070>
- Afilalo, J., Karunanathan, S., Eisenberg, M. J., Alexander, K. P., & Bergman, H. (2009). Role of frailty in patients with cardiovascular disease. *The American Journal of Cardiology*, 103(11), 1616-1621. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.01.375>
- Aleixandre, A., Casanueva, O., Espinosa, S., Martín, M., & Carpintero, C. (2017). Valoración de la sarcopenia y nutrición en el anciano frágil. *Revista Médica Electrónica*.
- Ali, S., & Garcia, J. M. (2014). Sarcopenia, cachexia and aging: Diagnosis, mechanisms and therapeutic options - a mini-review. *Gerontology*, 60(4), 294-305.  
<https://doi.org/10.1159/000356760>

- Al-Musawe, L., Martins, A. P., Raposo, J. F., & Torre, C. (2019). The association between polypharmacy and adverse health consequences in elderly type 2 diabetes mellitus patients; a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *155*, 107804. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107804>
- Alonso Ganuza, Z., González-Torres, M. Á., & Gaviria, M. (2012). El Delirium: Una revisión orientada a la práctica clínica. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, *32*(114), 247-259. <https://doi.org/10.4321/S0211-57352012000200003>
- American College of Sports Medicine, Chodzko-Zajko, W. J., Proctor, D. N., Fiatarone Singh, M. A., Minson, C. T., Nigg, C. R., Salem, G. J., & Skinner, J. S. (2009). American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *41*(7), 1510-1530. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181a0c95c>
- American Psychiatric Association. (2004). *Practice guideline for the treatment of patients with delirium*, in *American Psychiatric Association Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders*.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™, 5th ed* (pp. xlv, 947). American Psychiatric Publishing, Inc. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Antón, M., Giner, A., & Villalba, E. (2006). Delirium o síndrome confusional agudo. *Tratado de geriatría para residentes*, 189-198.
- Assar, M. E., Laosa, O., & Rodríguez Mañas, L. (2019). Diabetes and frailty. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, *22*(1), 52-57. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000535>
- Avelino-Silva, T. J., Campora, F., Curiati, J. A. E., & Jacob-Filho, W. (2017). Association between delirium superimposed on dementia and mortality in hospitalized older adults: A

- prospective cohort study. *PLoS Medicine*, 14(3), e1002264.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002264>
- Ávila-Funes, J. A., Aguilar-Navarro, S., & Melano-Carranza, E. (2008). La fragilidad, concepto enigmático y controvertido de la geriatría. La visión biológica. *Gaceta Médica de México*, 144(3), 255-262.
- Axmon, A., Sandberg, M., Ahlström, G., & Midlöv, P. (2018). Fall-risk-increasing drugs and falls requiring health care among older people with intellectual disability in comparison with the general population: A register study. *PLOS ONE*, 13(6), e0199218.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199218>
- Barakat, A., Mittal, A., Ricketts, D., & Rogers, B. A. (2019). Understanding survival analysis: Actuarial life tables and the Kaplan-Meier plot. *British Journal of Hospital Medicine (London, England: 2005)*, 80(11), 642-646.  
<https://doi.org/10.12968/hmed.2019.80.11.642>
- Basaria, S., Coviello, A. D., Travison, T. G., Storer, T. W., Farwell, W. R., Jette, A. M., Eder, R., Tennstedt, S., Ulloor, J., Zhang, A., Choong, K., Lakshman, K. M., Mazer, N. A., Miciek, R., Krasnoff, J., Elmi, A., Knapp, P. E., Brooks, B., Appleman, E., ... Bhasin, S. (2010). Adverse events associated with testosterone administration. *The New England Journal of Medicine*, 363(2), 109-122. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1000485>
- Bellelli, G., Moresco, R., Panina-Bordignon, P., Arosio, B., Gelfi, C., Morandi, A., & Cesari, M. (2017). Is Delirium the Cognitive Harbinger of Frailty in Older Adults? A Review about the Existing Evidence. *Frontiers in Medicine*, 4.  
<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmed.2017.00188>
- Bergman, H., Béland, F., Karunanathan, S., Hummel, S., Hogan, D., & Wolfson, C. (2004). Développement d'un cadre de travail pour comprendre et étudier la fragilité. Pour l'initiative canadienne sur la fragilité et le vieillissement. *Gérontologie et société*, 27 / 109(2), 15-29. <https://doi.org/10.3917/gs.109.0015>

- Berková, M., & Berka, Z. (2018). Falls: A significant cause of morbidity and mortality in elderly people. *Vnitřní Lékařství*, *64*(11), 1076-1083.
- Berrios, G. E. (1981). Delirium and confusion in the 19th century: A conceptual history. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *139*, 439-449.  
<https://doi.org/10.1192/bjp.139.5.439>
- Bhangle, S. D., Kramer, N., & Rosenstein, E. D. (2013). Corticosteroid-induced neuropsychiatric disorders: Review and contrast with neuropsychiatric lupus. *Rheumatology International*, *33*(8), 1923-1932. <https://doi.org/10.1007/s00296-013-2750-z>
- Boyle, P. A., Buchman, A. S., Wilson, R. S., Leurgans, S. E., & Bennett, D. A. (2010). Physical frailty is associated with incident mild cognitive impairment in community-based older persons. *Journal of the American Geriatrics Society*, *58*(2), 248-255.  
<https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02671.x>
- Bozat-Emre, S., Doupe, M., Kozyrskyj, A. L., Grymonpre, R., & Mahmud, S. M. (2015). Atypical antipsychotic drug use and falls among nursing home residents in Winnipeg, Canada. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *30*(8), 842-850.  
<https://doi.org/10.1002/gps.4223>
- Breiman, L. (2001). Random Forests. *Machine Learning*, *45*(1), 5-32.  
<https://doi.org/10.1023/A:1010933404324>
- Breitbart, W., Rosenfeld, B., Roth, A., Smith, M. J., Cohen, K., & Passik, S. (1997). The Memorial Delirium Assessment Scale. *Journal of Pain and Symptom Management*, *13*(3), 128-137. [https://doi.org/10.1016/s0885-3924\(96\)00316-8](https://doi.org/10.1016/s0885-3924(96)00316-8)
- Burry, L., Mehta, S., Perreault, M. M., Luxenberg, J. S., Siddiqi, N., Hutton, B., Fergusson, D. A., Bell, C., & Rose, L. (2018). Antipsychotics for treatment of delirium in hospitalised non-ICU patients. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *6*, CD005594.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD005594.pub3>

- Bury, J. B. (1958). *History of the later Roman Empire from the death of Theodosius I. to the death of Justinian, Vol.II: Vol. New York: Dover Publications, ch XV: 63–6.*
- Buta, B., Walston, J., Godino, J., Park, M., Kalyani, R., Xue, Q., Bandeen-Roche, K., & Varadhan, R. (2016). Frailty assessment instruments: Systematic characterization of the uses and contexts of highly-cited instruments. *Ageing Research Reviews, 26.*  
<https://doi.org/10.1016/j.arr.2015.12.003>
- Calero Merlos, E. (2017). *Análisis prospectivo de los factores implicados en el desarrollo de fragilidad de las personas mayores en residencias.*
- Calleja, O., & Lozano, D. (2010). Guía de Consulta para el Médico de Primer Nivel de Atención. Prevención y Atención de las Caídas en la Persona Adulta Mayor. *Secretaría de Salud. México.*
- Calvo, O. L. de. (2007). Fisiología del Síndrome de Fragilidad en el Adulto Mayor. *Revista Médico Científica, 20(1), 5-5.*
- Campbell, A. J., & Buchner, D. M. (1997). Unstable disability and the fluctuations of frailty. *Age and Ageing, 26(4), 315-318.* <https://doi.org/10.1093/ageing/26.4.315>
- Campbell, S., & Szoek, C. (2009). Pharmacological Treatment of Frailty in the Elderly. *Journal of Pharmacy Practice and Research, 39(2), 147-151.* <https://doi.org/10.1002/j.2055-2335.2009.tb00440.x>
- Camus, V., Gonthier, R., Dubos, G., Schwed, P., & Simeone, I. (2000). Etiologic and Outcome Profiles in Hypoactive and Hyperactive Subtypes of Delirium. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology, 13(1), 38-42.*  
<https://doi.org/10.1177/089198870001300106>
- Cano-Escalera, G., Graña, M., Irazusta, J., Labayen, I., & Besga, A. (2022). Risk factors for prediction of delirium at hospital admittance. *Expert Systems, 39(4), e12698.*  
<https://doi.org/10.1111/exsy.12698>

- Caplan, G. A., Teodorczuk, A., Streatfeild, J., & Agar, M. R. (2020). The financial and social costs of delirium. *European Geriatric Medicine, 11*(1), 105-112.  
<https://doi.org/10.1007/s41999-019-00257-2>
- Carrillo Esper, R., Muciño Bermejo, J., Peña Pérez, C., & Carrillo Cortés, U. G. (2011). Fragilidad y sarcopenia. *Revista de la Facultad de Medicina (México), 54*(5), 12-21.
- Celsus, A. C., & Spencer, W. G. (1935). *On Medicine. Books I-IV, translated by W. G. Spencer.* Heineman ; Harvard University Press.
- CENETEC. (2014). Diagnóstico y Tratamiento del síndrome de fragilidad en el adulto mayor. *Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: IMSS-479-11.*
- Cerejeira, J., Firmino, H., Vaz-Serra, A., & Mukaetova-Ladinska, E. B. (2010). The neuroinflammatory hypothesis of delirium. *Acta Neuropathologica, 119*(6), 737-754.  
<https://doi.org/10.1007/s00401-010-0674-1>
- Cesari, M., Gambassi, G., van Kan, G. A., & Vellas, B. (2014). The frailty phenotype and the frailty index: Different instruments for different purposes. *Age and Ageing, 43*(1), 10-12. <https://doi.org/10.1093/ageing/aft160>
- Chang, S.-F., & Lin, P.-L. (2015). Frail phenotype and mortality prediction: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *International Journal of Nursing Studies, 52*(8), 1362-1374. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2015.04.005>
- Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L., & MacKenzie, C. R. (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases, 40*(5), 373-383. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)
- Chatterjee, S., Chen, H., Johnson, M. L., & Aparasu, R. R. (2012). Risk of falls and fractures in older adults using atypical antipsychotic agents: A propensity score-adjusted, retrospective cohort study. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy, 10*(2), 83-94. <https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2011.10.006>

- Chazot, P. L., Johnston, L., Mcauley, E., & Bonner, S. (2019). Histamine and Delirium: Current Opinion. *Frontiers in Pharmacology*, *10*, 299.  
<https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00299>
- Chen, X., Mao, G., & Leng, S. X. (2014). Frailty syndrome: An overview. *Clinical Interventions in Aging*, *9*, 433-441. <https://doi.org/10.2147/CIA.S45300>
- Choi, J.-W., Lee, J., Jung, S. J., Shin, A., & Lee, Y. J. (2018). Use of Sedative-Hypnotics and Mortality: A Population-Based Retrospective Cohort Study. *Journal of Clinical Sleep Medicine : JCSM : Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*, *14*(10), 1669-1677. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7370>
- Choi, K. M. (2016). Sarcopenia and sarcopenic obesity. *The Korean Journal of Internal Medicine*, *31*(6), 1054-1060. <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.193>
- Choutko-Joaquim, S., Tacchini-Jacquier, N., Pralong D'Alessio, G., & Verloo, H. (2019). Associations between Frailty and Delirium among Older Patients Admitted to an Emergency Department. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders EXTRA*, *9*(2), 236-249. <https://doi.org/10.1159/000499707>
- Chu, C.-S., Liang, C.-K., Chou, M.-Y., Lin, Y.-T., Hsu, C.-J., Chou, P.-H., & Chu, C.-L. (2016). Short-form mini nutritional assessment as a useful method of predicting the development of postoperative delirium in elderly patients undergoing orthopedic surgery. *General Hospital Psychiatry*, *38*, 15-20.
- Cid-Ruzafa, J., & Damián-Moreno, J. (1997). Valoración de la discapacidad física: El índice de Barthel. *Revista Española de Salud Pública*, *71*(2), 127-137.
- Clegg, A., Barber, S., Young, J., Forster, A., & Liffie, S. (2012). ¿Las intervenciones de ejercicio en el hogar mejoran los resultados para las personas mayores frágiles? Hallazgos de una revisión sistémica. *Reviews in Clinical Gerontology*, *22*(68-78).
- Clegg, A., & Young, J. (2011). Which medications to avoid in people at risk of delirium: A systematic review. *Age and Ageing*, *40*(1). <https://doi.org/10.1093/ageing/afq140>

- Clegg, A., Young, J., Iliffe, S., Rikkert, M. O., & Rockwood, K. (2013). Frailty in elderly people. *Lancet (London, England)*, *381*(9868), 752-762. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62167-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62167-9)
- Cole, M. G. (2004). Delirium in elderly patients. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, *12*(1), 7-21.
- Cole, M., McCusker, J., Dendukuri, N., & Han, L. (2003). The prognostic significance of subsyndromal delirium in elderly medical inpatients. *Journal of the American Geriatrics Society*, *51*(6), 754-760. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2389.2003.51255.x>
- Collard, R. M., Boter, H., Schoevers, R. A., & Oude Voshaar, R. C. (2012). Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: A systematic review. *Journal of the American Geriatrics Society*, *60*(8), 1487-1492. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04054.x>
- Conchillo, M., Prieto, J., & Quiroga, J. (2007). Factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I (IGF-I) y cirrosis hepática. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, *99*(3), 156-164.
- Cox, D. R. (1972). Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, *34*(2), 187-202. <https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1972.tb00899.x>
- Creavin, S. T., Wisniewski, S., Noel-Storr, A. H., Trevelyan, C. M., Hampton, T., Rayment, D., Thom, V. M., Nash, K. J. E., Elhamoui, H., Milligan, R., Patel, A. S., Tsvos, D. V., Wing, T., Phillips, E., Kellman, S. M., Shackleton, H. L., Singleton, G. F., Neale, B. E., Watton, M. E., & Cullum, S. (2016). Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *1*, CD011145. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011145.pub2>

- Dani, M., Owen, L. H., Jackson, T. A., Rockwood, K., Sampson, E. L., & Davis, D. (2018). Delirium, Frailty, and Mortality: Interactions in a Prospective Study of Hospitalized Older People. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 73(3), 415-418. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx214>
- De Lepeleire, J., Iliffe, S., Mann, E., & Degryse, J. M. (2009). Frailty: An emerging concept for general practice. *The British Journal of General Practice: The Journal of the Royal College of General Practitioners*, 59(562), e177-182. <https://doi.org/10.3399/bjgp09X420653>
- De Rosa, R., Piscione, F., Galasso, G., De Servi, S., & Savonitto, S. (2019). Antiplatelet therapy in very elderly and comorbid patients with acute coronary syndromes. *Journal of Geriatric Cardiology: JGC*, 16(2), 103-113. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2019.02.006>
- de Vries, M., Seppala, L., Daams, J., van de Glind, E., Masud, T., & van der Velde, N. (2018). Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis: I. Cardiovascular Drugs. *Journal of the American Medical Directors Association*, 19(4). <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.12.013>
- Dent, E., Morley, J. E., Cruz-Jentoft, A. J., Woodhouse, L., Rodríguez-Mañas, L., Fried, L. P., Woo, J., Aprahamian, I., Sanford, A., Lundy, J., Landi, F., Beilby, J., Martin, F. C., Bauer, J. M., Ferrucci, L., Merchant, R. A., Dong, B., Arai, H., Hoogendijk, E. O., ... Vellas, B. (2019). Physical Frailty: ICF SR International Clinical Practice Guidelines for Identification and Management. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 23(9), 771-787. <https://doi.org/10.1007/s12603-019-1273-z>
- Deo, R. C. (2015). Machine Learning in Medicine. *Circulation*, 132(20), 1920-1930. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.001593>
- Desmarais, P., Massoud, F., Filion, J., Nguyen, Q. D., & Bajsarowicz, P. (2016). Quetiapine for Psychosis in Parkinson Disease and Neurodegenerative Parkinsonian Disorders: A

Systematic Review. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 29(4), 227-236.

<https://doi.org/10.1177/0891988716640378>

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>

Dharmarajan, K., & Rich, M. W. (2017). Epidemiology, Pathophysiology, and Prognosis of Heart Failure in Older Adults. *Heart Failure Clinics*, 13(3), 417-426.

<https://doi.org/10.1016/j.hfc.2017.02.001>

Díez-Manglano, J., Bernabeu-Wittel, M., Murcia-Zaragoza, J., Escolano-Fernández, B., Jaravaro, G., Hernández-Quiles, C., Oliver, M., Sanz-Baena, S., & researchers of PALIAR study. (2017). Oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation and medical non-neoplastic disease in a terminal stage. *Internal and Emergency Medicine*, 12(1), 53-61.

<https://doi.org/10.1007/s11739-016-1517-4>

Dinges, D. F. (2006). The state of sleep deprivation: From functional biology to functional consequences. *Sleep Medicine Reviews*, 10(5), 303-305.

<https://doi.org/10.1016/j.smr.2006.07.001>

Diwell, R. A., Davis, D. H., Vickerstaff, V., & Sampson, E. L. (2018). Key components of the delirium syndrome and mortality: Greater impact of acute change and disorganised thinking in a prospective cohort study. *BMC Geriatrics*, 18(1), 24.

<https://doi.org/10.1186/s12877-018-0719-1>

Doi, T., Makizako, H., Tsutsumimoto, K., Hotta, R., Nakakubo, S., Makino, K., Suzuki, T., & Shimada, H. (2018). Association between Insulin-Like Growth Factor-1 and Frailty

- among Older Adults. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 22(1), 68-72.  
<https://doi.org/10.1007/s12603-017-0916-1>
- Downing, L. J., Caprio, T. V., & Lyness, J. M. (2013). Geriatric psychiatry review: Differential diagnosis and treatment of the 3 D's - delirium, dementia, and depression. *Current Psychiatry Reports*, 15(6), 365. <https://doi.org/10.1007/s11920-013-0365-4>
- Eeles, E. M. P., White, S. V., O'Mahony, S. M., Bayer, A. J., & Hubbard, R. E. (2012). The impact of frailty and delirium on mortality in older inpatients. *Age and Ageing*, 41(3), 412-416.  
<https://doi.org/10.1093/ageing/afs021>
- Elf, M., Eriksson, G., Johansson, S., Koch, L. von, & Ytterberg, C. (2016). Self-Reported Fatigue and Associated Factors Six Years after Stroke. *PLOS ONE*, 11(8), e0161942.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161942>
- Ellis, G., Whitehead, M. A., Robinson, D., O'Neill, D., & Langhorne, P. (2011). Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital: Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 343, d6553. <https://doi.org/10.1136/bmj.d6553>
- Engel, G. L., & Romano, J. (1959). Delirium, a syndrome of cerebral insufficiency. *Journal of Chronic Diseases*, 9(3), 260-277. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(59\)90165-1](https://doi.org/10.1016/0021-9681(59)90165-1)
- Erkinjuntti, T., Sulkava, R., Wikström, J., & Autio, L. (1987). Short Portable Mental Status Questionnaire as a screening test for dementia and delirium among the elderly. *Journal of the American Geriatrics Society*, 35(5), 412-416.  
<https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1987.tb04662.x>
- Erlandson, K. M., Perez, J., Abdo, M., Robertson, K., Ellis, R. J., Koletar, S. L., Kalayjian, R., Taiwo, B., Palella, F. J., & Tassiopoulos, K. (2019). Frailty, Neurocognitive Impairment, or Both in Predicting Poor Health Outcomes Among Adults Living With Human Immunodeficiency Virus. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 68(1), 131-138.  
<https://doi.org/10.1093/cid/ciy430>

- Everitt, B., & Hothorn, T. (2010). . *A handbook of statistical analyses using R*. CRC Press, Boca Raton.
- Faller, J. W., Pereira, D. do N., de Souza, S., Nampo, F. K., Orlandi, F. de S., & Matumoto, S. (2019). Instruments for the detection of frailty syndrome in older adults: A systematic review. *PLoS One*, *14*(4), e0216166. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216166>
- Feldman, H. A., Longcope, C., Derby, C. A., Johannes, C. B., Araujo, A. B., Coviello, A. D., Bremner, W. J., & McKinlay, J. B. (2002). Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: Longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *87*(2), 589-598. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8201>
- Fick, D. M., Steis, M. R., Waller, J. L., & Inouye, S. K. (2013). Delirium superimposed on dementia is associated with prolonged length of stay and poor outcomes in hospitalized older adults. *Journal of Hospital Medicine*, *8*(9), 500-505. <https://doi.org/10.1002/jhm.2077>
- Folsom, A. R., Boland, L. L., Cushman, M., Heckbert, S. R., Rosamond, W. D., & Walston, J. D. (2007). Frailty and risk of venous thromboembolism in older adults. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, *62*(1), 79-82. <https://doi.org/10.1093/gerona/62.1.79>
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, *12*(3), 189-198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Fong, T. G., Bogardus, S. T., Daftary, A., Auerbach, E., Blumenfeld, H., Modur, S., Leo-Summers, L., Seibyl, J., & Inouye, S. K. (2006). Cerebral perfusion changes in older delirious patients using 99mTc HMPAO SPECT. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, *61*(12), 1294-1299. <https://doi.org/10.1093/gerona/61.12.1294>

- Fong, T. G., Davis, D., Growdon, M. E., Albuquerque, A., & Inouye, S. K. (2015). The interface between delirium and dementia in elderly adults. *The Lancet. Neurology*, *14*(8), 823-832. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00101-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00101-5)
- Formica, M., Politano, P., Marazzi, F., Tamagnone, M., Serra, I., Marengo, M., Falconi, D., Gherzi, M., Tattoli, F., Bottaro, C., Giuliano, D., Tibaldi, V., & Isaia, G. C. (2018). Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease in the Elderly and Polypharmacy. *Blood Purification*, *46*(4), 332-336. <https://doi.org/10.1159/000492149>
- Formiga, F. (2009). Las caídas, un síndrome geriátrico por excelencia. *Revista Española de Geriatría y Gerontología*, *44*(6), 299-300. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2009.07.008>
- Forster, A., Lambley, R., Hardy, J., Young, J., Smith, J., Green, J., & Burns, E. (2009). Rehabilitation for older people in long-term care. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *1*, CD004294. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004294.pub2>
- Freeman, J. (2019). Management of hypoglycemia in older adults with type 2 diabetes. *Postgraduate Medicine*, *131*(4), 241-250. <https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1578590>
- Fried, L. P., Ferrucci, L., Darer, J., Williamson, J. D., & Anderson, G. (2004). Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: Implications for improved targeting and care. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, *59*(3), 255-263. <https://doi.org/10.1093/gerona/59.3.m255>
- Fried, L. P., Tangen, C. M., Walston, J., Newman, A. B., Hirsch, C., Gottdiener, J., Seeman, T., Tracy, R., Kop, W. J., Burke, G., McBurnie, M. A., & Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. (2001). Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, *56*(3), M146-156. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.m146>

- Friedman, J. H. (2002). Stochastic gradient boosting: Nonlinear methods and data mining. *Computational Statistics & Data Analysis*, 38(4), 367-378.  
[https://doi.org/10.1016/S0167-9473\(01\)00065-2](https://doi.org/10.1016/S0167-9473(01)00065-2)
- Gary, R. (2012). Evaluation of frailty in older adults with cardiovascular disease: Incorporating physical performance measures. *The Journal of Cardiovascular Nursing*, 27(2), 120-131.  
<https://doi.org/10.1097/JCN.0b013e318239f4a4>
- Gibb, K., Seeley, A., Quinn, T., Siddiqi, N., Shenkin, S., Rockwood, K., & Davis, D. (2020). The consistent burden in published estimates of delirium occurrence in medical inpatients over four decades: A systematic review and meta-analysis study. *Age and Ageing*, 49(3), 352-360. <https://doi.org/10.1093/ageing/afaa040>
- Gibson, G. E., & Peterson, C. (1981). Aging decreases oxidative metabolism and the release and synthesis of acetylcholine. *Journal of Neurochemistry*, 37(4), 978-984.  
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1981.tb04484.x>
- Gill, T. M., Gahbauer, E. A., Allore, H. G., & Han, L. (2006). Transitions between frailty states among community-living older persons. *Archives of Internal Medicine*, 166(4), 418-423.  
<https://doi.org/10.1001/archinte.166.4.418>
- Giunta, S., & Sergio, G. (2008). Exploring the complex relations between inflammation and aging (inflamm-aging): Anti-inflamm-aging remodelling of inflamm-aging, from robustness to frailty. *Inflammation Research: Official Journal of the European Histamine Research Society ... [et Al.]*, 57(12), 558-563.  
<https://doi.org/10.1007/s00011-008-7243-2>
- Gobbens, R. J., Luijckx, K. G., Wijnen-Sponselee, M. T., & Schols, J. M. (2010). Toward a conceptual definition of frail community dwelling older people. *Nursing Outlook*, 58(2), 76-86. <https://doi.org/10.1016/j.outlook.2009.09.005>
- Gómez Ayala, A.-E. (2005). Grandes síndromes geriátricos. *Farmacia Profesional*, 19(6), 70-74.

Gómez, C., Vega-Quiroga, S., Bermejo-Pareja, F., Medrano, M. J., Louis, E. D., & Benito-León, J.

(2015). Polypharmacy in the Elderly: A Marker of Increased Risk of Mortality in a Population-Based Prospective Study (NEDICES). *Gerontology*, *61*(4), 301-309.

<https://doi.org/10.1159/000365328>

González, M., de Pablo, J., Fuente, E., Valdés, M., Peri, J. M., Nomdedeu, M., & Matrai, S.

(2004). Instrument for detection of delirium in general hospitals: Adaptation of the confusion assessment method. *Psychosomatics*, *45*(5), 426-431.

<https://doi.org/10.1176/appi.psy.45.5.426>

Goodfellow, I., Bengio, Y., & Courville, A. (2016). *Deep learning*. MIT Press.

Greiner, G. F. (1817). *Der Traum und das fieberhafte Irreseyn ein physiologisch-psychologischer Versuch*. Brockhaus.

Gross, A. L., Jones, R. N., Habtemariam, D. A., Fong, T. G., Tommet, D., Quach, L., Schmitt, E.,

Yap, L., & Inouye, S. K. (2012). Delirium and Long-term Cognitive Trajectory Among Persons With Dementia. *Archives of Internal Medicine*, *172*(17), 1324-1331.

<https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.3203>

Guralnik, J., Simonsick, E., Ferrucci, L., Glynn, R., Berkman, L., Blazer, D., Scherr, P., & Wallace,

R. (1994). A short physical performance battery assessing lower extremity function: Association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *Journal of Gerontology*, *49*(2). <https://doi.org/10.1093/geronj/49.2.m85>

Gusmao-Flores, D., Salluh, J. I. F., Chalhub, R. Á., & Quarantini, L. C. (2012). The confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) and intensive care delirium screening checklist (ICDSC) for the diagnosis of delirium: A systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Critical Care (London, England)*, *16*(4), R115.

<https://doi.org/10.1186/cc11407>

Gutiérrez-Valencia, M., Izquierdo, M., Cesari, M., Casas-Herrero, Á., Inzitari, M., & Martínez-

Velilla, N. (2018). The relationship between frailty and polypharmacy in older people: A

- systematic review. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 84(7), 1432-1444.  
<https://doi.org/10.1111/bcp.13590>
- Hajjar, E. R., Cafiero, A. C., & Hanlon, J. T. (2007). Polypharmacy in elderly patients. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, 5(4), 345-351.  
<https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2007.12.002>
- Han, L., McCusker, J., Cole, M., Abrahamowicz, M., Primeau, F., & Elie, M. (2001). Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. *Archives of Internal Medicine*, 161(8), 1099-1105.  
<https://doi.org/10.1001/archinte.161.8.1099>
- Hanlon, P., Nicholl, B. I., Jani, B. D., Lee, D., McQueenie, R., & Mair, F. S. (2018). Frailty and pre-frailty in middle-aged and older adults and its association with multimorbidity and mortality: A prospective analysis of 493 737 UK Biobank participants. *The Lancet. Public Health*, 3(7), e323-e332. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(18\)30091-4](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(18)30091-4)
- Harith, S., Mohamed, R., & Fazimah, N. (2013). Hospitalized Geriatric Malnutrition: A Perspective of Prevalence, Identification and Implications to Patient and Healthcare Cost. *Journal of Environmental Health*, 4, 55-67.
- Hart, L., Phelan, E., Yi, J., Marcum, Z., & Gray, S. (2020). Use of Fall Risk-Increasing Drugs Around a Fall-Related Injury in Older Adults: A Systematic Review. *Journal of the American Geriatrics Society*, 68(6). <https://doi.org/10.1111/jgs.16369>
- Haykin, S. (1998). *Neural networks: A comprehensive foundation*. Prentice-Hall.
- Heppner, H.-J., Bauer, J. M., Sieber, C. C., & Bertsch, T. (2010). Laboratory Aspects Relating to the Detection and Prevention of Frailty. *International Journal of Preventive Medicine*, 1(3), 149-157.
- Hogan, D. B., MacKnight, C., Bergman, H., & Steering Committee, Canadian Initiative on Frailty and Aging. (2003). Models, definitions, and criteria of frailty. *Aging Clinical and Experimental Research*, 15(3 Suppl), 1-29.

- Holroyd-Leduc, J. M., Khandwala, F., & Sink, K. M. (2010). How can delirium best be prevented and managed in older patients in hospital? *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Medicale Canadienne*, *182*(5), 465-470.  
<https://doi.org/10.1503/cmaj.080519>
- Hshieh, T. T., Fong, T. G., Marcantonio, E. R., & Inouye, S. K. (2008). Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: A synthesis of current evidence. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, *63*(7), 764-772.  
<https://doi.org/10.1093/gerona/63.7.764>
- Hshieh, T., Yue, J., Oh, E., Puelle, M., Dowal, S., Trivison, T., & Inouye, S. (2015). Effectiveness of multicomponent nonpharmacological delirium interventions: A meta-analysis. *JAMA Internal Medicine*, *175*(4). <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.7779>
- Hsu, B., Cumming, R. G., & Handelsman, D. J. (2018). Testosterone, frailty and physical function in older men. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, *13*(3), 159-165.  
<https://doi.org/10.1080/17446651.2018.1475227>
- Huang, Y.-T., Steptoe, A., Wei, L., & Zaninotto, P. (2021). The impact of high-risk medications on mortality risk among older adults with polypharmacy: Evidence from the English Longitudinal Study of Ageing. *BMC Medicine*, *19*(1), 321.  
<https://doi.org/10.1186/s12916-021-02192-1>
- Hughes, C. G., Patel, M. B., & Pandharipande, P. P. (2012). Pathophysiology of acute brain dysfunction: What's the cause of all this confusion? *Current Opinion in Critical Care*, *18*(5), 518-526. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e328357effa>
- Hunter, R., & Macalpine, I. (1963). *Three hundred years of psychiatry, 1535-1860: A history presented in selected English texts. Richard Hunter ... Ida Macalpine ...* Oxford University Press.
- Inouye, S. K. (2006). Delirium in older persons. *The New England Journal of Medicine*, *354*(11), 1157-1165. <https://doi.org/10.1056/NEJMra052321>

- Inouye, S. K., Bogardus, S. T., Charpentier, P. A., Leo-Summers, L., Acampora, D., Holford, T. R., & Cooney, L. M. (1999). A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *The New England Journal of Medicine*, *340*(9), 669-676. <https://doi.org/10.1056/NEJM199903043400901>
- Inouye, S. K., & Charpentier, P. A. (1996). Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA*, *275*(11), 852-857.
- Inouye, S. K., Foreman, M. D., Mion, L. C., Katz, K. H., & Cooney, L. M. (2001). Nurses' recognition of delirium and its symptoms: Comparison of nurse and researcher ratings. *Archives of Internal Medicine*, *161*(20), 2467-2473. <https://doi.org/10.1001/archinte.161.20.2467>
- Inouye, S. K., Kosar, C. M., Tommet, D., Schmitt, E. M., Puelle, M. R., Saczynski, J. S., Marcantonio, E. R., & Jones, R. N. (2014). The CAM-S: Development and validation of a new scoring system for delirium severity in 2 cohorts. *Annals of Internal Medicine*, *160*(8), 526-533. <https://doi.org/10.7326/M13-1927>
- Inouye, S. K., Studenski, S., Tinetti, M. E., & Kuchel, G. A. (2007). Geriatric syndromes: Clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. *Journal of the American Geriatrics Society*, *55*(5), 780-791. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01156.x>
- Inouye, S. K., van Dyck, C. H., Alessi, C. A., Balkin, S., Siegel, A. P., & Horwitz, R. I. (1990). Clarifying confusion: The confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Annals of Internal Medicine*, *113*(12), 941-948. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-113-12-941>
- Inouye, S. K., Westendorp, R. G. J., & Saczynski, J. S. (2014). Delirium in elderly people. *Lancet (London, England)*, *383*(9920), 911-922. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60688-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60688-1)

- Iriarte, E., & Araya, A.-X. (2016). Criterios de fragilidad en personas mayores que viven en la comunidad: Una actualización de la literatura. *Revista médica de Chile*, *144*(11), 1440-1447. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872016001100010>
- Izquierdo, M., Ibañez, J., Antón, M., Cebollero, P., Cadore, E., & Casa, A. (2014). Ejercicio físico es salud: Prevención y tratamiento de enfermedades mediante la prescripción de ejercicio. *Exercycle SL BH Group*.
- Jayanama, K., Theou, O., Blodgett, J. M., Cahill, L., & Rockwood, K. (2018). Frailty, nutrition-related parameters, and mortality across the adult age spectrum. *BMC Medicine*, *16*(1), 188. <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1176-6>
- Johnson, J. (2018). Delirium in hospitalized older adults. *The New England Journal of Medicine*, *378*, 96.
- Joosten, E., Demuyck, M., Detroyer, E., & Milisen, K. (2014). Prevalence of frailty and its ability to predict in hospital delirium, falls, and 6-month mortality in hospitalized older patients. *BMC Geriatrics*, *14*, 1. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-14-1>
- Jung, P., Pereira, M. A., Hiebert, B., Song, X., Rockwood, K., Tangri, N., & Arora, R. C. (2015). The impact of frailty on postoperative delirium in cardiac surgery patients. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, *149*(3), 869-875.e1-2. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.10.118>
- Kaplan & Sadock. (2009). *Sinopsis de Psiquiatría*. Wolters Kluwer.
- Kidd, T., Mold, F., Jones, C., Ream, E., Grosvenor, W., Sund-Levander, M., Tingström, P., & Carey, N. (2019). What are the most effective interventions to improve physical performance in pre-frail and frail adults? A systematic review of randomised control trials. *BMC Geriatrics*, *19*(1), 184. <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1196-x>
- Kiel, D. (2018). Falls in older persons: Risk factors and patient evaluation. *Uptodate*.

- Kim, S., Myers, L., Wyckoff, J., Cherry, K. E., & Jazwinski, S. M. (2017). The frailty index outperforms DNA methylation age and its derivatives as an indicator of biological age. *GeroScience*, 39(1), 83-92. <https://doi.org/10.1007/s11357-017-9960-3>
- Kim, T. N., & Choi, K. M. (2013). Sarcopenia: Definition, Epidemiology, and Pathophysiology. *Journal of Bone Metabolism*, 20(1), 1-10. <https://doi.org/10.11005/jbm.2013.20.1.1>
- Kim, Y., Kim, H.-S., Park, J. S., Cho, Y.-J., Yoon, H. I., Lee, S.-M., Lee, J. H., Lee, C.-T., & Lee, Y. J. (2019). Efficacy of Low-Dose Prophylactic Quetiapine on Delirium Prevention in Critically Ill Patients: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Journal of Clinical Medicine*, 9(1), E69. <https://doi.org/10.3390/jcm9010069>
- Kline, K. A., & Bowdish, D. M. E. (2016). Infection in an aging population. *Current Opinion in Microbiology*, 29, 63-67. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2015.11.003>
- Kojima, G., Iliffe, S., & Walters, K. (2018). Frailty index as a predictor of mortality: A systematic review and meta-analysis. *Age and Ageing*, 47(2). <https://doi.org/10.1093/ageing/afx162>
- Kroboth, P. D., Salek, F. S., Pittenger, A. L., Fabian, T. J., & Frye, R. F. (1999). DHEA and DHEA-S: A review. *Journal of Clinical Pharmacology*, 39(4), 327-348. <https://doi.org/10.1177/00912709922007903>
- Kuhn, M., & Johnson, K. (2013). *Applied predictive modeling*. Springer.
- Kukreja, D., Günther, U., & Popp, J. (2015). Delirium in the elderly: Current problems with increasing geriatric age. *The Indian Journal of Medical Research*, 142(6), 655-662. <https://doi.org/10.4103/0971-5916.174546>
- Laur, C. V., McNicholl, T., Valaitis, R., & Keller, H. H. (2017). Malnutrition or frailty? Overlap and evidence gaps in the diagnosis and treatment of frailty and malnutrition. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism = Physiologie Appliquee, Nutrition Et Metabolisme*, 42(5), 449-458. <https://doi.org/10.1139/apnm-2016-0652>

- Lee, H., Lee, E., & Jang, I. Y. (2020). Frailty and Comprehensive Geriatric Assessment. *Journal of Korean Medical Science*, 35(3), e16. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e16>
- Lee, J., Hong, Y., Shin, H. J., & Lee, W. (2016). Associations of Sarcopenia and Sarcopenic Obesity With Metabolic Syndrome Considering Both Muscle Mass and Muscle Strength. *Journal of Preventive Medicine and Public Health = Yebang Uihakhoe Chi*, 49(1), 35-44. <https://doi.org/10.3961/jpmph.15.055>
- Leng, S. X., Cappola, A. R., Andersen, R. E., Blackman, M. R., Koenig, K., Blair, M., & Walston, J. D. (2004). Serum levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), and their relationships with serum interleukin-6, in the geriatric syndrome of frailty. *Aging Clinical and Experimental Research*, 16(2), 153-157. <https://doi.org/10.1007/BF03324545>
- Leslie, D. L., Marcantonio, E. R., Zhang, Y., Leo-Summers, L., & Inouye, S. K. (2008). One-year health care costs associated with delirium in the elderly population. *Archives of Internal Medicine*, 168(1), 27-32. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2007.4>
- Levkoff, S. E., Evans, D. A., Liptzin, B., Cleary, P. D., Lipsitz, L. A., Wetle, T. T., Reilly, C. H., Pilgrim, D. M., Schor, J., & Rowe, J. (1992). Delirium. The occurrence and persistence of symptoms among elderly hospitalized patients. *Archives of Internal Medicine*, 152(2), 334-340. <https://doi.org/10.1001/archinte.152.2.334>
- Lewis, C. T., Short, C., & Andrews, E. A. (1879). *Harpers' Latin dictionary. A new Latin dictionary founded on the translation of Freund's Latin-German lexicon, ed. By E.A. Andrews, LL.D.* Harper & brothers; Clarendon press.
- Lipourlis, D. (1983). *Ιπποκρατική Ιατρική [Hippocratic Medicine]*.
- Lipowski, Z. J. (1990). *Delirium: Acute confusional states*. Oxford University Press.
- Lojo-Seoane, C., Facal, D., & Juncos-Rabadan, O. (2012). ¿Previene la actividad intelectual el deterioro cognitivo? Relaciones entre reserva cognitiva y deterioro cognitivo ligero.

*Revista Española de Geriátría y Gerontología*, 47(6), 270-278.

<https://doi.org/10.1016/j.regg.2012.02.006>

Loubon, C., & Franco, J. (2010). Neurofisiología del aprendizaje y la memoria. Plasticidad Neuronal. *Archivos de medicina*, 6(1), 2.

MacLulich, A. M. J., Deary, I. J., Starr, J. M., Ferguson, K. J., Wardlaw, J. M., & Seckl, J. R. (2005). Plasma cortisol levels, brain volumes and cognition in healthy elderly men. *Psychoneuroendocrinology*, 30(5), 505-515.

<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2004.12.005>

Maddocks, M., Kon, S. S. C., Jones, S. E., Canavan, J. L., Nolan, C. M., Higginson, I. J., Gao, W., Polkey, M. I., & Man, W. D.-C. (2015). Bioelectrical impedance phase angle relates to function, disease severity and prognosis in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Nutrition*, 34(6), 1245-1250.

<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.12.020>

Madrigal, L. (2007). La estimulación cognitiva en personas adultas mayores. *Revista cúpula*, 4-14.

Magny, E., Petitcorps, H. L., Pociumban, M., Bouksani-Kacher, Z., Pautas, É., Belmin, J., Bastuji-Garin, S., & Lafuente-Lafuente, C. (2018). Predisposing and precipitating factors for delirium in community-dwelling older adults admitted to hospital with this condition: A prospective case series. *PLOS ONE*, 13(2), e0193034.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193034>

Maldonado, J., Dhimi, N., & Wise, L. (2003). Clinical implications of the recognition and management of delirium in general medical and surgical wards. *Psychosomatics*, 44(2), 157-881.

Maldonado, J. R. (2008). Pathoetiological model of delirium: A comprehensive understanding of the neurobiology of delirium and an evidence-based approach to prevention and

- treatment. *Critical Care Clinics*, 24(4), 789-856, ix.  
<https://doi.org/10.1016/j.ccc.2008.06.004>
- Maldonado, J. R. (2013). Neuropathogenesis of delirium: Review of current etiologic theories and common pathways. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 21(12), 1190-1222.  
<https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.09.005>
- Maldonado, J. R. (2017). Acute Brain Failure: Pathophysiology, Diagnosis, Management, and Sequelae of Delirium. *Critical Care Clinics*, 33(3), 461-519.  
<https://doi.org/10.1016/j.ccc.2017.03.013>
- Martin, I. (2013). Escalas y pruebas de valoración funcional y cognitiva en el mayor. *AMF*.
- Martin, M., Clare, L., Altgassen, A. M., Cameron, M. H., & Zehnder, F. (2011). Cognition-based interventions for healthy older people and people with mild cognitive impairment. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1, CD006220.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD006220.pub2>
- McCoy, T. H., Hart, K., Pellegrini, A., & Perlis, R. H. (2018). Genome-wide association identifies a novel locus for delirium risk. *Neurobiology of Aging*, 68, 160.e9-160.e14.  
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.03.008>
- McCusker, J., Cole, M., Abrahamowicz, M., Primeau, F., & Belzile, E. (2002). Delirium predicts 12-month mortality. *Archives of Internal Medicine*, 162(4), 457-463.  
<https://doi.org/10.1001/archinte.162.4.457>
- McCusker, J., Cole, M. G., Dendukuri, N., & Belzile, E. (2003). Does delirium increase hospital stay? *Journal of the American Geriatrics Society*, 51(11), 1539-1546.  
<https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2003.51509.x>
- McCusker, J., Cole, M. G., Voyer, P., Monette, J., Champoux, N., Ciampi, A., Vu, M., & Belzile, E. (2011). Prevalence and incidence of delirium in long-term care. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 26(11), 1152-1161. <https://doi.org/10.1002/gps.2654>

- Meagher, D. J. (2001). Delirium: Optimising management. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 322(7279), 144-149. <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7279.144>
- Meagher, D. J., Morandi, A., Inouye, S. K., Ely, W., Adamis, D., MacLulich, A. J., Rudolph, J. L., Neufeld, K., Leonard, M., Bellelli, G., Davis, D., Teodorczuk, A., Kreisel, S., Thomas, C., Hasemann, W., Timmons, S., O'Regan, N., Grover, S., Jabbar, F., ... Trzepacz, P. T. (2014). Concordance between DSM-IV and DSM-5 criteria for delirium diagnosis in a pooled database of 768 prospectively evaluated patients using the delirium rating scale-revised-98. *BMC Medicine*, 12, 164. <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0164-8>
- Mesa Ramos, M. (2017). Vitamina D y fracturas por fragilidad. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*, 9(Supl.1), 40-44.
- Mitnitski, A. B., Graham, J. E., Mogilner, A. J., & Rockwood, K. (2002). Frailty, fitness and late-life mortality in relation to chronological and biological age. *BMC Geriatrics*, 2, 1. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-2-1>
- Mohamad, M. I., & Khater, M. S. (2015). Evaluation of insulin like growth factor-1 (IGF-1) level and its impact on muscle and bone mineral density in frail elderly male. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 60(1), 124-127. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2014.08.011>
- Molés Julio, M. P. (2016). *Análisis de la Fragilidad en la población mayor de Castellón de la Plana*.
- Morandi, A., Davis, D., Fick, D. M., Turco, R., Boustani, M., Lucchi, E., Guerini, F., Morghen, S., Torpilliesi, T., Gentile, S., MacLulich, A. M., Trabucchi, M., & Bellelli, G. (2014). Delirium superimposed on dementia strongly predicts worse outcomes in older rehabilitation inpatients. *Journal of the American Medical Directors Association*, 15(5), 349-354. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.12.084>
- Morandi, A., Di Santo, S. G., Cherubini, A., Mossello, E., Meagher, D., Mazzone, A., Bianchetti, A., Ferrara, N., Ferrari, A., Musicco, M., Trabucchi, M., Bellelli, G., & ISGoD Group.

- (2017). Clinical Features Associated with Delirium Motor Subtypes in Older Inpatients: Results of a Multicenter Study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 25(10), 1064-1071.  
<https://doi.org/10.1016/j.jagp.2017.05.003>
- Morandi, A., Pandharipande, P., Trabucchi, M., Rozzini, R., Mistraletti, G., Trompeo, A. C., Gregoretta, C., Gattinoni, L., Ranieri, M. V., Brochard, L., Annane, D., Putensen, C., Guenther, U., Fuentes, P., Tobar, E., Anzueto, A. R., Esteban, A., Skrobik, Y., Salluh, J. I. F., ... Ely, E. W. (2008). Understanding international differences in terminology for delirium and other types of acute brain dysfunction in critically ill patients. *Intensive Care Medicine*, 34(10), 1907-1915. <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1177-6>
- Mussi, C., Ferrari, R., Ascari, S., & Salvioli, G. (1999). Importance of serum anticholinergic activity in the assessment of elderly patients with delirium. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 12(2), 82-86.  
<https://doi.org/10.1177/089198879901200208>
- Nedergaard, A., Henriksen, K., Karsdal, M. A., & Christiansen, C. (2013). Menopause, estrogens and frailty. *Gynecological Endocrinology: The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 29(5), 418-423.  
<https://doi.org/10.3109/09513590.2012.754879>
- Nitchingham, A., Kumar, V., Shenkin, S., Ferguson, K. J., & Caplan, G. A. (2018). A systematic review of neuroimaging in delirium: Predictors, correlates and consequences. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 33(11), 1458-1478.  
<https://doi.org/10.1002/gps.4724>
- Oh, E. S., Fong, T. G., Hsieh, T. T., & Inouye, S. K. (2017). Delirium in Older Persons: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*, 318(12), 1161-1174.  
<https://doi.org/10.1001/jama.2017.12067>

- Oh, E. S., Needham, D. M., Nikoosie, R., Wilson, L. M., Zhang, A., Robinson, K. A., & Neufeld, K. J. (2019). Antipsychotics for Preventing Delirium in Hospitalized Adults: A Systematic Review. *Annals of Internal Medicine*, *171*(7), 474-484. <https://doi.org/10.7326/M19-1859>
- Oikawa, S. Y., Holloway, T. M., & Phillips, S. M. (2019). The Impact of Step Reduction on Muscle Health in Aging: Protein and Exercise as Countermeasures. *Frontiers in Nutrition*, *6*, 75. <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00075>
- Olsson, T. (1999). Activity in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and delirium. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *10*(5), 345-349. <https://doi.org/10.1159/000017168>
- Quimet, S., Riker, R., Bergeron, N., Bergeon, N., Cossette, M., Kavanagh, B., & Skrobik, Y. (2007). Subsyndromal delirium in the ICU: Evidence for a disease spectrum. *Intensive Care Medicine*, *33*(6), 1007-1013. <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0618-y>
- Pandharipande, P., & Ely, E. W. (2006). Sedative and analgesic medications: Risk factors for delirium and sleep disturbances in the critically ill. *Critical Care Clinics*, *22*(2), 313-327, vii. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2006.02.010>
- Panegyres, P. K. (2004). The contribution of the study of neurodegenerative disorders to the understanding of human memory. *QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians*, *97*(9), 555-567. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hch096>
- Pavasini, R., Guralnik, J., Brown, J. C., di Bari, M., Cesari, M., Landi, F., Vaes, B., Legrand, D., Verghese, J., Wang, C., Stenholm, S., Ferrucci, L., Lai, J. C., Bartes, A. A., Espauella, J., Ferrer, M., Lim, J.-Y., Ensrud, K. E., Cawthon, P., ... Campo, G. (2016). Short Physical Performance Battery and all-cause mortality: Systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine*, *14*(1), 215. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0763-7>
- Persico, I., Cesari, M., Morandi, A., Haas, J., Mazzola, P., Zambon, A., Annoni, G., & Bellelli, G. (2018). Frailty and Delirium in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of

- the Literature. *Journal of the American Geriatrics Society*, 66(10), 2022-2030.  
<https://doi.org/10.1111/jgs.15503>
- Pieracci, F. M., Eachempati, S. R., Shou, J., Hydo, L. J., & Barie, P. S. (2007). Use of long-term anticoagulation is associated with traumatic intracranial hemorrhage and subsequent mortality in elderly patients hospitalized after falls: Analysis of the New York State Administrative Database. *The Journal of Trauma*, 63(3), 519-524.  
<https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31812e519b>
- Porter, B., Arthur, A., & Savva, G. M. (2019). How do potentially inappropriate medications and polypharmacy affect mortality in frail and non-frail cognitively impaired older adults? A cohort study. *BMJ Open*, 9(5), e026171. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026171>
- Press, Y., Margulin, T., Grinshpun, Y., Kagan, E., Snir, Y., Berzak, A., & Clarfield, A. M. (2009). The diagnosis of delirium among elderly patients presenting to the emergency department of an acute hospital. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 48(2), 201-204. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2008.01.008>
- Prudham, D., & Evans, J. G. (1981). Factors associated with falls in the elderly: A community study. *Age and Ageing*, 10(3), 141-146. <https://doi.org/10.1093/ageing/10.3.141>
- Quesada-Yamasaki, D., Arce-Soto, E., Ramírez, K., Fornaguera-Trías, J., & Mora-Gallegos, A. (2016). El papel de la microglía en la señalización neuroinflamatoria y la respuesta neuroinmune—Universidad Veracruzana. *Enneurobiología*, 7(16).
- Quinlan, N., Marcantonio, E. R., Inouye, S. K., Gill, T. M., Kamholz, B., & Rudolph, J. L. (2011). Vulnerability: The crossroads of frailty and delirium. *Journal of the American Geriatrics Society*, 59 Suppl 2, S262-268. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03674.x>
- Remelli, F., Vitali, A., Zurlo, A., & Volpato, S. (2019). Vitamin D Deficiency and Sarcopenia in Older Persons. *Nutrients*, 11(12), E2861. <https://doi.org/10.3390/nu11122861>

- Ribas, C. (2007). Mortality and b-Agonists, or the Risk of Statistical Inference. *Archivos de Bronconeumología*, 43, 355-357.
- Rivière, J., van der Mast, R. C., Vandenberghe, J., & Van Den Eede, F. (2019). Efficacy and Tolerability of Atypical Antipsychotics in the Treatment of Delirium: A Systematic Review of the Literature. *Psychosomatics*, 60(1), 18-26.  
<https://doi.org/10.1016/j.psych.2018.05.011>
- Roche, V. (2003). Southwestern Internal Medicine Conference. Etiology and management of delirium. *The American Journal of the Medical Sciences*, 325(1), 20-30.  
<https://doi.org/10.1097/00000441-200301000-00005>
- Rockwood, K., Cosway, S., Carver, D., Jarrett, P., Stadnyk, K., & Fisk, J. (1999). The risk of dementia and death after delirium. *Age and Ageing*, 28(6), 551-556.  
<https://doi.org/10.1093/ageing/28.6.551>
- Rockwood, K., & Mitnitski, A. (2011). Frailty defined by deficit accumulation and geriatric medicine defined by frailty. *Clinics in Geriatric Medicine*, 27(1), 17-26.  
<https://doi.org/10.1016/j.cger.2010.08.008>
- Rockwood, K., Song, X., MacKnight, C., Bergman, H., Hogan, D. B., McDowell, I., & Mitnitski, A. (2005). A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Médicale Canadienne*, 173(5), 489-495. <https://doi.org/10.1503/cmaj.050051>
- Rolland, Y., Czerwinski, S., Abellan Van Kan, G., Morley, J. E., Cesari, M., Onder, G., Woo, J., Baumgartner, R., Pillard, F., Boirie, Y., Chumlea, W. M. C., & Vellas, B. (2008). Sarcopenia: Its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 12(7), 433-450.  
<https://doi.org/10.1007/BF02982704>

- Romero, L., & Abizanda, P. (2018). Fragilidad como predictor de episodios adversos en estudios epidemiológicos: Revisión de la literatura. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 53(2), 285-289.
- Rossi, M. I., Young, A., Maher, R., Rodriguez, K. L., Appelt, C. J., Perera, S., Hajjar, E. R., & Hanlon, J. T. (2007). Polypharmacy and health beliefs in older outpatients. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, 5(4), 317-323.  
<https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2007.12.001>
- Rossouw, J., Anderson, G., Prentice, R., LaCroix, A., Kooperberg, C., Stefanick, M., Jackson, R., Beresford, S., Howard, B., Johnson, K., Kotchen, J., & Ockene, J. (2002). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 288(3).  
<https://doi.org/10.1001/jama.288.3.321>
- Rosted, E., Prokofieva, T., Sanders, S., & Schultz, M. (2018). Serious Consequences of Malnutrition and Delirium in Frail Older Patients. *Journal of Nutrition in Gerontology and Geriatrics*, 37(2), 105-116. <https://doi.org/10.1080/21551197.2018.1470055>
- Roubenoff, R. (2004). Sarcopenic obesity: The confluence of two epidemics. *Obesity Research*, 12(6), 887-888. <https://doi.org/10.1038/oby.2004.107>
- Ruan, H., Hu, J., Zhao, J., Tao, H., Chi, J., Niu, X., Zhang, J., & Wang, Y. (2020). Menopause and frailty: A scoping review. *Menopause (New York, N.Y.)*, 27(10), 1185-1195.  
<https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001612>
- Rubenstein, L. Z., Harker, J. O., Salvà, A., Guigoz, Y., & Vellas, B. (2001). Screening for undernutrition in geriatric practice: Developing the short-form mini-nutritional assessment (MNA-SF). *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 56(6), M366-372. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.6.m366>
- Rubenstein, L. Z., Stuck, A. E., Siu, A. L., & Wieland, D. (1991). Impacts of geriatric evaluation and management programs on defined outcomes: Overview of the evidence. *Journal*

- of the American Geriatrics Society*, 39(9 Pt 2), 8S-16S; discussion 17S-18S.  
<https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1991.tb05927.x>
- Saad, F., Röhrig, G., von Haehling, S., & Traish, A. (2017). Testosterone Deficiency and Testosterone Treatment in Older Men. *Gerontology*, 63(2), 144-156.  
<https://doi.org/10.1159/000452499>
- Sánchez García, E. (2017). *Prevención del delirium en el paciente anciano: Diseño y evaluación de una intervención no farmacológica en el ámbito hospitalario.*
- Santamaría Peláez, M. (2019). *Implicaciones de la fragilidad en las dimensiones clínica, funcional, social y mental en adultos mayores institucionalizados y su relación con los aspectos del dominio de la terapia ocupacional.*
- São Romão, L., do Carmo Dias Conceição, M., Soeiro Amaral, S. I., Martins Figueiredo, T., Ramos Sánchez, A., & Fernandes-Ribeiro, A. S. (2017). Fragilidad en ancianos que viven en la comunidad con y sin enfermedad cerebrovascular previa. *Revista Científica de la Sociedad Española de Enfermería Neurológica*, 46, 11-17.  
<https://doi.org/10.1016/j.sedene.2017.07.001>
- Schliebs, R., & Arendt, T. (2011). The cholinergic system in aging and neuronal degeneration. *Behavioural Brain Research*, 221(2), 555-563.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.11.058>
- Schneider, L. S., Dagerman, K. S., & Insel, P. (2005). Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: Meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA*, 294(15), 1934-1943. <https://doi.org/10.1001/jama.294.15.1934>
- Schoenfeld, D. (1982). Partial residuals for the proportional hazards regression model. *Biometrika*, 69(1), 239-241. <https://doi.org/10.1093/biomet/69.1.239>
- Schuerch, M., Farag, L., & Deom, S. (2012). [Delirium, depression, dementia: Solving the 3D's]. *Revue Medicale De Liege*, 67(1), 26-34.

- Seppala, L. J., van de Glind, E. M. M., Daams, J. G., Ploegmakers, K. J., de Vries, M., Wermelink, A. M. A. T., van der Velde, N., & EUGMS Task and Finish Group on Fall-Risk-Increasing Drugs. (2018). Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-analysis: III. Others. *Journal of the American Medical Directors Association*, *19*(4), 372.e1-372.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.12.099>
- Setters, B., & Solberg, L. M. (2017). Delirium. *Primary Care*, *44*(3), 541-559. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2017.04.010>
- Shamliyan, T., Talley, K. M. C., Ramakrishnan, R., & Kane, R. L. (2013). Association of frailty with survival: A systematic literature review. *Ageing Research Reviews*, *12*(2), 719-736. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2012.03.001>
- Sieber, F. E., Zakriya, K. J., Gottschalk, A., Blute, M.-R., Lee, H. B., Rosenberg, P. B., & Mears, S. C. (2010). Sedation depth during spinal anesthesia and the development of postoperative delirium in elderly patients undergoing hip fracture repair. *Mayo Clinic Proceedings*, *85*(1), 18-26. <https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0469>
- Slooter, A. J. C., Otte, W. M., Devlin, J. W., Arora, R. C., Bleck, T. P., Claassen, J., Duprey, M. S., Ely, E. W., Kaplan, P. W., Latronico, N., Morandi, A., Neufeld, K. J., Sharshar, T., MacLulich, A. M. J., & Stevens, R. D. (2020). Updated nomenclature of delirium and acute encephalopathy: Statement of ten Societies. *Intensive Care Medicine*, *46*(5), 1020-1022. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05907-4>
- Smith, P. J., Attix, D. K., Weldon, B. C., Greene, N. H., & Monk, T. G. (2009). Executive function and depression as independent risk factors for postoperative delirium. *Anesthesiology*, *110*(4), 781-787. <https://doi.org/10.1097/aln.0b013e31819b5bc2>
- Sociedad Española de Geriatria y Gerontología. (2014). *Guía de buena práctica clínica en geriatría. Fragilidad y nutrición en el anciano*.
- Soiza, R. L., Sharma, V., Ferguson, K., Shenkin, S. D., Seymour, D. G., & MacLulich, A. M. J. (2008). Neuroimaging studies of delirium: A systematic review. *Journal of*

*Psychosomatic Research*, 65(3), 239-248.

<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2008.05.021>

Soler, P. A., Almendro, J. M. E., Vela, R. J., Rocha, A. L., Lesende, I. M., Badía, M. J. M.,  
González, M. L. P., Fontanillo, J. A. P., Cordero, P. R., Mañas, L. R., Ferro, J. S.,  
Aragónés, E. A., Cañadas, V. L., Alonso, V. L., Olivas, M. M., Soler, P. A., Almendro, J. M.  
E., Vela, R. J., Rocha, A. L., ... Olivas, M. M. (2014). Documento de consenso sobre  
prevención de fragilidad y caídas en la persona mayor. Estrategia de Promoción de la  
Salud y Prevención en el SNS. Documento aprobado por el Consejo Interterritorial del  
Sistema Nacional de Salud el 11 de junio de 2014. En *Documento de consenso sobre  
prevención de fragilidad y caídas en la persona mayor: Estrategia de Promoción de la  
Salud y Prevención en el SNS* (p. 85). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e  
Igualdad. Centro de publicaciones.

<https://investigacion.unirioja.es/documentos/5ed4a2a22999524658cc2e7d>

Sousa, M., & dos Santos, D. M. (2014). Factores asociados al síndrome de fragilidad en  
ancianos residentes en área urbana. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 22(5),  
874-882. <https://doi.org/10.1590/0104-1169.0213.2493>

Stiefel, F., & Holland, J. (1991). Delirium in cancer patients. *International Psychogeriatrics*, 3(2),  
333-336. <https://doi.org/10.1017/s1041610291000789>

Stoltzfus, J. C. (2011). Logistic regression: A brief primer. *Academic Emergency Medicine:  
Official Journal of the Society for Academic Emergency Medicine*, 18(10), 1099-1104.  
<https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2011.01185.x>

Tabet, N., & Howard, R. (2009). Pharmacological treatment for the prevention of delirium:  
Review of current evidence. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 24(10), 1037-  
1044. <https://doi.org/10.1002/gps.2220>

- Tan, B. L., & Norhaizan, M. E. (2019). Carotenoids: How Effective Are They to Prevent Age-Related Diseases? *Molecules*, *24*(9), 1801.  
<https://doi.org/10.3390/molecules24091801>
- Theou, O., Stathokostas, L., Roland, K. P., Jakobi, J. M., Patterson, C., Vandervoort, A. A., & Jones, G. R. (2011). The effectiveness of exercise interventions for the management of frailty: A systematic review. *Journal of Aging Research*, *2011*, 569194.  
<https://doi.org/10.4061/2011/569194>
- Tiidus, P. M., Lowe, D. A., & Brown, M. (2013). Estrogen replacement and skeletal muscle: Mechanisms and population health. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, *115*(5), 569-578. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00629.2013>
- Topinková, E. (2008). Aging, disability and frailty. *Annals of Nutrition & Metabolism*, *52 Suppl 1*, 6-11. <https://doi.org/10.1159/000115340>
- Torres Camacho, M. <sup>a</sup> J., Vázquez Perozo, M., Parellada Sabaté, A., & González Acosta, M. <sup>a</sup> E. (2011). Disfagia en ancianos que viven en residencias geriátricas de Barcelona. *Gerokomos*, *22*(1), 20-24.
- Trzepacz, P. T., Mittal, D., Torres, R., Canary, K., Norton, J., & Jimerson, N. (2001). Validation of the Delirium Rating Scale-revised-98: Comparison with the delirium rating scale and the cognitive test for delirium. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *13*(2), 229-242. <https://doi.org/10.1176/jnp.13.2.229>
- Trzepacz, P., & Van der Mast, R. (2002). *The neuropathophysiology of delirium. Delirium in Old Age*. New York: Oxford University Press, 51-90.
- Uchmanowicz, I., Lee, C. S., Vitale, C., Manulik, S., Denfeld, Q. E., Uchmanowicz, B., Rosińczuk, J., Drozd, M., Jaroch, J., & Jankowska, E. A. (2020). Frailty and the risk of all-cause mortality and hospitalization in chronic heart failure: A meta-analysis. *ESC Heart Failure*, *7*(6), 3427-3437. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12827>

- van Iersel, M. B., & Rikkert, M. G. M. O. (2006). Frailty criteria give heterogeneous results when applied in clinical practice. *Journal of the American Geriatrics Society*, *54*(4), 728-729.  
[https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2006.00668\\_14.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2006.00668_14.x)
- Verloo, H., Goulet, C., Morin, D., & von Gunten, A. (2016). Association between frailty and delirium in older adult patients discharged from hospital. *Clinical Interventions in Aging*, *11*, 55-63. <https://doi.org/10.2147/CIA.S100576>
- Vermeiren, S., Vella-Azzopardi, R., Beckwée, D., Habbig, A.-K., Scafoglieri, A., Jansen, B., Bautmans, I., & Gerontopole Brussels Study group. (2016). Frailty and the Prediction of Negative Health Outcomes: A Meta-Analysis. *Journal of the American Medical Directors Association*, *17*(12), 1163.e1-1163.e17.  
<https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.09.010>
- Vetrano, D. L., Palmer, K., Marengoni, A., Marzetti, E., Lattanzio, F., Roller-Wirnsberger, R., Lopez Samaniego, L., Rodríguez-Mañas, L., Bernabei, R., Onder, G., & Joint Action ADVANTAGE WP4 Group. (2019). Frailty and Multimorbidity: A Systematic Review and Meta-analysis. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, *74*(5), 659-666. <https://doi.org/10.1093/gerona/gly110>
- von Gunten, A., & Mosimann, U. P. (2010). Delirium upon admission to Swiss nursing homes: A cross-sectional study. *Swiss Medical Weekly*, *140*(25-26), 376-381.  
<https://doi.org/smw-12964>
- Voyer, P., Richard, S., McCusker, J., Cole, M. G., Monette, J., Champoux, N., Ciampi, A., & Belzile, E. (2012). Detection of delirium and its symptoms by nurses working in a long term care facility. *Journal of the American Medical Directors Association*, *13*(3), 264-271. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2010.11.002>
- Walston, J., Buta, B., & Xue, Q.-L. (2018). Frailty Screening and Interventions: Considerations for Clinical Practice. *Clinics in Geriatric Medicine*, *34*(1), 25-38.  
<https://doi.org/10.1016/j.cger.2017.09.004>

- Walston, J., Hadley, E. C., Ferrucci, L., Guralnik, J. M., Newman, A. B., Studenski, S. A., Ershler, W. B., Harris, T., & Fried, L. P. (2006). Research agenda for frailty in older adults: Toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, *54*(6), 991-1001.  
<https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2006.00745.x>
- Walston, J., McBurnie, M. A., Newman, A., Tracy, R. P., Kop, W. J., Hirsch, C. H., Gottdiener, J., Fried, L. P., & Cardiovascular Health Study. (2002). Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: Results from the Cardiovascular Health Study. *Archives of Internal Medicine*, *162*(20), 2333-2341. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.20.2333>
- Wastesson, J. W., Morin, L., Tan, E. C. K., & Johnell, K. (2018). An update on the clinical consequences of polypharmacy in older adults: A narrative review. *Expert Opinion on Drug Safety*, *17*(12), 1185-1196. <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1546841>
- Wehling, M. (2013). Morbus diureticus in the elderly: Epidemic overuse of a widely applied group of drugs. *Journal of the American Medical Directors Association*, *14*(6), 437-442.  
<https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.02.002>
- Wei, L. A., Fearing, M. A., Sternberg, E. J., & Inouye, S. K. (2008). The Confusion Assessment Method: A systematic review of current usage. *Journal of the American Geriatrics Society*, *56*(5), 823-830. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.01674.x>
- Whitney, J. F., & Gannon, D. E. (1996). Obstructive sleep apnea presenting as acute delirium. *The American Journal of Emergency Medicine*, *14*(3), 270-271.  
[https://doi.org/10.1016/S0735-6757\(96\)90174-6](https://doi.org/10.1016/S0735-6757(96)90174-6)
- WHO, «Falls». (2021). WHO.

- Wilson, J. E., Mart, M. F., Cunningham, C., Shehabi, Y., Girard, T. D., MacLulich, A. M. J., Sooter, A. J. C., & Ely, E. W. (2020). Delirium. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1), 1-26. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00223-4>
- Wilson, M. P., Pepper, D., Currier, G. W., Holloman, G. H., & Feifel, D. (2012). The Psychopharmacology of Agitation: Consensus Statement of the American Association for Emergency Psychiatry Project BETA Psychopharmacology Workgroup. *Western Journal of Emergency Medicine*, 13(1), 26-34. <https://doi.org/10.5811/westjem.2011.9.6866>
- Witlox, J., Eurelings, L. S. M., de Jonghe, J. F. M., Kalisvaart, K. J., Eikelenboom, P., & van Gool, W. A. (2010). Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: A meta-analysis. *JAMA*, 304(4), 443-451. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1013>
- Witten, I., Frank, E., & Hall, M. (2011). *Data mining: Practical machine learning tools and techniques (3rd ed.)*. Morgan Kaufmann Publishers Inc.
- Wong, C. L., Holroyd-Leduc, J., Simel, D. L., & Straus, S. E. (2010). Does this patient have delirium?: Value of bedside instruments. *JAMA*, 304(7), 779-786. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1182>
- Woodhouse, K. W., Wynne, H., Baillie, S., James, O. F., & Rawlins, M. D. (1988). Who are the frail elderly? *The Quarterly Journal of Medicine*, 68(255), 505-506.
- World Health Organization. (1992). *CIE 10: Trastornos mentales y del comportamiento : descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico*. MEDITOR. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/40510>
- Xie, Y., Bowe, B., Yan, Y., Xian, H., Li, T., & Al-Aly, Z. (2019). Estimates of all cause mortality and cause specific mortality associated with proton pump inhibitors among US veterans: Cohort study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 365, l1580. <https://doi.org/10.1136/bmj.l1580>

- Xue, Q.-L., Bandeen-Roche, K., Varadhan, R., Zhou, J., & Fried, L. P. (2008). Initial manifestations of frailty criteria and the development of frailty phenotype in the Women's Health and Aging Study II. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 63(9), 984-990.  
<https://doi.org/10.1093/gerona/63.9.984>
- Yaghi, S., & Elkind, M. S. V. (2015). Lipids and Cerebrovascular Disease: Research and Practice. *Stroke*, 46(11), 3322-3328. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.011164>
- Yang, X., Lupón, J., Vidán, M. T., Ferguson, C., Gastelurrutia, P., Newton, P. J., Macdonald, P. S., Bueno, H., Bayés-Genís, A., Woo, J., & Fung, E. (2018). Impact of Frailty on Mortality and Hospitalization in Chronic Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*, 7(23), e008251.  
<https://doi.org/10.1161/JAHA.117.008251>
- Yoo, S.-S., Gujar, N., Hu, P., Jolesz, F. A., & Walker, M. P. (2007). The human emotional brain without sleep—A prefrontal amygdala disconnect. *Current Biology: CB*, 17(20), R877-878. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.08.007>
- Zhang, X.-M., Jiao, J., Xie, X.-H., & Wu, X.-J. (2021). The Association Between Frailty and Delirium Among Hospitalized Patients: An Updated Meta-Analysis. *Journal of the American Medical Directors Association*, 22(3), 527-534.  
<https://doi.org/10.1016/j.jamda.2021.01.065>
- Zia, A., Kamaruzzaman, S. B., & Tan, M. P. (2017). The consumption of two or more fall risk-increasing drugs rather than polypharmacy is associated with falls. *Geriatrics & Gerontology International*, 17(3), 463-470. <https://doi.org/10.1111/ggi.12741>

## APÉNDICES

### A.1. Apéndice 1: Consentimiento informado

#### CONSENTIMIENTO PARA LA REALIZACIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**Investigador/Responsable clínico:** Dra. Ariadna Besga

**TÍTULO DEL PROYECTO:** Efectos de un programa de ejercicio y suplementación nutricional con proteínas sobre la masa muscular, capacidad funcional y cognitiva y la calidad de vida en personas mayores de 70 años de edad: Estudio aleatorizado controlado

Yo ..... con DNI .....

Declaro bajo mi responsabilidad que he leído la Hoja de Información al paciente, de la que se me ha entregado una copia. Se me han explicado las características y el objetivo del estudio, así como los posibles beneficios y riesgos que puedo esperar, los derechos que puedo ejercitar, y las previsiones sobre el tratamiento de datos y muestras. Se me ha dado tiempo y oportunidad para realizar preguntas, que han sido respondidas a mi entera satisfacción.

Sé que se mantendrá en secreto mi identidad y que se identificarán mis muestras con un sistema de codificación. Soy libre de revocar mi consentimiento en cualquier momento y por cualquier motivo, sin tener que dar explicación y sin que repercuta negativamente sobre cualquier tratamiento médico presente o futuro.

Yo doy mi consentimiento para que se utilicen mis muestras y los datos asociados como parte de **este proyecto de investigación**. Consiento en participar voluntariamente y renuncio a reclamar cualquier beneficio económico por mi participación en el estudio.

Fecha ..... Firma del paciente .....

Fecha ..... Firma representante legal (si procede).....

Nombre representante legal: ..... Relación con el paciente: .....

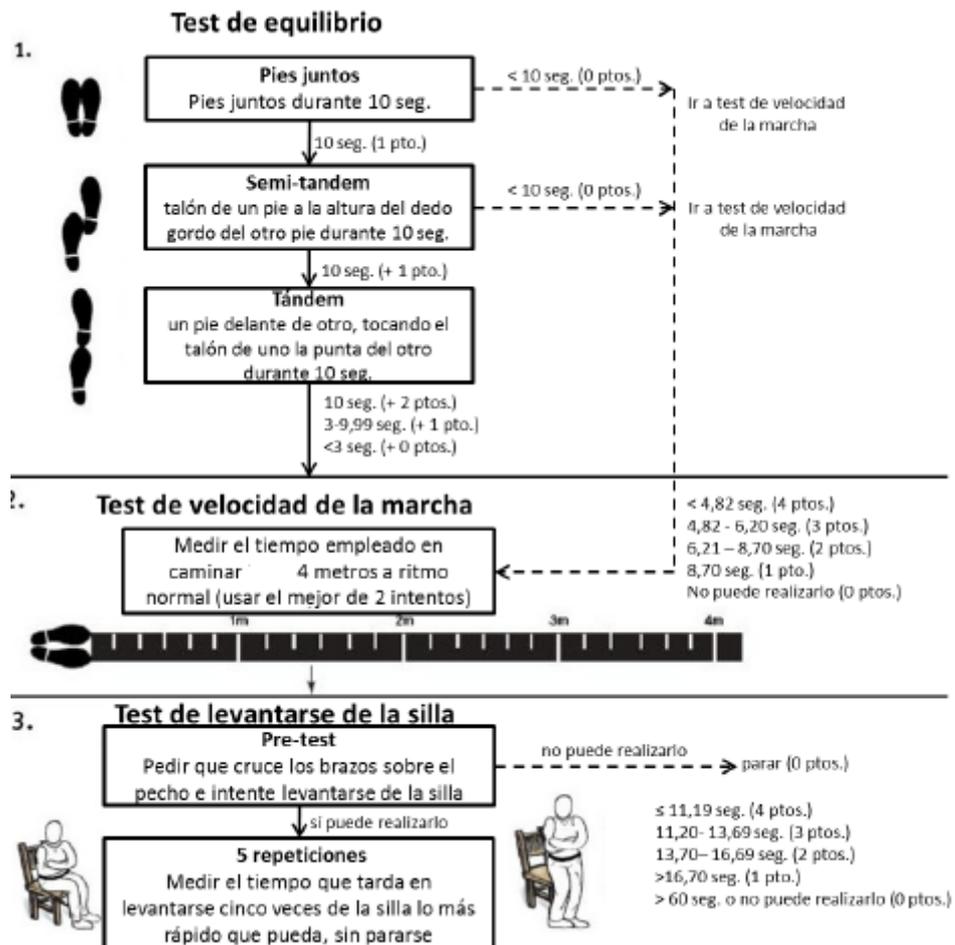
Constato que he explicado las características del proyecto de investigación y las condiciones de conservación y seguridad que se aplicarán a la muestra y a los datos conservados.

Nombre del Investigador o la persona designada para proporcionar la información:

Fecha ..... Firma .....

## A.2. Apéndice 2: Short Physical Performance Battery (SPPB) formulario

SPPB		Tiempo	Puntos
Levantarse y sentarse (5 rep) (sg)			
Pies juntos (10s)			
Semi-tándem (10s)			
Tándem (10s)			
Material:	Marcha 4m		
	<b>TOTAL</b>		



### A.3. Apéndice 3: Escala Fragilidad Fried

<b>Pérdida de peso involuntario</b> Ha perdido más de 4.5kg en el último año de forma involuntaria?	NO		SI	
<b>Estado de ánimo decaído.</b> En la última semana:  ¿Cuántos días ha sentido que todo lo que hacía era un esfuerzo? ¿Cuántas veces no ha tenido ganas de hacer nada?	Raramente (<1día)	Pocas veces (1-2 días)	Ocasional mente (3-4 días)	La mayor parte del tiempo (5-7 días)
<b>Velocidad de la marcha</b> Según altura y peso ¿El paciente tarda igual o más de lo indicado en caminar en 4m? ♂ ≤173cm ----- ≥ 6.1s (0.66m/s) >173cm ----- ≥ 5.2s (0.77m/s) ♀ ≤159cm ----- ≥ 6.1 s (0.66 m/s) >159cm ----- ≥ 5.2 s (0.77 m/s)	NO		SI	
<b>Actividad Física</b> Realiza semanalmente ≤ de la actividad física indicada <383 kcal/sem (pasear ≤ 2:30h/sem) <270 kcal/sem (pasear ≤ 2h/sem)	NO		SI	
<b>Debilidad muscular</b> Según IMC y sexo ¿la fuerza prensora de la menor es ≤ a la indicada?	NO		SI	

<i>IMC</i> ♂	<i>DIM</i>
<24	≤29kg
24.1-26	≤30 kg
26.1-28	≤30kg
>28	≤32kg

<i>IMC</i> ♀	<i>DM</i>
<30	≤17kg
23.1-26	≤17.3kg
26.1-29	≤18kg
>29	≤21kg

≥3: <i>frágil</i>
1-2: <i>prefrágil</i>
0: <i>robusto</i>

#### A.4. Apéndice 4: Cuestionario Mini Nutritional Assessment – Short Form (MNA-SF)

<b>A) ¿Ha disminuido la ingesta de alimentos en los últimos tres meses debido a la pérdida de apetito, problemas digestivos o dificultades para masticar o tragar?</b>
0 = ha comido mucho menos
1 = ha comido menos
2 = ha comido igual
<b>B) ¿Ha perdido peso de forma involuntaria en los últimos 3 meses?</b>
0 = pérdida de peso superior a 3 kg
1 = no lo sabe
2 = pérdida de peso entre 1 y 3 kg
3 = sin pérdida de peso:
<b>C) ¿Movilidad?</b>
0 = en cama o silla de ruedas
1 = es capaz de levantarse de la cama/silla, pero no sale a la calle
2 = sale a la calle
<b>D) ¿Ha sufrido el paciente estrés psicológico o enfermedad aguda en los últimos tres meses?</b>
0 = si
2 = no
<b>E) ¿Problemas neuropsicológicos?</b>
0 = demencia o depresión graves
1 = demencia leve
2 = sin problemas psicológicos
<b>F1) ¿Índice de masa corporal (IMC)?(peso en kg / estatura en m<sup>2</sup> )</b>
0 = IMC inferior a 19
1 = IMC entre 19 y menos de 21
2 = IMC entre 21 y menos de 23
3 = IMC 23 o superior
<b>F2) Perímetro de la pantorrilla (PPa) en cm (si no es posible obtener el IMC)</b>
0 = PPa inferior a 31
3 = PPa 31 o mayor
12-14 puntos: estado nutricional normal
8-11 puntos: riesgo de malnutrición
0-7 puntos: malnutrición

## A.5. Apéndice 5: Cuestionario de Pfeiffer

1. ¿Qué día es hoy? Día____ Mes____ Año____
2. ¿Qué día de la semana es hoy?
3. ¿Dónde estamos ahora?
4. ¿Cuál es su número de teléfono? / ¿Cuál es su dirección? (preguntar sólo si el paciente no tiene teléfono)
5. ¿Cuántos años tiene?
6. ¿Cuál es la fecha de su nacimiento? (Día, mes y año)
7. ¿Quién es ahora el presidente del gobierno?
8. ¿Quién fue el anterior presidente del gobierno?
9. ¿Cuáles son los dos apellidos de su madre?
Valoración: 0-2 errores: normal 3-4 errores: deterioro leve 5-7 errores: deterioro moderado 8-10 errores: deterioro grave

## A.6. Apéndice 6: MMSE: Mini Mental State Questionnaire

### MINIMENTAL STATE (Folstein)

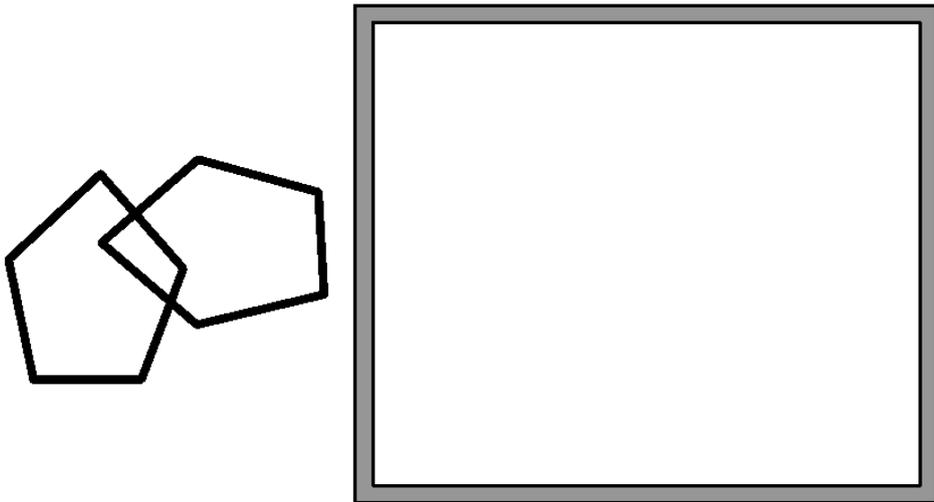
PACIENTE	FECHA	
EXPLORE Y PUNTÚE SIGUIENDO ESTRICTAMENTE LAS NORMAS ESTANDARIZADAS	PUNTOS	
<b>ORIENTACIÓN (el explorador no debe corregir las respuestas erróneas)</b>		
¿En qué año estamos?	0	1
¿En qué estación del año estamos?	0	1
¿Qué día del mes es hoy?	0	1
¿Qué día de la semana es hoy?	0	1
¿En qué mes del año estamos?	0	1
¿En qué país estamos?	0	1
¿En qué provincia estamos?	0	1
¿En qué ciudad estamos?	0	1
¿Dónde estamos en este momento?	0	1
¿En qué piso o planta estamos?	0	1
<b>FIJACIÓN</b>		
Nombre 3 objetos a intervalos de 1 segundo: <b>bicicleta, cuchara, manzana</b> . Dé 1 punto por cada respuesta correcta y repita los nombres hasta que los aprenda.	0	1 2 3 4
<b>ATENCIÓN Y CÁLCULO</b>		
A. Series de 7. Restar de 7 en 7. Parar después de cinco respuestas.	0	1 2 3 4 5
B. Deletrear al revés la palabra <b>MUNDO</b> . (Puntúe la mejor de las dos opciones)		
<b>MEMORIA</b>		
Pregunte los nombres de los 3 objetos (bicicleta, cuchara, manzana).	0	1 2 3
<b>LENGUAJE Y PRAXIS CONSTRUCTIVA</b>		
Señale un lápiz y un reloj. Haga que el paciente los denomine. Dé un punto por cada respuesta correcta.	0	1 2
Haga que el paciente repita: <b>NI SIES, NI NOES, NI PEROS</b> .	0	1
Haga que el paciente siga tres órdenes: <b>COJA ESTE PAPEL CON LA MANO DERECHA, DÓBLELO POR LA MITAD Y DÉJELO SOBRE LA MESA</b> .	0	1 2 3
Dé un punto por cada sección de la orden hecha correctamente.		
El paciente tiene que leer y hacer lo siguiente: <b>CIERRE LOS OJOS</b> .	0	1
Haga que el paciente escriba una frase (sujeto, verbo y predicado) No puntúe las faltas de ortografía.	0	1
Haga que el paciente copie el dibujo (dos pentágonos en intersección).	0	1

PUNTUACIÓN TOTAL (0-30)-----

Años de Escolaridad	EDAD	
	≤75	>75
≤8	1	+2
9-17	0	+1
>17	-1	0

PUNTUACIÓN AJUSTADA-----

# CIERRE LOS OJOS

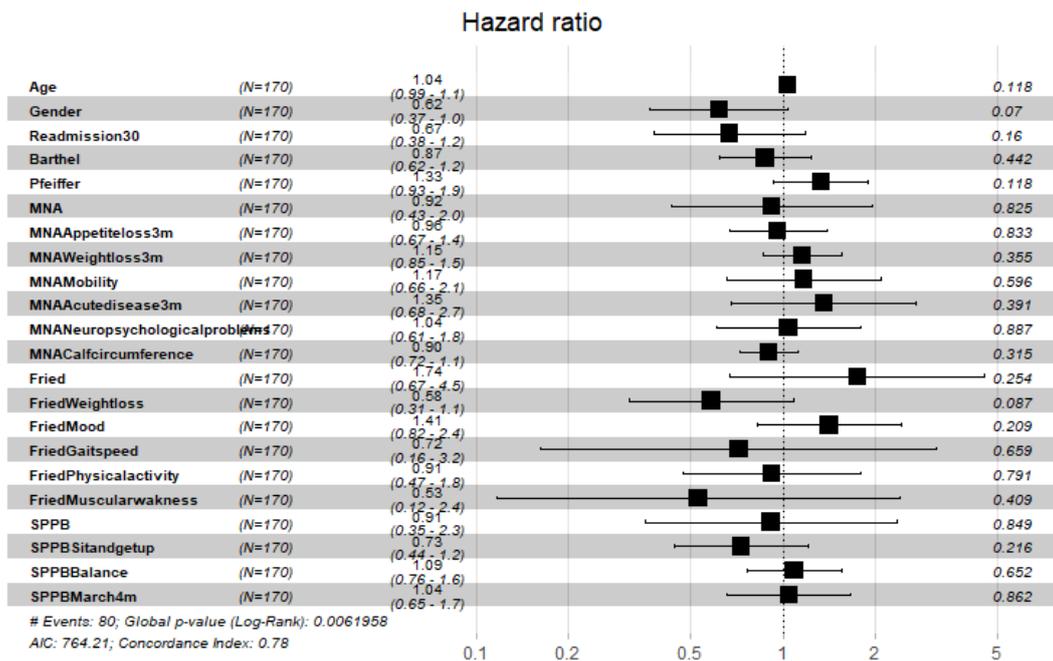
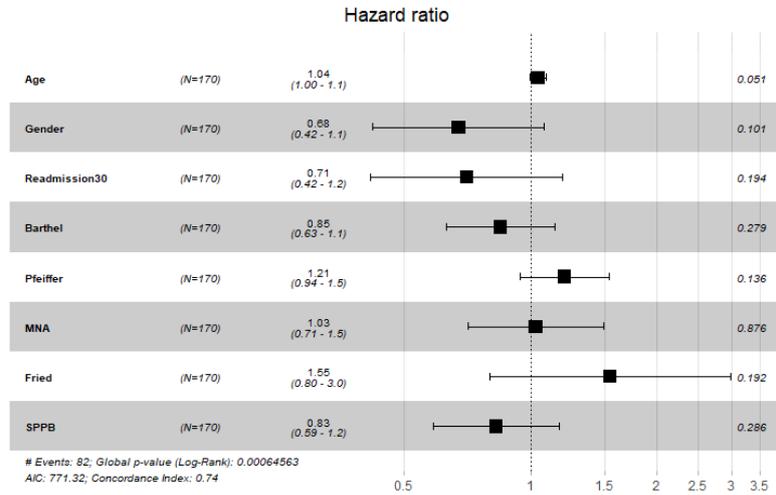


## A.7. Apéndice 7: Escala Confusion Assessment Method (CAM)

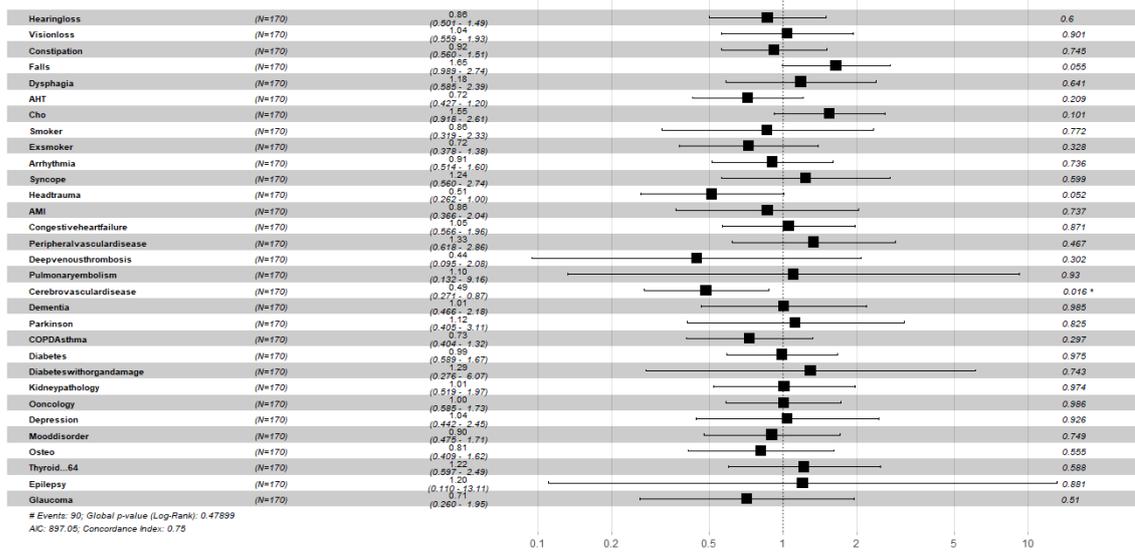
<b>1. Comienzo agudo y curso fluctuante</b>
¿Existe evidencia de algún cambio agudo en el estado mental con respecto al basal del paciente? ¿La conducta anormal fluctúa durante el día, alternando períodos normales con estados de confusión de severidad variable?
<b>2. Desatención</b>
¿Tuvo el paciente dificultad en enfocar la atención, por ejemplo estuvo distraído o perdió en algún momento el hilo de lo que estaba diciendo?
<b>3. Pensamiento desorganizado</b>
¿Tuvo el paciente pensamientos incoherentes, o mantuvo una conversación irrelevante, poco lógica o con ideas poco claras; o inexplicablemente cambió de tema de conversación?
<b>4. Alteración de conciencia</b>
Alerta (Normal) ----- Estados anormales: <ul style="list-style-type: none"><li>– Vigilante (Hiperalerta, muy sensible a estímulos ambientales)</li><li>– Somnoliento (Fácilmente despertable)</li><li>– Estuporoso (Difícil de despertar)</li><li>– Coma (Imposible de despertar)</li></ul>

## A.8. Apéndice 8: Hazard Ratio. Cohorte Prevalente

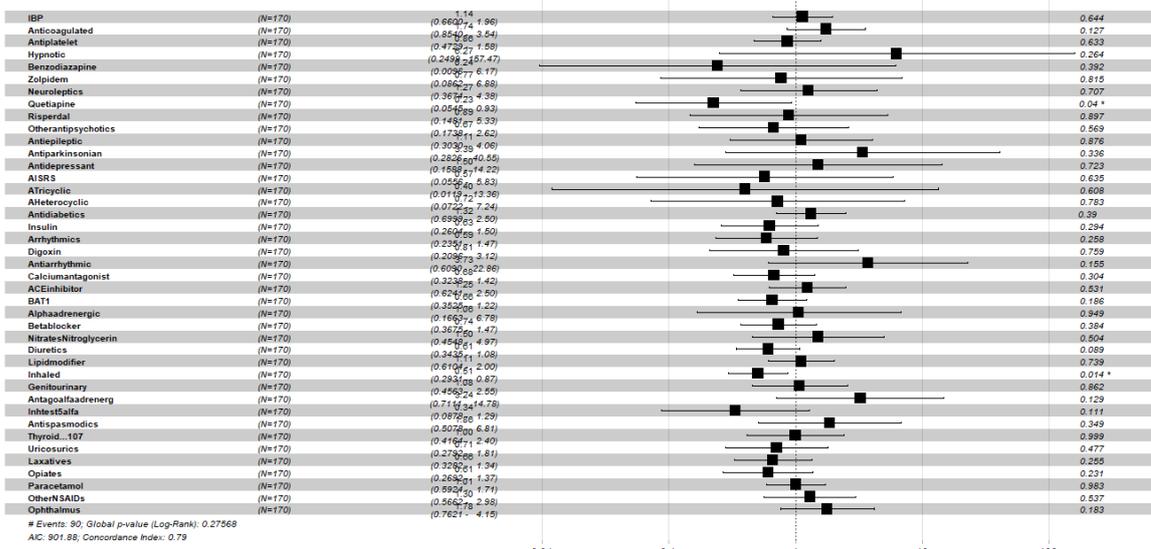
Datos de diversos test de valoración, comorbilidades y farmacología en un corte de tiempo de 1 mes.



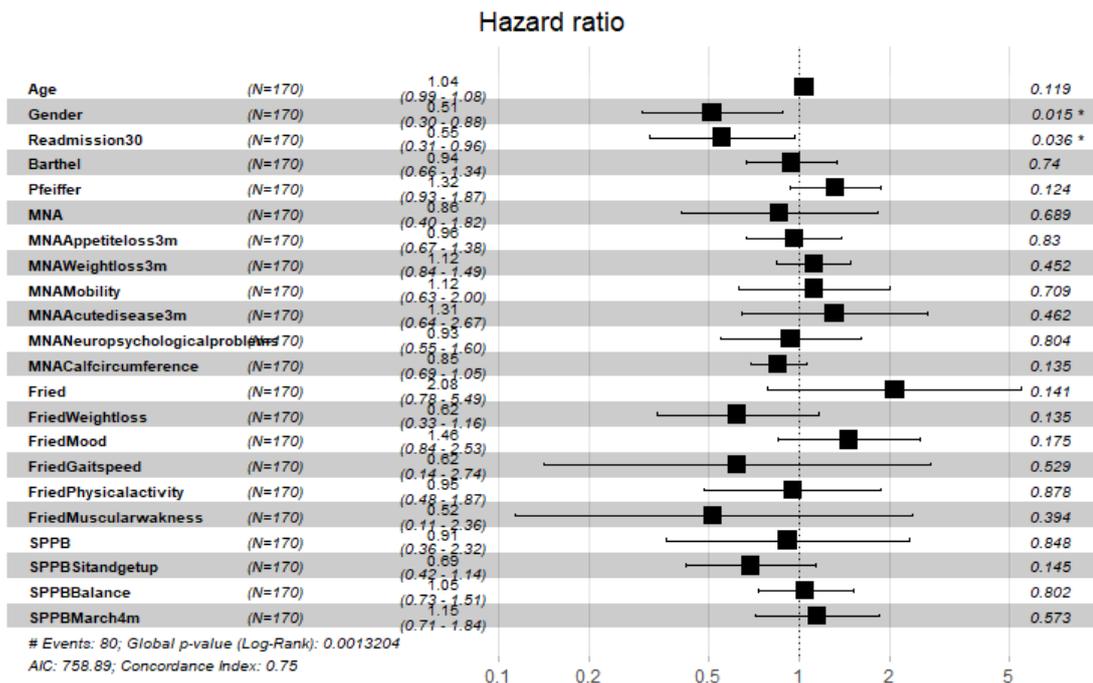
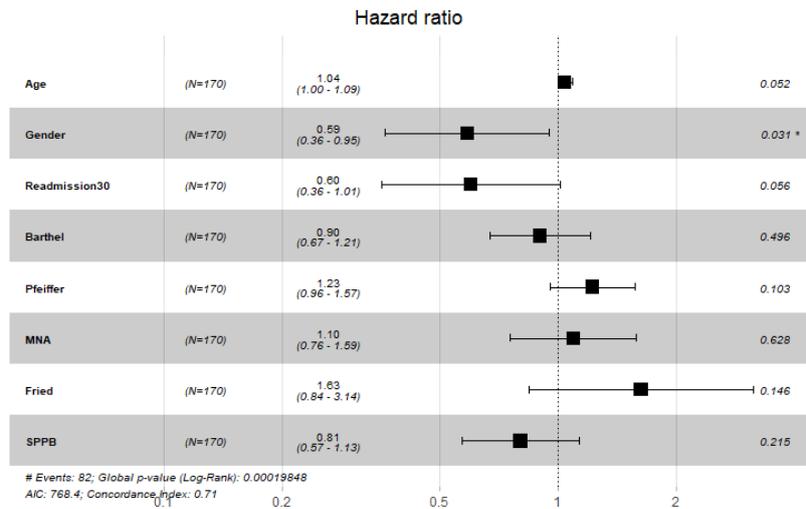
Hazard ratio



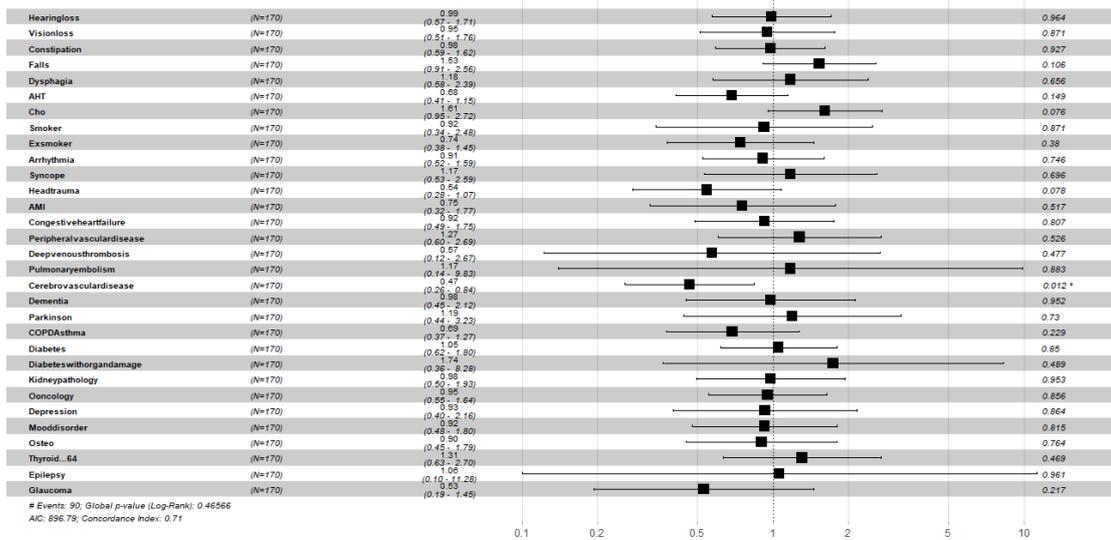
Hazard ratio



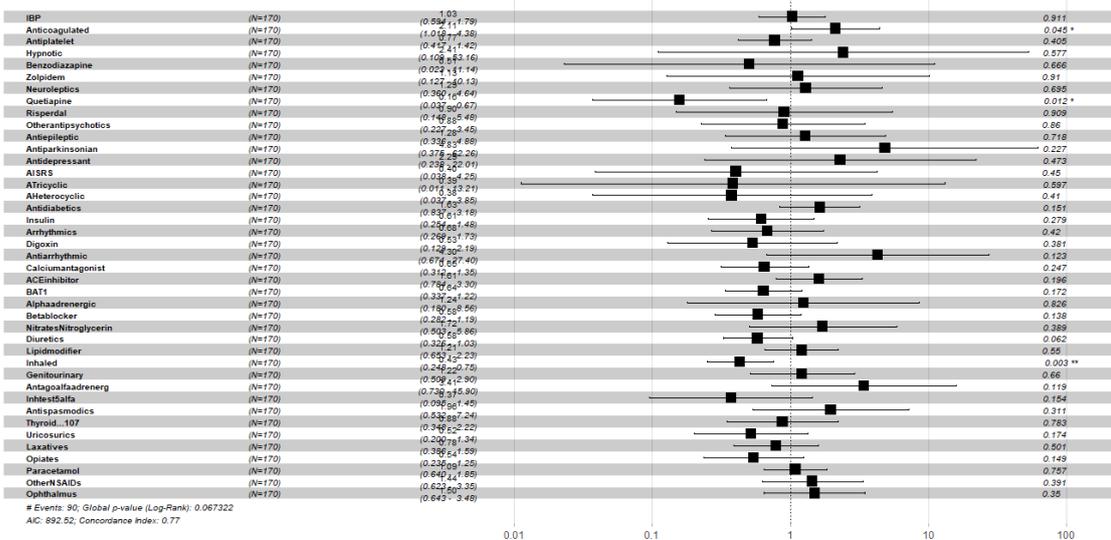
Datos de diversos test de valoración, comorbilidades y farmacología en un corte de tiempo de 6 meses.



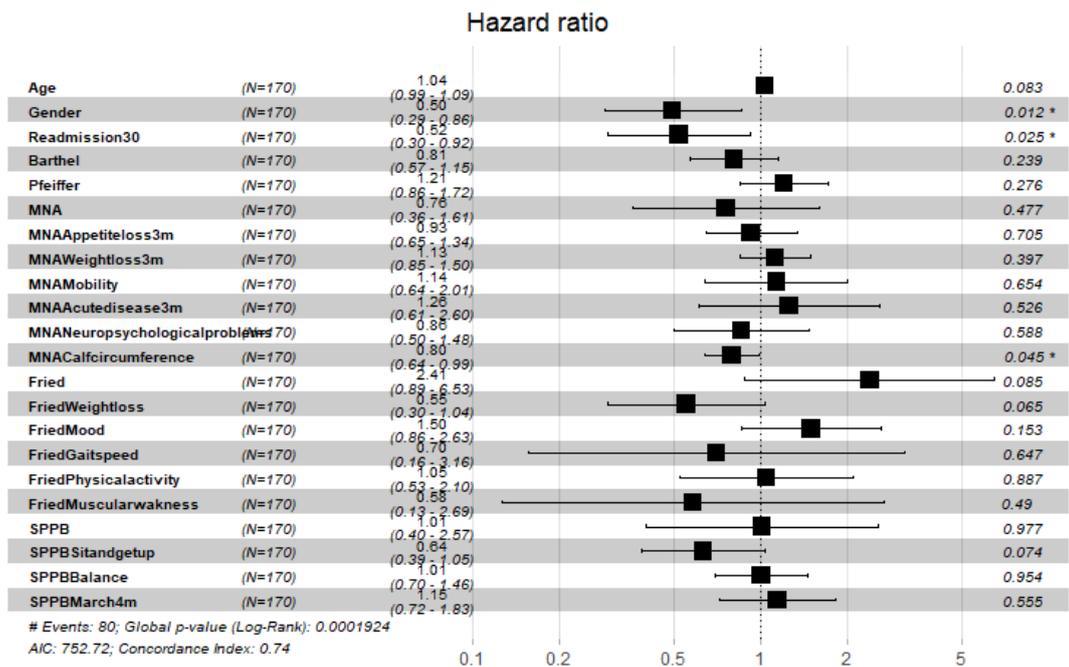
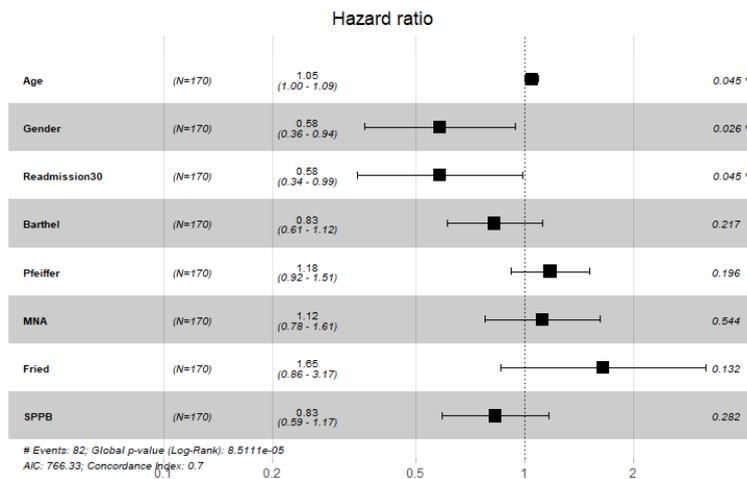
Hazard ratio



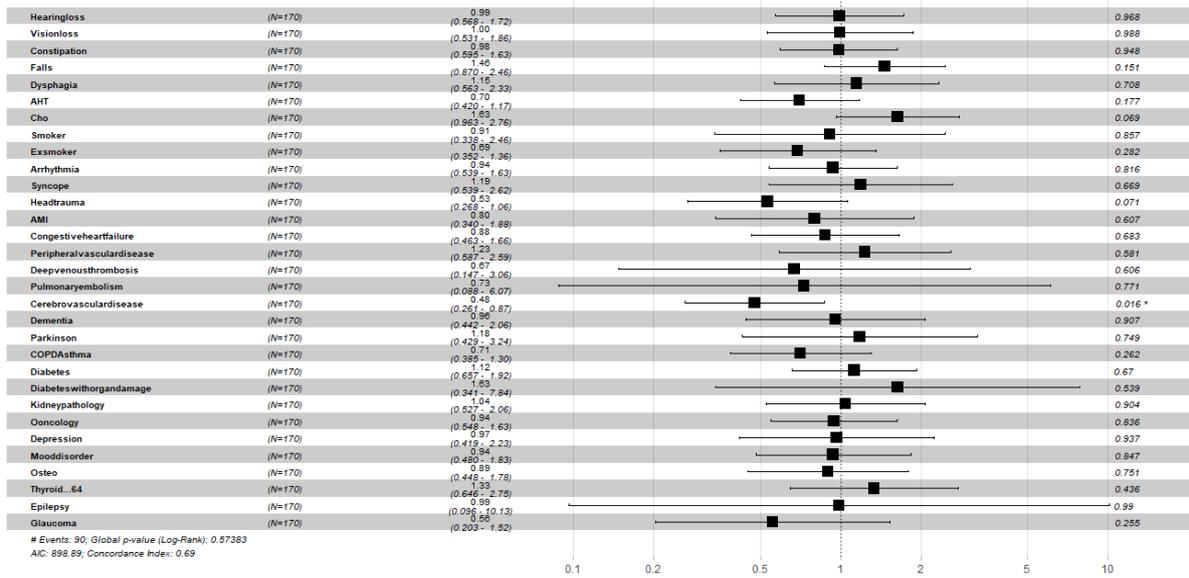
Hazard ratio



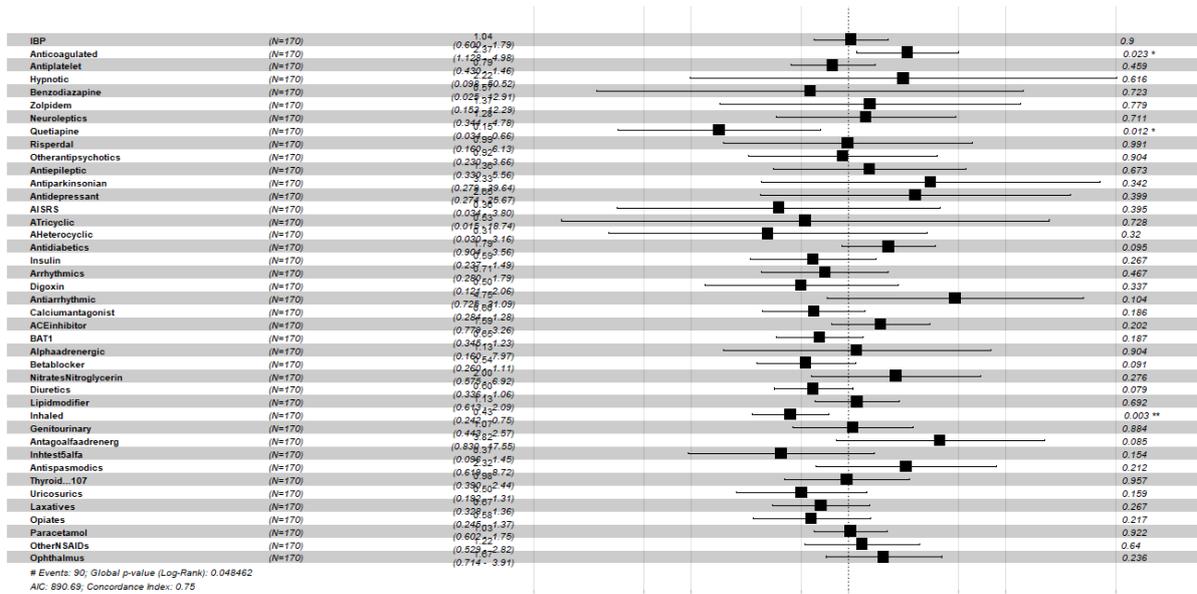
Datos de diversos test de valoración, comorbilidades y farmacología en un corte de tiempo de 1 año.



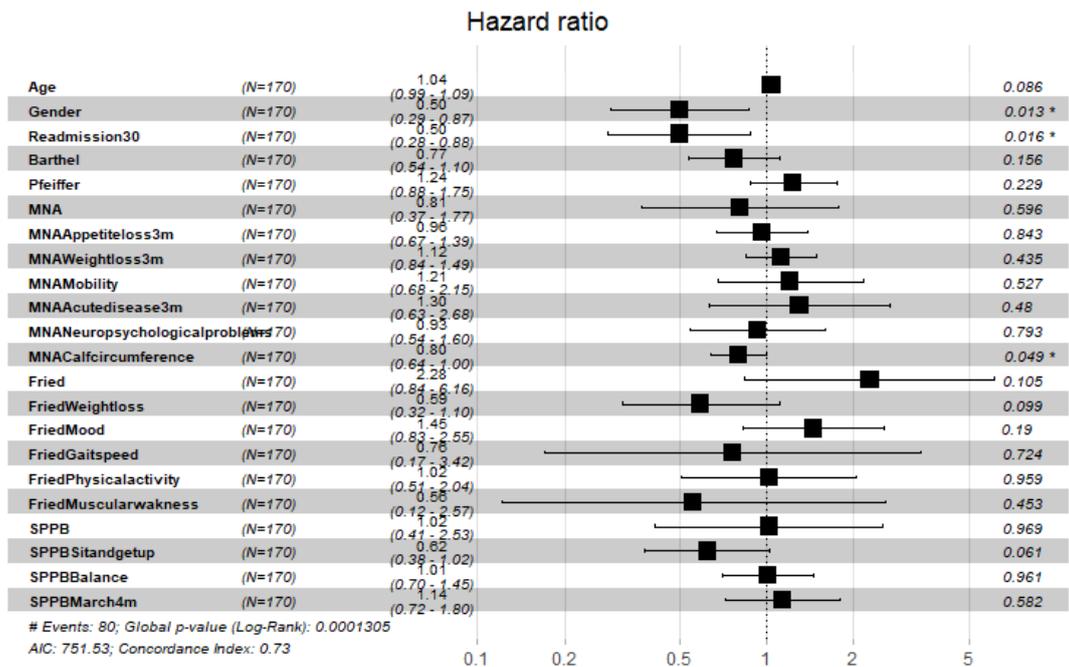
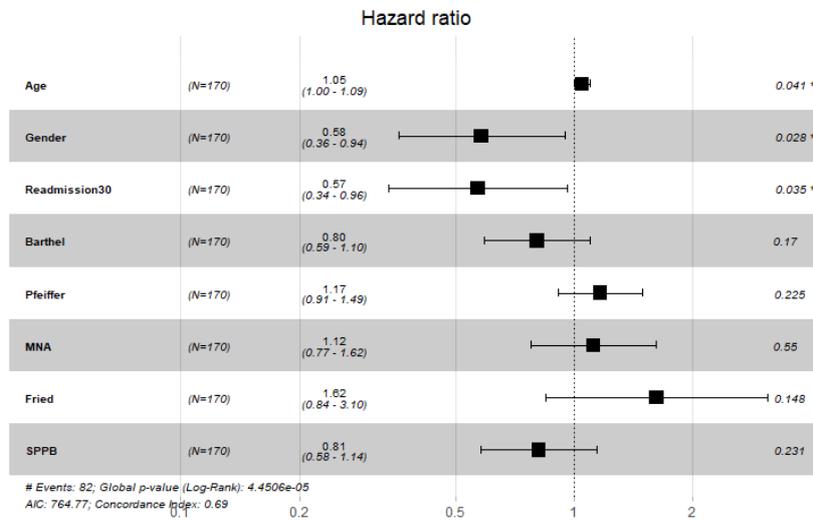
Hazard ratio



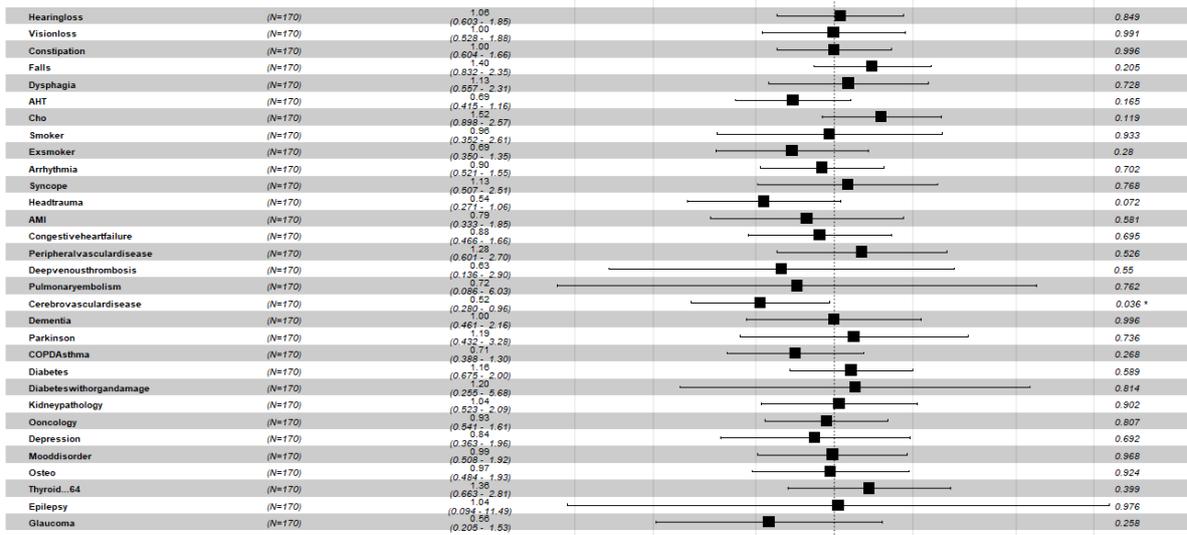
Hazard ratio



Datos de diversos test de valoración, comorbilidades y farmacología en un corte de tiempo de 2 años.

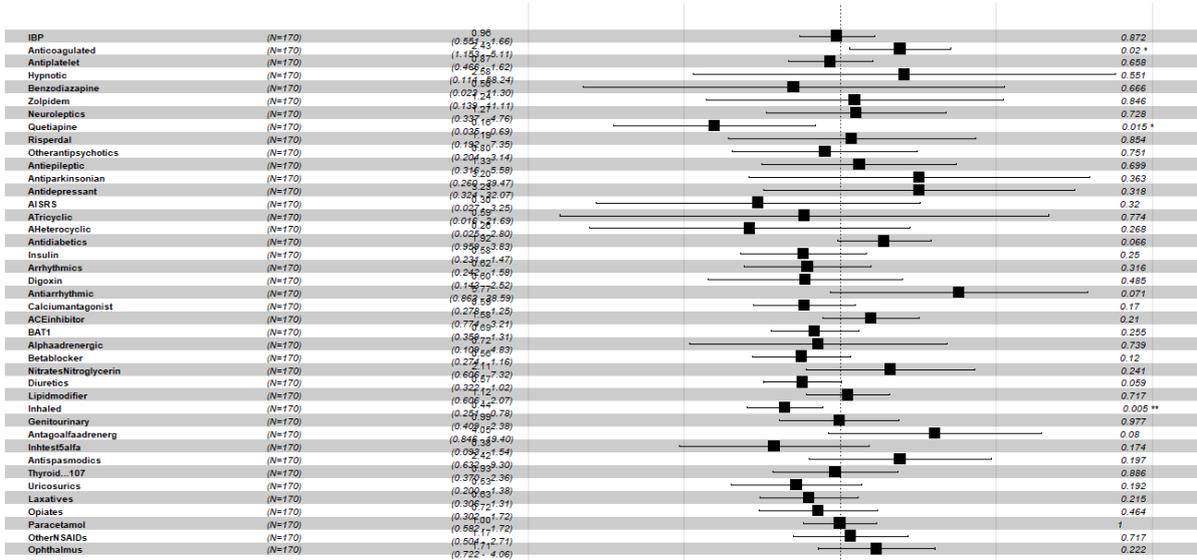


Hazard ratio



# Events: 90; Global p-value (Log-Rank): 0.65643  
AIC: 900.49; Concordance Index: 0.66

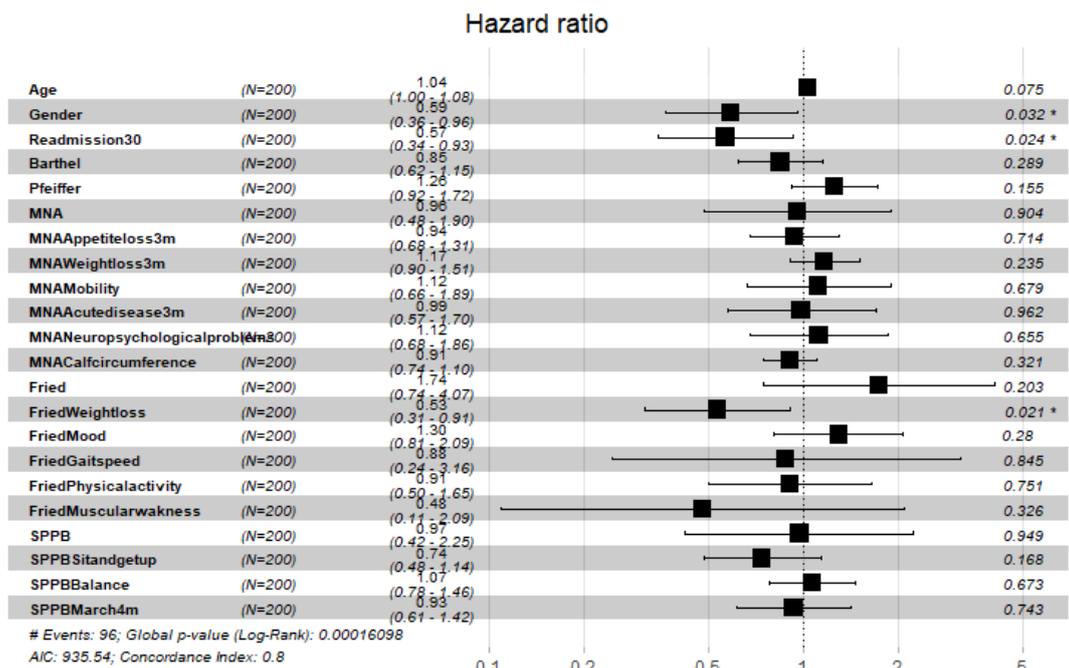
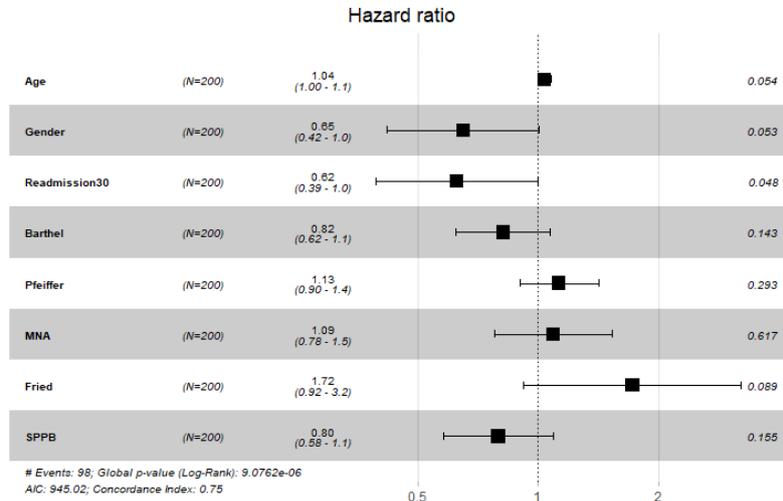
Hazard ratio

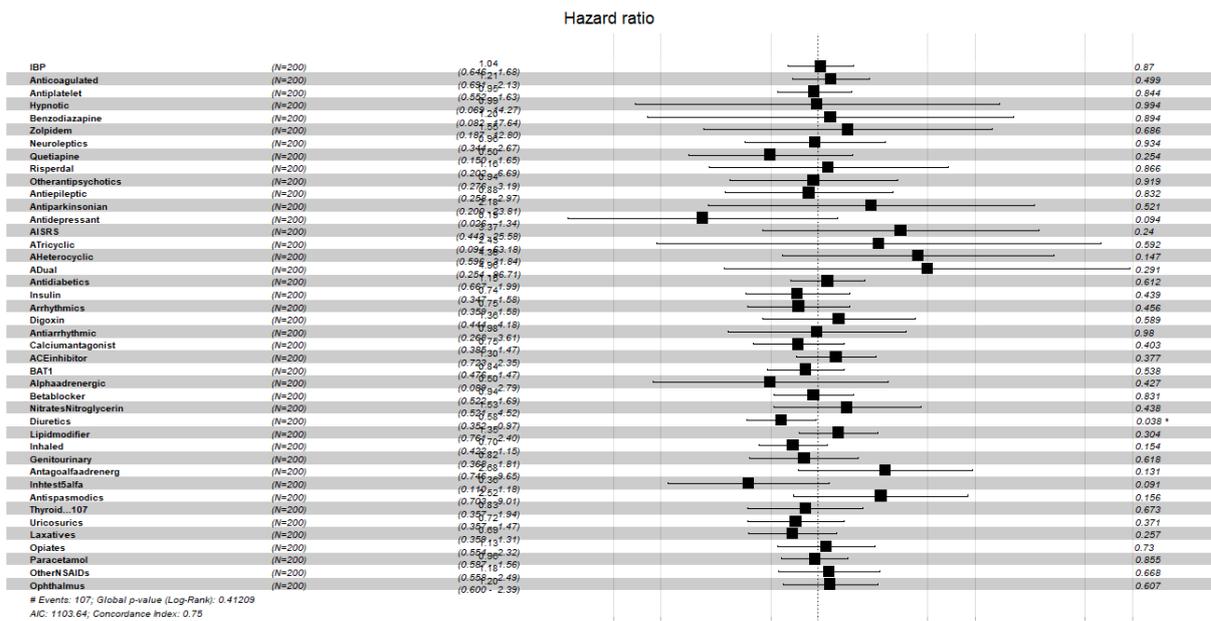
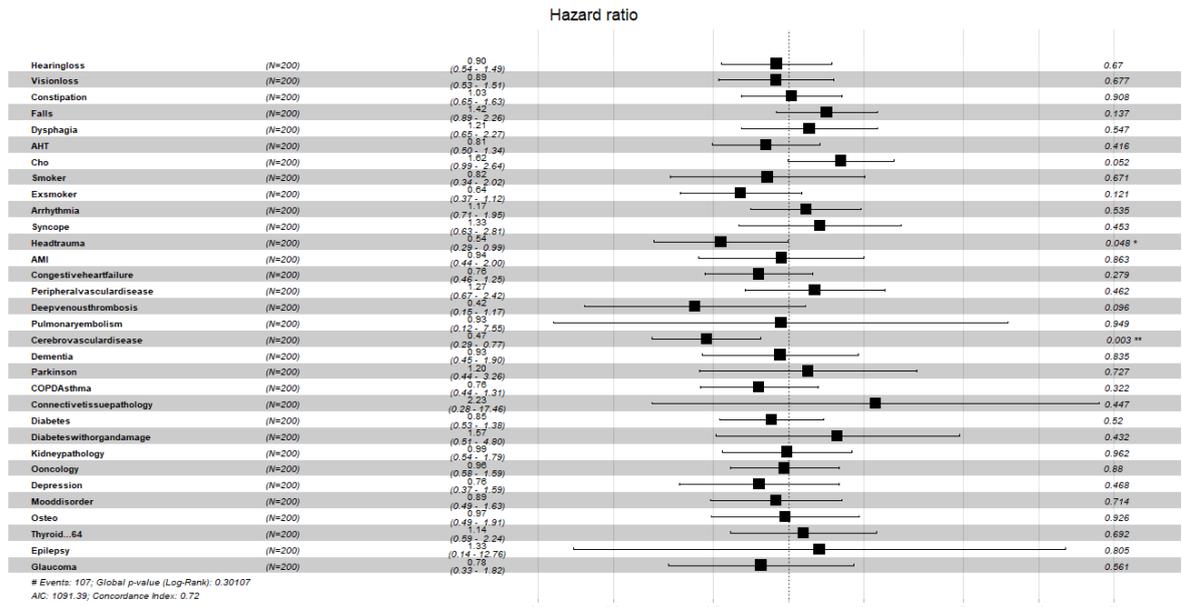


# Events: 90; Global p-value (Log-Rank): 0.037923  
AIC: 889.38; Concordance Index: 0.73

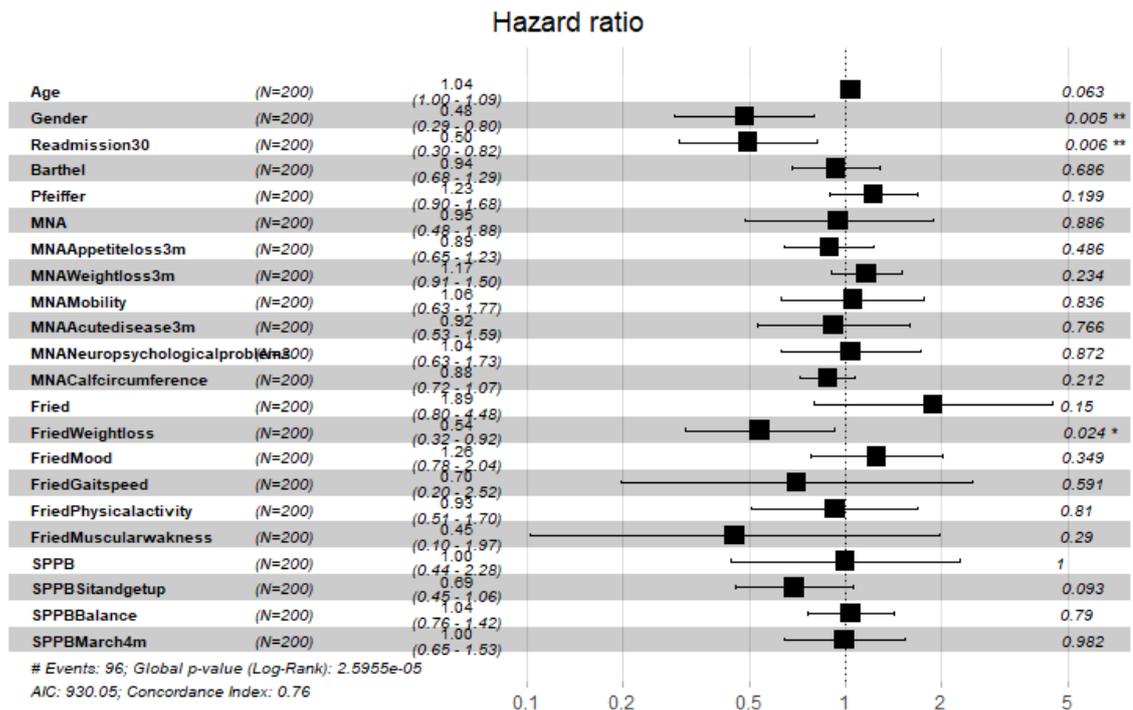
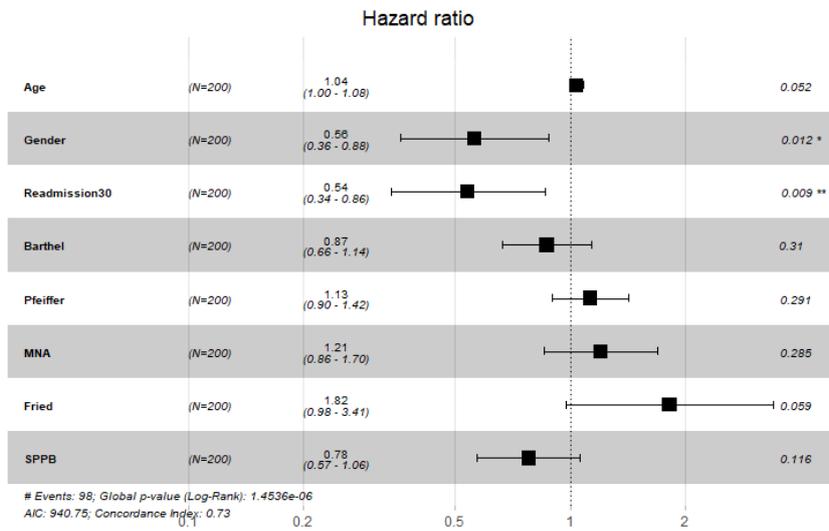
## A.9. Apéndice 9: Hazard Ratio. Cohorte Incidente

Datos de diversos test de valoración, comorbilidades y farmacología en un corte de tiempo de 1 mes.

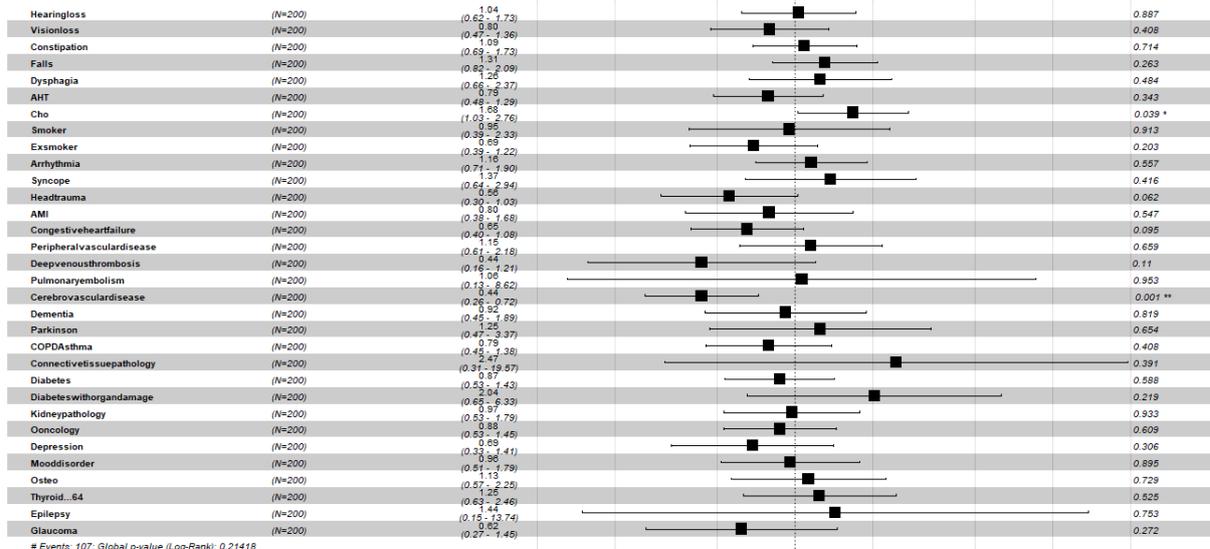




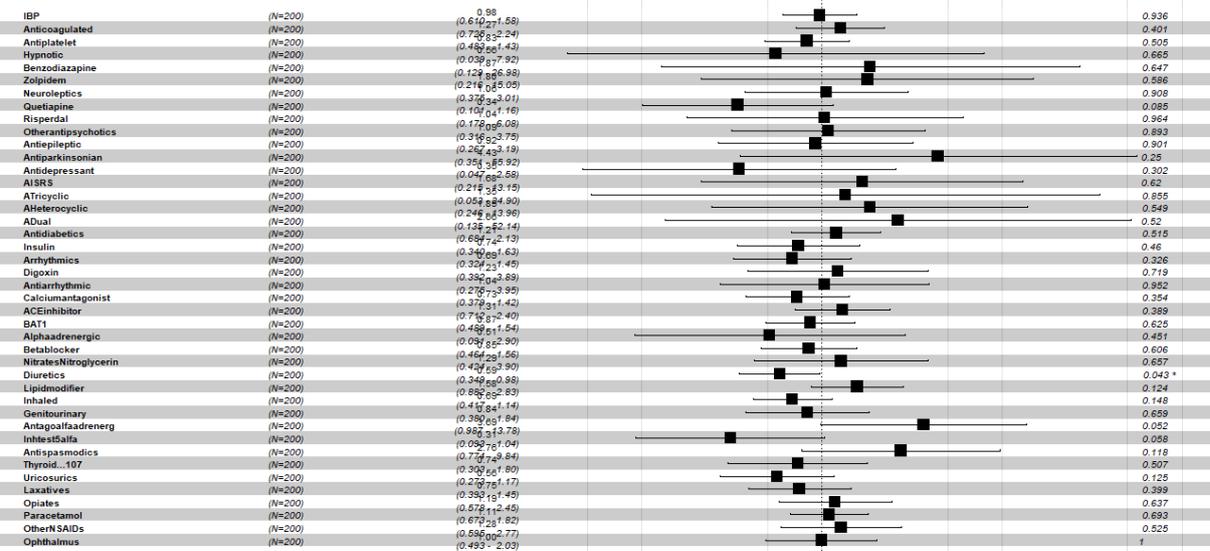
Datos de diversos test de valoración, comorbilidades y farmacología en un corte de tiempo de 6 meses.



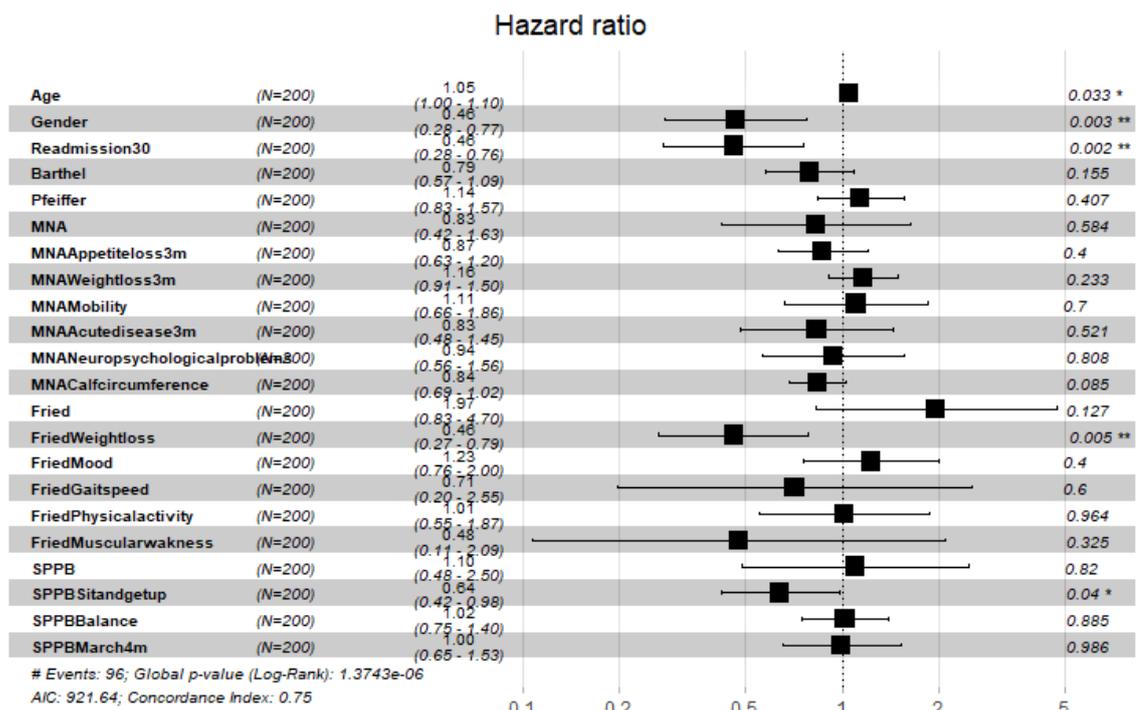
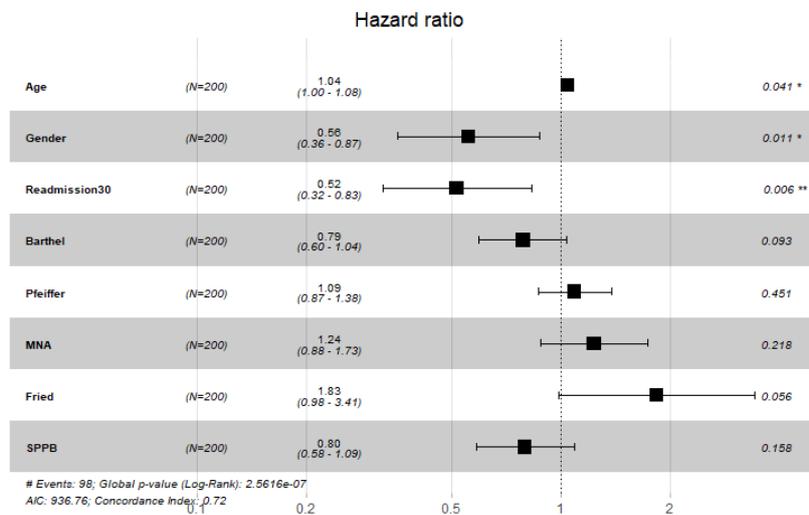
Hazard ratio



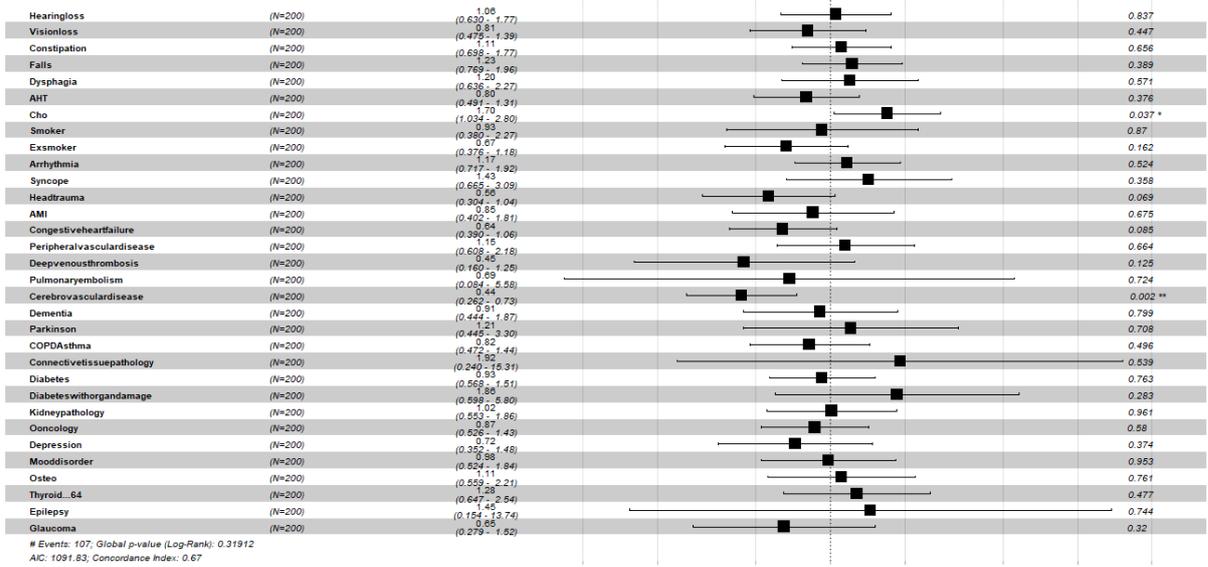
Hazard ratio



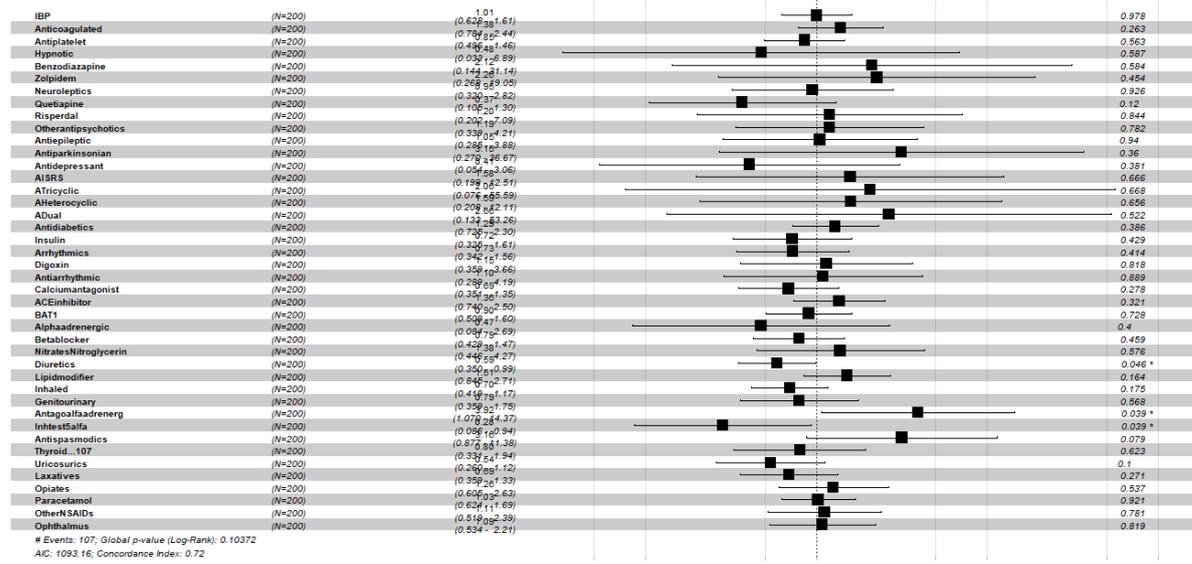
Datos de diversos test de valoración, comorbilidades y farmacología en un corte de tiempo de 1 año.



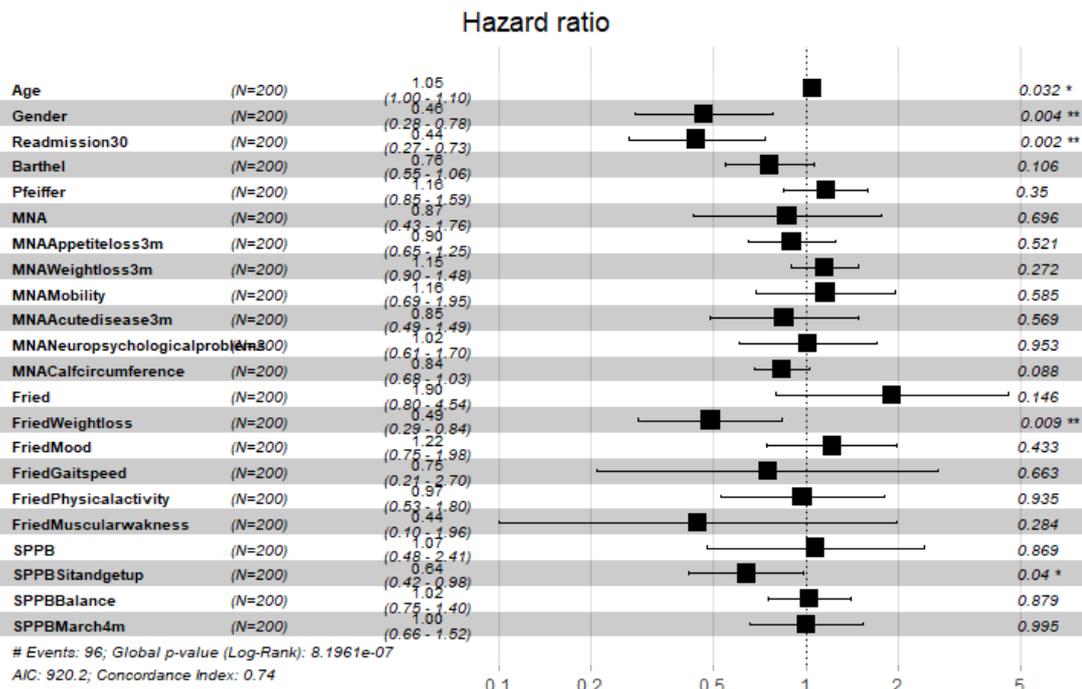
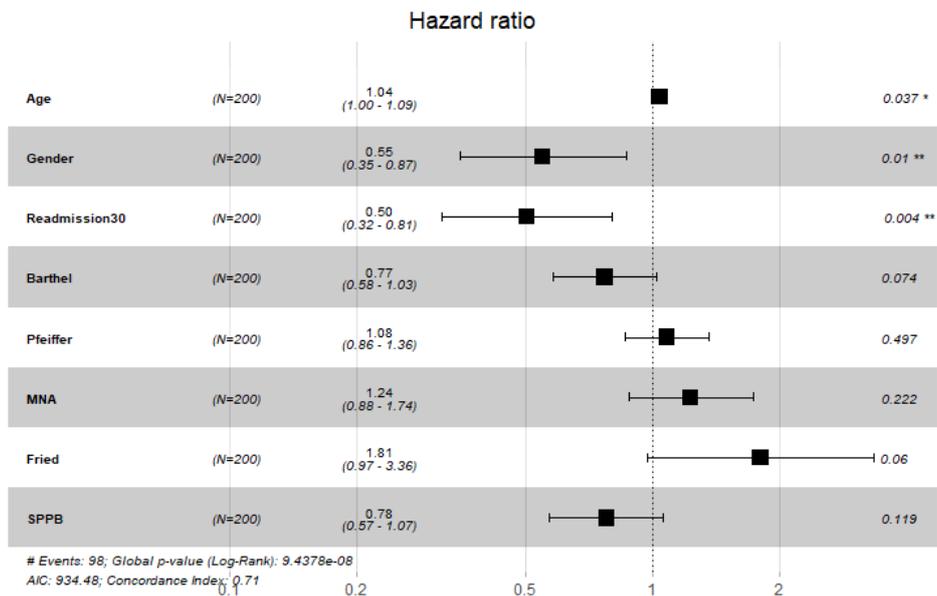
Hazard ratio

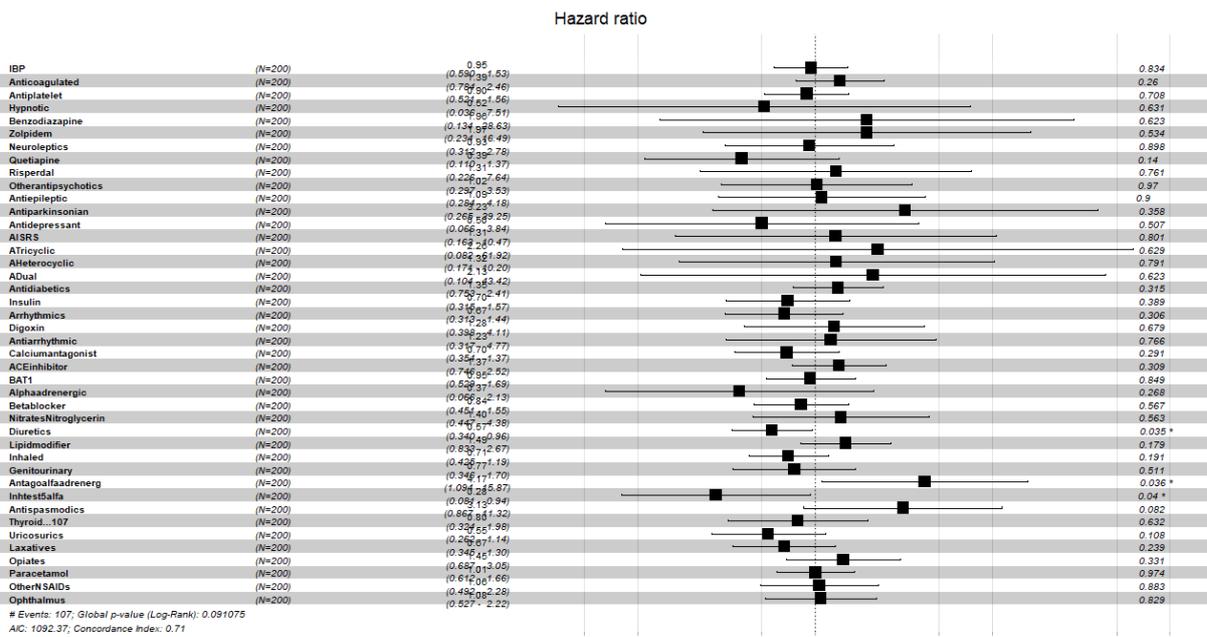
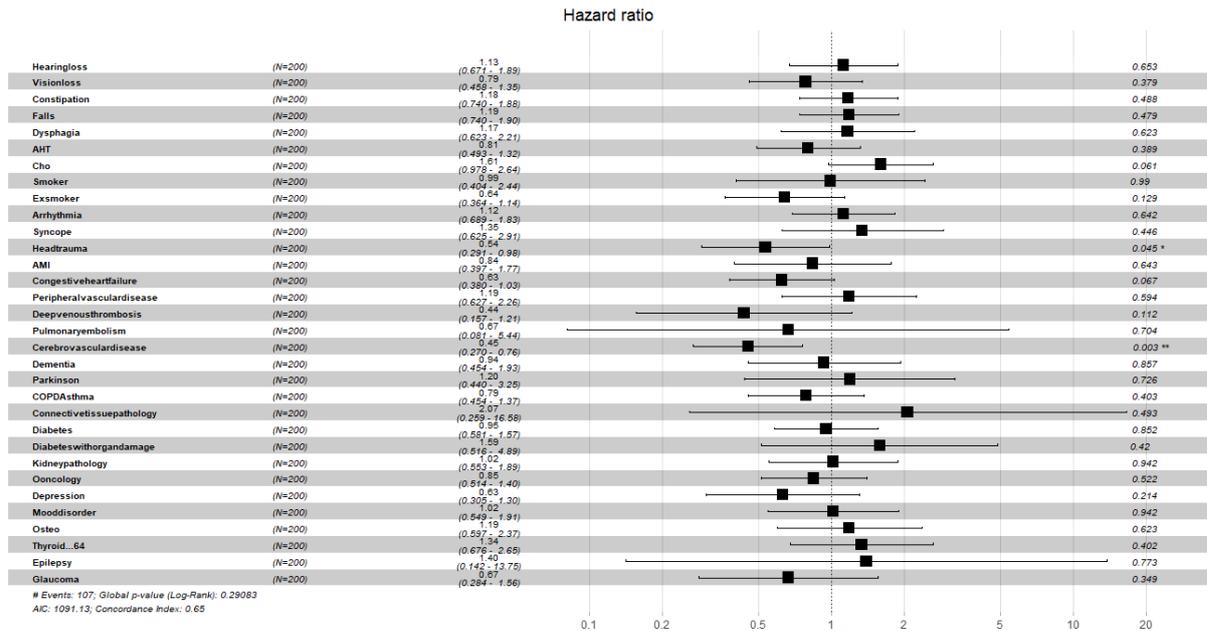


Hazard ratio



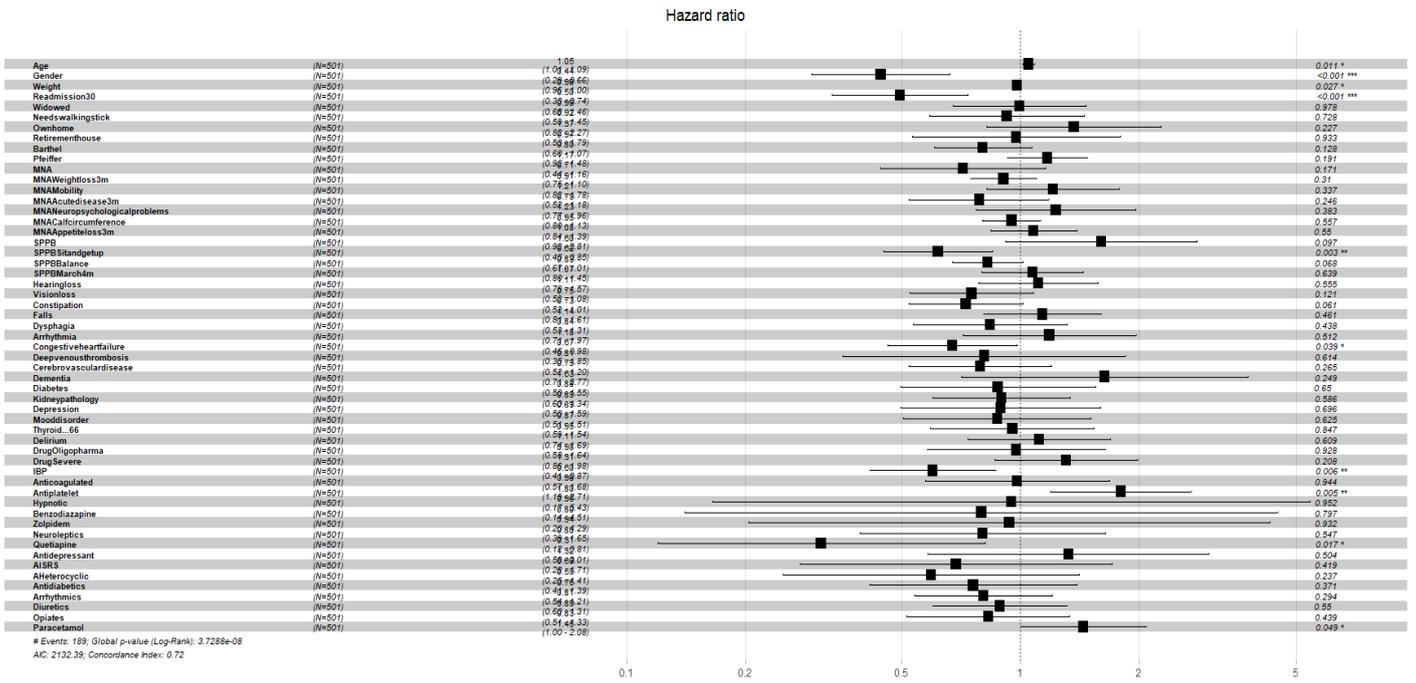
Datos de diversos test de valoración, comorbilidades y farmacología en un corte de tiempo de 2 años.





# A.10. Apéndice 10: Hazard Ratio. Cohorte Frágil y Prefrágil

## Cohorte Frágil



## Cohorte Prefrágil

