

Delirium y otras complicaciones neurocognitivas durante el COVID-19

Hjalmar Zambrana-Bonaparte, M.S.
Universidad Albizu, San Juan, Puerto Rico

Resumen

A consecuencia del COVID-19, siguen aumentando significativamente las tasas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, incluyendo Puerto Rico. Aunque la presentación clínica predominante es la enfermedad respiratoria, el SARS-CoV-2 puede provocar manifestaciones neurocognitivas, incluyendo el *delirium*. Como secuela de asuntos organizacionales en los hospitales, el manejo del trastorno puede verse afectado. Se debe prestar atención a este asunto ya que el *delirium* está asociado con peor pronóstico y mayor tasa de mortalidad. También, es considerado un signo vital que precede el empeoramiento de insuficiencia respiratoria. Por consiguiente, se debe promover un enfoque diagnóstico estandarizado. Además, se ha sugerido que los pacientes con la enfermedad de Alzheimer (EA) están en mayor riesgo de contagio y mortalidad por COVID-19. El objetivo de esta revisión es describir factores contribuyentes al *delirium*, retos esperados en pacientes con EA y posibles secuelas cognitivas o psicológicas a largo plazo en pacientes recuperados del virus.

Palabras Clave: delirium, enfermedad de Alzheimer, COVID-19, complicaciones neurocognitivas, Puerto Rico, SARS-CoV-2

Abstract

As a result of COVID-19, morbidity and mortality rates continue to rise significantly throughout the world, including Puerto Rico. Although the predominant clinical presentation is a respiratory

disease, SARS-CoV-2 can affect the central nervous system and cause neurocognitive manifestations, including delirium. Due to the hospital's organizational issues, the management of the disorder may be altered. Attention should be paid to this issue since delirium is associated with a worse prognosis and a higher mortality rate. It is also considered a vital sign that suggests worsening respiratory failure. For this reason, a standardized diagnostic approach should be enhanced. On the other hand, patients with Alzheimer's disease (AD) may be at greater risk of infection and mortality from COVID-19. This review aims to describe some contributing factors to delirium development, expected challenges in patients with AD, and possible long-term cognitive and psychological sequelae in patients recovered from the virus.

Keywords: delirium, Alzheimer's disease, COVID-19, neurocognitive complications, Puerto Rico, SARS-CoV-2

Introducción

En el 2019 se identificó un nuevo coronavirus como la causa de un brote de enfermedades con origen en China. Dicho virus es conocido como coronavirus tipo 2, causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), que a su vez ha causado la enfermedad coronavirus 2019 (COVID-19), declarada pandemia el 11 de marzo del 2020 por la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2020). A mediados de agosto del 2020, el último Informe diario de situación del COVID-19 reveló una cifra alarmante de 21, 294, 845 casos con un total de 761,779 muertes en todo el mundo. Estados Unidos representó el 21% del total de muertes mundiales. En Puerto Rico (PR), se reportaron 25,695 casos con un total de 329 muertes (OMS, 2020). Luego, en tan solo 7 días, el primer Informe semanal de actualizaciones epidemiológicas (los informes se emitían diariamente), se anunció un total de 4,271 casos nuevos y 55 muertes en Puerto Rico. De igual importancia, las cifras de PR representan 8,982 casos por cada millón de habitantes, colocando a la isla por encima de otros

países latinoamericanos tales como Colombia, Argentina, Méjico, República Dominicana, Cuba y Costa Rica, entre otros (OMS, 2020).

Desde el comienzo de la pandemia, la demanda por los servicios de las unidades de cuidado intensivo (UCI) ha sido muy alta, en parte por el curso de la infección SARS-CoV-2 y su tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda (IRA) asociada con la neumonía intersticial y la infección respiratoria aguda grave (SARI), (OMS, 2020). A pesar de que—primordialmente—el COVID-19 es una enfermedad que impacta los pulmones, se ha encontrado que afecta otros órganos, tales como el cerebro. Un estudio preliminar publicado por el Journal of the American Medical Association (JAMA) reveló que, en un grupo de 214 pacientes con COVID-19, un 36% de los pacientes presentó síntomas neurológicos y un 45% de los pacientes presentó una infección severa. Entre los síntomas, se reportó la alteración de la conciencia y fluctuaciones en la misma. Además, aquellos pacientes con infección severa fueron descritos como mayores de edad y tenían más trastornos vasculares subyacentes, especialmente hipertensión (Mao et al., 2020).

Otro estudio publicado en la prestigiosa revista The New England Journal of Medicine (NEJM); reportó las características neurológicas de pacientes ingresados en unidades de cuidado intensivo (UCI) debido al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) causado por COVID-19. Se identificaron síntomas neurológicos en el 14% de los pacientes al momento de admisión (antes del tratamiento) y en un 67% durante el proceso de la hospitalización. Además, según el Método de Evaluación de la Confusión para la UCI (CAM-ICU), el 65% de los pacientes tenía confusión y el 69% presentó agitación psicomotora. Más aun, 33% de los pacientes presentaron síntomas neurocognitivos posterior a la recuperación del COVID-19 (Helms et al., 2020).

Es esperado que muchos pacientes hospitalizados con COVID-19 desarrollen el síndrome conocido como *delirium* o síndrome confusional, ya que la naturaleza fisiopatológica del virus favorece que este invada el tronco encefálico del paciente. Conjuntamente, los factores de riesgo comunes del síndrome que ocurren en la UCI y la circunstancias que ha creado la pandemia—incluido el aislamiento, la cuarentena y el distanciamiento social mediante medidas de distanciamiento físico—que limitan el contacto humano. También, el síndrome es considerado un marcador de encefalopatía y está fuertemente asociado con un peor pronóstico. Por tal razón es pertinente dirigir la atención al tema del *delirium* durante la pandemia del COVID-19 (Kotfis et al., 2020). En este contexto, se ha argumentado que el *delirium* podría ser un síntoma prodromático de la infección o de hipoxia a consecuencia de insuficiencia respiratoria aguda. Sin embargo, al momento de este escrito, las guías internacionales de la Organización Mundial de la Salud y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE. UU no incluyen la evaluación rutinaria de *delirium* durante el proceso diagnóstico del COVID-19, lo que podría limitar la detección temprana del virus (O’Hanlon & Inouye, 2020).

Es de conocimiento general que la depresión es común entre los adultos mayores y que es considerada un factor de riesgo independiente para el *delirium* y la demencia (Barnes & Yaffe, 2011; Beekman et al., 1999; McDougall et al., 2007; Norton et al., 2014; Smith & Monk, 2009). Un tema preocupante es que el *delirium* se confunde y se diagnostica erróneamente como demencia. Mientras tanto, el *delirium* hipoactivo es el subtipo más frecuente entre los adultos de edad avanzada, es el que menos probabilidad tiene de ser identificado y se diagnostica erróneamente como depresión y demencia. Esto es un problema clínico, ya que el *delirium* hipoactivo se asocia con un peor pronóstico y mayor tasa de mortalidad (Fong et al., 2009; Inouye et al., 2014; Marcantonio,

2012; O’Keeffe, 1999). El objetivo de esta revisión es describir las complicaciones neurocognitivas, principalmente el *delirium*, que podrían ocurrir durante la pandemia COVID-19 y las posibles implicaciones para Puerto Rico. Además, se discutirán retos esperados en pacientes con la enfermedad de Alzheimer. También, se describirán posibles secuelas cognitivas y psicológicas a largo plazo que se podrían esperar de pacientes recuperados del virus.

El *delirium* es un trastorno neurocognitivo agudo, transitorio, fluctuante y usualmente reversible (Porter et al., 2018). Según el DSM-5 (2013) la característica diagnóstica de *delirium* es un disturbio en el dominio cognitivo de atención o en el estado de conciencia, acompañado por un cambio en el nivel basal de cognición, que no puede ser mejor explicado por un trastorno neurocognitivo previo o en desarrollo. Además, tiene consecuencias clínicas, sociales y económicas. El síndrome confusional, es una complicación significativa que se puede encontrar en todas las edades, sin embargo, es común entre los adultos mayores que se encuentran en ambientes de cuidado agudo. En los pacientes ingresados en una unidad de cuidado intensivo (UCI), la incidencia de *delirium* podría alcanzar el 70%-87%. Mientras, que los adultos mayores en hogares de ancianos o en centros de atención post-aguda, presentan una incidencia de *delirium* de hasta un 60% y hasta un 83% en todos los pacientes al final de sus vidas (Pisani et al., 2003). No existe una prueba específica; por lo que el diagnóstico es primordialmente clínico. Esto podría explicar parcialmente la razón por la cual casi la mitad de los pacientes que padecen del síndrome confusional no son diagnosticados correctamente (McAvay et al., 2006). El *delirium* es un síndrome clínico conocido por varios términos, algunos aún son aceptados dentro de los contextos clínicos e investigativos. Estos términos incluyen “síndrome confusional”, “estado confusional” “síndrome confusional agudo” “delirio” y “encefalopatía aguda” Sin embargo, en este escrito utilizaremos síndrome confusional o *delirium*.

El mecanismo neuroinvasivo del SARS-CoV-2, hace que la identificación temprana del síndrome confusional sea de suma importancia ya que esto puede ser un aviso de empeoramiento de la insuficiencia respiratoria e insuficiencia orgánica adicional (Li et al., 2020). El Covid-19 ha mostrado un amplio espectro de gravedad. Otro estudio publicado en el NEJM informó que el 56% de los pacientes con COVID-19 no tienen fiebre durante el ingreso inicial a la UCI, pero se desarrolla en el 89% durante de la hospitalización. Además, el 18% de los pacientes con enfermedad no severa no presentó alteraciones radiológicas inicialmente, lo que complica el diagnóstico (Guan et al., 2020). Los pacientes con COVID-19 podrían presentar síntomas neurológicos inespecíficos—tales como el síndrome confusional—que pueden preceder a los síntomas de fiebre y tos. Incluso, los adultos mayores que experimentan el síndrome son más vulnerables y es probable que agoten los recursos hospitalarios al prolongarse su estadía en el hospital (Cipriani et al., 2020). Además, Flaherty et al (2007) describió al síndrome confusional como un “signo vital” de enfermedad grave en adultos mayores, apoyando la idea de incluirlo en los procesos de evaluación inicial a pacientes con COVID-19 (Bellelli & Trabucchi, 2008; O’Hanlon & Inouye, 2020).

Factores contribuyentes al síndrome confusional durante el COVID-19

Psicológicos

Antes de la llegada del SARS-CoV-2, se habían documentado los efectos psicológicos a consecuencia de experimentar una cuarentena. Basándose en una revisión realizada, Brooks et al (2020) reportó que cuando las personas sufren múltiples modificaciones socioculturales (ej., encierro, pérdida de la rutina, falta de contacto social y aislamiento físico), estos tienden a presentar mayor prevalencia de síntomas de depresión. Dichos cambios conductuales se consideran factores estresantes principales durante la práctica

del distanciamiento social. Además, se han informado niveles más bajos de concentración, ansiedad, irritabilidad, insomnio, estrés, trastornos emocionales y bajo estado de ánimo. Por otro lado, Pérez-Pedrogo et al. (2020) indica que la pandemia del COVID-19 ha impactado la salud mental de los habitantes de Puerto Rico y estos han reportado sentir miedo ante la posibilidad de contagio, angustia por el sentimiento de soledad, sentimientos de culpabilidad por haber contagiado a un familiar y desesperación por la incertidumbre de cuándo terminará el proceso.

Además, Kotfis et al. (2020) reporta que estas alteraciones psicológicas pueden contribuir al desarrollo del síndrome confusional, especialmente el miedo, la ansiedad y la falta de orientación. Los pacientes experimentan miedo al asistir a un hospital durante la pandemia. Los pacientes infectados con el virus pueden padecer de ansiedad a consecuencia de sus complicaciones respiratorias, la incertidumbre sobre el futuro y la falta de orientación a consecuencia de factores ambientales podrían ser factores contribuyentes.

Ambientales

Algunos factores de riesgo asociados al síndrome confusional en la UCI son la inmovilización, la privación sensorial, la privación del sueño y el aislamiento social (Bannon et al., 2016). Además, vivir solo en su hogar se considera un factor de riesgo significativo que contribuye al desarrollo del síndrome confusional (Van Rompaey et al., 2009). Las intervenciones no-farmacológicas multifactoriales han sido desarrolladas para abordar estos factores de riesgo y han resultado exitosas en disminuir la incidencia del síndrome hasta un 40% así como la duración de este en los participantes que lo sufren (Inouye et al., 1999).

Sin embargo, a consecuencia de la alta demanda laboral en los hospitales y en las UCI, el enfoque durante la pandemia entendiblemente se encuentra en la solución de las extremas necesidades de problemas organizativos y administrativos. Es decir, falta de ventiladores, escasez de equipo de protección personal, asignación de recursos, priorización a consecuencia de opciones limitadas de ventilación mecánica y cuidados al final de la vida de los pacientes (Emanuel et al., 2020).

O'Hanlon y Inouye (2020) explican que el acercamiento actual que varios hospitales han adoptado para el manejo de pacientes con COVID-19, está basado en precauciones de aislamiento, limitación de las visitas familiares y contacto físico limitado con el personal del hospital. También, argumenta que el equipo de protección utilizado por el personal hospitalario podría despersonalizar y asustar a los adultos de edad avanzada, particularmente a aquellos con demencia o deterioro cognitivo subyacente. Por lo tanto, el enfoque actual promueve un aislamiento social intenso, mayor uso de restricciones físicas y químicas para controlar el miedo, la agitación y la deambulacion por parte de los pacientes, todo lo que está asociado con un aumento en el riesgo de desarrollar el síndrome confusional, la exacerbación y prolongación de la duración del síndrome, así como un peor pronóstico y una mortalidad acelerada. Además, estas medidas de aislamiento de los pacientes con COVID-19 pueden disminuir la frecuencia y la calidad del cernimiento del síndrome confusional, aumentando el riesgo de que los síntomas del síndrome persistan desapercibidamente en pacientes vulnerables (Kotfis et al., 2020).

Ante estas nuevas implementaciones hospitalarias y el descuido del uso de protocolos y guías del manejo del síndrome confusional, un factor potencial que contribuye a la ocurrencia del síndrome en la UCI durante el brote de SARS-CoV-2 es el aislamiento social creado por las estrategias de

distanciamiento social y las cuarentenas. Estas, aunque son necesarias para reducir el riesgo de infección, son un factor ambiental que puede resultar especialmente difícil en los adultos mayores, que no cuentan con el apoyo de los cuidadores o reciben un apoyo limitado (Kotfis et al., 2020).

Medicamentos

Los cambios en los mecanismos de farmacocinética y la farmacodinámica son de esperarse a consecuencia del proceso del envejecimiento. Dichos cambios pueden aportar al desarrollo del síndrome confusional inducido por fármacos, mientras que la toxicidad anticolinérgica y el uso concurrente de múltiples fármacos son muy comunes en los adultos mayores. Sin embargo, se considera un desencadenante fácilmente reversible (Meyer et al., 2010). Los medicamentos representan aproximadamente un 12% a 39% de los casos del síndrome (Alagiakrishnan, 2004).

Debido a la naturaleza del virus, ha sido necesario acudir al uso de sedación o relajantes musculares para habilitar la ventilación mecánica o permitir la terapia de oxigenación por membrana extracorpórea de circulación extracorpórea (ECMO, por sus siglas en inglés). Ante la alta cantidad de pacientes, existe la posibilidad de que algunos hospitales tengan que hacer mayor uso de benzodiazepinas al haber escasez de otros medicamentos (Kotfis et al., 2020).

Por ende, otro factor de riesgo a tomar en consideración durante la pandemia del COVID-19 para el desarrollo del síndrome confusional en adultos mayores es el uso de los agentes psicoactivos, tales como las benzodiazepinas y los analgésicos opioides (ej. morfina). Las benzodiazepinas afectan los receptores de ácido gamma-aminobutírico (GABA), a su vez alterando el sueño profundo, que está asociado con la incidencia del síndrome confusional. Además, el uso de benzodiazepinas antes de la admisión a una UCI es considerado otro factor de riesgo significativo para el desarrollo

del síndrome confusional en los adultos mayores (Alagiakrishnan, 2004; Pisani, 2007). Asimismo, el uso de benzodiazepinas y opioides en la UCI se asocia con una duración más prolongada de un primer episodio del síndrome confusional (Pisani et al., 2009). También se ha encontrado que el uso de benzodiazepinas aumenta el riesgo de deterioro cognitivo en adultos mayores cognitivamente intactos que se encuentran bajo hospitalización (Foy et al., 1995).

Los antidepresivos tricíclicos poseen efectos anticolinérgicos que pueden inducir el síndrome confusional. En cuanto a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), tanto la paroxetina como la nortriptilina presentan afinidad para los receptores colinérgicos muscarínicos, sirviendo como antagonistas de acetilcolina. Según Banich y Comptom (2018), este neurotransmisor está asociado precisamente con la atención selectiva y la habilidad de atender a información específica, mientras se suprimen posibles distractores. Estas habilidades cognitivas son las que sufren deterioro ante el síndrome confusional.

Perfil cardiometabólico y sociodemográfico de los puertorriqueños

De acuerdo con Wu et al. (2020), las condiciones vasculares comprometen el sistema inmunológico, aumentando el riesgo de desarrollar síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), y junto con la edad avanzada se asocia con un mayor riesgo de muerte por COVID-19. Por otro lado, Mao et al. (2020), reportó que los pacientes de mayor edad tendían a presentar infecciones más severas a consecuencia del SARS-CoV-2, más condiciones cardiovasculares subyacentes y manifestación de síntomas neurológicos tales como enfermedades cerebrovasculares y alteración de la conciencia, lo que podría contribuir a una mayor tasa de mortalidad.

La hipótesis de envejecimiento neuronal sugiere que el proceso de envejecimiento y los cambios fisiológicos que lo

acompañan constituyen un factor de riesgo independiente para el síndrome confusional. Esta hipótesis también puede explicar la razón por la cual los adultos de edad avanzada parecen tener mayor probabilidad de desarrollar el síndrome al tener el sistema comprometido en comparación con individuos más jóvenes que aparentan presentar mayor tolerancia al estrés fisiológico crónico. Además, el envejecimiento está asociado con una disminución en las células productoras de Acetilcolina (ACh) y una disminución en el metabolismo oxidativo en el cerebro, lo que a su vez conduce a una disminución en la sinterización de ACh, colocando a los adultos de edad avanzada en un alto riesgo de desarrollar el síndrome confusional (Maldonado, 2013).

Tanto la edad como la multimorbilidad son factores de riesgo que deben llamar la atención de los profesionales de la salud, tomando en consideración que Puerto Rico cuenta con una estructura de edad avanzada (10% o más es considerado una estructura vieja), es decir, aproximadamente 1 de 4 personas (25%) en la isla son mayores de 60 años (Oficina del Procurador de las Personas de Edad Avanzada, 2017).

Por otro lado, Armendáriz (2016), utilizó las bases de datos del Departamento de Salud de Puerto Rico con el objetivo de desarrollar un perfil del adulto mayor puertorriqueño y evaluar las enfermedades comunes entre personas de 65 años o más y su prevalencia. Los resultados indicaron las siguientes prevalencias entre 424,479 adultos mayores: hipertensión (70.2%), trastorno del metabolismo de los lípidos (62.2%), diabetes (53.6%), hipertiroidismo (35.1%) y aproximadamente el 10% tenía un diagnóstico de demencia que representa la cuarta causa principal de muerte en la isla. Además, aproximadamente 77% de los adultos puertorriqueños están sobrepeso (36%) y obesos (41%) (Pérez et al., 2013). También, según los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC, 2016), un 71.5% de los adultos mayores

puertorriqueños presentaban multimorbilidad, figurando así entre las prevalencias más altas en comparación con los Estados Unidos.

Neurobiología potencial del COVID-19 y síntomas neurológicos

Primeramente, hay que clarificar que al momento no se ha establecido la fisiopatología exacta del COVID-19. Una explicación detallada de los mecanismos subyacentes está fuera del alcance de esta revisión, sin embargo, se ha sugerido que el SARS-CoV-2 utiliza los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) como célula huésped. La ECA-2 es un elemento fundamental en los procesos regulatorios de la presión arterial que promueve el balance de los líquidos en el cuerpo. Dicha enzima se expresa en los pulmones e intestinos y—a menor grado—en el cerebro. Una vez el virus se encuentra en el cuerpo, se replica intracelularmente, invadiendo el sistema inmunológico del huésped. Este proceso promueve una serie de eventos, causando un aumento de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, generando a su vez una respuesta autoinmune, ocasionando respuestas de inflamación sistémica, el síndrome de dificultad respiratoria aguda y múltiples fallas orgánicas (Balaini & Modi, 2020).

Por otro lado, Balaini y Modi (2020) discuten como la afectación neurológica puede ocurrir de diversas maneras, entre ellas: (1) el virus es proyectado hacia el sistema nervioso central mediante el nervio olfativo luego de haber infectado el epitelio olfatorio (afectación del SNC); (2) la invasión neuroviral por parte del SARS-CoV-2 o el exceso contundente de las citocinas proinflamatorias provoca una disfunción de la barrera hematoencefálica (respuesta inmunológica extrema); y (3) por complicaciones sistémicas secundarias como la reducción en la oxigenación cerebral (hipoxia) o un estado de choque.

Además, basándose en un análisis de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes de las manifestaciones neurológicas del SARS-CoV-2, Fotuhi y sus colaboradores (2020) propusieron un marco conceptual donde explican los mecanismos de infección por etapas y los síntomas neurológicos que podemos esperar en cada una de ellas. En la primera etapa, los autores explican que los primeros síntomas pueden incluir la pérdida del olfato y el gusto. La segunda etapa—en la que se pueden ver afectados los nervios craneales o periféricos—incluye fatiga, pérdida sensorial, hemiplejía, afasia y ataxia. En la tercera etapa, la barrera hematoencefálica se encuentra alterada a consecuencia de la respuesta inflamatoria extrema, permitiendo el paso de citocinas y partículas virales al cerebro, lo que causa muerte neuronal y encefalitis. Los síntomas incluyen confusión, síndrome confusional agudo, convulsiones, alteración de la conciencia o muerte (Fotuhi et al., 2020).

Evaluación del estado mental: instrumentos específicos al síndrome confusional

Al momento de la evaluación, se recomienda tomar en consideración el síndrome confusional en cualquier caso sospechoso o incierto hasta que se demuestre lo contrario (Inouye et al., 2014). El método de evaluación de la confusión (CAM) es un instrumento estandarizado que toma aproximadamente 5 minutos en administrar. Este instrumento, desarrollado por Inouye (1990), proporciona un algoritmo de diagnóstico breve y validado que actualmente se utiliza internacionalmente en entornos de alto riesgo con el objetivo de identificar y diagnosticar el trastorno confusional. El algoritmo se basa en cuatro criterios: (1) presencia de síntomas agudos y un curso fluctuante; (2) inatención; y (3) manifestación de una línea de pensamiento desorganizado o (4) un nivel alterado de conciencia. El algoritmo tiene una sensibilidad de 94 al 100%, una especificidad de 90 al 95% y una alta confiabilidad entre evaluadores (Wei et al., 2008). También, se ha recomendado que los profesionales de la salud

que estén llevando a cabo la evaluación, reciban un adiestramiento formal en el proceso evaluativo ya que reduce la probabilidad de un diagnóstico erróneo (González et al., 2004).

El método para la evaluación de la confusión en la unidad de cuidado intensivo (CAM-ICU) debe utilizarse para evaluar a los pacientes no verbales, conectados a un ventilador o restringidos en la UCI. El instrumento incluye tareas no verbales adaptadas para evaluar los mismos criterios que el CAM (Ely et al., 2001a; Ely et al., 2001b). En situaciones donde el paciente es diagnosticado con el síndrome, la Escala de evaluación del delirium de Memorial (MDAS) y la Escala de evaluación del delirium revisada-98 (DRS-R-98) podrían usarse para evaluar y monitorear la severidad del síndrome. Además, estas últimas dos escalas también han demostrado una alta confiabilidad y validez como medida diagnóstica (Breitbart et al., 1997; Trzepacz et al., 2001). Ambos instrumentos (CAM y CAM-ICU) se han adaptado y validado en pacientes de habla hispana para el diagnóstico del trastorno confusional y han demostrado una sensibilidad y especificidad adecuadas, (González et al., 2004; Tobar et al., 2010). Sin embargo, al momento de este escrito, se entiende que no se ha llevado un proceso formal de adaptación cultural y de validación de criterio en la población puertorriqueña.

El trastorno confusional hipoactivo o hiperactivo puede simular—respectivamente—depresión y manía. Por ende, hasta que se pruebe lo contrario, se recomienda evaluar y manejar a estos pacientes como si tuviesen el trastorno confusional y no atribuir la presentación a una enfermedad psiquiátrica o a la falta de factores de riesgo del trastorno. Durante el diagnóstico diferencial se debe descartar un trastorno neurocognitivo mayor debido a la enfermedad de Alzheimer o Depresión. En la Tabla 1 se recogen las características fundamentales que deben incluirse en este proceso (Fong et al., 2009; Stucky et al., 2020). Además, hay que tomar en consideración que, en algunos casos, estos

síndromes pueden coexistir y son factores de riesgo entre sí (Marcantonio, 2011).

Tabla 1.

Diagnóstico Diferencial de Delirium, Enfermedad de Alzheimer y Depresión en Adultos Mayores

	Delirium	Enfermedad de Alzheimer	Depresión
Características esenciales	Déficits en la atención, aumento en distracción, pobre orientación y confusión; nivel de conciencia fluctuante	Amnesia anterógrada al comienzo de la enfermedad y amnesia retrógrada en etapas avanzadas	Tristeza y pérdida de placer o interés
Historial de síntomas	La atención médica ocurre al poco tiempo del surgimiento de los síntomas	Historial de declive es aparente antes de la consulta médica	Historial podría ser corto o tener episodios previos
Inicio de los	Agudo (horas	Insidioso	Agudo o

continúa

Tala 1. (cont.)

	Delirium	Enfermedad de Alzheimer	Depresión
síntomas	a unos días)	(meses a años)	insidioso (semanas a meses)
Déficits	Déficits evidentes para el observador casual	Evidencia de déficits sutiles o desapercibidos en etapa inicial	Déficits pueden progresar rápidamente
Curso y duración	Fluctuante durante un periodo de 24 horas y hay tendencia a presentar intervalos lúcidos; horas a meses	Declive cognitivo progresa lentamente; meses a años	Episodio único o recurrente; puede ser crónico; semanas a meses
Atención	La alteración en la atención es la barrera primaria al realizar tareas cognitivas	Normal a excepción de etapas avanzadas	Normal; pudiera presentar declive, pero mejora al ser animado por el evaluador
Orientación	Fluctuante; usualmente no están	Pueden reconocer cambios	Demuestran introspección del problema

continúa

Tabla 1. (cont.)

	Delirium	Enfermedad de Alzheimer	Depresión
	conscientes del cambio en su cognición	durante la etapa inicial; pobre introspección en etapa posteriores	
Proceso de pensamiento	Desorganizado e incoherente; puede ser o no concreto	Disminución en la cantidad y calidad; perseverante y dificultad en la abstracción	Intacto y con temas de impotencia; usualmente abstracto y no concreto
Lenguaje	Incoherente al hablar y dificultad en la comprensión del habla expresiva	Errores menores en el habla expresiva y anomia	Normal o lento
Alucinaciones, ilusiones y delirios	Común; principalmente alucinaciones visuales	No tiende a ocurrir, excepto en etapas avanzadas	No es usual, excepto en depresión con características psicóticas
Actividad psicomotora	Fluctuación entre agitación y letargo durante el	Generalmente normal	Puede variar y ocurre reducción

continúa

Tabla 1. (cont.)

	Delirium	Enfermedad de Alzheimer	Depresión
	curso del día o por el curso del trastorno		notable en estado de tristeza
Estado de ánimo	Labilidad emocional es común; puede oscilar entre paranoia, euforia y disforia; marcada ansiedad, miedo y depresión	Labilidad emocional no es común; falta de iniciación conductual; pueden presentar apatía y emociones superficiales	Cambio afectivo es estable; irritabilidad y ansiedad
Ciclo de sueño y vigilia	Usualmente invertido; letargo durante el día y agitación durante la noche	Sueño fragmentado durante la noche; exacerbación de dificultades cognitivas durante el atardecer	Dificultad en la consolidación y mantenimiento del sueño; somnolencia excesiva; exacerbación de síntomas durante la noche es raro
Examen neurológico	Déficits neurológicos	Déficits neurológicos	No hay presencia de

continúa

Tabla 1. (cont.)

	Delirium	Enfermedad de Alzheimer	Depresión
	focales son usuales	focales no son usuales hasta la etapa avanzada	déficits neurológicos focales
Compromiso durante el proceso de evaluación	Puede ser cooperador o ser hostil en su rechazo; déficit en la atención dificulta la evaluación	Usualmente intentan los reactivos ofrecidos y muestran buen esfuerzo. Pueden completar la evaluación a excepción de aquellos con demencia severa	La falta de motivación afecta el proceso de evaluación y no su nivel de excitación
Medidas sensibles	Desempeño atencional y alteración en la escritura (disgrafía)	Desempeño de memoria y su impacto en actividades del diario vivir	Motivación inconsistente; síntomas no incapacitan sus actividades del diario vivir
Reversibilidad	Usualmente transitorio	Irreversible	Puede ser reversible

Población vulnerable: pacientes con la enfermedad de Alzheimer

Según Brown et al. (2020) las personas con la enfermedad de Alzheimer (EA) tienen un alto riesgo de contraer COVID-19 y morir. En parte se le atribuye a la naturaleza de la enfermedad, que les dificulta seguir las recomendaciones preventivas estipuladas por las organizaciones de salud y por sus familiares. Aquellos cuyos déficits cognitivos no interfieren con sus capacidades de independencia o actividades del diario vivir (trastorno neurocognitivo leve) podrían negarse a cumplir debido a síntomas tales como apatía o depresión. Más aún, algunos pacientes con la EA en etapa avanzada pueden presentar pobre cooperación en prácticas dirigidas a disminuir el riesgo de infección a consecuencia de la severidad del deterioro de la memoria a corto plazo y su capacidad cognitiva. También pueden presentar agitación o deambulación, y—por ende—negarse a ser aislados.

Brown et al. (2020) argumenta que el aumento en demanda de los sistemas de salud a consecuencia del incremento en los pacientes con COVID-19 podría resultar en menor disponibilidad de recursos para los pacientes con EA. Algunos de los recursos susceptibles a ser alterados son los siguientes: los procesos de evaluación, diagnóstico, manejo de medicamentos, tratamiento no farmacológico y seguimiento clínico tanto a los pacientes con EA como a sus cuidadores. Un factor es el uso de la telemedicina u otros recursos tecnológicos para el manejo de la salud, ya que podría resultar en un reto al momento de realizar evaluaciones físicas, neurológicas, cognitivas y psicológicas en pacientes con deterioro cognitivo o la EA. Por otro lado, aquellos pacientes que se encuentran estables gracias a la farmacoterapia podrían ser afectados por la dificultad en asistir a las consultas de seguimiento, modificaciones en los protocolos para recoger

medicamentos en las farmacias y la disponibilidad de los medicamentos. Estas modificaciones en dichos recursos eventualmente podrían empeorar el pronóstico del adulto mayor con la enfermedad. Aún más, estas modificaciones podrían colocar a los cuidadores en una posición vulnerable de salud física y mental (Brown et al., 2020).

Es aceptado mundialmente que la edad es un factor de riesgo independiente para la EA (Norton et al., 2014). También es un factor de riesgo para las enfermedades graves y la mortalidad por COVID-19 (Wu et al., 2020). Por ende, los pacientes con EA, una población caracterizada por adultos mayores con varias condiciones cardiovasculares subyacentes, están en mayor riesgo de muerte si son infectados por el SARS-CoV-2. Otro factor contribuyente es que los pacientes con demencia son doblemente más propensos a morir por neumonía, en comparación con personas que no sufren de demencia (Brown et al., 2020). Este es otro asunto de salud pública, tomando en consideración que la comunidad latina es 1.5 veces más propensa a desarrollar la EA que los blancos no hispanos (Vega et al., 2017). De hecho, se ha documentado una mayor prevalencia de deterioro cognitivo leve y demencia en Puerto Rico en comparación con otros países de América Latina y Estados Unidos (Carrión-Baralt et al., 2010; Prina et al., 2016). Por lo que pudiera ser prudente sospechar de mayor mortalidad entre los pacientes con EA en PR durante la pandemia COVID-19 en comparación con otros países Latinoamericanos y Estados Unidos.

Complicaciones luego de la recuperación del COVID-19

El SARS-CoV-2, así como otros tipos de coronavirus, podría permanecer dentro de algunas neuronas sin ser extremadamente tóxico (Nath, 2020). Se ha documentado que el SARS-CoV-2 afecta diversos mecanismos fisiológicos, tales como el funcionamiento mitocondrial, las rutas biológicas interconectadas dentro de las células, la metabolización de lípidos y la respuesta al estrés (eje HHA). Estos procesos

interactúan y están asociados al envejecimiento acelerado de ciertos órganos y enfermedades neurocognitivas. Por tal razón, se espera la ocurrencia de complicaciones a largo plazo posterior a la infección SARS-CoV-2 (Lippi et al., 2020).

En los pasados meses, se han reportado síntomas característicos del síndrome disejecutivo, tales como la inatención, desorientación o movimientos sin coordinación en el 33% de los pacientes recién dados de alta por COVID-19 (Helms et al., 2020). También, en una revisión realizada por Kotfis et al. (2020), se discute cómo los pacientes con el trastorno confusional podrían experimentar deterioro cognitivo, depresión, ansiedad, trastorno de estrés postraumático, trastornos de sueño y discapacidad física luego del alta de la UCI. Por otro lado, los cuidadores o familiares de los pacientes también son propensos al desarrollo de trastornos de salud mental (Kotfis et al., 2020).

En cuanto a las secuelas cardiovasculares, se ha comenzado a documentar la presencia de inflamación e insuficiencia cardíaca independientemente de las condiciones preexistentes en pacientes recuperados del COVID-19 y se reportó compromiso cardíaco en 78% de los pacientes (Puntmann et al., 2020). A su vez, el compromiso cardíaco está asociado con mayor vulnerabilidad y mortalidad por COVID-19 y la interacción cerebro-corazón podría resultar en un accidente cerebrovascular (Hrishi et al., 2019; Wu et al., 2020). Finalmente, esto también se debe considerar en los adultos y adultos mayores puertorriqueños recuperados del COVID-19 debido a las características cardiometabólicas ya mencionadas.

Conclusión

Aún resta mucho para comprender las dinámicas multifactoriales del COVID-19. Sin embargo, hay literatura científica emergente que describe cómo el SARS-CoV-2 puede afectar el sistema nervioso provocando alteraciones

neurocognitivas tales como el síndrome confusional, especialmente en aquellos con enfermedad severa en la UCI. El síndrome confusional, a su vez, está asociado con peor pronóstico y mayor riesgo de mortalidad. Por otra parte, se ha considerado como un signo vital que advierte sobre un posible empeoramiento de insuficiencia respiratoria en el paciente. A consecuencia de diversas modificaciones socioculturales ante las políticas del distanciamiento social, el adulto mayor está en mayor riesgo del síndrome confusional y al momento de este escrito, no se han implementado elementos de evaluación y manejo del síndrome confusional en el protocolo de manejo del COVID-19. Tanto el CAM como el CAM-ICU son utilizados mundialmente para la identificación del síndrome confusional y demuestra alta confiabilidad y validez. Este ha sido adaptado al español, no obstante, se entiende que aún no se ha llevado a cabo un proceso de adaptación cultural y de validación en la población puertorriqueña. Es fundamental mejorar y promover un enfoque diagnóstico estandarizado para el síndrome confusional y adaptar el uso de la tecnología a los entornos hospitalarios para fomentar la participación social de manera segura. Por otro lado, se sugiere la implementación de un registro de pacientes con COVID-19 que hayan padecido del trastorno confusional con el objetivo de ofrecer citas de seguimiento y así monitorear las funciones neurocognitivas, proveer un manejo adecuado, evaluar factores de riesgo y promover el bienestar.

Las personas con la enfermedad de Alzheimer (EA) tienen un alto riesgo de contraer COVID-19 y de morir a causa de dicha enfermedad. Las prevalencias actuales de la EA en Puerto Rico, la estructura de edad avanzada y de multimorbilidad sugieren una mayor prevalencia de mortalidad en estos pacientes puertorriqueños con EA en comparación con los pacientes de Estados Unidos y países de América Latina. Por tal razón, se debe insistir en estrategias preventivas y de manejo adaptadas a las circunstancias

individuales de los pacientes con EA y sus cuidadores. Primeramente, aquellos individuos con quejas subjetivas de memoria y que no poseen diagnóstico, deberían ser evaluados presencialmente implementando medidas preventivas del COVID-19 (ej. uso de un acrílico entre examinador-paciente, careta transparente y desinfectante). Luego, se les puede ofrecer citas de seguimiento tanto para los pacientes como para sus cuidadores de forma remota. En cuanto al hogar y centros de cuidado, se deben tomar en consideración el nivel de comprensión y el estado emocional del paciente antes de proveer información sobre la pandemia, y así, disminuir la probabilidad de confusión y ansiedad. También, los pacientes con EA pueden volverse nerviosos ante conductas ansiosas, depresivas y atípicas por parte de sus cuidadores. Por tal razón, se debe promover un entorno calmado y desarrollar rutinas nuevas con horarios específicos para mantener a los pacientes cognitivamente y funcionalmente estimulados. Finalmente, se espera que esta revisión promueva la generación de hipótesis e investigaciones con relación al COVID-19 y trastornos neurocognitivos.

Referencias

- Alagiakrishnan, K. (2004). An approach to drug induced delirium in the elderly. *Postgraduate Medical Journal*, 80(945), 388–393.
<https://doi.org/10.1136/pgmj.2003.017236>
- American Psychiatric Association, DSM-5 Task Force. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5* (5th ed.). American Psychiatric Publishing, Inc.

- Balaini, N., & Modi, M. (2020). COVID-19 and Neurological Manifestations. *Annals of the National Academy of Medical Sciences (India)*, s-0040-1714153. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1714153>
- Banich, M., & Comptom, R. (2018). *Cognitive Neuroscience* (4th ed.). Cambridge University Press.
- Bannon, L., McGaughey, J., Clarke, M., McAuley, D. F., & Blackwood, B. (2016). Impact of non-pharmacological interventions on prevention and treatment of delirium in critically ill patients: Protocol for a systematic review of quantitative and qualitative research. *Systematic Reviews*, 5(1), 75. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0254-0>
- Beekman, A. T. F., Copeland, J., & Prince, M. J. (1999). Review of community prevalence of depression in later life. *British Journal of Psychiatry*, 174(4), 307–311. <https://doi.org/10.1192/bjp.174.4.307>
- Bellelli, G., & Trabucchi, M. (2008). Delirium as the sixth vital sign. *Journal of the American Medical Directors Association*, 9(4), 279–280. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2007.08.014>
- 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)
- Brooks, S. K., Webster, R. K., Smith, L. E., Woodland, L., Wessely, S., Greenberg, N., & Rubin, G. J. (2020). The psychological impact of quarantine and how to reduce it : Rapid review of the evidence. *The Lancet*, 395(10227), 912–920. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30460-8)
- Brown, E. E., Kumar, S., Rajji, T. K., Pollock, B. G., & Mulsant, B. H. (2020). Anticipating and Mitigating the Impact of the COVID-19 Pandemic on Alzheimer’s Disease and Related Dementias. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 28(7), 712–721. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2020.04.010>
- Carrión-Baralt, J. R., Suárez-Pérez, E., del Rio, R., Moore, K., & Silverman, J. M. (2010). Prevalence of Dementia in Puerto Rican Veterans is Higher than in Mainland U.S. Veterans: LETTERS TO THE EDITOR. *Journal of the American Geriatrics Society*, 58(4), 798–799. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.02789.x>
- Chronic Disease Indicators. Center for Disease Control and Prevention. (2016). Retrieved 29 August 2020, from <https://nccd.cdc.gov/cdi>.
- Cipriani, G., Danti, S., Nuti, A., Carlesi, C., Lucetti, C., & Di Fiorino, M. (2020). A complication of coronavirus disease 2019: Delirium. *Acta Neurologica Belgica*, 120(4), 927–932. <https://doi.org/10.1007/s13760-020-01401-7>
- Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report – 209. Who.int. (2020). Retrieved 24 August 2020, from https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200816-covid-19-sitrep-209.pdf?sfvrsn=5dde1ca2_2.
- Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update 1. Who.int. (2020). Retrieved 24 August 2020, from https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200817-weekly-epi-update-1.pdf?sfvrsn=b6d49a76_4.

Ely, E. W., Inouye, S. K., Bernard, G. R., Gordon, S., Francis, J., May, L., Truman, B., Speroff, T., Gautam, S., Margolin, R., Hart, R. P., & Dittus, R. (2001a). Delirium in Mechanically Ventilated Patients: Validity and Reliability of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *JAMA*, 286(21), 2703. <https://doi.org/10.1001/jama.286.21.2703>

Ely, E. W., Margolin, R., Francis, J., May, L., Truman, B., Dittus, R., Speroff, T., Gautam, S., Bernard, G. R., & Inouye, S. K. (2001b). Evaluation of delirium in critically ill patients: Validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med*, 29(7), 10.

Emanuel, E. J., Persad, G., Upshur, R., Thome, B., Parker, M., Glickman, A., Zhang, C., Boyle, C., Smith, M., & Phillips, J. P. (2020). Fair Allocation of Scarce Medical Resources in the Time of Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 382(21), 2049–2055. <https://doi.org/10.1056/NEJMs2005114>

Flaherty, J., Rudolph, J., Shay, K., Kamholz, B., Boockvar, K., Shaughnessy, M., Shapiro, R., Stein, J., Weir, C., & Edes, T. (2007). Delirium is a Serious and Under-recognized Problem: Why Assessment of Mental Status Should be the Sixth Vital Sign. *Journal of the American Medical Directors Association*, 8(5), 273–275. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2007.03.006>

Fong, T. G., Tulebaev, S. R., & Inouye, S. K. (2009). Delirium in elderly adults: Diagnosis, prevention and treatment. *Nature Reviews Neurology*, 5(4), 210–220. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.24>

Fotuhi, M., Mian, A., Meysami, S., & Raji, C. A. (2020). Neurobiology of COVID-19. *Journal of Alzheimer's Disease*, 76(1), 3–19. <https://doi.org/10.3233/JAD-200581>

Foy, A., O'Connell, D., Henry, D., Kelly, J., Cocking, S., & Halliday, J. (1995). Benzodiazepine Use as a Cause of Cognitive Impairment in Elderly Hospital Inpatients. *Journal of Gerontology*, 50(2), 8.

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>

Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L., Zeng, G., Yuen, K.-Y., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Chen, P., Xiang, J., ... Zhong, N. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>

Helms, J., Kremer, S., Merdji, H., Clere-Jehl, R., Schenck, M., & Kummerlen, C. (2020). Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *New England Journal of Medicine*, 382(23), 2267–2268. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005696>

Hrishi, A., Lionel, K. R., & Prathapadas, U. (2019). Head Rules Over the Heart: Cardiac Manifestations of Cerebral Disorders. *Indian Journal of Critical Care Medicine*,

23(7), 329–335. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23208>

Inouye, S. K. (1990). Clarifying Confusion: The Confusion Assessment Method: A New Method for Detection of Delirium. *Annals of Internal Medicine*, 113(12), 941. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-113-12-941>

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. *New England Journal of Medicine*, 340(9), 669–676. <https://doi.org/10.1056/NEJM199903043400901>

Inouye, S. K., Westendorp, R. G., & Saczynski, J. S. (2014). Delirium in elderly people. *The Lancet*, 383(9920), 911–922. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60688-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60688-1)

Kotfis, K., Roberson, S. W., Wilson, J. E., Pun, B. T., Ely, E. W., Jeżowska, I., Jeziarska, M., & Dabrowski, W. (2020). COVID-19: What do we need to know about ICU delirium during the SARS-CoV-2 pandemic? *Anaesthesiology Intensive Therapy*, 52(2), 8. <https://doi.org/DOI:10.5114/ait.2020.95164>

Kotfis, K., Williams Roberson, S., Wilson, J. E., Dabrowski, W., Pun, B. T., & Ely, E. W. (2020). COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. *Critical Care*, 24(1), 176. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02882-x>

Li, Y., Bai, W., & Hashikawa, T. (2020). The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *Journal of Medical Virology*, 92(6), 552–555. <https://doi.org/10.1002/jmv.25728>

Lippi, A., Domingues, R., Setz, C., Outeiro, T. F., & Krisko, A. (2020). SARS-CoV-2: At the Crossroad Between Aging and Neurodegeneration. *Movement Disorders*, 35(5), 716–720. <https://doi.org/10.1002/mds.28084>

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

Maldonado, J. R. (2013). Neuropathogenesis of Delirium: Review of Current Etiologic Theories and Common Pathways. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 21(12), 1190–1222. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.09.005>

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

Marcantonio, E. (2012). Postoperative Delirium: A 76-Year-Old Woman With Delirium Following Surgery. *JAMA*, 308(1). <https://doi.org/10.1001/jama.2012.6857>

McAvay, G. J., Van Ness, P. H., Bogardus, S. T., Zhang, Y., Leslie, D. L., Leo-Summers, L. S., & Inouye, S. K. (2006). Older Adults Discharged from the Hospital with Delirium: 1-Year Outcomes: ONE-YEAR OUTCOMES FOR PATIENTS DISCHARGED DELIRIOUS. *Journal of the American Geriatrics Society*, 54(8), 1245–1250. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2006.00815.x>

McDougall, F., Matthews, F., Kvaal, K., Dewey, M., & Brayne, C. (2007). Prevalence and symptomatology of

depression in older people living in institutions in England and Wales. *Age And Ageing*, 36(5), 562-568. <https://doi.org/10.1093/ageing/afm111>

Meyer, S., Meyer, O., & Kressig, R. (2010). Medikamentenassoziiertes Delirium. *Therapeutische Umschau*, 67(2), 79-83. <https://doi.org/10.1024/0040-5930/a000015>

Nath, A. (2020). Neurologic complications of coronavirus infections. *Neurology*, 94(19), 809–810. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009455>

Oficina del Procurador de las Personas de Edad Avanzada (2017). Perfil demográfico de la población de edad avanzada: Puerto Rico y el Mundo. Estado Libre Asociado de Puerto Rico.

O'Hanlon, S., & Inouye, S. K. (2020). Delirium: A missing piece in the COVID-19 pandemic puzzle. *Age and Ageing*, 49(4), 497–498. <https://doi.org/10.1093/ageing/afaa094>

O'Keeffe, S. (1999). Clinical significance of delirium subtypes in older people. *Age and Ageing*, 28(2), 115–119. <https://doi.org/10.1093/ageing/28.2.115>

Pérez-Pedrogo, C., Francia-Martínez, M., & Martínez-Taboas, A. (2020). COVID-19 in Puerto Rico: Preliminary observations on social distancing and societal response toward a novel health stressor. *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice, and Policy*, 12(5), 515–517. <https://doi.org/10.1037/tra0000664>

Pisani, M. A. (2007). Characteristics Associated with Delirium in Older Patients in a Medical Intensive Care Unit. *Archives*

of Internal Medicine, 167(15), 1629. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.15.1629>

Pisani, M. A., McNicoll, L., & Inouye, S. K. (2003). Cognitive impairment in the intensive care unit. *Clinics in Chest Medicine*, 24(4), 727–737. [https://doi.org/10.1016/S0272-5231\(03\)00092-3](https://doi.org/10.1016/S0272-5231(03)00092-3)

Pisani, M. A., Murphy, T. E., Araujo, K. L. B., Slattum, P., Van Ness, P. H., & Inouye, S. K. (2009). Benzodiazepine and opioid use and the duration of intensive care unit delirium in an older population*: *Critical Care Medicine*, 37(1), 177–183. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318192fcf9>

Porter, R. S., In Kaplan, J. L., In Lynn, R. B., In Reddy, M. T., & Merck & Co. (2018). *The Merck manual of diagnosis and therapy*.

Prina, A. M., Acosta, D., Acostas, I., Guerra, M., Huang, Y., Jotheeswaran, A. T., Jimenez-Velazquez, I. Z., Liu, Z., Llibre Rodriguez, J. J., Salas, A., Sosa, A. L., Williams, J. D., & Prince, M. (2016). Cohort Profile: The 10/66 study. *International Journal of Epidemiology*, dyw056. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw056>

Puntmann, V. O., Carerj, M. L., Wieters, I., Fahim, M., Arendt, C., Hoffmann, J., Shchendrygina, A., Escher, F., Vasa-Nicotera, M., Zeiher, A. M., Vehreschild, M., & Nagel, E. (2020). Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>

- Smith, P. J., & Monk, T. G. (2009). *Executive Function and Depression as Independent Risk Factors for Postoperative Delirium*. 110(4), 7.
- Stucky, K., Kirkwood, M., & Donders, J. (2020). *Clinical neuropsychology study guide and board review* (2nd ed.). Oxford University Press.
- Tobar, E., Romero, C., Galleguillos, T., Fuentes, P., Cornejo, R., Lira, M. T., de la Barrera, L., Sánchez, J. E., Bozán, F., Bugedo, G., Morandi, A., & Wesley Ely, E. (2010). Método para la evaluación de la confusión en la unidad de cuidados intensivos para el diagnóstico de delirium: Adaptación cultural y validación de la versión en idioma español. *Medicina Intensiva*, 34(1), 4–13. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2009.04.003>
- 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. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 14.
- Van Rompaey, B., Elseviers, M. M., Schuurmans, M. J., Shortridge-Baggett, L. M., Truijen, S., & Bossaert, L. (2009). Risk factors for delirium in intensive care patients: A prospective cohort study. *Critical Care*, 13(3), R77. <https://doi.org/10.1186/cc7892>
- Vega, I. E., Cabrera, L. Y., Wygant, C. M., Velez-Ortiz, D., & Counts, S. E. (2017). Alzheimer's Disease in the Latino Community: Intersection of Genetics and Social Determinants of Health. *Journal of Alzheimer's Disease*, 58(4), 979–992. <https://doi.org/10.3233/JAD-161261>
- Wei, L. A., Fearing, M. A., Sternberg, E. J., & Inouye, S. K. (2008). The Confusion Assessment Method: A Systematic Review of Current Usage: CAM: 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>
- Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Xia, J., Zhou, X., Xu, S., Huang, H., Zhang, L., Zhou, X., Du, C., Zhang, Y., Song, J., Wang, S., Chao, Y., Yang, Z., Xu, J., Zhou, X., Chen, D., Xiong, W., ... Song, Y. (2020). Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
- World Health Organization. (2020). Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance. *Pediatrics i Medycyna Rodzinna*, 16(1), 9–26. <https://doi.org/10.15557/PiMR.2020.0003>
- WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Who.int. (2020). Retrieved 24 August 2020, from <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>