

# Seguridad, efectividad clínica y coste-efectividad de intervenciones para la prevención del delirium en el ingreso hospitalario

Informes de Evaluación  
de Tecnologías Sanitarias  
SESCS

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**



MINISTERIO  
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN  
de Tecnologías Sanitarias y Productos Sanitarios



Gobierno  
de Canarias



# Seguridad, efectividad clínica y coste-efectividad de intervenciones para la prevención del delirium en el ingreso hospitalario

Informes de Evaluación  
de Tecnologías Sanitarias  
SESCS

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**



MINISTERIO  
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN  
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



Gobierno  
de Canarias

LEÓN SALAS, B.

Seguridad, efectividad clínica y coste-efectividad de intervenciones para la prevención del delirium en el ingreso hospitalario / León Salas... [et al.]. – Madrid: Ministerio de Sanidad. Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de la Salud, – 445 páginas; 24 cm. – (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).

NIPO: 133-20-048-6

1. Prevención 2. Delirium 3. Revisión sistemática 4. Evaluación económica 5. Hospitalización

I. Canarias. Servicio Canario de la Salud II. España. Ministerio de Sanidad.

El Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud asume la responsabilidad exclusiva de la forma y el contenido final de este informe. Las manifestaciones y conclusiones de este informe son las del Servicio de Evaluación y no necesariamente las de sus revisores externos.

Edita: Ministerio de Sanidad. Servicio Canario de la Salud

Este documento ha sido realizado por el Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 4 de marzo de 2019 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 13 de diciembre de 2019).

Para citar este informe:

León Salas B, Trujillo Martín MM, Linertová R, Toledo Chávarri A, Martínez del Castillo LP, García García J, Pérez Ros P, Cruz Orduña I, Rivas Ruiz F, Pérez Báez IA, de Pascual Medina AM, Delgado Rodríguez J, Benítez Rosario MA, González Guillermo T, Rodríguez Rodríguez L, Serrano Aguilar P. Seguridad, efectividad clínica y coste-efectividad de intervenciones para la prevención del delirium en el ingreso hospitalario. Ministerio de Sanidad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2020. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.



MINISTERIO  
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN  
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



Gobierno  
de Canarias



## Agradecimientos

Los autores del presente estudio queremos expresar nuestro especial agradecimiento a Carlos González Rodríguez, por su apoyo en las tareas de documentación y edición.





# Índice

<b>SIGLAS Y ACRÓNIMOS</b>	<b>15</b>
<b>RESUMEN EN LENGUAJE NO ESPECIALIZADO</b>	<b>17</b>
<b>PLAIN LANGUAGE SUMMARY</b>	<b>19</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>21</b>
<b>EXECUTIVE SUMMARY</b>	<b>30</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	<b>39</b>
I.1. Problema de salud y uso actual de la tecnología	39
I.1.1. Definición	39
I.1.2. Epidemiología	39
I.1.3. Etiología	40
I.1.4. Manifestaciones clínicas	41
I.1.5. Consecuencias del delirium	42
I.1.6. Diagnóstico	43
I.1.7. Tratamiento	45
I.2. Descripción y características técnicas de la tecnología	45
I.2.1. Intervenciones para la prevención del delirium	45
I.2.2. Indicaciones de intervenciones para la prevención del delirium	48
I.2.3. Marco regulatorio de la tecnología en España y situación actual de la tecnología en el Sistema Nacional de Salud	49
I.3. Justificación de la evaluación	49
<b>II. OBJETIVOS</b>	<b>51</b>
II.1. Preguntas de investigación	51
<b>III. METODOLOGÍA</b>	<b>53</b>
III.1. Efectividad y seguridad	53
III.1.1. Criterios de selección de estudios	54
III.1.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda	56

III.1.3. Proceso de selección de estudios	57
III.1.4. Evaluación del riesgo de sesgo	58
III.1.5. Proceso de extracción de datos	58
III.1.6. Método de análisis y síntesis de los datos	59
III.2. Coste-efectividad	61
III.2.1. Criterios de selección de estudios	61
III.2.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda	61
III.2.3. Proceso de selección de estudios	62
III.2.4. Evaluación crítica de la calidad metodológica	62
III.2.5. Proceso de extracción de datos	62
III.2.6. Síntesis de los datos	63
III.3. Análisis económico	63
III.3.1. Análisis de coste-efectividad	63
III.3.2. Modelo de decisión	63
III.3.3. Análisis de sensibilidad	64
III.4. Análisis de los aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes	65
III.4.1. Alcance de la revisión	65
III.4.2. Criterios de selección de estudios	66
III.4.3. Fuentes de información, estrategia de búsqueda y proceso de selección de estudios	66
III.4.4. Proceso de extracción de datos, análisis y síntesis de los hallazgos	67
III.5. Evaluación de la calidad de la evidencia y formulación de recomendaciones	68
III.6. Participación de grupos de interés	71
III.6.1. Participación de los pacientes	71
III.6.2. Participación de los profesionales sanitarios	71
III.6.3. Participación de la industria	72
III.7. Revisión externa	72
<b>IV. RESULTADOS</b>	<b>73</b>
IV.1. Efectividad y seguridad	73
IV.1.1. Resultado de la búsqueda bibliográfica	73
IV.1.2. Características de los estudios	76

IV.1.3 Calidad metodológica de los estudios incluidos	107
IV.1.4 Descripción y análisis de resultados	111
IV.1.5 Evaluación de la calidad de la evidencia	150
IV.2. Coste-efectividad	151
IV.2.1. Resultado de la búsqueda bibliográfica	151
IV.2.2. Características y resultados de los estudios incluidos	152
IV.2.3. Valoración de la calidad metodológica	159
IV.3. Análisis económico	160
IV.3.1. Descripción del modelo	160
IV.3.2. Estimación de parámetros	162
IV.3.3. Resultados del caso base	166
IV.3.4. Resultados del análisis de sensibilidad	166
IV.4. Análisis de los aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes	171
IV.4.1. Resultado de la búsqueda bibliográfica	171
IV.4.2. Aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes	181
<b>V. DISCUSIÓN</b>	<b>192</b>
V.1. Seguridad y efectividad	192
V.2. Coste-efectividad	197
V.3. Aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes	199
V.4. Fortalezas y limitaciones	200
<b>VI. CONCLUSIONES</b>	<b>203</b>
<b>VII. RECOMENDACIONES</b>	<b>207</b>
<b>CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES Y REVISORES EXTERNOS</b>	<b>208</b>
<b>DECLARACIÓN DE INTERESES</b>	<b>212</b>
<b>REFERENCIAS</b>	<b>213</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>233</b>
Anexo 1. Estrategia de búsqueda para eficacia y efectividad.	233
Anexo 2. Herramientas utilizadas para evaluar el riesgo de sesgo de los	

estudios incluidos.	241
Anexo 3. Estrategia de búsqueda para estudios económicos.	242
Anexo 4. Valoración de la calidad metodológica los estudios económicos.	251
Anexo 5. Estrategia de búsqueda de aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes.	252
Anexo 6. Niveles de evidencia y grados de recomendación. Criterios GRADE.	266
Anexo 7. Estudios excluidos.	268
Anexo 8. Estudios en marcha.	276
Anexo 9. Tablas de evidencia de los estudios incluidos.	278
Anexo 10. Riesgo de sesgo de los ECA incluidos.	335
Anexo 11. Perfiles de evidencia GRADE.	381
Anexo 12. Valoración de la transferibilidad de las evaluaciones económicas.	430
Anexo 13. Resultados del meta-análisis.	431
Anexo 14. Marco GRADE de la evidencia a las recomendaciones (EtD).	437

# Índice de tablas

Tabla 1. Epidemiología del delirium en personas mayores .....	40
Tabla 2. Factores de riesgo para delirium en mayores.....	41
Tabla 3. Criterios diagnósticos para el delirium .....	44
Tabla 4. Criterios de selección de los estudios.....	54
Tabla 5. Bases de datos bibliográficas consultadas. Efectividad y seguridad .....	57
Tabla 6. Bases de datos bibliográficas consultadas. Aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes .....	67
Tabla 7. Variables de interés y su importancia .....	68
Tabla 8. Determinantes de la calidad de la evidencia .....	69
Tabla 9. Niveles de calidad de la evidencia.....	70
Tabla 10. Principales características de los ECA incluidos. Efectividad y seguridad.....	76
Tabla 11. Características clínicas y sociodemográficas de los participantes de los estudios incluidos. Efectividad y seguridad.....	82
Tabla 12. Características de las intervenciones farmacológicas .....	94
Tabla 13. Características de las intervenciones perioperatorias relacionadas con la anestesia.....	97
Tabla 14. Características de las intervenciones no farmacológicas .....	100
Tabla 15. Características de las intervenciones multicomponente .....	100
Tabla 16. Medidas de resultado de los estudios incluidos. Efectividad y seguridad.....	102
Tabla 17. Riesgo de sesgo de los ECA incluidos. Criterios Cochrane .....	107
Tabla 18. Componentes individuales de la intervención multicomponente incluida en los estudios.....	140
Tabla 19. Características y resultados de los estudios incluidos. Coste- efectividad .....	157
Tabla 20. Calidad metodológica de los estudios incluidos. Coste-efectividad...	159
Tabla 21. Parámetros del modelo.....	164
Tabla 22. Resultados del caso base.....	166
Tabla 23. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico .....	167
Tabla 24. Características de los estudios incluidos. Aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes .....	173

Tabla 25. Valoración de las limitaciones metodológicas de los estudios cualitativos. CASPe .....	179
Tabla 26. Valoración de las limitaciones metodológicas de las revisiones sistemáticas con el instrumento AMSTAR-2.....	180
Tabla 27. Principales hallazgos de la revisión .....	181

# Índice de figuras

Figura 1. Descripción gráfica del proceso de selección de estudios. Efectividad y seguridad.....	75
Figura 2. Incidencia de delirium. Intervención farmacológica .....	112
Figura 3. Incidencia de delirium. Inhibidores de la colinesterasa.....	113
Figura 4. Gravedad del delirium. Inhibidores de la colinesterasa .....	114
Figura 5. Incidencia de delirium. Antipsicóticos .....	115
Figura 6. Duración del delirium (días). Antipsicóticos.....	116
Figura 7. Gravedad del delirium. Antipsicóticos.....	116
Figura 8. Estancia media hospitalaria (días). Antipsicóticos.....	117
Figura 9. Eventos adversos. Antipsicóticos .....	117
Figura 10. Incidencia de delirium. Hipnóticos/sedantes.....	119
Figura 11. Duración del delirium (días). Hipnóticos/sedantes .....	120
Figura 12. Mortalidad intrahospitalaria. Hipnóticos/sedantes .....	121
Figura 13. Mortalidad después del alta hospitalaria. Hipnóticos/sedantes .....	121
Figura 14. Estancia media hospitalaria (días). Hipnóticos/sedantes .....	122
Figura 15. Eventos adversos. Hipnóticos/sedantes.....	123
Figura 16. Consumo de medicamentos psicotrópicos. Hipnóticos/sedantes .....	124
Figura 17. Complicaciones postoperatorias. Hipnóticos y sedantes.....	124
Figura 18. Incidencia de delirium. Antiinflamatorios: metilprednisolona .....	126
Figura 19. Incidencia de delirium. Intervención perioperatoria de reducción de utilización de opiáceos.....	129
Figura 20. Incidencia de delirium. Intervención perioperatoria de control/reducción de intensidad de la anestesia general .....	130
Figura 21. Estado cognitivo. Intervención perioperatoria de control/reducción de intensidad de la anestesia general .....	132
Figura 22. Complicaciones postoperatorias. Intervención multicomponente .....	132
Figura 23. Incidencia de delirium. Intervención multicomponente .....	142
Figura 24. Duración del delirium (días). Intervención multicomponente .....	143
Figura 25. Gravedad del delirium. Intervención multicomponente.....	144
Figura 26. Mortalidad intrahospitalaria. Intervención multicomponente .....	144
Figura 27. Mortalidad después del alta hospitalaria. Intervención multicomponente .....	145

Figura 28. Estancia media hospitalaria (días). Intervención multicomponente .....	146
Figura 29. Retorno a la vida independiente. Intervención multicomponente .....	147
Figura 31. Caídas. Intervención multicomponente .....	149
Figura 32. Úlceras por presión. Intervención multicomponente .....	149
Figura 33. Infecciones del tracto urinario. Intervención multicomponente .....	150
Figura 30. Complicaciones postoperatorias. Intervención multicomponente .....	150
Figura 34. Descripción gráfica del proceso de selección de estudios. Coste-efectividad .....	152
Figura 35. Modelo conceptual .....	161
Figura 36. Diagrama de tornado: Intervención multicomponente vs. Cuidados habituales .....	169
Figura 37. Plano coste-efectividad: Intervención multicomponente vs. Cuidados habituales .....	170
Figura 38. Curva de aceptabilidad del coste-efectividad: Intervención multicomponente vs. Cuidados habituales .....	170
Figura 39. Descripción gráfica del proceso de selección de estudios. Aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes .....	172



## Siglas y Acrónimos

AEMPS:	Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
AVAC:	Años de Vida Ajustados por Calidad
CAM:	Confusion Assessment Method
CPAF:	Comisión de prestaciones, aseguramiento y financiación
DE:	Desviación estándar
DOSS:	<i>Delirium Observation Screening Scale</i>
DRS:	<i>Delirium Rating Scale</i>
DRS-R-98:	<i>Delirium Rating Scale Revised-98</i>
ECA:	Ensayo clínico aleatorizado
EMA:	European Medicines Agency
ETS:	Evaluación de Tecnología Sanitaria
EUnetHTA:	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
GBP:	Libras esterlinas británicas, del inglés <i>Great Britain pounds</i>
GRADE:	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HELP:	Hospital Elder Life Program
IC:	Intervalo de confianza
IQR:	Intervalo intercuartílico
MD:	Diferencia de medias
MDAS:	<i>Memorial Delirium Assessment Scale</i>
NICE:	<i>Health and Care Excellence</i>
MMSE:	<i>Mini Mental State Examination</i>
OBS:	<i>Organic Brain Syndrome Scale</i>
OMS:	Organización Mundial de la Salud
RCEI:	<i>Ratio coste-efectividad incremental</i>
RR:	Riesgo relativo, del inglés <i>Risk Ratio</i>

RS: Revisión sistemática  
SMD: Diferencia de medias estandarizada  
SNS: Sistema Nacional de Salud  
UCI: Unidad de cuidados intensivos

# Resumen en lenguaje no especializado

El delirium, también conocido como estado mental alterado, síndrome confusional agudo, agitación nocturna, encefalopatía o síndrome orgánico cerebral agudo, es un síndrome con inicio repentino y desarrollo fluctuante, que puede durar varios días o incluso semanas. Su característica clínica fundamental es una alteración de la atención acompañada de problemas de memoria, orientación, percepción o razonamiento. El delirium es el segundo síndrome más frecuente en el medio hospitalario, después de la depresión, y se presenta con mayor frecuencia en los pacientes ingresados, especialmente en los ancianos, los pacientes quirúrgicos en el periodo postoperatorio y aquellos que tienen una enfermedad en fase terminal. Por tanto, la prevención del delirium en los hospitales debe ser una prioridad.

Existen diversas intervenciones para la prevención del delirium: farmacológicas, no farmacológicas, perioperatorias (antes de, durante y tras una cirugía) y multicomponente (compuestas por más de una de las anteriores). La función de estas intervenciones es tratar de modificar aquellos factores de riesgo del delirium que son modificables y que están relacionados con la atención hospitalaria, como son el uso de restricción física, uso de medicación, deshidratación, malnutrición, discapacidad sensorial, dolor, estreñimiento, entre otros.

El objetivo de este informe es evaluar la seguridad, efectividad clínica y coste-efectividad de las intervenciones para la prevención del delirium en el ingreso hospitalario. Para ello, se ha realizado una revisión en profundidad de la literatura científica y un estudio económico.

La combinación de resultados de los estudios identificados muestra que la aplicación de intervenciones multicomponente a personas de 65 o más años ingresados en hospital en comparación con no aplicarlas (cuidado habitual) reduce el número de personas que sufren delirium así como la duración y la gravedad del delirium en aquellas que lo sufren. No se encontraron diferencias importantes en mortalidad, duración de la estancia hospitalaria y retorno de los pacientes a la vida independiente. Las pruebas científicas disponibles respecto a las intervenciones farmacológicas, no farmacológicas y perioperatorias son aún insuficientes como para establecer una conclusión clara, con excepción del uso de la dexmedetomidina, donde también se observó una reducción del número de casos de delirium y la duración del delirium.

Aunque la intervención multicomponente es más cara que el cuidado habitual, aporta beneficios para los pacientes y el sistema sanitario, por lo que sería rentable su incorporación en la práctica habitual.

# Plain language summary

Delirium, also known as altered mental status, acute confusional syndrome, nocturnal agitation, encephalopathy, or acute organic brain syndrome, is a syndrome with a sudden start and fluctuating development, which may last several days or even weeks. Its fundamental clinical characteristic is an alteration of the attention accompanied by memory, orientation, perception or reasoning problems. Delirium is the second most frequent syndrome in the hospital setting, after depression, and it occurs more frequently in the elderly, surgical patients in the postoperative period and those with a terminal disease. Therefore, the prevention of delirium should be a priority in the hospitals. There are several interventions for the prevention of delirium: pharmacological, non-pharmacological, perioperative (before, during and after surgery) and multicomponent (composed of more than one of the previous). The aim of these interventions is to try to modify those risk factors of delirium that are modifiable and related to hospital care, such as the use of physical restraint, use of medication, dehydration, malnutrition, sensory disability, pain, and constipation, among others.

The aim of this report is to assess the safety, clinical effectiveness and cost-effectiveness of interventions for delirium prevention at hospital admission. To this end, a systematic review of the scientific literature and an economic evaluation have been carried out.

The combination of results from the identified studies shows that application of multicomponent interventions to patients aged 65 or over in the hospital setting compared to not applying (usual care) reduces the number of those suffering from delirium as well as the duration and severity of delirium in those who suffer it. No important differences were found in mortality, length of hospital stay and return of patients to independent living. The available evidence regarding pharmacological, non-pharmacological and perioperative interventions does not allow to draw a clear conclusion, with the exception of the use of dexmedetomidine that reduces the number of patients suffering from delirium and duration of delirium.

Although multicomponent intervention is more expensive than usual care, it provides benefits for patients and the healthcare system, and therefore its inclusion into routine practise would be a cost-effective strategy.



# Resumen

## Introducción

El delirium, también conocido como estado mental alterado, síndrome confusional agudo, agitación nocturna, encefalopatía o síndrome orgánico cerebral agudo, es un síndrome causado por diferentes factores y con varias formas de presentación. Tiene un comienzo agudo y curso fluctuante, que puede durar varios días o incluso semanas. Su característica clínica fundamental es una alteración de la atención acompañada de una disfunción cognitiva (alteración de memoria, orientación, percepción, razonamiento). Puede acompañarse de síntomas conductuales (ansiedad, agresividad, hipomanía) o cambios autonómicos (sudoración, frialdad). El delirium es el segundo síndrome más prevalente en el ámbito hospitalario después de la depresión y se presenta entre 14% y 56% de los pacientes ingresados. En este ámbito los pacientes con mayor riesgo de presentar delirium son los ancianos, los pacientes quirúrgicos en el periodo postoperatorio y aquellos que tienen una enfermedad en fase terminal.

La prevención del delirium debe ser una prioridad en el ámbito hospitalario, ya que se trata de un síndrome con un gran impacto en los resultados en salud y que podría prevenirse en el 30-40% de los casos. Dado su carácter multifactorial, existen diversas intervenciones de prevención: farmacológicas, no farmacológicas, perioperatorias y multicomponente. La función de estas intervenciones es tratar de modificar aquellos factores de riesgo de delirium que son modificables y que están relacionados con la atención hospitalaria, como el uso de restricción física, uso de medicación, deshidratación, malnutrición, discapacidad sensorial, dolor, estreñimiento, entre otros.

## Objetivo

El objetivo principal del presente informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria (ETS) es evaluar la seguridad, efectividad clínica y coste-efectividad de intervenciones para la prevención del delirium en personas de 65 o más años en el ingreso hospitalario.

# Metodología

## **Efectividad y seguridad**

Se realizó una revisión sistemática (RS) de la literatura científica publicada. Se consultaron las siguientes bases de datos (fecha búsqueda: desde 2015 a marzo 2019): MEDLINE, EMBASE, WOS y CENTRAL. Se aplicó y adaptó una estrategia de búsqueda exhaustiva diseñada por la Colaboración Cochrane en dos RS previas que incluyó vocabulario controlado y términos en texto libre. La búsqueda se completó con el examen manual del listado bibliográfico de RS e informes de ETS previos. Se seleccionaron estudios originales publicados en inglés o español que evaluaran intervenciones para la prevención del delirium. Se seleccionaron ensayos clínicos aleatorizados (ECA) realizados en pacientes de 65 o más años en el ámbito hospitalario.

Las medidas de resultado consideradas fueron: incidencia de delirium, duración del delirium, gravedad del delirium, mortalidad, estancia media hospitalaria, retorno a la vida independiente, estado cognitivo, calidad de vida relacionada con la salud, eventos adversos, consumo de medicamentos psicotrópicos, caídas, necesidad de sujeción, úlceras por presión, infecciones y otras complicaciones. Las variables de resultado consideradas críticas para la toma de decisiones por parte del grupo de trabajo del presente informe fueron: incidencia de delirium, duración del delirium, gravedad del delirium, mortalidad, estancia media hospitalaria y retorno a la vida independiente.

Las limitaciones metodológicas de los estudios incluidos fueron evaluadas de acuerdo a los criterios de la colaboración Cochrane. Se realizó una síntesis cuantitativa de los resultados mediante meta-análisis usando el programa estadístico *Review Manager (RevMan)*. La evaluación de la calidad de la evidencia y la graduación de la fuerza de las recomendaciones se realizó siguiendo la metodología del grupo internacional de trabajo *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*.

## **Coste-efectividad**

Se realizó una RS. Se llevó a cabo una búsqueda específica de evaluaciones económicas en las mismas bases de datos electrónicas que para la búsqueda de efectividad y seguridad sin limitación temporal. Se consideraron evaluaciones económicas completas que evaluaran intervenciones para la prevención del delirium. Los criterios de inclusión



respecto a participantes, intervención y comparador fueron los mismos que los de la RS de efectividad y seguridad.

Adicionalmente, se realizó un análisis de coste-efectividad de una intervención multicomponente para prevenir delirium en personas mayores hospitalizadas, con el fin de aportar la evidencia más actual desde el punto de vista del Sistema Nacional de Salud (SNS). La información se sintetizó en un modelo tipo árbol de decisiones con el horizonte temporal de un año. Los costes se expresaron en euros de 2019. El modelo recoge las consecuencias económicas y sobre la calidad de vida de los siguientes eventos: episodio de delirium, úlceras por presión, demencia de nueva aparición, nueva institucionalización, hospitalización prolongada, muerte intrahospitalaria y muerte un año después del alta hospitalaria.

### **Aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes**

El alcance de la evaluación de estos aspectos partió de la misma población, intervención y comparación descrita anteriormente para la evaluación de la seguridad, efectividad clínica y coste efectividad. Se realizaron búsquedas sistemáticas de artículos en las bases de datos electrónicas EMBASE, Medline y Web of Science (WOS), desde 2009 hasta abril de 2019. Se ha realizado una síntesis narrativa para la redacción de los resultados teniendo en cuenta criterios de relevancia, coherencia y triangulación de datos y/o fuentes.

## **Resultados**

### **Efectividad y seguridad**

Un total de 49 ECA pudieron ser finalmente incluidos de acuerdo con los criterios de selección pre-establecidos, con un total de 12.081 participantes: 25 ECA sobre intervenciones farmacológicas, 12 intervenciones perioperatorias, 10 intervenciones multicomponente (combinación de dos o más de las anteriores) y 2 intervenciones no farmacológicas. La duración media del ingreso hospitalario fue  $6,2 \pm 2,3$  días y varió entre un mínimo de 3 días y un máximo de 14 días. El porcentaje de hombres y mujeres participantes en los estudios fue casi similar (45,4% hombres y 55,6% mujeres) y la edad media se situó en 78,2 años (DE: 4,4). Nueve estudios se realizaron en pacientes de medicina general, 36 estudios en pacientes de cirugía y 4 estudios en pacientes de unidad de cuidados intensivos (UCI).

La calidad global de la evidencia fue considerada muy baja.

Según los resultados para las intervenciones farmacológicas, el grupo de hipnóticos y sedantes fue el único que redujo la incidencia de delirium en un 46% (13 estudios; RR=0,54; IC95%=0,36 a 0,80; P=0,002; I<sup>2</sup>=75%). En el análisis realizado por tipo de fármaco se observó que sólo ciertos fármacos reducen la incidencia de delirium durante la hospitalización frente al tratamiento estándar/placebo. Tal es el caso de la dexmedetomidina (6 estudios) que redujo la incidencia del delirium en un 48%, la rivastigmina (1 estudio) en un 64%, la olanzapina (1 estudio) en un 64%, y el ramelteón (1 estudio) en un 91%. Aunque estos hallazgos parecen prometedores, se han de valorar con cautela en el caso de la rivastigmina, la olanzapina y el ramelteón debido al reducido número de estudios. Además, el ramelteón no está autorizado ni por la *European Medicines Agency* (EMA) ni por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).

Las intervenciones perioperatorias destinadas a limitar la utilización de opiáceos (2 estudios; RR=0,50; IC95%=0,29 a 0,86; P=0,01; I<sup>2</sup>=0%) y las intervenciones que controlan (disminuyen) la intensidad de la anestesia general (3 estudios; RR=0,77; IC95%=0,59 a 0,99; P=0,04; I<sup>2</sup>=31%) también redujeron la incidencia de delirium en un 50% y 33%, respectivamente.

Por último, las intervenciones multicomponente (10 estudios; RR=0,62; IC95%=0,54 a 0,72; P<0,00001; I<sup>2</sup>=0%) disminuyeron la incidencia de delirium en un 38% frente al cuidado habitual. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el resto de intervenciones.

Respecto al resto de variables críticas, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las intervenciones estudiadas y la atención habitual, con excepción del uso de la dexmedetomidina, que redujo la duración del delirium en 0,70 días (2 estudios; MD= -0,70; IC95%=-1,03 a -0,37; P<0,001; I<sup>2</sup>=0%) y las intervenciones multicomponente, que redujeron tanto la duración del delirium en 1,2 días (6 estudios; MD=-1,18; IC95%=-1,95 a -0,40; P=0,003; I<sup>2</sup>=0%) como su gravedad (3 estudios; SMD=-0,98; IC95%=-1,46 a -0,49; P<0,0001; I<sup>2</sup>=0%).

### **Coste-efectividad**

Se identificaron dos estudios económicos publicados que compararon cada uno de ellos una intervención multicomponente para la prevención del delirium frente al cuidado habitual. Estos estudios se realizaron en el contexto de la elaboración de una guía de práctica clínica sobre la prevención y manejo del delirium publicada por NICE en 2010. Los

autores de ambos estudios concluyeron que la intervención multicomponente se asoció con un coste promedio más bajo y beneficio más alto que el cuidado habitual, siendo estrategias dominantes.

No se identificaron evaluaciones económicas de otro tipo de intervenciones para la prevención del delirium.

En el análisis económico realizado para el contexto del sistema sanitario de nuestro país, se basó en una intervención multicomponente que cubría cuatro componentes (cuidado individualizado, formación del personal, estimulación cognitiva y movilización). Teniendo en cuenta el horizonte temporal de un año desde el alta hospitalaria, el resultado del análisis económico fue un coste promedio por paciente de 7.282 € para la estrategia de una intervención preventiva multicomponente, que resultó 140 € por paciente más cara que los cuidados habituales. La ratio de coste-efectividad incremental (RCEI) al comparar la intervención multicomponente con los cuidados habituales fue de 21.391 €/años de vida ajustados por calidad (AVAC), lo que estuvo por debajo del umbral de aceptabilidad de España y por lo tanto la estrategia de la intervención preventiva se consideró coste-efectiva.

### **Aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes**

Para la evaluación de estos aspectos se consideraron 24 estudios.

En España existe heterogeneidad en el acceso a intervenciones para la prevención del delirium.

En gran medida los factores de riesgo del delirium hospitalario son factores iatrogénicos modificables, como son los asociados con el uso de dispositivos de restricción física y el manejo de la agitación. Partiendo del principio ético de no maleficencia, se deben promover intervenciones seguras y efectivas para tratar de modificarlos.

Las consecuencias del delirium durante la hospitalización son graves. El delirium está asociado con aumento de la mortalidad, mayor estancia hospitalaria, aumento de complicaciones, mayor probabilidad de institucionalización y dependencia, además de un deterioro de la calidad de vida. El delirium impacta tanto en las personas que lo sufren como en sus cuidadores y los profesionales sanitarios que los atienden.

Los ECA incluidos en esta revisión fueron realizados en el marco de servicios hospitalarios concretos y mostraron que su implementación es factible en este contexto. Un estudio sobre la expansión de la intervención multicomponente propuesta por la Facultad de Medicina de la Universidad de Yale, el programa *Hospital Elder Life Program* (HELP)

desde un servicio específico al conjunto de un hospital encontró muchos desafíos de escalabilidad y sostenibilidad.

## Conclusiones

A partir de la RS, la evaluación económica y el análisis de los aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes realizado para el presente informe de ETS, se pueden establecer las siguientes conclusiones sobre las intervenciones de prevención del delirium en personas de 65 o más años en el ingreso hospitalario:

- La mejor evidencia disponible sobre efectividad y seguridad clínica de las intervenciones para la prevención del delirium proviene de 49 ECA.
- La evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad de intervenciones farmacológicas para la prevención del delirium consistente en 25 ECA que estudian un amplio número de fármacos diferentes (13 sobre hipnóticos/sedantes, 4 antipsicóticos, 2 inhibidores de la colinesterasa, 2 antiinflamatorios, 1 opioides, 1 antiepilépticos, 1 psicoestimulantes/nootrópicos, 1 hierba medicinal japonesa). Esta permite establecer que:
  - La combinación de resultados de los estudios mostró que el grupo de fármacos incluidos como hipnóticos/sedantes redujo la incidencia de delirium ( $P < 0,05$ ). De cada 1.000 pacientes intervenidos con hipnóticos/sedantes se previno el delirium en 103 pacientes (calidad de la evidencia: muy baja  $\oplus\ominus\ominus\ominus$ ). El resto de grupos de fármacos evaluados no presentaron diferencias estadísticamente significativas en incidencia del delirium respecto al grupo control ( $P > 0,05$ ): inhibidores de la colinesterasa (calidad de la evidencia: muy baja  $\oplus\ominus\ominus\ominus$ ), antipsicóticos (calidad de la evidencia: muy baja  $\oplus\ominus\ominus\ominus$ ), opioides (calidad de la evidencia: muy baja  $\oplus\ominus\ominus\ominus$ ), antiepilépticos (calidad de la evidencia: moderada  $\oplus\oplus\oplus\ominus$ ), antiinflamatorios (calidad de la evidencia: baja  $\oplus\oplus\ominus\ominus$ ) y psicoestimulantes/nootrópicos (calidad de la evidencia: muy baja  $\oplus\ominus\ominus\ominus$ ).
  - No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables gravedad del delirium, mortalidad, estancia en el hospital y retorno a la vida independiente en ninguno de los grupos de fármacos evaluados.
  - El análisis de subgrupos realizado por tipo de fármaco mostró que la dexmedetomidina (6 estudios), la rivastigmina (1 estudio), la olanzapina (1 estudio) y el ramelteón (1 estudio) fueron los únicos

tratamientos que redujeron la incidencia de delirium ( $P < 0,05$ ). Se previno el delirium en 108 de cada 1.000 pacientes con dexmedetomidina, 289 pacientes de cada 1.000 con rivastigmina, 257 de cada 1.000 pacientes con olanzapina y 313 de cada 1.000 pacientes con ramelteón. No obstante, los resultados sobre la rivastigmina, la olanzapina y el ramelteón han de valorarse con cautela pues provienen de un solo estudio en cada caso. Además, el ramelteón no está autorizado ni por la EMA ni por la AEMPS.

– Respecto a otras variables clave, la dexmedetomidina redujo de manera significativa la duración del delirium en 0,7 días ( $P < 0,05$ ). Sin embargo, la olanzapina aumentó la duración del delirium en 0,60 días y la gravedad del delirium en 1,90 puntos (medida con el instrumento DRS-R-98) ( $P < 0,05$ ) respecto al comparador.

- La evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad de intervenciones perioperatorias para la prevención del delirium consiste en 12 ECA (2 sobre reducción de la utilización de opiáceos; 3 sobre control/reducción de la intensidad de la anestesia general; 2 sobre alternativas de anestesia general y 5 sobre diferentes intervenciones perioperatorias). Esta permite establecer que:

– Las intervenciones perioperatorias destinadas a reducir la utilización de opiáceos (calidad de la evidencia: muy baja  $\oplus\ominus\ominus\ominus$ ) y las intervenciones que controlan la intensidad de la anestesia general (calidad de la evidencia: muy baja  $\oplus\ominus\ominus\ominus$ ) redujeron la incidencia de delirium en comparación con el grupo control ( $P < 0,05$ ). De cada 1.000 pacientes intervenidos se previno el delirium en 129 y en 85 pacientes, respectivamente. No se obtuvo efecto significativo para las intervenciones alternativas a la anestesia general (calidad de la evidencia: muy baja  $\oplus\ominus\ominus\ominus$ ).

– Respecto a otras variables, sólo las intervenciones perioperatorias destinadas a reducir la utilización de opiáceos redujeron también la duración del delirium en 5,7 días y la gravedad del delirium en 4,3 puntos según el instrumento DRS-98 ( $P < 0,05$ ).

- La limitada evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad de intervenciones no farmacológicas para la prevención del delirium (2 ECA de dos intervenciones diferentes) no permite establecer conclusiones claras al respecto.
- La evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad de intervenciones multicomponente para la prevención del delirium, consistió en 10 ECA (calidad de la evidencia: muy baja  $\oplus\ominus\ominus\ominus$ ). Las intervenciones multicomponente fueron variadas en tipo y número de

componentes, entre los que se encontraron los siguientes: 1) cuidado individualizado, 2) protocolo/checklist de orientación, 3) educación/formación del personal/familia, 4) reorientación, 5) evitar la privación sensorial, 6) objetos familiares, 7) estimulación cognitiva, 8) nutrición, 9) hidratación, 10) identificación de infección, 11) movilización, 12) higiene del sueño, 13) equipo multidisciplinar de cuidado, 14) valoración geriátrica comprensiva, 15) oxigenación, 16) electrolitos, 17) control del dolor, 18) revisión de la medicación, 19) valoración de la depresión y ansiedad, 20) cuidado de los intestinos y vejiga, y 21) prevención, detección y tratamiento de complicaciones postoperatorias. La evidencia permite establecer que:

–Las intervenciones multicomponente redujeron la incidencia de delirium en 89 de cada 1.000 pacientes ( $P<0,05$ ). Estas intervenciones también redujeron la duración del delirium en 1,18 días ( $P<0,05$ ) y la gravedad del delirium con un efecto grande ( $SMD=0,98$ ;  $P<0,05$ ) en comparación con el cuidado habitual.

–No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a mortalidad, estancia media hospitalaria y retorno a la vida independiente ( $P>0,05$ ).

- La evidencia disponible sobre coste-efectividad de intervenciones para la prevención del delirium es escasa. No se identificaron evaluaciones económicas de las intervenciones simples (farmacológicas, no farmacológicas o perioperatorias). Sólo se encontraron dos evaluaciones económicas de intervenciones multicomponente realizados en el contexto de la elaboración de una guía de práctica clínica sobre la prevención y manejo del delirium publicada por NICE en 2010. La intervención multicomponente se asoció con un coste promedio más bajo y beneficio más alto que el cuidado habitual.
- En un horizonte temporal de 1 año tras el alta hospitalaria desde la perspectiva del SNS español, una intervención multicomponente, basada en una intervención que cubría cuatro componentes (cuidado individualizado, formación del personal, estimulación cognitiva y movilización), reduciría el riesgo de sufrir delirium en un 39%, lo que resultaría en un coste adicional de 140 € y un beneficio adicional de 0,067 AVAC por paciente. Estos resultados implican una RCEI de 21.391 €/AVAC, valor que está por debajo del umbral de coste-efectividad utilizado actualmente en España, lo que significa que la intervención se consideraría coste-efectiva y siempre que el coste de la intervención no sobrepase los 356 € por paciente.

- La evidencia disponible sobre los aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes se basó en 24 estudios. Permite establecer que:
  - Existe heterogeneidad en el acceso a las medidas de prevención del delirium.
  - El delirium hospitalario es una condición iatrogénica evitable que causa sufrimiento y estrés a pacientes, cuidadores y profesionales sanitarios.
  - La implementación de los programas multicomponente a escala hospitalaria puede suponer desafíos de escalabilidad y sostenibilidad.

## Recomendaciones

Con la evidencia disponible sobre seguridad, efectividad y coste efectividad en el momento de la elaboración de este informe y la consideración de los aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes, se sugiere el empleo de intervenciones multicomponente (cuidado individualizado, formación del personal, estimulación cognitiva y movilización) para la prevención del delirium en pacientes de 65 o más años hospitalizados, siempre que el coste de la intervención no sobrepase 356 € por paciente (Recomendación: CONDICIONAL).

De acuerdo a la escasa evidencia disponible, no es posible hacer una recomendación sobre la implementación de las intervenciones simples para la prevención del delirium.

# Executive Summary

## Introduction

Delirium, also known as altered mental status, acute confusional syndrome, nocturnal agitation, encephalopathy, or acute organic brain syndrome, is a syndrome caused by different factors and with various forms of presentation. It has an acute onset and a fluctuating course, which may last several days or even weeks. Its fundamental clinical characteristic is an alteration of the attention accompanied by a cognitive dysfunction (alteration of memory, orientation, perception, reasoning). It may be accompanied by behavioural symptoms (anxiety, aggressiveness, hypomania) or autonomic changes (sweating, coldness). Delirium is the second most prevalent syndrome in the hospital setting after depression and occurs in 14% to 56% of admitted patients. In this setting the patients at greatest risk of presenting delirium are the elderly, surgical patients in the postoperative period and those with terminal illness.

The prevention of delirium should be a priority in the hospital setting, as it is a syndrome with a great impact on health outcomes and could be prevented in 30-40% of cases. Given its multifactorial nature, there are several prevention interventions: pharmacological, non-pharmacological, perioperative and multicomponent. The aim of these interventions is to try to modify those risk factors of delirium that are modifiable and that are related to hospital care, such as the use of physical restraint, use of medication, dehydration, malnutrition, sensory disability, pain, constipation, among others.

## Objectives

The main objective of the present health technology assessment (HTA) report is to assess the safety, clinical effectiveness and cost-effectiveness of interventions for the prevention of delirium in people aged 65 years or older at hospital admission.

## Method

### **Effectiveness and safety**

Systematic review (SR) of published literature was conducted. The



following databases were searched (search date: 2015 to March 2019): MEDLINE, EMBASE, WOS and CENTRAL. A comprehensive search strategy designed by the Cochrane Collaboration in two previous SR including controlled vocabulary and free text terms was adapted and applied. In addition, a manual search was performed with the references of included articles. Original studies published in English or Spanish that assessed interventions for the prevention of delirium were included. Randomised clinical trials (RCTs) conducted on patients aged 65 or over in the hospital setting were selected.

Considered outcome measures were: incidence of delirium, duration of delirium, severity of delirium, mortality, length of in-hospital stay, return to independent living, cognitive status, health-related quality of life, adverse events, consumption of psychotropic medications, falls, need for restraint, pressure ulcers, infections, and other complications. Outcomes considered critical for decision-making by the working group of this report were: incidence of delirium, duration of delirium, severity of delirium, mortality, mean hospital stay and return to independent living.

Methodological limitations were assessed using the criteria of the Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias for RTCs. Quantitative synthesis of the results was performed through meta-analysis using the statistical program Review Manager (RevMan) computer program. The methodology of the international working group Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) was followed to assess the quality of evidence and to grade the strength of the recommendations.

### **Cost-effectiveness**

A SR was conducted. A specific search for economic evaluations was carried out in the same electronic databases used in the search for effectiveness and safety without time limitation. Only complete economic evaluations of interventions for the prevention of delirium were considered. Inclusion criteria regarding participants, intervention and comparator were the same as those of effectiveness and safety review.

A cost-effectiveness analysis of a multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older people was carried out in order to provide the most current evidence from the point of view of the Spanish National Healthcare System (NHS). The information was synthesized in a decision tree model with a time horizon of one year. The costs were expressed in 2019 Euros. The model included the economic and quality of life consequences of the following events: delirium episode, pressure ulcers, new-onset dementia, new institutionalisation, prolonged

hospitalisation, in-hospital death and death one year after discharge from hospital.

### **Organizational, ethical, social and/or legal aspects and related to patients**

The scope of this evaluation included the same population, intervention and comparison described above for the evaluation of safety, clinical effectiveness and cost effectiveness and explored the categories and domains established by EUnetHTA on organizational, ethical, social, legal and patient-related aspects. EMBASE, Medline and Web of Science (WOS) electronic databases were systematically searched for articles from 2009 to April 2019. A narrative synthesis of the results taking into account criteria of relevance, coherence and triangulation of data and/or sources was undertaken.

## **Results**

### **Systematic review of effectiveness and safety**

Forty-nine RCTs (n=12,081) were finally included according to pre-established selection criteria. Among them, 25 RCTs assessed pharmacological interventions, 12 perioperative interventions, 2 non-pharmacological interventions, and 10 multicomponent interventions (combination of two or more of the above). The mean length of hospital stay was  $6.2 \pm 2.3$  days and ranged from a minimum of 3 days to a maximum of 14 days. The percentage of men and women participating in the studies was similar (45.4% men and 55.6% women) and the mean age was 78.2 years (SD: 4.4). Nine studies were conducted in general medicine patients, 36 studies in surgery patients and 4 studies in intensive care unit (ICU) patients.

The overall quality of the evidence was considered very low.

Based on the results for pharmacological interventions, the group of hypnotics and sedatives was the only one that reduced the incidence of delirium versus usual care (46%; 13 studies, RR=0.54, CI95%=0.36 to 0.80, P=0.002, I<sup>2</sup>=75%). In the analysis by drug type, it was observed that only certain drugs reduce the incidence of delirium during hospitalization compared to standard / placebo treatment. Such is the case of dexmedetomidine (6 studies) that reduced the incidence of delirium by 48%, rivastigmine (1 study) by 64%, olanzapine (1 study) by 64%, and ramelteon (1 study) by 91%. Although these findings seem promising, they should be cautiously evaluated in the case of rivastigmine, olanzapine, and ramelteon due to the small number of studies. In

addition, the ramelteón is not authorized by the European Medicines Agency (EMA) or by the Spanish Agency for Medicines and Health Products (AEMPS).

Perioperative interventions aimed at limiting opioid use (2 studies, RR=0.50, CI95%=0.29 to 0.86, P=0.01, I<sup>2</sup>=0%) and interventions aimed at controlling (decrease) the intensity of general anaesthesia (3 studies, RR=0.77, CI95%=0.59 to 0.99, P=0.04, I<sup>2</sup>=31%) also reduced the incidence of delirium by 50% and 33%, respectively.

Finally, multicomponent interventions (10 studies, RR=0.62, CI95%=0.54 to 0.72, P<0.00001, I<sup>2</sup>=0%) reduced the incidence of delirium by 38%. No statistically significant differences were observed for the rest of the interventions.

Regarding other critical variables, no statistically significant differences were observed between the studied interventions and usual care, with the exception of the use of dexmedetomidine, which reduced the duration of delirium by 0.70 days (2 studies; MD= -0.70, 95% CI= -1.03 to -0.37, P<0.001, I<sup>2</sup>=0%) and multicomponent interventions, which reduced both delirium duration by 1.2 days (6 studies, MD=-1.18, 95% CI=-1.95 to -0.40, P=0.003, I<sup>2</sup>=0%) and severity (3 studies, MDS=-0.98, 95% CI=-1.46 to -0.49, P<0.0001, I<sup>2</sup>=0%) (3 studies, MDS=-0.98, 95% CI=-1.46 to -0.49, P<0.0001, I<sup>2</sup>=0%).

### **Cost-effectiveness**

Two comprehensive economic evaluations have been identified that estimated the cost-effectiveness of a multicomponent intervention for the prevention of delirium versus usual care. These studies were conducted in the context of the development of a clinical practice guide on the prevention and management of delirium published by NICE in 2010. The authors of both studies concluded that multicomponent intervention was associated with a lower average cost and higher benefit than usual care, being dominant strategies. No economic evaluations of other types of interventions for the prevention of delirium were identified.

The economic analysis carried out in the context of our country's health system was based on a multicomponent intervention covering four components (individualised care, staff training, cognitive stimulation and mobilisation). Taking into account the time horizon of one year since hospital discharge, the result was an average cost of 7,282 € per patient for the strategy of a multicomponent preventive intervention, which was 140 € per patient more expensive than usual care. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) when comparing multicomponent intervention with usual care was 21,391 €/quality adjusted life years (QALYs), which

was below the Spanish acceptability threshold and therefore the preventive intervention strategy would be considered a cost-effective option.

### **Organizational, ethical, social and/or legal aspects and related to patients**

Twenty-four studies were considered for the evaluation of these aspects.

In Spain there is heterogeneity in the access to interventions for prevention of delirium, only scattered and scarce initiatives are carried out in some hospitals.

To a large extent, the risk factors for in-hospital delirium are modifiable iatrogenic factors, such as those associated with the use of physical restraint devices and agitation management. Based on the ethical principle of no maleficency, safe and effective interventions should be promoted to try to modify them.

The consequences of delirium during hospitalization are serious. Delirium is associated with increased mortality, longer hospital stay, increased complications, greater likelihood of institutionalization and dependence, and a deterioration in quality of life. Delirium has an impact not only on people who suffer from it but on their carers and the healthcare professionals who care for them.

The RCTs included in this review were conducted within the framework of specific hospital services and showed that their implementation is feasible in this context. A study on the expansion of the multicomponent intervention proposed by the Yale University School of Medicine, the Hospital Elder Life Program (HELP), from a specific service to a hospital as a whole found many challenges of scalability and sustainability.

## **Conclusions**

Based on SR, the economic evaluation and analysis of organizational, ethical, social, legal and patient-related aspects carried out for this HTA report, the following conclusions can be drawn about interventions for delirium prevention in people aged 65 and over on admission to hospital:

- The best available evidence on clinical effectiveness and safety of delirium prevention interventions comes from 49 RCTs.
- The available evidence on the effectiveness and safety of pharmacological interventions for the prevention of delirium consists of 25 RCTs that study a large number of different drugs (13 hypnotics/sedatives, 4 antipsychotics, 2 cholinesterase

inhibitors, 2 anti-inflammatories, 1 opioid, 1 antiepileptic, 1 psychostimulant/nootropic, 1 Japanese herbal medicine). According to it is possible to establish that:

- The group of drugs included as hypnotics/sedatives reduced the incidence of delirium ( $P < 0.05$ ). Delirium was prevented in 103 patients out of every 1,000 patients treated with hypnotics/sedatives (quality of evidence: very low  $\oplus\ominus\ominus\ominus$ ). All other drugs evaluated did not show statistically significant differences in incidence of delirium with respect to the control group ( $P > 0.05$ ): cholinesterase inhibitors (quality of evidence: very low  $\oplus\ominus\ominus\ominus$ ), antipsychotics (quality of evidence: very low  $\oplus\ominus\ominus\ominus$ ), opioids (quality of evidence: very low  $\oplus\ominus\ominus\ominus$ ), antiepileptics (quality of evidence: moderate  $\oplus\oplus\oplus\ominus$ ), anti-inflammatories (quality of evidence: low  $\oplus\oplus\ominus\ominus$ ) and psychostimulants/nootropics (quality of evidence: very low  $\oplus\ominus\ominus\ominus$ ).
- No statistically significant differences were found in delirium severity, mortality, hospital stay, and return to independent living in any of the evaluated drug groups.
- Subgroup analysis by drug type showed that rivastigmine (1 study), olanzapine (1 study), dexmedetomidine (6 studies) and ramelteon (1 study) were the only treatments that reduced the incidence of delirium ( $P < 0.05$ ). Delirium was prevented in 289 patients per 1,000 in rivastigmine, 257 per 1,000 patients in olanzapine, 108 per 1,000 patients in dexmedetomidine and 313 per 1,000 patients in ramelteon. However, the results on rivastigmine, olanzapine and ramelteon must be evaluated with caution since they come from a single study in each case. In addition, the ramelteón is not authorized by the EMA nor by the AEMPS.
- Regarding other key variables, dexmedetomidine significantly reduced the duration of delirium by 0.7 days ( $P < 0.05$ ). However, olanzapine increased delirium duration by 0.60 days and delirium severity by 1.90 points (measured with the DRS-R-98 instrument) ( $P < 0.05$ ) over the comparator.
- The available evidence on the effectiveness and safety of perioperative interventions for delirium prevention consists of 12 RCTs (2 on reduction of opioid use; 3 on control/reduction of

general anesthesia intensity; 2 on general anesthesia alternatives and 5 others perioperative interventions). According to it is possible to establish that:

- Perioperative interventions aimed at reducing opiate use (quality of evidence: very low  $\oplus\ominus\ominus\ominus$ ) and at controlling the intensity of general anaesthesia (quality of evidence: very low  $\oplus\ominus\ominus\ominus$ ) reduced the incidence of delirium compared to the control group ( $P<0.05$ ). Delirium was prevented in 129 and 85 patients out of every 1,000 intervened, respectively. No significant effect was obtained for alternative interventions to general anaesthesia (quality of evidence: very low  $\oplus\ominus\ominus\ominus$ ).
- With respect other variables, only perioperative interventions aimed at reducing opiate use also reduced the duration and severity of delirium ( $P<0.05$ ).
- The limited evidence on the effectiveness and safety of non-pharmacological interventions for the prevention of delirium (2 RCTs of 2 different interventions) does not allow clear conclusions to be drawn.
- The available evidence on the effectiveness and safety of multicomponent interventions for the prevention of delirium consists of 10 RCTs (quality of evidence: very low  $\oplus\ominus\ominus\ominus$ ). Assessed multicomponent interventions were varied in type and number of components, among which are the following: 1) individualized care, 2) counseling protocol/checklist, 3) staff/family education/training, 4) reorientation, 5) avoidance of sensory deprivation, 6) familiar objects, 7) cognitive stimulation, 8) nutrition, 9) hydration, 10) identification of infection, 11) mobilization, 12) sleep hygiene, 13) multidisciplinary care team, 14) comprehensive geriatric assessment, 15) oxygenation, 16) electrolytes, 17) pain control, 18) medication review, 19) depression and anxiety assessment, 20) bowel and bladder care, and 21) prevention, detection and treatment of postoperative complications. According to it is possible to establish that:
  - Multicomponent interventions reduced the incidence of delirium in 89 per 1,000 patients ( $P<0.05$ ). These interventions also reduced delirium duration by 1.18 days ( $P<0.05$ ) and delirium severity with a large effect ( $MDS=0.98$ ,  $P<0.05$ ) compared to usual care.

- No statistically significant differences were observed for mortality, mean hospital stay and return to independent living ( $P>0.05$ ).
- There is limited evidence available on the cost-effectiveness of interventions for the prevention of delirium. No economic evaluations of simple interventions (pharmacological, non-pharmacological or perioperative) were identified. The review identified two economic evaluations of multicomponent interventions conducted in the context of the development of a clinical practice guide on the prevention and management of delirium published by NICE in 2010. Multicomponent intervention was associated with lower average cost and higher benefit than usual care.
- In a time horizon of 1 year since hospital discharge and from the perspective of the Spanish NHS, a multicomponent intervention consisting of four components (individualized care, staff training, cognitive stimulation and mobilization) would reduce the risk of suffering delirium by 39%, resulting in an additional cost of € 140 and an additional benefit of 0.067 QALYs per patient. These results imply an ICER of 21,391 €/QALYs, a value that is below the cost-effectiveness threshold currently used in Spain, which means that the intervention would be considered cost-effective, provided that the cost of the intervention does not exceed € 356 per patient.
- The available evidence on organisational, ethical, social, legal and patient-related aspects was based on 24 studies. According to it is possible to establish that:
  - There is heterogeneity in access to delirium prevention measures.
  - Hospital delirium is an avoidable iatrogenic condition that causes suffering and stress to patients, caregivers and healthcare professionals.
  - The implementation of multi-component programmes on a hospital scale can pose challenges of scalability and sustainability.

## Recommendations

With the available evidence on safety, effectiveness and cost-effectiveness at the time of preparation of this report and the consideration of organisational, ethical, social, legal and patient-related

aspects, in hospitalised patients aged 65 or over who are at risk of delirium the use of multicomponent interventions (individualised care, staff training, cognitive stimulation and mobilisation) for the prevention of delirium is suggested, provided that the cost of the intervention does not exceed €356 per patient (Recommendation: CONDITIONAL).

According to the limited available evidence, it is not possible to make a recommendation on the implementation of simple interventions for the prevention of delirium.

**Title:** Safety, effectiveness and cost-effectiveness of the interventions for the prevention of delirium in hospital admission

**Key words:** Prevention; delirium; older people; systematic review; cost-benefit analysis.

**Study registration:** PROSPERO CRD42019135291



# I. Introducción

## I.1. Problema de salud y uso actual de la tecnología

### I.1.1. Definición

El delirium es un síndrome plurietiológico de causa orgánica con varias formas de presentación [1]. Tiene un comienzo agudo y curso fluctuante, que puede durar varios días o incluso semanas. Su característica clínica fundamental es una alteración de la atención acompañada de una disfunción de las funciones cognitivas (memoria, orientación, percepción, razonamiento). Puede acompañarse de cambios emocionales (ansiedad, agresividad, hipomanía), cambios autonómicos (sudoración, frialdad) y conductuales [2–4].

En la práctica clínica y en la literatura el delirium se conoce también por otros nombres como son estado mental alterado, síndrome confusional agudo, agitación nocturna, encefalopatía o síndrome orgánico cerebral agudo [2].

### I.1.2. Epidemiología

El delirium es el segundo síndrome más prevalente en el ámbito hospitalario después de los trastornos depresivos [5] y se lo desarrollan entre un 14% y 56% de los pacientes ingresados [6,7]. La incidencia hospitalaria del delirium varía dependiendo de la causa de ingreso (cirugía urgente, cuidados intensivos, cuidados paliativos o procesos médicos) y de los riesgos asociados del paciente. A pesar de su alta incidencia, el delirium es un síndrome clínico habitualmente infradiagnosticado en el paciente hospitalizado [8]. Según Liptzin, en más del 70% de los casos de delirium, éste no es diagnosticado o tratado por el médico [9].

Dentro del ámbito hospitalario los pacientes con mayor riesgo de presentar delirium son los ancianos, los pacientes quirúrgicos en el periodo postoperatorio, y aquellos que tienen una enfermedad en fase terminal [10–16].

La Tabla 1 presenta las tasas de prevalencia (presentes en el momento del ingreso) y las tasas de incidencia (nueva aparición) del

delirium en diferentes poblaciones de pacientes, resultado de una revisión sistemática (35 estudios) publicada en 2014 [17]. La suma de la prevalencia y la incidencia da como resultado las tasas generales de ocurrencia en cada contexto. Las tasas de incidencia más altas se observaron en las unidades de cuidados intensivos, postoperatorios y paliativos.

Tabla 1. Epidemiología del delirium en personas mayores		
Población	Prevalencia	Incidencia
<b>Cirugía</b>		
Cardíaca	---	11%-46%
No cardíaca	---	13%-50%
Ortopédica	17%	12%-51%
<b>Medicina</b>		
Medicina general	18%-35%	11%-14%
Unidades geriátricas	25%	20%-29%
Unidades de cuidados intensivos	7%-50%	19%-82%
Unidades de cuidados paliativos	---	47%
Urgencias	8%-17%	---

Fuente: Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. Lancet. 2014 Mar 8;383 (9920):911-22.

### I.1.3. Etiología

La etiología del delirium es multifactorial y su desarrollo depende de la interrelación entre un paciente vulnerable, es decir, aquel que presenta factores predisponentes, y la exposición a factores desencadenantes [17–21], lo que se conoce como modelo multifactorial de la etiología del delirium [17]. En la Tabla 2 se incluyen los factores predisponentes y precipitantes identificados en una revisión de Inouye 2014 [17]. Los factores predisponentes son las características que presentan los sujetos, mientras que los factores precipitantes aparecen durante la estancia hospitalaria.

**Tabla 2. Factores de riesgo para delirium en mayores**

<p><b>Factores predisponentes</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad &gt; 65 años</li> <li>• Sexo masculino</li> <li>• Demencia</li> <li>• Déficit cognitivo</li> <li>• Episodio previo de delirium</li> <li>• Deterioro funcional</li> <li>• Déficit auditivo o visual</li> <li>• Depresión</li> <li>• Comorbilidad/enfermedad aguda</li> <li>• Antecedentes de isquemia/ictus previo</li> <li>• Abuso de alcohol</li> </ul>
<p><b>Factores precipitantes</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medicamentos                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Polimedicación</li> <li>○ Medicación psicoactiva</li> <li>○ Medicación sedante</li> </ul> </li> <li>• Uso de restricciones físicas</li> <li>• Uso de sondas vesicales</li> <li>• Alteraciones analíticas                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Alteración función renal</li> <li>○ Hipoalbuminemia</li> <li>○ Trastornos iónicos y de la glucemia</li> </ul> </li> <li>• Infección</li> <li>• Evento iatrogénico</li> <li>• Cirugía (aneurisma aórtico, torácica no cardíaca, neurocirugía)</li> <li>• Ingreso por un trauma</li> <li>• Coma</li> </ul>

Fuente: Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. Lancet. 2014 Mar 8;383(9920):911-22.

## I.1.4. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas más frecuentes del delirium son las derivadas de la alteración de las funciones intelectuales y trastorno de la atención, pudiendo verse afectados el lenguaje, el pensamiento, la memoria, la percepción, la orientación o el ciclo sueño-vigilia [22].

El delirium se caracteriza por un estado de alerta y atención mermado o exacerbado; alteración de los ciclos circadianos (somnia diurna, agitación nocturna); desorientación temporoespacial; lenguaje escaso o abundante, incoherente e irrelevante; disnomia, disgrafía; deterioro de la memoria reciente;

cambios bruscos del estado emocional, etc. Además, el paciente puede presentar alucinaciones, siendo más frecuentes las visuales y auditivas sencillas que las complejas de tipo psicótico. Estos síntomas pueden estar presentes en personas con demencia que no presentan delirium. A diferencia de la demencia, el inicio de los síntomas en delirium suele ser brusco y también suelen resolverse, es decir, son síntomas reversibles.

Entre las manifestaciones clínicas hay que añadir la alteración motora presente en la mayoría de los pacientes con delirium, que puede ser de gran ayuda a la hora del diagnóstico [23]. En este sentido se han definido varios subtipos de delirium dependiendo de los síntomas motores predominantes: hiperactivo, hipoactivo y mixto [24]. El delirium hiperactivo se caracteriza por hiperactividad, agitación, agresividad, confusión, alucinaciones e ideación delirante; se da en un 15-25% [25]. Por otro lado, el delirium hipoactivo se caracteriza por una disminución del nivel de actividad, enlentecimiento del lenguaje, letargia, apatía, bradipsiquia o inhibición. Se estima que el 20-25% del total de los casos de delirium son de este subtipo, aunque suele estar infradiagnosticado al confundirse con una demencia o una depresión [25].

El delirium más frecuente es del subtipo mixto, donde se alternan episodios hipoactivos e hiperactivos, el cual supone el 35-50% de todos los casos [25].

Por último, existe un grupo minoritario de pacientes inclasificables que no presentan alteraciones motoras (ni hiperactividad ni hipoactividad) [26,27].

### 1.1.5. Consecuencias del delirium

El delirium pueden llevar a una pérdida de independencia funcional y declive cognitivo de los pacientes. Ciertos síntomas del delirium como la falta de atención, la desorientación y el deterioro de la memoria, pueden persistir hasta 12 meses después del diagnóstico [28,29].

El delirium se asocia con mayor mortalidad, mayor duración de la estancia en el hospital y en las unidades de cuidados intensivos (UCI), aumento de las complicaciones postoperatorias y del riesgo de demencia y de institucionalización del paciente [6,7,30,31]. Se ha descrito que el subtipo hipoactivo se asocia a peores resultados de salud como mayor mortalidad y peor evolución funcional [32].

Además, los pacientes con delirium son especialmente vulnerables a complicaciones durante el ingreso hospitalario, como caídas, úlceras por presión, infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria, incontinencia urinaria, efectos adversos asociados al consumo de

fármacos, además de producir una sobrecarga física y psicológica para los cuidadores y familiares [33].

### I.1.6. Diagnóstico

El diagnóstico del delirium es clínico y se sospecha cuando se producen alteraciones cognitivas y conductuales, que cursan de forma aguda, objetivándose en la evaluación cognitiva que constate alteraciones en la atención y la cognición (desorientación, memoria, lenguaje) [3,34]. El diagnóstico se establece de acuerdo a los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales 4ª y 5ª edición (DSM-IV y DSM-V) [2,3] y la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su décima edición (CIE-10) [35] (ver Tabla 3).

Este abordaje diagnóstico es poco práctico en determinados pacientes bajo condiciones particulares, como es el caso de los ingresados en la UCI, que reciben monitorización invasiva, están sedados, intubados y conectados a ventilación mecánica y requieren evaluación continua las 24 horas del día, lo que dificulta enormemente la entrevista psiquiátrica clásica. En estos casos se recurre a instrumentos de cribaje o detección objetivos, confiables y reproducibles, que pueden ser aplicados por el personal sanitario de forma rápida y sistemática, lo que permite detectar precozmente la presencia de delirium. El más utilizado en el cribaje del delirium durante el ingreso hospitalario es el *Confusion Assessment Method* (CAM) [34], debido a su facilidad de utilización y a su sensibilidad (94%) y especificidad (89%) [17].

Además, se usan listas de registro de síntomas conductuales, como *Delirium Observation Screening* (DOSS) [36], *Nursing delirium Screening* (NuDESC) [37] y *NEECHAM Confusion Scale* (NEECHAN) [38]. Por último, se han diseñado instrumentos para medir la gravedad del delirium, entre los que se encuentran *Delirium Rating Scale* (DRS) [39], *Delirium Rating Scale-revised 98* (DRS-98) [40] y *Memorial Delirium Assessment Scale* (MDAS) [41]. En el delirium en pacientes con demencia previa (delirium superpuesto a demencia), de mayor dificultad diagnóstica [42], se recomienda el uso complementario de otras herramientas para medir la activación cerebral, como el *Observational Scale of Level of Arousal* (OSLA) o la función motora durante el episodio de delirium mediante el instrumento *Hierarchical Assessment of Balance and Mobility* [43].

**Tabla 3. Criterios diagnósticos para el delirium**

<b>CLASIFICACIÓN DSM-IV</b> <b>Delirium debido a etiologías múltiples o delirium no especificado</b>	<b>CLASIFICACIÓN DSM-V</b> <b>Síndrome confusional</b>	<b>CLASIFICACIÓN CIE-10</b> <b>Delirium no inducido por alcohol u otras sustancias psicótropas</b>
<p>A. Alteración de la conciencia (p. ej., disminución de la capacidad de atención al entorno) con disminución de la capacidad para centrar, mantener o dirigir la atención.</p> <p>B. Cambio en las funciones cognitivas (como déficit de memoria, desorientación, alteración del lenguaje) o presencia de una alteración perceptiva no explicada por la existencia de una demencia previa o en desarrollo.</p> <p>C. La alteración se presenta en un corto período de tiempo (habitualmente en horas o días) y tiende a fluctuar a lo largo del día.</p> <p>D. Demostración a través de la historia, de la exploración física y de las pruebas de laboratorio de que la alteración es un efecto fisiológico directo de una enfermedad médica.</p>	<p>A. Alteración de la atención (por ejemplo, para cambiar o focalizar la atención) y de la conciencia.</p> <p>B. La alteración se desarrolla en un corto espacio de tiempo (entre horas o pocos días) y presenta una importante fluctuación a lo largo de días.</p> <p>C. Una alteración cognitiva adicional (p. ej., déficit de memoria, de orientación, de lenguaje, de la capacidad visual y espacial o de la percepción).</p> <p>D. Las alteraciones de los criterios A y C no se explican mejor por otra alteración neurocognitiva preexistente, establecida o en curso, ni suceden en el contexto de un nivel de estimulación extremadamente reducido, como sería el coma.</p> <p>E. En la anamnesis, la exploración física o los análisis clínicos se obtienen evidencias de que la alteración es consecuencia fisiológica directa de otra afección médica, intoxicación o abstinencia por una sustancia (p. ej., debida a consumo de drogas o a medicamento), exposición a una toxina o se debe a múltiples etiologías.</p>	<p>A. Deterioro de la conciencia y de la atención (que abarca un espectro que va desde la obnubilación al coma y una disminución de la capacidad para dirigir, focalizar, mantener o desplazar la atención)</p> <p>B. Trastorno cognoscitivo global (distorsiones de la percepción, alucinaciones e ilusiones, sobre todo visuales, deterioro del pensamiento abstracto y de la capacidad de comprensión, con o sin ideas delirantes pasajeras, pero de un modo característico con algún grado de incoherencia, deterioro de la memoria inmediata y reciente, pero 'con la memoria remota relativamente intacta, desorientación en el tiempo y, en la mayoría de los casos graves, en el espacio y para las personas).</p> <p>C. Trastornos psicomotores (hipo- o hiperactividad y cambios imprevistos de un estado a otro, aumento del tiempo de reacción, incremento o disminución del flujo del habla, acentuación de las reacciones de sorpresa).</p> <p>D. Trastornos en el ciclo del sueño-vigilia (insomnio o, en los casos graves, pérdida total del sueño o inversión de las fases del ciclo del sueño vigilia, somnolencia diurna, empeoramiento vespertino de los síntomas, ensueños desagradables o pesadillas que pueden prolongarse durante la vigilia en la forma de alucinaciones o ilusiones).</p> <p>E. Trastornos emocionales, por ejemplo, depresión, ansiedad o miedo, irritabilidad, euforia, apatía o perplejidad.</p>

FUENTE: Adaptado de Gómez Peñalver J, García-Camba E. Revisión del diagnóstico y actualización en el manejo del delirium. *Psicosom. Psiquiatr.* 2017;1(2):42-52: [10]

## I.1.7. Tratamiento

Las principales herramientas terapéuticas para el abordaje del delirium son:

- *Tratamiento etiológico*: tratamiento específico de la causa o del factor precipitante, en caso de poder establecerse.
- *Tratamiento farmacológico*: incluye el manejo sintomático del delirium enfocado principalmente a las situaciones de confusión y agitación en delirium hiperactivo que provocan riesgo para el paciente o terceras personas o causan claro distrés o malestar del paciente.
- *Tratamiento no farmacológico*: entre los tratamientos no farmacológicos se encuentran controlar de estímulos estresantes, proporcionar un ambiente luminoso y tranquilo por el día, mantener luz indirecta tenue durante el descanso nocturno, etc.

## I.2. Descripción y características técnicas de la tecnología

### I.2.1. Intervenciones para la prevención del delirium

La OMS define tres niveles de prevención del delirium:

- *Primaria*: identificar los factores de riesgo de desarrollo de delirium para eliminar aquellos que sean modificables.
- *Secundaria*: identificar la presencia de delirium de forma precoz para evitar su progresión.
- *Terciaria*: una vez el delirium se ha producido, tratar de reducir las secuelas y complicaciones.

Para la prevención del delirium se han puesto en marcha estrategias de prevención simples, farmacológicas y no farmacológicas, perioperatorias y multicomponente (combinación de varias de las anteriores).

#### I.2.1.1. Intervenciones farmacológicas

En la actualidad, existe un alto interés en las estrategias de prevención farmacológica relacionadas con la disfunción de neurotransmisores que alteran la actividad neuronal. Estas intervenciones están basadas en la alteración de la actividad dopaminérgica y colinérgica observadas en

pacientes con delirium. Las principales consisten principalmente en el uso de inhibidores de la colinesterasa, antipsicóticos, hipnóticos y sedantes (agonistas adrenérgicos alfa 2), opioides, melatonina y agonistas de la melatonina [44,45].

### **Inhibidores de la colinesterasa**

El uso de estos fármacos (donepezilo, rivastigmina) se fundamenta en una de las hipótesis causales del delirium, que es el déficit de acetilcolina y exceso de dopamina [44]. Sin embargo, no existe evidencia que avale el uso de estos fármacos como tratamiento preventivo (RR: 0,68, IC 95%: 0,17-2,62) [46].

### **Antipsicóticos**

Aunque la recomendación en el tratamiento se basa en este tipo de fármacos (olanzapina, risperidona, haloperidol) [47,48], no existe suficiente evidencia para la administración de estos fármacos en la prevención del delirium, sin embargo se recomiendan como tratamiento para los pacientes agitados con alto riesgo de autolesión o lesión a terceros [49,50]. Es necesario la realización de nuevos estudios que aporten mayor evidencia en el uso de neurolépticos típicos y atípicos.

### **Hipnóticos y sedantes (Agonistas adrenérgicos alfa 2)**

Estos fármacos (dexmedetomidina, diazepam, melatonina, ramelteón) disminuyen la hiperactividad del eje hipotálamo-hipofisoadrenal. El uso de clonidina y dexmedetomidina se ha estudiado principalmente en UCI y urgencias. Una reciente revisión sistemática [45] analizó la eficacia de los agonistas alfa 2 para la sedación en comparación con los fármacos sedantes tradicionales concluyendo la necesidad de realización de más estudios para la utilización de estos fármacos en su uso profiláctico o curativo.

### **Opioides**

No se ha observado su beneficio en prevención del delirium en pacientes en UCI [45].

### **Melatonina y agonistas de la melatonina**



La melatonina es una hormona de la glándula pineal que interviene en la regulación del sueño. Es un derivado de la serotonina y varios estudios han analizado su posible beneficio en la prevención del delirium, pero no existen resultados consistentes [51–53]. Un reciente estudio ha evidenciado el uso de los agonistas de la melatonina (ramelteón) como el fármaco con mayor capacidad preventiva frente al delirium [47]. Sin embargo, el ramelteón no ha sido autorizado ni por la *European Medicines Agency* (EMA) [54] ni por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) por no cumplir con las exigencias sobre algunos parámetros del sueño [55].

### 1.2.1.2. Intervenciones no farmacológicas

Las intervenciones no farmacológicas pueden ser ambientales, clínicas y cognitivas. Las primeras tratan de favorecer un entorno seguro, con referencias horarias (relojes, calendarios), evitando ruidos, tratando de mantener el ciclo vigilia-sueño, con más luz durante el día y oscuridad en la noche y sin interrupciones nocturnas para procedimientos de enfermería y corregir los déficits sensoriales (visual y auditivo). También tratan de evitar las restricciones mecánicas y los traslados entre servicios hospitalarios. Las intervenciones clínicas consistentes en revisar la prescripción farmacológica para evitar fármacos innecesarios y minimizar el uso de anticolinérgicos y psicofármacos, controlar el delirium perioperatorio, controlar la ingesta de líquidos y alimenticia, el dolor, evitar el estreñimiento y el intercambio gaseoso, evitar el uso de sondas y catéteres, diagnosticar precozmente y tratar las infecciones y, tratar el insomnio. Por último, las intervenciones cognitivas se basan en reorientar al paciente en tiempo y espacio constantemente, estimularle cognitivamente y funcionalmente y favorecer la implicación de la familia [56].

### 1.2.1.3. Intervenciones multicomponente

Estas estrategias de prevención, a diferencia de las intervenciones anteriormente señaladas, incluyen un variado número de componentes individuales para reducir la inmovilidad y mejorar el ejercicio físico durante la hospitalización, hidratación adecuada, mejora del sueño, orientación en tiempo y espacio, actividades terapéuticas como la reminiscencia y la optimización de la audición y la visión mediante prótesis auditiva y lentes [57,58].

Las intervenciones multicomponente para la prevención del delirium, como la propuesta por el *National Institute for Health and Care*

*Excellence* (NICE) en su guía de práctica clínica “Delirium: prevención, diagnosis y manejo” [58] o la propuesta por la Facultad de Medicina de la Universidad de Yale en el programa *Hospital Elder Life Program* (HELP) [57], han demostrado ser coste-efectivas, reduciendo los costes tanto directos como indirectos provocados por el delirium [6,59–62].

## 1.2.2. Indicaciones de intervenciones para la prevención del delirium

El modelo más efectivo para reducir la incidencia de delirium es la detección de factores de riesgo predisponentes y precipitantes [63]. Una primera etapa es la identificación durante el ingreso de signos que puedan indicar delirium. Posteriormente, ante la detección de estos signos de alerta, debe disponerse de profesionales médicos y de enfermería formados en los instrumentos validados en diferentes entornos asistenciales para la confirmación del diagnóstico de delirium [64]. Dentro del ámbito hospitalario los pacientes con mayor riesgo de presentar delirium son los ancianos, los pacientes quirúrgicos en el periodo postoperatorio, y aquellos que tienen una enfermedad en fase terminal [10–16]. Por tanto, las intervenciones de prevención del delirium deben ir orientadas a estos pacientes más vulnerables.

Respecto a la prevención no farmacológica, el consenso internacional recomienda la evaluación rutinaria de los principales factores de riesgo de delirium, como demencia, edad avanzada, fractura de cadera y otros procesos clínicos de alto riesgo. Las intervenciones no farmacológicas y multicomponente orientadas a la reducción de factores de riesgo modificables del delirium centradas en la orientación, movilización, relajación, corrección de déficits sensoriales, mejora de la calidad del sueño, adecuado tratamiento del dolor, nutrición, e hidratación, o la combinación de ellas, se han demostrado como las más eficaces tanto en la reducción de la incidencia de delirium como en complicaciones como las caídas durante el ingreso hospitalario [62,65].

Respecto a la prevención farmacológica, no hay evidencia que sostenga el uso de fármacos como estrategia profiláctica. Sí que se recomienda reducir las dosis efectivas de fármacos neuroactivos, especialmente los sedantes [64]. Así, la mejor estrategia farmacológica es la revisión y retirada de medicamentos que puedan ser un factor precipitante de delirium, siendo, por tanto, un componente fundamental de las intervenciones multicomponente [66].

### **I.2.3. Marco regulatorio de la tecnología en España y situación actual de la tecnología en el Sistema Nacional de Salud**

En el momento actual, no se dispone de un programa de prevención del delirium unificado y avalado por el Sistema Nacional de Salud (SNS). Existen programas o protocolos locales disponibles en algunos hospitales pero sin ámbito de actuación autonómico o estatal.

Por otro lado, la búsqueda específica en el Boletín Oficial del Estado muestra la ausencia de disposición o normativa respecto a las actividades de prevención y detección del delirium.

## **I.3. Justificación de la evaluación**

La prevención del delirium debe ser un objetivo clave en el ámbito hospitalario. Parece deseable tanto para pacientes y cuidadores como para los profesionales sanitarios, como puede verse en el apartado de este informe que desarrolla los aspectos éticos y organizativos, y el propio sistema sanitario por su importante impacto en los resultados en salud y su posible prevención en el 30-40% de los casos [17]. Aunque se ha demostrado en estudios internacionales la seguridad, efectividad y coste-efectividad de ciertas intervenciones para la prevención del delirium en población adulta, especialmente las multicomponente [6,46,59,60,67], todavía existe incertidumbre respecto a su seguridad y efectividad en población de 65 o más años y sobre su coste-efectividad en el contexto español.

Este informe de ETS pretende dar respuesta a la solicitud de la Comisión de prestaciones, aseguramiento y financiación (CPAF) en el proceso de identificación y priorización de necesidades de evaluación dentro del Plan de Trabajo Anual de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y prestaciones del SNS.



## II. Objetivos

El objetivo del presente informe de ETS es evaluar la seguridad, efectividad y coste-efectividad de las intervenciones disponibles para la prevención del delirium en pacientes adultos de 65 o más años en el ámbito hospitalario.

Los objetivos específicos son:

- Comparar la efectividad y la seguridad de las intervenciones dirigidas a la prevención del delirium.
- Determinar el coste-efectividad de las intervenciones de prevención del delirium.
- Describir los aspectos éticos, de pacientes, sociales, legales y organizativos relacionados con estas intervenciones.
- Identificar las áreas de incertidumbre prioritarias relacionadas con el tema que existen con el objetivo de establecer futuras líneas de investigación.

### II.1. Preguntas de investigación

#### **Efectividad clínica:**

- ¿Cuál es el efecto esperado de las intervenciones para la prevención del delirium en comparación con el cuidado estándar (cuidado habitual) en adultos de 65 o más años ingresados en un hospital?

#### **Seguridad:**

- ¿Cuál es el grado de seguridad de las intervenciones para la prevención del delirium respecto al cuidado estándar en adultos de 65 o más años ingresados en un hospital?

#### **Coste-efectividad:**

- ¿Cuál es la ratio de coste-efectividad incremental de las intervenciones para la prevención del delirium frente al cuidado estándar en adultos de 65 o más años ingresados en un hospital?

**Aspectos éticos, sociales, legales y organizativos:**

- ¿La introducción en el ámbito hospitalario de intervenciones para la prevención del delirium y su aplicación en lugar del cuidado estándar en pacientes adultos de 65 o más años daría lugar a nuevos problemas éticos, sociales, legales u organizativos?

# III. Metodología

La realización del presente informe de ETS ha sido guiada por el manual metodológico *HTA Core Model*® (versión 3.0) de la colaboración EUnetHTA (*European Network for Health Technology Assessment*) [68] y la guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de ETS de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS [69].

Para abordar los objetivos del presente informe se realizó una revisión sistemática (RS) de la literatura sobre la efectividad clínica, seguridad y coste-efectividad de las intervenciones disponibles para la prevención del delirium en personas de 65 o más años; se desarrolló un modelo económico para evaluar la ratio coste-efectividad de las intervenciones efectivas desde la perspectiva del sistema sanitario de España; se realizó una RS de la literatura sobre los aspectos éticos, sociales, legales y organizativos relacionados con las intervenciones y, por último, se identificaron las necesidades de investigación en esta temática resultado de las RS de la literatura realizadas, incluyendo la perspectiva de profesionales, investigadores y pacientes.

## III.1. Efectividad y seguridad

Se realizó una RS de la literatura, basada en la metodología Cochrane [70], sobre la efectividad clínica y seguridad de las intervenciones para la prevención del delirium.

Inicialmente, con el propósito de localizar posibles RS previas u otros informes de ETS emitidos por otras agencias sobre el tema, que pudieran proveer información de fondo de interés para nuestra revisión, se realizó una búsqueda preliminar en las siguientes bases de datos:

- *Trip Database*
- *Cochrane Library*
- *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE)*
- *Health Technology Assessment (HTA)* del *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)* del Servicio Nacional de Salud Británico
- *POP database* de EUnetHTA
- Red Internacional de Agencias de Evaluación (INAHTA)
- *National Institute of Clinical Excellence (NICE)*

En esta búsqueda, se localizaron dos RS recientes realizadas por la Colaboración Cochrane sobre efectividad y seguridad de las intervenciones para prevenir el delirium en el ámbito hospitalario [46] y en UCI [67], publicadas en 2016 y 2018, respectivamente. Estas RS evaluaron intervenciones farmacológicas, no farmacológicas y multicomponente en adultos ( $\geq 16$  años) en el ámbito hospitalario (unidades médicas y quirúrgicas, UCI). La variable principal fue incidencia del delirium y, como variables secundarias, se incluyó, entre otras, duración y gravedad del delirium, estancia media hospitalaria, mortalidad, caídas y complicaciones. Dado el alcance de estas RS, así como su calidad y rigor metodológico, se decidió llevar a cabo una actualización de dichas RS (a partir de ahora denominadas RS base).

Para ello, se elaboró un protocolo detallado con las siguientes etapas de proceso: 1) definición de los objetivos de la revisión (definidos en el apartado II del presente informe), 2) descripción de los criterios de selección de los estudios de la revisión, 3) fuentes de información y estrategia de búsqueda de los estudios, 4) evaluación de la calidad y riesgo de sesgo de los estudios, y 5) extracción, análisis y síntesis de datos. Estos acuerdos adoptados a priori se exponen a continuación en detalle.

### III.1.1. Criterios de selección de estudios

Se seleccionaron aquellos estudios que cumplieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Tabla 4. Criterios de selección de los estudios		
Criterio	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Diseño de estudio	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensayos Clínicos no Aleatorizados (ECnA)</li> <li>- Estudios observacionales longitudinales</li> <li>- Series de casos</li> <li>- Descripción de casos aislados</li> <li>- Estudios transversales</li> <li>- Revisiones, editoriales, cartas al editor y opiniones</li> <li>- Resúmenes de congresos</li> <li>- Estudios en animales</li> <li>- Estudios in vitro</li> </ul>



**Tabla 4. Criterios de selección de los estudios**

<b>Criterio</b>	<b>Criterios de inclusión</b>	<b>Criterios de exclusión</b>
Población	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Personas de 65 o más años hospitalizados por diferentes motivos en cualquier servicio médico o quirúrgico, incluyendo UCI</li> <li>- Los estudios que informen de una población mixta, se incluirán si los resultados se informan de manera separada para los pacientes de 65 y más años o si éstos representan más del 80% de la población estudiada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Población diagnosticada de delirium</li> <li>- Otra población</li> </ul>
Intervención	<p>Intervenciones para la prevención del delirium:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Farmacológicas</li> <li>- Perioperatorias</li> <li>- No farmacológicas</li> <li>- Multicomponente</li> </ul>	Intervenciones no destinadas a la prevención, sino al tratamiento o manejo del delirium
Comparador	No aplicación de la intervención , aplicación de cuidado estándar (definido como cuidado habitual), placebo (en caso de intervenciones farmacológicas) u otra intervención distinta a la evaluada	
Medidas de resultado	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Incidencia del delirium</li> <li>- Duración del delirium</li> <li>- Gravedad del delirium</li> <li>- Estancia en el hospital desde el ingreso</li> <li>- Estado cognitivo</li> <li>- Consumo de medicamentos psicotrópicos</li> <li>- Problemas de comportamiento</li> <li>- Actividades de la vida diaria</li> <li>- Estudio de fragilidad</li> <li>- Retorno a la vida independiente</li> <li>- Institucionalización en el momento del alta</li> <li>- Calidad de vida</li> <li>- Satisfacción con el trato humano o cuidado recibido</li> <li>- Morbilidad psicológica de cuidadores o del personal sanitario que atiende a los</li> </ul>	Se excluyeron aquellos estudios que no informaron sobre la medida principal: incidencia del delirium

**Tabla 4. Criterios de selección de los estudios**

<b>Criterio</b>	<b>Criterios de inclusión</b>	<b>Criterios de exclusión</b>
	pacientes <ul style="list-style-type: none"> <li>- Abandono de los protocolos por parte de los pacientes</li> <li>- Eventos adversos (según la definición de los autores del estudio)</li> <li>- Caídas</li> <li>- Úlceras por presión</li> <li>- Necesidad de sujeción</li> <li>- Canalización de vías periféricas por autoextracción de las mismas</li> <li>- Necesidad de sonda vesical</li> <li>- Infecciones (especialmente infecciones de heridas, infección urinaria, neumonía)</li> <li>- Eventos cardíacos adversos (especialmente infarto de miocardio y fallo cardíaco)</li> <li>- Otras complicaciones</li> <li>- Mortalidad (intrahospitalaria o después del alta hospitalaria)</li> </ul>	
Idioma	- Inglés, español	- Otros idiomas
Fecha	- Desde 2015 (fecha de búsqueda de la RS base) hasta la actualidad	

RS: Revisión sistemática; UCI: unidades de cuidados intensivos.

De los estudios incluidos de las RS base, se seleccionaron aquellos que cumplieron con nuestros criterios de selección más restrictivos en cuanto a la población. Cuando hubo duda en cuanto a la edad de los participantes, se contactó con los autores de los estudios.

### III.1.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Con la finalidad de identificar estudios relevantes publicados con posterioridad a la fecha de búsqueda de las RS base [46], se realizaron búsquedas desde 2015 hasta la actualidad en las bases de datos electrónicas que se recogen en la siguiente Tabla:

Tabla 5. Bases de datos bibliográficas consultadas. Efectividad y seguridad		
Base de datos	Plataforma de acceso	Período de búsqueda
MEDLINE	Ovid	2015 – febrero 2019
EMBASE	Elsevier	2015 – febrero 2019
WOS	Clarivate Analytics	2015 – marzo 2019
CENTRAL	Wiley	2015 – marzo 2019
CENTRAL: <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials.</i>		

Se utilizó una estrategia de búsqueda basada en la empleada por las RS base y adaptada a los componentes PICO de la pregunta de investigación que aborda el presente informe. La estrategia se diseñó inicialmente para MEDLINE, combinando vocabulario controlado junto con términos en texto libre en torno a los siguientes términos: *delirium, acute confusión, prevention, interventions, inpatients, in-hospital*. Esta estrategia fue posteriormente adaptada a las demás bases de datos. En el Anexo 1 del presente informe se muestra la estrategia de búsqueda empleada para cada una de las bases de datos consultadas.

La búsqueda de estudios publicados se complementó con el examen manual de los listados de bibliografía de las RS encontradas.

Las referencias bibliográficas obtenidas en cada base de datos se importaron a un archivo del programa *Reference Manager Edition* Versión 10© (*Thomson Scientific*, EE.UU.) para la eliminación de referencias duplicadas. Posteriormente, dicho archivo se exportó a una hoja de Microsoft Excel 2013 (*Microsoft Corporation*) donde se pudo completar la eliminación de referencias duplicadas y se realizó a continuación la selección de estudios.

Con el objetivo de localizar posibles ECA en fase de ejecución sobre la efectividad clínica, seguridad y coste-efectividad de intervenciones para la prevención del delirium, se consultó la plataforma de registros internacionales de ensayos clínicos (ICTRP) de la OMS (fecha búsqueda: 10/07/2018).

### III.1.3. Proceso de selección de estudios

Dos revisores evaluaron de forma paralela e independiente los títulos, los resúmenes y las palabras clave de todos los estudios identificados como potencialmente relevantes a través de la búsqueda de la literatura.

Se obtuvo el artículo completo de todos aquellos estudios que parecían cumplir con los criterios de selección o en aquellos casos en los que no había información suficiente para tomar una decisión clara.

Los artículos fueron leídos exhaustivamente y a texto completo por dos revisores de forma independiente. Una vez finalizada esta lectura, se procedió a la puesta en común de resultados para determinar qué estudios eran finalmente incluidos en la presente RS. Cuando hubo duda y/o desacuerdo entre ambos revisores, se resolvió tras discusión y, cuando no hubo consenso, se consultó con un tercer revisor. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados.

### III.1.4. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios

El riesgo de sesgo de los estudios incluidos fue valorado por dos revisores de forma independiente y por duplicado. Las discrepancias fueron resueltas por consenso. Para ello, se utilizaron los criterios de la Colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo de los ECA [71], utilizados también en RS base objeto de actualización. Los criterios evaluados fueron: sesgo de selección, sesgo de realización, sesgo de detección, sesgo de desgaste, sesgo de notificación y otros sesgos (ver Anexo 2).

Los estudios incluidos en las RS base que pudieron ser incluidos en nuestra RS no fueron evaluados de nuevo. Se asumió la evaluación realizada por sus autores.

Atendiendo a la clasificación de los mencionados criterios, los estudios se clasificaron globalmente como de baja, alta o no clara probabilidad de sesgo.

### III.1.5. Proceso de extracción de datos

Los datos de los estudios incluidos en las RS base por la Colaboración Cochrane se tomaron directamente y se realizó una comprobación de los mismos.

Para la extracción de los nuevos estudios identificados en la actualización de la búsqueda, inicialmente se realizó una prueba piloto de extracción independiente de los revisores en dos de los estudios para unificar criterios de extracción. La extracción de datos de los estudios seleccionados fue llevada a cabo por 4 revisores utilizando una hoja en formato Excel previamente diseñada. Cuando hubo duda y/o desacuerdo

entre revisores, se resolvió tras discusión y cuando no hubo consenso se consultó con un tercer revisor. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados.

La información extraída, de manera resumida, fue la siguiente: identificación del estudio (autores, fecha de publicación, país donde se realizó el estudio y financiación), diseño y metodología (objetivo y duración del estudio, características de los pacientes, tamaño de muestra, descripción de la intervención y el comparador, medidas de resultados clínicos y económicos evaluadas, tipo de análisis), resultados del estudio y conclusiones.

Cuando se identificaron diferentes publicaciones presumiblemente sobre la misma muestra de pacientes, se extrajeron los datos como si de un único estudio se tratara para evitar la posible duplicación de resultados.

Para las variables incidencia y gravedad del delirium, cuando se presentaban resultados para diferentes puntos temporales y no se dispuso de datos resumidos, se utilizó el dato más alto registrado o los valores máximos para los grupos de intervención y control, debido a que el interés del informe es examinar la carga general del delirium. Por ejemplo, si se determinó la gravedad del delirium en los días uno, tres y cinco de la estancia hospitalaria, en el análisis sólo se incluyó la más alta (peor) de esas tres evaluaciones. Los datos sobre gravedad y duración del delirium son subrogados, sólo se dispuso de datos de los pacientes que desarrollaron delirium. En cuanto a la interpretación de la gravedad, no existen puntos de corte, a mayor puntuación indica mayor gravedad.

### III.1.6. Método de análisis y síntesis de los datos

Las características de los estudios incluidos se sintetizaron de manera narrativa y mediante tablas. Cuando ha sido posible, se ha realizado una síntesis cuantitativa mediante meta-análisis de los resultados usando el programa estadístico *Review Manager (RevMan)* (versión 5.3. Copenhagen: *The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration*, 2014).

Se estimó el riesgo relativo (RR) para cada variable dicotómica (incidencia del delirium, retorno a la vida independiente, caídas, complicaciones postoperatorias, mortalidad, etc.) siguiendo el método de Mantel-Haenszel [72]. Para los resultados continuos (estancia hospitalaria, gravedad del delirium, duración del delirium, etc.), se registraron los valores medios post-tratamiento y su desviación estándar (DE) para cada grupo. Se estimó el efecto de la intervención utilizando

como método de ponderación el inverso de la varianza y la diferencia de medias calculada (MD). Para todas las medidas, se calcularon los intervalos de confianza del 95% (IC95%) [72].

La heterogeneidad fue evaluada mediante la representación gráfica de los efectos estimados y sus intervalos de confianza (IC95%) y se realizó el test estadístico de heterogeneidad de la  $\chi^2$  previos a cada meta-análisis, al que se le ha aplicado un criterio conservador del nivel de significación, usando un  $P < 0,01$ , evitando así los problemas debidos a la baja potencia del test y, consiguientemente, al error tipo II [73]. También se obtuvo el estadístico de la  $I^2$  para calcular el porcentaje de variabilidad debida a heterogeneidad entre estudios y no al azar [74]. Se consideró que la heterogeneidad era alta por encima del 75%, moderada entre 25 y 75% y baja por debajo del 25%.

Cuando el test de la  $\chi^2$  no mostró heterogeneidad y el estadístico de la  $I^2$  fue inferior al 40%, se emplearon modelos de efectos fijos por defecto. Cuando el test de la  $\chi^2$  mostró heterogeneidad, el P-valor fue inferior a 0,01 o el estadístico de la  $I^2$  fue superior al 40% [75], se emplearon modelos de efectos aleatorios y se aplicaron modelos de efectos fijos como medida de sensibilidad. Asimismo, la contribución individual de cada estudio a la heterogeneidad observada se analizó excluyendo un estudio cada vez en los casos en los que se encontró un fundamento clínico o metodológico.

La síntesis cuantitativa mediante meta-análisis se realizó según tipo de intervención: intervenciones farmacológicas, perioperatorias, no farmacológicas y multicomponente. Con las variables en las que fue posible, también se realizó análisis de subgrupos según tipo de paciente (pacientes quirúrgicos, pacientes de medicina general y pacientes de UCI).

Para incluir en el meta-análisis el mayor número de datos disponibles, se calculó la media y DE de aquellos datos reportados como mediana y rango intercuartil (IQR), de acuerdo a las ecuaciones siguientes:

$$\bar{x} = \frac{Q1 + Me + Q3}{3}$$

$$S = \frac{Q3 - Q1}{1,35}$$

---

$\bar{x}$  = media; Me = mediana; Q = cuartil; S = desviación estándar

## III.2. Coste-efectividad

Se realizó una RS de evaluaciones económicas que comparasen intervenciones para la prevención del delirium con cuidado estándar en términos de costes o coste-efectividad.

### III.2.1. Criterios de selección de estudios

Los criterios de selección de los estudios económicos fueron los siguientes:

- Tipo de participantes: personas de 65 o más años hospitalizados por cualquier motivo en cualquier servicio médico o quirúrgico, incluyendo UCI.
- Tipo de intervención: intervenciones de cualquier tipo (farmacológicas, no farmacológicas, perioperatorias, multicomponente) para la prevención del delirium.
- Tipo de comparador: no aplicación de la intervención de prevención del delirium, aplicación de cuidado estándar (definido como cuidado habitual), placebo (en caso de intervenciones farmacológicas) u otra intervención distinta a la evaluada.
- Tipo de medidas de resultado: ratio de coste-efectividad incremental (RCEI), costes del tratamiento, beneficios expresados en años de vida ajustados por calidad (AVAC), años de vida ganados, beneficios en unidades monetarias.
- Tipo de estudios: evaluaciones económicas completas en paralelo a estudios primarios o consistentes en modelos económicos: análisis coste-beneficio, coste-utilidad, coste-efectividad y minimización de costes.
- Tipo de publicación e idioma de la publicación: se incluyeron los estudios publicados en inglés o español. Se excluyeron protocolos de estudios sin resultados, resúmenes de congresos, cartas al editor, artículos de discusión o editoriales.

### III.2.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Se llevó a cabo una búsqueda específica independiente de evaluaciones económicas en las mismas bases de datos electrónicas consultadas para

la búsqueda de efectividad y seguridad (ver Tabla 5). Se buscó sin límite de tiempo hacia el pasado pues esta medida de resultado no está incluida en las RS base. La estrategia de búsqueda utilizada en cada base de datos se puede consultar en el Anexo 3.

### III.2.3. Proceso de selección de estudios

El proceso de selección de evaluaciones económicas se realizó, al igual que en la RS de estudios de seguridad y efectividad, por dos revisores de forma independiente y por duplicado. En caso de duda y/o desacuerdo entre ellos se acudió a un tercer revisor que comprobó los criterios predefinidos en el protocolo e intentó llegar a un consenso con los otros dos revisores.

### III.2.4. Evaluación crítica de la calidad metodológica

La valoración de la calidad metodológica de las evaluaciones económicas incluidas fue realizada de forma independiente por dos revisores mediante el checklist de Drummond [76] (Anexo 4). Las discrepancias fueron resueltas por consenso o con la ayuda de un tercer revisor.

### III.2.5. Proceso de extracción de datos

La extracción de datos de los estudios incluidos fue llevada a cabo por un revisor y comprobada por un segundo revisor. Cuando hubo desacuerdo entre ambos se resolvió tras discusión y cuando no hubo consenso se consultó con un tercer revisor. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados. La hoja diseñada en Excel para extraer los datos de las evaluaciones económicas recogía aquellos relacionados con la identificación del artículo (autores, fecha de publicación, país donde se realizó el estudio, etc.), el diseño y metodología (tipo de análisis, perspectiva del análisis, horizonte temporal, población, nivel de riesgo, características de las alternativas en comparación, medidas evaluadas, costes incluidos, etc.) y con los resultados del estudio (costes de cada alternativa en comparación, resultados del análisis de sensibilidad).



## III.2.6. Síntesis de los datos

La síntesis de los estudios de coste-efectividad es únicamente narrativa. Los costes de cada alternativa se presentan en unidades monetarias originales.

## III.3. Análisis económico

### III.3.1. Análisis de coste-efectividad

Se realizó un análisis de coste-efectividad de una intervención multicomponente para prevenir delirium en personas mayores hospitalizadas, con el fin de aportar la evidencia más actual desde el punto de vista del SNS. Se eligió evaluar una intervención multicomponente en base a las recomendaciones de la guía de práctica clínica de NICE [77], donde es la intervención recomendada, y en base a los resultados del meta-análisis de este informe.

### III.3.2. Modelo de decisión

La información identificada se sintetizó en un modelo de decisión tipo árbol de decisiones para una cohorte hipotética de pacientes de 80 años ingresados en un servicio de medicina general en un hospital español. El horizonte temporal fue de 1 año desde el alta hospitalaria, lo que se supone que es el tiempo suficiente para recoger costes y efectos de la intervención evaluada.

La perspectiva del análisis es la del SNS, por lo que se incluyen solamente los costes directos sanitarios cubiertos por el SNS en España. Los costes se expresaron en euros de 2019. De acuerdo con la guía metodológica de evaluaciones económicas [78], los resultados y costes no se han descontado porque el horizonte temporal es solamente de un año. Se combinaron los resultados estimados de costes (C) y efectividad (E) de las alternativas en comparación mediante la RCEI. De forma genérica se representa de la siguiente manera [76]:

Ecuación 1. **Ratio coste-efectividad incremental**

$$\text{RCEI} = \frac{C_A - C_B}{E_A - E_B}$$

Esta ratio indica el coste incremental por unidad de efectividad ganada, en nuestro caso por AVAC. La ratio es interpretada teniendo en cuenta el umbral de coste-efectividad hipotético. Se considera que una estrategia es coste-efectiva frente a otra si el RCEI obtenido es inferior al valor de disponibilidad a pagar que haya establecido el financiador por cada unidad de AVAC ganado. En España, este valor se encuentra entre 20.000 y 25.000 €/AVAC [79].

El modelo recoge las consecuencias económicas y sobre la calidad de vida de los siguientes eventos: úlceras por presión, demencia de nueva aparición, nueva institucionalización, hospitalización prolongada, muerte intrahospitalaria y muerte a un año tras el alta hospitalaria. El punto final de cada rama del árbol de decisión implica un coste particular y un AVAC particular. El número total de casos de delirium y de consecuencias adversas, el coste total asociado y los AVAC se suman para cada estrategia para calcular la ratio de coste-efectividad incremental.

Los resultados de este informe se presentan según la guía de López-Bastida *et al.* 2010 [78] y las recomendaciones metodológicas estándares [80], empleando una descripción narrativa acompañada de tablas y gráficos.

### III.3.3. Análisis de sensibilidad

Se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos sobre los parámetros en los que había incertidumbre y un análisis de sensibilidad probabilístico. De ambos se dan detalles en el apartado correspondiente. Los análisis se realizaron con el programa informático TreeAgePro 14 (TreeAge Software Inc., USA).

Con el objeto de conocer la robustez de los resultados del modelo y ante la posible incertidumbre de los parámetros, se realizaron varios análisis de sensibilidad determinísticos univariante. Se variaron los valores de los parámetros clave o con más incertidumbre (efectividad de la intervención, costes de la intervención, duración de la estancia hospitalaria, incidencia del delirium) tomando datos extremos basados en supuestos a partir de la consulta con expertos y otras fuentes. Los valores utilizados pueden verse en el apartado de resultados.

Dadas las desventajas del análisis de sensibilidad determinístico, se realizó de forma complementaria un análisis de sensibilidad probabilístico, en el que se evaluó la incertidumbre de los resultados del modelo cuando todos los parámetros variaron al mismo tiempo. Se especificaron distintas distribuciones de probabilidad según el parámetro

de que se tratara: distribución beta para las probabilidades y para las utilidades, y distribución gamma para el uso de recursos y los costes. Las distribuciones beta son adecuadas para representar parámetros que varían entre 0 y 1, como es el caso de las probabilidades y las utilidades. En el caso de las probabilidades, alfa y beta representan la ocurrencia y no ocurrencia de un evento. Los valores de los parámetros utilizados en las funciones de distribución pueden consultarse en el apartado de Resultados. Los parámetros de las funciones de costes tomaron de media el valor del caso base y de DE  $\pm 20\%$  de la media. Simulaciones de Monte Carlo de 10000 iteraciones permitieron obtener el plano coste-efectividad probabilístico.

### **III.4. Análisis de los aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes**

Para la evaluación de los aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes relativos a la tecnología, se ha adaptado el marco evaluativo del Core Model 3.0 de EUnetHTA [81] así como los criterios establecidos por la Red Española de Agencias de ETS y Prestaciones del SNS (Core Model). Se realizó una búsqueda sistemática y una revisión narrativa de la literatura encontrada. Para ello se desarrolló un protocolo detallado que describe las siguientes etapas del proceso: 1) definición del alcance de revisión, 2) descripción de los criterios de selección de los estudios de la revisión, 3) fuentes de información y estrategia de búsqueda de los estudios, 4) extracción, análisis y síntesis de datos.

#### **III.4.1. Alcance de la revisión**

El alcance de la evaluación partió de la misma población, intervención y comparación mencionadas anteriormente y exploró las categorías y dominios establecidos en el Core Model 3.0 de EUnetHTA sobre aspectos éticos, de pacientes, sociales, legales y organizativos (Core Model). Los aspectos éticos recogen los relacionados con valores, moral, cultura y autonomía del paciente, balance de riesgos y beneficios, derechos humanos y dignidad. Los aspectos sociales y relacionados con los pacientes buscan recoger el impacto en la salud, la perspectiva de los pacientes y cuidadores, las experiencias en relación a la

enfermedad/condición y del uso de la tecnología, las preferencias y medidas de resultado importantes para los pacientes, el auto-manejo del problema de salud, las necesidades de información y apoyo de los pacientes y la aceptabilidad de la tecnología. Los aspectos legales recogen las leyes, normas, protección de datos y regulación de mercado relacionados con la tecnología a evaluar. Los aspectos organizativos analizan cómo impacta la tecnología en el proceso o flujo de trabajo, la planificación o implementación, las necesidades informativas y formativas, así como en la aceptabilidad por parte de los profesionales del sistema sanitario.

### **III.4.2. Criterios de selección de estudios**

Se incluyeron estudios experimentales y cuasi-experimentales, estudios observacionales, RS y narrativas que cubriesen aspectos éticos, organizativos, sociales y de pacientes, opiniones y editoriales referentes a la población, intervención y comparación mencionadas. Se excluyeron las cartas al editor, resúmenes de congresos, estudios en animales o estudios in vitro. Se incluyeron documentos en español e inglés y se excluyeron otros idiomas.

### **III.4.3. Fuentes de información, estrategia de búsqueda y proceso de selección de estudios**

Se consultaron las siguientes bases de datos electrónicas desde 2009 hasta abril de 2019: EMBASE, MEDLINE y WOS. En el Anexo 5 se muestra la estrategia de búsqueda. Para la búsqueda bibliográfica no se aplicaron restricciones por idioma.

El proceso de selección de los estudios se realizó por dos revisores de forma independiente que resolvieron en discusión los casos de duda y/o desacuerdos. La selección de los estudios se realizó a partir de los títulos y resúmenes recuperados en las bases de datos según los criterios de selección antes citados.

Los artículos seleccionados como relevantes fueron analizados a texto completo y de forma independiente por los revisores, clasificándolos en incluidos o excluidos según dichos criterios (Tabla 6).

**Tabla 6. Bases de datos bibliográficas consultadas. Aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes**

Base de datos	Plataforma de acceso	Fecha de búsqueda
EMBASE	Elsevier	2009- abril 2019
MEDLINE	Ovid	2009- abril 2019
WOS	Clarivate Analytics	2009- abril 2019

Además, se realizaron búsquedas manuales de algunos aspectos relevantes que permiten contextualizar en nuestro sistema sanitario algunos aspectos mencionados en la literatura encontrada.

### III.4.4. Proceso de extracción de datos, análisis y síntesis de los hallazgos

La extracción de datos de los estudios incluidos fue realizada por dos revisores. Los datos a extraer fueron los relativos a la identificación del artículo (autores, fecha de publicación, país donde se realizó el estudio, etc.), metodología (diseño, características de las intervenciones, características de los pacientes) y resultados del estudio relevantes para este informe basado en las categorías y dominios del CoreModel 3.0 [81]. Estos datos fueron recogidos en hojas electrónicas diseñadas ad hoc. Se evaluaron las limitaciones metodológicas con los instrumentos mencionados por la *Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias* [69]. Las limitaciones metodológicas de los estudios cualitativos se evaluaron con el instrumento CASPe. No se valoraron las revisiones narrativas, las encuestas, ni los documentos basados en opinión de expertos.

Se realizó una síntesis narrativa teniendo en cuenta criterios de relevancia, coherencia y la triangulación de los resultados. La relevancia evalúa hasta qué punto el conjunto de las evidencias y argumentos analizados que apoyan un resultado de la revisión es aplicable al contexto específico de aplicación, teniendo en cuenta la población, el fenómeno de interés y el entorno organizativo y social. La coherencia analizó la medida en la que los hallazgos estaban basados en los estudios analizados y proporciona una explicación razonable a los patrones encontrados en estos datos [82].

### III.5. Evaluación de la calidad de la evidencia y formulación de recomendaciones

La evaluación de la calidad de la evidencia para la efectividad y seguridad clínica y la fuerza de las recomendaciones se realizó siguiendo la metodología del grupo internacional de trabajo GRADE (del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (ver Anexo 6) [83].

El sistema GRADE requiere que se clasifique la importancia de las medidas de resultado o desenlaces para una pregunta clínica determinada de acuerdo a qué relevantes son estos para hacer una recomendación. Los desenlaces se clasifican como críticos; importantes pero no críticos; o no importantes para la toma de decisión. Para el presente informe, la decisión sobre qué desenlaces considerar críticos o importantes, pero no críticos fue tomada por el equipo de elaboración y colaboradores (profesionales sanitarios, representantes de asociaciones de pacientes y sociedades científicas, metodólogos) mediante una consulta online. En la siguiente Tabla 7 se incluyen las variables críticas e importantes que resultaron de la consulta.

Tabla 7. Variables de interés y su importancia	
Críticas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Incidencia del delirium</li> <li>- Duración del delirium</li> <li>- Gravedad del delirium</li> <li>- Mortalidad</li> <li>- Estancia en el hospital</li> <li>- Retorno a la vida independiente</li> </ul>
Importantes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estado cognitivo</li> <li>- Calidad de vida relacionada con la salud</li> <li>- Eventos adversos</li> <li>- Consumo de medicamentos psicotrópicos</li> <li>- Caídas</li> <li>- Necesidad de sujeciones</li> <li>- Úlceras por presión</li> <li>- Infecciones</li> <li>- Otras complicaciones</li> </ul>

Para la determinación de la calidad de la evidencia relativa a cada variable de resultado, además del diseño y la calidad metodológica de los estudios individuales, la metodología GRADE propone la evaluación de otros factores que influyen en la confianza en las estimaciones de los estudios. En la Tabla 8 se muestran los factores que son necesarios considerar a la hora de calificar la evidencia.

Tabla 8. **Determinantes de la calidad de la evidencia**

Factores	Descripción	Valoración
<b>Factores que pueden bajar la calidad</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Riesgo de sesgo de los estudios</li> <li>- Inconsistencia de los resultados</li> <li>- Carácter indirecto de la evidencia</li> <li>- Imprecisión de la estimación</li> <li>- Sesgo de publicación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Importante: -1; muy importante: -2</li> <li>- Importante: -1; muy importante: -2</li> <li>- Importante: -1; muy importante: -2</li> <li>- Imprecisa: -1; muy imprecisa: -2</li> <li>- Probable: -1; muy probable: -2</li> </ul>
<b>Factores que pueden incrementar la calidad</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tamaño del efecto observado</li> <li>- Gradiente dosis/respuesta</li> <li>- Factores de confusión plausibles habrían reducido el efecto demostrado, o incrementado un efecto no observado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fuerte: +1; muy fuerte: +2</li> <li>- Presente: +1</li> <li>- Presente: +1</li> </ul>

Se recomienda la consideración de los factores que pueden aumentar el nivel de evidencia sólo cuando no existen limitaciones metodológicas importantes en los estudios analizados.

Considerando una combinación de estos componentes, la calidad de la evidencia para cada variable crítica fue clasificada como alta, moderada, baja o muy baja (ver Tabla 9).

**Tabla 9. Niveles de calidad de la evidencia**

NIVEL	DESCRIPCIÓN	Representación gráfica
Alta	<b>Mucha confianza</b> en que el verdadero efecto está cerca de la estimación del efecto. Es muy poco probable que nuevos estudios modifiquen la confianza que se tiene en el resultado estimado.	⊕⊕⊕⊕
Moderada	<b>Confianza moderada</b> en la estimación del efecto. El verdadero efecto es probable que esté cerca del efecto estimado, pero hay posibilidad de que sea sustancialmente diferente. Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.	⊕⊕⊕⊖
Baja	<b>Confianza limitada</b> en el efecto. El verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto. Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.	⊕⊕⊖⊖
Muy Baja	<b>Muy poca confianza</b> en la estimación del efecto. El verdadero efecto es probable que sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto. Cualquier resultado estimado es muy incierto.	⊕⊖⊖⊖

Se elaboró una tabla de perfil de evidencia mediante el programa GRADEpro con las medidas de resultado consideradas críticas.

La formulación y graduación de la fuerza de las recomendaciones emitidas se realizó también de acuerdo a la metodología desarrollada por el grupo GRADE (ver Anexo 6) [83].

Para establecer la fuerza de las recomendaciones con esta metodología no solo se tiene en cuenta la calidad de la evidencia sino que se efectúa una ponderación entre los beneficios potenciales de la intervención y sus riesgos y se consideran otros factores como los valores y preferencias de los pacientes, sus costes, su aplicabilidad en la población a tratar y su aceptabilidad por parte de las partes interesadas. Las recomendaciones emitidas se clasifican en dos grados: fuerte (a favor o en contra de la intervención) o débil/condicional (a favor o en contra de la intervención).

El grupo de trabajo acordó los juicios de los mencionados factores, utilizando para ello el marco de la evidencia a la decisión (EtD) para las recomendaciones desarrollado por GRADE (disponible en:



<https://gradepro.org/>). El marco EtD sólo se ha realizado para la intervención multicomponente, la única intervención para la que se encontró evidencia científica para realizar el estudio de coste-efectividad y el análisis económico (Anexo 14).

## **III.6. Participación de grupos de interés**

### **III.6.1. Participación de los pacientes**

La implicación de personas afectadas por las intervenciones a evaluar se planteó desde el inicio del proceso de evaluación con el objetivo de que pudieran realizar aportaciones sobre los aspectos relevantes para ellos. Se hizo una llamada a la participación a las grandes federaciones que reúnen a la mayoría de las asociaciones de pacientes, Plataforma de Pacientes y Foro Español de Pacientes. Además, se contactó con asociaciones relacionadas directamente con las intervenciones a evaluar.

La Confederación Española de Organizaciones de Mayores respondió a nuestra solicitud y designó a un representante que fue incluido como experto colaborador en el equipo de trabajo.

### **III.6.2. Participación de los profesionales sanitarios**

Complementariamente, se difundió el propósito de realizar este informe entre las sociedades científicas cuya actividad profesional tuviera relación con las intervenciones a evaluar o el problema de salud y a la Federación de Asociaciones Científico Médicas Españolas. Los responsables de la elaboración de este informe invitaron a participar a las siguientes sociedades científicas profesionales: Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC), Sociedad Española de Geriatria y Gerontología (SEGG), Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL), Sociedad Española de Medicina Geriátrica (SEMEG), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), Sociedad Española de Psiquiatría (SEPSIQ), Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR), Sociedad Científica Española de Enfermería, Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), Sociedad Española de Salud Pública (SESPAS) y Asociación de Economía de la Salud (AES). De estas, se recibieron respuestas favorables por parte de las sociedades que se citan a continuación: SEMICYUC, SECPAL, SEMEG, SEMI,

SEGG y SEMG. Finalmente, se logró participación real por parte de: SEMICYUC, SECPAL, SEMEG, SEMI y SEMG.

Adicionalmente, mediante una revisión informal de publicaciones científicas indexadas relacionadas con el tema, se buscó a expertos en el problema de salud y/o la tecnología a evaluar en nuestro país, para invitarles a participar en la elaboración del informe.

Tanto los profesionales propuestos por las distintas sociedades científicas como los localizados con trayectoria científica en el área fueron invitados a revisar el protocolo, a aportar información adicional, a clasificar la importancia de las medidas de resultado, a participar en el procedimiento de identificación de necesidades de investigación y, finalmente, a revisar el informe antes de su publicación.

### **III.6.3. Participación de la industria**

La comunicación de la realización de este informe también se difundió hacia la industria, a través de las asociaciones empresariales que integran a las empresas de tecnologías sanitarias (FENIN). En los estadios iniciales del proceso evaluativo, las empresas pudieron realizar una comprobación de datos del protocolo y aportar información adicional de interés. Posteriormente, pudieron realizar la revisión del informe final y efectuar alegaciones al mismo.

## **III.7. Revisión externa**

El presente informe, una vez finalizado y antes de su publicación, se sometió a un proceso de revisión crítica por parte de reconocidos expertos en el tema para asegurar su calidad, precisión y validez. A los revisores se les solicitó que aportaran todos aquellos cambios o modificaciones que consideraran oportunos, debiendo estar sustentados en evidencia científica y acompañados de la bibliografía correspondiente. Los comentarios recibidos fueron valorados por los autores del informe y estas valoraciones fueron remitidas a los revisores con las debidas justificaciones.

# IV. Resultados

## IV.1. Efectividad y seguridad

### IV.1.1. Resultado de la búsqueda bibliográfica

De las 51 referencias incluidas en las RS base, 16 se excluyeron directamente para el presente informe por haber sido realizadas en población menor de 65 años o contar con un porcentaje de la muestra de pacientes con 65 o más años menor del 80% [84–97]. Dos referencias se excluyeron por estar escritas en un idioma diferente al inglés o español [98,99] y otras dos por su diseño (*abstracts* de congresos) [100,101]. Finalmente, un total de 36 artículos de las RS base se analizaron en detalle a texto completo.

La consulta en todas las bases de datos electrónicas para localizar estudios posteriores produjo un total 1250 referencias una vez eliminados los duplicados (ver Figura 1). Se seleccionaron 95 artículos potencialmente relevantes para ser analizados en detalle a texto completo. Finalmente, de las 131 referencias analizada a texto completo (36 de las RS base más 95 de la consulta propia), 83 no cumplieron los criterios de selección establecidos. Si bien muchos de estos artículos fueron excluidos por no cumplir más de un criterio, en el Anexo 7, donde aparecen listados, se incluye la razón principal para su exclusión: diseño, idioma, población, intervención, comparador o medidas de resultado informadas. Siete de estos estudios fueron excluidos al no obtener respuesta de los autores sobre información básica del estudio para su inclusión: porcentaje de la muestra de pacientes de 65 o más años [102–105] o número exacto de pacientes que presentan delirium durante el ingreso hospitalario [106–108].

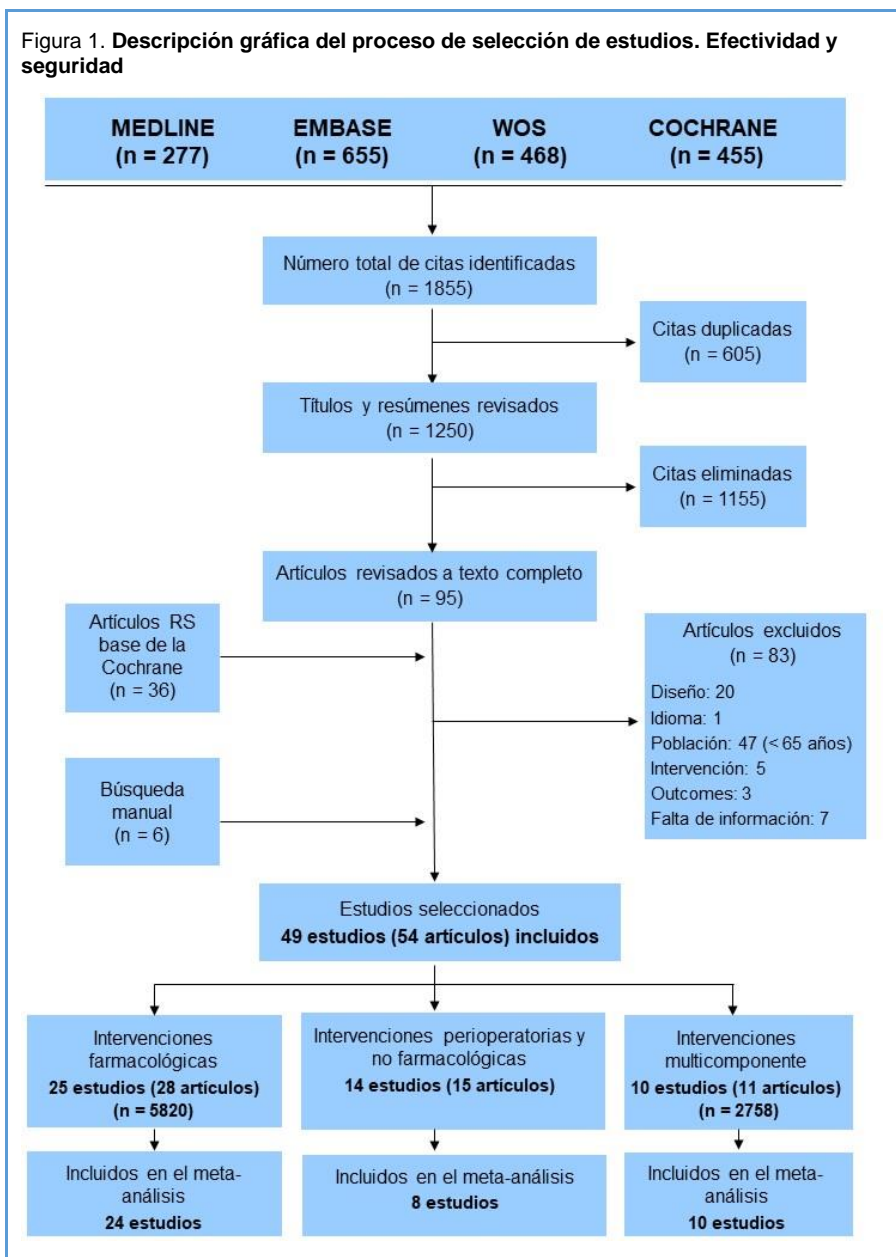
El examen manual de los listados de bibliografía de los estudios seleccionados y de las RS previas encontradas condujo a la localización de seis estudios adicionales [106,109–113].

La selección final para seguridad y efectividad clínica de intervenciones para la prevención del delirium en el ámbito hospitalario consiste en 49 estudios, informados en 54 artículos publicados entre los años 1987 y 2019, 53 en inglés y uno en español [114]. Nueve estudios en Estados Unidos [115–123], 8 estudios en China [124–131], 5 estudios en Japón [111,132–135], 4 estudios en Canadá [136–139] y en Holanda [140–143], 2 estudios en Chile [114,144], en Corea del sur [110,112], en

España [145,146] y en Suecia [147,148], 1 estudio fue realizado en Australia [149], en Dinamarca [109], en Francia [150], en Grecia [151], en Noruega [152], en Suiza [153] y en Taiwan [154]. Cuatro de los 49 estudios fueron multicéntricos [155–158].

Cuatro de los estudios son informados en más de un artículo: De Jonghe *et al.* 2014 en 2 artículos [140,159], Fukata *et al.* 2017 en 2 artículos [133,160], Hempenius *et al.* 2016 en 2 artículos [141,161] y Sieber *et al.* 2018 en 4 artículos [113,120,162,163]. En estos casos, se escogió como publicación principal aquella con la muestra más amplia y que respondiera a un mayor número de variables resultado, mientras que el resto de publicaciones se consideraron secundarias o vinculadas.

Figura 1. Descripción gráfica del proceso de selección de estudios. Efectividad y seguridad



En la plataforma de registros internacionales de ensayos clínicos (ICTRP) de la OMS se encontraron 16 estudios en fase de ejecución sobre prevención del delirium en adultos de 65 o más años en el ámbito hospitalario. Sus principales datos pueden consultarse en el Anexo 8.

## IV.1.2. Características de los estudios

A continuación, se describen las características más relevantes de los estudios seleccionados. Para más información de los estudios individuales ver las tablas de evidencia recogidas en el Anexo 9.

### IV.1.2.1. Diseño de los estudios

De acuerdo al criterio de inclusión preestablecido relativo al diseño de estudios, los 49 estudios incluidos son ECA (Tabla 10). Nueve estudios están realizados en pacientes ingresados en servicios de medicina general [116,121,134,136,143,145,146,149,164], 36 estudios en pacientes de cirugía [109–112,114,115,117–120,122–128,131–133,137,139–142,147,148,150–158] y 4 estudios en pacientes de UCI [129,130,135,138]. La duración media de seguimiento intrahospitalario de los pacientes fue de  $6,2 \pm 2,3$  días y varió entre un mínimo de 3 días y un máximo de 14 días. Trece estudios informaron que el seguimiento se realizó durante la estancia hospitalaria, pero no reportaron el número exacto de días de seguimiento [115,116,118,119,121,144,146,148–151,154,157].

**Tabla 10. Principales características de los ECA incluidos. Efectividad y seguridad**

Estudio, País	Servicio hospitalario	Seguimiento intrahospitalario (días)	Intervención	Comparador
Abizanda 2011 [145] España	Medicina general	5	Multicomponente	Cuidado habitual
Aizawa 2002 [132] Japón	Cirugía	7	Farmacológica: diazepam+flunitrazepam y petidina	Cuidado habitual
Al-Aama 2011 [136] Canadá	Medicina general	14	Farmacológica: melatonina	Placebo

**Tabla 10. Principales características de los ECA incluidos. Efectividad y seguridad**

Estudio, País	Servicio hospitalario	Seguimiento intrahospitalario (días)	Intervención	Comparador
Ashraf 2015 [115] Estados Unidos	Cirugía	NI Estancia hospitalaria	Farmacológica: difenhidramina + diazepam	Cuidado habitual
Avendaño-Céspedes 2016 [146] España	Medicina general	NI Estancia hospitalaria	Multicomponente	Cuidado habitual
Beaussier 2006 [150] Francia	Cirugía	NI Estancia hospitalaria	Farmacológica: morfina intratecal preoperatoria +morfina intravenosa PCA	PCA
Berggren 1987 [147] Suecia	Cirugía	7	Perioperatoria: anestesia epidural (local)	Anestesia general (halothane)
Boustani 2012 [116] Estados Unidos	Medicina general	NI Estancia hospitalaria	No farmacológica: apoyo informatizado a la toma de decisiones clínicas	Cuidado habitual
Chen 2017 [154] Taiwan	Cirugía	NI Estancia hospitalaria	Multicomponente	Cuidado habitual
Clemmesen 2018 [109] Dinamarca	Cirugía	3	Farmacológica: metilprednisolona	Placebo
Coburn 2018 [157] Francia, Bélgica, Alemania, España, Reino Unido e Italia	Cirugía	NI Estancia hospitalaria, máx. 28 días	Perioperatoria: anestesia xenon	Anestesia sevoflurano
Deiner 2017 [122] Estados Unidos	Cirugía	5	Farmacológica: dexmedetomidina	Placebo
De Jonghe 2014 [140,159] Holanda	Cirugía	8	Farmacológica: melatonina	Placebo
Díaz 2001 [114] Chile	Cirugía	4	Farmacológica: citicolina	Placebo
Djaiani 2016 [138] Canadá	UCI	5	Farmacológica: dexmedetomidina	Propofol

**Tabla 10. Principales características de los ECA incluidos. Efectividad y seguridad**

Estudio, País	Servicio hospitalario	Seguimiento intrahospitalario (días)	Intervención	Comparador
Freter 2017 [137] Canadá	Cirugía	5	Multicomponente	Cuidado habitual
Fukata 2017 [133,160] Japón	Cirugía	10	Farmacológica: haloperidol	Cuidado habitual
Gao 2018 [127] China	Cirugía	3	Perioperatoria: estimulación eléctrica transcutánea en puntos de acupuntura	Cuidado habitual
Gruber-Baldini 2013 [155] Estados Unidos y Canadá	Cirugía	5	Perioperatoria: transfusión sanguínea liberal	Transfusión sanguínea restrictiva
Guo 2016 [130] China	UCI	3	Multicomponente	Cuidado habitual
Hatta 2014 [134] Japón	Medicina general	7	Farmacológica: ramelteón	Placebo
Hatta 2017 [135] Japón	UCI	7	Farmacológica: suvorexant	Placebo
Hempenius 2013 [141,161] Holanda	Cirugía	10	Multicomponente	Cuidado habitual
Jaiswal 2018 [121] Estados Unidos	Medicina general	NI Estancia hospitalaria	Farmacológica: melatonina	Placebo
Jeffs 2013 [149] Australia	Medicina general	NI Estancia hospitalaria	Multicomponente	Cuidado habitual
Jia 2014 [124] China	Cirugía	5	Perioperatoria: cirugía vía rápida	Cuidado habitual
Kalisvaart 2005 [142] Holanda	Cirugía	6	Farmacológica: haloperidol	Placebo
Larsen 2010 [117] Estados Unidos	Cirugía	8	Farmacológica: olanzapina	Placebo



**Tabla 10. Principales características de los ECA incluidos. Efectividad y seguridad**

Estudio, País	Servicio hospitalario	Seguimiento intrahospitalario (días)	Intervención	Comparador
Lee 2018 [110] Corea del Sur	Cirugía	5	Farmacológica: dexmedetomidina	Placebo
Lei 2017 [139] Canadá	Cirugía	7	Perioperatoria: monitorización de oximetría cerebral	Cuidado habitual
Leung 2017 [123] Estados Unidos	Cirugía	3	Farmacológica: gabapentina	Placebo
Liu 2016 [131] China	Cirugía	7	Farmacológica: dexmedetomidina	Placebo
Lundstrom 2007 [148] Suecia	Cirugía	NI Estancia hospitalaria	Multicomponente	Cuidado habitual
Lurati 2012 [153] Suiza	Cirugía	7	Perioperatoria: anestesia sevoflurano	Anestesia propofol
Marcantonio 2001 [118] Estados Unidos	Cirugía	NI Estancia hospitalaria	Multicomponente	Cuidado habitual
Marcantonio 2011 [119] Estados Unidos	Cirugía	NI Estancia hospitalaria	Farmacológica: donepezilo	Placebo
Martínez 2012 [144] Chile	Medicina general	NI Estancia hospitalaria	Multicomponente	Cuidado habitual
Mei 2017 [128] China	Cirugía	7	Perioperatoria: 1) Anestesia general más bloqueo del plexo lumbosacro con sedación ligera 2) Anestesia general más bloqueo del plexo lumbosacro con sedación profunda	Anestesia general
Mei 2018 [126] China	Cirugía	7	Farmacológica: dexmedetomidina	Propofol
Mouzopoulos 2009 [151] Grecia	Cirugía	NI Estancia hospitalaria	Perioperatoria: bloqueo del compartimento de la fascia ilíaca	Placebo

**Tabla 10. Principales características de los ECA incluidos. Efectividad y seguridad**

Estudio, País	Servicio hospitalario	Seguimiento intrahospitalario (días)	Intervención	Comparador
Royse 2017 [158] Australia, Estados Unidos y Canadá	Cirugía	3	Farmacológica: metilprednisolona	Placebo
Schrijver 2018 [143] Holanda	Medicina general	7	Farmacológica: haloperidol	Placebo
Sieber 2018 [113,120,162,163] Estados Unidos	Cirugía	5	Perioperatoria: sedación ligera	Sedación profunda
Strike 2019 [156] Canadá y Letonia	Cirugía	7	Perioperatoria: analgesia paravertebral con anestésico local	Analgesia basada en opioides sistémicos
Su 2016 [129] China	UCI	7	Farmacológica: dexmedetomidina	Placebo
Sugano 2017 [111] Japón	Cirugía	4	Farmacológica: Yokukansan, medicina tradicional japonesa	No tratamiento
Watne 2014 [152] Noruega	Cirugía	5	No farmacológica: atención ortopédica proporcionada en unidad de geriatría	Atención ortopédica proporcionada en unidad de ortopedia
Youn 2017 [112] Corea del sur	Cirugía	10	Farmacológica: rivastigmina	No tratamiento
Zhou 2018 [125] China	Cirugía	5	Perioperatoria: Monitorización de anestesia a través del índice bispectral	Monitorización de anestesia estándar

ECA: Ensayo clínico aleatorizado; NI: no informa; PCA: Analgesia postoperatoria controlada por el paciente; UCI: Unidad de cuidados intensivos.

#### IV.1.2.2. Características de los participantes

Las características demográficas y clínicas basales de los participantes en cada estudio se muestran en la Tabla 11.

Entre los 49 estudios se reclutó un total de 12.081 participantes. El tamaño de la muestra de los estudios varió entre 16 [119] y 750 participantes [123], con un promedio de 246 pacientes por estudio (DE:  $\pm 180$ ).

El porcentaje de hombres incluido en los estudios varió entre el 16,6% [114] y el 76,3% [153], situándose el valor promedio en aproximadamente 45,4%.

Todos los estudios se realizaron en adultos de 65 o más años. La edad media de los participantes se situó en 78,2 años (DE:  $\pm 4,4$ ). Sólo el estudio de Su *et al.* 2016 [129] realizado en mayores de 65 años no informó sobre la edad media de los participantes.

Cinco estudios fueron realizados en pacientes con patología cardíaca al ingreso hospitalario [115,138,139,156,158], 17 en pacientes con fractura de cadera [109,112,114,117–120,126,137,140,142,147,148,151,152,155,157], 8 en pacientes ingresados por cáncer (colorrectal, gástrico, pulmón, pancreático, periampular, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma) [111,124,125,130,132,150,154,165] y 12 en pacientes con diagnósticos diversos [116,122,127,131,133–135,143,144,153,161,166]. Siete estudios no informaron sobre el diagnóstico de los pacientes al ingreso [121,123,128,131,136,146,149]

Todos los estudios proporcionaron al menos detalles básicos de los requisitos de reclutamiento de los participantes. Los criterios de inclusión y exclusión de cada estudio se muestran en detalle en el Anexo 9.

**Tabla 11. Características clínicas y sociodemográficas de los participantes de los estudios incluidos. Efectividad y seguridad**

Estudio	N	% Hombr es	Edad (años) <sup>1</sup>	Diagnóstico en el ingreso	Medicación previa de riesgo		Comorbilidad <sup>1</sup>		Demencia <sup>2</sup>	
					Grupo intervención	Grupo control	Grupo intervención	Grupo control	Grupo intervención	Grupo control
Abizanda 2011 [145]	400	43,3%	83,5±6,3	NI	NMM=4,2±2,5	NMM=4,1±2,6	NME= 3,8±NI	NME= 3,5±NI	35,30%	31,40%
Aizawa 2002 [132]	42	65,0%	76,1±4,3	Cáncer gástrico o colorrectal	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Al-Aama 2011 [136]	145	42,5%	84,5±6,1	NI	NMM=6,5±3,0	NMM=6,5±3,1	NME= 5,3 (2,3)	NME= 5,2 (1,9)	18%	23%
Ashraf 2015 [115]	93	57,0%	77,5±4,2	Enfermedad arterial coronaria	Betabloqueantes: 74% Estatinas: 57% Sedantes: 35% Antidepresivos: 13% Analgésicos: 15%	Betabloqueantes: 72% Estatinas: 78% Sedantes: 20% Antidepresivos: 4% Analgésicos: 20%	NI	NI	MMSE=27,7 ±1,4	MMSE=28 ,2±1,4
Avendaño- Céspedes 2016 [146]	50	51,4%	86,4±5,6	NI	Neurolépticos: 4,8% Benzodiazepinas: 28,6%	Neurolépticos: 20,7% Benzodiazepinas: 20,7%	ICC= 2,1±1,7	ICC= 2,2±1,3	SPMSQ= 3,8±3,0	SPMSQ=5 ,0±2,8
Beaussier 2006 [150]	52	52,0%	77,5±5	Cáncer de colon o recto	NI	NI	NI	NI	MMSE=27± 2	MMSE =28±2
Berggren 1987 [147]	57	24,3%	77,5±7,5	Fractura de	Beta-Bloqueantes: 4	Beta-Bloqueantes:	NI	NI	NI	NI

**Tabla 11. Características clínicas y sociodemográficas de los participantes de los estudios incluidos. Efectividad y seguridad**

Estudio	N	% Hombr es	Edad (años) <sup>1</sup>	Diagnóstico en el ingreso	Medicación previa de riesgo		Comorbilidad <sup>1</sup>		Demencia <sup>2</sup>	
					Grupo intervención	Grupo control	Grupo intervención	Grupo control	Grupo intervención	Grupo control
				cadera	(14,3) Medicamentos antiparkinsonianos: 2 (7,1) Benzodiazepinas: 5 (17,9) Antidepresivos 6 (21,4), Neurolépticos 8 (28,6),	4 (13,8) Medicamentos antiparkinsonianos: 3 (10,3) Benzodiazepinas: 6 (20,7): Antidepresivos 2 (6,9), Neurolépticos 3 (10,3),				
Boustani 2012 [116]	427	34,3%	77,2±8,1	Deterioro cognitivo	NI	NI	ICC= 1,8±1,8	ICC= 2,4±2,1	SPMSQ= 5,2±2,6 % delirium: 30,2%	SPMSQ= 5,1±2,8 % delirium: 31,1%
Chen 2017 [154]	377	56,8%	74,6±5,9	Cáncer gástrico, cáncer pancreático o periampular, cáncer colorrectal	NI	NI	ICC= 1,6±1,9	ICC=1,5±1,7	MMSE=27± 3,8	MMSE=26 ,8±3,1
Clemmesen 2018 [109]	120	35,9%	80,0±8,5	Fractura de cadera	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Coburn 2018 [157]	260	24,7%	84,1±4,9	Fractura de cadera	NI	NI	Al menos 1 enfermedad	Al menos 1 enfermedad	MMSE=27,1 ±1,8	MMSE=27 ,1± 1,7

Tabla 11. Características clínicas y sociodemográficas de los participantes de los estudios incluidos. Efectividad y seguridad

Estudio	N	% Hombr es	Edad (años) <sup>1</sup>	Diagnóstico en el ingreso	Medicación previa de riesgo		Comorbilidad <sup>1</sup>		Demencia <sup>2</sup>	
					Grupo intervención	Grupo control	Grupo intervención	Grupo control	Grupo intervención	Grupo control
							concomitant e: 96,8%	concomitant e: 94,7%	Delirium previo: 0%	Delirium previo: 0%
Deiner 2017 [122]	404	48,8%	74,0 (IQR 71-78)	Cirugía espinal, torácica, ortopédica, urológica o general	NI	NI	NI	NI	Deterioro cognitivo leve 65,6%	Deterioro cognitivo leve 60,7%
De Jonghe 2014 [140,159]	444	30,4%	83,8±7,75	Fractura de cadera	NMM=5,0 (IQR 2,0- 7,0) Benzodiacepinas: 9,7% Antipsicóticos:6,5% Antidepresivos: 14,0%	NMM=4,0 (IQR 2,0- 7,0) Benzodiacepinas:1 7,2% Antipsicóticos: 7,3% Antidepresivos: 17,7%	ICC= 1,0 (IQR 0,8- 2,0)	ICC= 1,0 (IQR 1,0- 2,0)	MMSE=23 (IQR:9,5- 28,0) Deterioro cognitivo: 55,9%	MMSE=23 (IQR: 9,5- 28) Deterioro cognitivo: 55,2%
Díaz 2001 [114]	81	16,6%	79,7±6,3	Fractura de cadera	NI	NI	80% tiene patologías asociadas	84,8% tiene patología asociadas	MMSE=25,1 ±4,4	MMSE=25 ,7±2,3
Djaiani 2016 [138]	185	75,4%	72,6±6,3	Bypass coronario, reemplazo de aorta ascendente,	Betabloqueantes: 52,7% Antidepresivos: 15,4% Benzodiazepinas:	Betabloqueantes: 53,2% Antidepresivos:10,9 % Benzodiazepinas:	NI	NI	NI. Demencia severa es criterio de exclusión	NI. Demencia severa es criterio de exclusión

**Tabla 11. Características clínicas y sociodemográficas de los participantes de los estudios incluidos. Efectividad y seguridad**

Estudio	N	% Hombr es	Edad (años) <sup>1</sup>	Diagnóstico en el ingreso	Medicación previa de riesgo		Comorbilidad <sup>1</sup>		Demencia <sup>2</sup>	
					Grupo intervención	Grupo control	Grupo intervención	Grupo control	Grupo intervención	Grupo control
				redo- esternotomía	16,5% Loracepam: 47,2%	11,9% Loracepam:48,9%				
Freter 2017 [137]	283	25,0%	82,9±8,5	Fractura de cadera	Uso regular de sustancias: 24%	Uso regular de sustancias:25%	NME= 7,3±3	NME= 7,4±3	Demencia: 33% MMSE=20,9 ±7 Delirium preoperatori o: 61%	Demencia: 21% MMSE=22 ,3±7 Delirium preoperato rio: 54%
Fukata 2017 [133,160]	201	50,3%	81,7±4,4	Cirugía abdominal u ortopédica	Antiparkinsonianos: 1% Antipsicóticos:0% Antidepresivos 3% Hipnóticos: 11,9%	Antiparkinsonianos: 3% Antipsicóticos: 3% Antidepresivos: 2% Hipnóticos: 15%	NI	NI	MMSE=24,6 ±5,2	MMSE=25 ,1±5,6
Gao 2018 [127]	64	51,5%	72,0±4,5	Cirugía de columna vertebral	NI	NI	NI	NI	Criterio de exclusión	Criterio de exclusión
Gruber-Baldini 2013 [155]	139	64,4%	81,5±8,9	Fractura de cadera	Psicoactivo:86,4% Antipsicóticos: 9,1% Antidepresivos: 33,3% Opiáceos: 78,8% Otros analgésicos:	Psicoactivo: 87,5% Antipsicóticos: 8,3%) Antidepresivos:19,4 % Opiáceos: 75,0%	NI	NI	27,30%	36,10%

Tabla 11. Características clínicas y sociodemográficas de los participantes de los estudios incluidos. Efectividad y seguridad

Estudio	N	% Hombr es	Edad (años) <sup>1</sup>	Diagnóstico en el ingreso	Medicación previa de riesgo		Comorbilidad <sup>1</sup>		Demencia <sup>2</sup>	
					Grupo intervención	Grupo control	Grupo intervención	Grupo control	Grupo intervención	Grupo control
					68,2% Sedantes-hipnóticos: 37,9%	Otros analgésicos:61,1% Sedantes- hipnóticos: 23,6%				
Guo 2016 [130]	182	40,7%	73,5±5,7	Carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma	NI	NI	ICC= 1,7±0,9	ICC= 1,6±0,8	MMSE=27,2 ±1,8	MMSE=27 ,3±2,1
Hatta 2014 [134]	67	40,0%	78,3±6,7	Infección, apoplejía, fracturas, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio.	Uso habitual de pastillas para dormir: 21% Opioides: 0% Corticoides: 3% Antipsicóticos: 0%	Uso habitual de pastillas para dormir: 21% Opioides: 0% Corticoides: 0% Antipsicóticos: 0%	ICC= 3,2±2,4	ICC= 2,6±2,2	CDR=0,5±0, 7 Demencia: 15%	CDR=0,6± 0,9 Demencia: 24%
Hatta 2017 [135]	72	58,5%	78,4±6,4	Infección, fallo cardíaco, accidente cerebrovascular, cáncer de pulmón, fractura, rabdomiólisis, disección aórtica, neumotórax,	NMM= 4,8±3 NMM psicotrópica= 19±0'4) Uso habitual de medicación para dormir: 22% Opioides: 8% Medicación potencialmente delirogénica: 33%	NMM=5,2±2,7 NMM psicotrópica= 0,22±0,42 Uso habitual de medicación para dormir: 19% Opioides: 0% Medicación potencialmente delirogénica: 31%	NME= 1,9±2 ICC= 2,6±2,4	NME= 2±1,3 ICC= 2,3±2,2	75% de los pacientes tuvieron CRD=0 25% de los pacientes tuvieron CRD≥0'5	75% de los pacientes tuvieron CRD=0 25% de los pacientes tuvieron CRD≥0'5



Tabla 11. Características clínicas y sociodemográficas de los participantes de los estudios incluidos. Efectividad y seguridad

Estudio	N	% Hombr es	Edad (años) <sup>1</sup>	Diagnóstico en el ingreso	Medicación previa de riesgo		Comorbilidad <sup>1</sup>		Demencia <sup>2</sup>	
					Grupo intervención	Grupo control	Grupo intervención	Grupo control	Grupo intervención	Grupo control
				hematoma subdural, anemia, sangrado diverticular						
Hempenius 2013 [141,161]	297	38,2%	77,4±7,3	Cirugía menor, intermedia y mayor	NI	NI	NME ≤ 2= 40,2% NME > 2= 59,8%	NME ≤ 2= 41,4% NME > 2= 58,6%	MMSE= 26,97±2,47	MMSE=26 ,51±3,74
Jaiswal 2018 [121]	87	38,0%	80,7±7,8	NI	NI	NI	ICC= 2,7± 2	ICC= 2,4± 1,9	MCA=22,2± 6,1	MCA=22,1 ± 4,4
Jeffer 2013 [149]	649	47,5%	79,4±7,7	NI	NI	NI	ICC=2 (IQR 1-3)	ICC=2 (IQR 1-3)	MMSE=25 (IQR 20-28)	MMSE=26 (IQR 19- 28)
Jia 2014 [124]	240	62,5%	75,2±4,1	Cáncer colorrectal	NI	NI	NI	NI	Demencia excluida del estudio	Demencia excluidas del estudio
Kalisvaart 2005 [142]	430	20,0	79,2±6,2	Fractura de cadera	NI	NI	NI	NI	MMSE=25,0 ±6,9	MMSE=24 ,5±4,2
Larsen 2010 [117]	495	46,0	73,7±6,2	Reemplazo de	NI	NI	NI	NI	Demencia	Demencia

Tabla 11. Características clínicas y sociodemográficas de los participantes de los estudios incluidos. Efectividad y seguridad

Estudio	N	% Hombr es	Edad (años) <sup>1</sup>	Diagnóstico en el ingreso	Medicación previa de riesgo		Comorbilidad <sup>1</sup>		Demencia <sup>2</sup>	
					Grupo intervención	Grupo control	Grupo intervención	Grupo control	Grupo intervención	Grupo control
				articulaciones (rodilla y cadera)					excluida del estudio	excluida del estudio
Lee 2018 [110]	354	44,3	73,3±6	Cirugía laparoscópica mayor no cardíaca	Polimedicación (5 o más): 21,5%	Polimedicación (5 o más): 21,1%	NI	NI	Historia de delirium: 20,1% Deterioro cognitivo excluido	Historia de delirium: 18,3% Deterioro cognitivo excluido
Lei 2017 [139]	250	70,7	73,6±6,4	Cirugía cardíaca (bypass aortocoronario, válvula mitral, válvula aórtica, etc.)	Betabloqueantes: 54,5% Estatinas: 63,4% Antidepresivos: 5,7% Benzodiazepinas: 7,3% Lorazepam: 48,8%	Betabloqueantes: 53,2% Estatinas: 69,5% Antidepresivos: 10,9% Benzodiazepinas: 11,9% Loracepam: 48,9%	NI	NI	Antecedentes de enfermedad mental grave criterio de exclusión	Antecedentes de enfermedad mental grave criterio de exclusión
Leung 2017 [123]	750	49,7	73,0±6	NI	NI	NI	ICC= 0,5±0,9	ICC= 0,6 ±1,0)	NI	NI
Liu 2016 [131]	197	48,7	73,0±8,3	40% deterioro cognitivo	NI	NI	NI	NI	Demencia criterio de exclusión	Demencia criterio de exclusión

Tabla 11. Características clínicas y sociodemográficas de los participantes de los estudios incluidos. Efectividad y seguridad

Estudio	N	% Hombr es	Edad (años) <sup>1</sup>	Diagnóstico en el ingreso	Medicación previa de riesgo		Comorbilidad <sup>1</sup>		Demencia <sup>2</sup>	
					Grupo intervención	Grupo control	Grupo intervención	Grupo control	Grupo intervención	Grupo control
Lundstrom 2007 [148]	199	25,6	82,3±6,1	Fractura de cadera	NNM=5,8±3,8 Analgésicos: 64,7% Antidepresivos: 28,4% Benzodiacepinas: 20,6% Betabloqueantes: 33,3% Anticolinérgicos: 19,6% Neurolépticos: 12,7%	NMM=5,9±3,6 Analgésicos: 51,6% Antidepresivos: 46,4% Benzodiacepinas: 25,8% Betabloqueantes: 33,0% Anticolinérgicos: 23,7% Neurolépticos: 8,3%	NI	NI	27,50%	37,10%
Lurati 2012 [153]	385	76,3	75,5±8	Cirugía general, ortopédica y vascular	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Marcantonio 2001 [118]	126	21,5	79,0±8	Fractura de cadera	NI	NI	ICC >4= 39%	ICC >4= 33%	37% (reportada en el 90% de la muestra)	51% (reportada en el 90% de la muestra)
Marcantonio 2011 [119]	16	42,5	87,5±4,5	Fractura de cadera	Neurolépticos:29% Anticolinérgicos: 14%	Neurolépticos: 11% Anticolinérgicos: 0%	NI	NI	43%	44%

**Tabla 11. Características clínicas y sociodemográficas de los participantes de los estudios incluidos. Efectividad y seguridad**

Estudio	N	% Hombr es	Edad (años) <sup>1</sup>	Diagnóstico en el ingreso	Medicación previa de riesgo		Comorbilidad <sup>1</sup>		Demencia <sup>2</sup>	
					Grupo intervención	Grupo control	Grupo intervención	Grupo control	Grupo intervención	Grupo control
Martínez 2012 [144]	287	62,5	78,2±6,2	Cáncer, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva, enfermedad renal, etc.	Benzodiacepinas: 3,5% Antihistamínicos: 1,4% Anticolinérgicos: 0,7% Opiáceos: 0%	Benzodiacepinas: 2,8% Antihistamínicos: 0% Anticolinérgicos: 1,4% Opiáceos: 0,7%	ICC= 2 (IQR: 1-4)	ICC= 2 (IQR: 1-3)	9%	8%
Mei 2017 [128]	203	46,5	75,0±7	NI	Grupo 1: Benzodiacepinas: 6% Opioides: 8% Grupo 2: Benzodiacepinas: 5% Opioides: 14%	Benzodiacepinas: 5% Opioides: 10%	NI	NI	Grupo 1: MMSE= 25,3±1,1 Grupo 2: MMSE=25,4 ±1,6	MMSE=25' 5±1'6
Mei 2018 [126]	336	45,6	75,0±6,5	Fractura de cadera	Benzodiacepinas: 16 % Opioides: 30%	Benzodiacepinas: 12 %  Opioides: 25%	NI	NI	MMSE=26,2 ±2,1	MMSE=25 ,7±1,7
Mouzopoulos 2009 [151]	219	25,6	72,7±4	Fractura de cadera	NI	NI	NI	NI	MMSE=24,1 ±3,6	MMSE=24 ,43±3,2
Royse 2017 [158]	555	64,5	73,9±9,9	Cirugía cardíaca (estenosis)	NI	NI	NI	NI	NI	NI

Tabla 11. Características clínicas y sociodemográficas de los participantes de los estudios incluidos. Efectividad y seguridad

Estudio	N	% Hombr es	Edad (años) <sup>1</sup>	Diagnóstico en el ingreso	Medicación previa de riesgo		Comorbilidad <sup>1</sup>		Demencia <sup>2</sup>	
					Grupo intervención	Grupo control	Grupo intervención	Grupo control	Grupo intervención	Grupo control
				mitral, estenosis aórtica, insuficiencia aórtica, etc.)						
Schrijver 2018 [143]	245	44,7	83,5±6,3	Urgencias médicas (digestivo, geriátrica, medicina interna, nefrología, neumología) o quirúrgicas (general, traumatología, vascular, urología)	Anticolinérgicos: 72 % Antidepresivos: 11%, Antihistamínicos: 2,5% Benzodiazepinas: 24,6% Opioides: 14,4%	Anticolinérgicos 73,4 %, Antidepresivos: 13,7%, Antihistamínicos: 1,6% Benzodiazepinas: 25% Opioides: 10,5%	ICC= 2±1,4	ICC= 2±1,4	6-CIT= 6 (IQR 2-11,5) IQCODEN- N= =3,3 (IQR 3,1- 3,8)	6-CIT= 6 (IQR 2-11) IQCODEN -N=3,3 (IQR 3,0- 3,8)
Sieber 2018 [113,120,162,1 63]	200	27,0	81,9±7,5	Fractura de cadera	NI	NI	ICC=1,5±1,8	ICC= 1,6±1,8	MMSE= 24,4±3,8	MMSE= 24,2±3,6
Strike 2019 [156]	44	43,0	82,0±5,9	Sustitución transcatéter de válvula aórtica	Estatinas: 91% Antidepresivos: 32% Benzodiazepinas: 23%	Estatinas:86% Antidepresivos: 41% Benzodiazepinas: 18%	NI	NI	NI	NI

**Tabla 11. Características clínicas y sociodemográficas de los participantes de los estudios incluidos. Efectividad y seguridad**

Estudio	N	% Hombr es	Edad (años) <sup>1</sup>	Diagnóstico en el ingreso	Medicación previa de riesgo		Comorbilidad <sup>1</sup>		Demencia <sup>2</sup>	
					Grupo intervención	Grupo control	Grupo intervención	Grupo control	Grupo intervención	Grupo control
Su 2016 [129]	700	NI	NI	Cáncer	NI	NI	NI	NI	Demencia criterio de exclusión	Demencia criterio de exclusión
Sugano 2017 [111]	186	64,5	76,5 (IQR 70-89)	Cáncer gástrico, colorrectal o de pulmón	NI	NI	NI	NI	MMSE=29 (IQR 16-30)	MMSE=29 (IQR 9-30)
Watne 2014 [152]	332	24,5	84,5 (IQR 46-101)	Fractura de cadera	NNM=5 (IQR 2-7)	NMM=4 (IQR 2-6)	ICC=1 (IQR 0-2)	ICC=1 (IQR 0-2)	49%	49%
Youn 2017 [112]	62	42,0	79,3±79,3	Fractura de cadera	NI	NI	NI	NI	MMSE=19,4 ±4,0	MMSE=20 ,8±3,3
Zhou 2018 [125]	89	69,1	68,6±2,9	Cáncer de colon	NI	NI	NI	NI	MMSE=29,2 ±0,87	MMSE=29 ,0±0,9

<sup>1</sup> Media±desviación estándar o mediana (IQR)

<sup>4</sup> % de pacientes con demencia, media ±desviación estándar o mediana (IQR) según instrumentos Clinical Dementia Ratin (CDR), Global Deterioration Scale (GDS), Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODEN-N Versión corta holandesa), 6 ítem Cognitive Impairment Test (6-CIT), Montreal Cognitive Assessment (MCA), Mini Mental State Examination (MMSE), Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ)

ICC: índice de comorbilidad Charlson; IQR: intervalo intercuartílico; NME: número medio de enfermedades; NMM: número medio de medicamentos; NI: no informado

#### IV.1.2.3. Características de la intervención

De los estudios incluidos, 25 evaluaron una intervención farmacológica [109–112,114,115,117,119,121–123,126,129,131–136,138,140,142,143,158], 12 una intervención perioperatoria [120,124,125,127,128,139,147,151,153,155–157], 2 una intervención no farmacológica [116,152] y 10 estudios una intervención multicomponente [118,130,137,141,144–146,148,149,154]. Sus características más relevantes se muestran en las tablas 12, 13, 14 y 15 respectivamente.

#### IV.1.2.4. Características del comparador

Los comparadores utilizados en los estudios seleccionados se muestran en las tablas del apartado anterior. En 19 de los estudios incluidos fue placebo

[109,111,112,114,117,119,121,122,129,131,134,136,140,142,143,151,158]. Diecinueve estudios evaluaron una intervención de prevención del delirium frente al cuidado habitual [115,116,118,124,127,130,132,135,137,139,141,144–146,148,149,154,155,160]. Por último, 11 estudios compararon dos intervenciones diferentes [120,125,126,128,138,147,150,152,153,156,157].

**Tabla 12. Características de las intervenciones farmacológicas**

Estudio	Intervención	Comparador	Frecuencia de la intervención	Frecuencia del control del delirium	Duración de la intervención (días)
Aizawa 2002 [132]	Diazepam intramuscular 0,1 mg/kg e infusiones de flunitrazepam 0,04 mg/kg IV y petidina 1 mg/kg	Cuidado habitual	1/día	2/día durante 7 días seguidos	3 días
Al-Aama 2011 [136]	Melatonina 0,5 mg de disolución rápida	Lactosa 100 mg, similares en apariencia	1/día	1/día	14 días o hasta el alta
Ashraf 2015 [115]	Difenhidramina 25 mg + diazepam 5 mg	Cuidado habitual	1/día	1/ día durante 2 días	1 día
Beaussier 2006 [150]	Morfina intratecal preoperatoria 300 mcg+morfina intravenosa PCA	Suero salino 3 ml+PCA	1/día	NI	Durante la operación (1 día)
Clemmesen 2018 [109]	Metilprednisolona 125 mg/2 ml1	Placebo con solución transparente del mismo volumen 5ml	1/día	1/día durante los 3 primeros días postoperatorios	1 día
Deiner 2017 [122]	Dexmedetomidina 0,5/ug/kg/hr	Placebo	1/día	1/día después de la cirugía, a los 3 y 6 meses postoperatorios	Durante la operación (1 día)
De Jonghe 2014 [140,159]	Melatonina 3 mg	Placebo	1/día	1/día durante 8 días	5 días
Díaz 2001 [114]	Citicolina 400 mg	Placebo	3/día	1/día inmediatamente y	4 días



**Tabla 12. Características de las intervenciones farmacológicas**

Estudio	Intervención	Comparador	Frecuencia de la intervención	Frecuencia del control del delirium	Duración de la intervención (días)
				los días 1, 2 y 3 postoperatorios	
Djaiani 2016 [138]	Dexmedetomidina 0,4 microgrs/kg (10-20 minutos) seguido de infusión de 0,2-0,7 microgrs/kg/h	Propofol 25-50 microgrs/kg/min	1/día	2/día	1 día
Fukata 2017[133,160]	Haloperidol 5 mg disuelto en 100 ml de salino	Cuidado habitual	1/día	1/día durante 10 días postoperatorios	5 días
Hatta 2014 [134]	Ramelteon 8 mg	Placebo (lactosa en polvo 330 mg)	1/día	1/día durante 7 días	7 días o hasta desarrollo de delirium
Hatta 2017 [135]	Suvorexant 15 mg/d	Placebo	1/día	1/día durante los primeros 3-4 días postoperatorios	3 días
Jaiswal 2018 [121]	Melatonina 3 mg	Placebo	1/día a las 21 h. durante un máximo de 14 noches consecutivas durante la hospitalización.	2/día	Máximo de 14 noches consecutivas durante la hospitalización.
Kalisvaart 2005 [142]	Haloperidol 0,5 mg	Placebo	3/día	1/día	3 días
Larsen 2010 [117]	Olanzapina 5 mg	Placebo	1/día	1/día durante 8 días	2 días

Tabla 12. Características de las intervenciones farmacológicas

Estudio	Intervención	Comparador	Frecuencia de la intervención	Frecuencia del control del delirium	Duración de la intervención (días)
Lee 2018 [110]	Dexmedetomidina 1µg/kg	Solución salina	1/día	1/día durante 5 días después de la cirugía	1 día
Leung 2017 [123]	Gabapentina 900 mg	Placebo	3/día	1/día	3 días
Liu 2016 [131]	Dexmedetomidina 0,2-0,4 microgramos/kg/h	Suero salino	1/día	1/día los días 1, 3 y 7 tras la cirugía	Durante la operación (1 día)
Marcantonio 2011 [119]	Donepezilo 5 mg	Placebo	1/día durante 30 días	1/día durante la estancia hospitalaria y en las semanas 2, 4 y 6	30 días
Mei 2018 [126]	Dexmedetomidina 0,8-1,0 µg/kg durante 20 min y después 0,1-0,5 µg/kg/h	Propofol 0,8-1,0 µg/mL	1/día	1/día los días 1 y 3 postoperatorios	Durante la operación (1 día)
Royse 2017 [158]	Metilprednisolona 250 mg	Placebo	2/día	1/día los días 1-3 postoperatorios	Durante la operación (1 día)
Schrijver 2018 [143]	Haloperidol 1 mg	Placebo	2/día	1/día durante 7 días	7 días
Su 2016 [129]	Dexmedetomidina	Placebo	Infusión intravenosa continua	2/día durante los primeros 7 días postoperatorios	1 día. Duración de la infusión del fármaco del estudio: grupo dexmedetomidina 14,95 horas (±3,30), grupo placebo 14,56 horas (±3,40)

**Tabla 12. Características de las intervenciones farmacológicas**

Estudio	Intervención	Comparador	Frecuencia de la intervención	Frecuencia del control del delirium	Duración de la intervención (días)
Sugano 2017 [111]	Yokukansan, medicina tradicional japonesa 2,5g	No tratamiento	3/día	Durante el período perioperatorio y postoperatorio	11 días (entre 7 días antes de la cirugía y 4 días después de la cirugía, excepto el día de la operación)
Youn 2017 [112]	Rivastigmina 4,6 mg	No tratamiento	1/día	1/día los días 2 o 3 y 7 postoperatorios	10-11 días

NI: no informa; PCA: Analgesia postoperatoria controlada por el paciente

**Tabla 13. Características de las intervenciones perioperatorias relacionadas con la anestesia**

Estudio	Intervención	Comparador	Frecuencia de la intervención	Frecuencia del control del delirium	Duración de la intervención
Berggren 1987 [147]	Anestesia epidural (local)	Anestesia general (halothane)	1/día	1/día el primer y séptimo día postoperatorio	Durante la operación
Coburn 2018 [157]	Anestesia xenon	Anestesia sevoflurano	1/día	3 h después de la cirugía y 2/día hasta el alta o 28 días	Durante la operación
Gao 2018 [127]	Estimulación eléctrica transcutánea en puntos de acupuntura	Cuidado habitual	1/día	1 vez el día de la intervención y 2/día entre los días 1 y 3	Durante la operación

**Tabla 13. Características de las intervenciones perioperatorias relacionadas con la anestesia**

Estudio	Intervención	Comparador	Frecuencia de la intervención	Frecuencia del control del delirium	Duración de la intervención
				postoperatorios	
Gruber-Baldini 2013 [155]	Transfusión sanguínea liberal	Transfusión sanguínea restrictiva	Varias dosis	1/día antes de la aleatorización y 5 días después de la aleatorización	5 días post-aleatorización
Jia 2014 [124]	Cirugía vía rápida	Atención habitual	1/día	1/día el día de admisión y durante los 5 días postoperatorios	Durante la operación
Lei 2017 [139]	Monitorización de oximetría cerebral	No monitorización	Durante la cirugía y post-operatoriamente hasta 24 h en UCI	2/día durante la estancia en UCI	Durante la cirugía y post-operatoriamente hasta 24 h en UCI
Lurati 2012 [153]	Anestesia sevoflurano	Anestesia propofol	1/día	1/día los días postoperatorios 1, 2 y 7 o el día del alta hospitalaria	Durante la operación
Mei 2017 [128]	1) Anestesia general más bloqueo del plexo lumbosacro con sedación ligera. 25 ml de ropivacaína al 0,5% 2) Anestesia general más bloqueo del plexo lumbosacro con sedación profunda. 15 ml de ropivacaína al	Anestesia general	1/día	1/día los días 1, 3, 7 y 30 después de la operación	Durante la operación

**Tabla 13. Características de las intervenciones perioperatorias relacionadas con la anestesia**

Estudio	Intervención	Comparador	Frecuencia de la intervención	Frecuencia del control del delirium	Duración de la intervención
	0,5%				
Mouzopoulos 2009 [151]	Bloqueo del compartimento de la fascia iliaca	Placebo	1/día	1/día durante la hospitalización	Durante la hospitalización hasta el alta hospitalaria
Sieber 2018 [113,120,162,163]	Sedación ligera	Sedación profunda	1/día	Evaluación basal preoperatoria y 1/día entre los días 1 y 5 postoperatorios.	Durante la intervención quirúrgica
Strike 2019 [156]	Analgesia paravertebral con anestésico local	Analgesia basada en opioides sistémicos	Infusión continua de anestésico local durante 48 h en el grupo intervención	2/día durante los primeros 7 días postoperatorios o hasta el alta.	2 días
Zhou 2018 [125]	Monitorización de anestesia a través del índice bispectral	Monitorización de anestesia estándar	1/día	1/día los días 1 y 5 postoperatorio	Durante la operación

h: hora; UCI: Unidad de cuidados intensivos.

**Tabla 14. Características de las intervenciones no farmacológicas**

Estudio	Intervención	Comparador	Frecuencia de la intervención	Frecuencia del control del delirium	Duración de la intervención
Boustani 2012 [116]	Apoyo informatizado a la toma de decisiones clínicas	Cuidado habitual	1/día	1/día durante la hospitalización	Durante la hospitalización
Watne 2014 [152]	Atención ortopédica proporcionada en unidad de geriatría	Atención ortopédica proporcionada en unidad de ortopedia	NI	1/día	Hasta el alta del pacientes

NI: no informa.

**Tabla 15. Características de las intervenciones multicomponente**

Estudio	Intervención	Comparador	Frecuencia de la intervención	Frecuencia del control del delirium	Duración de la intervención
Abizanda 2011 [145]	Multicomponente	Cuidado habitual	1/día durante 5 días a la semana	1/día al ingreso y al alta hospitalaria	Durante la hospitalización (media=5 sesiones por paciente)
Avendaño-Céspedes 2016 [146]	Multicomponente	Cuidado habitual	1/día	1/día	Durante la hospitalización
Chen 2017 [154]	Multicomponente	Cuidado habitual	1/día	1/día de lunes a sábado	Durante la hospitalización. Mediana=

**Tabla 15. Características de las intervenciones multicomponente**

Estudio	Intervención	Comparador	Frecuencia de la intervención	Frecuencia del control del delirium	Duración de la intervención
					7 días (IQR: 6-10 días)
Freter 2017 [137]	Multicomponente	Cuidado habitual	NI	1/día los días postoperatorios 1, 3 y 5.	NI
Guo 2016 [130]	Multicomponente	Cuidado habitual	Medidas de orientación y estimulación cognitiva 3/día. Música 3/día	2/día durante 3 días tras cirugía	Durante la estancia en UCI
Hempenius 2013 [141,161]	Multicomponente	Cuidado habitual	Durante la estancia hospitalaria del paciente	3/día hasta los 10 días postoperatorios	Durante la hospitalización
Jeffs 2013 [149]	Multicomponente	Cuidado habitual	2/día (mediana de encuentros por día 1,4 (0,9-1,8), durante los días laborables	1/día cada 48h	Durante la hospitalización: media=5,6 (±4,1)
Lundstrom 2007 [148]	Multicomponente	Cuidado habitual	NI	1/día entre el día 3 y el día 5 postoperatorios	NI
Marcantonio 2001 [118]	Multicomponente	Cuidado habitual	5/día el primer día y 3/día el resto de días	1/día durante la hospitalización	Durante la hospitalización, hasta el alta
Martínez 2012 [144]	Multicomponente	Cuidado habitual	1/día	1/día durante la hospitalización	Durante la hospitalización

#### IV.1.2.5. Medidas de resultado

Las medidas de resultado más importantes utilizadas en cada uno de los estudios incluidos se muestran en la siguiente Tabla 16.

Tabla 16. Medidas de resultado de los estudios incluidos. Efectividad y seguridad															
Estudio	Incidencia delirium	Duración del delirium	Gravedad del delirium	Estancia en el hospital	Estado cognitivo	Consumo de medicamentos psicotrópicos	Retorno a la vida independiente	Calidad de vida relacionado con la salud	Eventos adversos	Caídas	Necesidad de sujeción	Úlceras por presión	Infecciones	Otras complicaciones	Mortalidad
Abizanda 2011 [145]	√			√					√						√
Aizawa 2002 [132]	√			√											
Al-Aama 2011 [136]	√		√	√		√			√						√
Ashraf 2015 [115]	√														
Avendaño-Céspedes 2016 [146]	√	√	√			√					√				√
Beaussier 2006 [150]	√			√											√
Berggren 1987 [147]	√								√			√	√		
Boustani 2012 [116]	√			√		√				√		√			√
Chen 2017 [154]	√			√					√						



Tabla 16. Medidas de resultado de los estudios incluidos. Efectividad y seguridad

Estudio	Incidencia delirium	Duración del delirium	Gravedad del delirium	Estancia en el hospital	Estado cognitivo	Consumo de medicamentos psicotrópicos	Retorno a la vida independiente	Calidad de vida relacionado con la salud	Eventos adversos	Caídas	Necesidad de sujeción	Úlceras por presión	Infecciones	Otras complicaciones	Mortalidad
Clemmesen 2018 [109]	√			√		√									√
Coburn 2018 [157]	√	√		√					√						√
Deiner 2017 [122]	√			√	√				√						√
De Jonghe 2014 [140,159]	√	√		√	√	√									√
Díaz 2001 [114]	√			√	√										
Djaiani 2016 [138]	√	√		√		√			√					√	√
Freter 2017 [137]	√			√										√	√
Fukata 2017 [133,160]	√	√							√						
Gao 2018 [127]	√														
Gruber-Baldini 2013 [155]	√		√	√		√							√	√	
Guo 2016 [130]	√	√													

Tabla 16. Medidas de resultado de los estudios incluidos. Efectividad y seguridad

Estudio	Incidencia delirium	Duración del delirium	Gravedad del delirium	Estancia en el hospital	Estado cognitivo	Consumo de medicamentos psicotrópicos	Retorno a la vida independiente	Calidad de vida relacionado con la salud	Eventos adversos	Caídas	Necesidad de sujeción	Úlceras por presión	Infecciones	Otras complicaciones	Mortalidad
Hatta 2014 [134]	√		√												
Hatta 2017 [135]	√								√						
Hempenius 2013 [141,161]	√		√	√	√		√	√		√		√	√	√	√
Jaiswal 2018 [121]	√			√											
Jeffer 2013 [149]	√	√	√	√			√								
Jia 2014 [124]	√			√					√					√	
Kalisvaart 2005 [142]	√	√	√	√					√						
Larsen 2010 [117]	√	√	√						√				√		
Lee 2018 [110]	√	√													
Lei 2017 [139]	√			√		√			√				√	√	√
Leung 2017 [123]	√		√	√					√					√	
Liu 2016 [131]	√														

Tabla 16. Medidas de resultado de los estudios incluidos. Efectividad y seguridad

Estudio	Incidencia delirium	Duración del delirium	Gravedad del delirium	Estancia en el hospital	Estado cognitivo	Consumo de medicamentos psicotrópicos	Retorno a la vida independiente	Calidad de vida relacionado con la salud	Eventos adversos	Caídas	Necesidad de sujeción	Úlceras por presión	Infecciones	Otras complicaciones	Mortalidad
Lundstrom 2007 [148]	√	√		√	√		√			√		√	√	√	√
Lurati 2012 [153]	√														√
Marcantonio 2001 [118]	√	√		√	√		√								
Marcantonio 2011 [119]	√		√						√						
Martínez 2012 [144]	√	√		√						√					
Mei 2017 [128]	√				√									√	
Mei 2018 [126]	√			√	√									√	
Mouzopoulos 2009 [151]	√	√	√												√
Royse 2017 [158]	√														
Schrijver 2018 [143]	√	√	√	√					√						√
Sieber [113,120,162,163]	√	√		√	√									√	√
Strike 2019 [156]	√			√		√									

Tabla 16. Medidas de resultado de los estudios incluidos. Efectividad y seguridad

Estudio	Incidencia delirium	Duración del delirium	Gravedad del delirium	Estancia en el hospital	Estado cognitivo	Consumo de medicamentos psicotrópicos	Retorno a la vida independiente	Calidad de vida relacionado con la salud	Eventos adversos	Caídas	Necesidad de sujeción	Úlceras por presión	Infecciones	Otras complicaciones	Mortalidad
Su 2016 [129]	√			√		√			√						√
Sugano 2017 [111]	√			√										√	
Watne 2014 [152]	√	√	√	√	√					√		√	√	√	√
Youn 2017 [112]	√		√						√						
Zhou 2018 [125]	√														

## IV.1.3 Calidad metodológica de los estudios incluidos

La Tabla 17 muestra el resumen de la valoración del riesgo de sesgo de los ECA incluidos. La valoración completa de la calidad metodológica de los estudios se describe en el Anexo 10.

Tabla 17. Riesgo de sesgo de los ECA incluidos. Criterios Cochrane									
Primer autor, año	Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)	Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Otros sesgos	Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores	Libre de conflictos de interés
Abizanda 2011 [145]	+	+	-	+	+	+	+	+	+
Aizawa 2002 [132]	?	?	-	+	?	?	-	?	?
Al-Aama 2011 [136]	+	+	+	+	-	?	+	+	+
Ashraf 2015 [115]	?	?	-	-	+	?	+	?	?
Avendaño-Céspedes 2016 [146]	+	+	-	+	+	+	+	+	+
Beaussier 2006 [150]	+	+	+	?	+	-	+	+	?
Berggren 1987 [147]	?	?	-	+	+	-	+	+	?
Boustani 2012 [116]	+	+	-	?	+	?	+	+	?
Chen 2017 [154]	+	+	-	+	+	+	+	+	+
Clemmesen 2018 [109]	+	+	+	+	+	+	+	+	+

**Tabla 17. Riesgo de sesgo de los ECA incluidos. Criterios Cochrane**

Primer autor, año	Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)	Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Otros sesgos	Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores	Libre de conflictos de interés
Coburn 2018 [157]	+	+	+	+	+	+	?	-	-
Deiner 2017 [122]	+	+	+	+	+	+	+	?	+
De Jonghe 2014 [140,159]	?	+	+	+	+	+	+	+	?
Deiner 2017 [122]	+	+	+	+	+	+	+	?	+
Díaz 2001 [114]	+	+	+	+	?	?	+	?	?
Djaiani 2016 [138]	+	+	-	-	+	+	-	-	+
Freter 2017 [137]	+	?	-	?	+	+	+	+	-
Fukata 2017 [133,160]	+	+	-	+	+	+	+	+	+
Gao 2018 [127]	+	-	-	+	+	+	-	+	+
Gruber-Baldini 2013 [155]	+	+	-	-	+	+	-	+	-
Guo 2016 [130]	+	?	-	+	+	+	+	+	+
Hatta 2014 [134]	+	+	-	+	+	+	+	+	-
Hatta 2017 [135]	+	+	+	?	+	+	+	+	-
Hempenius 2016 [141,161]	+	+	-	+	+	+	+	+	+
Jaiswal 2018 [121]	+	+	+	+	?	+	?	+	?
Jefferis 2013 [149]	?	+	-	+	+	+	+	+	+

**Tabla 17. Riesgo de sesgo de los ECA incluidos. Criterios Cochrane**

Primer autor, año	Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)	Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Otros sesgos	Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores	Libre de conflictos de interés
Jia 2014 [124]	+	?	-	?	+	?	+	?	+
Kalisvaart 2005 [142]	+	+	+	+	?	?	+	+	+
Larsen 2010 [117]	+	+	+	+	-	+	+	+	-
Lee 2018 [110]	+	-	?	+	?	+	+	+	?
Lei 2017 [139]	+	?	?	?	+	+	+	-	+
Leung 2017 [123]	+	+	+	+	+	+	?	+	+
Liu 2016 [131]	+	+	+	?	+	+	+	?	+
Lundstrom 2007 [148]	?	+	-	-	+	?	-	+	?
Lurati 2012 [153]	+	+	-	+	+	-	+	-	-
Marcantonio 2001 [118]	+	+	-	+	+	?	-	+	?
Marcantonio 2011 [119]	?	+	+	+	+	+	+	+	+
Martínez 2012 [144]	+	+	-	-	+	?	+	?	+
Mei 2017 [128]	+	?	-	?	+	+	+	+	+
Mei 2018 [126]	+	-	-	+	+	+	+	+	+
Mouzopoulos 2009 [151]	+	+	-	?	-	?	+	?	+

**Tabla 17. Riesgo de sesgo de los ECA incluidos. Criterios Cochrane**

Primer autor, año	Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)	Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Otros sesgos	Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores	Libre de conflictos de interés
Royse 2017 [158]	+	?	+	+	+	+	+	+	+
Schrijver 2018 [143]	+	+	+	?	?	+	?	+	+
Sieber 2018 [113,120,162,163]	?	?	+	+	+	+	+	+	+
Strike 2019 [156]	+	-	-	-	+	+	-	+	?
Su 2016 [129]	+	+	+	-	+	+	?	?	+
Sugano 2017 [111]	+	+	-	-	+	+	+	?	?
Watne 2014 [152]	+	+	-	-	+	+	-	+	+
Youn 2017 [112]	+	+	?	+	+	+	?	+	+
Zhou 2018 [125]	+	+	+	+	?	+	+	+	?

+: bajo riesgo de sesgo; -: alto riesgo de sesgo; ?: riesgo de sesgo incierto

La mayoría de estudios ofrece información sobre el método de aleatorización y el ocultamiento de la asignación. En la categoría de cegamiento de los participantes e investigadores no ocurre lo mismo, el 55% de los estudios han sido valorados con alto riesgo de sesgo debido a que se trata de estudios de intervenciones no farmacológicas y multicomponente donde, debido a la naturaleza de las intervenciones, no es posible el cegamiento. A pesar de que metodológicamente estos estudios lo hicieron lo mejor posible en cuanto al cegamiento, no se puede obviar que existe riesgo de sesgo de realización.



En las categorías de “manejo de resultados incompletos” y “notificación selectiva”, en torno al 75% de estudios recibió una valoración de bajo riesgo.

En relación al posible riesgo de sesgo debido a la existencia de financiación por parte de la industria y conflictos de interés, la mayor parte de los estudios fueron financiados por instituciones públicas y los autores declaran no tener conflictos de interés. Sólo en el caso de 4 estudios existe financiación de la industria [138,139,153,157]. En 7 estudios los autores declararon tener conflictos de interés relacionados con el tema [117,134,135,137,153,155,157].

## IV.1.4 Descripción y análisis de resultados

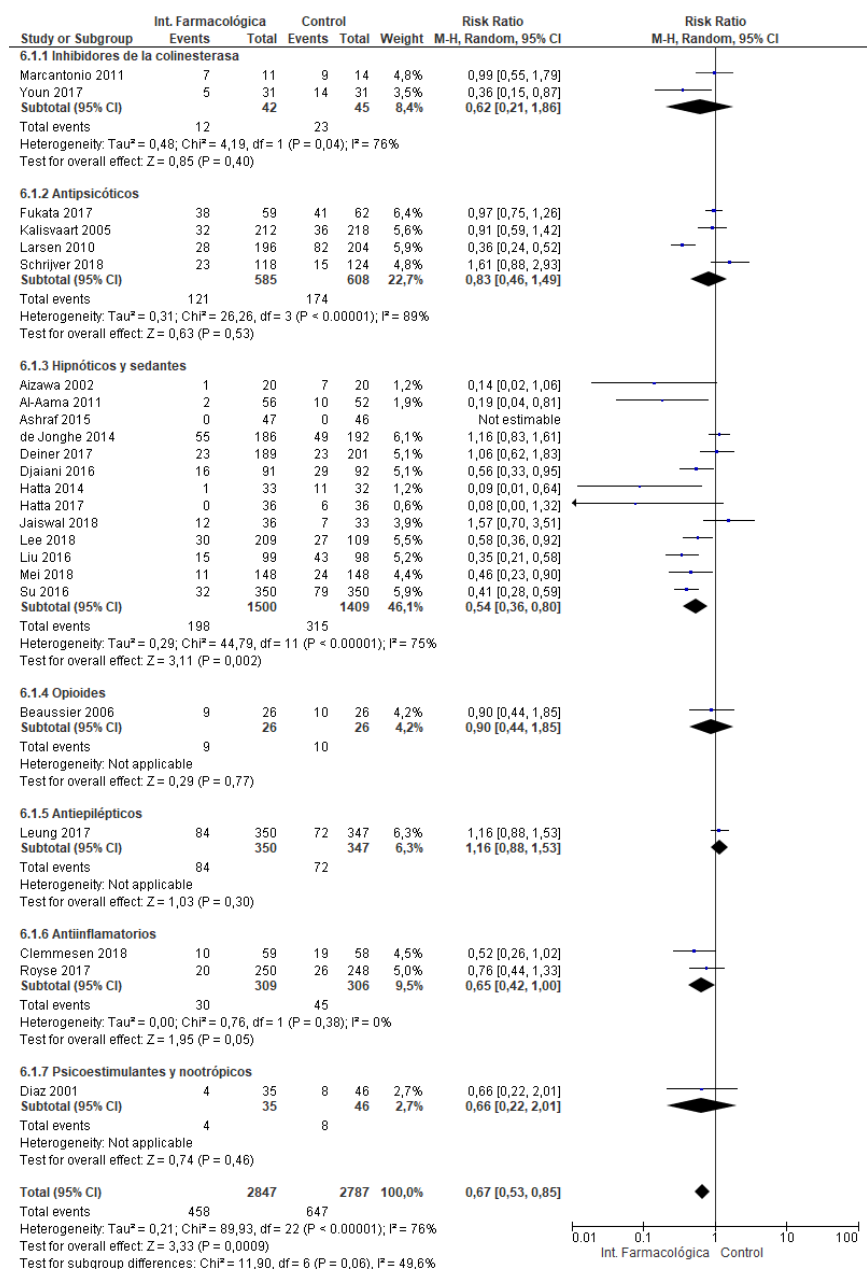
### IV.1.4.1. Intervenciones farmacológicas

En total, 25 estudios (n= 5820: 183 UCI, 484 medicina general y 5153 cirugía) compararon una intervención farmacológica con placebo. Los fármacos utilizados son muy variados: 13 estudios utilizaron hipnóticos/sedantes [110,115,121,122,126,129,131,132,134–136,138,140], 4 antipsicóticos [117,133,142,143], 2 inhibidores de la colinesterasa [112,119], 2 anti-inflamatorios [109,158], 1 opioides [150], 1 antiepilépticos [123], 1 psicoestimulantes/nootrópicos [114] y, por último, 1 estudio realizado con Yokukansan, un medicamento aprobado en Japón compuesto por una hierba medicinal tradicional japonesa utilizada para tratar la neurosis, el insomnio y la irritabilidad y/o agitación en bebés [111].

Cuando se analizan todos los resultados de los estudios, se obtiene que, en general, la intervención farmacológica previene la aparición del delirium en los mayores hospitalizados (RR=0,67; IC95%=0,53 a 0,85; P<0,001; I<sup>2</sup>=76%) (Figura 2), sin embargo, el análisis de subgrupo muestra que los fármacos hipnóticos y sedantes son los únicos fármacos efectivos para prevenir el delirium (RR=0,54; IC95%=0,36 a 0,80; P=0,002; I<sup>2</sup>=75%).

Aunque la diferencia entre subgrupos de fármacos no fue significativa ( $\chi^2=11,90$ ; df=6; P=0,06; I<sup>2</sup>=49,6%), se observó alta heterogeneidad dentro de algunos subgrupos de fármacos. En los siguientes apartados se realiza un análisis específico de las variables informadas por grupo de fármacos para realizar análisis de sensibilidad.

**Figura 2. Incidencia de delirium. Intervención farmacológica**

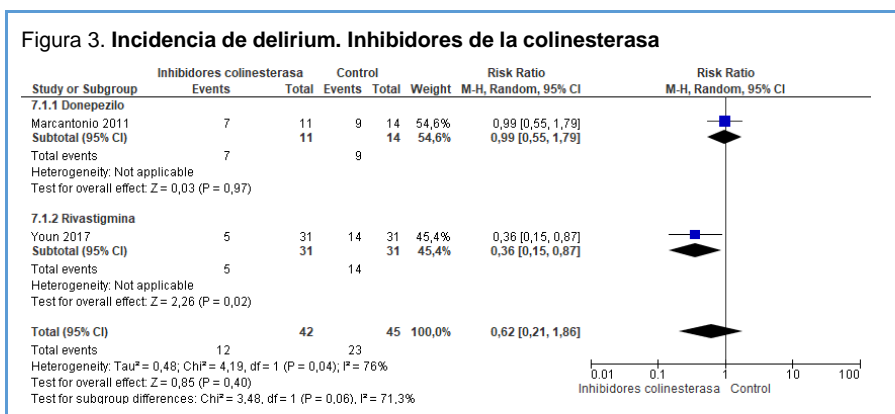


#### IV.1.4.1.1. Inhibidores de la colinesterasa

Dos estudios (n=87 cirugía) compararon un fármaco inhibidor de la colinesterasa con placebo [112,119].

##### IV.1.4.1.1.1. Incidencia del delirium

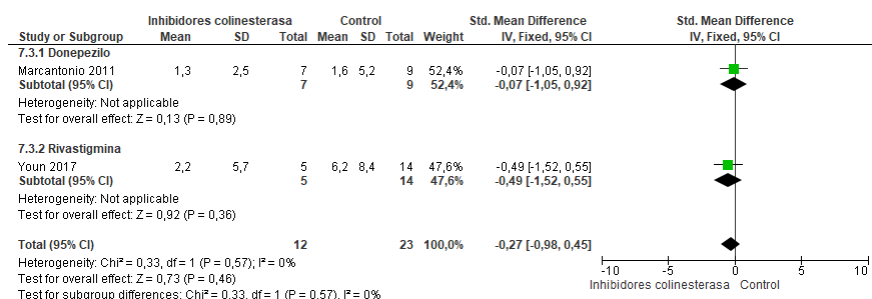
Dos estudios (n=87: 25 donepezilo, 62 rivastigmina) informaron sobre incidencia [112,119]. En general, no se hallaron diferencias significativas en el efecto de los inhibidores de la colinesterasa en la incidencia del delirium (RR=0,62; IC95%=0,21 a 1,86; P=0,40; I<sup>2</sup>=76%), si bien el estudio sobre la rivastigmina obtiene un efecto positivo significativo (RR=0,36; IC95%=0,15 a 0,87; P=0,02), en comparación con el donepezilo (Figura 3). No se pudo realizar análisis de sensibilidad por la escasez de estudios.



##### IV.1.4.1.1.2. Gravedad del delirium

No se encontraron diferencias significativas respecto al efecto del donepezilo y la rivastigmina en la gravedad del delirium (SMD=-0,27; IC95%=-0,98 a 0,45; P=0,46; I<sup>2</sup>=0%) (Figura 4).

Figura 4. Gravedad del delirium. Inhibidores de la colinesterasa



#### IV.1.4.1.1.3. Eventos adversos

En Marcantonio *et al.* 2011 [119] sólo 2 de los 7 pacientes (28,6%) del grupo de intervención tuvo eventos adversos relacionados con el donepezilo. En el estudio de Youn *et al.* 2017 [112] no se observó ningún paciente con eventos adversos relacionados con la rivastigmina.

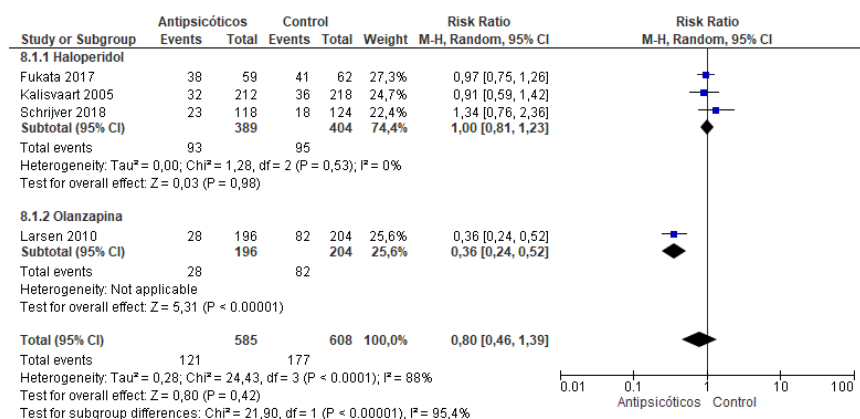
#### IV.1.4.1.2. Antipsicóticos

Cuatro estudios (n=1193: 242 medicina general, 951 cirugía) compararon un fármaco antipsicótico con placebo [117,133,142,143].

##### IV.1.4.1.2.1. Incidencia del delirium

Cuatro estudios (n=1193: 793 haloperidol, 400 olanzapina) informaron sobre la incidencia de delirium. En general, no se hallaron diferencias significativas en la incidencia de delirium (RR=0,80; IC95%=0,46 a 1,39; P=0,42; I<sup>2</sup>=88%) y se observó una heterogeneidad significativa entre los dos antipsicóticos incluidos ( $\chi^2=21,90$ ; P<0,001; I<sup>2</sup>=95,4%) (Figura 5). Parece que la olanzapina es efectiva para la prevención del delirium (RR=0,36; IC95%=0,24 a 0,52; P<0,001) frente al haloperidol.

Figura 5. Incidencia de delirium. Antipsicóticos



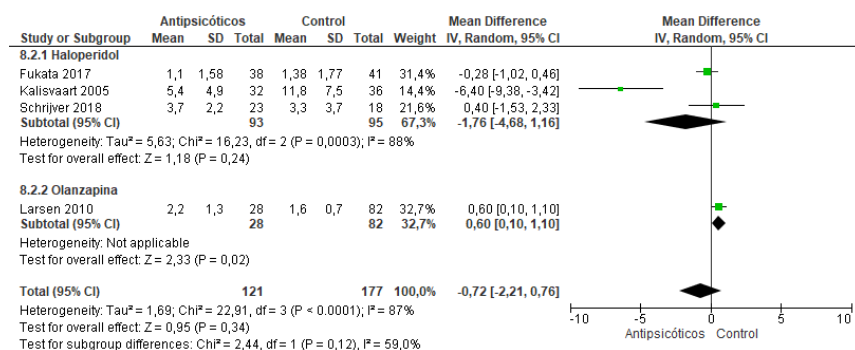
#### IV.1.4.1.2.2. Duración del delirium

Los 4 estudios informaron sobre la duración del delirium en los 298 pacientes que presentaron delirium [117,133,142,143]. En general, no se observaron diferencias significativas, la duración del delirium en los pacientes de ambos grupos fue similar (MD= -0,72; IC95%=-2,21 a 0,76; P=0,34; I<sup>2</sup>=87%) (ver Figura 6).

En el análisis de subgrupos por tipo de fármaco tampoco hubo diferencias significativas entre los fármacos ( $\chi^2 = 2,44$ ; P = 0,12; I<sup>2</sup> = 59,0%). La olanzapina no reduce la duración del delirium (MD= 0,60; IC95%=0,10 a 1,10; P=0,02).

En el subgrupo haloperidol se observó una alta heterogeneidad estadística (I<sup>2</sup>=88%). Al realizar el análisis de sensibilidad de la variable excluyendo un estudio cada vez, se observó que el estudio de Kalisvaart *et al.* 2005 [142] causaba la heterogeneidad estadística encontrada. Sin embargo, su exclusión no modificó los resultados (MD= -0,19; IC95%=-0,88 a 0,50; P=0,58; I<sup>2</sup>=0%).

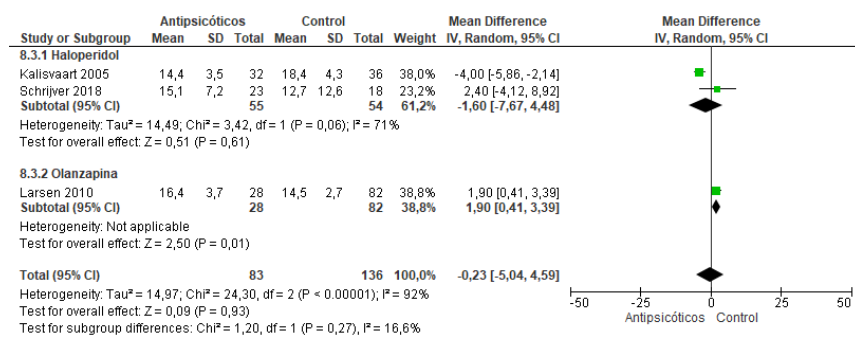
Figura 6. Duración del delirium (días). Antipsicóticos



#### IV.1.4.1.2.3. Gravedad del delirium

La gravedad del delirium fue informada por 3 estudios (n=219: 109 haloperidol, 110 olanzapina), medida a través del instrumento DRS-R-98 (con puntuación de 0 a 46). En general no se encontraron diferencias significativas respecto al efecto de los antipsicóticos en la gravedad del delirium (MD= -0,23; IC95%=-5,04 a 4,59; P=0,93; I<sup>2</sup>=92%) (Figura 7). En el análisis de subgrupos se observó que los pacientes tratados con olanzapina presentaron mayor gravedad que los pacientes del grupo control (MD= 1,90; IC95%=0,41 a 3,39; P=0,01).

Figura 7. Gravedad del delirium. Antipsicóticos



#### IV.1.4.1.2.4. Mortalidad después del alta hospitalaria

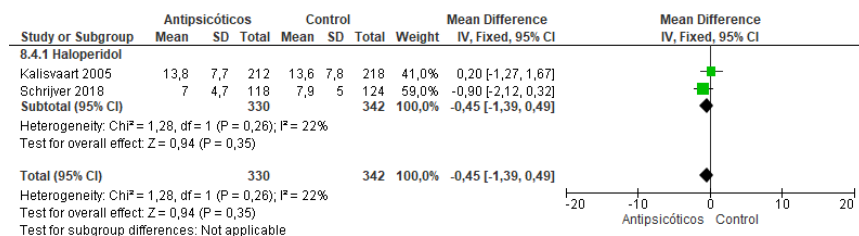
El estudio de Schrijver *et al.* 2018 (n=400 haloperidol) informó sobre mortalidad después del alta hospitalaria [117] sin obtener diferencias significativas: mortalidad 30 días después del alta hospitalaria (RR=0,79;

IC95%=0,28 a 2,20; P=0,65); mortalidad 3 meses después del alta hospitalaria (RR=0,76; IC95%=0,36 a 1,58; P=0,46); mortalidad 6 meses después del alta hospitalaria (RR=0,90; IC95%=0,51 a 1,60; P=0,72).

#### IV.1.4.1.2.5. Estancia media hospitalaria

Dos de los estudios (n=672) realizados con haloperidol [142,143] muestran que el haloperidol no afecta a la estancia media hospitalaria (MD=-0,45; IC95%=-1,39 a 0,49; P=0,35; I<sup>2</sup>=22%) (Figura 8).

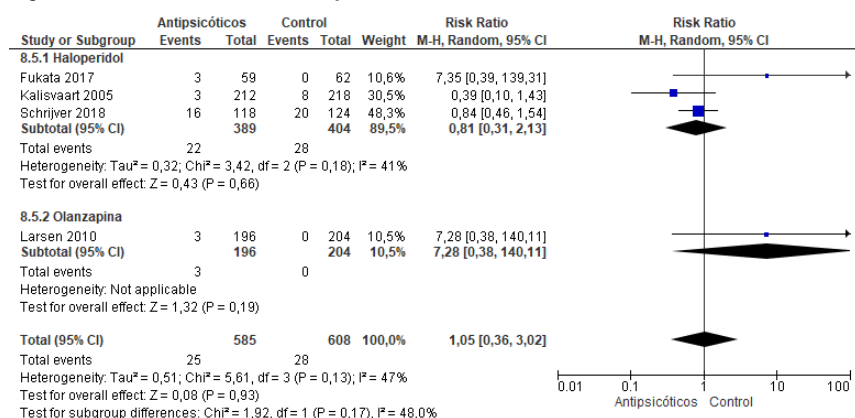
Figura 8. Estancia media hospitalaria (días). Antipsicóticos



#### IV.1.4.1.2.6. Eventos adversos

No se hallaron diferencias significativas en la aparición de eventos adversos (RR=1,05; IC95%=0,36 a 3,02; P=0,93; I<sup>2</sup>=47%) ni se observaron diferencias significativas entre los tratamientos haloperidol y olanzapina ( $\chi^2=1,92$ ; P=0,17; I<sup>2</sup>=48,0%) (Figura 9).

Figura 9. Eventos adversos. Antipsicóticos



#### IV.1.4.1.2.7. Infecciones del tracto urinario

El estudio de Larsen *et al.* 2010 (n=400) [117] informó sobre infecciones del tracto urinario sin obtener diferencias significativas (RR=0,26; IC95%=0,03 a 2,31; P=0,23).

#### IV.1.4.1.3. Hipnóticos y sedantes

Trece estudios (n=2909: 242 medicina general, 183 UCI y 2484 cirugía) compararon un fármaco hipnótico/sedante con cuidado estándar (con o sin placebo). Los hipnóticos y sedantes evaluados fueron: dexmedetomidina [110,122,126,129,131,138], melatonina [121,136,140], diazepam [115,132], suvorexant [135] y ramelteón [134]. Si bien el suvorexant y el ramelteón no están autorizados en España, hemos considerado estos dos fármacos en nuestros análisis.

##### IV.1.4.1.3.1. Incidencia de delirium

Trece estudios (n=2909: 133 diazepam, 2084 dexmedetomidina, 72 suvorexant, 555 melatonina, 65 ramelteón) [110,115,121,122,126,129,131,132,134–136,138,140] informaron sobre incidencia de delirium. En general, parece que los hipnóticos/sedantes previenen el delirium en los mayores ingresados en comparación con el grupo control (RR=0,54; IC95%=0,36 a 0,80; P=0,002; I<sup>2</sup>=75%) (Figura 10).

En el análisis por tipo de fármaco se observó que el ramelteón (RR=0,09; IC95%=0,01 a 0,64; P=0,02) y la dexmedetomidina (RR=0,52; IC95%=0,38 a 0,71; P<0,001; I<sup>2</sup>=55%) fueron los fármacos más efectivos para prevenir el delirium si bien los resultados sobre el ramelteón provienen de un único estudio (N=67). En dexmedetomidina la heterogeneidad fue moderada y, debido a su significación, se repitió el meta-análisis eliminando los datos de cada estudio uno a uno. Se observó que el estudio liderado por Deiner *et al.* 2017 [122] causaba la heterogeneidad estadística encontrada. Su exclusión no modificó los resultados, la dexmedetomidina previene el delirium (RR=0,46; IC95%=0,37 a 0,57; P<0,001; I<sup>2</sup>=0%).

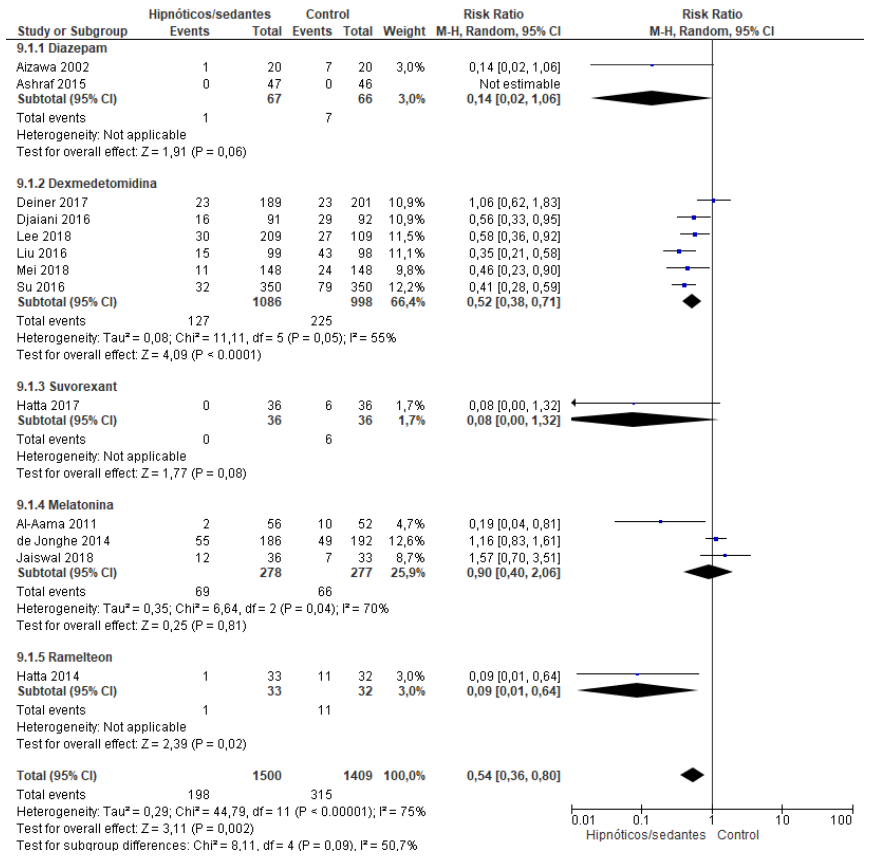
En el caso de la melatonina también se observó heterogeneidad moderada. El estudio liderado por Al-Aama *et al.* 2011 [122] causaba la heterogeneidad estadística encontrada. Su exclusión no modificó los resultados de sensibilidad, la melatonina sigue sin tener efecto en la incidencia del delirium (RR=1,21; IC95%=0,89 a 1,64; P=0,22; I<sup>2</sup>=0%).

La diferencia entre subgrupos no fue significativa ( $\chi^2= 8,11$ , P= 0,09,



$I^2=50,7\%$ ).

Figura 10. Incidencia de delirium. Hipnóticos/sedantes



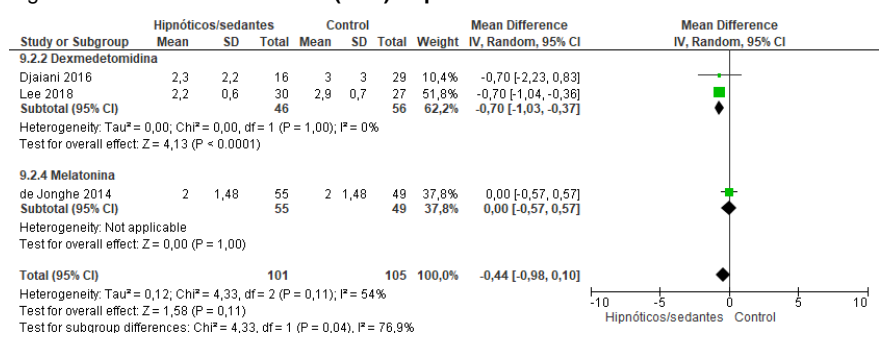
#### IV.1.4.1.3.2. Duración del delirium

Tres estudios (n=206: 102 dexmedetomidina, 104 melatonina) informaron sobre la duración del delirium [110,138,140]. En general, no se encontraron diferencias significativas entre el fármaco y el control, la duración del delirium en los pacientes fue similar (MD= -0,44; IC95%= -0,98 a 0,10; P=0,11; I<sup>2</sup>=54%) (ver Figura 11).

En el análisis de subgrupos por tipo de fármaco se observaron diferencias significativas entre los subgrupos de fármacos ( $\chi^2= 4,33$ ; P= 0,04; I<sup>2</sup>= 76,9%). Los pacientes tratados con dexmedetomidina tuvieron una duración del delirium menor que los pacientes con tratamiento

estándar (MD= -0,70; IC95%=-1,03 a -0,37; P<0,001; I<sup>2</sup>=0%).

Figura 11. Duración del delirium (días). Hipnóticos/sedantes



#### IV.1.4.1.3.3. Gravedad del delirium

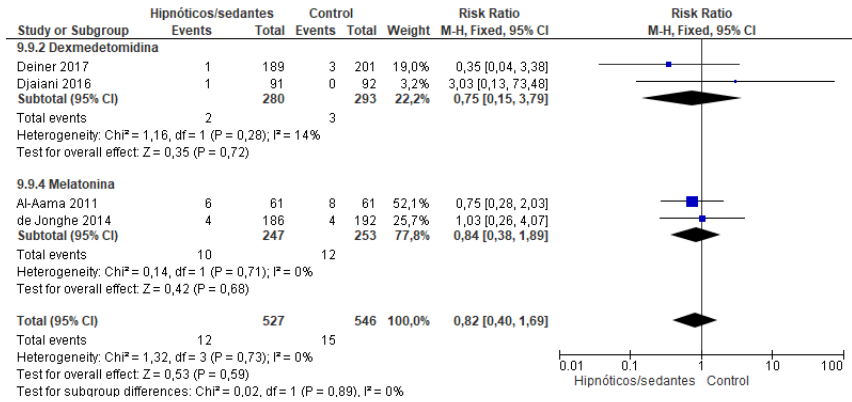
La gravedad del delirium sólo fue valorada en dos estudios. En Al-Aama *et al.* 2011 [136] los pacientes tratados con melatonina tuvieron una puntuación menor (MDAS=10,5±5,3) que los pacientes que recibieron el tratamiento estándar (MDAS=11,4±3), sin diferencias significativas (MD= -0,90; IC95%=-8,48 a 6,68; P=0,82).

En el estudio liderado por Hatta *et al.* 2014 [134] el único paciente que presentó delirium tratado con ramelteón tuvo una puntuación en el DRS-R-98 de 33, frente a la puntuación de 24,6±5 en los 5 pacientes con tratamiento estándar.

#### IV.1.4.1.3.4. Mortalidad intrahospitalaria

En total, 4 estudios (n=1253: 573 dexmedetomidina, 500 melatonina) compararon un tratamiento hipnótico/sedante con el tratamiento habitual o placebo e informaron sobre mortalidad intrahospitalaria [122,136,138,140]. Los resultados mostraron que no hay diferencias estadísticamente significativas en mortalidad durante el ingreso (RR=0,82; IC95%=0,40 a 1,69; P=0,59; I<sup>2</sup>=0%) (Figura 12).

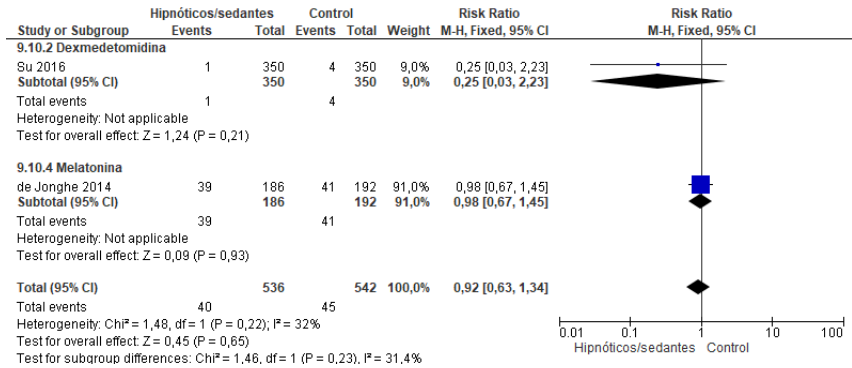
Figura 12. Mortalidad intrahospitalaria. Hipnóticos/sedantes



#### IV.1.4.1.3.5. Mortalidad después del alta hospitalaria

Dos estudios (n=1078: 700 dexmedetomidina, 378 melatonina) compararon un tratamiento hipnótico/sedante con tratamiento habitual/placebo e informaron sobre mortalidad después del alta hospitalaria [129,140]. No existieron diferencias estadísticamente significativas en mortalidad (RR=0,92; IC95%=0,63 a 1,34; P=0,65; I<sup>2</sup>=32%) (Figura 13).

Figura 13. Mortalidad después del alta hospitalaria. Hipnóticos/sedantes

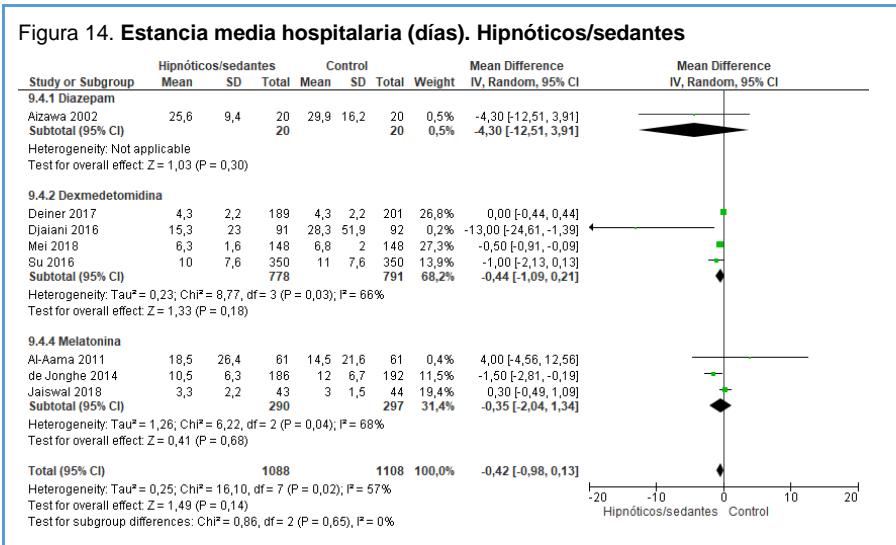


#### IV.1.4.1.3.6. Estancia media hospitalaria

Ocho estudios (n=2196: 40 diazepam, 1569 dexmedetomidina, 587 melatonina) informaron sobre estancia media hospitalaria [121,122,126,129,132,136,138,140]. Los resultados mostraron que el

diazepam, la dexmedetomidina y la melatonina no afectan a la estancia media hospitalaria (MD=-0,42; IC95%=-0,98 a 0,13; P=0,14; I<sup>2</sup>=57%) (Figura 14).

En el análisis por tipo de fármaco se observó heterogeneidad moderada los estudios con dexmedetomidina y melatonina y, debido a su significación, se repitió el meta-análisis eliminando los datos de cada estudio uno a uno. Se observó que los estudios liderados por Deiner *et al.* 2017 [122] y Djaiani *et al.* 2016 [138] causaban la heterogeneidad estadística encontrada en dexmedetomidina. Su exclusión modificó los resultados de sensibilidad, la dexmedetomidina parece reducir la estancia media hospitalaria frente al tratamiento estándar (MD=-0,56; IC95%=-0,95 a -0,17; P=0,005; I<sup>2</sup>=0%). En el caso de los estudios con melatonina, De Jonghe *et al.* 2014 [140] era el causante de la heterogeneidad estadística. Su exclusión no modificó los resultados de sensibilidad (MD=0,33; IC95%=-0,46 a 1,12; P=0,41; I<sup>2</sup>=0%).

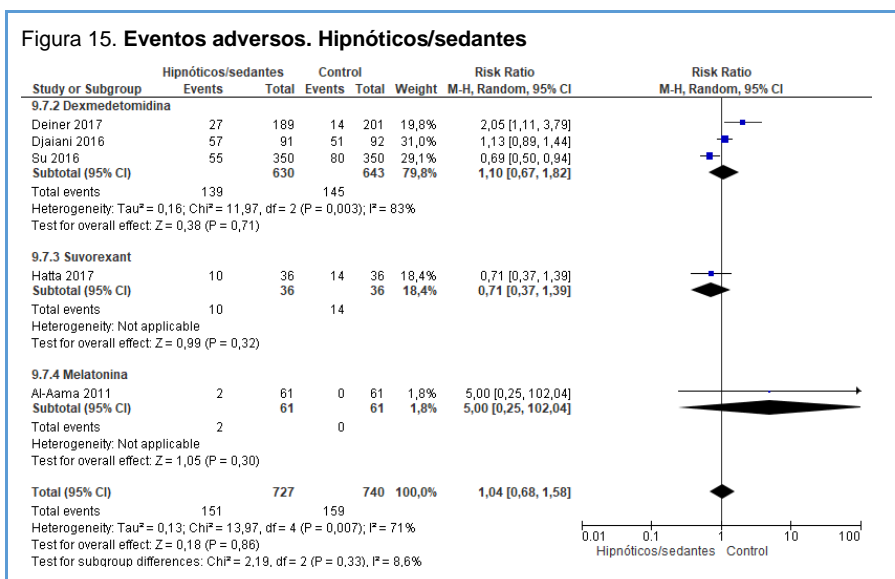


#### IV.1.4.1.3.7. Estado cognitivo

Sólo el estudio de Mei *et al.* 2018 (n=296 cirugía) [126] informó sobre la variación del estado cognitivo (MMSE) de los pacientes después de la intervención. Los pacientes tratados con dexmedetomidina tuvieron una reducción de 1,9±3,1 puntos, menor que los 4,5±4 puntos de reducción que presentaron los pacientes con tratamiento habitual con propofol (MD=-2,60; IC95%=-3,42 a -1,78; P<0,001).

#### IV.1.4.1.3.8. Eventos adversos

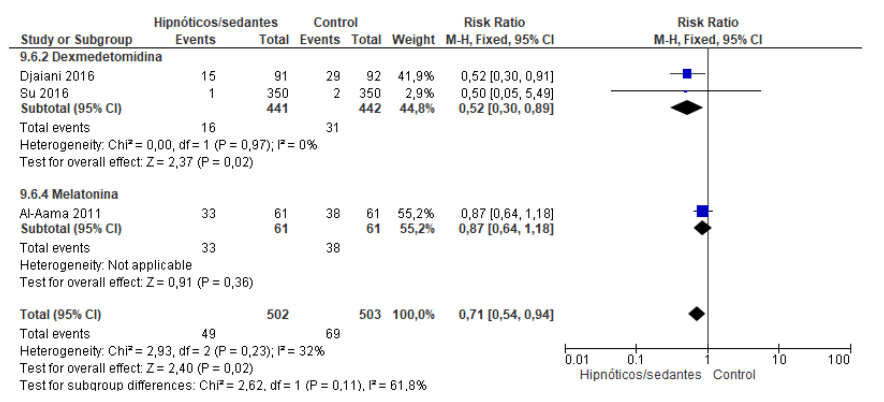
Cinco estudios (n=1467: 694 dexmedetomidina, 72 suvorexant, 122 melatonina) aportaron información sobre eventos adversos [122,129,135,136,138]. No se observaron diferencias significativas en esta variable (RR=1,04; IC95%=0,68 a 1,58; P=0,86; I<sup>2</sup>=71%) (Figura 15).



#### IV.1.4.1.3.9. Consumo de medicamentos psicotrópicos

Tres estudios (n=1005: 883 dexmedetomidina, 122 melatonina) informaron sobre el número de pacientes que consumían medicación psicotrópica durante el ingreso [129,136,138]. Los resultados mostraron que el tratamiento con hipnóticos/sedantes previene el consumo de medicación psicotrópica (RR=0,71; IC95%=0,54 a 0,94; P=0,02). El análisis por subgrupos mostró que la dexmedetomidina es el tratamiento más efectivo. Los pacientes tratados con dexmedetomidina consumen menos medicación psicotrópica que los pacientes de tratamiento estándar (RR=0,52; IC95%=0,30 a 0,89; P=0,02) (Figura 16).

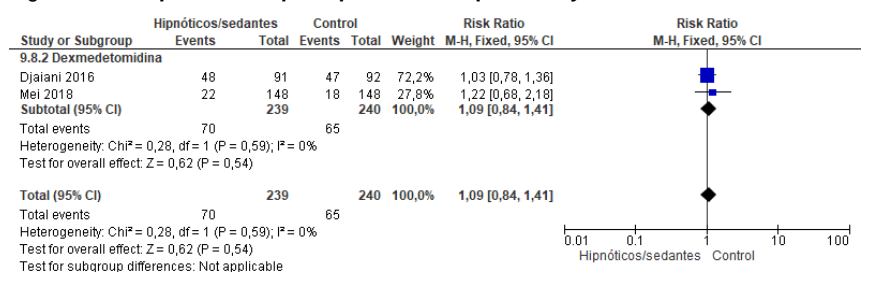
Figura 16. Consumo de medicamentos psicotrópicos. Hipnóticos/sedantes



#### IV.1.4.1.3.10. Otras complicaciones

Dos estudios (n=479) realizados sobre dexmedetomidina informaron sobre complicaciones postoperatorias [126,138] sin encontrar diferencias significativas (RR=1,09; IC95%=0,84 a 1,41; P=0,54; I<sup>2</sup>=0%) (Figura 17).

Figura 17. Complicaciones postoperatorias. Hipnóticos y sedantes



#### IV.1.4.1.4. Opioides

Sólo el estudio de Beaussier *et al.* 2006 realizado en 52 pacientes sometidos a cirugía colorrectal, evalúa una intervención realizada con opioides (morfina intratecal) frente a no tratamiento para la prevención del delirium [150].

##### IV.1.4.1.4.1. Incidencia del delirium

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de delirium entre el grupo intervenido y el control (RR=0,90; IC95%=0,44

a 1,85; P=0,77).

#### IV.1.4.1.4.2. Mortalidad intrahospitalaria

Sólo uno de los 30 pacientes (3,3%) del grupo control falleció durante el ingreso (RR=0,34; IC95%=0,01 a 8,13; P=0,51).

#### IV.1.4.1.4.3. Estancia media hospitalaria

La estancia media hospitalaria fue similar en ambos grupos (7,9±2 vs 8,4±1,7), sin observarse diferencias significativas (MD=-0,50; IC95%=-1,51 a 0,51; P=0,33).

#### IV.1.4.1.5. Antiepilépticos

Sólo el estudio de Leung *et al.* 2017 [123] evaluó una intervención de prevención del delirium con antiepilépticos (gabapentina) y la comparó con placebo en 697 pacientes de cirugía.

##### IV.1.4.1.5.1. Incidencia del delirium

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de delirium entre los pacientes tratados con gabapentina y placebo (RR=1,16; IC95%=0,88 a 1,53; P=0,30).

##### IV.1.4.1.5.2. Gravedad del delirium

La gravedad del delirium de los pacientes que presentaron delirium durante el ingreso, medida con el instrumento MDAS, fue similar en los dos grupos: 5,2±2,8 en pacientes tratados con gabapentina y 5,2±2,5 en pacientes tratados con placebo (P=1,00).

##### IV.1.4.1.5.3. Estancia media hospitalaria

La estancia media hospitalaria fue 4,4±3,4 en los pacientes tratados con gabapentina y 4,1±2,3 en los pacientes del grupo placebo, sin observarse diferencias significativas (MD=0,30; IC95%=-0,13 a 0,73; P=0,17).

##### IV.1.4.1.5.4. Eventos adversos

Diez de 345 pacientes (2,9%) tratados con gabapentina y 5 de 340 pacientes (1,5%) del grupo control presentaron efectos adversos durante

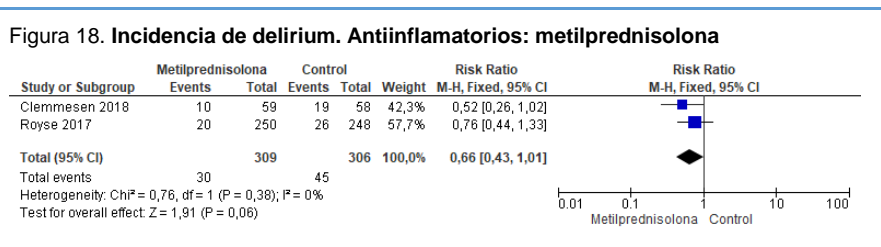
el ingreso, sin diferencias estadísticamente significativas (RR=1,97; IC95%=0,68 a 5,71; P=0,21).

#### IV.1.4.1.6. Antiinflamatorios

Sólo dos estudios (n=615 cirugía) compararon un antiinflamatorio (metilprednisolona) con placebo para la prevención del delirium postquirúrgico [109,158].

##### IV.1.4.1.6.1. Incidencia del delirium

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre la metilprednisolona y el placebo respecto a la incidencia del delirium (RR=0,66; IC95%=0,43 a 1,01; P=0,06; I<sup>2</sup>=0%), aunque se observó una tendencia a favor de la metilprednisolona (Figura 18).



##### IV.1.4.1.6.2. Mortalidad después del alta hospitalaria

Sólo Clemmensen *et al.* 2018 [109] informó sobre mortalidad 30 días después del alta hospitalaria, sin encontrar diferencias significativas entre los grupos. Cuatro pacientes de cada grupo fallecieron al mes del alta hospitalaria (P=0,98).

##### IV.1.4.1.6.3. Estancia media hospitalaria

Sólo Clemmensen *et al.* 2018 [109] informó sobre la estancia hospitalaria, que fue 8 días (IQR=6-12) en los pacientes tratados con metilprednisolona y 9 días (IQR=6-12) (P=0,72) en el grupo placebo.

##### IV.1.4.1.6.4. Consumo de medicamentos psicotrópicos

Sólo Clemmensen *et al.* 2018 [109] informó sobre el consumo de medicación psicotrópica. Siete de los 59 pacientes (11,9%) del grupo metilprednisolona y 9 de los 58 pacientes (15,5%) del grupo placebo fueron tratados con antipsicóticos durante el ingreso hospitalario (RR=



0,76; IC95%=0,31 a 1,92; P=0,57).

#### IV.1.4.1.7. Psicoestimulantes y nootrópicos

En sólo uno de los estudios incluidos se emplearon psicoestimulantes/nootrópicos. El estudio de Díaz *et al.* 2001 [114] comparó la citicolina frente a placebo para la prevención del delirium postquirúrgico en 81 pacientes con fractura de cadera.

##### IV.1.4.1.7.1. Incidencia del delirium

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre citicolina y placebo en incidencia del delirium (RR=0,66; IC95%=0,22 a 2,01; P=0,46).

##### IV.1.4.1.7.2. Estancia media hospitalaria

La estancia en el hospital de los pacientes tratados con citicolina fue significativamente mayor (12,8±6,25) que la de los pacientes del grupo placebo (8,6±4,6) (MD= 4,20; IC95%=1,74 a 6,66; P<0,001).

##### IV.1.4.1.7.3. Estado cognitivo

Respecto al estado cognitivo fue el grupo de pacientes tratados con citicolina los que tuvieron un mayor empeoramiento del estado cognitivo. La puntuación en el MMSE se redujo (empeoró) en 1,57±1,6 puntos frente al grupo control, cuya reducción fue de 0,71±0,3 (RR= 0,86; IC95%=0,32 a 1,40; P=0,002).

#### IV.1.4.1.8. Otras intervenciones farmacológicas

Entre los estudios incluidos hay un estudio liderado por Sugano *et al.* 2017 (n=186 cirugía) sobre Yokukansan (TJ-54), una hierba medicinal tradicional japonesa (Kampo) [111].

##### IV.1.4.1.8.1. Incidencia del delirium

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de delirium entre los grupos (RR=0,67; IC95%=0,25 a 1,80; P=0,42).

##### IV.1.4.1.8.2. Estancia media hospitalaria

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en estancia

hospitalaria, fue de 15 días (IQR: 7-267) en el grupo de intervención y de 16 días (IQR: 7-101) en el grupo control (P=0,867).

#### IV.1.4.1.8.3.Otras complicaciones

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en complicaciones postoperatorias: 23 de 93 pacientes (24,7%) del grupo de intervención y 23 de 93 pacientes (24,7%) del grupo control presentaron complicaciones postoperatorias (RR=1,13; IC95%=0,70 a 1,83; P=0,62).

#### IV.1.4.2. Intervenciones perioperatorias

Doce estudios evaluaron intervenciones perioperatorias que abordaban modificaciones en la práctica perioperatoria que podría influir en el delirium postoperatorio (n=2117 cirugía). Estos se subdividieron en cuatro enfoques amplios: 1) aquellas intervenciones que reducen la utilización de opiáceos [151,156]; 2) intervenciones que controlan/reducen la profundidad de anestesia general [120,125,128]; 3) intervenciones que consideran formas alternativas de anestesia general [153,157] y 4) un grupo mixto que incluye estudios sobre la práctica de transfusiones, cirugía rápida, anestesia epidural, estimulación eléctrica y oximetría cerebral [124,127,139,147,155].

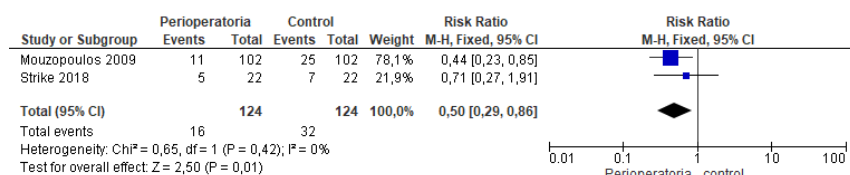
##### IV.1.4.2.1. Intervenciones que reducen la utilización de opiáceos

Dos estudios (n=248) compararon una intervención perioperatoria para reducir la utilización de opiáceos: Mouzopoulos *et al.* 2009 [151] sobre el bloqueo del compartimento de la fascia ilíaca comparado con placebo y Strike *et al.* 2019 [156] sobre analgesia paravertebral con anestésico local comparado con analgesia basada en opioides sistémicos.

##### IV.1.4.2.1.1. Incidencia del delirium

El resultado combinado de ambos estudios mostró claramente que la intervención perioperatoria previene el delirium en los mayores hospitalizados en comparación con el grupo control en estos estudios (RR=0,50; IC95%=0,29 a 0,86; P=0,01; I<sup>2</sup>=0%) (Figura 19).

Figura 19. Incidencia de delirium. Intervención perioperatoria de reducción de utilización de opiáceos



#### IV.1.4.2.1.2. Duración del delirium

Sólo Mouzopoulos *et al.* 2009 (n=36) informó sobre esta variable [151]. Parece que la intervención perioperatoria reduce la duración del delirium. Los pacientes intervenidos para reducir la utilización de opiáceos tuvieron una duración media del delirium menor que el grupo comparativo, 5,2±4,3 vs 10,9±7, respectivamente (MD=-5,70; IC95%=-9,50 a -1,90; P=0,003).

#### IV.1.4.2.1.3. Gravedad del delirium

Mouzopoulos *et al.* 2009 (n=82) valoró la gravedad del delirium con el instrumento DRS-98 (con puntuación de 0 a 46). Los pacientes del grupo intervención presentaron una menor gravedad (14,3±3,6) que los pacientes del grupo control (18,6±3,4) (MD=-4,30; IC95%=-6,81 a -1,79; P=<0,001).

#### IV.1.4.2.1.4. Mortalidad intrahospitalaria

En el estudio de Mouzopoulos *et al.* 2009 (n=219), uno de los 108 pacientes (0,9%) del grupo intervención y 2 de los 111 pacientes (1,8%) del grupo control fallecieron durante la hospitalización (RR=0,51; IC95%=0,05 a 5,58; P=0,58).

#### IV.1.4.2.1.5. Estancia media hospitalaria

Strike *et al.* 2019 (44 pacientes) informó sobre la estancia hospitalaria. Los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas, la mediana fue 8,1 días (IQR 4-36) en el grupo de intervención y 8,5 (IQR 4-32) en el grupo control.

#### IV.1.4.2.1.6. Consumo de medicamentos psicotrópicos

Sólo el estudio de Strike *et al.* 2019 [156] informó sobre la administración

de medicamentos psicotrópicos. Durante la hospitalización, 3 de 22 pacientes (13,6%) en el grupo intervención perioperatoria y 5 de 22 pacientes (22,7%) en el grupo control recibieron tratamiento con haloperidol (RR=0,60; IC95%=0,16 a 2,21; P=0,44); 2 de 22 pacientes (9,1%) del grupo intervención perioperatoria y 3 de 22 pacientes (13,6%) del grupo control recibieron tratamiento con quetiapina (RR=0,67; IC95%=0,12 a 3,61; P=0,64).

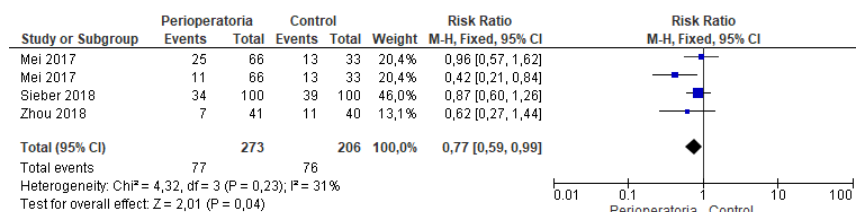
#### IV.1.4.2.2. Intervenciones perioperatorias para el control/reducción de la intensidad de la anestesia general

Tres estudios (n=479) compararon una intervención perioperatoria para controlar/reducir la intensidad de la anestesia general. Mei *et al.* 2017 [128] realizó una comparación de dos intervenciones perioperatorias: 1) bloqueo del plexo lumbosacro con sedación profunda y 2) bloqueo del plexo lumbosacro con sedación ligera y las comparó con anestesia general. Sieber *et al.* 2018 [156] comparó sedación ligera con sedación profunda, empleando en ambos casos propofol. Zhou *et al.* 2018 [125] valora la anestesia guiada por índice biespectral (BIS) para ajustar la intensidad de la anestesia entre 40 y 60 BIS comparado con anestesia con juicio clínico ciego del BIS.

##### IV.1.4.2.2.1. Incidencia del delirium

Los resultados mostraron que la intervención perioperatoria para controlar o reducir la intensidad de la anestesia general previene el delirium en los mayores hospitalizados (RR=0,77; IC95%=0,59 a 0,99; P=0,04; I<sup>2</sup>=31%) (Figura 20).

Figura 20. Incidencia de delirium. Intervención perioperatoria de control/reducción de intensidad de la anestesia general



##### IV.1.4.2.2.2. Duración del delirium

Sólo el estudio de Sieber *et al.* 2018 (n=34) informó sobre la duración del

delirium. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la duración del delirium entre los pacientes del grupo sedación ligera ( $2,8 \pm 2,3$  días) y los pacientes del grupo sedación profunda ( $3,4 \pm 5,7$  días) (MD=-0,60; IC95%=-3,30 a 2,10; P=0,66).

#### IV.1.4.2.2.3. Mortalidad intrahospitalaria

En el estudio de Sieber *et al.* 2018 (n=200) no se observaron diferencias significativas en esta variable [120]. Uno de los 100 pacientes (1%) del grupo intervención perioperatoria y 2 de los 100 pacientes (2%) del grupo anestesia general fallecieron durante la hospitalización (RR=0,50; IC95%=0,05 a 5,43; P=0,57).

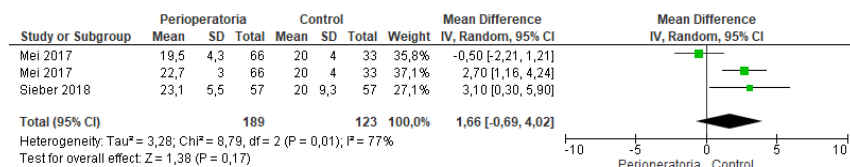
#### IV.1.4.2.2.4. Estancia media hospitalaria

Sieber *et al.* 2018 (n=114) informó sobre esta variable [120]. Los resultados no mostraron diferencias significativas: la estancia media hospitalaria fue  $4,7 \pm 3,1$  días en el grupo de sedación ligera y  $4,5 \pm 2,3$  días en el grupo sedación profunda (MD=-0,20; IC95%=-0,80 a 1,20; P=0,70).

#### IV.1.4.2.2.5. Estado cognitivo

Tanto Sieber *et al.* 2018 [120] como Mei *et al.* 2017 [128] informaron sobre el estado cognitivo post-intervención en 312 pacientes (MMSE). Los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre las intervenciones (MD=1,66; IC95%=-0,69 a 4,02; P=0,17;  $I^2=77\%$ ) (Figura 21). Se observó una alta heterogeneidad estadística causada por el estudio de Mei *et al.* 2017 [128] sobre la intervención perioperatoria de bloqueo del plexo lumbosacro con sedación profunda. Su exclusión redujo la heterogeneidad general del 77% al 0% y modificó los resultados. Los pacientes del grupo intervención perioperatoria presentaron mejor estado cognitivo (puntuación más alta en MMSE) que los pacientes del grupo comparativo (MD=2,79; IC95%=1,44 a 4,15; P<0,001;  $I^2=0\%$ ).

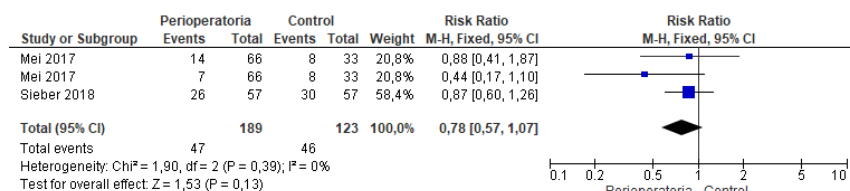
Figura 21. Estado cognitivo. Intervención perioperatoria de control/reducción de intensidad de la anestesia general



#### IV.1.4.2.2.6. Otras complicaciones

Tanto Sieber *et al.* 2018 [120] como Mei *et al.* 2017 [128] (n=312) compararon la intervención perioperatoria para reducir la intensidad de la anestesia con anestesia general e informaron sobre complicaciones postoperatorias. No se encontraron diferencias significativas (RR=0,78; IC95%=0,57 a 1,07; P=0,13; I<sup>2</sup>=0%) (Figura 22).

Figura 22. Complicaciones postoperatorias. Intervención multicomponente



#### IV.1.4.2.3. Intervenciones alternativas de anestesia general

Dos estudios (n=641) compararon dos intervenciones perioperatorias alternativas de anestesia general: Coburn *et al.* 2018 [157] comparó una nueva anestesia neuroprotectora (xenón) con anestesia general (sevoflurano); Lurati *et al.* 2012 [153] comparó anestesia general (sevoflurano) con anestesia general (propofol).

##### IV.1.4.2.3.1. Incidencia del delirium

Los resultados sobre incidencia de delirium de ambos estudios no mostraron diferencias significativas entre xenón y sevoflurano (RR=0,71; IC95%=0,36 a 1,41; P=0,33) ni entre sevoflurano y propofol (RR=0,79; IC95%=0,47 a 1,34; P=0,38).

#### IV.1.4.2.3.2. Duración del delirium

El estudio de Coburn *et al.* 2018 (n=30) informó sobre la duración del delirium [157]. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la duración del delirium entre los pacientes del grupo de xenón (0,87±0,96 días) y los pacientes del grupo sevoflurano (0,91±0,8 días) (MD=-0,04; IC95%=-0,70 a 0,62; P=0,91).

#### IV.1.4.2.3.3. Mortalidad después del alta hospitalaria

Coburn *et al.* 2018 (n=256) reportó la mortalidad a los 28 días postoperatorios [157]. Cinco de 132 pacientes (3,8%) del grupo sevoflurano fallecieron, mientras que en el grupo xenón no hubo fallecimientos (RR=0,10; IC95%=0,01 a 1,73; P=0,11). En el estudio de Lurati *et al.* 2012 [153] se reportó la mortalidad a los 12 meses: 25 de 184 pacientes (13,6%) del grupo sevoflurano y 23 de 201 pacientes (11,4%) del grupo propofol fallecieron (RR=1,14; IC95%=0,67 a 1,95; P=0,63).

#### IV.1.4.2.3.4. Estancia media hospitalaria

Coburn *et al.* 2018 (n=256) informó sobre esta variable [157]. Los resultados no mostraron diferencias significativas: la estancia media hospitalaria fue 10,8±5,2 días en el grupo de xenón y 11,4±6,2 días en el grupo sevoflurano (MD=-0,60; IC95%=-2,00 a 0,80; P=0,40).

#### IV.1.4.2.3.5. Eventos adversos

En Coburn *et al.* 2018 [157] se informó de efectos adversos en 114 de 125 pacientes (91,2%) en el grupo xenón y 125 de 132 pacientes (94,7%) en el grupo sevoflurano (RR=0,96; IC95%=0,90 a 1,03; P=0,28), la mayoría de gravedad leve-moderada. Según los autores, el 50% de los eventos adversos de cada grupo se relacionaron con el tratamiento del estudio. Diez de 125 pacientes (8%) del grupo xenón frente a 21 de 132 pacientes (15,9%) del grupo sevoflurano tuvieron efectos adversos graves (RR=0,50; IC95%=0,25 a 1,03; P=0,06).

#### IV.1.4.2.4. Otras intervenciones perioperatorias

Por último, se encontraron cinco estudios que hacían referencia a cinco intervenciones perioperatorias diferentes a las anteriores: Berggren *et al.* 1987 (n=57) compara anestesia epidural con anestesia general (halothane) [147], Gao *et al.* 2018 (n=64) compara estimulación eléctrica

transcutánea en puntos de acupuntura con cuidado habitual [127]; Gruber-Baldini *et al.* 2013 (n=139) compara transfusión sanguínea liberal con transfusión sanguínea restrictiva [155]; Jia *et al.* 2014 (n=240) compara cirugía de vía rápida con cuidado habitual [124]; y, por último, Lei *et al.* 2017 (n=249) evalúa la oximetría cerebral para medir la saturación del oxígeno y la compara con juicio ciego del monitor de oximetría cerebral [139].

#### IV.1.4.2.4.1. Incidencia del delirium

En general, los resultados sobre incidencia de delirium de estos estudios no mostraron diferencias significativas. Sólo en el estudio de Jia *et al.* 2014 (n=240) [124] se observó menor riesgo de delirium en los pacientes sometidos a cirugía de vía rápida frente a los pacientes que recibieron cuidado habitual (RR=0,26; IC95%=0,09 a 0,77; P=0,02).

#### IV.1.4.2.4.2. Gravedad del delirium

Sólo el estudio de Gruber-Baldini *et al.* 2013 (n=38) informó sobre la gravedad del delirium mediante el instrumento MDAS (puntuación de 0 a 30). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de transfusión sanguínea liberal (6,8±4,4) y restrictiva (6,9±4,6 días) (MD=-0,10; IC95%=-2,99 a 2,79; P=0,95).

#### IV.1.4.2.4.3. Mortalidad intrahospitalaria

Sólo el estudio de Lei *et al.* 2017 (n=249) reportó la mortalidad durante el ingreso, sin hallar diferencias significativas [139]. Tres de 123 pacientes (2,4%) del grupo oximetría cerebral y 4 de 126 pacientes (3,2%) en el grupo juicio ciego fallecieron durante la hospitalización (RR=0,77; IC95%=0,18 a 3,36; P=0,73).

#### IV.1.4.2.4.4. Estancia media hospitalaria

Gruber-Baldini *et al.* 2013 (n=139) [155], Jia *et al.* 2014 (n=240) [124] y Lei *et al.* 2017 (n=249) [139] informaron sobre esta variable. Sólo en el estudio de Jia *et al.* 2014 se encontraron diferencias significativas a favor de la intervención cirugía rápida (9,01±1,75 días) frente al cuidado habitual (13,21±1,32 días) (MD=-4,60; IC95%=-4,60 a -3,80; P<0,001).

#### IV.1.4.2.4.5. Eventos adversos

En Berggren *et al.* 1987 (n=57) [147], Jia *et al.* 2014 (n=240) [124] y Lei *et al.* 2017 (n=249) [139] se informó sobre efectos adversos cardíacos.



En Berggren *et al.* 1987 [147] tres de 28 pacientes (10,7%) del grupo anestesia epidural tuvieron apoplejía (RR=7,24; IC95%=0,39 a 134,12; P=0,18).

En Jia *et al.* 2014 [124] cuatro de 117 pacientes (3,4%) del grupo cirugía rápida y 13 de 116 pacientes (11,2%) del grupo cuidado habitual presentaron insuficiencia cardíaca congestiva (RR=0,31; IC95%=0,10 a 0,91; P=0,03), observándose mayor riesgo en el grupo de cuidado habitual.

En Lei *et al.* 2017 [139] setenta y tres de 123 pacientes (59,3%) del grupo oximetría cerebral y 68 de 126 pacientes (54%) del grupo juicio ciego tuvieron fibrilación auricular (RR=1,10; IC95%=0,88 a 1,37; P=0,39).

#### IV.1.4.2.4.6. Consumo de medicamentos psicotrópicos

El estudio de Gruber-Baldini *et al.* 2013 (n=139) [155] reportó 57 de 66 pacientes (86,4%) en el grupo transfusión sanguínea liberal y 63 de 72 pacientes (87,5%) del grupo transfusión sanguínea restrictiva) con medicación psicoactiva, sin diferencias significativas (RR=0,99; IC95%=0,87 a 1,12; P=0,84).

Lei *et al.* 2017 (n=249) [139] informó sobre el consumo de haloperidol y quetiapina durante la hospitalización. Tampoco hubo diferencias significativas: 12 de 123 pacientes (9,8%) en el grupo oximetría cerebral y 14 de 126 pacientes (11,1%) en el grupo juicio ciego fueron tratados con haloperidol (RR=0,88; IC95%=0,42 a 1,82; P=0,73); 4 de 123 pacientes (3,3%) del grupo oximetría cerebral y 5 de 123 pacientes (4,1%) del grupo juicio ciego recibieron tratamiento con quetiapina (RR=0,82; IC95%=0,23 a 2,98; P=0,76).

#### IV.1.4.2.4.7. Úlceras por presión

Sólo el estudio del Berggren *et al.* 1987 (n=57) [147] informó sobre esta variable sin encontrarse diferencias significativas (RR=0,58; IC95%=0,12 a 2,68; P=0,48) .

#### IV.1.4.2.4.8. Infecciones

No se hallaron diferencias significativas en infecciones urinarias en el estudio de Berggren *et al.* 1987 (n=57) [147] (RR=1,49; IC95%=0,47 a 4,76; P=0,50) ni en Jia *et al.* 2014 (n=240) [124] (RR=0,35; IC95%=0,12 a 1,03; P=0,06). Gruber-Baldini *et al.* 2013 (n=139) [155] informó de infecciones sin especificar tipo y tampoco se observaron diferencias

significativas (RR=1,10; IC95%=0,21 a 5,63; P=0,91).

#### IV.1.4.2.4.9. Otras complicaciones

No se hallaron diferencias significativas en complicaciones postoperatorias. En Gruber-Baldini *et al.* 2013 [155] 8 de 66 pacientes (12,1%) del grupo transfusión sanguínea liberal presentaron complicaciones postoperatorias (embolismo pulmonar, hemorragia) frente a 4 de 72 pacientes (5,6%) del grupo transfusión sanguínea restrictiva (RR=2,34; IC95%=0,67 a 8,19; P=0,18).

En Jia *et al.* 2014 [124] seis de 117 pacientes (5,1%) sometidos a cirugía rápida frente a 8 de 116 pacientes (6,9%) del grupo de cuidado habitual tuvieron infección de la incisión (RR=0,73; IC95%=0,25 a 2,17; P=0,57).

Por último, en Lei *et al.* 2017 [139] quince de 123 pacientes (12,2%) del grupo de oximetría cerebral y 15 de 126 (11,9%) del grupo juicio ciego presentaron complicaciones postoperatorias (sepsis, reintervención por sangrado, neumonía) (RR=1,03; IC95%=0,48 a 2,20; P=0,94).

#### IV.1.4.3. Intervenciones no farmacológicas

Sólo 2 estudios evaluaron una intervención no farmacológica para la prevención del delirium: el estudio de Boustani *et al.* 2012 (n=424 medicina general) [116] sobre una intervención de apoyo informatizado para la toma de decisiones clínicas en comparación con el cuidado habitual, y el estudio de Watne *et al.* 2014 (n=329 cirugía) [152] sobre la atención ortopédica recibida en una unidad de geriatría comparada con la atención recibida en la unidad de ortopedia.

##### IV.1.4.3.1. Incidencia del delirium

Respecto a la incidencia de delirium, ninguno de los estudios mostró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de intervención y el control. En el estudio de Boustani *et al.* 2012 [116] 67 de 199 pacientes (33,7%) del grupo intervención y 70 de 225 pacientes (31,1%) del grupo control desarrollaron delirium (RR=1,08; IC95%=0,82 a 1,43; P=0,57).

En el estudio de Watne *et al.* 2014 [152] 80 de 163 pacientes (49,1%) de la unidad geriátrica y 83 de 166 pacientes (50%) de la unidad de ortopedia presentaron delirium (RR=0,98; IC95%=0,79 a 1,22; P=0,87).

#### IV.1.4.3.2. Duración del delirium

Sólo el estudio de Watne *et al.* 2014 [152] informó sobre la duración del delirium, que fue  $3\pm 3,7$  días en los 80 pacientes de la unidad geriátrica que desarrollaron delirium y  $4\pm 3$  días en los 83 pacientes de la unidad de ortopedia (MD=-1,00; IC95%=-2,04 a -0,04; P=0,06).

#### IV.1.4.3.3. Gravedad del delirium

Watne *et al.* 2014 [152] informó sobre gravedad del delirium medido con el instrumento MDAS (con puntuación de 0 a 30). En la unidad geriátrica la puntuación obtenida en gravedad del delirium fue  $21,5\pm 7,2$  en los 80 pacientes con delirium y  $20\pm 9$  en 83 pacientes de la unidad de ortopedia que desarrollaron delirium, sin observarse diferencias estadísticamente significativas (MD=1,50; IC95%=-1,00 a 4,00; P=0,24).

#### IV.1.4.3.4. Mortalidad intrahospitalaria

En el estudio de Watne *et al.* 2014 [152] seis de 163 pacientes (3,7%) de la unidad de geriatría y 11 de 166 pacientes (6,6%) de la unidad de ortopedia fallecieron durante el ingreso hospitalario (RR=0,56; IC95%=0,21 a 1,47; P=0,24).

#### IV.1.4.3.5. Mortalidad después del alta hospitalaria

En el estudio de Boustani *et al.* 2012 [116] doce de 199 pacientes (6%) del grupo de intervención y 13 de 225 pacientes (5,8%) del grupo control fallecieron a los 30 días del alta hospitalaria (RR=1,04; IC95%=0,49 a 2,23; P=0,91).

#### IV.1.4.3.6. Estancia media hospitalaria

La estancia media hospitalaria en el estudio de Boustani *et al.* 2012 (n=424) [116] fue  $7,7\pm 7,4$  días en el grupo intervención y  $6,8\pm 5,4$  en el grupo control (MD=0,90; IC95%=-0,35 a 2,15; P=0,16).

En el estudio de Watne *et al.* 2014 (n=329) [152] se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las unidades. La estancia media hospitalaria fue mayor en los pacientes de la unidad geriátrica ( $11\pm 5,2$  días) que en la unidad de ortopedia ( $8\pm 4,6$  días) (MD=3,00; IC95%=1,94 a 4,06; P<0,001).

#### IV.1.4.3.7. Retorno a la vida independiente

El estudio de Watne *et al.* 2014 [152] informó sobre el número de

pacientes institucionalizados a los 4 meses: 19 de 121 pacientes (15,7%) de la unidad de geriatría y 18 de 121 (14,9%) de la unidad de ortopedia, sin observarse diferencias estadísticamente significativas (RR=1,06; IC95%=0,58 a 1,91; P=0,86).

#### IV.1.4.3.8. Estado cognitivo

El estudio de Watne *et al.* 2014 (n=242) [152] informó sobre esta variable. El estado cognitivo fue medido con el instrumento MMSE a los 4 y 12 meses del alta hospitalaria, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas, ni a los 4 meses (mediana 24 vs 23; P=0,28) ni a los 12 meses (mediana 24 vs 22; P=0,34).

Este estudio también informó sobre la incidencia de demencia a los 12 meses, pero tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las intervenciones: siete de 98 pacientes (7,1%) de la unidad de geriatría frente a 3 de 95 pacientes (3,2%) de la unidad de ortopedia desarrollaron demencia (RR=2,26; IC95%=0,60 a 8,49; P=0,23).

#### IV.1.4.3.9. Consumo de medicamentos psicotrópicos

El estudio de Boustani *et al.* 2012 [116] informó sobre el uso de medicación anticolinérgica durante la hospitalización. Parece que los pacientes en los que se aplicó apoyo informatizado a la toma de decisiones clínicas tuvieron mayor consumo. Un total de 47 de 199 pacientes (23,6%) del grupo de intervención frente a 48 de 225 pacientes (21,3%) del grupo control hicieron uso de medicación anticolinérgica (RR=0,47; IC95%=0,34 a 0,64; P<0,001).

#### IV.1.4.3.10. Caídas

En el estudio de Boustani *et al.* 2012 [116] nueve de 199 pacientes (4,5%) del grupo intervención y 11 de 225 pacientes (4,9%) del grupo control sufrieron caídas durante la hospitalización (RR=0,93; IC95%=0,39 a 2,19; P=0,86).

En el estudio de Watne *et al.* 2014 [152] catorce de 163 pacientes (8,6%) de la unidad geriátrica y 11 de 166 pacientes (6,6%) de la unidad de ortopedia tuvieron caídas (RR=1,30; IC95%=0,61 a 2,77; P=0,50).

#### IV.1.4.3.11. Úlceras por presión

En el estudio de Boustani *et al.* 2012 [116] veinticuatro de 199 pacientes (12,1%) del grupo intervención y 25 de 225 pacientes (11,1%) del grupo

control tuvieron úlceras por presión durante el ingreso hospitalario (RR=1,09; IC95%=0,64 a 1,84; P=0,76).

En el estudio de Watne *et al.* 2014 [152] tres de 163 pacientes (1,8%) de la unidad geriátrica y 8 de 166 pacientes (4,8%) de la unidad de ortopedia tuvieron úlceras por presión (RR=0,38; IC95%=0,10 a 1,41; P=0,15).

#### IV.1.4.3.12. Infecciones del tracto urinario

El estudio de Watne *et al.* 2014 [152] los pacientes de la unidad de geriatría tuvieron un significativo menor riesgo de infección urinaria que los pacientes de la unidad de ortopedia (26 de 163 pacientes (16%) vs 41 de 166 pacientes (24,7%); RR=0,65; IC95%=0,42 a 1,00; P=0,05).

#### IV.1.4.3.13. Otras complicaciones

El estudio de Watne *et al.* 2014 [152] informó sobre complicaciones postoperatorias en cuatro de 163 pacientes (2,5%) de la unidad de geriatría y 6 de 166 pacientes (3,6%) de la unidad de ortopedia sin diferentes significativas (RR=0,68; IC95%=0,20 a 2,36; P=0,54). Por otro lado, 72 de 163 pacientes (44,2%) de la unidad de geriatría y 76 de 166 pacientes (45,8%) de la unidad de ortopedia tuvieron complicaciones clínicas (cualquier tipo de complicación) (RR=0,96; IC95%=0,76 a 1,23; P=0,77). Las complicaciones más prevalentes fueron las cardíacas: 22 vs 19 (RR=1,18; IC95%=0,66 a 2,09; P=0,57) las pulmonares: 21 vs 13 (RR=1,65; IC95%=0,85 a 3,17; P=0,14) y las urinarias (ver apartado IV.1.4.3.13).

#### IV.1.4.4. Intervenciones multicomponente

En la siguiente tabla (ver Tabla 15) se muestran los componentes individuales de cada una de las intervenciones de los estudios incluidos que evaluaron efectividad y seguridad de una intervención multicomponente [118,130,137,141,144–146,148,149,154].

**Tabla 18. Componentes individuales de la intervención multicomponente incluida en los estudios**

Estudio	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U
Abizanda 2011 [145]	√		√				√				√										
Avendaño-Céspedes 2016 [146]	√	√	√	√	√	√	√	√	√		√	√			√		√	√		√	
Chen 2017 [154]		√	√					√			√										
Freter 2017 [137]	√								√							√	√	√		√	
Guo 2016 [130]	√	√	√		√		√	√				√									
Hempenius 2013 [141,161]	√	√		√	√			√	√	√	√			√			√	√	√	√	√
Jeffs 2013 [149]				√							√										
Lundstrom 2007 [148]	√	√	√					√	√	√	√	√	√	√	√		√			√	
Marcantonio 2001 [118]	√				√			√	√		√				√		√	√		√	

**Tabla 18. Componentes individuales de la intervención multicomponente incluida en los estudios**

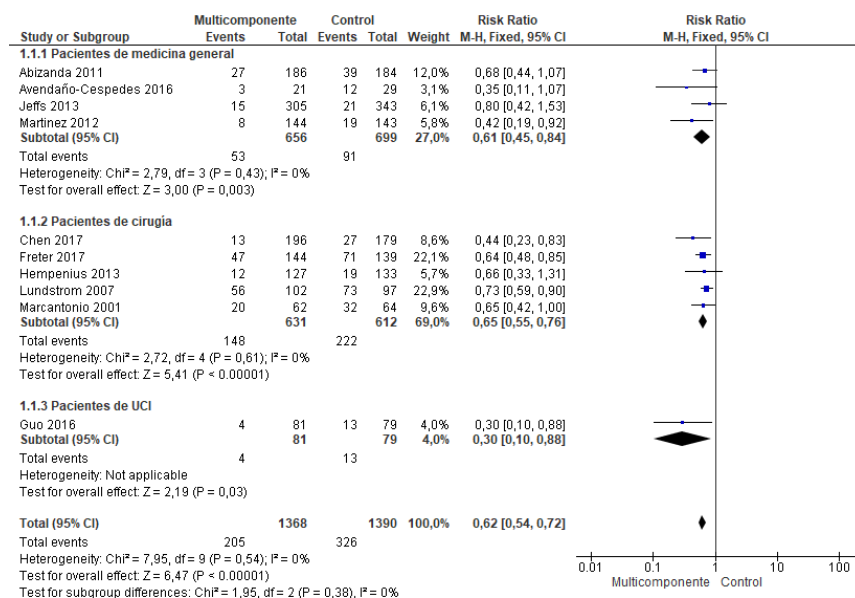
Estudio	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U
Martínez 2012 [144]			√	√	√	√															

A: Cuidado individualizado, B: Protocolo de orientación/checklist, C: Educación/formación del personal/familia, D: Reorientación, E: Evitar la privación sensorial, F: Objetos familiares, G: Estimulación cognitiva, H: Nutrición, I: Hidratación, J: Identificación de infección, K: Movilización, L: Higiene del sueño, M: Equipo multidisciplinar de cuidado, N: Valoración geriátrica comprensiva, O: Oxigenación, P: Electrolitos, Q: Control del dolor, R: Revisión de la medicación (eliminación de medicamentos no necesarios), S: Valoración de la depresión y ansiedad, T: Cuidado de los intestinos y vejiga, U: Prevención, detección y tratamiento de complicaciones postoperatorias

#### IV.1.4.4.1. Incidencia de delirium

Diez estudios (n=2758: 160 UCI, 1355 medicina general, 1243 cirugía) compararon una intervención multicomponente con cuidado habitual [118,130,137,141,144–146,148,149,154] e informaron sobre incidencia de delirium. Los resultados muestran claramente que la intervención multicomponente previene el delirium en comparación con el cuidado habitual en los mayores hospitalizados (RR=0,62; IC95%=0,54 a 0,72; P<0,00001; I<sup>2</sup>=0%), tanto en pacientes de medicina general como de cirugía y UCI. No se observó heterogeneidad (0%) ni diferencias significativas entre subgrupos ( $\chi^2= 1,95$ , P= 0,38, I<sup>2</sup>=0%) (Figura 23).

Figura 23. Incidencia de delirium. Intervención multicomponente



#### IV.1.4.4.2. Duración del delirium

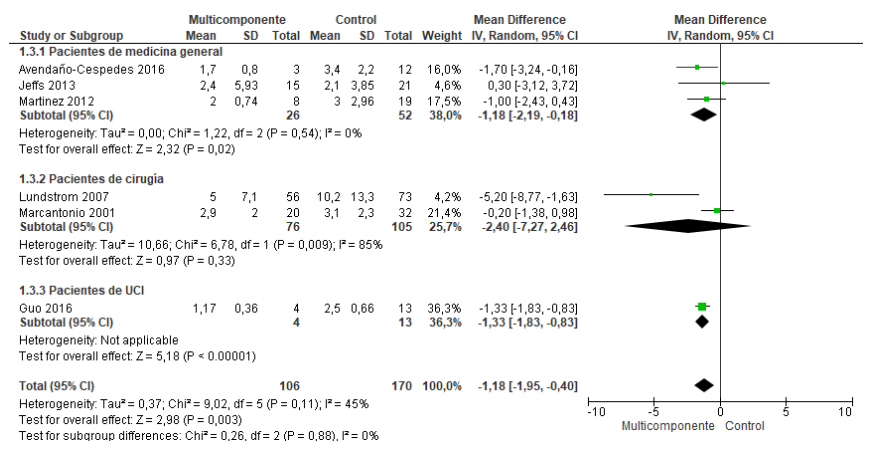
Seis estudios (n=276) informaron sobre esta medida de resultado [118,130,144,146,148,149]. En general, los pacientes del grupo intervención multicomponente tuvieron una duración del delirium menor comparado con los pacientes que recibieron cuidado habitual (MD=-1,18; IC95%=-1,95 a -0,40; P=0,003; I<sup>2</sup>=0%) (ver Figura 24).

En el análisis por tipo de paciente se encontró que la intervención multicomponente afecta a la duración del delirium en pacientes de



medicina general (MD=-1,18; IC95%=-2,19 a -0,18; P=0,02; I<sup>2</sup>=0%) y UCI (MD=-1,33; IC95%=-1,83 a -0,83; P<0,001). Sin embargo, esta asociación no está clara en pacientes de cirugía (MD=-2,40; IC95%=-7,27 a 2,46; P=0,33; I<sup>2</sup>=85%). En este subgrupo se observó una alta heterogeneidad estadística causada por el estudio de Lundstrom 2007 [148]. Su exclusión redujo la heterogeneidad general del 45% al 4%.

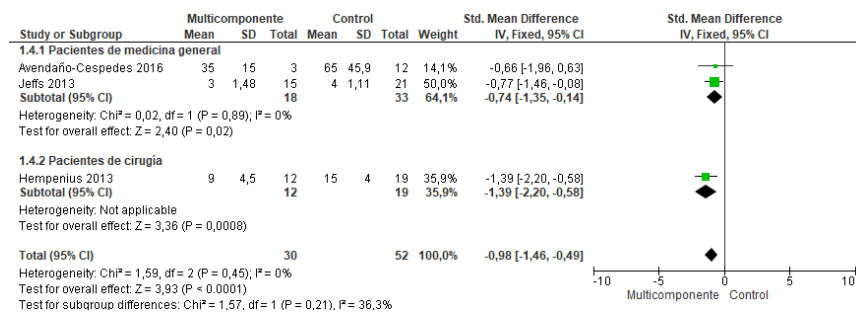
Figura 24. Duración del delirium (días). Intervención multicomponente



#### IV.1.4.4.3. Gravedad del delirium

Tres estudios (n=82) informaron sobre gravedad del delirium [141,146,149] medido con los instrumentos DRS-98 (con puntuación de 0 a 46) y CAM (con puntuación de 0 a 10). En general, la intervención multicomponente tiene un efecto grande en la gravedad del delirium en comparación con el cuidado habitual, reduciendo la gravedad (SMD=-0,98; IC95%=-1,46 a -0,49; P<0,0001; I<sup>2</sup>=0%) (Figura 25). No se observaron diferencias significativas entre subgrupos.

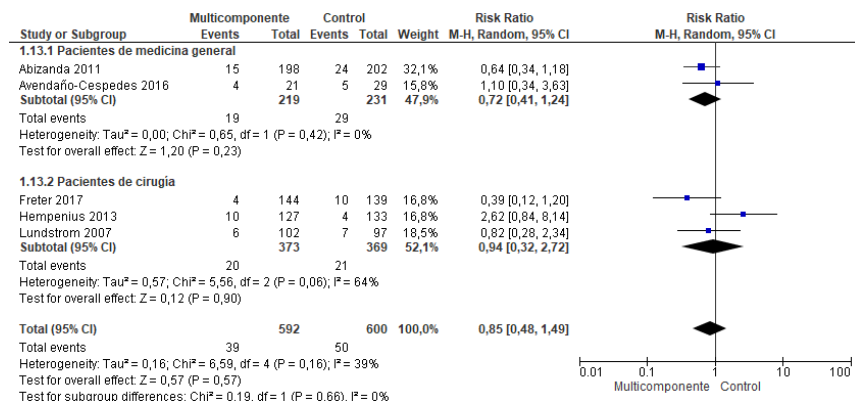
Figura 25. Gravedad del delirium. Intervención multicomponente



#### IV.1.4.4.4. Mortalidad intrahospitalaria

En total, 5 estudios (n=1192: 450 medicina general, 742 cirugía) informaron sobre mortalidad intrahospitalaria [137,141,145,146,148]. Los resultados muestran que no hay diferencias estadísticamente significativas en mortalidad (RR=0,85; IC95%=0,48 a 1,49; P=0,57; I<sup>2</sup>=39%) (Figura 26). En el subgrupo de pacientes de cirugía se halló heterogeneidad moderada. Al realizar análisis de sensibilidad de la variable, excluyendo un estudio cada vez, se demostró que el estudio de Hempenius *et al.* 2013 [141] causaba la heterogeneidad estadística encontrada. Sin embargo, su exclusión no modificó los resultados, aunque la tendencia se inclinó a favor de la intervención multicomponente (RR=0,67; IC95%=0,43 a 1,04; P=0,07; I<sup>2</sup>=0%). Ni la diferencia entre subgrupos ni la heterogeneidad dentro de cada subgrupo fue significativa.

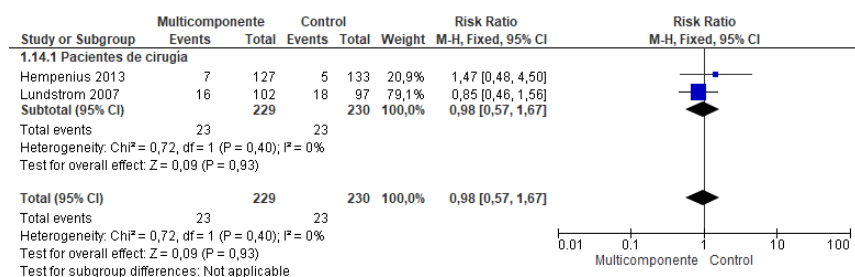
Figura 26. Mortalidad intrahospitalaria. Intervención multicomponente



#### IV.1.4.4.5. Mortalidad después del alta hospitalaria

Sobre esta variable sólo informaron 2 estudios (n=459) [141,148]. Según los resultados de estos estudios, la intervención multicomponente no reduce la mortalidad después del alta hospitalaria en comparación con el cuidado habitual (RR=0,98; IC95%=0,57 a 1,67; P=0,93; I<sup>2</sup>=0%) (Figura 27).

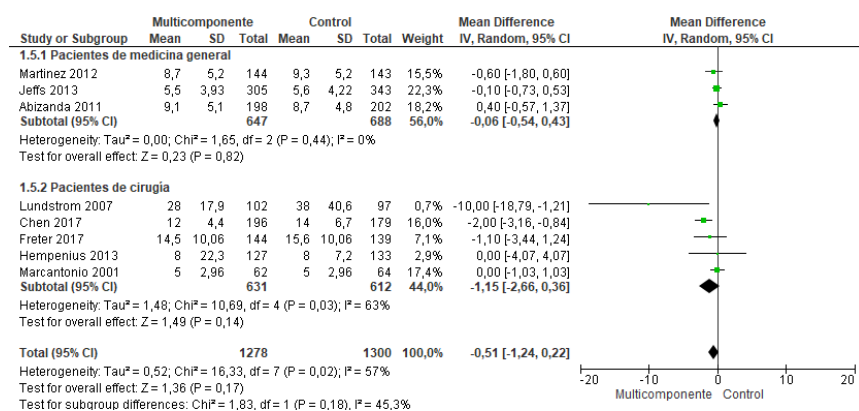
Figura 27. **Mortalidad después del alta hospitalaria. Intervención multicomponente**



#### IV.1.4.4.6. Estancia media hospitalaria

En total, 8 estudios (n=2578: 1335 medicina general, 1243 cirugía) informaron sobre la estancia media hospitalaria [118,137,141,144,145,148,149,154]. Los resultados muestran que la intervención multicomponente no afecta a la estancia media hospitalaria (MD=-0,51; IC95%=-1,24 a 0,22; P=0,17; I<sup>2</sup>=57%) (Figura 28). La heterogeneidad en el subgrupo de pacientes de cirugía fue moderada (I<sup>2</sup>=63%). Al realizar el análisis de sensibilidad, se comprobó que el estudio de Chen *et al.* 2017 [154] causaba la heterogeneidad estadística encontrada. Su exclusión redujo la heterogeneidad pero no modificó el resultado del efecto global (RR=-0,13; IC95%=-0,65 a 0,39; P=0,62; I<sup>2</sup>=18%).

Figura 28. Estancia media hospitalaria (días). Intervención multicomponente

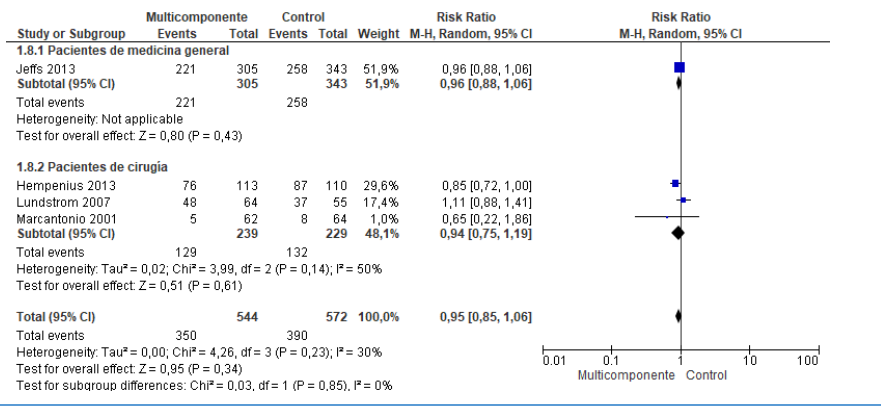


#### IV.1.4.4.7. Retorno a la vida independiente

En total, 4 estudios (n=1116: 648 medicina general, 468 cirugía) informaron sobre el retorno de los pacientes a la vida independiente tras la hospitalización [118,141,148,149]. Los resultados mostraron que no existen diferencias estadísticamente significativas (RR=0,95; IC95%=0,85 a 1,06; P=0,34; I<sup>2</sup>=30%) (Figura 29).

Se halló heterogeneidad moderada (I<sup>2</sup>=30%). Al realizar el análisis de sensibilidad, se observó que el estudio de Lundstrom *et al.* 2007 [148] causaba la heterogeneidad estadística encontrada y su exclusión modificó el resultado del subgrupo pacientes de cirugía a favor de la intervención multicomponente (RR=0,85; IC95%=0,72 a 0,99; P=0,04; I<sup>2</sup>=0%), pero el resultado global siguió siendo no significativo estadísticamente (RR=0,93; IC95%=0,84 a 1,02; P=0,11; I<sup>2</sup>=10%).

Figura 29. Retorno a la vida independiente. Intervención multicomponente



#### IV.1.4.4.8. Estado cognitivo

Dos estudios (n=342) incluyeron información sobre el estado cognitivo de los pacientes de cirugía postintervención [141,148]. Sin embargo, la información proporcionada no fue lo bastante homogénea para poder realizar meta-análisis.

En el estudio de Lundstrom *et al.* 2007 [148] se proporcionó puntuación media del MMSE postintervención,  $17,4 \pm 8,2$  en el grupo intervención multicomponente y  $15,7 \pm 9,1$  en el grupo cuidado habitual (MD=1,70; IC95%=-0,81 a 4,21; P=0,18).

Hempenius *et al.* 2013 [141] informó del número de pacientes que sufrieron una disminución de su función cognitiva (MMSE) durante el ingreso hospitalario: 15 de 106 pacientes (14,2%) en el grupo intervención multicomponente y 9 de 121 pacientes (7,4%) en el grupo control empeoraron cognitivamente durante la hospitalización (RR=1,90; IC95%=0,87 a 4,17; P=0,11).

#### IV.1.4.4.9. Calidad de vida relacionada con la salud

Sólo el estudio de Hempenius *et al.* 2013 (n=260 cirugía) evaluó la CVRS mediante el instrumento *36-Item Short-Form Health Survey* (SF-36) [141]. Cuarenta y tres de 117 pacientes (36,7%) del grupo intervención y 54 de 129 pacientes (41,9%) del grupo control mostraron empeoramiento de su salud mental (subescala SF-36 salud mental) durante la hospitalización (RR=0,88; IC95%=0,64 a 1,20; P=0,41), 47 de 117 pacientes (40,2%) del grupo intervención multicomponente y 57 de 129 pacientes (44,2%) del grupo control empeoraron su salud física

(subescala SF-36 salud física) (RR=0,91; IC95%=0,68 a 1,22; P=0,53). A los 3 meses se realizó un nuevo seguimiento y se observó que 63 de 106 pacientes (59,4%) del grupo intervención y 80 de 121 pacientes (66,1%) del grupo control empeoraron su salud física respecto a antes de la cirugía (RR=0,90; IC95%=0,73 a 1,10; P=0,30), 51 de 106 pacientes del grupo intervención (48,1%) y 53 de 121 pacientes del grupo control (43,8%) empeoraron su salud mental a los 3 meses (RR=1,10; IC95%=0,83 a 1,46; P=0,51).

#### IV.1.4.4.10. Eventos adversos

Sólo dos estudios (n=745: 370 medicina general, 375 cirugía) [145,154] reportan información. Ninguno de los pacientes incluidos en los estudios tuvo eventos adversos.

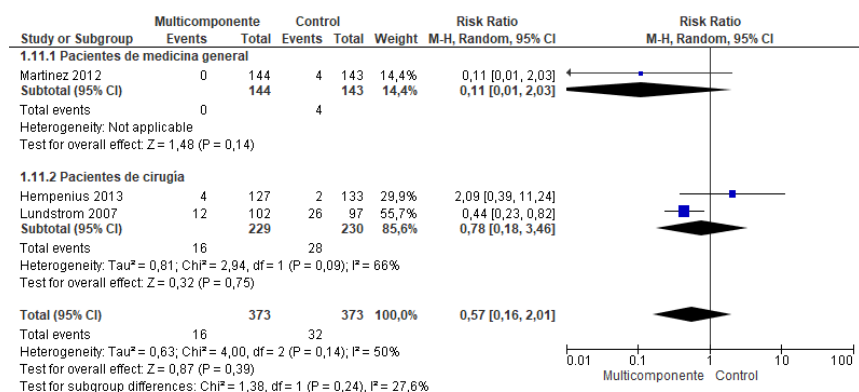
#### IV.1.4.4.11. Consumo de medicamentos psicotrópicos

Sólo el estudio de Avendaño-Céspedes *et al.* 2016 (n=60) informó sobre el número de pacientes a los que se les administró medicamentos psicotrópicos [146]. Durante el ingreso hospitalario, 7 de 21 pacientes (33,3%) del grupo intervención y 14 de 29 pacientes (48,3%) del grupo control recibieron tratamiento con fármacos neurolépticos (RR=0,69; IC95%=0,34 a 1,41; P=0,31), y 9 de 21 pacientes (42,9%) del grupo intervención multicomponente y 12 de 29 pacientes (41,4%) del grupo cuidado habitual recibieron tratamiento con benzodiazepinas (RR=1,04; IC95%=0,54 a 2,00; P=0,92).

#### IV.1.4.4.12. Caídas

Dos estudios (n=746: 287 medicina general, 459 cirugía) informaron sobre caídas [141,144,148]. La intervención multicomponente parece no reducir el riesgo de caídas en comparación con el cuidado habitual y la heterogeneidad fue moderada (RR=0,57; IC95%=0,16 a 2,01; P=0,39; I<sup>2</sup>=50%) (Figura 31). En el análisis de sensibilidad, el estudio de Hempenius *et al.* 2013 [141] causaba la heterogeneidad estadística encontrada. Su exclusión modificó los resultados y parece que la intervención multicomponente si afecta a las caídas, reduciendo su número en el caso de los pacientes intervenidos (RR=0,41; IC95%=0,22 a 0,76; P=0,005; I<sup>2</sup>=0%).

Figura 30. Caídas. Intervención multicomponente



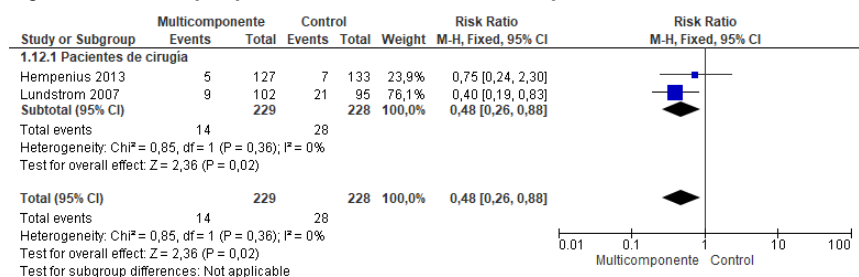
#### IV.1.4.4.13. Necesidad de sujeción

Sólo el estudio de Avendaño-Céspedes *et al.* 2016 (n=50) informó de necesidad de sujeción [146]. Dos de 21 pacientes (9,5%) en el grupo de intervención y 5 de 29 pacientes (17,2%) del grupo control necesitaron medidas de sujeción (RR=0,55; IC95%=0,12 a 2,58; P=0,45).

#### IV.1.4.4.14. Úlceras por presión

Dos estudios (n=457) informaron sobre esta variable [141,148]. La intervención multicomponente reduce el riesgo de úlceras por presión en comparación con el cuidado habitual (RR=0,48; IC95%=0,26 a 0,88; P=0,02; I<sup>2</sup>=0%) (Figura 32).

Figura 31. Úlceras por presión. Intervención multicomponente

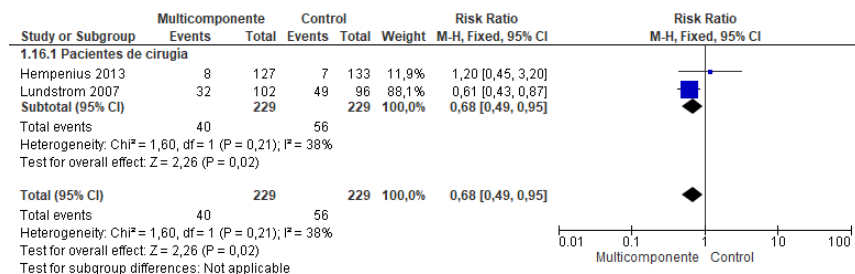


#### IV.1.4.4.15. Infecciones del tracto urinario

Tan sólo 2 estudios en pacientes de cirugía (n=458) informaron sobre

infecciones del tracto urinario [141,148]. Los resultados muestran que la intervención multicomponente reduce el riesgo de infección urinaria en comparación con el cuidado habitual (RR=0,68; IC95%=0,49 a 0,95; P=0,02; I<sup>2</sup>=38%) (Figura 33).

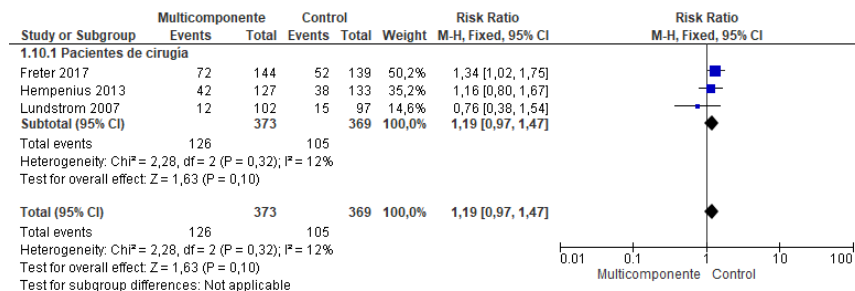
Figura 32. Infecciones del tracto urinario. Intervención multicomponente



#### IV.1.4.4.16. Otras complicaciones

Tres estudios (n=742) informaron sobre complicaciones postoperatorias [137,141,148] sin encontrar diferencias significativas entre intervención multicomponente y cuidado habitual (RR=1,19; IC95%=0,97 a 1,47; P=0,10; I<sup>2</sup>=12%) (Figura 30).

Figura 33. Complicaciones postoperatorias. Intervención multicomponente



## IV.1.5 Evaluación de la calidad de la evidencia

En la consulta sobre la importancia relativa de los desenlaces de interés llevada a cabo a los componentes del grupo de trabajo, formado por profesionales sanitarios, metodólogos, representantes de asociaciones de pacientes y sociedades científicas se obtuvieron un total de 17 respuestas. De acuerdo a sus resultados, se consideraron desenlaces



críticos los siguientes: incidencia, duración y gravedad del delirium, retorno a la vida independiente, calidad de vida relacionada con la salud, eventos adversos, caídas y mortalidad (tanto intrahospitalaria como después del alta hospitalaria).

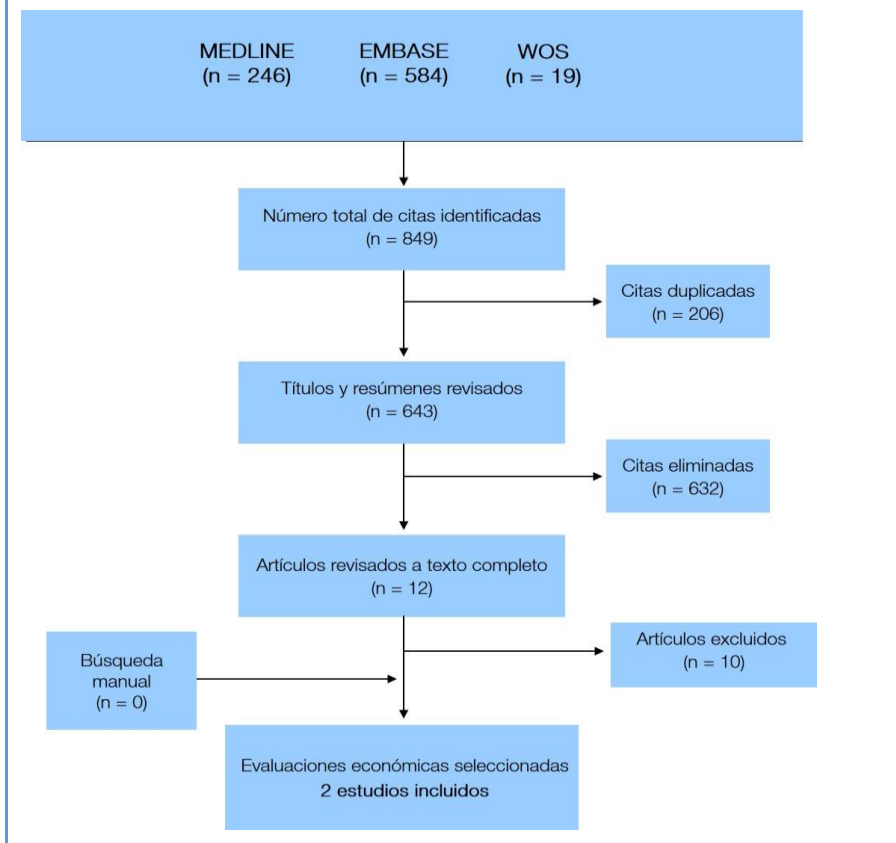
En el Anexo 11 se puede consultar la tabla de perfil de evidencia GRADE con la valoración de la calidad de la evidencia para cada uno de estos desenlaces. Conforme a estos resultados, la calidad global de la evidencia se considera muy baja.

## **IV.2. Coste-efectividad**

### **IV.2.1. Resultado de la búsqueda bibliográfica**

Mediante la búsqueda específica en bases de datos electrónicas se identificaron 849 referencias (ver Figura 34). Finalmente, de acuerdo a los criterios de selección establecidos, 2 estudios económicos fueron incluidos. Los dos analizan intervenciones multicomponente frente a cuidados habituales. No se identificaron evaluaciones económicas de las intervenciones farmacológicas, no farmacológicas o perioperatorias para prevenir delirium. Las características, resultados y calidad metodológica de los estudios incluidos se describen en los siguientes apartados.

Figura 34. Descripción gráfica del proceso de selección de estudios. Coste-efectividad



## IV.2.2. Características y resultados de los estudios incluidos

Los únicos dos estudios económicos identificados pertenecen a una guía de práctica clínica sobre prevención y manejo del delirium publicada en 2010 por NICE en Reino Unido [77]. En esta guía se evaluaron dos intervenciones multicomponente de prevención del delirium y estas evaluaciones fueron posteriormente publicadas en dos artículos [167,168]. Las intervenciones evaluadas están basadas en dos estudios observacionales [118,169] que difieren tanto en el diseño de la intervención como en la población incluida.

#### IV.2.2.1. Características de los estudios incluidos

La estructura del modelo que desarrollaron los autores de la guía de NICE es común para las dos intervenciones evaluadas. Se trata de un árbol de decisión que captura los resultados con consecuencia económica. Los resultados al final de cada rama del árbol incluyen las consecuencias adversas del delirium que tienen un impacto negativo sobre el estado de salud del paciente y conducen al gasto de los recursos del sistema sanitario. Las consecuencias adversas incluidas en el modelo eran: caídas, úlceras por presión, demencia incipiente, institucionalización, estancia hospitalaria prolongada y mortalidad. El árbol de decisión se aplicó a cada estrategia (intervención o cuidados habituales) y se utilizó para estimar el impacto de cada estrategia en el número esperado de casos de delirium, costes y AVAC asociados con las consecuencias adversas.

La edad inicial de la cohorte hipotética fue 79 años, edad media de la población descrita en el estudio de Inouye *et al.* 1999 [169]. La supervivencia de los pacientes sin delirium después del alta fue diferente a la de los pacientes que sufrieron delirium y se basaba en un estudio canadiense [170]. Posteriormente, se aplicó la mortalidad de la población general del Reino Unido a ambos grupos hasta la edad de 100 años. El modelo estimó la supervivencia promedia de 3,6 años para pacientes que sufrieron delirium y 5,4 años para aquellos que no lo sufrieron durante el ingreso hospitalario.

Las probabilidades de sufrir cada uno de los estados de salud incluidos en el modelo, sin pasar por delirium, fueron recogidos de diferentes estudios observacionales publicados. A estas probabilidades basales se aplicaron los riesgos relativos de las consecuencias del delirium, que también fueron estimadas a partir de la literatura. Los costes de las intervenciones fueron calculados en base a los protocolos de los estudios originales, aplicando costes unitarios del sistema sanitario británico. Los costes de las complicaciones fueron recogidos de diferentes estudios publicados. Dado que la demencia tras el alta hospitalaria fue una de las medidas principales, las utilidades se basaron en un estudio sueco sobre demencia [171], asumiendo que un nuevo caso de demencia resulta en utilidad de 0,29 y una nueva institucionalización en 0,18. La desutilidad del delirium mismo no se tuvo en cuenta por falta de evidencia y por su mínima influencia sobre el resultado final (corta duración del episodio en comparación con el horizonte temporal).

Las únicas diferencias entre las dos evaluaciones residen en: el

contenido de la intervención multicomponente, sus costes y su efectividad, y el riesgo basal de sufrir delirium (más alto para los pacientes con fractura de cadera). A continuación, se describen los resultados por separado para cada intervención evaluada.

#### IV.2.2.2. Resultados de los estudios incluidos

##### **Intervención multicomponente en servicios de medicina general (Akunne *et al.* 2012) [167]**

Esta intervención preventiva se basó en el estudio estadounidense de Inouye *et al.* 1999 [169], que fue aplicada a una población de mayores de 70 años ingresados en un servicio de medicina general (no intensivo) con factores de riesgo de sufrir delirium. La incidencia del delirium en este grupo de pacientes sin intervención fue estimada en 15%, y este parámetro sirvió en el modelo como el riesgo basal del delirium.

Los pacientes en el grupo de intervención recibieron una intervención enfocada a seis factores de riesgo de delirium: deterioro cognitivo, privación del sueño, inmovilidad, discapacidad visual, discapacidad auditiva y deshidratación. La evaluación por parte de enfermería geriátrica y los pasajes de visita interdisciplinarios fueron otra parte del programa. La efectividad de esta intervención para prevenir delirium fue estimada por Inouye *et al.* 2012 en un RR de 0,66, es decir, la intervención redujo la probabilidad de sufrir delirium en un 34%.

En cuanto a los recursos humanos, la intervención fue implementada por un equipo multidisciplinar, que consistió en un enfermero especialista en geriatría, dos médicos especialistas en geriatría, un especialista en recreación terapéutica, un consultor de fisioterapia, un geriatra y voluntarios entrenados. Los pacientes del grupo de atención habitual recibieron servicios hospitalarios estándar proporcionados por médicos, enfermeros y personal de apoyo. Estos recursos junto con el material (cintas de relajación y juegos de palabras) fueron valorados con precios actuales en el momento de la evaluación y el coste total de la intervención fue estimado en 377 GBP (libras esterlinas británicas, del inglés *Great Britain pounds*) por paciente. Este coste no incluyó la formación para el equipo de la intervención, ni el coste del cribado inicial para identificar los pacientes con riesgo del delirium.

Los resultados revelaron que la intervención multicomponente fue asociada con un coste promedio más bajo (12.690 vs. 13.200 GBP) y beneficio más alto (2,22 vs. 2,14 AVAC) que los cuidados habituales, lo

que significa que es una estrategia dominante. La robustez de este resultado fue confirmada por los análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico. Este último estimó la probabilidad de que la intervención sea coste-efectiva en un 97%, con el umbral de disponibilidad a pagar de 20.000 GBP/AVAC.

### **Intervención multicomponente en pacientes con fractura de cadera (Akunne *et al.* 2014) [168]**

La segunda intervención evaluada en la guía de NICE se basó en el ensayo clínico de Marcantonio *et al.* 2001 [118]. El estudio tuvo como objetivo determinar si las consultas de geriatría proactivas pueden reducir casos de delirium después de la cirugía por fractura de cadera. Se realizó en pacientes de EE.UU. de 65 años o más, que ingresaron de manera no electiva para la reparación quirúrgica de fractura de cadera. Todos los pacientes del estudio tuvieron una evaluación de admisión que incluyó una entrevista con el paciente, una entrevista con su cuidador y una revisión de la historia clínica.

Los pacientes en el grupo de intervención recibieron una serie de consultas geriátricas proactivas, que comenzaron antes de la operación o dentro de las 24 horas posteriores a la cirugía. Durante el ingreso recibieron recomendaciones basadas en un protocolo estructurado del geriatra, que incluyó 10 módulos, cada uno con 2-5 recomendaciones específicas. La efectividad de esta intervención para prevenir delirium fue estimada por Marcantonio *et al.* 2001 en un RR de 0,65, es decir, la intervención redujo la probabilidad de sufrir delirium en un 35%.

Los pacientes en el grupo control recibieron la atención habitual, que incluía la gestión del equipo de ortopedia y consultores de medicina interna o geriatras de forma reactiva en lugar de proactiva. La incidencia del delirium en estos pacientes sin intervención fue del 50%, lo que fue utilizado en el modelo como el riesgo basal.

Akunne *et al.* 2014 calcularon que la aplicación de este protocolo requeriría por cada paciente 15 minutos adicionales de un geriatra por semana y 70 minutos de enfermería al día. La intervención tuvo la misma duración que la estancia hospitalaria (promedio 16 días). Los costes fueron estimados en 511 GBP por paciente.

Igual que en el análisis anterior (Akunne *et al.* 2012), esta intervención multicomponente también resultó dominante en comparación con el cuidado habitual, es decir, más barata (17.040 vs. 19.530 GBP por paciente) y más efectiva (1,82 vs. 1,54 AVAC por paciente). También aquí el análisis de sensibilidad probabilístico confirma este resultado, con una probabilidad del 96% de que la intervención sea

coste-efectiva con el umbral de disposición a pagar de 20.000 GBP/AVAC.

Tabla 19. **Características y resultados de los estudios incluidos. Coste-efectividad**

Referencia	Intervención y comparador	Fuentes de información	Análisis	Resultados	Conclusiones
<p><b>Cita abreviada:</b> Akunne 2012 [167]</p> <p><b>País:</b> Reino Unido</p> <p><b>Tipo de evaluación:</b> ACU, árbol de decisión</p> <p><b>Financiación:</b> Pública (NICE)</p>	<p><b>Intervención:</b> Multicomponente – dirigida a 6 áreas: discapacidad cognitiva, insomnio, movilidad, discapacidad visual y auditiva, deshidratación.</p> <p><b>Comparador:</b> Cuidados habituales</p> <p><b>Población:</b> Personas de 79 años ingresadas en el hospital, medicina general</p>	<p><b>Fuente de los datos de efectividad:</b> Inouye 1999 - RR (IC95%): 0,66 (0,46-0,95)</p> <p><b>Fuente de los datos de costes:</b> Literatura, datos de NHS. Coste unitario intervención: 377 GBP/paciente</p> <p><b>Costes incluidos:</b> Directos sanitarios y no sanitarios</p>	<p><b>Punto de vista del análisis:</b> Sistema sanitario</p> <p><b>Tasa descuento costes:</b> 3,5%</p> <p><b>Tasa descuento beneficios:</b> 3,5%</p> <p><b>Moneda y año:</b> GBP</p> <p><b>Horizonte temporal:</b> Toda la vida</p>	<p><b>Costes (total promedio):</b> Intervención: 12.690 GBP GC: 13.200 GBP</p> <p><b>Efectividad (AVAC promedio):</b> Intervención: 2,22 GC: 2,14</p> <p><b>Análisis incremental:</b> RCEI: intervención dominante</p> <p><b>Análisis de sensibilidad:</b> Probabilístico: 97% de probabilidad de ser coste-efectiva la intervención con umbral de 20.000 GBP/AVAC</p>	<p><b>Conclusiones de los autores:</b> La intervención multicomponente para prevenir delirium es coste-efectiva. Los decisores deberían tenerla en cuenta para reconfigurar los servicios a los mayores.</p> <p><b>Comentarios de los revisores:</b> Muchos de los parámetros provienen de estudios de otros países. Estados finales (demencia, institucionalización, caídas, úlceras de presión, hospitalización prolongada) son mutuamente excluyentes.</p>
<p><b>Cita abreviada:</b> Akunne 2014 [168]</p> <p><b>País:</b> Reino Unido</p> <p><b>Tipo de evaluación:</b></p>	<p><b>Intervención:</b> Multicomponente – consultas con geriatra antes y después de la cirugía, enfocadas en orientación, deshidratación, discapacidad sensorial, inmovilidad, modificaciones del entorno y revisión de la medicación</p>	<p><b>Fuente de los datos de efectividad:</b> Marcantonio 2001 - RR (IC95%): 0,65 (0,42-1,00)</p> <p><b>Fuente de los datos de costes:</b> Literatura, datos de NHS. Coste unitario intervención: 511</p>	<p><b>Punto de vista del análisis:</b> Sistema sanitario</p> <p><b>Tasa descuento costes:</b> 3,5%</p> <p><b>Tasa descuento beneficios:</b> 3,5%</p>	<p><b>Costes (total promedio):</b> Intervención: 17.040 GBP GC: 19.530 GBP</p> <p><b>Efectividad (AVAC promedio):</b> Intervención: 1,82 GC: 1,54</p>	<p><b>Conclusiones de los autores:</b> La intervención multicomponente para prevenir delirium en pacientes con fractura de cadera es coste-efectiva. Es una opción atractiva para los decisores ya que trata la doble carga de la fractura</p>

<p>ACU, árbol de decisión</p> <p><b>Financiación:</b> Pública (NICE)</p>	<p><b>Comparador:</b> Cuidados habituales</p> <p><b>Población:</b> Personas de 79 años ingresadas en el hospital por una fractura de cadera</p>	<p>GBP/paciente</p> <p><b>Costes incluidos:</b> Directos sanitarios y no sanitarios</p>	<p><b>Moneda y año:</b> GBP</p> <p><b>Horizonte temporal:</b> Toda la vida</p>	<p><b>Análisis incremental:</b> RCEI: intervención dominante</p> <p><b>Análisis de sensibilidad:</b> Probabilístico: 96% de probabilidad de ser coste-efectiva la intervención con umbral de 20.000 GBP/AVAC</p>	<p>y del delirium.</p> <p><b>Comentarios de los revisores:</b> Igual que Akunne 2012</p>
--	---	---	--	--	--



### IV.2.3. Valoración de la calidad metodológica

En general, el modelo desarrollado por NICE [77] para las dos intervenciones multicomponente está bien diseñado y cumple con los criterios básicos de la calidad metodológica (Tabla 20).

Una limitación está en el hecho de que las consecuencias medidas en el modelo son mutuamente excluyentes, es decir, el paciente puede sufrir solamente una de ellas. Esto podría llevar a una sobreestimación de costes y AVAC, ya que algunos pacientes en la realidad pasarán por más de un estado. Los autores de la guía intentaron minimizar este “doble recuento” en el análisis de sensibilidad, donde utilizaron una medida de resultados compuesta llamada “mortalidad o nueva institucionalización”, que sustituyó las dos medidas individuales. En ambos casos la intervención seguía siendo dominante en comparación con los cuidados habituales.

Otra limitación reside en que las estimaciones de riesgo del delirium en el hospital, la demencia, la nueva institucionalización o la recuperación completa después de la incidencia del delirium fueron tomadas de estudios de otros países, en su mayoría observacionales. En este caso, cuando faltan datos relevantes del propio país, sería recomendable utilizar datos de meta-análisis propio o publicado por otro grupo, o realizar propias búsquedas exhaustivas con evaluación de calidad de los estudios disponibles, para elegir aquellos datos más aproximados al contexto de la evaluación.

Tabla 20. Calidad metodológica de los estudios incluidos. Coste-efectividad

ESTUDIO	Akonne 2012 [167]	Akonne 2014 [168]
¿Hubo una pregunta bien definida que pudiera responderse?	Sí	Sí
¿Se aportó una descripción global de las alternativas que competían entre sí?	Parcialmente Descripción detallada de la intervención en el informe de NICE	Parcialmente Descripción detallada de la intervención en el informe de NICE
¿Se estableció la efectividad de los programas o servicios?	Sí	Sí
¿Se identificaron todos los costes y consecuencias relevantes de cada alternativa?	Sí	Sí
¿Se midieron con exactitud los costes y consecuencias en unidades físicas adecuadas?	Sí	Sí
¿Se valoraron de forma creíble los costes y consecuencias?	Parcialmente Varias fuentes de la literatura	Parcialmente Varias fuentes de la literatura
¿Se ajustaron los costes y consecuencias según la distribución temporal?	Sí	Sí
¿Se efectuó un análisis incremental de los costes y consecuencias de las alternativas?	Sí	Sí

Tabla 20. **Calidad metodológica de los estudios incluidos. Coste-efectividad**

ESTUDIO	Akonne 2012 [167]	Akonne 2014 [168]
¿Se tomó en cuenta la incertidumbre en las estimaciones de costes y consecuencias?	Si Análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico	Si Análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico
¿Incluyó la presentación y discusión de los resultados del estudio todos los temas de interés para los usuarios?	Si	Si

La transferibilidad de las evaluaciones económicas fue valorada con el objeto de decidir si alguna de ellas era susceptible de ser adaptada al contexto español. La herramienta para la valoración de la transferibilidad de evaluaciones económicas, desarrollada por EUnetHTA, se puede ver en el Anexo 12. Las mayores diferencias entre los modelos publicados y la población de interés (pacientes ingresados con riesgo de delirium tratados por el SNS español) residen en: a) los costes relativos, ya que los costes unitarios pueden diferir sustancialmente entre países, y b) el contexto sanitario, donde no existe un *gold standard* de los cuidados habituales ni de la prevención del delirium y, por lo tanto, las incidencias del delirium y los contenidos de las intervenciones pueden diferir.

Una vez analizada la transferibilidad y concluido que ningún estudio es directamente transferible a nuestro contexto, era necesario proceder a realizar una evaluación económica desde la perspectiva del SNS español.

### IV.3. Análisis económico

Se realizó un análisis de coste-efectividad mediante un modelo que consiste en un árbol de decisión simple, con un horizonte temporal de un año desde el alta hospitalaria y desde la perspectiva del SNS de España.

#### IV.3.1. Descripción del modelo

##### IV.3.1.1. Estructura del modelo

La estructura del modelo se puede ver en la Figura 35, que muestra la rama de la intervención multicomponente (MCI). La rama de cuidados habituales, que no se ve en el esquema, tiene la misma estructura. Los resultados al final de cada rama del árbol resumen las consecuencias económicas (costes) y de calidad de vida (utilidades). Las consecuencias del delirium tendrán un impacto negativo en el estado de salud del paciente y conducirán al gasto de los recursos del sistema sanitario.

El modelo incorpora los siguientes estados por los que pueden pasar los pacientes, independientemente de si han sido intervenidos o

no: úlceras por presión, demencia de nueva aparición, nueva institucionalización, hospitalización prolongada, muerte intrahospitalaria y muerte a un año tras el alta hospitalario.

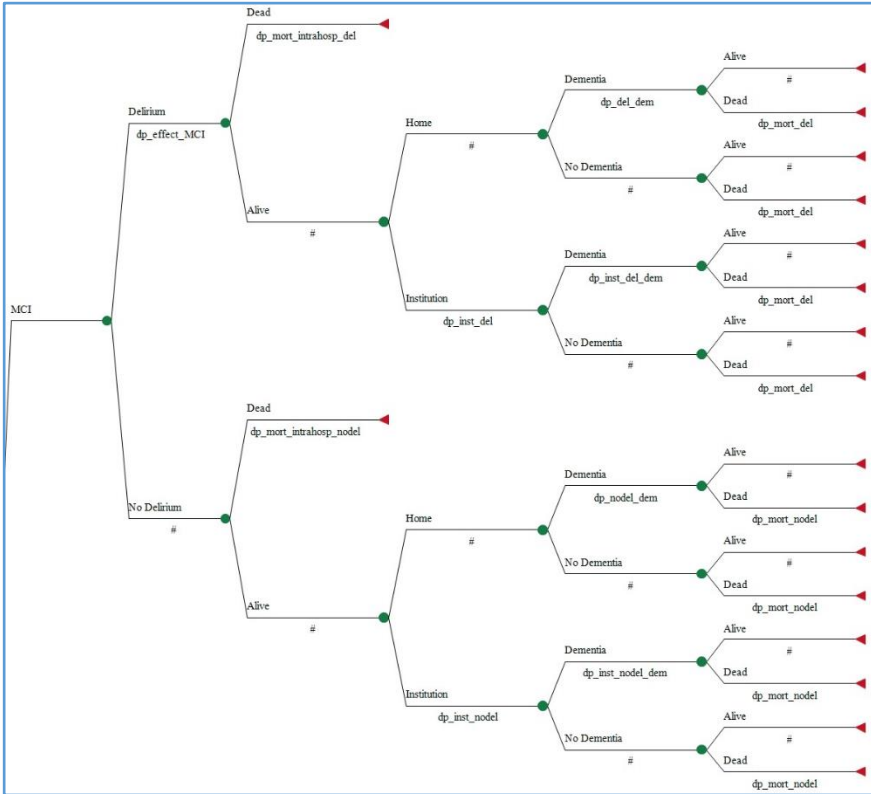


Figura 35. **Modelo conceptual**

El árbol de decisión se aplicó a cada estrategia (intervención multicomponente o cuidados habituales) y se utilizó para estimar el impacto de cada estrategia en los costes y AVAC asociados con las consecuencias adversas. El análisis se realizó para una cohorte hipotética de 1000 pacientes de 80 años ingresados en la planta de medicina general de un hospital español.

### IV.3.1.2. Intervención evaluada

La intervención multicomponente evaluada en el modelo se basó en el estudio de Abizanda *et al.* 2011 [145]. Este ensayo está incluido en el meta-análisis de efectividad de las intervenciones multicomponente en medicina general, con el mayor peso sobre el resultado final (ver apartado IV.1.4.4.1). Este ECA evaluó una intervención de terapia ocupacional a corto plazo que fue aplicada a una muestra de 198 pacientes ingresados en el hospital con factores de riesgo de delirium y una edad media de 83,5 años.

La intervención multicomponente evaluada en el modelo consistió en tres diferentes acciones:

a) Una evaluación inicial del paciente desde el punto de vista físico, funcional, cognitivo, social y emocional, con duración de 1 hora.

b) Sesiones diarias de 45 minutos entre un especialista, el paciente y sus familiares o cuidadores durante la estancia en el hospital.

c) Una sesión final el día del alta de 30 minutos para asesorar a los familiares/cuidadores, resolver preguntas y dar recomendaciones para el seguimiento del paciente.

## IV.3.2. Estimación de parámetros

### IV.3.2.1. Probabilidades de ocurrencia y efectividad

En el esquema se puede observar como algunos pacientes que reciben la intervención sufrirán delirium y otros no. En la estrategia de atención habitual el número que sufrirá delirium dependerá del riesgo basal de delirium en el entorno hospitalario. En la estrategia de intervención el número dependerá del riesgo basal, así como del RR de sufrir delirium tras la exposición a la intervención. El riesgo basal de sufrir delirium fue estimado por el meta-análisis de este informe en 13%. La efectividad de la intervención multicomponente está expresada con el RR y su valor fue estimado en el meta-análisis de este informe en 0,61 (IC95%= 0,45 a 0,84), es decir, la intervención reduce la probabilidad de sufrir delirium en un 39% (véase el apartado IV.1.4.4.1. y Tabla 21).

En pacientes que no han sufrido delirium la probabilidad de pasar por las consecuencias adversas dependerá del riesgo basal de cada evento. En pacientes con delirium esta probabilidad dependerá del riesgo inicial, así como del RR de experimentar las consecuencias adversas tras un episodio del delirium. Así, por ejemplo, el riesgo de sufrir la úlcera por presión en pacientes mayores hospitalizados sin delirium fue estimada por Marco *et al.* 2019 [172] en 2,3%; el RR es de 1,55, es decir, el riesgo de sufrir la úlcera aumenta tras el delirium 1,55 veces y, así, la probabilidad de sufrir la úlcera tras un episodio de delirium aumentaría a

un 3,8%. Todos los parámetros y sus fuentes están recogidos en la tabla 21.

La mortalidad intrahospitalaria fue más alta en pacientes que sufrieron delirium y fue recogida de dos estudios españoles [173,174]. La mortalidad tras el alta hospitalaria dependía de sufrir demencia o no. Las tasas fueron calculadas en un meta-análisis que evaluó el efecto del delirium sobre la mortalidad tras la hospitalización, institucionalización y demencia [30]. Se asumió que la mortalidad sin demencia es independiente del lugar de residencia.

#### IV.3.2.2. Utilización de recursos y costes

Puesto que la perspectiva es la del SNS, se han incluido únicamente los costes directos sanitarios relacionados con las dos estrategias de prevención: costes de la intervención, hospitalización, úlceras por presión, demencia tras el alta e institucionalización tras el alta.

El uso de recursos se ha estimado a partir de Oblikue (una base de datos de costes sanitarios españoles, también llamada eSalud, accesible bajo suscripción – [www.oblikue.com](http://www.oblikue.com)), estadísticas locales, consulta con panel de expertos, literatura y otras fuentes (Tabla 21). En la medida de lo posible se han estimado costes unitarios como media de todas las tarifas disponibles para las Comunidades Autónomas.

El coste de la intervención multicomponente fue estimado en base al protocolo de la intervención realizada en el estudio español de Abizanda *et al.* 2011 [145], descrita en detalle más arriba. Supusimos que las sesiones de la terapia ocupacional, igual que la sesión inicial y final, fueron realizadas por un especialista en geriatría durante la hospitalización (en promedio 11 días). En total el especialista dedicaría a cada paciente intervenido una media de 8,25 horas repartidas a lo largo de la duración del ingreso. Por lo tanto, el coste de la intervención consiste únicamente en el tiempo del especialista dedicado a la intervención y fue estimado en 323,57 € por paciente.

Los costes de la hospitalización reflejaron la duración de la misma (más larga para los pacientes que sufrieron delirium) y la posibilidad de sufrir una úlcera por presión (más probable en pacientes con delirium). En el caso de la muerte intrahospitalaria (durante el ingreso), se computó el 100% del coste de la hospitalización. Tras el alta hospitalaria se recogieron los costes de la demencia y de la estancia en un centro de atención residencial de mayores (institucionalización). Para aquellas personas que murieron durante el seguimiento del primer año tras el alta, se les imputó el 50% del coste de seguimiento y de utilidad.

### IV.3.2.3. Utilidades

Las utilidades de cada estado del modelo fueron estimadas a partir de la literatura. Para los pacientes institucionalizados con o sin demencia se tomaron datos de un estudio español [175], que estimó la utilidad en 0,57 para persona institucionalizada sin demencia y en 0,11 con demencia. A los pacientes que volvieron a casa sin demencia se les asumió la utilidad de la población general de 75-84 años, estimada para España en 0,785 [176]. Para los pacientes que volvieron a casa con demencia se utilizó la utilidad de 0,4 según un estudio poblacional de Suecia [171]. Para aquellas personas que murieron durante el seguimiento se les imputó el 50% de la utilidad.

Al igual que en el modelo de NICE, el efecto del delirium sobre las utilidades no se tuvo en cuenta por falta de evidencia y por su mínima influencia sobre el resultado final (corta duración del episodio en comparación con el horizonte temporal).

Tabla 21. **Parámetros del modelo**

Parámetro	Valor caso base	Distribución de probabilidad <sup>a</sup>	Fuente
<b>Probabilidades de transición</b>			
Incidencia del delirium	13,02%	Beta (91/608)	Meta-análisis propio
Efectividad de la intervención multicomponente	8,08% RR = 0,61 (0,45-0,84)	Beta (53/603)	Meta-análisis propio
Probabilidad de muerte intrahospitalaria sin delirium	16,62%	Beta (128/642)	Sanjurjo 2007 [173]
Probabilidad de muerte intrahospitalaria tras delirium	17,69%	Beta (23/107)	Restrepo 2018 [174]
Probabilidad de sufrir úlcera por presión sin delirium	2,31%	Beta (104.619/4.423.319)	Marco 2019 [172]
Probabilidad de úlcera por presión con delirium	3,57% RR = 1,55	Beta (3.551/95.867)	Marco 2019 [172]
Probabilidad de ser institucionalizado sin sufrir delirium	7,27%	-	Witlox 2010 [30]
Probabilidad de ser institucionalizado tras delirium	24,88%	-	Witlox 2010 [30]
Probabilidad de tener demencia sin sufrir delirium en personas institucionalizadas	16,87%	-	Witlox 2010 [30]
Probabilidad de tener demencia tras delirium en personas institucionalizadas	39,63%	-	Witlox 2010 [30]
Probabilidad de demencia sin delirium	5,06%	-	Witlox 2010 [30]
Probabilidad de demencia tras delirium	25,99%	-	Witlox 2010 [30]

Tabla 21. **Parámetros del modelo**

Parámetro	Valor caso base	Distribución de probabilidad <sup>a</sup>	Fuente
Probabilidad de muerte tras delirium y con demencia	20,07%	-	Witlox 2010 [30]
Probabilidad de muerte sin delirium y con demencia	13,48%	-	Witlox 2010 [30]
Probabilidad de muerte tras delirium y sin demencia	16,71%	-	Witlox 2010 [30]
Probabilidad de muerte sin delirium y sin demencia	9,05%	-	Witlox 2010 [30]
<b>Duración</b>			
Días en el hospital con delirium	11,85 (DE 13,15)	Gamma	Marco 2019 [172]
Días en el hospital sin delirium	9,49 (DE 11,17)	Gamma	Marco 2019 [172]
<b>Costes</b>			
Coste anual de demencia sin institucionalización	5.046,19 €	Gamma	Reina 2017 [177]
Coste de institucionalización anual	12.944,28 €	Gamma	Costa 2018 [178]
Coste de 1 día en el hospital	587,31 €	Gamma	Tarifa promedia de CC.AA.
Coste de la intervención multicomponente	323,57 €	Gamma	Abizanda 2011 [145], Estadísticas OECD [145,179]
Coste del tto. de la úlcera por presión	15.907,36 €	Gamma	Tarifa de la CA Andalucía
<b>Utilidades</b>			
Utilidad en casa sin demencia	0,785 (DE 0,248)	Beta	Hernández 2018 [176]
Utilidad en casa con demencia	0,400	Beta (730/1094)	Ekman 2007 [171]
Utilidad institucionalizado sin demencia	0,570 (DE 0,36)	Beta	Martín-García 2013 [175]
Utilidad institucionalizado con demencia	0,110 (DE 0,38)	Normal <sup>b</sup>	Martín-García 2013 [175]

<sup>a</sup> Parámetros de la distribución beta: alpha = número de ocurrencias del evento / beta = número de no ocurrencias

<sup>b</sup> Se utilizó la distribución normal porque los valores pueden ser negativos.

DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo.

Todas las probabilidades de seguimiento fueron transformadas a probabilidades anuales y no fueron incluidas en el análisis probabilístico.

### IV.3.3. Resultados del caso base

La tabla 22 presenta los resultados del caso base con sus intervalos de confianza al 95%. Se puede observar que el coste promedio por paciente es de 7.282 € para la estrategia de una intervención preventiva multicomponente, y es 140 € por paciente más cara que los cuidados habituales, teniendo en cuenta el horizonte temporal de un año desde el alta hospitalaria.

La RCEI al comparar la intervención multicomponente con los cuidados habituales es de 21.391 €/AVAC, lo que está por debajo del umbral de aceptabilidad de España (25.000 €/AVAC) y por lo tanto la estrategia de la intervención preventiva se consideraría coste-efectiva (Tabla 22).

Tabla 22. Resultados del caso base		
	Coste (€ 2019)	AVAC
Intervención multicomponente	7.282 € [5.358; 9.539]	0,5757 [0,1516; 0,7562]
Cuidados habituales	7.142 € [5.279; 9.284]	0,5823 [0,1538; 0,7484]
Diferencia	140 €	0,0067
<b>RCEI</b>	<b>21.391 €/AVAC</b>	

AVAC: Años de vida ajustados por calidad; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental (RCEI =  $\Delta$ Costes /  $\Delta$ Efectividad)

### IV.3.4. Resultados del análisis de sensibilidad

#### IV.3.4.1. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico

En el análisis determinístico se modificaron las variables clave que podrían tener influencia sobre el resultado final (Tabla 23 y Figura 36).

En primer lugar, existe cierta incertidumbre sobre el formato de la intervención multicomponente, que conlleva diferencias en su coste por paciente. En nuestro caso base supusimos que la intervención duraría 11 días, que corresponde a la duración promedio de la hospitalización tras delirium. Sin embargo, el ensayo clínico de Abizanda *et al.* 2011 [145] reporta una media de 5 sesiones por paciente, lo que rebajaría el coste de la intervención a 206 € por paciente y la intervención resultaría altamente coste-efectiva. Por otro lado, si aplicáramos el protocolo de Inouye *et al.* 1999 [169] que implicó más recursos humanos en la intervención, el coste ascendería a 514 € por paciente y la intervención dejaría de ser la opción coste-efectiva (RCEI > 25.000 €/AVAC). El



análisis de sensibilidad determinó que el coste máximo para que la intervención sea coste-efectiva sería de 356 € por paciente.

La efectividad de la intervención multicomponente también influye en el resultado final. Tomando los valores extremos del RR del meta-análisis de este informe, se observa que si la intervención bajara el riesgo del delirium solamente en un 16% (RR=0,84), no se consideraría coste-efectiva. Al contrario, si redujera el riesgo del delirium en un 55% (RR=0,45), sería altamente coste-efectiva.

Otro parámetro que puede influir los resultados es la incidencia basal del delirium, es decir, la probabilidad de desarrollar delirium durante el ingreso. En el caso base se utilizó la incidencia del propio meta-análisis (13%), que fue calculado para los pacientes en servicios de medicina general. Si se utiliza el valor de la incidencia en la población quirúrgica (36,3%), la intervención resulta ser dominante (más efectiva y menos costosa que los cuidados habituales). Al contrario, si la incidencia bajara al 10%, la intervención dejaría de ser coste-efectiva.

Por último, la influencia de la duración de la estancia hospitalaria con delirium fue estudiada. Al incluir el valor utilizado en el modelo de NICE (16,8 días), que son 5 días más que en el caso base, la intervención resultaría altamente coste-efectiva. Sin embargo, cuando no hay diferencia entre las estancias con y sin delirium, la intervención sigue siendo coste-efectiva, aunque cerca del umbral de aceptabilidad.

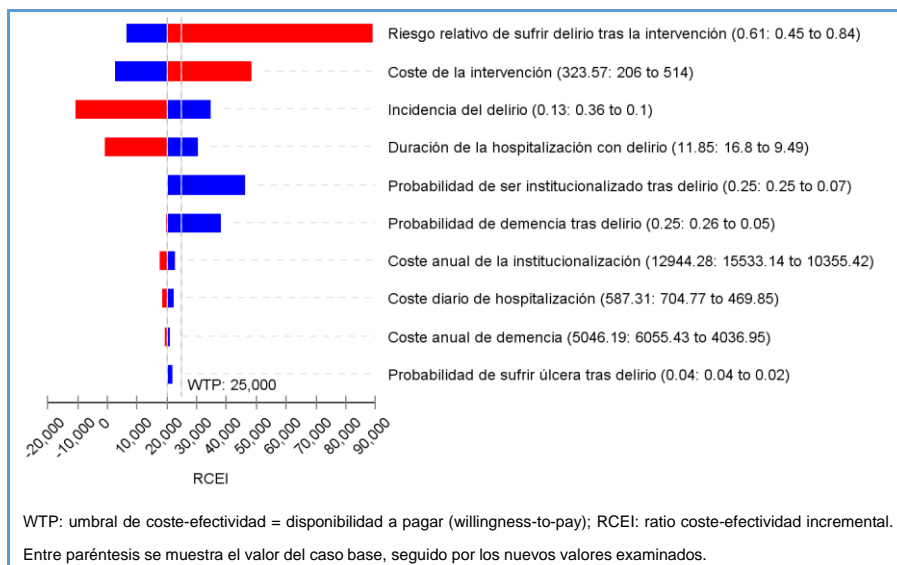
Tabla 23. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico

Parámetro	Valor caso base	Nuevo valor	RCEI (€/AVAC)
Caso base	-	-	20.174
Coste de la intervención	323.57	514	48.430
		206	2.729
Efectividad de la intervención (RR)	0,61	0,45	6.207
		0,84	89.189
Probabilidad basal del delirium (incidencia)	13,02%	10%	34.673
		36,3%	Dominante
Días en el hospital con delirium	11,85	14,22	10.090
		9,48	30.257

AVAC: años de vida ganados ajustados por calidad; RCEI: ratio coste-efectividad incremental; RR: riesgo relativo.

En el siguiente diagrama (tornado) se puede observar la influencia de cada parámetro sobre la RCEI. Los parámetros cuyas modificaciones tienen mayor impacto sobre el resultado son la efectividad de la intervención multicomponente, el coste de la intervención y la incidencia del delirium en la población seleccionada para la intervención.

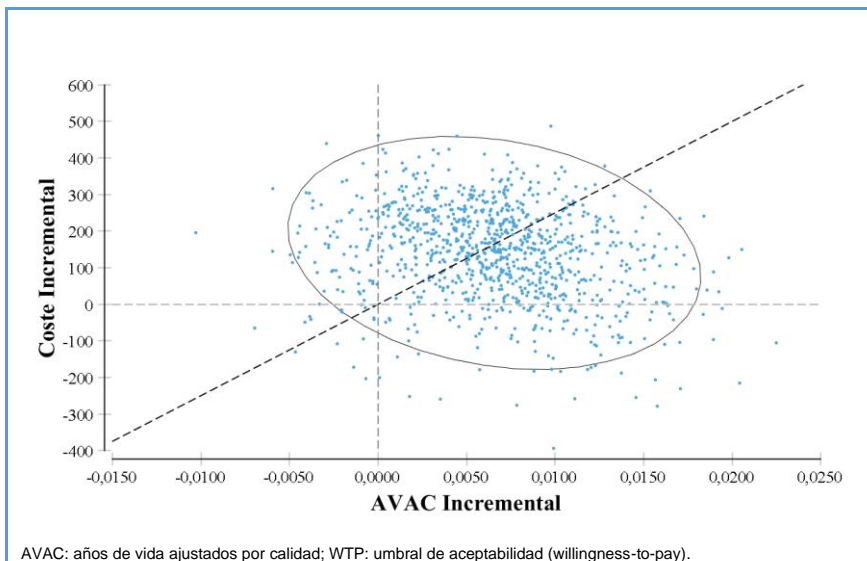
Figura 36. Diagrama de tornado: Intervención multicomponente vs. Cuidados habituales



#### IV.3.4.2. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico

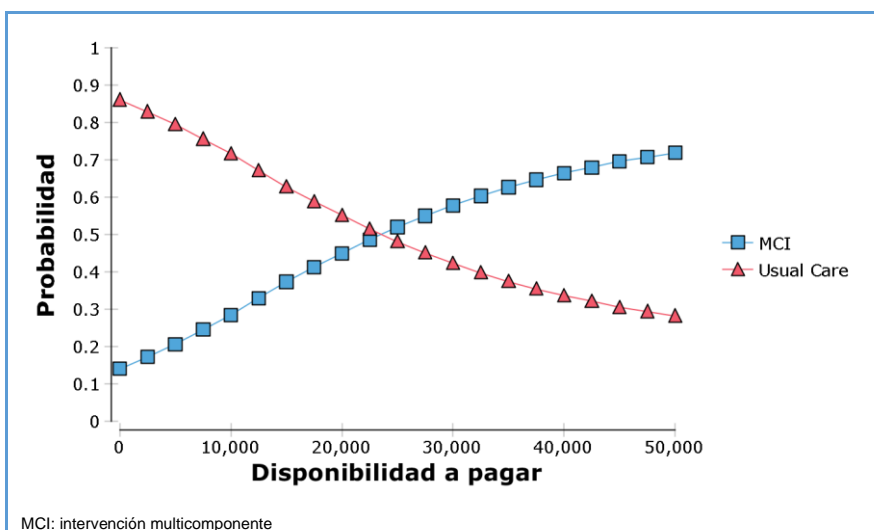
Al representar las soluciones simuladas mediante el método de Montecarlo en el plano coste-efectividad incremental (Figura 37), se observa que más de la mayoría de las simulaciones (52%) se sitúan por debajo del umbral de 25.000€ (línea negra). Por lo tanto la intervención multicomponente se consideraría coste-efectiva frente a cuidados habituales.

Figura 37. **Plano coste-efectividad: Intervención multicomponente vs. Cuidados habituales**



La curva de aceptabilidad muestra que para una disposición a pagar de 25.000 € por AVAC, la probabilidad de que la intervención multicomponente sea la estrategia más coste-efectiva se sitúa en torno al 52%.

Figura 38. **Curva de aceptabilidad del coste-efectividad: Intervención multicomponente vs. Cuidados habituales**



## **IV.4. Análisis de los aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes**

### **IV.4.1. Resultado de la búsqueda bibliográfica**

En la Figura 39 se representa gráficamente el resultado de la búsqueda y el proceso de selección de estudios.

Tras aplicar las estrategias de búsqueda en las bases de datos electrónicas se localizaron 1430 referencias bibliográficas, 1200 referencias una vez eliminados los duplicados. Tras la revisión de títulos y resúmenes quedaron un total de 26 referencias. En la segunda etapa del proceso de selección a texto completo, se eliminaron 10 referencias porque no trataban aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes relevantes para este informe. Las búsquedas manuales permitieron identificar 8 referencias más. Finalmente, 24 estudios fueron seleccionados. De ellos, siete fueron revisiones narrativas [180–186], 10 estudios observacionales [60,187–195], 5 estudios cualitativos [196–200], 1 metoetnografía [201] y 1 RS [202].

Las principales características de los estudios pueden se muestran en la Tabla 24. Los resultados de las valoraciones de las limitaciones metodológicas de los estudios cualitativos y la RS pueden verse en las Tablas 25 y 26.

Figura 39. Descripción gráfica del proceso de selección de estudios. Aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes

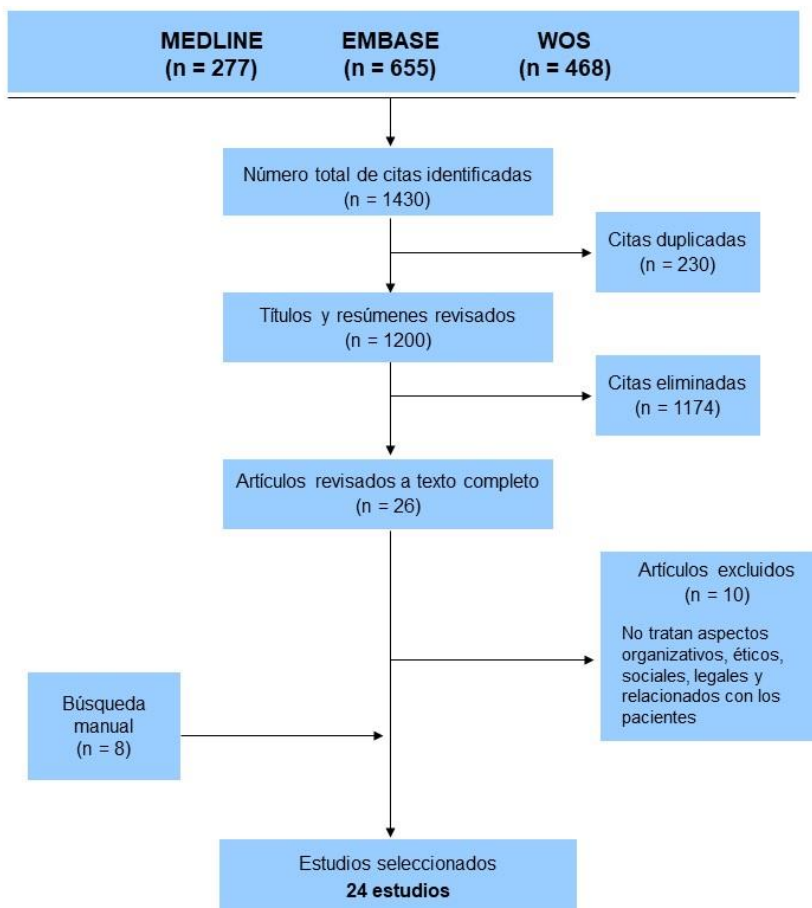


Tabla 24. Características de los estudios incluidos. Aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes

1er autor, año	Objetivo	Diseño	Población	Principales hallazgos	Limitaciones metodológicas de los estudios	Instrumento
Balas, 2012 [180]	Revisar la evidencia pertinente al delirium en adultos mayores y describir acciones farmacológicas y no farmacológicas que las enfermeras pueden llevar a cabo.	Revisión narrativa	Adultos mayores	Describen factores de riesgo de delirium potencialmente modificables. Señalan barreras principales para la detección precoz del delirium en UCI. Las enfermeras deben usar todos los recursos disponibles para establecer una red de comunicación efectiva con los pacientes, los familiares y otros profesionales sanitarios.	No se ha realizado una búsqueda sistemática ni se recogen las características de los estudios de manera profusa. No da detalles sobre la calidad de los estudios ni sobre el análisis realizado.	N/A
Bélanger, 2011 [183]	Sintetizar los estudios cualitativos sobre experiencias de personas que han sufrido delirium y los profesionales de enfermería que las cuidaron	Revisión narrativa	Personas que tuvieron delirium y los profesionales de enfermería que las cuidaron	La vivencia el delirium se caracteriza por la confusión, miedo, falta de sueño y el aislamiento. A los profesionales les supone una carga adicional de trabajo con pacientes cuyas necesidades son difíciles de interpretar.	Realizan una búsqueda sistemática y recogen las características de los estudios de manera profusa. Sin embargo, no da detalles sobre la calidad de los estudios ni sobre el análisis realizado.	N/A
Flaherty, 2011 [192]	Analizar el modelo de gestión de atención Delirium Room (DR).	Estudio observacional (estudio de caso basado en experiencia profesional)	Ancianos en cuidado agudo	Las DR contribuyen a tener un menor uso de restricciones físicas, un menor riesgo de caídas, y un mejor manejo conductual de los pacientes con demencia y delirium.	Las propias del diseño basado en una larga trayectoria profesional, pero sin contraste con literatura o evidencias. Las aportaciones sobre consideraciones éticas.	N/A

Ford, 2016 [181]	Proporcionar una visión general de las intervenciones no farmacológicas destinadas a prevenir el delirium.	Revisión narrativa	Personas con deterioro cognitivo subyacente y demencia	Señala las causas iatrogénicas y factores ambientales que actúan como factores de riesgo para el delirium hospitalario.	Realizan una búsqueda sistemática. Sin embargo, no se recogen las características de los estudios de manera profusa. No da detalles sobre la calidad de los estudios ni sobre el análisis realizado.	N/A
Gaete, 2019 [201]	Sintetizar las experiencias vividas por personas con demencia en la UCI	Metaetnografía	Personas que tuvieron delirium en la UCI	La vivencia del delirium se caracteriza por la confusión, miedo, falta de sueño y el aislamiento, lo que puede llevar a las personas que lo sufren a la agresividad.	Se han seguido las recomendaciones de ENTREQ	N/A
Glynn, 2015 [187]	Determinar las opiniones de las enfermeras de la UCI sobre el delirium entre los enfermos críticos	Estudio observacional (cuestionario autoreportado)	Enfermeras registradas de dos de los hospitales de Irlanda	Los profesionales de enfermería reconocen el delirium como un problema grave poco diagnosticado que requiere intervención médica activa	El cuestionario es autoreportado y la muestra es de conveniencia por lo que los resultados tienen una validez interna limitada.	N/A
Goicoa Fernandez, 2016 [193]	Identificar el conocimiento y la detección del delirium por parte del personal sanitario	Estudio observacional (cuestionario)	Profesionales de enfermería	Existía desconocimiento sobre el delirium.	El estudio se realizó en una planta quirúrgica por lo que la transferibilidad de los resultados es limitada. El número de participantes también es limitado.	N/A
Hine, 2007 [185]	Examinar el método de restricción física para evaluar su valor para UCI en el Reino Unido.	Revisión narrativa	Pacientes y profesionales de la UCI	Descripción de los graves efectos perjudiciales de la restricción física, así como de las consecuencias éticas y de derecho derivadas.	No se ha realizado una búsqueda sistemática ni se recogen las características de los estudios de manera profusa. No da detalles sobre la calidad de los estudios ni sobre el análisis realizado. No se realiza declaración sobre conflicto de interés.	N/A



Ijkema, 2014 [191]	Examinar si las características de los pacientes influyen en la adherencia de enfermería a una guía de mejora de calidad para la detección del riesgo de delirium y la atención preventiva.	Estudio observacion al (de revisión de registros)	Profesionales de enfermería	Existen las barreras sociales y organizativas relacionadas con la carga de trabajo, comunicación y educación en el uso de guías de práctica clínica para la detección precoz del delirium entre el personal de enfermería.	La calidad de los registros de pacientes y la interpretación del cuestionario de investigación podría influir en los resultados. El DOSS fue utilizado menos veces de las recomendadas por las autoridades sanitarias. Utilizaron una definición muy amplia de detección	N/A
Instenes, 2018 [196]	Explorar cómo los pacientes octogenarios experimentaron el delirium postoperatorio.	Estudio cualitativo	Pacientes octogenarios	Los recuerdos de ansiedad, pánico, miedo, inquietud y pérdida de autocontrol permanecen después de que cesen los episodios de delirium.	No se encontraron limitaciones metodológicas relevantes.	CASPe
Instenes, 2019 [200]	Explorar cómo los pacientes octogenarios con delirium postoperatorio se relacionan con los profesionales.	Estudio cualitativo	Pacientes octogenarios	Para los pacientes ingresados la cercanía de sus familiares y del personal de enfermería produce un fuerte impacto en su experiencia de delirium. Tener profesionales de la salud y familiares cercanos hizo que los pacientes se sintieran seguros, mientras que la falta de atención elevó la angustia emocional de los pacientes.	No se encontraron limitaciones metodológicas relevantes.	CASPe
LaFont, 2011 [182]	Revisar la literatura sobre el deterioro funcional.	Revisión narrativa	Pacientes hospitalizados de edad avanzada	La discapacidad iatrogénica es la dependencia evitable que ocurre frecuentemente durante el curso del proceso de cuidados. El proceso de cuidado revela deficiencias: las intervenciones también deben centrarse en la estructura del hospital y el proceso de atención.	No se ha realizado una búsqueda sistemática ni se recogen las características de los estudios de manera profusa. No da detalles sobre la calidad de los estudios ni sobre el análisis realizado. No se realiza declaración sobre conflicto de interés.	N/A
Marino, 2015 [188]	Desarrollar, implementar y evaluar un programa educacional de enfermería	Estudio observacion al pre-post	Enfermería de la UCI	La intervención mejoró significativamente en los puntajes de las pruebas de conocimiento, así como los puntajes	La herramienta de evaluación del conocimiento utilizada solo fue validada para el contenido y no para la	N/A

	para enfermeras de intensivos dentro de un protocolo de prevención y manejo del delirium			brutos de las pruebas finales con un promedio de más del 90% correcto.	confiabilidad estadística.	
Martins, 2012 [186]	Resaltar el delirium como un síndrome complejo, con respecto al diagnóstico, fisiopatología, etiología, prevención y manejo en personas mayores.	Revisión narrativa	N/A	La prevención del delirium hospitalario es esencial para evitar el sufrimiento de las personas que lo padecen, pero también el de sus familiares o cuidadores y el de los profesionales sanitarios que los atienden, ya que el delirium puede ser una experiencia traumática para todos ellos	No se ha realizado una búsqueda sistemática ni se recogen las características de los estudios de manera profusa. No da detalles sobre la calidad de los estudios ni sobre el análisis realizado. No se realiza declaración sobre conflicto de interés.	N/A
Moreno, 2013 [197]	Conocer las vivencias de las cuidadoras familiares e inmigrantes de personas con delirium hospitalario.	Estudio cualitativo. Entrevistas en profundidad	Cuidadoras familiares e inmigrantes de personas con delirium hospitalario	Las cuidadoras familiares o informales sufren desgaste físico y psicológico derivado de la falta de sueño, el miedo a que el proceso no sea reversible, pena y sufrimiento ante las agresiones o al no ser reconocidas.	La muestra es de conveniencia. La exposición de los resultados no es muy clara.	CASPe
Ocadiz, 2013 [189]	Evaluar un Programa de formación y entrenamiento del personal médico y de enfermería para la detección precoz y tratamiento del delirium	Estudio observacion al pre-post	Profesionales médicos y de enfermería	131 evaluaciones del personal sanitario participante de diferentes áreas durante los tres turnos, así como sobre 12 residentes de cirugía general donde solo el 22% de la enfermería personal y el 16,6% de los residentes pudieron definir delirium y sus criterios clínicos	El estudio se realizó en una UCI por lo que la transferibilidad de los resultados es limitada.	N/A
Öztürk, 2017 [194]	Investigar el efecto del entrenamiento de intervención no farmacológica en el reconocimiento del delirium y las estrategias de intervención de las enfermeras de UCI.	Estudio observacion al pre-post	Profesionales de enfermería	La formación del personal de enfermería puede aumentar la eficiencia de las enfermeras en el manejo del delirium y mejorar los resultados de los pacientes.	Las diferentes características de los pacientes pueden influir los resultados. La formación se limitó a dos sesiones, es decir, poco tiempo. Los datos que no se pudieron recolectar mediante la observación se obtuvieron de las respuestas de las enfermeras. No se realiza declaración sobre conflicto de interés.	N/A

Öztürk, 2018 [195]	Evaluar la relación del delirium y sus factores de riesgo en UCI cardiológica con la carga de trabajo de enfermería.	Estudio observacional	Pacientes de UCI de cardiología de un hospital universitario y profesionales de enfermería	Los pacientes con delirium requieren una media de 60 minutos adicionales de cuidados.	El estudio puede generalizarse solo a la población del estudio, debido a su diseño transversal. Los pacientes dentro del alcance de la investigación se observaron solo una vez y la carga de trabajo de la enfermera se evaluó una vez.	N/A
Palacios Ceña, 2016 [198]	Explorar las experiencias de profesionales médicos y de enfermería que cuidan a pacientes con delirium en la UCI	Estudio cualitativo. Grupos focales con análisis temático	Profesionales médicos y de enfermería de la UCI	Describen grandes dudas sobre el manejo de estos pacientes que describen como complejos fisiopatológicamente. Todos los profesionales participantes en un estudio cualitativo señalaron que consideraban no tener suficientes herramientas para el manejo del delirium	No se encontraron limitaciones metodológicas relevantes.	CASPe
Powell, 2019 [190]	Evaluar el conocimiento, actitudes y creencias sobre el delirium	Estudio observacional pre-post	Profesionales de enfermería del servicio de quemados	Los resultados indicaron fuerte apoyo por parte de los profesionales de enfermería a las intervenciones para prevenir el delirium ya sean no farmacológicas o de reducción de las intervenciones farmacológicas, especialmente las benzodiazepinas	El estudio se realizó en una unidad de quemados por lo que la transferibilidad de los resultados es limitada. Además, se realizó un número escaso de encuestas.	N/A
Rubin, 2011 [60]	Analizar la sostenibilidad y escalabilidad a nivel hospitalario del programa HELP.	Estudio observacional (cuestionario)	Pacientes hospitalizados de 70 años o más en unidades asignadas al cuestionario HELP	La importancia de la planificación de la actividad en equipo, para el buen desarrollo de la intervención con el programa HELP. El desarrollo de un software especializado para las tareas del voluntariado y recolección de datos vinculado a la historia clínica electrónica.	Los datos fueron recogidos por personal sin formación específica por no ser un estudio de investigación. No se pudo hacer comparación con grupo control, por estar el programa HELP establecido en todo el hospital.	N/A
Troglí, 2015	Resumir los tipos de estrategias de	Revisión sistemática	Pacientes adultos	Hay dificultades al implementar intervenciones orientadas al delirium. Los	Incluye estudios con gran heterogeneidad diseño, enfoque de la	AMSTAR

[202]	implementación que se han probado para mejorar la capacidad de evaluación, prevención y tratamiento del delirium		ingresados en UCI. Médicos intensivistas	programas de implementación pueden mejorar su efectividad cuando se proponen múltiples estrategias para evaluar, prevenir y manejar el delirium de forma integrada con otras actuaciones, sino sólo se dirigen a los profesionales de la salud sino también se buscan cambios organizativos	implementación (prevención, evaluación, manejo o intervenciones orientadas al delirium que son parte del programa de implementación pero no el enfoque principal), estrategias de implementación aplicadas y modelo y si el estudio estaba dirigido principalmente a la implementación en sí o no.	
Van Rompae y, 2016 [199]	Describir la percepción de los pacientes de la UCI con delirium	Estudio cualitativo con entrevistas semi-estructuradas	Pacientes adultos en la UCI que dieron positivo en delirium al menos 1 vez	La vivencia el delirium se caracteriza por la confusión, miedo, falta de sueño y el aislamiento. Estas vivencias afectan a los supervivientes a largo plazo.	No se encontraron limitaciones metodológicas relevantes.	CASPe
Wright, 2014 [184]	Revisar las descripciones cualitativas de la experiencia del delirium en la atención al final de la vida.	Revisión narrativa	Personas al final de la vida	Introducen la dimensión de la ética relacional en el fenómeno del delirium, para tratar de entender cómo el delirium es vivido por pacientes, familiares y profesionales sanitarios. Se centran en las implicaciones que tiene el delirium al final de la vida	Realizan una búsqueda sistemática. Sin embargo, no recogen las características de los estudios de manera profusa ni dan detalles sobre la calidad de los estudios ni sobre el análisis realizado.	N/A

DOSS: Delirium Observation Screening Scale; HELP: Hospital Elder Life Program; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; N/A: no aplicable.

**Tabla 25. Valoración de las limitaciones metodológicas de los estudios cualitativos. CASPe**

<b>PREGUNTAS</b>	<b>Instenes 2018 [196]</b>	<b>Instenes 2019 [200]</b>	<b>Moreno 2013 [197]</b>	<b>Palacios Ceña, 2016 [198]</b>	<b>Van Rompae 2016 [199]</b>
1. ¿Se definieron de forma clara los objetivos de la investigación?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
2. ¿Es congruente la metodología cualitativa?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
3. ¿El método de investigación es adecuado para alcanzar los objetivos?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
4. ¿La estrategia de selección de participantes es congruente con la pregunta de investigación y el método utilizado?	Sí	Sí	No	Sí	Sí
5. ¿Las técnicas de recogida de datos utilizados son congruentes con la pregunta de investigación y el método utilizado?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
6. ¿Se ha reflexionado sobre la relación entre el investigador y el objeto de investigación (reflexibilidad)?	No	No	No	No sé	No
7. ¿Se han tenido en cuenta los aspectos éticos?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
8. ¿Fue el análisis de datos suficientemente riguroso?	Sí	Sí	No sé	Sí	Sí
9. ¿Es clara la exposición de los resultados?	Sí	Sí	No sé	Sí	Sí
10. ¿Son aplicables los resultados de la investigación?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

**Tabla 26. Valoración de las limitaciones metodológicas de las revisiones sistemáticas con el instrumento AMSTAR-2**

PREGUNTAS	Trogrlić 2015 [202]
1. ¿El diseño se proporcionó a priori?	No informado
2. ¿La selección de estudios y extracción de datos se realizó por pares?	Si
3. ¿Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Si
4. ¿El tipo de publicación (por ej.: literatura gris) se empleó como un criterio de inclusión?	Si
5. ¿Se proporcionó un listado de estudios (incluidos y excluidos)?	Si
6. ¿Se proporcionaron las características de los estudios incluidos?	No informado completamente
7. ¿Se evaluó y documentó la calidad de la evidencia de los estudios incluidos?	Si
8. ¿Se empleó de manera adecuada la calidad de la evidencia de los estudios incluidos en la formulación de conclusiones?	Si
9. ¿Se emplearon métodos adecuados para el análisis agregado de los hallazgos de los estudios?	No se puede responder, no hay información al respecto
10. ¿Se valoró la probabilidad de sesgo de publicación?	No se puede responder, no hay información al respecto
11. ¿Se declaró la existencia de conflicto de interés?	Si

## IV.4.2. Aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes

Un resumen de los principales hallazgos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes puede verse en la tabla 27. Se han añadido referencias adicionales para contextualizar el análisis en España que no parten de investigaciones publicadas.

Los hallazgos de la revisión se han dividido en 6 temas: 1) el manejo del delirium hospitalario en España; 2) las causas iatrogénicas del delirium hospitalario; 3) la prevención del delirium para evitar las sujeciones; 4) el impacto del delirium en las personas que lo padecen, sus familias y cuidadores; 5) el impacto del delirium en los profesionales y 6) la implementación de los programas de prevención del delirium hospitalario. Los tres primeros temas incluyen aspectos éticos, de equidad y de derecho que justifican la prevención del delirium. Los aspectos más relevantes para las personas que han tenido delirium hospitalario, sus familias y cuidadores se recogen en el siguiente tema. Por último, los aspectos organizativos relacionados con la atención de los profesionales sanitarios y la implementación de los programas de prevención se tratan en los dos últimos temas. Un resumen de los principales hallazgos de la revisión puede verse en la Tabla 27.

Tabla 27. Principales hallazgos de la revisión

Principales hallazgos	Estudios que contribuyen a los hallazgos (Autor principal y año de publicación)
<b>El manejo del delirium hospitalario en España</b>	
En 2019, no se han localizado estrategias o directrices a nivel nacional específicos para la prevención del delirium hospitalario. Existe heterogeneidad en el acceso a medidas de prevención del delirium hospitalario.	Hallazgo basado en búsqueda específica sobre protocolos de síndrome confusional agudo en las diferentes CCAA
<b>Las causas iatrogénicas del delirium hospitalario</b>	
Existen una serie de factores de riesgo modificables para el delirium hospitalario que están relacionados directamente con la atención hospitalaria.	LaFont, 2011 [182]; Balas, 2012 [180]; Ford, 2016 [181]
Se trata de una condición evitable que ocurre frecuentemente durante el curso del proceso de cuidados	LaFont, 2011 [182]; Balas, 2012 [180]; Ford, 2016 [181]

<b>Prevenir el delirium para evitar las sujeciones</b>	
Los dispositivos de restricción física se utilizan para manejar la agitación de las personas con delirium hospitalario	Flaherty, 2011 [192]; Palacios -Ceña, 2016 [198]
El uso de restricciones físicas puede conllevar numerosas complicaciones tanto físicas como psicológicas, y se asocia con un mayor riesgo de delirium en adultos mayores sin delirium y una mayor severidad del delirium en individuos con delirium.	Hine, 2007 [185]; Documento de consenso sobre sujeciones mecánicas SEGG, 2014 [203]; informe CBE, 2016 [204]; Flaherty, 2011 [192];
El uso de sujeciones afecta a un derecho fundamental como es la libertad, además de atentar contra la dignidad, la autonomía personal y la propia autoestima	Documento de consenso sobre sujeciones mecánicas SEGG, 2014 [203]; informe CBE, 2016 [204]
Existe la obligación de los profesionales de enfermería de garantizar la libertad, dignidad y autonomía del paciente, ya que toda persona tiene derecho a estar libre de restricciones forzadas de movimientos (a menos que estén sujetos a detención legal), tortura o tratos degradantes	Hine, 2007 [179]
<b>El impacto del delirium para las personas que los padecen, sus familias y cuidadores</b>	
Las personas con delirium relataron que sintieron sufrimiento y miedo constante mientras lo padecían, lo que les afectó también a largo plazo.	Belanguer, 2011 [183]; Van Rompaey, 2016 [199]; Gaete, 2019 [201]; Instenes, 2018 [196]
La percepción de la realidad se altera y el delirium lleva a las personas que lo sufren al aislamiento, dificultando las relaciones con familia, cuidadores informales y profesionales sanitarios.	Belanguer, 2011 [183]; Van Rompaey, 2016 [199]; Gaete, 2019 [201]; Instenes, 2019 [200]
Las cuidadoras familiares o informales de las personas con delirium también sufren desgaste físico y psicológico.	Martins, 2012 [186]; Moreno, 2013 [197]; Wright, 2014 [184]
<b>El impacto del delirium en los profesionales sanitarios y sus relaciones con los pacientes</b>	
Los profesionales médicos y de enfermería tienen falta de conocimiento que les dificulta la prevención, detección y manejo del delirium hospitalario.	Ocadiz, 2013 [189]; Glynn, 2015 [187]; Goicoa Fernández, 2016 [193]; Palacios-Ceña, 2016 [198]
Los pacientes con delirium hospitalario aumentan la carga de trabajo de enfermería.	Belanguer, 2011 [183]; Wright, 2014 [184]; Palacios-Ceña, 2016 [198]; Öztürk, 2018 [195]
Los profesionales de enfermería a menudo tuvieron una variedad de sentimientos encontrados, ambivalencia, estrés, duda, culpa, irritación y frustración, así como miedo por su seguridad y conflictos por las decisiones tan complejas a tomar.	Belanguer, 2011 [183]; Wright, 2014 [184]; Palacios-Ceña, 2016
La atención de las personas con delirium puede verse afectada por los motivos mencionados.	Belanguer, 2011; Wright, 2014; Palacios-Ceña, 2016 [198]; Öztürk, 2018 [195]
<b>La implementación de los programas de prevención del delirium hospitalario</b>	
Los profesionales de enfermería reconocen el delirium como un problema grave poco diagnosticado y apoyan que se realicen intervenciones para prevenirlo.	Glynn, 2015 [187]; Powell, 2019 [190]



El conocimiento del delirium hospitalario mejora con intervenciones educativas.	Ocadiz, 2013 [189]; Marino, 2015 [188]; Powell, 2019 [190]
Implementar un programa HELP de prevención a nivel hospitalario (y no de servicio como en los ECA) encontró muchos desafíos de escalabilidad y sostenibilidad. Necesitó procesos de resolución de conflictos, espacio administrativo y otras adaptaciones.	Rubin, 2011 [60]
Los programas de implementación pueden mejorar su efectividad cuando se proponen múltiples estrategias para evaluar, prevenir y manejar el delirium de forma integrada con el manejo del dolor y la agitación	Trogrlić, 2015 [202]
ECA: Ensayo Controlado Aleatorizado; HELP: Hospital Elder Life Program.	

#### IV.4.2.1. El manejo del delirium hospitalario en España

En 2019 existe heterogeneidad en la implementación de acciones para la prevención del delirium. Las propuestas existentes son escasas y no están basadas en la evidencia sobre eficacia y seguridad de las intervenciones.

Buscando protocolos de síndrome confusional agudo en las diferentes CCAA se ha encontrado que existe diversidad de actuaciones. Algunas CCAA tienen protocolos de actuación ante el delirium hospitalario que incluyen estrategias para su prevención. En el Hospital Gregorio Marañón de la Comunidad de Madrid el Protocolo de cuidados de enfermería en la prevención del síndrome confusional agudo en el paciente anciano hospitalizado [205], que realiza recomendaciones para prevenir y cuidar el delirium e incluye medidas ambientales, comunicativas, de implicación de los cuidadores, etc. El Servicio de Salud del Principado de Asturias editó una guía de actuación ante el Síndrome Confusional Agudo con unas breves notas sobre prevención que ayudan a la identificación de personas en riesgo de padecer delirium hospitalario mas que proponer intervenciones para reducir su incidencia [206]. Sin embargo, el Protocolo de Actuación en el Síndrome Confusional Agudo (delirium) del Gobierno de Canarias no incluye prevención [207]. En el País Vasco la prevención del delirium se incluye en el protocolo de tratamiento multidisciplinar de pacientes con fractura de cadera con la recomendación de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas [208].

En el resto de CCAA no se han encontrado actuaciones autonómicas o protocolos para la prevención del delirium hospitalario. Sin embargo, existían algunas propuestas para profundizar en el abordaje del problema en el futuro próximo. La Consejería de Sanidad de Castilla la Mancha en su estrategia de seguridad del paciente (2019-2023) señala que se elaborarán e implantarán en todas las Gerencias del

SESCAM y en todos los niveles asistenciales planes de cuidados de enfermería que hagan referencia a los aspectos relevantes para la seguridad del paciente entre los que se incluye manejo del síndrome confusional agudo [209]. En la Comunidad de Madrid, la Estrategia de seguridad del paciente (2015-2020) propone también elaborar recomendaciones para reducir la incidencia de agitación y delirium en los pacientes ingresados en UCI [210].

#### IV.4.2.2. Las causas iatrogénicas del delirium hospitalario

La hospitalización es uno de los factores que pueden desencadenar el delirium. Se trata de una condición evitable que ocurre frecuentemente durante el curso del proceso de cuidados [182]. Por ello, tanto los profesionales sanitarios como las instituciones se enfrentan a un ineludible reto ético, ya que la primera máxima de la atención sanitaria debe ser la del "primun non nocere" "ante todo, no hacer daño".

Existen una serie de factores de riesgo modificables para el delirium hospitalario que están relacionados directamente con la atención hospitalaria. Entre ellos, se encuentran el uso de fármacos inapropiados, los cateterismos innecesarios, la supresión brusca de medicamentos, pero también la baja movilidad tras las cirugías, la deshidratación, la malnutrición, el dolor, el estreñimiento, la abstinencia de alcohol y drogas y el estrés emocional [180,181]. Dentro de los factores ambientales destacan la ausencia de elementos favorecedores de orientación (reloj/calendario), el ruido, los cambios frecuentes de sala, la restricción física o la ausencia de ventanas [181]. En gran medida estos factores de riesgo modificables son factores iatrogénicos. Por ello, se deben promover intervenciones seguras y efectivas para tratar de modificarlos. De otro modo, si no se ponen los medios necesarios para evitar en lo posible estos factores, se podría considerar que se estaría actuando de manera que podríamos considerar maleficiente con las personas afectadas.

#### IV.4.2.3. Prevenir el delirium para evitar sujeciones

Uno de los problemas que presenta el delirium, una vez instaurado, es que puede contribuir a desarrollar comportamientos agresivos en personas hospitalizadas, de modo que puede ser una amenaza para otros pacientes, personal o visitantes. El uso de dispositivos de restricción física es una estrategia que suele usarse en personas con agitación, con importantes implicaciones éticas y efectos adversos para

la salud del paciente. De manera general, las contenciones físicas son aquellas medidas físicas o mecánicas destinadas a privar a una persona de su libertad de movimiento. Su uso se asocia con un mayor riesgo de delirium en adultos mayores sin delirium y una mayor severidad del mismo en individuos con delirium o delirium prolongado [192]. A esto hay que añadir los graves efectos perjudiciales de la restricción física, que incluyen hipertensión, taquicardia, aumento de la agitación, alteración de la circulación, aspiración, asfixia, lesión nerviosa y cutánea, úlceras por presión, estreñimiento y otras complicaciones asociado con la inmovilidad, e incluso la muerte [185]. Dentro de los efectos psicológicos, se incluyen ansiedad, pánico, mayor agitación, miedo, ira, depresión, letargo y abstinencia [185].

El uso de sujeciones afecta a un derecho fundamental como es la libertad, además de atentar contra la dignidad, la autonomía personal y la propia autoestima [203,204]. Su uso siempre es cuestionable, pero puede estar justificado como último recurso para controlar el comportamiento violento o prevenir el desplazamiento accidental de dispositivos [186,211]. La Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) señala que sólo debe aplicarse después del fracaso de medidas de contención verbal, medidas ambientales y de contención farmacológica (indicador 101 de calidad de bioética de la SEMICYUC) [211]. Sin embargo, en un estudio con grupos focales con profesionales médicos y de enfermería de la CCAA de Madrid, la mayoría de los participantes describió un uso indiscriminado de las restricciones mecánicas en los casos de delirium [198].

La tendencia debe ser, por tanto, a evitar el uso de sujeciones, y solamente utilizarlas de manera excepcional en determinadas situaciones extremas en las que no exista otra intervención alternativa o hayan fracasado todas las medidas implantadas [203]. En ese caso, los profesionales sanitarios deben ser exigentes en la humanización de la atención, garantizando que las personas no puedan ser discriminadas por parte de los profesionales que les atienden debido a la aplicación de una medida de sujeción [204] e intentar reducir el tiempo de aplicación al mínimo posible. Todos los profesionales sanitarios tienen el deber de salvaguardar y proteger a sus pacientes de cualquier daño, y la obligación moral de no hacer daño (no maleficencia) y promover el bien (beneficencia). Además, tienen la obligación de garantizar la libertad, dignidad y autonomía del paciente: toda persona tiene derecho a estar libre de restricciones forzadas de movimientos (a menos que estén sujetos a detención legal), tortura o tratos degradantes. Especialmente

para la enfermería de cuidados críticos, supone un conflicto ético mantener un ambiente seguro para los pacientes agitados y delirantes, que les permita mantener los dispositivos que pueden salvarles la vida mediante el uso de restricciones [185].

Un modelo ético de cuidado del delirium, que puede mejorar la calidad de la asistencia, es el Delirium Room (DR). Se trata de un modelo de gestión dirigido por personal de enfermería que permite tomar decisiones sobre la seguridad de los pacientes con delirium, en riesgo de delirium y en riesgo de caída. Con el tiempo, el modelo DR permite a enfermería manejar a las personas en riesgo sin restricciones físicas, sin aparentes aspectos negativos como una mayor estancia en el hospital, mayores tasas de caída o aumentos importantes en el presupuesto de la unidad de enfermería [192]. El DR puede conducir a una cultura de seguridad del paciente a través del liderazgo de enfermería, disminuyendo la necesidad de cuidadores uno a uno, al tiempo que proporciona un lugar para pacientes que requieren un mayor nivel de observación e intensidad de servicio [192].

#### IV.4.2.4. El impacto del delirium para las personas que los padecen, sus familias y cuidadores

Las consecuencias de la pérdida de independencia derivada del delirium durante la hospitalización son graves: aumento de la mortalidad, mayor estancia hospitalaria, aumento de complicaciones, mayor probabilidad de traslado a una residencia y mayor dependencia, unido a una calidad de vida deteriorada y un aumento en los costes de cuidado [182].

Las personas con delirium relataron que sintieron sufrimiento, humillación e indignación y que el sentimiento de miedo fue omnipresente mientras lo padecían. Experimentaron un estado de confusión que lleva a percepciones no reales o interpretaciones erróneas de la realidad dejándolas en un estado de vulnerabilidad y desamparo. La percepción de la realidad se altera tanto en el sueño como en la vigilia y no permite distinguir entre las percepciones reales y las irreales [183,199,201]. A ello se unió la incapacidad de moverse, hablar o comunicarse debido al delirium o a las restricciones físicas [183,199,201]. Las personas que lo padecen continuaron afectadas a largo plazo y teniendo recuerdos de sentimientos de ansiedad, pánico, miedo, inquietud y pérdida de autocontrol mucho después de que cesen los episodios de delirium [196,199,201].

Desde el punto de vista de la ética relacional (la relevancia de atender las dimensiones interpersonales e intersubjetivas de la

experiencia del delirium en este caso) se puede comprender no sólo cómo el delirium es vivido por los afectados, sus familiares y profesionales sanitarios, sino cómo esto afecta a las relaciones y valores entre todos ellos [184]. La prevención del delirium hospitalario es esencial para evitar el sufrimiento de las personas que lo padecen, pero también el de sus familiares o cuidadores y los profesionales sanitarios que los atienden, ya que puede ser una experiencia traumática para todos ellos [186].

La dificultad de conectar con otras personas lleva a los pacientes al aislamiento, a sentirse cautivos, ignorados o en peligro [183,199,201]. En algunas ocasiones, los pacientes con delirium reaccionaron con agresividad ante esta situación [201]. Estas sensaciones de aislamiento o confusión se contrarrestaron con interacciones con personal de enfermería o familia mediante comunicación, contacto físico o presencia calmada y empática. Las relaciones cercanas con profesionales de la salud y familiares facilitó que se sintieran seguros y con ganas de vivir, mientras que la falta de atención elevó su angustia emocional y tuvo implicaciones a largo plazo [199–201]. Cuatro años después, las personas que pasaron por un delirium continúan recordando con claridad los comentarios negativos y las faltas de apoyo en su estado delirante [200].

Las cuidadoras familiares o informales de las personas con delirium también sufren desgaste físico y psicológico derivado del cansancio por falta de sueño, el miedo a que el proceso no sea reversible, el sufrimiento ante las agresiones o la tristeza al no ser reconocidas [197]. En el contexto del final de la vida, el delirium puede complicar seriamente las relaciones familiares íntimas. Algunas familias sintieron que sus seres queridos delirantes atacaban duramente a los más cercanos, y describieron tener miedo de la persona delirante. Algunas familias interpretaron el comportamiento agitado como si sus seres queridos tuvieran miedo a morir, mientras que otros consideraron que la inquietud de la persona afectada era una expresión corporal de ira, frustración o sentirse fuera de control [184].

#### IV.4.2.5. El impacto del delirium en los profesionales sanitarios y sus relaciones con los pacientes

El delirium influye negativamente en la calidad del cuidado asistencial. Una multiplicidad de barreras dificulta la prevención, detección y atención al delirium. La principal barrera encontrada fue la falta de conocimiento de los profesionales sanitarios sobre el delirium. Varios estudios

mostraron el amplio desconocimiento existente [189,193] que recibieron poca o ninguna formación al respecto [187]. Todos los profesionales médicos y de enfermería participantes en un estudio cualitativo señalaron que consideraban no tener suficientes herramientas para el manejo del delirium. Los médicos también señalaron tener grandes dudas sobre el manejo de estos pacientes que describen como complejos fisiopatológicamente [198]. En el estudio de Ocadiz *et al.* 2013 [189] solo el 22% del personal de enfermería y el 16,6% de los residentes (n=131) pudieron definir delirium y sus criterios clínicos [189]. Tras realizar una encuesta entre el personal de enfermería del Hospital Virgen del Camino de Pamplona, se puso de manifiesto el desconocimiento acerca del delirium, y, sobre todo, la falta de aplicación de medidas preventivas para evitarlo y detectarlo. El 50% de los participantes (n=20) relaciona con una falta de formación asociada a una carencia de contenidos durante la carrera. Por otro lado, un 25% lo vincula a la falta de tiempo, un 20% a la escasez del personal y únicamente un 5% lo relaciona con recursos materiales insuficientes. El 100% señala que no se llevan a cabo medidas necesarias para la prevención del síndrome confusional agudo y el 75% señalan que se han visto sin recursos ante este síndrome [193].

Otras barreras identificadas fueron la falta de transferencia de conocimiento a la práctica diaria de los profesionales; las prácticas no estandarizadas; la falta de evaluación clínica sistemática de la independencia funcional y de sus cambios; la preocupación insuficiente por el estado funcional de las personas de edad avanzada, en particular con respecto a movilidad; y, finalmente, la falta de información dada los pacientes y a sus familiares sobre el grado de vulnerabilidad del paciente [182]. Además, en las UCI se identificaron barreras específicas como la restricción del tiempo para la visita de los familiares; la rotación frecuente del personal, lo que hace que no tengan el mismo paciente de manera consistente, así como los múltiples cambios en los cuidadores [180]. Algunas de estas barreras son fácilmente modificables.

Estas barreras, junto con el aumento de carga de trabajo que suponen estos pacientes, afectaron seriamente la forma en que los profesionales de enfermería organizaron el cuidado de las personas con delirium [183,184,195,198]. Se ha estimado que las personas con delirium requieren una media de 60 minutos adicionales de cuidados [195].

Desde una perspectiva ética, los profesionales que brindan atención a las personas con delirium deben usar todos los recursos disponibles para establecer una red de comunicación efectiva con los pacientes, sus

familiares y otros profesionales sanitarios para lograr resultados exitosos y saludables [180]. No debe olvidarse que los profesionales sanitarios tienen la obligación moral y profesional de brindar apoyo e información a lo largo del proceso de delirium, tanto a la persona como a la familia. El periodo preoperatorio puede ser el momento más adecuado para identificar factores de riesgo, además de ser una oportunidad para informar a las personas de algunos de los cambios que pueden acontecer en el periodo postoperatorio [196]. Un seguimiento cercano por parte de los profesionales sanitarios puede ayudar a las personas a que encuentren significado para ayudar a reducir su desorientación, además de los ajustes ambientales [196].

Por otro lado, las relaciones profesional-paciente también se ven afectadas por la experiencia del delirium. El delirium agitado puede amenazar irrevocablemente el compromiso relacional entre los profesionales sanitarios y la persona [184]. Los profesionales de enfermería a menudo tuvieron una variedad de sentimientos encontrados, ambivalencia, estrés, duda, culpa, irritación y frustración, así como miedo por su seguridad y conflictos por las decisiones tan complejas a tomar. Se vieron emocionalmente afectados por el sufrimiento que presencian en el delirium, especialmente cuando éste se da al final de la vida, y estas experiencias son incompatibles con sus propias expectativas de una muerte pacífica y digna para sus pacientes [183,184,198]. Los profesionales de enfermería consideran que no pueden confiar en ellos y dejan de buscar sentido en sus acciones. Por ello, tienen problemas para interpretar las necesidades de estos pacientes [183].

Una muestra de ello son los adjetivos con los que a menudo los profesionales de enfermería describieron a sus pacientes mayores confundidos: disruptivos, destructivos, agresivos, amenazantes e incontrolables. Durante la confusión aguda, tales construcciones discursivas tuvieron prioridad sobre los discursos de dignidad y compasión, donde la idea de pacientes como personas que estaban experimentando una experiencia potencialmente aterradora raramente aparece [184]. La implicación de ello es que existe una distinción crucial entre los profesionales que conciben principalmente los desafíos asociados con el delirium como problemas para ellos y su trabajo, y los profesionales que principalmente reconocen y responden al delirium como un problema para la moral de la persona afectada y la familia [184].

#### IV.4.2.6. La implementación de los programas de prevención del delirium hospitalario

Los profesionales de enfermería reconocen el delirium como un problema grave poco diagnosticado que requiere intervención médica activa [187]. Una encuesta realizada en una unidad de quemados mostró un fuerte apoyo por parte de los profesionales de enfermería a las intervenciones para prevenir el delirium ya sean no farmacológicas o farmacológicas, especialmente si reducen las benzodiazepinas [190].

El conocimiento del delirium hospitalario mejora con intervenciones educativas [189,190], incluso de forma significativa [188]. En UCI, la formación del personal de enfermería puede aumentar la eficiencia de las enfermeras en el manejo del delirium y mejorar los resultados de los pacientes. Los programas de formación son enfoques efectivos para reducir la incidencia, la gravedad y la duración del delirium. La formación continua, la evaluación de rutina de los pacientes utilizando herramientas útiles, la identificación de factores de riesgo y la mejora de las actividades de atención de enfermería son efectivas en la prevención y el manejo del delirium [194].

Los ECA incluidos en esta revisión están realizados en el marco de servicios hospitalarios concretos y muestran que la implementación de intervenciones para la prevención del delirium es factible en este contexto. Un estudio sobre la expansión de la intervención multicomponente HELP desde un servicio específico al conjunto de un hospital de 500 camas encontró muchos desafíos de escalabilidad y sostenibilidad [60]. Fueron necesarias adaptaciones locales para su viabilidad y sostenibilidad. La extensión del programa generó conflictos entre los profesionales sanitarios que participaron. Los roles de los profesionales sanitarios debieron ser definidos con mayor precisión. Los esfuerzos de trabajo en equipo y las reuniones periódicas del personal fueron esenciales para abordar los conflictos interpersonales. La rotación de voluntarios fue un problema continuo que se reconoció desde el principio. Muchos voluntarios eran estudiantes universitarios, por lo tanto, los esfuerzos de reclutamiento debieron ser continuos. Fue necesario desarrollar una variedad de técnicas para mejorar tanto el reclutamiento como la retención. Fue necesario habilitar algunos espacios a lo largo del hospital para gestionar la intervención y almacenar los materiales necesarios para el apoyo del paciente, como la audición dispositivos y equipos de amplificación para actividades terapéuticas. Finalmente, fue necesario contar con el tiempo para procesar las hojas de trabajo y recopilar datos y nombres de cada paciente. Así mismo, se requirió



desarrollar un software especializado para tareas voluntarias y recolección de datos que está vinculado a la historia clínica electrónica. El programa cumplió sus objetivos de efectividad clínica y mejora de la calidad. La implementación exitosa del programa requirió de los siguientes factores que mejoraron su adopción: 1) fuerte liderazgo clínico; 2) obtener el apoyo de la alta gerencia; 3) proporcionar datos de apoyo creíbles; 4) desarrollar una infraestructura de apoyo a la innovación; 5) capacidad de cambiar la cultura organizacional para apoyar la innovación; 6) desarrollo efectivo de colaboración interdepartamental e interdisciplinaria; y 7) responder a las presiones y amenazas inmediatas.

Un análisis de las estrategias de implementación para evaluación, prevención y tratamiento del delirium en la UCI, señala que no hay una manera fácil de implementar intervenciones orientadas al delirium [202]. Los programas de implementación pueden mejorar su efectividad cuando se proponen múltiples estrategias para evaluar, prevenir y manejar el delirium de forma integrada con el manejo del dolor y la agitación o de atención al despertar temprano, respiración, cribado del delirium y ejercicio temprano (paquete de medidas ABCDE por sus siglas en inglés). También mejoran si no solo se dirigen a los profesionales de la salud y se buscan cambios organizativos.

# V. Discusión

El presente informe de ETS pretende responder a una pregunta de investigación que aborda el análisis de las pruebas científicas disponibles sobre seguridad, efectividad clínica y coste-efectividad de intervenciones para la prevención del delirium en personas de 65 o más años durante el ingreso hospitalario. Se trata de una actualización de dos RS previas realizadas por la Colaboración Cochrane sobre efectividad y seguridad de las intervenciones para prevenir el delirium en el ámbito hospitalario [46] y en UCI [67], publicadas en 2016 y 2018, respectivamente. Sus autores concluyeron que la efectividad de la mayoría de las intervenciones para prevenir el delirium sigue siendo incierta, con la excepción de las intervenciones multicomponente en pacientes de medicina general y cirugía, apoyando la adopción de este tipo de intervenciones como parte de la atención habitual para prevenir el delirium en los hospitales. El presente informe corrobora y está en línea con las conclusiones de las RS base.

## V.1. Seguridad y efectividad

La evaluación de la seguridad y efectividad se basa en los datos clínicos derivados de 49 ECA, con un total de 12.081 participantes. La evidencia ha sido calificada de muy baja calidad para prácticamente todas las intervenciones comparadas, debido al riesgo de sesgo de los estudios incluidos, la inconsistencia y la imprecisión de sus resultados.

### **Intervenciones farmacológicas**

La evidencia disponible sobre las intervenciones farmacológicas consiste en 25 ECA. La calidad de la evidencia ha sido calificada de muy baja para inhibidores de la colinesterasa (2 estudios), antipsicóticos (4 estudios), hipnóticos/sedantes (13 estudios), opioides (1 estudio) y psicoestimulantes/nootrópicos (1 estudio); de moderada para antiepilépticos (1 estudio); y de baja para antiinflamatorios (2 estudios).

En el meta-análisis realizado incluyendo todas las intervenciones farmacológicas, se observó efectividad en la prevención del delirium, reduciendo su incidencia en un 33%. Debido a la incertidumbre en este resultado derivada de la heterogeneidad de los estudios por evaluar distintas intervenciones farmacológicas, se realizó un meta-análisis por separado para cada grupo de fármacos y un análisis de subgrupo por

tipo de fármaco. Según grupo de fármacos, sólo el grupo de hipnóticos/sedantes tienen un efecto sobre la incidencia de delirium reduciéndola en un 46%. En el análisis realizado por tipo de fármaco se observó que sólo ciertos fármacos reducen la incidencia de delirium durante la hospitalización frente al tratamiento estándar/placebo. Tal es el caso de la dexmedetomidina (6 estudios) que redujo la incidencia del delirium en un 48%, la rivastigmina (1 estudio) en un 64%, la olanzapina (1 estudio) en un 64%, y el ramelteón (1 estudio) en un 91%. Aunque estos hallazgos parecen prometedores, se han de valorar con cautela en el caso de la rivastigmina, la olanzapina y el ramelteón debido al reducido número de estudios.

No se encontraron pruebas claras del beneficio de los siguientes fármacos para la prevención del delirium en personas de 65 o más años: donepezilo, haloperidol, diazepam, suvorexant, melatonina, morfina, gabapentina, metilprednisolona y citicolina.

El impacto de las intervenciones farmacológicas sobre la duración y gravedad del delirium también fue beneficioso en el caso de la dexmedetomidina, que redujo la duración del delirium en 0,70 días, pero, en el caso de la olanzapina aumentó la duración del delirium en 0,60 días y aumentó la gravedad del delirium de los pacientes en 1,90 puntos (medida con instrumento DRS-R-98). Además, si bien no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en eventos adversos, se observó una mayor ocurrencia de eventos adversos en los pacientes que usaron olanzapina. No se observó efecto del haloperidol y la melatonina en la duración y gravedad del delirium, ni del donepezilo en gravedad del delirium.

No hay pruebas claras del efecto de las intervenciones farmacológicas en mortalidad. Según los resultados, dexmedetomidina, melatonina y morfina no tuvieron efecto sobre la mortalidad intrahospitalaria. En el caso de la mortalidad después del alta hospitalaria, tampoco se observó efecto del haloperidol, dexmedetomidina, melatonina o metilprednisolona. En relación a la seguridad del resto de fármacos no se contó con evidencia al respecto para su evaluación en mayores de 65 años hospitalizados. En el caso de algunos fármacos como la rivastigmina o la olanzapina su seguridad es dudosa. Un ECA realizado en pacientes críticos de 18 o más años tuvo que ser suspendido por un aumento de la mortalidad en el grupo de pacientes con rivastigmina [212]. En otro estudio realizado en pacientes con demencia, el uso de la olanzapina también se relacionó con un aumento de la mortalidad [213].

Respecto a la duración de la estancia media hospitalaria, otra de las variables clave del informe, no se encontró efecto de las intervenciones farmacológicas en aquellos estudios que informaron sobre esta medida. La estancia media hospitalaria fue similar en los pacientes tratados y no tratados con haloperidol, diazepam, dexmedetomidina, melatonina, morfina, gabapentina y metilprednisolona. Sí se encontró efecto en los pacientes tratados con citicolina, aumentando en 4,20 días su estancia en el hospital.

Es difícil establecer conclusiones debido al reducido número de estudios incluidos, pero la RS llevada a cabo para el presente informe pone de relieve que la dexmedetomidina pueden ser una alternativa farmacológica para la prevención del delirium de personas de 65 o más años hospitalizadas y este hallazgo está en línea con los resultados obtenidos en otras RS. Un meta-análisis en red publicado en 2019 [47] concluye que el ramelteón podría ser el mejor fármaco preventivo para el delirium en adultos mayores de 18 años, seguido de la olanzapina, la risperidona y la dexmedetomidina. Parece que el ramelteón contribuiría a la prevención del delirium debido a su alta afinidad hacia los receptores 1 y 2 de melatonina, asociados con el desarrollo del delirium [134]. Sin embargo, esta conclusión sobre el ramelteón es muy prematura teniendo en cuenta la evidencia disponible. En el mencionado meta-análisis se incluye un único ECA para el ramelteón realizado en 67 pacientes, con estrictos criterios de exclusión y donde el grupo control presenta mayor número de pacientes con demencia (24% frente a 15%;  $p=0,54$ ), si bien esta diferencia no resulta significativa [134]. Además, como se destacó, el ramelteón no ha sido autorizado ni por la EMA [54] ni por la AEMPS por no cumplir con las exigencias sobre algunos parámetros del sueño [55].

## **Intervenciones perioperatorias**

La evidencia en el caso de las intervenciones perioperatorias, 12 ECA, ha sido calificada de muy baja.

Las intervenciones perioperatorias también parecen prevenir el delirium en pacientes sometidos a cirugía hospitalaria. Tal es el caso de las intervenciones perioperatorias destinadas a reducir la utilización de opiáceos (reduce en un 50% la incidencia de delirium), las intervenciones que controlan la intensidad de la anestesia general (reducen la incidencia en un 33%) u otro tipo de intervenciones como las que comparan cirugía vía rápida con el cuidado habitual (74% de reducción de incidencia de delirium). Sin embargo, no se observó efecto en la incidencia de delirium

en los estudios que evaluaron alternativas a la anestesia general, ni en otras intervenciones perioperatorias variadas, como la estimulación eléctrica transcutánea, la transfusión sanguínea liberal o la oximetría cerebral para medir la saturación del oxígeno.

Debido a la variedad de intervenciones perioperatorias que existen para la prevención del delirium, es difícil encontrar RS publicadas sobre el tema con el que comparar los resultados. Se encontró el protocolo publicado de una RS que se prevé realizar sobre estrategias de sedación perioperatorias incorporando meta-análisis en red y donde se examinará incidencia de delirium, pero todavía no están publicados los resultados [214].

### **Intervenciones no farmacológicas**

La evidencia disponible en el caso de las intervenciones no farmacológicas, 2 ECA, ha sido calificada de muy baja en la intervención realizada en las unidades de geriatría/ortopedia y de baja el sistema computarizado de apoyo a la toma de decisiones clínicas en pacientes de medicina general.

No se observó efecto de las intervenciones no farmacológicas evaluadas en la incidencia de delirium.

### **Intervenciones multicomponente**

La evidencia en el caso de las intervenciones multicomponente procede de 10 ECA (4 estudios en pacientes de medicina general, 5 estudios en pacientes de cirugía y 1 estudio en pacientes de UCI). La calidad global de la evidencia ha sido calificada de muy baja.

Las intervenciones multicomponente reducen la incidencia del delirium en un 38% en comparación con la atención habitual. En el análisis por tipo de paciente el efecto fue similar en los pacientes de medicina general y de cirugía, donde se observó una reducción de la incidencia del 39% y 35% respectivamente, y mayor efecto en los pacientes de UCI, donde la intervención multicomponente redujo en un 70% la incidencia del delirium.

También se observó efectividad de estas intervenciones sobre la duración y gravedad del delirium. Las intervenciones multicomponente redujeron la duración del delirium en 1,2 días comparado con el cuidado habitual. Además se observó un efecto grande de las intervenciones multicomponente en la reducción de la gravedad frente al cuidado habitual (Std.MD=-0,98).

El efecto de estas intervenciones respecto a otras variables consideradas críticas (mortalidad, duración de la estancia media hospitalaria y retorno de los pacientes a la vida independiente) sigue siendo incierta.

Respecto a otras variables importantes pero no críticas, destacar las diferencias estadísticamente observadas en úlceras por presión e infecciones del tracto urinario a favor de las intervenciones multicomponente, efecto también observado en la RS base objeto de actualización [46]. Las intervenciones multicomponente redujeron en un 52% las úlceras por presión y en un 32% las infecciones del tracto urinario.

La presente RS destaca el papel importante de las intervenciones multicomponente en la prevención del delirium en personas de 65 o más años. La importancia de este tipo de intervenciones también fue señalada en la RS base realizada en población adulta de 16 y más años hospitalizada [46]. Por su parte, la RS base realizada en UCI no encontró ningún estudio que evaluara una intervención multicomponente [67]. La evidencia de la presente RS sigue respaldando el uso de las intervenciones multicomponente para la prevención del delirium y está en línea con la literatura publicada sobre el tema [215].

Los resultados obtenidos también se asemejan a los resultados obtenidos de la RS publicada en 2015 por Hshieh *et al.* 2015 que incluyó 14 estudios de intervención no aleatorizados sobre estrategias multicomponente [62]. Esta RS concluyó que las intervenciones multicomponente de prevención del delirium son efectivas para reducir la incidencia de delirium y prevenir las caídas. Además, se observó una tendencia de disminución de la duración de la estancia en el hospital y de reducción de la institucionalización.

Dado que la mayor parte de los episodios de delirium tienen un origen multifactorial, la incorporación de estrategias de tipo multicomponente orientadas a tratar diferentes factores de desarrollo del delirium son las más efectivas por cubrir un mayor número de factores de riesgo. En general, las intervenciones multicomponente se enfocan a los factores de riesgo del delirium más importantes que son modificables [57,216]. Tal es el caso de la intervención multicomponente más difundida, el Programa HELP (*Hospital Elder Life Program*) [216,217], que ha demostrado ser efectiva en reducir la incidencia de delirium y el deterioro del estado funcional [154,169,216]. Este programa cubre los siguientes factores de riesgo: 1) deterioro cognitivo (reorientación de la realidad, empleo de calendarios de pared y pizarras, visitas de familiares con fotografías de los pacientes); 2) inmovilización (promover la

movilización precoz, incluyendo actividad física varias veces al día y minimizar uso de equipos de inmovilización); 3) privación del sueño (favorecer un ambiente nocturno relajado, música relajante, luz tenue, reducción del ruido ambiental, evitar control clínico innecesario, etc.); 4) deshidratación (mantener hidratación y nutrición adecuadas); 5) déficit visual (ayudas técnicas para solventarlo); 6) déficit auditivo (ayudas técnicas para solventarlo). Para su correcta implementación, se considera que la intervención debe ser personalizada a las necesidades del individuo y contar con un equipo multidisciplinar de expertos y personal de enfermería formado para llevarla a cabo.

Las intervenciones multicomponente para la prevención del delirium son reconocidas y recomendadas por guías de práctica clínica internacionales. Tal es el caso del programa propuesto por el NICE para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento del delirium publicado en 2010 [57,77], que ha demostrado ser coste-efectivo [167,168]. Para su desarrollo se basó en las recomendaciones propuestas por el programa HELP y amplió a 10 las recomendaciones para la prevención del delirium, incluyendo hipoxia, infección, dolor y estreñimiento. El NICE recomienda que este tipo de intervenciones se lleven a cabo durante las primeras 24 horas desde el ingreso en aquellas personas en riesgo.

## V.2. Coste-efectividad

La RS de estudios económicos llevada a cabo para el presente informe confirma que prácticamente no existe evidencia sobre las intervenciones preventivas del delirium en mayores hospitalizados. Las dos únicas evaluaciones económicas publicadas [167,168] provienen del mismo modelo desarrollado por NICE para dos variantes de una intervención multicomponente y ambas concluyen que la intervención es dominante, es decir, más efectiva y menos costosa que los cuidados habituales en el Reino Unido.

Dadas las limitaciones para la transferibilidad de estos estudios al contexto español, existía una necesidad de realizar una nueva evaluación económica de la prevención del delirium desde la perspectiva del sistema sanitario de España. Basándonos en la guía de práctica clínica del NICE [77], que recomienda prevenir el delirium con intervenciones multicomponente, se procedió a evaluar este tipo de intervenciones desde la perspectiva del sistema sanitario español.

A través de un modelo de decisión, que tuvo en cuenta las consecuencias del delirium como hospitalización prolongada, úlceras por presión, demencia o institucionalización, se estimó la RCEI de una

intervención multicomponente para prevenir delirium en pacientes mayores (80 años de edad) ingresados en servicios de medicina general. Se identificaron los recursos relevantes utilizados durante el ingreso hospitalario y el seguimiento, a los que se les asignaron costes unitarios lo más actuales y realistas posibles. La efectividad de la intervención fue estimada mediante un meta-análisis propio que incluyó 5 estudios con una muestra total de 1.355 pacientes en riesgo del delirium.

El horizonte temporal fue de 1 año tras el alta hospitalaria, lo que se considera un periodo suficiente para captar los costes y los resultados de la evolución del paciente tras sufrir el delirium. En este periodo de tiempo, la intervención reduciría el riesgo de sufrir delirium en un 39%, lo que resultaría en un coste adicional de 140 € y un beneficio adicional de 0,066 AVAC por paciente. Estos resultados llevan a una RCEI de 21.391 €/AVAC, que está por debajo del umbral de coste-efectividad utilizado actualmente en España (25.000 €) y significa que la intervención se consideraría coste-efectiva.

El análisis de sensibilidad de estos resultados reveló que existe una incertidumbre relativamente grande, ya que solamente en un 52% de las 10 mil simulaciones (análisis Monte Carlo) la intervención resultaba coste-efectiva. Los parámetros clave que más podrían influir el resultado final son la efectividad de la intervención, su coste y la incidencia basal del delirium.

Existe incertidumbre sobre el contenido y el coste de las intervenciones multicomponente, debido a la falta de un protocolo unificado a nivel nacional. El caso base del modelo tiene un enfoque conservador, al calcular el coste de la intervención con un supuesto más exigente que el ensayo clínico en el que se basa (Abizanda *et al.* 2011 [145]). Así, se calculó el coste para la duración total de la hospitalización (11 días), mientras que el ensayo clínico reportó una media de 5 días de intervención. Si el modelo considerara este valor más bajo, la intervención se convertiría en altamente coste-efectiva.

Lo mismo pasa si la incidencia basal del delirium sube al nivel de los pacientes quirúrgicos (del 13 al 36%). El modelo de NICE consideró con una incidencia del 50% en pacientes quirúrgicos. La intervención preventiva será más coste-efectiva si se aplica a subgrupos en mayor riesgo de delirium y, por ello, es importante el cribado inicial para identificar a los candidatos para las intervenciones multicomponente.



### **V.3. Aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes**

Los hallazgos de la revisión llevada a cabo sobre estos aspectos revelan que existen aspectos éticos, organizativos así como impactos individuales y sociales de importancia para las personas que han sufrido delirium y para sus familiares y cuidadores o los profesionales sanitarios que los atienden. Los hallazgos de la revisión se han dividido en 6 temas: 1) el manejo actual del delirium hospitalario en España; 2) las causas iatrogénicas del delirium hospitalario; 3) prevenir el delirium para evitar las sujeciones; 4) el impacto del delirium en las personas que lo padecen, sus familiares y cuidadores; 5) el impacto del delirium en los profesionales y 6) la implementación de los programas de prevención del delirium hospitalario.

Se realizó una búsqueda de protocolos de prevención del síndrome confusional agudo en las diferentes CCAA. Las actuaciones de prevención del delirium encontradas son dispersas, no están disponibles en todas las CCAA y no están basadas en la evidencia. Por ello, se concluye que en la actualidad existe heterogeneidad en el acceso a la prevención del delirium hospitalario en España.

El resto de los hallazgos están basados en 24 estudios: 7 revisiones narrativas [180–186], 10 estudios observacionales [60,187–195], 5 estudios cualitativos [196–200] y 2 RS, una de ellas de estudios cualitativos [201,202].

La evaluación ética que justifica la importancia de la prevención del delirium hospitalario está basada principalmente en argumentos aportados por revisiones narrativas. Estos estudios recogen en profundidad los argumentos éticos relacionados con el delirium hospitalario y presentan una visión coherente que es transferible al contexto del SNS. También se han incluido documentos de consenso de sociedades científicas y órganos consultivos en bioética de nuestro país sobre el uso de contenciones.

Las experiencias de personas que han sufrido delirium hospitalario, de sus familiares, y cuidadores, así como de los profesionales sanitarios que les atienden, están basados principalmente en estudios cualitativos. Estos estudios muestran hallazgos ricos, coherentes y relevantes para el contexto español. La calidad metodológica global de los estudios fue considerada adecuada. Los estudios observacionales aportaron hallazgos a los temas sobre el impacto del delirium en pacientes y profesionales, así como a las cuestiones relacionadas con la

implementación de intervenciones de prevención del delirium. Los hallazgos derivados de estos estudios eran coherentes entre sí, pero dispersos, con una transferibilidad limitada y con una calidad metodológica global muy baja.

## **V.4. Fortalezas y limitaciones**

La fortaleza de las RS de la literatura realizadas para el presente informe de ETS sobre seguridad, efectividad y coste-efectividad radica en el hecho de que se ha llevado a cabo conforme a los principios fundamentales para asegurar su transparencia, replicabilidad y más fácil actualización. La información explícita de la metodología empleada y la disponibilidad de los datos extraídos permite que también pueda ser objeto de una evaluación crítica.

La principal limitación de estas RS, derivada de la metodología, es la posibilidad de que no se hayan incluido en el análisis estudios relevantes como resultado de su no publicación, o porque lo estén en una lengua distinta del inglés o castellano, o por haberse publicado en revistas no indexadas.

Una de las principales limitaciones de la mayor parte de los estudios incluidos es el hecho de no excluir el delirium prevalente en el momento del reclutamiento. Esto tiene el potencial de reducir la precisión de los resultados, ya que las intervenciones no pueden prevenir los casos de delirium ya presentes en los participantes reclutados.

Para complementar las RS de la literatura, se ha realizado la primera evaluación económica en España de una intervención para la prevención del delirium en pacientes de 65 o más años hospitalizados, que simula la evolución de los pacientes atendidos por el SNS español y que incluye los principales parámetros durante la evolución de los pacientes a medio plazo (1 año). La principal limitación de esta evaluación económica reside en la incertidumbre sobre algunos parámetros claves, debido a la escasez de evidencia.

Asimismo, se ha realizado un análisis de los aspectos organizativos, éticos, sociales y/o legales relacionados con la tecnología (intervenciones para la prevención del delirium en pacientes mayores hospitalizados) que proporciona información contextualmente relevante sobre la factibilidad y la aceptabilidad de la implementación de la tecnología. La principal limitación deriva de su metodología que se basa en una revisión narrativa. No existe ningún modelo metodológico para recoger en una revisión sistemática estos aspectos. El modelo más cercano es el enfoque CERQual [82] pero dadas las limitaciones de

tiempo y recursos no se ha podido adaptar por completo. Este enfoque permitiría una valoración más transparente y sistemática de la relevancia, adecuación, coherencia y calidad metodológica de los hallazgos.



## VI. Conclusiones

A partir de la RS sobre la seguridad, efectividad y coste-efectividad, la evaluación económica y el análisis de los aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes realizado para el presente informe de ETS, se pueden establecer las siguientes conclusiones sobre las intervenciones para la prevención del delirium en personas de 65 y más años en el ingreso hospitalario:

- La mejor evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad clínica de las intervenciones para la prevención del delirium proviene de 49 ECA.
- La evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad de intervenciones farmacológicas para la prevención del delirium consistente en 25 ECA que estudian un amplio número de fármacos diferentes (13 sobre hipnóticos/sedantes, 4 antipsicóticos, 2 inhibidores de la colinesterasa, 2 antiinflamatorios, 1 opioides, 1 antiepilépticos, 1 psicoestimulantes/nootrópicos, 1 hierba medicinal japonesa). Esta permite establecer que:
  - La combinación de resultados de los estudios mostró que el grupo de fármacos incluidos como hipnóticos/sedantes redujo la incidencia de delirium ( $P < 0,05$ ). De cada 1.000 pacientes intervenidos con hipnóticos/sedantes se previno el delirium en 103 pacientes (calidad de la evidencia: muy baja  $\oplus\ominus\ominus\ominus$ ). El resto de grupos de fármacos evaluados no presentaron diferencias estadísticamente significativas en incidencia del delirium respecto al grupo control ( $P > 0,05$ ): inhibidores de la colinesterasa (calidad de la evidencia: muy baja  $\oplus\ominus\ominus\ominus$ ), antipsicóticos (calidad de la evidencia: muy baja  $\oplus\ominus\ominus\ominus$ ), opioides (calidad de la evidencia: muy baja  $\oplus\ominus\ominus\ominus$ ), antiepilépticos (calidad de la evidencia: moderada  $\oplus\oplus\ominus\ominus$ ), antiinflamatorios (calidad de la evidencia: baja  $\oplus\oplus\ominus\ominus$ ) y psicoestimulantes/nootrópicos (calidad de la evidencia: muy baja  $\oplus\ominus\ominus\ominus$ ).
  - No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables gravedad del delirium, mortalidad, estancia en el hospital y retorno a la vida independiente en ninguno de los grupos de fármacos evaluados.
  - El análisis de subgrupos realizado por tipo de fármaco mostró que la dexmedetomidina (6 estudios), la rivastigmina (1 estudio), la

olanzapina (1 estudio) y el ramelteón (1 estudio) fueron los únicos tratamientos que redujeron la incidencia de delirium ( $P < 0,05$ ). Se previno el delirium en 108 de cada 1.000 pacientes con dexmedetodimina, 289 pacientes de cada 1.000 con rivastigmina, 257 de cada 1.000 pacientes con olanzapina y 313 de cada 1.000 pacientes con ramelteón. No obstante, los resultados sobre la rivastigmina, la olanzapina y el ramelteón han de valorarse con cautela pues provienen de un solo estudio en cada caso. Además, el ramelteón es un fármaco no autorizado por la EMA ni por la AEMPS.

- Respecto a otras variables clave, la dexmedetomidina redujo de manera significativa la duración del delirium en 0,7 días ( $P < 0,05$ ). Sin embargo, la olanzapina aumentó la duración del delirium en 0,60 días y la gravedad del delirium en 1,90 puntos (medida con el instrumento DRS-R-98) ( $P < 0,05$ ) respecto al comparador.
- La evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad de intervenciones perioperatorias para la prevención del delirium consiste en 12 ECA (2 sobre reducción de la utilización de opiáceos; 3 sobre control/reducción de la intensidad de la anestesia general; 2 sobre alternativas de anestesia general y 5 sobre diferentes intervenciones perioperatorias). Esta permite establecer que:
  - Las intervenciones perioperatorias destinadas a reducir la utilización de opiáceos (calidad de la evidencia: muy baja  $\oplus\ominus\ominus\ominus$ ) y las intervenciones que controlan la intensidad de la anestesia general (calidad de la evidencia: muy baja  $\oplus\ominus\ominus\ominus$ ) redujeron la incidencia de delirium en comparación con el grupo control ( $P < 0,05$ ). De cada 1.000 pacientes intervenidos se previno el delirium en 129 y en 85 pacientes, respectivamente. No se obtuvo efecto significativo para las intervenciones alternativas a la anestesia general (calidad de la evidencia: muy baja  $\oplus\ominus\ominus\ominus$ ).
  - Respecto a otras variables, sólo las intervenciones perioperatorias destinadas a reducir la utilización de opiáceos redujeron también la duración y gravedad del delirium ( $P < 0,05$ ).
- La limitada evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad de intervenciones no farmacológicas para la prevención del delirium (2 ECA de dos intervenciones diferentes) no permite establecer conclusiones claras al respecto.
- La evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad de intervenciones multicomponente para la prevención del delirium,

consistió en 10 ECA (calidad de la evidencia: muy baja ⊕⊖⊖⊖). Las intervenciones multicomponente fueron variadas en tipo y número de componentes, entre los que se encontraron los siguientes: 1) cuidado individualizado, 2) protocolo/checklist de orientación, 3) educación/formación del personal/familia, 4) reorientación, 5) evitar la privación sensorial, 6) objetos familiares, 7) estimulación cognitiva, 8) nutrición, 9) hidratación, 10) identificación de infección, 11) movilización, 12) higiene del sueño, 13) equipo multidisciplinar de cuidado, 14) valoración geriátrica comprensiva, 15) oxigenación, 16) electrolitos, 17) control del dolor, 18) revisión de la medicación, 19) valoración de la depresión y ansiedad, 20) cuidado de los intestinos y vejiga, y 21) prevención, detección y tratamiento de complicaciones postoperatorias. La evidencia permite establecer que:

- Las intervenciones multicomponente redujeron la incidencia de delirium en 89 de cada 1.000 pacientes ( $P < 0,05$ ). Estas intervenciones también redujeron la duración del delirium en 1,18 días ( $P < 0,05$ ) y la gravedad del delirium con un efecto grande ( $SMD = 0,98$ ;  $P < 0,05$ ) en comparación con el cuidado habitual.
- No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a mortalidad, estancia media hospitalaria y retorno a la vida independiente ( $P > 0,05$ ).
- La evidencia disponible sobre coste-efectividad de intervenciones para la prevención del delirium es escasa. No se identificaron evaluaciones económicas de las intervenciones simples (farmacológicas, no farmacológicas o perioperatorias). Sólo se encontraron dos evaluaciones económicas de intervenciones multicomponente realizados en el contexto de la elaboración de una guía de práctica clínica sobre la prevención y manejo del delirium publicada por NICE en 2010. La intervención multicomponente se asoció con un coste promedio más bajo y beneficio más alto que el cuidado habitual.
- En un horizonte temporal de 1 año tras el alta hospitalaria desde la perspectiva del SNS español, una intervención multicomponente, basada en una intervención que cubría cuatro componentes (cuidado individualizado, formación del personal, estimulación cognitiva y movilización), reduciría el riesgo de sufrir delirium en un 39%, lo que resultaría en un coste adicional de 140 € y un beneficio adicional de 0,067 AVAC por paciente. Estos resultados implican una RCEI de 21.391 €/AVAC, valor que está por debajo del umbral de coste-efectividad utilizado actualmente en España, lo que significa que la

intervención se consideraría coste-efectiva y siempre que el coste de la intervención no sobrepase los 356 € por paciente.

- La evidencia disponible sobre los aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes se basó en 24 estudios. Permite establecer que:
  - Existe heterogeneidad en el acceso a las medidas de prevención del delirium.
  - El delirium hospitalario es una condición iatrogénica evitable que causa sufrimiento y estrés a pacientes, cuidadores y profesionales sanitarios.
  - Los conocimientos y las capacidades para abordar el delirium requieren ser reforzados entre los profesionales sanitarios.
  - La implementación de los programas multicomponente a escala hospitalaria puede suponer desafíos de escalabilidad y sostenibilidad.



## VII. Recomendaciones

Con la evidencia disponible sobre seguridad, efectividad y coste efectividad en el momento de la elaboración de este informe y la consideración de los aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes, se sugiere el empleo de intervenciones multicomponente (cuidado individualizado, formación del personal, estimulación cognitiva y movilización) para la prevención del delirium en pacientes de 65 o más años hospitalizados, siempre que el coste de la intervención no sobrepase 356 € por paciente (Recomendación: CONDICIONAL).

De acuerdo a la escasa evidencia disponible, no es posible hacer una recomendación sobre la implementación de las intervenciones simples para la prevención del delirium.

En base a la evidencia científica identificada para el presente informe, el grupo elaborador establece las siguientes áreas de incertidumbre:

- El retorno de los pacientes a la vida independiente después del delirium y factores que influyen en que los pacientes vuelvan a ser independientes tras la resolución del delirium.
- Impacto del delirium en la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes.
- Relación del delirium con complicaciones para los pacientes como son las caídas, la necesidad de sujeción, las úlceras por presión y las infecciones.

# Contribución de los autores y revisores externos

- *Beatriz León Salas.* ✉ Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Planificación, dirección, selección de estudios, extracción de datos y lectura crítica de los estudios incluidos, diseño y realización del meta-análisis, y redacción del presente informe.
- *M<sup>a</sup> del Mar Trujillo Martín.* Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Planificación, supervisión del estudio y revisión del primer borrador del informe.
- *Renata Linertová.* Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Revisión de la literatura económica, diseño, desarrollo, implementación y análisis del coste-efectividad, redacción parcial del informe y revisión del primer borrador del informe.
- *Ana Toledo Chávarri.* Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Evaluación de los aspectos éticos, sociales, legales, organizativos y relacionados con los pacientes, redacción parcial del informe y revisión del primer borrador del informe.
- *Luis Pedro Martínez del Castillo.* Unidad de Calidad y Seguridad del Paciente. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Tenerife –Asesoramiento durante todo el estudio, selección de estudios, extracción de datos, lectura crítica de los estudios incluidos, redacción parcial de la introducción y revisión del primer borrador del informe.
- *Javier García García.* Unidad de Calidad y Seguridad del Paciente. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Tenerife –

Selección de estudios, extracción de datos, lectura crítica de los estudios incluidos y revisión del primer borrador del informe.

- *María Pilar Pérez Ros*. Facultad de enfermería Nuestra Señora de los Desamparados. Universidad Católica Valencia San Vicente Mártir, Valencia – Asesoramiento durante todo el estudio, redacción parcial de la introducción y revisión del primer borrador del informe.
- *Inés Atteneri Pérez Báez*. Centro de Salud San Benito. Servicio Canario de la Salud – Selección de estudios, extracción de datos, lectura crítica de los estudios incluidos y revisión del primer borrador del informe.
- *Ana M<sup>a</sup> de Pascual Medina*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS) – Colaboración en la evaluación de los aspectos éticos, sociales, legales, organizativos y relacionados con los pacientes, participación en la redacción del informe y revisión del primer borrador del informe.
- *Janet Delgado Rodríguez*. Hospital Universitario de Canarias, Tenerife – Colaboración en la evaluación de los aspectos éticos, sociales, legales, organizacionales y relacionados con los pacientes, participación en la redacción del informe y revisión del primer borrador del informe.
- *Isabel Cruz Orduña*. Unidad de la Memoria. Hospital Universitario Madrid (HM Madrid), Madrid – Selección de estudios y revisión del primer borrador del informe.
- *Francisco Rivas Ruiz*. Unidad de Investigación. Agencia Sanitaria Costa del Sol, Málaga. Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Redacción parcial de la introducción y revisión del primer borrador del informe.
- *Miguel Ángel Benítez Rosario*. Unidad de Cuidados Paliativo. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Tenerife – Asesoramiento durante todo el estudio, redacción parcial de la introducción y revisión del primer borrador del informe.
- *Toribio González Guillermo*. Unidad de Cuidados Paliativo. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Tenerife – Asesoramiento

durante todo el estudio, redacción parcial de la introducción y revisión del primer borrador del informe.

- *Leticia Rodríguez Rodríguez*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC) – Desarrollo de la estrategia de búsqueda y consulta en bases de datos.
- *Pedro Serrano Aguilar*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Planificación y revisión del estudio.

✉ [beatriz.leonsalas@sescs.es](mailto:beatriz.leonsalas@sescs.es)

## Expertos colaboradores

- *Albino Navarro Izquierdo*. Presidente de la Comisión Salud y Asistencia Sanitaria de la Confederación Española de Organizaciones de Mayores (CEOMA) – Revisión del protocolo y del primer borrador del informe.
- *Antonio Noguera Tejedor*. Médico de cuidados paliativos. Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL) – Revisión del protocolo y del primer borrador del informe.
- *Cristina Udina Argilaga*. Médico especialista en Geriátrica. Sociedad Española de Medicina Geriátrica (SEMEG) – Revisión del protocolo y del primer borrador del informe.
- *Jesus Caballero López*. Coordinador del Grupo de Trabajo de Sedación, Analgesia y Delirium (GTSAD). Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) – Revisión del protocolo y del primer borrador del informe.
- *Juan Manuel Martínez Gómez*. Presidente de la Confederación Española de Organizaciones de Mayores (CEOMA) – Revisión del protocolo y del primer borrador del informe.

- *Lorenzo Armenteros del Olmo*. Responsable del Grupo de Trabajo Drogodependencia-Salud Mental de la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG) – Revisión del protocolo y del primer borrador del informe.
- *Pilar Cubo Romano*. Coordinadora Clínica de la Unidad del Paciente Crónico Complejo del Hospital Infanta Cristina. Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) – Revisión del protocolo y del primer borrador del informe.

## Revisores externos

El presente informe, una vez finalizado y antes de su publicación, se sometió a un proceso de revisión crítica por parte de los siguientes reconocidos expertos en el tema para asegurar su calidad, precisión y validez. Las aportaciones realizadas que modificaban las conclusiones iniciales del informe fueron incorporadas al documento sólo si estuvieron suficientemente argumentadas o basadas en pruebas científicas de calidad.

- *Carlos Jorge Ripper*. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria.
- *Manuel Ridao López*. Instituto Aragonés de ciencias de la Salud. Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC). Zaragoza.
- *Neus Gual Tarrada*. Parc Sanitari Pere Virgili. Grupo de Investigación en Envejecimiento, Fragilidad y Transiciones en Barcelona (RE-FIT Bcn). Barcelona.

# Declaración de intereses

Los autores y los revisores externos del presente informe completaron un formulario de declaración de intereses en los últimos tres años.

Todos ellos declararon no tener intereses en relación con las intervenciones evaluadas y los comparadores considerados, a excepción de una de las autoras. Janet Delgado Rodríguez (colaboradora en la evaluación de los aspectos éticos, sociales, legales, organizacionales y relacionados con los pacientes) declara tener un familiar muy cercano trabajando en *Eli Lilly Japan*. Considerando que podría constituir conflicto de interés con respecto al contenido del presente informe, Janet Delgado Rodríguez no participó en los juicios que se realizaron para la formulación y graduación de la fuerza de la recomendación (marco EtD).

# Referencias

1. Jiménez MA, Giner Santeodoro A, Villalba Lancho E. Delirium o síndrome confusional agudo. In: Sociedad Española de Geriátría y Gerontología (SEGG), editor. Tratado de Geriátría para residentes. Madrid: International Marketing & Communication, S.A.; 2006. p. 189–98.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. DSM-V. American Psychiatric Association. 2013. 947 p.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Ed. DSM-IV-TR. Vol. 25, American Journal of Critical Care. 2000. 1–933 p. (vol. 25).
4. World Health Organization (WHO). The International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10) [Internet]. The International Classification of Diseases (ICD-10). 2016. p. 1.
5. Lipowski ZJ. Delirium in the Elderly Patient. *N Engl J Med* [Internet]. 1989;320(9):578–82.
6. Reston JT, Schoelles KM. In-facility delirium prevention programs as a patient safety strategy: A systematic review. Vol. 158, *Annals of Internal Medicine*. 2013. p. 375–80. (vol. 158).
7. Siddiqi N, House AO, Holmes JD. Occurrence and outcome of delirium in medical in-patients: A systematic literature review. Vol. 35, *Age and Ageing*. 2006. p. 350–64. (vol. 35).
8. Rabinowitz T. Delirium: an important (but often unrecognized) clinical syndrome. Vol. 4, *Current psychiatry reports*. 2002. p. 202–8. (vol. 4).
9. Liptzin B. Delirium. *Arch Fam Med* [Internet]. 1995;4(5):453–8.
10. Gómez Peñalver J, García-Camba E. Revisión del diagnóstico y actualización en el manejo del delirium. *Psicosom Psiquiatr* [Internet]. 2017;1(2):42–52.
11. Marulanda F, Ocampo JM. Delirium en el paciente anciano. *Acta Médica Colomb*. 2004;29(3):117–29.
12. Francis J, Kapoor WN. Delirium in hospitalized elderly. *J Gen Intern Med* [Internet]. 1990;5(1):65–79.
13. Francis J, Martin D, Kapoor WN. A prospective study of delirium in hospitalized elderly. *JAMA* [Internet]. 1990;263(8):1097–101.
14. Hubbard RE, Peel NM, Samanta M, Gray LC, Mitnitski A, Rockwood K. Frailty status at admission to hospital predicts

- multiple adverse outcomes. Age Ageing [Internet]. 2017;1–6.
15. Smith TO, Cooper A, Peryer G, Griffiths R, Fox C, Cross J. Factors predicting incidence of post-operative delirium in older people following hip fracture surgery: a systematic review and meta-analysis. Vol. 32, *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2017. p. 386–96. (vol. 32).
  16. Lawlor P. The occurrence, causes and outcome of delirium in advanced cancer patients: a prospective study. *J Pain Symptom Manage*. 1998;15(4):S12.
  17. Inouye SK, Westendorp RGJ, Saczynski JS. Delirium in elderly people. Vol. 383, *The Lancet*. 2014. p. 911–22. (vol. 383).
  18. Inouye SK. Delirium in hospitalized older patients: Recognition and risk factors. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1998;11(3):118–25.
  19. National Institute for Health and Care Excellence. Delirium: prevention, diagnosis and management. *Nice Clin Guidel [Internet]*. 2010;(July):1–33.
  20. Kalish VB, Gillham JE, Unwin BK. Delirium in older persons: evaluation and management. *Am Fam Physician [Internet]*. 2014;90(3):150–8.
  21. Fong TG, Tulebaev SR, Inouye SK. Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment. *Nat Rev Neurol [Internet]*. 2009;5(4):210–20.
  22. Cerejeira J, Mukaetova-Ladinska EB. A clinical update on delirium: from early recognition to effective management. *Nurs Res Pract [Internet]*. 2011;2011:875196.
  23. Bellelli G, Speciale S, Morghen S, Torpilliesi T, Turco R, Trabucchi M. Are Fluctuations in Motor Performance a Diagnostic Sign of Delirium? *J Am Med Dir Assoc*. 2011;12(8):578–83.
  24. Irwin SA, Pirrello RD, Hirst JM, Buckholz GT, Ferris FD. Clarifying Delirium Management: Practical, Evidenced-Based, Expert Recommendations for Clinical Practice. *J Palliat Med*. 2013;16(4):423–35.
  25. Sociedad Española de Geriatría y Gerontología (SEGG). *Tratado de Geriatría para residentes [Internet]*. Sociedad Española de Geriatría y Gerontología (SEGG), editor. *Tratado de Geriatría para residentes*. Madrid: International Marketing & Communication, S.A.; 2006.
  26. Liptzin B, Levkoff SE. An empirical study of delirium subtypes. *Br J Psychiatry*. 1992;161(DEC.):843–5.
  27. Blazer DG, Van Nieuwenhuizen AO. Evidence for the diagnostic criteria of delirium: An update. Vol. 25, *Current Opinion in Psychiatry*. 2012. p. 239–43. (vol. 25).



28. McCusker J, Cole M, Dendukuri N, Han L, Belzile E. The course of delirium in older medical inpatients: a prospective study. *J Gen Intern Med* [Internet]. 2003;18(9):696–704.
29. McCusker J, Cole M, Dendukuri N, Belzile É, Primeau F. Delirium in older medical inpatients and subsequent cognitive and functional status: A prospective study. *CMAJ*. 2001;165(5):575–83.
30. Witlox J, Eurelings LSM, De Jonghe JFM, Kalisvaart KJ, Eikelenboom P, Van Gool WA. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: A meta-analysis. Vol. 304, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2010. p. 443–51. (vol. 304).
31. Davis DHJ, Muniz Terrera G, Keage H, Rahkonen T, Oinas M, Matthews FE, et al. Delirium is a strong risk factor for dementia in the oldest-old: A population-based cohort study. *Brain*. 2012;135(9):2809–16.
32. Gual N, Inzitari M, Carrizo G, Calle A, Udina C, Yuste A, et al. Delirium Subtypes and Associated Characteristics in Older Patients With Exacerbation of Chronic Conditions. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2018;26(12):1204–12.
33. Pérez Pérez Y, Turro Mesa LN, Mesa Valiente R, Turro Caró E. Peculiaridades del síndrome confusional agudo en el anciano. (Spanish). Peculiarities acute confusional Syndr elderly [Internet]. 2018;22(5):552.
34. Inouye SK, Van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegal AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: The confusion assessment method: A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med*. 1990;113(12):941–8.
35. Organización Mundial de la Salud. Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-10. WHO [Internet]. 1992;1–52.
36. Schuurmans MJ, Shortridge-Baggett LM, Duursma SA. The Delirium Observation Screening Scale: A Screening Instrument for Delirium. *Res Theory Nurs Pract*. 2003;17(1):31–50.
37. Gaudreau JD, Gagnon P, Harel F, Tremblay A, Roy MA. Fast, systematic, and continuous delirium assessment in hospitalized patients: The nursing delirium screening scale. *J Pain Symptom Manage*. 2005;29(4):368–75.
38. Neelon VJ, Champagne MT, Carlson JR, Funk SG. The NEECHAM Confusion Scale: Construction, Validation, and Clinical Testing. *Nurs Res*. 1996;45(6):324–30.
39. Trzepacz PT, Baker RW, Greenhouse J. A symptom rating scale for delirium. *Psychiatry Res*. 1988;23(1):89–97.

40. Trzepacz PT. Validation of the Delirium Rating Scale-Revised-98: Comparison With the Delirium Rating Scale and the Cognitive Test for Delirium. *J Neuropsychiatr*. 2001;13(2):229–42.
41. Breitbart W, Rosenfeld B, Roth A, Smith MJ, Cohen K, Passik S. The memorial delirium assessment scale. *J Pain Symptom Manage*. 1997;13(3):128–37.
42. Morandi A, Davis D, Bellelli G, Arora RC, Caplan GA, Kamholz B, et al. The Diagnosis of Delirium Superimposed on Dementia: An Emerging Challenge. Vol. 18, *Journal of the American Medical Directors Association*. 2017. p. 12–8. (vol. 18).
43. Gual N, Richardson SJ, Davis DHJ, Bellelli G, Hasemann W, Meagher D, et al. Impairments in balance and mobility identify delirium in patients with comorbid dementia. *Int Psychogeriatrics*. 2019;31(5):749–53.
44. van der Mast RC. Pathophysiology of Delirium. *J Geriatr Psychiatry Neurol* [Internet]. 1998;11(3):138–45.
45. Barbateskovic M, Larsen LK, Oxenbøll-Collet M, Jakobsen JC, Perner A, Wetterslev J. Pharmacological interventions for delirium in intensive care patients: a protocol for an overview of reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2016;5(1):211.
46. Siddiqi N, Harrison JK, Clegg A, Teale EA, Young J, Taylor J, et al. Interventions for preventing delirium in hospitalised non-ICU patients. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016;3:CD005563.
47. Wu Y-C, Tseng P-T, Tu Y-K, Hsu C-Y, Liang C-S, Yeh T-C, et al. Association of Delirium Response and Safety of Pharmacological Interventions for the Management and Prevention of Delirium. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2019;76(5):526.
48. Marcantonio ER. Delirium in Hospitalized Older Adults. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;377(15):1456–66.
49. American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older Adults. American Geriatrics Society Abstracted Clinical Practice Guideline for Postoperative Delirium in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2015;63(1):142–50.
50. Agar MR, Lawlor PG, Quinn S, Draper B, Caplan GA, Rowett D, et al. Efficacy of oral risperidone, haloperidol, or placebo for symptoms of delirium among patients in palliative care: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2017;177(1):34–42.
51. Mo Y, Scheer CE, Abdallah GT. Emerging Role of Melatonin and Melatonin Receptor Agonists in Sleep and Delirium in Intensive Care Unit Patients. *J Intensive Care Med* [Internet]. 2016;31(7):451–5.

52. Chakraborti D, Tampi DJ, Tampi RR. Melatonin and Melatonin Agonist for Delirium in the Elderly Patients. *Am J Alzheimer's Dis Other Dementias* [Internet]. 2015;30(2):119–29.
53. Walker CK, Gales MA. Melatonin Receptor Agonists for Delirium Prevention. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2017;51(1):72–8.
54. European Medicines Agency (EMA). Ramelteon: Withdrawn application | European Medicines Agency [Internet]. 2008.
55. González CÁ, García-García P, López-Muñoz F. Estudios clínicos de melatonina en los trastornos del sueño. Papel diferencial de melatonina de liberación prolongada. *Kranion*. 2014;11(2):93–112.
56. Restrepo Bernal D, Niño García JA, Ortiz Estévez DE. Prevención del delirium. *Rev Colomb Psiquiatr* [Internet]. 2016;45(1):37–45.
57. Yue J, Tabloski P, Dowal SL, Puelle MR, Nandan R, Inouye SK. NICE to HELP: Operationalizing National Institute for Health and Clinical Excellence guidelines to improve clinical practice. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(4):754–61.
58. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Delirium: Diagnosis, Prevention and Management - PubMed - NCBI [Internet]. 2010 [cited 2019 Feb 26]. Available from: <http://www.nice.org.uk/cg103>.
59. Rizzo JA, Bogardus ST, Leo-Summers L, Williams CS, Acampora D, Inouye SK. Multicomponent targeted intervention to prevent delirium in hospitalized older patients: What is the economic value? *Med Care*. 2001;39(7):740–52.
60. Rubin FH, Neal K, Fenlon K, Hassan S, Inouye SK. Sustainability and scalability of the hospital elder life program at a community hospital. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(2):359–65.
61. Hirsch C. Review: Multicomponent nonpharmacologic interventions reduce incident delirium in inpatients. *Ann Intern Med*. 2015;163(2):JC4.
62. Hshieh TT, Yue J, Oh E, Puelle M, Dowal S, Trivison T, et al. Effectiveness of multicomponent nonpharmacological delirium interventions: A meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2015;175(4):512–20.
63. Froehlich TE, Bogardus ST, Inouye SK. Dementia and race: are there differences between African Americans and Caucasians? *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2001;49(4):477–84.
64. Mistraletti G, Pelosi P, Mantovani ES, Berardino M, Gregoretti C. Delirium: clinical approach and prevention. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* [Internet]. 2012;26(3):311–26.
65. Oberai T, Laver K, Crotty M, Killington M, Jaarsma R. Effectiveness of multicomponent interventions on incidence of

- delirium in hospitalized older patients with hip fracture: a systematic review. *Int psychogeriatrics* [Internet]. 2018;30(4):481–92.
66. American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older Adults SK, Robinson T, Blaum C, Busby-Whitehead J, Boustani M, Chalian A, et al. Postoperative delirium in older adults: best practice statement from the American Geriatrics Society. *J Am Coll Surg* [Internet]. 2015;220(2):136-48.e1.
  67. Herling SF, Greve IE, Vasilevskis EE, Egerod I, Bekker Mortensen C, Møller AM, et al. Interventions for preventing intensive care unit delirium in adults. Vol. 2018, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018. (vol. 2018).
  68. EUnetHA Joint Action 2 Work Package 8. HTA Core Model ® Version 3.0 [Internet]. 2016.
  69. Puñal-Riobóo J, Baños Álvarez E, Varela Lema L, Castillo Muñoz M, Atienza Merino G, Ubago Pérez R, et al. Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. Agencia Gallega para la gestión del Conocimiento en Salud, Unidad de Asesoramiento Científico-técnico avalia-t, Ministerio de Sanidad SS e I, editors. Santiago de Compostela; Madrid: Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, avalia-t; 2016.
  70. Higgins J, Green S, Higgins JPT GS, Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [updated March 2011] [Internet]. Higgins J, Green S, editors. The Cochrane Collaboration; 2011.
  71. Higgins JPT, Green S. *Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones. Version 5.1.0* [updated March 2011] [Internet]. The Cochrane Collaboration; 2011.
  72. Egger M, Smith GD, Altman DG. *Systematic Reviews in Health Care: Meta-Analysis in Context*. 2nd ed. Egger M, Smith G, Altman D, editors. Vol. 2.Ed. London: BMJ Publishing Group; 2008. (vol. 2.Ed.).
  73. Fleiss J. The statistical basis of meta-analysis. *Stat Methods Med Res*. 1993;2:121–45.
  74. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557–60.
  75. Berlin J, Laird N, Sacks H, Chalmers T. A comparison of statistical methods for combining event rates from clinical trials. *Stat Med*.

- 1989;8:141–51.
76. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the economic evaluation of health care programme*. Third edition; *Methods for the economic evaluation of health care programme*. Third edition. Oxford: Oxford University Press; 2005.
  77. National Clinical Guideline Centre (UK). *Delirium: Diagnosis, Prevention and Management*. NICE Clinical Guidelines, No. 103 [Internet]. *Delirium: Diagnosis, Prevention and Management*. London: Royal College of Physicians (UK); 2010.
  78. Bastida JL, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. [A proposed guideline for economic evaluation of health technologies]. *Gac Sanit*. 2010;24(2):154–70.
  79. Torres LV. Valor Monetario de un Año de Vida Ajustado por Calidad: Estimación empírica del coste de oportunidad en el Sistema Nacional de Salud. 2016;(2015):69.
  80. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Int J Technol Assess Health Care*. 2013;29(2):117–22.
  81. EUnetHTA Joint Action 2 WP 8. HTA Core Model version 3.0. 2016;
  82. Lewin S, Glenton C, Munthe-Kaas H, Carlsen B, Colvin CJ, Gülmezoglu M, et al. Using Qualitative Evidence in Decision Making for Health and Social Interventions: An Approach to Assess Confidence in Findings from Qualitative Evidence Syntheses (GRADE-CERQual). *PLOS Med* [Internet]. 2015;12(10):e1001895.
  83. Atkins D, Best D, Briss PAPA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* [Internet]. 2004;328(7454):1490.
  84. Van Den Boogaard M, Slooter AJC, Brüggemann RJM, Schoonhoven L, Beishuizen A, Vermeijden JW, et al. Effect of haloperidol on survival among critically ill adults with a high risk of delirium the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2018;319(7):680–90.
  85. Page VJ, Ely EW, Gates S, Zhao XB, Alce T, Shintani A, et al. Effect of intravenous haloperidol on the duration of delirium and coma in critically ill patients (Hope-ICU): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2013;1(7):515–23.
  86. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard TD, Miller

- RR, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: The MENDS randomized controlled trial. *J Am Med Assoc.* 2007;298(22):2644–53.
87. Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC, Bailey M, Bass F, Howe B, et al. Early goal-directed sedation versus standard sedation in mechanically ventilated critically ill patients: A pilot study. *Crit Care Med.* 2013;41(8):1983–91.
88. Strøm T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet [Internet].* 2010;375(9713):475–80.
89. Van Rompaey B, Elseviers MM, Van Drom W, Fromont V, Jorens PG. The effect of earplugs during the night on the onset of delirium and sleep perception: A randomized controlled trial in intensive care patients. *Crit Care.* 2012;16(3).
90. Radtke FM, Franck M, Lendner J, Krüger S, Wernecke KD, Spies CD. Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth.* 2013;110(SUPPL.1).
91. Sampson EL, Raven PR, Ndhlovu PN, Vallance A, Garlick N, Watts J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil hydrochloride (Aricept) for reducing the incidence of postoperative delirium after elective total hip replacement. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2007;22(4):343–9.
92. Simons KS, Laheij RJF, van den Boogaard M, Moviat MAM, Paling AJ, Polderman FN, et al. Dynamic light application therapy to reduce the incidence and duration of delirium in intensive-care patients: A randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2016;4(3):194–202.
93. Moon KJ, Lee SM. The effects of a tailored intensive care unit delirium prevention protocol: A randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud.* 2014;52(9):1423–32.
94. Abdelgalel EF. Dexmedetomidine versus haloperidol for prevention of delirium during non-invasive mechanical ventilation. *Egypt J Anaesth.* 2016;32(4):473–81.
95. Brummel NE, Girard TD, Ely EW, Pandharipande PP, Morandi A, Hughes CG, et al. Feasibility and safety of early combined cognitive and physical therapy for critically ill medical and surgical patients: The Activity and Cognitive Therapy in ICU (ACT-ICU) trial. *Intensive Care Med.* 2014;40(3):370–9.
96. Afzal MR, Mehta D, Evenson C, Pinkhas D, Badin A, Patel D, et al. Perioperative management of oral anticoagulation in patients

- undergoing implantation of subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator. *Hear Rhythm* [Internet]. 2018;15(4):520–3.
97. Nassar Junior AP, Park M. Daily sedative interruption versus intermittent sedation in mechanically ventilated critically ill patients: a randomized trial. *Ann Intensive Care*. 2014;4(1).
  98. Bonaventura M, Zanotti R. Efficacia del trattamento IPD per la prevenzione del delirium dell'anziano ospedalizzato. *Sperimentazione clinica randomizzata e controllata. Prof Inferm*. 2007;60(4):230–6.
  99. Li JZ, Li XZ, Wang XM, Wang MS, Yu HF, Shi F, et al. Effects of parecoxib sodium analgesia on serum concentrations of neuron-specific enolase and S-100 $\beta$  and postoperative cognitive function of elderly patients undergoing acute replacement of femoral head. *Natl Med J China*. 2013;93(27):2152–4.
  100. Gauge N, Salaunkey K, Zhu J, Ferreira N, Aron J, Araujo H. Optimization of intra-operative depth of anaesthesia and cerebral oxygenation significantly reduces postoperative delirium after coronary artery bypass graft surgery. In: Conference: 29th Annual Meeting of the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiologists, EACTA 2014 and 14th International Congress on Cardiovascular Anesthesia, ICCVA 2014. *Applied cardiopulmonary pathophysiology* (29):68; 2014.
  101. Munger S, Boustani M, Parr J. The effectiveness of donepezil in preventing delirium and post-operative cognitive decline following orthopaedic surgery. In: American Geriatrics Society Scientific Conference. 2008.
  102. Papaioannou A, Fraidakis O, Michaloudis D, Balalis C, Askitopoulou H. The impact of the type of anaesthesia on cognitive status and delirium during the first postoperative days in elderly patients. *Eur J Anaesthesiol*. 2005;22(7):492–9.
  103. Wang R, Chen J, Wu G. Variable lung protective mechanical ventilation decreases incidence of postoperative delirium and cognitive dysfunction during open abdominal surgery. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(11):21208–14.
  104. Chan MTV, Cheng BCP, Lee TMC, Gin T. BIS-guided anaesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2013;25(1):33–42.
  105. Stoppe C, Fahlenkamp A V., Rex S, Veeck NC, Gozdowsky SC, Schätle G, et al. Feasibility and safety of xenon compared with sevoflurane anaesthesia in coronary surgical patients: A randomized controlled pilot study. *Br J Anaesth*. 2013;111(3):406–16.

106. Li Y-N, Zhang Q, Yin C-P, Guo Y-Y, Huo S-P, Wang L, et al. Effects of nimodipine on postoperative delirium in elderly under general anesthesia: A prospective, randomized, controlled clinical trial. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2017;96(19):e6849.
107. He F, Shen L, Zhong J. A study of dexmedetomidine in the prevention of postoperative delirium in elderly patients after vertebral osteotomy. *Int J Clin Exp Med* [Internet]. 2018;11(5 CC-Dementia and Cognitive Improvement):4984-4990.
108. Pesonen A, Suojaranta-Ylinen R, Hammarn E, Kontinen VK, Raivio P, Tarkkila P, et al. Pregabalin has an opioid-sparing effect in elderly patients after cardiac surgery: A randomized placebo-controlled trial. *Br J Anaesth*. 2011;106(6):873–81.
109. Clemmesen CG, Lunn TH, Kristensen MT, Palm H, Foss NB. Effect of a single pre-operative 125 mg dose of methylprednisolone on postoperative delirium in hip fracture patients; a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Anaesthesia*. 2018;73(11):1353–60.
110. Lee C, Lee CH, Lee G, Lee M, Hwang J. The effect of the timing and dose of dexmedetomidine on postoperative delirium in elderly patients after laparoscopic major non-cardiac surgery: A double blind randomized controlled study. *J Clin Anesth*. 2018;47:27–32.
111. Sugano N, Aoyama T, Sato T, Kamiya M, Amano S, Yamamoto N, et al. Randomized phase II study of TJ-54 (Yokukansan) for postoperative delirium in gastrointestinal and lung malignancy patients. *Mol Clin Oncol*. 2017;7(4):569–73.
112. Youn YC, Shin HW, Choi BS, Kim SY, Lee JY, Ha YC. Rivastigmine patch reduces the incidence of postoperative delirium in older patients with cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017;32(10):1079–84.
113. Sieber F, Neufeld KJ, Gottschalk A, Bigelow GE, Oh ES, Rosenberg PB, et al. Depth of sedation as an interventional target to reduce postoperative delirium: mortality and functional outcomes of the Strategy to Reduce the Incidence of Postoperative Delirium in Elderly Patients randomised clinical trial. *Br J Anaesth*. 2019;122(4):480–9.
114. Diaz V, Rodriguez J, Barrientos P, Serra M, Salinas H, Toledo C, et al. [Use of procolinergics in the prevention of postoperative delirium in hip fracture surgery in the elderly. A randomized controlled trial]. *Util procolinergicos en la Prev del delirio post Oper del adulto mayor sometidos a Cir Fract cadera Ens Clin Control* [Internet]. 2001;33(8):716–9.
115. Ashraf JM, Schweiger M, Vallurupalli N, Bellantonio S, Cook JR. Effects of oral premedication on cognitive status of elderly patients



- undergoing cardiac catheterization. *J Geriatr Cardiol.* 2015;12(3):257–62.
116. Boustani MA, Campbell NL, Khan BA, Abernathy G, Zawahiri M, Campbell T, et al. Enhancing care for hospitalized older adults with cognitive impairment: A randomized controlled trial. *J Gen Intern Med.* 2012;27(5):561–7.
  117. Larsen KA, Kelly SE, Stern TA, Bode RH, Price LL, Hunter DJ, et al. Administration of Olanzapine to Prevent Postoperative Delirium in Elderly Joint-Replacement Patients: A Randomized, Controlled Trial. *Psychosomatics.* 2010;51(5):409–18.
  118. Marcantonio ER, Flacker JM, John Wright R, Resnick NM. Reducing delirium after hip fracture: A randomized trial. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49(5):516–22.
  119. Marcantonio ER, Palihnich K, Appleton P, Davis RB. Pilot randomized trial of donepezil hydrochloride for delirium after hip fracture. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(SUPPL. 2).
  120. Sieber FE, Neufeld KJ, Gottschalk A, Bigelow GE, Oh ES, Rosenberg PB, et al. Effect of Depth of Sedation in Older Patients Undergoing Hip Fracture Repair on Postoperative Delirium: The STRIDE Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg [Internet].* 2018;153(11):987–95.
  121. Jaiswal SJ, McCarthy TJ, Wineinger NE, Kang DY, Song J, Garcia S, et al. Melatonin and Sleep in Preventing Hospitalized Delirium: A Randomized Clinical Trial. *Am J Med.* 2018;131(9):1110-1117.e4.
  122. Deiner S, Luo X, Lin HM, Sessler DI, Saager L, Sieber FE, et al. Intraoperative infusion of dexmedetomidine for prevention of postoperative delirium and cognitive dysfunction in elderly patients undergoing major elective noncardiac surgery: A randomized clinical trial. *JAMA Surg.* 2017;152(8):e171505.
  123. Leung JM, Sands LP, Chen N, Ames C, Berven S, Bozic K, et al. Perioperative Gabapentin Does Not Reduce Postoperative Delirium in Older Surgical Patients: A Randomized Clinical Trial. *Anesthesiology.* 2017;127(4):633–44.
  124. Jia Y, Jin G, Guo S, Gu B, Jin Z, Gao X, et al. Fast-track surgery decreases the incidence of postoperative delirium and other complications in elderly patients with colorectal carcinoma. *Langenbeck's Arch Surg.* 2014;399(1):77–84.
  125. Zhou Y, Li Y, Wang K. Bispectral Index Monitoring During Anesthesia Promotes Early Postoperative Recovery of Cognitive Function and Reduces Acute Delirium in Elderly Patients with Colon Carcinoma: A Prospective Controlled Study using the

- Attention Network Test. *Med Sci Monit.* 2018;24:7785–93.
126. Mei B, Meng G, Xu G, Cheng X, Chen S, Zhang Y, et al. Intraoperative Sedation with Dexmedetomidine is Superior to Propofol for Elderly Patients Undergoing Hip Arthroplasty. *Clin J Pain.* 2018;34(9):811–7.
  127. Gao F, Zhang Q, Li Y, Tai Y, Xin X, Wang X, et al. Transcutaneous electrical acupoint stimulation for prevention of postoperative delirium in geriatric patients with silent lacunar infarction: A preliminary study. *Clin Interv Aging.* 2018;13:2127–34.
  128. Mei B, Zha H, Lu X, Cheng X, Chen S, Liu X, et al. Peripheral Nerve Block as a Supplement to Light or Deep General Anesthesia in Elderly Patients Receiving Total Hip Arthroplasty: A Prospective Randomized Study. *Clin J Pain [Internet].* 2017;33(12):1053–9.
  129. Su X, Meng ZT, Wu XH, Cui F, Li HL, Wang DX, et al. Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2016;388(10054):1893–902.
  130. Guo Y, Sun L, Li L, Jia P, Zhang J, Jiang H, et al. Impact of multicomponent, nonpharmacologic interventions on perioperative cortisol and melatonin levels and postoperative delirium in elderly oral cancer patients. *Arch Gerontol Geriatr.* 2016;62:112–7.
  131. Liu Y, Ma L, Gao M, Guo W, Ma Y. Dexmedetomidine reduces postoperative delirium after joint replacement in elderly patients with mild cognitive impairment. *Aging Clin Exp Res.* 2016;28(4):729–36.
  132. Aizawa KI, Kanai T, Saikawa Y, Takabayashi T, Kawano Y, Miyazawa N, et al. A novel approach to the prevention of postoperative delirium in the elderly after gastrointestinal surgery. *Surg Today.* 2002;32(4):310–4.
  133. Fukata S, Kawabata Y, Fujishiro K, Kitagawa Y, Kuroiwa K, Akiyama H, et al. Haloperidol prophylaxis for preventing aggravation of postoperative delirium in elderly patients: a randomized, open-label prospective trial. *Surg Today.* 2017;47(7):815–26.
  134. Hatta K, Kishi Y, Wada K, Takeuchi T, Odawara T, Usui C, et al. Preventive effects of ramelteon on delirium: A randomized placebo-controlled trial. *JAMA Psychiatry.* 2014;71(4):397–403.
  135. Hatta K, Kishi Y, Wada K, Takeuchi T, Ito S, Kurata A, et al. Preventive effects of suvorexant on delirium: A randomized placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2017;78(8):e970–9.
  136. Al-Aama T, Brymer C, Gutmanis I, Woolmore-Goodwin SM,

- Esbaugh J, Dasgupta M. Melatonin decreases delirium in elderly patients: A randomized, placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011;26(7):687–94.
137. Freter S, Koller K, Dunbar M, MacKnight C, Rockwood K. Translating Delirium Prevention Strategies for Elderly Adults with Hip Fracture into Routine Clinical Care: A Pragmatic Clinical Trial. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(3):567–73.
138. Djaiani G, Silverton N, Fedorko L, Carroll J, Styra R, Rao V, et al. Dexmedetomidine versus Propofol Sedation Reduces Delirium after Cardiac Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology*. 2016;124(2):362–8.
139. Lei L, Katznelson R, Fedorko L, Carroll J, Poonawala H, Machina M, et al. Cerebral oximetry and postoperative delirium after cardiac surgery: a randomised, controlled trial. *Anaesthesia*. 2017;72(12):1456–66.
140. De Jonghe A, Van Munster BC, Goslings JC, Kloen P, Van Rees C, Wolvius R, et al. Effect of melatonin on incidence of delirium among patients with hip fracture: A multicentre, double-blind randomized controlled trial. *CMAJ*. 2014;186(14):E547–56.
141. Hempenius L, Slaets JPJ, van Asselt D, de Bock GH, Wiggers T, van Leeuwen BL. Outcomes of a Geriatric Liaison Intervention to Prevent the Development of Postoperative Delirium in Frail Elderly Cancer Patients: Report on a Multicentre, Randomized, Controlled Trial. *PLoS One*. 2013;8(6).
142. Kalisvaart KJ, De Jonghe JFM, Bogaards MJ, Vreeswijk R, Egberts TCG, Burger BJ, et al. Haloperidol prophylaxis for elderly hip-surgery patients at risk for delirium: A randomized placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(10):1658–66.
143. Schrijver EJM, De Vries OJ, Van De Ven PM, Bet PM, Kamper AM, Diepeveen SHA, et al. Haloperidol versus placebo for delirium prevention in acutely hospitalised older at risk patients: A multi-centre double-blind randomised controlled clinical trial. *Age Ageing*. 2018;47(1):48–55.
144. Martinez FT, Tobar C, Beddings CI, Vallejo G, Fuentes P. Preventing delirium in an acute hospital using a non-pharmacological intervention. *Age Ageing*. 2012;41(5):629–34.
145. Abizanda P, León M, Domínguez-Martín L, Lozano-Berrio V, Romero L, Luengo C, et al. Effects of a short-term occupational therapy intervention in an acute geriatric unit. A randomized clinical trial. *Maturitas*. 2011;69(3):273–8.
146. Avendaño-Céspedes A, García-Cantos N, González-Teruel MDM, Martínez-García M, Villarreal-Bocanegra E, Oliver-Carbonell JL, et

- al. Pilot study of a preventive multicomponent nurse intervention to reduce the incidence and severity of delirium in hospitalized older adults: MID-Nurse-P. *Maturitas*. 2016;86:86–94.
147. Berggren D, Gustafson Y, Eriksson B, Bucht G, Hansson L-I, Reiz S, et al. Postoperative Confusion after Anesthesia in Elderly Patients with Femoral Neck Fractures. *Anesth Analg*. 1987;66(6):497–504.
  148. Lundström M, Olofsson B, Stenvall M, Karlsson S, Nyberg L, Englund U, et al. Postoperative delirium in old patients with femoral neck fracture: A randomized intervention study. *Aging Clin Exp Res*. 2007;19(3):178–86.
  149. Jeffs KJ, Berlowitz DJ, Grant S, Lawlor V, Graco M, De Morton NA, et al. An enhanced exercise and cognitive programme does not appear to reduce incident delirium in hospitalised patients: A randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2013;3(6).
  150. Beaussier M, Weickmans H, Parc Y, Delpierre E, Camus Y, Funck-Brentano C, et al. Postoperative Analgesia and Recovery Course After Major Colorectal Surgery in Elderly Patients: A Randomized Comparison Between Intrathecal Morphine and Intravenous PCA Morphine. *Reg Anesth Pain Med*. 2006;31(6):531–8.
  151. Mouzopoulos G, Vasiliadis G, Lasanianos N, Nikolaras G, Morakis E, Kaminaris M. Fascia iliaca block prophylaxis for hip fracture patients at risk for delirium: A randomized placebo-controlled study. *J Orthop Traumatol*. 2009;10(3):127–33.
  152. Watne LO, Torbergsen AC, Conroy S, Engedal K, Frihagen F, Hjorthaug GA, et al. The effect of a pre- and postoperative orthogeriatric service on cognitive function in patients with hip fracture: Randomized controlled trial (Oslo Orthogeriatric Trial). *BMC Med*. 2014;12(1).
  153. Lurati Buse GAL, Schumacher P, Seeberger E, Studer W, Schuman RM, Fassl J, et al. Randomized comparison of sevoflurane versus propofol to reduce perioperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery. *Circulation*. 2012;126(23):2696–704.
  154. Chen CC-HC-N, Li H-C, Liang J-T, Lai I-R, Purnomo JDT, Yang Y-T, et al. Effect of a modified hospital elder life program on delirium and length of hospital stay in patients undergoing abdominal surgery: A cluster randomized clinical trial. *JAMA Surg [Internet]*. 2017;152(9):827–34.
  155. Gruber-Baldini AL, Marcantonio E, Orwig D, Magaziner J, Terrin M, Barr E, et al. Delirium outcomes in a randomized trial of blood transfusion thresholds in hospitalized older adults with hip fracture. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(8):1286–95.

156. Strike E, Arklina B, Stradins P, Cusimano RJ, Osten M, Horlick E, et al. Postoperative Pain Management Strategies and Delirium After Transapical Aortic Valve Replacement: A Randomized Controlled Trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33(6):1668–72.
157. Coburn M, Sanders RD, Maze M, Nguyễn-Pascal ML, Rex S, Garrigues B, et al. The hip fracture surgery in elderly patients (HIPELD) study to evaluate xenon anaesthesia for the prevention of postoperative delirium: a multicentre, randomized clinical trial. *Br J Anaesth*. 2018;120(1):127–37.
158. Royse CF, Saager L, Whitlock R, Ou-Young J, Royse A, Vincent J, et al. Impact of Methylprednisolone on Postoperative Quality of Recovery and Delirium in the Steroids in Cardiac Surgery Trial: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Substudy. *Anesthesiology*. 2017;126(2):223–33.
159. De Jonghe A, Van Munster BC, Van Oosten HE, Goslings JC, Kloen P, Van Rees C, et al. The effects of melatonin versus placebo on delirium in hip fracture patients: Study protocol of a randomised, placebo-controlled, double blind trial. *BMC Geriatr*. 2011;11.
160. Fukata S, Kawabata Y, Fujisiro K, Katagawa Y, Kuroiwa K, Akiyama H, et al. Haloperidol prophylaxis does not prevent postoperative delirium in elderly patients: a randomized, open-label prospective trial. *Surg Today*. 2014;44(12):2305–13.
161. Hempenius L, Slaets JPJ, Van Asselt D, De Bock TH, Wiggers T, Van Leeuwen BL. Long term outcomes of a geriatric liaison intervention in frail elderly cancer patients. *PLoS One*. 2016;11(2).
162. Brown C, Azman AS, Gottschalk A, Mears SC, Sieber FE. Sedation depth during spinal anesthesia and survival in elderly patients undergoing hip fracture repair. *Anesth Analg*. 2014;118(5):977–80.
163. Sieber FE, Zakriya KJ, Gottschalk A, Blute MR, Lee HB, Rosenberg PB, et al. Sedation depth during spinal anesthesia and the development of postoperative delirium in elderly patients undergoing hip fracture repair. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(1):18–26.
164. Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, Castillejo G, Chmielewska A, Crespo Escobar P, et al. Randomized Feeding Intervention in Infants at High Risk for Celiac Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2014;371(14):1304–15.
165. Giacomini P, Zakrzewski M, Jenkins TP, Su X, Al-Hallaf R, Croese J, et al. Changes in duodenal tissue-associated microbiota following hookworm infection and consecutive gluten challenges in humans with coeliac disease. *Sci Rep* [Internet]. 2016;6(1):36797.

166. Lee CK, Hudson M, Simes J, Ribí K, Bernhard J, Coates AS. When do patient reported quality of life indicators become prognostic in breast cancer? *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1).
167. Akunne A, Murthy L, Young J. Cost-effectiveness of multi-component interventions to prevent delirium in older people admitted to medical wards. Vol. 41, *Age and Ageing*. 2012. p. 285–91. (vol. 41).
168. Akunne A, Davis S, Westby M, Young J. The cost-effectiveness of multi-component interventions to prevent delirium in older people undergoing surgical repair of hip fracture. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2014;24(2):187–95.
169. Inouye SK, Bogardus ST, Charpentier PA, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR, et al. A Multicomponent Intervention to Prevent Delirium in Hospitalized Older Patients. *N Engl J Med* [Internet]. 1999;340(9):669–76.
170. Rockwood K, Cosway S, Carver D, Jarrett P, Stadnyk K, Fisk J. The risk of dementia and death after delirium. *Age Ageing*. 1999;28(6):551–6.
171. Ekman M, Berg J, Wimo A, Jönsson L, McBurney C. Health utilities in mild cognitive impairment and dementia: A population study in Sweden. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22(7):649–55.
172. Marco J, Méndez M, Cruz-Jentoft AJ, García Klepzig JL, Calvo E, Canora J, et al. Clinical characteristics and prognosis for delirium in Spanish internal medicine departments: An analysis from a large clinical-administrative database. *Rev Clin Esp*. 2019;
173. Cinza Sanjurjo S, Cabarcos Ortiz De Barrón A, Nieto Pol E, Torre Carballada JA. Análisis de la mortalidad en ancianos en un servicio de Medicina Interna. *An Med Interna*. 2007;24(2):67–71.
174. Restrepo D, Duque M, Montoya L, Berrouet MC, Rojas M, Lopera G, et al. Risk Factors and Hospital Mortality in Surgical and Non-surgical Patients with Delirium. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2018;47(3):148–54.
175. Martín-García S, Rodríguez-Blázquez C, Martínez-López I, Martínez-Martín P, Forjaz MJ. Comorbidity, health status, and quality of life in institutionalized older people with and without dementia. *Int Psychogeriatrics*. 2013;25(7):1077–84.
176. Hernandez G, Garin O, Pardo Y, Vilagut G, Pont À, Suárez M, et al. Validity of the EQ–5D–5L and reference norms for the Spanish population. *Qual Life Res*. 2018;27(9):2337–48.
177. Ruiz-Adame Reina M, Correa M, Burton K. The opportunity costs of caring for people with dementia in Southern Spain. *Gac Sanit*.

- 2019;33(1):17–23.
178. Costa N, Wübker A, De Mauléon A, Zwakhalen SMG, Challis D, Leino-Kilpi H, et al. Costs of Care of Agitation Associated With Dementia in 8 European Countries: Results From the RightTimePlaceCare Study. *J Am Med Dir Assoc.* 2018;19(1):95.e1-95.e10.
  179. OECD. Health care resources. OECD Health Statistics (database) [Internet]. 2019.
  180. Balas MC, Rice M, Chaperon C, Smith H, Disbot M, Fuchs B. Management of delirium in critically ill older adults. *Crit Care Nurse.* 2012;32(4):15–26.
  181. Ford AH. Preventing delirium in dementia: Managing risk factors. Vol. 92, *Maturitas.* 2016. p. 35–40. (vol. 92).
  182. Lafont C, Gérard S, Voisin T, Pahor M, Vellas B. Reducing “iatrogenic disability” in the hospitalized frail elderly. *J Nutr Heal Aging.* 2011;15(8):645–60.
  183. Bélanger L, Ducharme F. Patients’ and nurses’ experiences of delirium: a review of qualitative studies. Vol. 16, *Nursing in critical care.* 2011. p. 303–15. (vol. 16).
  184. Wright DK, Brajtman S, Macdonald ME. A relational ethical approach to end-of-life delirium. *J Pain Symptom Manage.* 2014;48(2):191–8.
  185. Hine K. The use of physical restraint in critical care. Vol. 12, *Nursing in critical care.* 2007. p. 6–11. (vol. 12).
  186. Martins S, Paiva JA, Simões MR, Fernandes L. Delirium in elderly patients: Association with educational attainment. *Acta Neuropsychiatr.* 2017;29(2):95–101.
  187. Glynn L, Corry M. Intensive care nurses’ opinions and current practice in relation to delirium in the intensive care setting. *Intensive Crit Care Nurs.* 2015;31(5):269–75.
  188. Marino J, Bucher D, Beach M, Yegneswaran B, Cooper B. Implementation of an Intensive Care Unit Delirium Protocol. *Dimens Crit Care Nurs.* 2015;34(5):273–84.
  189. Ocádiz-Carrasco J, Gutiérrez-Fadilla RA, Fáramo-Rivas F, Tovar-Serrano A, Hernández-Ortega JL. Preventive program for postoperative delirium in the elderly | Programa preventivo del delirio postoperatorio en ancianos. *Cir Cir.* 2013;81(3):181–6.
  190. Powell TL, Nolan M, Yang G, Tam M, Metter D, Gibran NS, et al. Nursing Understanding and Perceptions of Delirium: Assessing Current Knowledge, Attitudes, and Beliefs in a Burn ICU. *J Burn Care Res.* 2019;40(4):471–7.

191. Ijkema R, Langelaan M, van de Steeg L, Wagner C. Do Patient characteristics influence nursing adherence to a guideline for preventing delirium? *J Nurs Scholarsh.* 2014;46(3):147–56.
192. Flaherty JH, Little MO. Matching the environment to patients with delirium: Lessons learned from the delirium room, a restraint-free environment for older hospitalized adults with delirium. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(SUPPL. 2).
193. Goicoa Fernández A. Guía de práctica clínica dirigida a profesionales de enfermería para el proceso de prevención y atención frente al síndrome confusional agudo en pacientes ancianos hospitalizados [Internet]. Facultad de Ciencia de la Salud, Universidad Pública de Navarra; 2016.
194. Öztürk Birge A, Tel Aydin H. The effect of nonpharmacological training on delirium identification and intervention strategies of intensive care nurses. *Intensive Crit Care Nurs.* 2017;41:33–42.
195. Öztürk Birge A, Bedük T. The relationship of delirium and risk factors for cardiology intensive care unit patients with the nursing workload. *J Clin Nurs.* 2018;27(9–10):2109–19.
196. Instenes I, Gjengedal E, Eide LSP, Kuiper KKJ, Ranhoff AH, Norekvål TM. “Eight Days of Nightmares ... ” – Octogenarian Patients’ Experiences of Postoperative Delirium after Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement. *Hear Lung Circ.* 2018;27(2):260–6.
197. Moreno Rodríguez AM. Two different looks facing delirium in the hospital: Family caregiver and immigrant. *Index Enferm.* 2013;22(3).
198. Palacios-Ceña D, Cachón-Pérez JM, Martínez-Piedrola R, Gueita-Rodríguez J, Perez-De-Heredia M, Fernández-De-Las-Peñas C. How do doctors and nurses manage delirium in intensive care units? A qualitative study using focus groups. *BMJ Open.* 2016;6(1).
199. Van Rompaey B, Van Hoof A, van Bogaert P, Timmermans O, Dilles T. The patient’s perception of a delirium: A qualitative research in a Belgian intensive care unit. *Intensive Crit Care Nurs.* 2016;32:66–74.
200. Instenes I, Fridlund B, Amofah HA, Ranhoff AH, Eide LSP, Norekvål TM. ‘I hope you get normal again’: an explorative study on how delirious octogenarian patients experience their interactions with healthcare professionals and relatives after aortic valve therapy. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2019;18(3):224–33.
201. Gaete Ortega D, Papathanassoglou E, Norris CM. The lived experience of delirium in intensive care unit patients: A meta-



- ethnography. Australian Critical Care. 2019.
202. Trogrlić Z, van der Jagt M, Bakker J, Balas MC, Ely WE, van der Voort PHJ, et al. A systematic review of implementation strategies for assessment, prevention, and management of ICU delirium and their effect on clinical outcomes. *Crit Care*. 2015;19(1).
  203. Comité Interdisciplinar de Sujeciones. Documento de consenso sobre sujeciones mecánicas y farmacológicas [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Geriatría y Gerontología (SEGG); 2014.
  204. Comité de Bioética de España. Consideraciones éticas y jurídicas sobre el uso de contenciones mecánicas y farmacológicas en los ámbitos social y sanitario [Internet]. 2016. Available from: <http://assets.comitedebioetica.es/files/documentacion/Informe Contenciones-CBE.pdf>
  205. SaludMadrid. Protocolo de cuidados de enfermería en la prevención del síndrome confusional agudo en el paciente anciano hospitalizado: Recomendaciones para prevenir y cuidar el delirio (PT-GEN-60) [Internet]. 2012. Available from: [http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3DSindrome\\_Confusional\\_Agudo\\_PT-GEN-60.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DHospita](http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3DSindrome_Confusional_Agudo_PT-GEN-60.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DHospita)
  206. Ruiz MI, Mateos V, Suárez H, Villaverde P. Síndrome Confusional Agudo (Delirium). Guía práctica de diagnóstico y tratamiento. Servicio de Salud del Principado de Asturias [Internet]. Available from: <http://www.hca.es/huca/web/contenidos/websdepartam/pqe/GUIA SINDROME CONFUSIONAL AGUDO.pdf>
  207. Gobierno de Canarias. Protocolo de Actuación en el Síndrome Confusional Agudo (delirio) [Internet]. Gobierno de Canarias; Available from: <https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/2d567830-caf0-11e3-afe3-adc9cf9775fd/Delirio.pdf>
  208. Comité de Fractura de Cadera. Protocolo de tratamiento multidisciplinar de pacientes con fractura de cadera [Internet]. 2015. Available from: [https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/hd\\_publicaciones/es\\_hdon/adjuntos/Protocolo56FracturaCadera.pdf](https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/hd_publicaciones/es_hdon/adjuntos/Protocolo56FracturaCadera.pdf)
  209. Alcázar Casanova F, Arrese Coscolluela M, Caballero Martínez M, Cercenado Sorando S, Fernández Martín J, Fernández Rodríguez O, et al. Estrategia de seguridad del paciente De Castilla La Mancha (2019-2023) [Internet]. 2019. Available from: <https://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha>

- .es/files/documentos/pdf/20190513/estrategia\_de\_seguridad\_del\_paciente\_de\_castilla-la\_mancha.pdf
210. SaludMadrid. Estrategia de Seguridad del Paciente 2015 – 2020 [Internet]. 2015. Available from: [http://www.comunidad.madrid/sites/default/files/estrategia\\_de\\_seguridad\\_del\\_paciente\\_2015-2020\\_sermas\\_rev.pdf](http://www.comunidad.madrid/sites/default/files/estrategia_de_seguridad_del_paciente_2015-2020_sermas_rev.pdf)
  211. López Camps V, García García MA, Martín Delgado MC, Añón Elizalde JM, Masnou Burrallo N, Rubio Sanchiz O, et al. Encuesta nacional sobre los indicadores de calidad en Bioética de la SEMICYUC, en los servicios de Medicina Intensiva en España. *Med Intensiva*. 2017;41(9):523–31.
  212. Van Eijk MMJ, Roes KCB, Honing MLH, Kuiper MA, Karakus A, Van Der Jagt M, et al. Effect of rivastigmine as an adjunct to usual care with haloperidol on duration of delirium and mortality in critically ill patients: A multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet*. 2010;376(9755):1829–37.
  213. Martínez Martínez L, Olivera Fernández MR, Piñeiro Corrales G. Mortality in patients with dementia treated with atypical antipsychotics (olanzapine, quetiapine, and ziprasidone). *Farm Hosp (English Ed)*. 2009;33(4):224–8.
  214. Hutton B, Burry LD, Kanji S, Mehta S, Guenette M, Martin CM, et al. Comparison of sedation strategies for critically ill patients: A protocol for a systematic review incorporating network meta-analyses. *Syst Rev*. 2016;5(1).
  215. Abraha I, Trotta F, Rimland JM, Cruz-Jentoft A, Lozano-Montoya I, Soiza RL, et al. Efficacy of Non-Pharmacological Interventions to Prevent and Treat Delirium in Older Patients: A Systematic Overview. The SENATOR project ONTOP Series. Salluh JI, editor. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(6):e0123090.
  216. Inouye SK, Bogardus ST, Baker DI, Leo-Summers L, Cooney LM. The hospital elder life program: A model of care to prevent cognitive and functional decline in older hospitalized patients. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48(12):1697–706.
  217. Inouye SK, Baker DI, Fugal P, Bradley EH. Dissemination of the Hospital Elder Life Program: Implementation, adaptation, and successes. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(10):1492–9.
  218. Drummond MF, O'Brien B, Stoddard GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programs*. Oxford: Oxford Univ.Press; 1997.

# Anexos

## Anexo 1. Estrategia de búsqueda para eficacia y efectividad.

### MEDLINE

- 1) exp Delirium/
- 2) deliri\*.mp.
- 3) "acute confusion\*".ti,ab.
- 4) "acute organic psychosyndrome".ti,ab.
- 5) "acute brain syndrome".ti,ab.
- 6) "metabolic encephalopathy".ti,ab.
- 7) "clouded state".ti,ab.
- 8) "clouding of consciousness".ti,ab.
- 9) "exogenous psychosis".ti,ab.
- 10) "toxic psychosis".ti,ab.
- 11) "toxic confusion".ti,ab.
- 12) Delirium, Dementia, Amnestic, Cognitive Disorders/su [Surgery]
- 13) obnubilat\*.ti,ab.
- 14) "acute psycho-organic syndrome".ti,ab.
- 15) (acute adj3 (brain and dysfunction)).ti,ab. or confusion.mp. or (cognitive adj3 impairment).mp.
- 16) exp Confusion/
- 17) 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16
- 18) (Intervention\* adj3 (prevent\* or multimodal or multi?component)).ti,ab.
- 19) (therapy adj3 (physical or occupational or drug)).ti,ab.
- 20) (protocol or (antipsychotic\* or haloperidol or benzodiazepine\* or screening or detect\*)).ti,ab.
- 21) Physical Therapy Modalities/
- 22) Occupational Therapy/
- 23) Combined Modality Therapy/
- 24) Antipsychotic Agents/
- 25) Haloperidol/ or Benzodiazepines/
- 26) Drug Therapy/

- 27) 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26
- 28) ("Confusion Assessment method" or "DSM criteria" or "Delirium Symptom Interview" or "Delirium Observation Screening" or "Delirium Rating Scale Revised" or "Memorial Delirium Assessment Scale" or "Neecham Confusion Scale" or "Delirium Observation Screening Scale" or "Months of the Year Backwards").ti,ab.
- 29) (("questionnair\*" or scale) adj3 delir\*).ti,ab.
- 30) 28 or 29
- 31) early diagnosis/ or ("early detection" or "early diagnosis").ti,ab.
- 32) 27 or 30 or 31
- 33) Primary Prevention/
- 34) prevent\*.mp.
- 35) reduc\*.ti,ab.
- 36) stop\*.ti,ab.
- 37) taper\*.ti,ab.
- 38) avoid\*.ti,ab.
- 39) "cut\* down".ti,ab.
- 40) 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39
- 41) 32 and 40
- 42) 17 and 41
- 43) (((("60" or "65" or 60-65) adj (elder\* or adult\* or aged or age or old or older or over or year\*)) or elder\* or adult\*).mp.
- 44) 42 and 43
- 45) Randomized Controlled Trials as Topic/
- 46) randomized controlled trial/
- 47) Random Allocation/
- 48) Double Blind Method/
- 49) Single Blind Method/
- 50) clinical trial/
- 51) clinical trial, phase i.pt.
- 52) clinical trial, phase ii.pt.
- 53) clinical trial, phase iii.pt.
- 54) clinical trial, phase iv.pt.
- 55) controlled clinical trial.pt.
- 56) randomized controlled trial.pt.
- 57) multicenter study.pt.
- 58) clinical trial.pt.
- 59) exp Clinical Trials as topic/

- 60) or/45-59
- 61) (clinical adj trial\$.tw.
- 62) ((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.
- 63) PLACEBOS/
- 64) placebo\$.tw.
- 65) randomly allocated.tw.
- 66) (allocated adj2 random\$.tw.
- 67) or/61-66
- 68) 60 or 67
- 69) case report.tw.
- 70) letter/
- 71) historical article/
- 72) or/69-71
- 73) 68 not 72
- 74) 44 and 73
- 75) limit 74 to (english language or spanish)
- 76) limit 75 to yr="2015 -Current"

## **EMBASE**

- 1) 'delirium'/exp
- 2) deliri\*:ab,ti
- 3) 'acute confusion':ab,ti
- 4) 'acute organic psychosyndrome':ab,ti
- 5) 'acute brain syndrome':ab,ti
- 6) 'metabolic encephalopathy':ab,ti
- 7) 'clouded state':ab,ti
- 8) 'clouding of consciousness':ab,ti
- 9) 'exogenous psychosis':ab,ti
- 10) 'toxic psychosis':ab,ti
- 11) 'toxic confusion':ab,ti
- 12) 'delirium' AND 'surgery'/lnk
- 13) 'dementia' AND 'surgery'/lnk
- 14) 'amnesic' AND 'surgery'/lnk
- 15) 'cognitive defect' AND 'surgery'/lnk
- 16) #12 OR #13 OR #14 OR #15
- 17) obnubilat\*:ab,ti
- 18) 'acute psycho-organic syndrome':ab,ti

- 19) 'confusion'/exp
- 20) ((acute NEAR/3 'brain dysfunction'):ab,ti) OR 'confusion':ab,ti,de  
OR ((cognitive NEAR/3 'impairment'):ab,ti,de)
- 21) #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR  
#10 OR #11 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20
- 22) (intervention\* NEAR/3 (prevent\* OR multimodal OR  
multi?component)):ti,ab
- 23) (therapy NEAR/3 (physical OR occupational OR drug)):ti,ab
- 24) protocol:ti,ab OR antipsychotic\*:ti,ab OR haloperidol:ti,ab OR  
benzodiazepine\*:ti,ab OR screening:ti,ab OR detect\*:ti,ab
- 25) 'physiotherapy'/exp
- 26) 'occupational therapy'/exp
- 27) 'neuroleptic agent'/exp
- 28) 'haloperidol'/exp
- 29) 'benzodiazepine derivative'/exp
- 30) 'drug therapy'/exp
- 31) #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR  
#30
- 32) 'delirium rating scale'/exp
- 33) 'confusion assessment method':ti,ab OR 'dsm criteria':ti,ab OR  
'delirium symptom interview':ti,ab OR 'delirium observation  
screening':ti,ab OR 'delirium rating scale revised':ti,ab OR 'memorial  
delirium assessment scale':ti,ab OR 'neecham confusion scale':ti,ab  
OR 'delirium observation screening scale':ti,ab OR 'months of the  
year backwards':ti,ab
- 34) (('questionnair\*' OR scale) NEAR/3 delir\*):ti,ab
- 35) #32 OR #33 OR #34
- 36) 'early diagnosis'/exp
- 37) 'early diagnosis':ab,ti OR 'early detection':ab,ti
- 38) #31 OR #35 OR #37
- 39) 'primary prevention'/exp
- 40) prevent\*:ab,ti,de
- 41) reduc\*:ab,ti
- 42) stop\*:ab,ti
- 43) taper\*:ab,ti
- 44) avoid\*:ab,ti
- 45) 'cut\* down':ab,ti
- 46) #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45

- 47) #21 AND #38 AND #46
- 48) (((60 OR 65 OR '60 65') NEAR/1 (elder\* OR adult\* OR aged OR age OR old OR older OR over OR year\*)):ti,ab) OR elder\*:ti,ab,de OR adult\*:ti,ab,de
- 49) #47 AND #48
- 50) 'clinical trial'/de
- 51) 'randomized controlled trial'/de
- 52) 'controlled clinical trial'/de
- 53) 'multicenter study'/de
- 54) 'phase 3 clinical trial'/de
- 55) 'phase 4 clinical trial'/de
- 56) 'randomization'/exp
- 57) 'single blind procedure'/de
- 58) 'double blind procedure'/de
- 59) 'crossover procedure'/de
- 60) 'placebo'/de
- 61) 'randomi\*ed controlled trial\*':ti,ab
- 62) rct:ti,ab
- 63) (random\* NEAR/2 allocat\*):ti,ab
- 64) 'single blind\*':ti,ab
- 65) 'double blind\*':ti,ab
- 66) ((treble OR triple) NEAR/1 blind\*):ti,ab
- 67) placebo\*:ti,ab
- 68) 'prospective study'/de
- 69) #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68
- 70) 'case study'/de
- 71) 'case report':ti,ab
- 72) 'abstract report'/de OR 'letter'/de
- 73) 'conference paper'/it
- 74) 'conference abstract'/it
- 75) 'conference proceeding'/it
- 76) 'editorial'/it
- 77) 'note'/it
- 78) #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77
- 79) #69 NOT #78
- 80) #49 AND #79

- 81) #49 AND #79 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim)  
 82) #49 AND #79 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [2015-2019]/py

### Web of Science (WOS)

- 1) TS=( deliri\* OR "acute confusion\*" or "acute organic psychosyndrome" or "acute brain syndrome" or "metabolic encephalopathy" or "clouded state" or "clouding of consciousness" or "exogenous psychosis" or "toxic psychosis" or "toxic confusion" or obnubilat\* or "acute psycho-organic syndrome" or confusion)  
 Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH, ESCI, CCR-EXPANDED, IC Período de tiempo=Todos los años
- 2) TI= ((acute near/3 (brain dysfunction)) or confusion or (cognitive NEAR/3 impairment))
- 3) #2 OR #1
- 4) TS= (intervention\* NEAR/3 (prevent\* or multimodal or multi?component))
- 5) TS= (therapy NEAR/3 (physical or occupational or drug))
- 6) TS= (protocol or (antipsychotic\* or haloperidol or benzodiazepine\* or screening or detect\*))
- 7) #6 OR #5 OR #4
- 8) TS= ("Confusion Assessment method" or "DSM criteria" or "Delirium Symptom Interview" or "Delirium Observation Screening" or "Delirium Rating Scale Revised" or "Memorial Delirium Assessment Scale" or "Neecham Confusion Scale" or "Delirium Observation Screening Scale" or "Months of the Year Backwards")
- 9) TS= (("questionnair\*" or scale) NEAR/3 delir\*)
- 10) #9 OR #8
- 11) TS= ("early detection" or "early diagnosis")
- 12) #11 OR #10 OR #7
- 13) TS= (prevent\* or reduc\* or stop\* or taper\* or avoid\* or "cut\* down")
- 14) #13 AND #12 AND #3
- 15) ((TS= clinical trial\* OR TS=research design OR TS=comparative stud\* OR TS=evaluation stud\* OR TS=controlled trial\* OR TS=follow-up stud\* OR TS=prospective stud\* OR TS=random\* OR TS=placebo\* OR TS=(single blind\*) OR TS=(double blind\*))
- 16) TS=((( "60" or "65" or 60-65) AND (elder\* or adult\* or aged or age or



old or older or over or year\*)) or elder\* or adult\*)

17) #16 AND #14

18) #17 AND #15

### **Cochrane Library**

1) MeSH descriptor: [Delirium] this term only

2) deliri\*

3) acute confusion\*

4) acute organic psychosyndrome

5) acute brain syndrome

6) metabolic encephalopathy

7) clouded state

8) clouding of consciousness

9) exogenous psychosis

10) toxic psychosis

11) toxic confusion

12) obnubilat\*

13) acute psycho-organic syndrome

14) MeSH descriptor: [Confusion] explode all trees

15) (acute near (brain and dysfunction)) or confusion:ti,ab or (cognitive near impairment)

16) #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15

17) MeSH descriptor: [Physical Therapy Modalities] this term only

18) MeSH descriptor: [Occupational Therapy] explode all trees

19) MeSH descriptor: [Combined Modality Therapy] this term only

20) MeSH descriptor: [Antipsychotic Agents] this term only

21) MeSH descriptor: [Haloperidol] this term only

22) MeSH descriptor: [Benzodiazepines] this term only

23) MeSH descriptor: [Drug Therapy] explode all trees

24) (Intervention\* near (prevent\* or multimodal or multi?component))

25) (therapy near (physical or occupational or drug)):ti,ab

26) protocol:ti,ab or (antipsychotic\* or haloperidol or benzodiazepine\* or screening or detect\*):ti,ab

27) #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26

28) ("Confusion Assessment method" or "DSM criteria" or "Delirium Symptom Interview" or "Delirium Observation Screening" or "Delirium

- Rating Scale Revised" or "Memorial Delirium Assessment Scale" or "Neecham Confusion Scale" or "Delirium Observation Screening Scale" or "Months of the Year Backwards").ti,ab.
- 29) (("questionnair\*" or scale) adj3 delir\*).ti,ab.
  - 30) #28 or #29
  - 31) ("early detection" or "early diagnosis").ti,ab.
  - 32) MeSH descriptor: [Early Diagnosis] explode all trees
  - 33) #31 or #32
  - 34) #27 or #30 or #33
  - 35) MeSH descriptor: [Primary Prevention] this term only
  - 36) prevent\*
  - 37) reduc\*
  - 38) stop\*
  - 39) taper\*
  - 40) avoid\*
  - 41) cut\* down
  - 42) #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41
  - 43) #34 and #42 and #16
  - 44) (((("60" or "65" or "60-65") NEXT (elder\* or adult\* or aged or age or old or older or over or year\*))) or elder\* or adult\*)
  - 45) #43 and #44
  - 46) #45 con año de publicación de 2015 hasta 2019, fecha de publicación en la Biblioteca Cochrane Entre Jan 2015 y Mar 2019, en Ensayos

## Anexo 2. Herramientas utilizadas para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

### Crterios propuestos por la Colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo de los ECA incluidos

Dominio	Evaluación de los revisores	Observaciones
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bajo riesgo: +</li> <li>- Riesgo incierto: ?</li> <li>- Alto riesgo: -</li> <li>- No aplicable: N.A.</li> </ul>	
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bajo riesgo: +</li> <li>- Riesgo incierto: ?</li> <li>- Alto riesgo: -</li> <li>- No aplicable: N.A.</li> </ul>	
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bajo riesgo: +</li> <li>- Riesgo incierto: ?</li> <li>- Alto riesgo: -</li> <li>- No aplicable: N.A.</li> </ul>	
Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bajo riesgo: +</li> <li>- Riesgo incierto: ?</li> <li>- Alto riesgo: -</li> <li>- No aplicable: N.A.</li> </ul>	
Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste) (resultados a corto plazo) [≤ 3 meses]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bajo riesgo: +</li> <li>- Riesgo incierto: ?</li> <li>- Alto riesgo: -</li> <li>- No aplicable: N.A.</li> </ul>	
Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste) (resultados a más largo plazo) [> 3 meses]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bajo riesgo: +</li> <li>- Riesgo incierto: ?</li> <li>- Alto riesgo: -</li> <li>- No aplicable: N.A.</li> </ul>	
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bajo riesgo: +</li> <li>- Riesgo incierto: ?</li> <li>- Alto riesgo: -</li> <li>- No aplicable: N.A.</li> </ul>	
Otros sesgos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bajo riesgo: +</li> <li>- Riesgo incierto: ?</li> <li>- Alto riesgo: -</li> <li>- No aplicable: N.A.</li> </ul>	
Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores del estudio	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bajo riesgo: +</li> <li>- Riesgo incierto: ?</li> <li>- Alto riesgo: -</li> <li>- No aplicable: N.A.</li> </ul>	
Libre de conflictos de interés	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bajo riesgo: +</li> <li>- Riesgo incierto: ?</li> <li>- Alto riesgo: -</li> <li>- No aplicable: N.A.</li> </ul>	

## Anexo 3. Estrategia de búsqueda para estudios económicos.

### MEDLINE

- 1) exp Delirium/
- 2) deliri\*.mp.
- 3) "acute confusion\*".ti,ab.
- 4) "acute organic psychosyndrome".ti,ab.
- 5) "acute brain syndrome".ti,ab.
- 6) "metabolic encephalopathy".ti,ab.
- 7) "clouded state".ti,ab.
- 8) "clouding of consciousness".ti,ab.
- 9) "exogenous psychosis".ti,ab.
- 10) "toxic psychosis".ti,ab.
- 11) "toxic confusion".ti,ab.
- 12) Delirium, Dementia, Amnestic, Cognitive Disorders/su [Surgery]
- 13) obnubilat\*.ti,ab.
- 14) "acute psycho-organic syndrome".ti,ab.
- 15) (acute adj3 (brain and dysfunction)).ti,ab. or confusion.mp. or (cognitive adj3 impairment).mp.
- 16) exp Confusion/
- 17) 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16
- 18) (Intervention\* adj3 (prevent\* or multimodal or multi?component)).ti,ab.
- 19) (therapy adj3 (physical or occupational or drug)).ti,ab.
- 20) (protocol or (antipsychotic\* or haloperidol or screening or detect\*)).ti,ab.
- 21) Physical Therapy Modalities/
- 22) Occupational Therapy/
- 23) Combined Modality Therapy/
- 24) Antipsychotic Agents/
- 25) Haloperidol/
- 26) Drug Therapy/
- 27) 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26
- 28) ("Confusion Assessment method" or "DSM criteria" or "Delirium Symptom Interview" or "Delirium Observation Screening" or "Delirium

- Rating Scale Revised" or "Memorial Delirium Assessment Scale" or "Neecham Confusion Scale" or "Delirium Observation Screening Scale").ti,ab.
- 29) (("questionnair\*" or scale) adj3 delir\*).ti,ab.
  - 30) 28 or 29
  - 31) early diagnosis/ or ("early detection" or "early diagnosis").ti,ab.
  - 32) 27 or 30 or 31
  - 33) Primary Prevention/
  - 34) prevent\*.mp.
  - 35) reduc\*.ti,ab.
  - 36) stop\*.ti,ab.
  - 37) taper\*.ti,ab.
  - 38) avoid\*.ti,ab.
  - 39) "cut\* down".ti,ab.
  - 40) 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39
  - 41) 32 and 40
  - 42) 17 and 41
  - 43) (((("60" or "65" or 60-65) adj (elder\* or adult\* or aged or age or old or older or over or year\*)) or elder\* or adult\*).mp.
  - 44) 42 and 43
  - 45) Economics/
  - 46) exp "costs and cost analysis"/
  - 47) Economics, Dental/
  - 48) exp economics, hospital/
  - 49) Economics, Medical/
  - 50) Economics, Nursing/
  - 51) Economics, Pharmaceutical/
  - 52) (economic\$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmaco-economic\$.ti,ab.
  - 53) (expenditure\$ not energy).ti,ab.
  - 54) value for money.ti,ab.
  - 55) budget\$.ti,ab.
  - 56) or/45-55
  - 57) ((energy or oxygen) adj cost).ti,ab.
  - 58) (metabolic adj cost).ti,ab.
  - 59) ((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab.
  - 60) or/57-59
  - 61) 56 not 60

- 62) letter.pt.
- 63) editorial.pt.
- 64) historical article.pt.
- 65) or/62-64
- 66) 61 not 65
- 67) exp animals/ not humans/
- 68) 66 not 67
- 69) bmj.jn.
- 70) "cochrane database of systematic reviews".jn.
- 71) health technology assessment winchester england.jn.
- 72) or/69-71
- 73) 68 not 72
- 74) 44 and 73

## EMBASE

- 1) #1'delirium'/expRL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-0728062
- 2) #2deliri\*:ab,tiRL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-0721467
- 3) #3'acute confusion':ab,tiRL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-07519
- 4) #4'acute organic psychosyndrome':ab,tiRL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-075
- 5) #5'acute brain syndrome':ab,tiRL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-0763
- 6) #6'metabolic encephalopathy':ab,tiRL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-07669
- 7) #7'clouded state':ab,tiRL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-073
- 8) #8'clouding of consciousness':ab,tiRL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-07282
- 9) #9'exogenous psychosis':ab,tiRL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-0747
- 10) #10'toxic psychosis':ab,tiRL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-07206
- 11) #11'toxic confusion':ab,tiRL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-078
- 12) #12'delirium' AND 'surgery'/lnkRL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-072094
- 13) #13'dementia' AND 'surgery'/lnkRL\_CE\_Delirio0706192019-06-

- 072019-06-072694
- 14) #14'amnestic' AND 'surgery'/lnkRL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-0752
- 15) #15'cognitive defect' AND 'surgery'/lnkRL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-075072
- 16) #16#12 OR #13 OR #14 OR #15RL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-079112
- 17) #17obnubilat\*:ab,tiRL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-07110
- 18) #18'acute psycho-organic  
syndrome':ab,tiRL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-075
- 19) #19'confusion'/expRL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-0728470
- 20) #20((acute NEAR/3 'brain dysfunction'):ab,ti) OR  
'confusion':ab,ti,de OR ((cognitive NEAR/3  
'impairment'):ab,ti,de)RL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-07149485
- 21) #21#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR  
#10 OR #11 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR  
#20RL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-07181946
- 22) #22(intervention\* NEAR/3 (prevent\* OR multimodal OR  
multi?component)):ti,abRL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-0747030
- 23) #23(therapy NEAR/3 (physical OR occupational OR  
drug)):ti,abRL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-0797365
- 24) #24protocol:ti,ab OR antipsychotic\*:ti,ab OR haloperidol:ti,ab OR  
benzodiazepine\*:ti,ab OR screening:ti,ab OR  
detect\*:ti,abRL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-073638842
- 25) #25'physiotherapy'/expRL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-0783863
- 26) #26'occupational therapy'/expRL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-0722465
- 27) #27'neuroleptic agent'/expRL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-07269731
- 28) #28'haloperidol'/expRL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-0756845
- 29) #29'benzodiazepine derivative'/expRL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-07220308
- 30) #30'drug therapy'/expRL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-

072548707

- 31) #31#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29  
OR #30RL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-076288843
- 32) #32'delirium rating scale'/expRL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-0767
- 33) #33'confusion assessment method':ti,ab OR 'dsm criteria':ti,ab OR 'delirium symptom interview':ti,ab OR 'delirium observation screening':ti,ab OR 'delirium rating scale revised':ti,ab OR 'memorial delirium assessment scale':ti,ab OR 'neecham confusion scale':ti,ab OR 'delirium observation screening scale':ti,ab OR 'months of the year backwards':ti,abRL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-072718
- 34) #34(('questionnair\*' OR scale) NEAR/3 delir\*):ti,abRL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-07966
- 35) #35#32 OR #33 OR #34RL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-073161
- 36) #36'early diagnosis'/expRL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-0797624
- 37) #37'early diagnosis':ab,ti OR 'early detection':ab,tiRL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-07179631
- 38) #38#31 OR #35 OR #37RL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-076353118
- 39) #39'primary prevention'/expRL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-0737446
- 40) #40prevent\*:ab,ti,deRL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-071929804
- 41) #41reduc\*:ab,tiRL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-073938872
- 42) #42stop\*:ab,tiRL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-07179054
- 43) #43taper\*:ab,tiRL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-0727594
- 44) #44avoid\*:ab,tiRL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-07474727
- 45) #45'cut\* down':ab,tiRL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-073045
- 46) #46#39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45RL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-075869842
- 47) #47#21 AND #38 AND #46RL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-0719028
- 48) #48(((60 OR 65 OR '60 65') NEAR/1 (elder\* OR adult\* OR aged



OR age OR old OR older OR over OR year\*)):ti,ab) OR  
elder\*:ti,ab,de OR adult\*:ti,ab,deRL\_CE\_Delirio0706192019-06-  
072019-06-077632113

49) #49#47 AND #48RL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-  
079742

50) #50'health economics'RL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-  
0772626

51) #51'economic evaluation'/expRL\_CE\_Delirio0706192019-06-  
072019-06-07277694

52) #52'health care cost'/expRL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-  
06-07267182

53) #53'pharmacoeconomics'RL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-  
06-0788990

54) #54#50 OR #51 OR #52 OR #53RL\_CE\_Delirio0706192019-06-  
072019-06-07534401

55) #55econom\*:ti,ab OR cost:ti,ab OR costs:ti,ab OR costly:ti,ab OR  
costing:ti,ab OR price:ti,ab OR prices:ti,ab OR pricing:ti,ab OR  
pharmacoeconomic\*:ti,abRL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-  
07910276

56) #56expenditure\*:ti,ab NOT energy:ti,abRL\_CE\_Delirio0706192019-  
06-072019-06-0735148

57) #57(value NEAR/2 money):ti,abRL\_CE\_Delirio0706192019-06-  
072019-06-072132

58) #58budget\*:ti,abRL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-  
0733921

59) #59#55 OR #56 OR #57 OR #58RL\_CE\_Delirio0706192019-06-  
072019-06-07942835

60) #60#54 OR #59RL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-  
071189421

61) #61letter:itRL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-071030882

62) #62editorial:itRL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-07575002

63) #63note:itRL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-07720613

64) #64#61 OR #62 OR #63RL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-  
072326497

65) #65#60 NOT #64RL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-  
071092010

66) #66(metabolic NEAR/1 cost):ti,abRL\_CE\_Delirio0706192019-06-  
072019-06-071350

67) #67((energy OR oxygen) NEAR/1

- cost):ti,abRL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-074119
- 68) #68((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ti,abRL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-0728700
- 69) #69#66 OR #67 OR #68RL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-0733135
- 70) #70#65 NOT #69RL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-071085117
- 71) #71'animal'RL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-075756073
- 72) #72'animal experiment'/expRL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-072284396
- 73) #73'nonhuman'RL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-075582798
- 74) #74rat:ti,ab,lnk OR rats:ti,ab,lnk OR mouse:ti,ab,lnk OR mice:ti,ab,lnk OR hamster:ti,ab,lnk OR hamsters:ti,ab,lnk OR animal:ti,ab,lnk OR animals:ti,ab,lnk OR dog:ti,ab,lnk OR dogs:ti,ab,lnk OR cat:ti,ab,lnk OR cats:ti,ab,lnk OR bovine:ti,ab,lnk OR sheep:ti,ab,lnkRL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-074131677
- 75) #75#71 OR #72 OR #73 OR #74RL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-078744591
- 76) #76'human'/expRL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-0719938595
- 77) #77'human experiment'RL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-07419667
- 78) #78#76 OR #77RL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-0719940149
- 79) #79#75 NOT (#75 AND #78)RL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-076527052
- 80) #80#70 NOT #79RL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-07989908
- 81) #81'09598146':isRL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-0758889
- 82) #82'1469493x':is OR '13665278':isRL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-0720940
- 83) #8317561833:isRL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-0726741
- 84) #84#81 OR #82 OR #83RL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-0798353
- 85) #85#80 NOT #84RL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-

07983104

86) #86'conference abstract':itRL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-073190019

87) #87#85 NOT #86RL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-07858068

88) #88#49 AND #87RL\_CE\_Delirio0706192019-06-072019-06-07584

### **WOS. Estrategia para estudios económicos**

- 1) TS=( deliri\* OR "acute confusion\*" or "acute organic psychosyndrome" or "acute brain syndrome" or "metabolic encephalopathy" or "clouded state" or "clouding of consciousness" or "exogenous psychosis" or "toxic psychosis" or "toxic confusion" or obnubilat\* or "acute psycho-organic syndrome" or confusion)  
Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH, ESCI, CCR-EXPANDED, IC Período de tiempo=Todos los años
- 2) TI= ((acute near/3 (brain dysfunction)) or confusion or (cognitive NEAR/3 impairment))
- 3) #2 OR #1
- 4) TS= (intervention\* NEAR/3 (prevent\* or multimodal or multi?component))
- 5) TS= (therapy NEAR/3 (physical or occupational or drug))
- 6) TS= (protocol or (antipsychotic\* or haloperidol or benzodiazepine\* or screening or detect\*))
- 7) #6 OR #5 OR #4
- 8) TS= ("Confusion Assessment method" or "DSM criteria" or "Delirium Symptom Interview" or "Delirium Observation Screening" or "Delirium Rating Scale Revised" or "Memorial Delirium Assessment Scale" or "Neecham Confusion Scale" or "Delirium Observation Screening Scale" or "Months of the Year Backwards")
- 9) TS= (("questionnair\*" or scale) NEAR/3 delir\*)
- 10) #9 OR #8
- 11) TS= ("early detection" or "early diagnosis")
- 12) #11 OR #10 OR #7
- 13) TS= (prevent\* or reduc\* or stop\* or taper\* or avoid\* or "cut\* down")
- 14) #13 AND #12 AND #3
- 15) ((TS= clinical trial\* OR TS=research design OR TS=comparative

stud\* OR TS=evaluation stud\* OR TS=controlled trial\* OR TS=follow-up stud\* OR TS=prospective stud\* OR TS=random\* OR TS=placebo\* OR TS=(single blind\*) OR TS=(double blind\*))

16) TS=(((("60" or "65" or 60-65) AND (elder\* or adult\* or aged or age or old or older or over or year\*)) or elder\* or adult\*))

17) #16 AND #14

18) #17 AND #15

19) TI=(economic OR economics OR economy OR economical\* OR pharmaco-economic\* OR cost OR costs OR expenditure OR expenditures OR budget OR expense OR expenses OR market OR spend OR spends OR spending OR payment OR payments OR out-of-pocket)

20) #19 AND #18

## Anexo 4. Valoración de la calidad metodológica los estudios económicos.

Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL & Torrance GW 1997 [218]	
Pregunta	Posible respuesta
¿Hubo una pregunta bien definida que pudiera responderse?	Sí – No – Parcialmente – Ns/No aplicable
¿Se aportó una descripción global de las alternativas que competían entre sí?	Sí – No – Parcialmente – Ns/No aplicable
¿Se estableció la efectividad de los programas o servicios?	Sí – No – Parcialmente – Ns/No aplicable
¿Se identificaron todos los costes y consecuencias relevantes de cada alternativa?	Sí – No – Parcialmente – Ns/No aplicable
¿Se midieron con exactitud los costes y consecuencias en unidades físicas adecuadas?	Sí – No – Parcialmente – Ns/No aplicable
¿Se valoraron de forma creíble los costes y consecuencias?	Sí – No – Parcialmente – Ns/No aplicable
¿Se ajustaron los costes y consecuencias según la distribución temporal?	Sí – No – Parcialmente – Ns/No aplicable
¿Se efectuó un análisis incremental de los costes y consecuencias de las alternativas?	Sí – No – Parcialmente – Ns/No aplicable
¿Se tomó en cuenta la incertidumbre en las estimaciones de costes y consecuencias?	Sí – No – Parcialmente – Ns/No aplicable
¿Incluyó la presentación y discusión de los resultados del estudio todos los temas de interés para los usuarios?	Sí – No – Parcialmente – Ns/No aplicable
Ns = No sé	

## Anexo 5. Estrategia de búsqueda de aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes.

### MEDLINE

- 1) exp Delirium/
- 2) deliri\*.mp.
- 3) "acute confusion\*".ti,ab.
- 4) "acute organic psychosyndrome".ti,ab.
- 5) "acute brain syndrome".ti,ab.
- 6) "metabolic encephalopathy".ti,ab.
- 7) "clouded state".ti,ab.
- 8) "clouding of consciousness".ti,ab.
- 9) "exogenous psychosis".ti,ab.
- 10) "toxic psychosis".ti,ab.
- 11) "toxic confusion".ti,ab.
- 12) Delirium, Dementia, Amnestic, Cognitive Disorders/su  
[Surgery]
- 13) obnubilat\*.ti,ab.
- 14) "acute psycho-organic syndrome".ti,ab.
- 15) (acute adj3 (brain and dysfunction)).ti,ab. or confusion.mp. or  
(cognitive adj3 impairment).mp.
- 16) exp Confusion/
- 17) 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13  
or 14 or 15 or 16
- 18) (Intervention\* adj3 (prevent\* or multimodal or  
multi?component)).ti,ab.
- 19) (therapy adj3 (physical or occupational or drug)).ti,ab.
- 20) (protocol or (antipsychotic\* or haloperidol or screening or  
detect\*)).ti,ab.
- 21) Physical Therapy Modalities/
- 22) Occupational Therapy/
- 23) Combined Modality Therapy/
- 24) Antipsychotic Agents/
- 25) Haloperidol/
- 26) Drug Therapy/

- 27) 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26
- 28) ("Confusion Assessment method" or "DSM criteria" or "Delirium Symptom Interview" or "Delirium Observation Screening" or "Delirium Rating Scale Revised" or "Memorial Delirium Assessment Scale" or "Neecham Confusion Scale" or "Delirium Observation Screening Scale").ti,ab.
- 29) (("questionnair\*" or scale) adj3 delir\*).ti,ab.
- 30) 28 or 29
- 31) early diagnosis/ or ("early detection" or "early diagnosis").ti,ab.
- 32) 27 or 30 or 31
- 33) Primary Prevention/
- 34) prevent\*.mp.
- 35) reduc\*.ti,ab.
- 36) stop\*.ti,ab.
- 37) taper\*.ti,ab.
- 38) avoid\*.ti,ab.
- 39) "cut\* down".ti,ab.
- 40) 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39
- 41) 32 and 40
- 42) 17 and 41
- 43) (((("60" or "65" or 60-65) adj (elder\* or adult\* or aged or age or old or older or over or year\*)) or elder\* or adult\*).mp.
- 44) 42 and 43
- 45) (((("semi-structured" or semistructured or unstructured or informal or "in-depth" or indepth or "face-to-face" or structured or guide) adj3 (interview\* or discussion\* or questionnaire\*)) or (focus group\* or qualitative or ethnograph\* or fieldwork or "field work" or "key informant").ti,ab. or interviews as topic/ or focus groups/ or narration/ or qualitative research/
- 46) exp Ethics/ or ethics.fs. or (ethic\* or bioethic\* or unintended consequences or (skills and training) or (benefits and harms) or beliefs or patient\* autonomy or dignity or moral\* or religio\* or human rights or humanism or patient\* integrity or principlism or normativ\* or principle-base\* or beneficence or non-maleficence or philosoph\* or aristoteles or socrates or justice or fairness or patient\* expectation or patient\* accessibility or Beauchamp or childress or wide reflective\* or socratic or social shaping or casuistry or coherence analy\* or eclectic\* or right to die or right to life or social value\* or ethnic

value\* or personal value\* or benefit-harm or harm-benefit or  
elsi or elsa).ab. /freq=2

- 47) exp Privacy/ or exp Disclosure/ or exp Fraud/ or exp  
Government Regulation/ or exp Healthcare Disparities/ or exp  
Health Services Accessibility/ or exp Humanism/ or exp  
Human Rights/ or exp Insurance Coverage/ or exp Insurance,  
Health, Reimbursement/ or exp Jurisprudence/ or exp  
Legislation as Topic/ or Legislation & Jurisprudence.fs. or exp  
Patient Rights/ or exp Personhood/ or exp Prejudice/ or exp  
Professional Autonomy/ or exp Professional Misconduct/ or  
exp Social Stigma/ or exp Social Values/ or exp Stereotyping/  
or exp Uncertainty/ or (((Healthcare or Health Care or  
nonclinical or Community Based) adj (Deliver\* or Distribution\*  
or System\*)) or (legal\* or liability\* or litigation\* or constitutional  
or justice or law or laws or jurisprudence or complicit\* or  
privacy or private or confidential\*) or ((care or treatment) adj2  
(duty or obligat\*)) or (social\* adj (responsibl\* or obligat\*)) or  
((informed or presumed) adj2 (choice or decision  
making))).ti,ab,kf. or (basic right\* or access\* right or duty to  
know or equally access\* or external pressure or fundamental  
right\* or human right\* or informed choice or informed decision  
making or public pressure or regulatory frame\* or right of  
access\* or right to know or acceptance or accessibility or  
accountability or autonomy or beneficence or civil right\* or  
communitarian\* or community values or confidentiality or  
coverage or dignity or directive or disclosure or discrimination  
or elsi or elsis or equality or equity or fairness or freedom or  
harm or inequalit\* or inequity or patient\* integrity or justice or  
law or lawmaker\* or lawsuit\* or lawyer\* or legacy or legal\* or  
legislation or legitimacy or liability or litigation or medicolegal  
or non-coverage or nonmaleficence or non-maleficence or  
normative or normativity or permissibility or prejudice\* or  
privacy or reimburse\* or social values or stigma or stigmas or  
stigmatisation or stigmatise or stigmatization or stigmatize or  
transparency or uncertainty or value judgment).ab. /freq=2
- 48) Decision Making, Organizational/ or Efficiency, Organizational/  
or Models, Organizational/ or Organizational Objectives/ or  
exp Personnel Management/ or exp Professional Practice/ or  
"Organization and Administration"/ or Healthcare Common  
Procedure Coding System/ or Case Managers/ or Program



Development/ or "Organization and Administration".fs. or organizational.ti,ab,kw. or ((organization\* or work or workflow or work flow or work planning or implementation\* or information needs or need assessment\* or skills or attitud\* or culture or patient path or user path or client path or quality assurance or sustainability or centralization or decentralization or hospital management or manager\* or supplier\*) adj9 (patient\* or client\* or user or users or practice\* or hospital\* or home\* or primary care or clinical or Medical or nurse\* or physician\* or profesional\*)).ti,ab.

49) (social or ((burden\* or Impact\* or choice\* or information needs or communication\* or self-care or self-management or trade-off) adj5 (social or patient\*))).ti.

50) exp patient acceptance of health care/ or caregivers/ or exp Patient Preference/ or exp Patient Satisfaction/ or ((Patient\* or individual\* or person\* or care-giver\* or caregiver\* or client or communit\* or consumer\* or public\* or user\* or sufferer\* or suffering or diseased or troubled or sick\* or invalid or people or patient\* or individual\* or person\* or carer or caregiver\* or client or communit\* or consumer\* or public\* or user\* or sufferer\* or suffering or diseased or troubled or sick\* or people or patient or patients or proband\* or individuals or survivor\* or family or families or familial or kindred\* or relative or relatives or care giver\* or caregiver\* or carer or carers or personal or spous\* or partner or partners or couples or users or participant\* or people or child\* or teenager\* or adolescent\* or youth or girls or boys or adults or elderly or females or males or women\* or men or men's or mother\* or father\* or parents or parent or parental or maternal or paternal) adj5 (prescrib\* or Elicit\* or Choice\* or Logit or Adheren\* or Preferen\* or service-user or preference\* or opinion\* or perception\* or perspective\* or view\* or voice\* or experienc\* or expectation\* or wish or wishes or attitud\* or lifespan\* or refus\* or patient autonomy or activities of daily living or quality of life or everyday life)).ti,kw.

51) ((patient\* or individual\* or person\* or carer or caregiver\* or client or communit\* or consumer\* or public\* or user\* or sufferer\* or suffering or diseased or troubled or sick\* or people or patient or patients or proband\* or individuals or survivor\* or family or families or familial or kindred\* or relative or relatives or care giver\* or caregiver\* or carer or carers or personal or

spous\* or partner or partners or couples or users or participant\* or people or child\* or teenager\* or adolescent\* or youth or girls or boys or adults or elderly or females or males or women\* or men or men's or mother\* or father\* or parents or parent or parental or maternal or paternal) adj2 (service-user or preference\* or opinion or perception\* or perspective\* or view\* or voice\* or experience\* or expectation\* or wish or wishes or attitud\* or Wellbeing or well-being or self-care or self\* or belief\* or concern\* or worry\* or burden\* or problem\* or distress or psychology\* or social activit\* or famil\* or friend\* or emotion\* or satisf\* or dissatisf\* or happ\* or unhapp\* or behav\* or lifestyle or routine or life or autonomy or activities of daily living or quality of life or everyday life or skeptic\* or enthusias\* or daily lives or frequent-or-daily-users or Acceptanc\*).ti,kw.

52) 50 or 51

53) 44 and 45

54) 44 and 46

55) 44 and 47

56) 44 and 48

57) 44 and 49

58) 44 and 52

59) 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58

60) limit 59 to yr="2009 -Current"

## **EMBASE**

1) 'delirium'/exp

2) deliri\*:ab,ti

3) 'acute confusion':ab,ti

4) 'acute organic psychosyndrome':ab,ti

5) 'acute brain syndrome':ab,ti

6) 'metabolic encephalopathy':ab,ti

7) 'clouded state':ab,ti

8) 'clouding of consciousness':ab,ti

9) 'exogenous psychosis':ab,ti

10) 'toxic psychosis':ab,ti

- 11) 'toxic confusion':ab,ti
- 12) 'delirium' AND 'surgery'/lnk
- 13) 'dementia' AND 'surgery'/lnk
- 14) 'amnesic' AND 'surgery'/lnk
- 15) 'cognitive defect' AND 'surgery'/lnk
- 16) #12 OR #13 OR #14 OR #15
- 17) obnubilat\*:ab,ti
- 18) 'acute psycho-organic syndrome':ab,ti
- 19) 'confusion'/exp
- 20) ((acute NEAR/3 'brain dysfunction'):ab,ti) OR 'confusion':ab,ti,de  
OR ((cognitive NEAR/3 'impairment'):ab,ti,de)
- 21) #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR  
#10 OR #11 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20
- 22) (intervention\* NEAR/3 (prevent\* OR multimodal OR  
multi?component)):ti,ab
- 23) (therapy NEAR/3 (physical OR occupational OR drug)):ti,ab
- 24) protocol:ti,ab OR antipsychotic\*:ti,ab OR haloperidol:ti,ab OR  
benzodiazepine\*:ti,ab OR screening:ti,ab OR detect\*:ti,ab
- 25) 'physiotherapy'/exp
- 26) 'occupational therapy'/exp
- 27) 'neuroleptic agent'/exp
- 28) 'haloperidol'/exp
- 29) 'benzodiazepine derivative'/exp
- 30) 'drug therapy'/exp
- 31) #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR  
#30
- 32) 'delirium rating scale'/exp
- 33) 'confusion assessment method':ti,ab OR 'dsm criteria':ti,ab OR  
'delirium symptom interview':ti,ab OR 'delirium observation  
screening':ti,ab OR 'delirium rating scale revised':ti,ab OR 'memorial  
delirium assessment scale':ti,ab OR 'neecham confusion scale':ti,ab  
OR 'delirium observation screening scale':ti,ab OR 'months of the  
year backwards':ti,ab
- 34) (('questionnaire\*' OR scale) NEAR/3 delir\*):ti,ab
- 35) #32 OR #33 OR #34
- 36) 'early diagnosis'/exp
- 37) 'early diagnosis':ab,ti OR 'early detection':ab,ti
- 38) #31 OR #35 OR #37

- 39) 'primary prevention'/exp  
40) prevent\*:ab,ti,de  
41) reduc\*:ab,ti  
42) stop\*:ab,ti  
43) taper\*:ab,ti  
44) avoid\*:ab,ti  
45) 'cut\* down':ab,ti  
46) #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45  
47) #21 AND #38 AND #46  
48) (((60 OR 65 OR '60 65') NEAR/1 (elder\* OR adult\* OR aged OR age OR old OR older OR over OR year\*)):ti,ab) OR elder\*:ti,ab,de OR adult\*:ti,ab,de  
49) #47 AND #48  
50) (((('semi structured' OR semistructured OR unstructured OR informal OR 'in-depth' OR indepth OR 'face-to-face' OR structured OR guide) NEAR/3 (interview\* OR discussion\* OR questionnaire\*)):ti,de) OR (focus:ti,de AND group\*:ti,de) OR qualitative:ti,de OR ethnograph\*:ti,de OR fieldwork:ti,de OR 'field work':ti,de OR 'key informant':ti,de OR 'qualitative research'/exp  
51) 'ethics'/exp OR ethic\*:ti,de OR bioethic\*:ti,de OR 'unintended consequences':ti,de OR 'skills and training':ti,de OR 'benefits and harms':ti,de OR beliefs:ti,de OR 'patient\* autonomy':ti,de OR dignity:ti,de OR moral\*:ti,de OR religio\*:ti,de OR 'human rights':ti,de OR humanism:ti,de OR 'patient\* integrity':ti,de OR principlism:ti,de OR normativ\*:ti,de OR 'principle base\*':ti,de OR beneficence:ti,de OR 'non maleficence':ti,de OR philosoph\*:ti,de OR aristoteles:ti,de OR socrates:ti,de OR justice:ti,de OR fairness:ti,de OR 'patient\* expectation\*':ti,de OR 'patient\* accessibility':ti,de OR beauchamp:ti,de OR childress:ti,de OR 'wide reflective\*':ti,de OR socratic:ti,de OR 'social shaping':ti,de OR casuistry:ti,de OR 'coherence analy\*':ti,de OR eclectic\*:ti,de OR 'right to die':ti,de OR 'right to life':ti,de OR 'social value\*':ti,de OR 'ethnic value\*':ti,de OR 'personal value\*':ti,de OR 'benefit harm':ti,de OR 'harm benefit':ti,de OR elsi:ti,de OR elsa:ti,de  
52) 'privacy'/exp OR 'fraud'/mj OR 'government regulation'/exp OR 'health care disparity'/mj OR 'health care delivery'/mj OR 'humanism'/mj OR 'human rights'/mj OR 'insurance'/mj OR 'reimbursement'/mj OR 'jurisprudence'/exp OR 'law'/exp OR 'legislation and jurisprudence'/exp OR 'patient right'/exp OR

'prejudice'/mj OR 'professional autonomy'/mj OR 'professional misconduct'/mj OR (((healthcare OR 'health care' OR nonclinical OR 'community based') NEAR/1 (deliver\* OR distribution\*)):ti,de) OR liability\*:ti,de OR litigation\*:ti,de OR constitutional:ti,de OR laws:ti,de OR jurisprudence:ti,de OR complicit\*:ti,de OR private:ti,de OR confidential\*:ti,de OR (((care OR treatment) NEAR/2 (duty OR obligat\*)):ti,de) OR ((social\* NEAR/1 (responsibl\* OR obligat\*)):ti,de) OR (((informed OR presumed) NEAR/2 (choice OR 'decision making')):ti,de) OR (((('basic right\*' OR 'access\* right' OR 'duty to know' OR 'equally access\*' OR 'external pressure' OR 'fundamental right\*' OR 'human right\*' OR 'informed choice' OR 'informed decision making' OR 'public pressure' OR 'regulatory frame\*' OR 'right of access\*' OR 'right to know' OR acceptance OR accessibility OR accountability OR autonomy OR beneficence OR 'civil right\*' OR communitarian\* OR 'community values' OR confidentiality OR dignity OR directive OR disclosure OR discrimination OR elsi OR elsis OR equality OR equity OR fairness OR freedom OR harm OR inequalit\* OR inequity OR 'patient\* integrity' OR justice OR law OR lawmaker\* OR lawsuit\* OR lawyer\* OR legacy OR legal\* OR legislation OR legitimacy OR liability OR litigation OR medicolegal OR 'non coverage' OR nonmaleficence OR 'non maleficence' OR normative OR normativity OR permissibility OR prejudice\* OR privacy OR reimburse\* OR 'social values' OR stigma OR stigmas OR stigmatisation OR stigmatise OR stigmatization OR stigmatize OR transparency OR uncertainty OR 'value judgment') NEAR/5 ('basic right\*' OR 'access\* right' OR 'duty to know' OR 'equally access\*' OR 'external pressure' OR 'fundamental right\*' OR 'human right\*' OR 'informed choice' OR 'informed decision making' OR 'public pressure' OR 'regulatory frame\*' OR 'right of access\*' OR 'right to know' OR acceptance OR accessibility OR accountability OR autonomy OR beneficence OR 'civil right\*' OR communitarian\* OR 'community values' OR confidentiality OR dignity OR directive OR disclosure OR discrimination OR elsi OR elsis OR equality OR equity OR fairness OR freedom OR harm OR inequalit\* OR inequity OR 'patient\* integrity' OR justice OR law OR lawmaker\* OR lawsuit\* OR lawyer\* OR legacy OR legal\* OR legislation OR legitimacy OR liability OR litigation OR medicolegal OR 'non coverage' OR nonmaleficence OR 'non maleficence' OR normative OR normativity OR permissibility OR prejudice\* OR privacy OR reimburse\* OR 'social values' OR stigma OR stigmas OR stigmatisation OR stigmatise OR stigmatization OR

stigmatize OR transparency OR uncertainty OR 'value judgment'):ti,de)

- 53) 'organization'/mj OR 'personnel management'/mj OR 'professional practice'/mj OR 'organization and management'/mj OR 'healthcare common procedure coding system'/mj OR 'case manager'/mj OR 'program development'/mj OR organizational:ti,de OR (((organization\* OR workflow OR 'work flow' OR 'work planning' OR implementation\* OR 'information needs' OR 'need assessment'\* OR skills OR attitud\* OR culture OR 'patient path' OR 'user path' OR 'client path' OR 'quality assurance' OR sustainability OR centralization OR decentralization OR 'hospital managesocialment or manager\*' OR supplier) NEAR/3 (patient\* OR client\* OR user OR users OR practice\* OR hospital\* OR home\* OR 'primary care' OR clinical OR medical OR nurse\* OR physician\* OR profesional\*)):ab)
- 54) 'social acceptance'/mj OR 'social aspect'/mj OR 'social norm'/mj OR 'social problem'/mj OR 'social rejection'/mj OR 'social status'/mj OR 'social structure'/mj OR 'social aspects and related phenomena'/mj OR social:ti,de OR 'social factor':ti OR 'social aspect\*':ti OR 'social norm':ti OR 'social burden\*':ti OR 'social impact\*':ti OR (((choice\* OR 'information needs' OR communication\* OR 'self care' OR 'self management' OR 'trade off' OR planning) NEAR/2 (social OR patient\*)):ab)
- 55) 'patient attitude'/de OR 'patient participation'/de OR 'patient decision making'/de OR 'patient preference'/de OR 'patient satisfaction'/de OR 'patient centered' OR patientcentered OR 'profesional patient\*' OR (((patient\* OR individual\* OR person\* OR carer OR caregiver\* OR client OR communit\* OR consumer\* OR public\* OR user\* OR sufferer\* OR suffering OR diseased OR troubled OR sick\* OR people OR patient OR patients OR proband\* OR individuals OR survivor\* OR family OR families OR familial OR kindred\* OR relative OR relatives OR 'care giver\*' OR caregiver\* OR carer OR carers OR personal OR spous\* OR partner OR partners OR couples OR users OR participant\* OR people OR child\* OR teenager\* OR adolescent\* OR youth OR girls OR boys OR adults OR elderly OR females OR males OR women\* OR men OR mother\* OR father\* OR parents OR parent OR parental OR maternal OR paternal) NEAR/2 ('service user' OR preference\* OR opinion OR perception\* OR perspective\* OR view\* OR voice\* OR deerieence\* OR detectation\* OR wish OR wishes OR attitud\* OR wellbeing OR 'well being' OR 'self care' OR self\* OR belief\* OR concern\* OR worry\* OR

burden\* OR problem\* OR distress OR psychology\* OR 'social activit\*' OR famil\* OR friend\* OR emotion\* OR satisf\* OR dissatisf\* OR happ\* OR unhapp\* OR behav\* OR lifestyle OR routine OR life OR autonomy OR 'activities of daily living' OR 'quality of life' OR 'everyday life' OR skeptic\* OR enthusias\* OR 'daily lives' OR 'frequent or daily users' OR acceptanc\*)):ab) OR (((patient\* OR individual\* OR person\* OR carer OR caregiver\* OR client OR communit\* OR consumer\* OR public\* OR user\* OR sufferer\* OR suffering OR diseased OR troubled OR sick\* OR people OR patient OR patients OR proband\* OR individuals OR survivor\* OR familyOR families OR familial OR kindred\* OR relative OR relatives OR 'care giver\*' OR caregiver\* OR carer OR carers OR personal OR spous\* OR partner OR partners OR couples OR users OR participant\* OR people OR child\* OR teenager\* OR adolescent\* OR youth OR girls OR boys OR adults OR elderly OR females OR males OR women\* OR men OR mother\* OR father\* OR parents OR parent OR parental OR maternal OR paternal) NEAR/5 (prescrib\* OR elicit\* OR choice\* OR logit OR adheren\* OR preferen\* OR 'service user' OR preference\* OR opinion\* OR perception\* OR perspective\* OR view\* OR voice\* OR experienc\* OR expectation\* OR wish OR wishes OR attitud\* OR lifespan\* OR refus\* OR 'patient autonomy' OR 'activities of daily living' OR 'quality of life' OR 'everyday life' OR decisi\*OR participat\* OR involvement\* OR desir\* OR activation OR empower\* OR adaptat\* OR educat\*)):ti)

56) letter:it OR editorial:it OR note:it OR 'conference':it

57) #49 NOT #56

58) #50 AND #57

59) #51 AND #57

60) #52 AND #57

61) #53 AND #57

62) #54 AND #57

63) #55 AND #57

64) #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63

65) (#58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63) AND [2009-2019]/py

### Web of Science (WOS)

1) TS=( deliri\* OR "acute confusion\*" or "acute organic psychosyndrome" or "acute brain syndrome" or "metabolic

encephalopathy" or "clouded state" or "clouding of consciousness" or "exogenous psychosis" or "toxic psychosis" or "toxic confusion" or obnubilat\* or "acute psycho-organic syndrome" or confusion) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH, ESCI, CCR-EXPANDED, IC Período de tiempo=Todos los años

- 2) TI= ((acute near/3 (brain dysfunction)) or confusion or (cognitive NEAR/3 impairment))
- 3) #2 OR #1
- 4) TS= (intervention\* NEAR/3 (prevent\* or multimodal or multi?component))
- 5) TS= (therapy NEAR/3 (physical or occupational or drug))
- 6) TS= (protocol or (antipsychotic\* or haloperidol or benzodiazepine\* or screening or detect\*))
- 7) #6 OR #5 OR #4
- 8) TS= ("Confusion Assessment method" or "DSM criteria" or "Delirium Symptom Interview" or "Delirium Observation Screening" or "Delirium Rating Scale Revised" or "Memorial Delirium Assessment Scale" or "Neecham Confusion Scale" or "Delirium Observation Screening Scale" or "Months of the Year Backwards")
- 9) TS= (("questionair\*" or scale) NEAR/3 delir\*)
- 10) #9 OR #8
- 11) TS= ("early detection" or "early diagnosis")
- 12) #11 OR #10 OR #7
- 13) TS= (prevent\* or reduc\* or stop\* or taper\* or avoid\* or "cut\* down")
- 14) #13 AND #12 AND #3
- 15) ((TS= clinical trial\* OR TS=research design OR TS=comparative stud\* OR TS=evaluation stud\* OR TS=controlled trial\* OR TS=follow-up stud\* OR TS=prospective stud\* OR TS=random\* OR TS=placebo\* OR TS=(single blind\*) OR TS=(double blind\*))
- 16) TS=(((("60" or "65" or 60-65) AND (elder\* or adult\* or aged or age or old or older or over or year\*)) or elder\* or adult\*)
- 17) #16 AND #14
- 18) (#17 AND #15) AND IDIOMA: (English OR Spanish)
- 19) ((TS=(qualitative OR ethnol\* OR ethnog\* OR ethnouns\* OR emic OR etic OR leininger OR noblit OR "field note\*" OR "field record\*" OR fieldnote\* OR "field stud\*" OR "participant observ\*" OR "participant observation\*" OR hermaneitic\* OR phenomenolog\* OR "lived experience\*" OR heidegger\* OR husserl\* OR "merleau-pont\*" OR



colaizzi OR giorgi OR ricoeur OR spiegelberg OR "van kaam" OR "van manen" OR "grounded theory" OR "constant compar\*" OR "theoretical sampl\*" OR glaser AND strauss OR "content analy\*" OR "thematic analy\*" OR narrative\* OR "unstructured categor\*" OR "structured categor\*" OR "unstructured interview\*" OR "semi-structured interview\*" OR "maximum variation\*" OR snowball OR audio\* OR tape\* OR video\* OR metasyntes\* OR "meta-syntes\*" OR metasummar\* OR "meta-summar\*" OR metastud\* OR "meta-stud\*" OR "meta-ethnograph\*" OR metaethnog\* OR "meta-narrative\*" OR metanarrat\* OR " meta-interpretation\*" OR metainterpret\* OR "qualitative meta-analy\*" OR "qualitative metaanaly\*" OR "qualitative metanaly\*" OR "purposive sampl\*" OR "action research" OR "focus group\*" or photovoice OR "photo voice" OR "mixed method\*")) AND TIPOS DE DOCUMENTOS: (Article OR Review)

20) ((TS=(ethic\* OR bioethic\* OR "unintended consequences" OR "skills and training" OR "benefits and harms" OR beliefs OR "patient\* autonomy" OR dignity OR moral\* OR religio\* OR "human rights" OR humanism OR "patient\* integrity" OR principlism OR normativ\* OR "principle base\*" OR beneficence OR "non maleficence" OR philosoph\* OR aristoteles OR socrates OR justice OR fairness OR "patient\* expectation\*" OR "patient\* accessibility\*" OR beauchamp OR childress OR "wide reflective\*" OR socratic OR "social shaping" OR casuistry OR "coherence analy\*" OR eclectic\* OR "right to die" OR "right to life" OR "social value\*" OR "ethnic value\*" OR "personal value\*" OR "benefit harm" OR "harm benefit" OR elsi OR elsa))) AND TIPOS DE DOCUMENTOS: (Article OR Review)

21) ((TS=(privacy OR fraud OR "government regulation" OR "health care disparity" OR "health care delivery" OR "humanism" OR "human rights" OR "insurance" OR "reimbursement" OR "jurisprudence" OR law OR "legislation and jurisprudence" OR "patient right" OR "prejudice" OR "professional autonomy" OR "professional misconduct") OR TS=((healthcare OR "health care" OR "health care system\*" OR nonclinical OR "community based") NEAR/1 (deliver\* OR distribution\* )) OR TS=(liabilit\* OR litigation\* OR constitutional OR laws OR jurisprudence OR complicit\* OR private OR confidential\*) OR TS=((care OR treatment) NEAR/2 (duty OR obligat\*)) OR TS=(social\* NEAR/1 (responsibl\* OR obligat\*)) OR TS=((informed OR presumed) NEAR/2 (choice OR "decision making")) OR Ti=("basic right\*" OR "access\* right" OR "duty to know"

OR "equally access\*" OR "external pressure" OR "fundamental right\*" OR "human right\*" OR "informed choice" OR "informed decision making" OR "public pressure" OR "regulatory frame\*" OR "right of access\*" OR "right to know" OR acceptance OR accessibility OR accountability OR autonomy OR beneficence OR "civil right\*" OR communitarian\* OR "community values" OR confidentiality OR dignity OR directive OR disclosure OR discrimination OR elsi OR elsis OR equality OR equity OR fairness OR freedom OR harm OR inequalit\* OR inequity OR "patient\* integrity" OR justice OR law OR lawmaker\* OR lawsuit\* OR lawyer\* OR legacy OR legal\* OR legislation OR legitimacy OR liability OR litigation OR medicolegal OR "non coverage" OR nonmaleficence OR "non maleficence" OR normative OR normativity OR permissibility OR prejudice\* OR privacy OR reimburse\* OR "social values" OR stigma OR stigmas OR stigmatisation OR stigmatise OR stigmatization OR stigmatize OR transparency OR uncertainty OR "value judgment")) AND TIPOS DE DOCUMENTOS: (Article OR Review)

22) (TI=(organization\*) OR TS=((("personnel management" OR "professional practice" OR "organization and management" OR "healthcare common procedure coding system" OR "case manager" OR "program development" OR "work planning" OR implementation\* OR "information needs" OR "need assessment\*" OR skills OR attitud\* OR culture OR "quality assurance" OR sustainability OR centralization OR decentralization OR "hospital management" OR supplier\*) NEAR/9 (patient\* OR client\* OR user OR users OR practice\* OR hospital\* OR home\* OR "primary care" OR clinical OR medical OR nurse\* OR physician\* OR profesional\*))) AND TIPOS DE DOCUMENTOS: (Article OR Review)

23) ((TI=(social OR "social burden\*" OR "social impact\*" OR "information needs" OR "self care" OR "self management" OR "trade off") OR TS=("social acceptance" OR "social aspect" OR "social norm" OR "social problem" OR "social rejection" OR "social status" OR "social structure" OR "social aspects and related phenomena" OR "social burden\*" OR "social impact\*" OR choice\* OR "information needs" OR communication\* OR "self care" OR "self management" OR "trade off")) AND TIPOS DE DOCUMENTOS: (Article OR Review)

24) ((TS=("patient attitude" OR "patient participation" OR "patient decision making" OR "patient preference" OR "patient satisfaction") OR TI=("service user" OR preference\* OR opinion OR perception\*

OR perspective\* OR view\* OR voice\* OR experience\* OR dejection\*  
OR wish OR wishes OR attitude\* OR wellbeing OR "well being" OR  
"self care" OR self\* OR belief\* OR concern\* OR worry\* OR burden\*  
OR problem\* OR distress OR psychology\* OR "social activity\*" OR  
family\* OR friend\* OR emotion\* OR satisfy\* OR dissatisfy\* OR happy\*  
OR unhappy\* OR behavior\* OR lifestyle OR routine OR life OR  
autonomy OR "activities of daily living" OR "quality of life" OR  
"everyday life" OR skeptic\* OR enthusiasm\* OR "daily lives" OR  
"frequent or daily users" OR acceptance\*)) AND TIPOS DE  
DOCUMENTOS: (Article OR Review)

25) #19 AND #18

26) #20 AND #18

27) #21 AND #18

28) #22 AND #18

29) #23 AND #18

30) #24 AND #18

31) #30 OR #29 OR #28 OR #27 OR #26 OR #25

## Anexo 6. Niveles de evidencia y grados de recomendación. Criterios GRADE.

Clasificación de la calidad de la evidencia científica en el sistema GRADE [73]

Calidad	Diseño del estudio	Disminuir si*	Aumentar si**
Alta ⊕⊕⊕⊕	ECA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Limitación de la calidad del estudio: Importante (-1) Muy importante (-2)</li> </ul>	Asociación: <ul style="list-style-type: none"> <li>Evidencia científica de una fuerte asociación (RR&gt;2 o &lt;0,5 basado en estudios observacionales sin factores de confusión) (+1)</li> </ul>
Moderada ⊕⊕⊕⊖	Estudios observacionales	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inconsistencia importante (-1)</li> <li>Alguna (-1) o gran incertidumbre (-2) acerca de que la evidencia científica sea directa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evidencia científica de una muy fuerte asociación (RR&gt;5 o &lt;0,2 basado en estudios sin posibilidad de sesgos) (+2)</li> </ul>
Baja ⊕⊕⊖⊖	Otros tipos de diseño	<ul style="list-style-type: none"> <li>Datos escasos o imprecisos (-1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gradiente dosis-respuesta (+1)</li> </ul>
Muy baja ⊕⊖⊖⊖		<ul style="list-style-type: none"> <li>Alta probabilidad de sesgo de notificación (-1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Todos los posibles factores de confusión podrían haber reducido el efecto observado (+1)</li> </ul>

\* En el caso de los ECA, se puede disminuir la calificación de la calidad de la evidencia científica.

\*\* En el caso de los estudios observacionales, se puede aumentar la calificación de la calidad de la evidencia científica.

RR: riesgo relativo

<b>Implicaciones de la fuerza de recomendación en el sistema GRADE</b>			
<b>Recomendación</b>	<b>Pacientes / Cuidadores</b>	<b>Clínicos</b>	<b>Gestores / Planificadores</b>
Fuerte	La mayor parte de las personas bien informadas estarían de acuerdo con la acción recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estarían	La mayoría de los pacientes deberían recibir la intervención recomendada	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones
Condicional	La mayor parte de las personas bien informadas estarían de acuerdo con la acción recomendada pero una minoría importante no	Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que el médico tiene que ayudar a cada paciente a llegar a la decisión más consistente con sus valores y preferencias	Existe necesidad de un debate importante y la participación de los grupos de interés

Fuente: *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* [73]

## Anexo 7. Estudios excluidos.

Diseño / tipo de estudio	
1.	Al Tmimi L, Van de Velde M, Herijgers P, Meyns B, Meyfroidt G, Milisen K, Fieuws S, Coburn M, Poesen K, Rex S. Xenon for the prevention of postoperative delirium in cardiac surgery: study protocol for a randomized controlled clinical trial. <i>Trials</i> . 2015 Oct 9;16:449. doi: 10.1186/s13063-015-0987-4.
2.	Arendts G, Love J, Nagree Y, Bruce D, Hare M, Dey I. Rates of Delirium Diagnosis Do Not Improve with Emergency Risk Screening: Results of the Emergency Department Delirium Initiative Trial. <i>J Am Geriatr Soc</i> . 2017 Aug;65(8):1810-1815.
3.	Bily, B.; Sabol, F.; Török, P.; Artemiou, P.; Bilecova-Rabajdova, M.; Kolarcik, P. Influence of prophylactic melatonin administration on the incidence of early postoperative delirium in cardiac surgery patients. <i>Anaesthesiology &amp; Intensive Medicine / Anesteziologie a Intenzivni Medicina</i> . 2015, Vol. 26 Issue 6, p319-327. 9p.
4.	Danila MI, Melnick JA, Mudano A, Flood K, Booth K, Kirklín K, Saag KG. A Performing Arts Intervention Improves Cognitive Dysfunction in 50 Hospitalized Older Adults. <i>Innov Aging</i> . 2018 Jun;2(2):igy013.
5.	Dharmarajan K, Swami S, Gou RY, Jones RN, Inouye SK. Pathway from Delirium to Death: Potential In-Hospital Mediators of Excess Mortality. <i>J Am Geriatr Soc</i> . 2017 May;65(5):1026-1033.
6.	Fick DM. Innovations in delirium assessment and early results of a nurse led multi-dimensional cluster randomized trial intervention for delirium superimposed on dementia. <i>International psychogeriatrics</i> . 2015;27 (IPA 17th International Congress): S8.
7.	Mestres Gonzalvo C, de Wit HAJM, van Oijen BPC, Deben DS, Hurkens KPGM, Mulder WJ, Janknegt R, Schols JMGA, Verhey FR, Winkens B, van der Kuy PM. Validation of an automated delirium prediction model (DELirium MOdel (DEMO)): an observational study. <i>BMJ Open</i> . 2017 Nov 8;7(11):e016654.
8.	Gorski S, Piotrowicz K, Rewiuk K, Halicka M, Kalwak W, Rybak P, Grodzicki T. Nonpharmacological Interventions Targeted at Delirium Risk Factors, Delivered by Trained Volunteers (Medical and Psychology Students), Reduced Need for Antipsychotic Medications and the Length of Hospital Stay in Aged Patients Admitted to an Acute Internal Medicine Ward: Pilot Study. <i>Biomed Res Int</i> . 2017;2017:1297164.
9.	Humeidan ML, Otey A, Zuleta-Alarcon A, Mavarez-Martinez A, Stoicea N, Bergese S. Perioperative Cognitive Protection-Cognitive Exercise and Cognitive Reserve (The Neurobics Trial): A Single-blind Randomized Trial. <i>Clin Ther</i> . 2015 Dec 1;37(12):2641-50.
10.	Kratz T, Heinrich M, Schlauß E, Diefenbacher A. Preventing postoperative delirium. <i>Dtsch Arztebl Int</i> . 2015 Apr 24;112(17):289-96.
11.	Li YW, Li HJ, Li HJ, Feng Y, Yu Y, Guo XY, Li Y, Zhao BJ, Hu XY, Zuo MZ, Zhang HY, Wang MR, Ji P, Yan XY, Wu YF, Wang DX. Effects of two different anesthesia-analgesia methods on incidence of postoperative delirium in elderly patients undergoing major thoracic and abdominal

surgery: study rationale and protocol for a multicenter randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol.* 2015 Oct 13;15:144.

12. Perkisas SM, Vandewoude MF. Ramelteon for prevention of delirium in hospitalized older patients. *JAMA.* 2015 May 5;313(17):1745-6.
13. Riegger H, Hollinger A, Seifert B, Toft K, Blum A, Zehnder T, Siegemund M. Baden Prevention and Reduction of Incidence of Postoperative Delirium Trial (PRIDE): a phase IV multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of ketamine versus haloperidol for prevention of postoperative delirium. *Trials.* 2018 Feb 26;19(1):142.
14. Shaefi S, Marcantonio ER, Mueller A, Banner-Goodspeed V, Robson SC, Spear K, Otterbein LE, O'Gara BP, Talmor DS, Subramaniam B. Intraoperative oxygen concentration and neurocognition after cardiac surgery: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2017 Dec 19;18(1):600.
15. Simonis FD, Binnekade JM, Braber A, Gelissen HP, Heidt J, Horn J, Innemee G, de Jonge E, Juffermans NP, Spronk PE, Steuten LM, Tuinman PR, Vriens M, de Vreede G, de Wilde RB, Serpa Neto A, Gama de Abreu M, Pelosi P, Schultz MJ. PReVENT--protective ventilation in patients without ARDS at start of ventilation: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2015 May 24;16:226.
16. van der Zanden V, Beishuizen SJ, Scholtens RM, de Jonghe A, de Rooij SE, van Munster BC. The Effects of Blood Transfusion on Delirium Incidence. *J Am Med Dir Assoc.* 2016 Aug 1;17(8):748-53.
17. Wu S;Marcus R;Supiano M. The epidemic of immobility in hospitalized older patients. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2015 (AGS 2015 Annual Meeting);63:S121.
18. Xin X, Xin F, Chen X, Zhang Q, Li Y, Huo S, Chang C, Wang Q. Hypertonic saline for prevention of delirium in geriatric patients who underwent hip surgery. *J Neuroinflammation.* 2017 Nov 14;14(1):221.
19. Yue J. A Perioperative Multidisciplinary Intervention to Prevent Postoperative Delirium in Chinese Elderly Patients: A Cluster Randomized Controlled Pilot Study. *The Gerontologist.* 2015 Nov;55(Suppl 2):182.
20. Zhang Y, Li HJ, Wang DX, Jia HQ, Sun XD, Pan LH, Ye QS, Ouyang W, Jia Z, Zhang FX, Guo YQ, Ai YQ, Zhao BJ, Yang XD, Zhang QG, Yin N, Tan HY, Liu ZH, Yu JB, Ma D. Impact of inhalational versus intravenous anaesthesia on early delirium and long-term survival in elderly patients after cancer surgery: study protocol of a multicentre, open-label, and randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2017 Nov 28;7(11):e018607.

#### **Población (< 65 años)**

1. Abbasi S, Farsaei S, Ghasemi D, Mansourian M. Potential Role of Exogenous Melatonin Supplement in Delirium Prevention in Critically Ill Patients: A Double-Blind Randomized Pilot Study. *Iran J Pharm Res.* 2018 Fall;17(4):1571-1580.
2. Abdelgalel E. F. Dexmedetomidine versus haloperidol for prevention of delirium during non-invasive mechanical ventilation. *Egyptian Journal of Anaesthesia.* 2016 Oct; 32 (4): 473-481.
3. Al-Qadheeb NS, Skrobik Y, Schumaker G, Pacheco MN, Roberts RJ, Ruthazer RR, Devlin JW. Preventing ICU Subsyndromal Delirium Conversion to Delirium With Low-Dose IV Haloperidol:

A Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *Crit Care Med.* 2016 Mar;44(3):583-91.

4. Álvarez EA, Garrido MA, Tobar EA, Prieto SA, Vergara SO, Briceño CD, González FJ. Occupational therapy for delirium management in elderly patients without mechanical ventilation in an intensive care unit: A pilot randomized clinical trial. *J Crit Care.* 2017 Feb;37:85-90.
5. Avidan MS, Maybrier HR, Abdallah AB, Jacobsohn E, Vlissides PE, Pryor KO, Veselis RA, Grocott HP, Emmert DA, Rogers EM, Downey RJ, Yulico H, Noh GJ, Lee YH, Waszynski CM, Arya VK, Pagel PS, Hudetz JA, Muench MR, Fritz BA, Waberski W, Inouye SK, Mashour GA; PODCAST Research Group. Intraoperative ketamine for prevention of postoperative delirium or pain after major surgery in older adults: an international, multicentre, double-blind, randomised clinical trial. *Lancet.* 2017 Jul 15;390(10091):267-275.
6. Azeem TMA, Yosif NE, Alansary AM, Esmat IM, Mohamed AK. Dexmedetomidine vs morphine and midazolam in the prevention and treatment of delirium after adult cardiac surgery; a randomized, double-blinded clinical trial. *Saudi J Anaesth.* 2018 Apr-Jun;12(2):190-197.
7. Bello M;Calero K;Anderson WM;Munro CL;Cairns P;Ji M. Delirium in the ICU: does sleep play a role? *Sleep.* 2016; 39 (Abstract Supplement): A265
8. Besch G, Vettoretti L, Claveau M, Boichut N, Mahr N, Bouhake Y, Liu N, Chazot T, Samain E, Pili-Floury S. Early post-operative cognitive dysfunction after closed-loop versus manual target controlled-infusion of propofol and remifentanyl in patients undergoing elective major non-cardiac surgery: Protocol of the randomized controlled single-blind POCD-ELA trial. *Medicine (Baltimore).* 2018 Oct;97(40):e12558.
9. Bornemann-Cimenti H, Wejborra M, Michaeli K, Edler A, Sandner-Kiesling A. The effects of minimal-dose versus low-dose S-ketamine on opioid consumption, hyperalgesia, and postoperative delirium: a triple-blinded, randomized, active-and placebo-controlled clinical trial. *Minerva Anesthesiol.* 2016 Oct;82(10):1069-1076.
10. Colak Z, Borojevic M, Bogovic A, Ivancan V, Biocina B, Majeric-Kogler V. Influence of intraoperative cerebral oximetry monitoring on neurocognitive function after coronary artery bypass surgery: a randomized, prospective study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015 Mar;47(3):447-54.
11. Ding L, Zhang H, Mi W, Wang T, He Y, Zhang X, Ma X, Li H. Effects of dexmedetomidine on anesthesia recovery period and postoperative cognitive function of patients after robot-assisted laparoscopic radical cystectomy. *Int J Clin Exp Med.* 2015 Jul 15;8(7):11388-95.
12. Fraser D, Spiva L, Forman W, Hallen C. Original Research: Implementation of an Early Mobility Program in an ICU. *Am J Nurs.* 2015 Dec;115(12):49-58.
13. Grover S, Mahajan S, Chakrabarti S, Avasthi A. Comparative effectiveness of quetiapine and haloperidol in delirium: A single blind randomized controlled study. *World J Psychiatry.* 2016 Sep 22;6(3):365-71.
14. Hamzehpour H;Valiee S;Majedi MA;Roshani D;Seidi J. The Effect of Care Plan Based on Roy Adaptation Model on the Incidence and Severity of Delirium in Intensive Care Unit Patients: A Randomised Controlled Trial. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2018 Nov, Vol-12(11): LC21-LC25.



15. Hui D, Frisbee-Hume S, Wilson A, Dibaj SS, Nguyen T, De La Cruz M, Walker P, Zhukovsky DS, Delgado-Guay M, Vidal M, Epner D, Reddy A, Tanco K, Williams J, Hall S, Liu D, Hess K, Amin S, Breitbart W, Bruera E. Effect of Lorazepam With Haloperidol vs Haloperidol Alone on Agitated Delirium in Patients With Advanced Cancer Receiving Palliative Care: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Sep 19;318(11):1047-1056.
16. Johnson K, Fleury J, McClain D. Music intervention to prevent delirium among older patients admitted to a trauma intensive care unit and a trauma orthopaedic unit. *Intensive Crit Care Nurs*. 2018 Aug;47:7-14.
17. Kenes MT, Stollings JL, Wang L, Girard TD, Ely EW, Pandharipande PP. Persistence of Delirium after Cessation of Sedatives and Analgesics and Impact on Clinical Outcomes in Critically Ill Patients. *Pharmacotherapy*. 2017 Nov;37(11):1357-1365.
18. Khan BA, Perkins AJ, Campbell NL, Gao S, Farber MO, Wang S, Khan SH, Zarzaur BL, Boustani MA. Pharmacological Management of Delirium in the Intensive Care Unit: A Randomized Pragmatic Clinical Trial. *J Am Geriatr Soc*. 2019 May;67(5):1057-1065.
19. Khan BA, Perkins AJ, Campbell NL, Gao S, Khan SH, Wang S, Fuchita M, Weber DJ, Zarzaur BL, Boustani MA, Kesler K. Preventing Postoperative Delirium After Major Noncardiac Thoracic Surgery-A Randomized Clinical Trial. *J Am Geriatr Soc*. 2018 Dec;66(12):2289-2297.
20. Kim JA, Ahn HJ, Yang M, Lee SH, Jeong H, Seong BG. Intraoperative use of dexmedetomidine for the prevention of emergence agitation and postoperative delirium in thoracic surgery: a randomized-controlled trial. *Can J Anaesth*. 2019 Apr;66(4):371-379.
21. Kolanowski A, Mogle J, Fick DM, Campbell N, Hill N, Mulhall P, Behrens L, Colanecceco E, Boustani M, Clare L. Anticholinergic Exposure During Rehabilitation: Cognitive and Physical Function Outcomes in Patients with Delirium Superimposed on Dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2015 Dec;23(12):1250-1258.
22. Kwon M, Patel N;Arunthari V. Nocturnal dexmedetomidine for prevention of delirium in the ICU. *Journal of Clinical Outcomes Management*. 2018 October;25(8):354-356.
23. Liu D, Lyu J, Zhao H, An Y. The influence of analgesic-based sedation protocols on delirium and outcomes in critically ill patients: A randomized controlled trial. *PLoS One*. 2017 Sep 14;12(9):e0184310.
24. Lu X, Li J, Li T, Zhang J, Li ZB, Gao XJ, Xu L. Clinical study of midazolam sequential with dexmedetomidine for agitated patients undergoing weaning to implement light sedation in intensive care unit. *Chin J Traumatol*. 2016 Apr 1;19(2):94-6.
25. MacLaren R, Preslaski CR, Mueller SW, Kiser TH, Fish DN, Lavelle JC, Malkoski SP. A randomized, double-blind pilot study of dexmedetomidine versus midazolam for intensive care unit sedation: patient recall of their experiences and short-term psychological outcomes. *J Intensive Care Med*. 2015 Mar;30(3):167-75.
26. Mistraretti G, Umbrello M, Salini S, Cadringer P, Formenti P, Chiumello D, Villa C, Russo R, Francesconi S, Valdambri F, Bellani G, Palo A, Riccardi F, Ferretti E, Festa M, Gado AM, Taverna M, Pinna C, Barbiero A, Ferrari PA, Iapichino G; SedaEN investigators. Enteral versus intravenous approach for the sedation of critically ill patients: a randomized and controlled trial. *Crit Care*. 2019 Jan 7;23(1):3.

27. Mohammadi M, Ahmadi M, Khalili H, Cheraghchi H, Arbabi M. Cyproheptadine for the Prevention of Postoperative Delirium: A Pilot Study. *Ann Pharmacother*. 2016 Mar;50(3):180-7.
28. Moon KJ, Lee SM. The effects of a tailored intensive care unit delirium prevention protocol: A randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud*. 2015 Sep;52(9):1423-32.
29. Mu DL, Zhang DZ, Wang DX, Wang G, Li CJ, Meng ZT, Li YW, Liu C, Li XY. Parecoxib Supplementation to Morphine Analgesia Decreases Incidence of Delirium in Elderly Patients After Hip or Knee Replacement Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Anesth Analg*. 2017 Jun;124(6):1992-2000.
30. Needham DM, Colantuoni E, Dinglas VD, Hough CL, Wozniak AW, Jackson JC, Morris PE, Mendez-Tellez PA, Ely EW, Hopkins RO. Rosuvastatin versus placebo for delirium in intensive care and subsequent cognitive impairment in patients with sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: an ancillary study to a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2016 Mar;4(3):203-12.
31. Page VJ, Ely EW, Gates S, Zhao XB, Alce T, Shintani A, Jackson J, Perkins GD, McAuley DF. Effect of intravenous haloperidol on the duration of delirium and coma in critically ill patients (Hope-ICU): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2013 Sep;1(7):515-23.
32. Perbet S, Verdonk F, Godet T, Jabaudon M, Chartier C, Cayot S, Guerin R, Morand D, Bazin JE, Futier E, Pereira B, Constantin JM. Low doses of ketamine reduce delirium but not opiate consumption in mechanically ventilated and sedated ICU patients: A randomised double-blind control trial. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2018 Dec;37(6):589-595..
33. Radtke FM, Franck M, Lendner J, Krüger S, Wernecke KD, Spies CD. Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth*. 2013 Jun;110 Suppl 1:98-105.
34. Saager L, Duncan AE, Yared JP, Hesler BD, You J, Deogaonkar A, Sessler DI, Kurz A. Intraoperative tight glucose control using hyperinsulinemic normoglycemia increases delirium after cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2015 Jun;122(6):1214-23.
35. Sampson EL, Raven PR, Ndhlovu PN, Vallance A, Garlick N, Watts J, Blanchard MR, Bruce A, Blizard R, Ritchie CW. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil hydrochloride (Aricept) for reducing the incidence of postoperative delirium after elective total hip replacement. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007 Apr;22(4):343-9.
36. Seguí Díaz M. [Can a multifactorial intervention prevent cognitive impairment in the elderly patient?]. *Semergen*. 2016 May-Jun;42(4):263-5.
37. Shu A;Liu X;Wang Q;Chen X;Zhan L. Study on cerebral protective effect of dexmedetomidine during anesthesia in cardiac valve replacement surgery. *Int J Clin Exp Med* 2017;10(1):1066-1072
38. Simons KS, Laheij RJ, van den Boogaard M, Moviat MA, Paling AJ, Polderman FN, Rozendaal FW, Salet GA, van der Hoeven JG, Pickkers P, de Jager CP. Dynamic light application therapy to reduce the incidence and duration of delirium in intensive-care patients: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2016 Mar;4(3):194-202.
39. Skrobik Y, Duprey MS, Hill NS, Devlin JW. Low-Dose Nocturnal Dexmedetomidine Prevents

ICU Delirium. A Randomized, Placebo-controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 May 1;197(9):1147-1156.

40. Spence J, Belley-Côté E, Lee SF, Bangdiwala S, Whitlock R, LeManach Y, Syed S, Lamy A, Jacobsohn E, MacIsaac S, Devereaux PJ, Connolly S. The role of randomized cluster crossover trials for comparative effectiveness testing in anesthesia: design of the Benzodiazepine-Free Cardiac Anesthesia for Reduction in Postoperative Delirium (B-Free) trial. *Can J Anaesth.* 2018 Jul;65(7):813-821.
41. Subramaniam B, Shankar P, Shaefi S, Mueller A, O'Gara B, Banner-Goodspeed V, Gallagher J, Gasangwa D, Patxot M, Packiasabapathy S, Mathur P, Eikermann M, Talmor D, Marcantonio ER. Effect of Intravenous Acetaminophen vs Placebo Combined With Propofol or Dexmedetomidine on Postoperative Delirium Among Older Patients Following Cardiac Surgery: The DEXACET Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019 Feb 19;321(7):686-696.
42. Susheela AT, Packiasabapathy S, Gasangwa DV, Patxot M, O'Neal J, Marcantonio E, Subramaniam B. The use of dexmedetomidine and intravenous acetaminophen for the prevention of postoperative delirium in cardiac surgery patients over 60 years of age: a pilot study. Version 2. *F1000Res.* 2017 Oct 16 [revised 2017 Jan 1];6:1842.
43. van den Boogaard M, Slooter AJC, Brüggemann RJM, Schoonhoven L, Beishuizen A, Vermeijden JW, Pretorius D, de Koning J, Simons KS, Dennesen PJW, Van der Voort PHJ, Houterman S, van der Hoeven JG, Pickkers P; REDUCE Study Investigators, van der Woude MCE, Besselink A, Hofstra LS, Spronk PE, van den Bergh W, Donker DW, Fuchs M, Karakus A, Koeman M, van Duijnoven M, Hannink G. Effect of Haloperidol on Survival Among Critically Ill Adults With a High Risk of Delirium: The REDUCE Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018 Feb 20;319(7):680-690.
44. Whitlock RP, Devereaux PJ, Teoh KH, Lamy A, Vincent J, Pogue J, Paparella D, Sessler DI, Karthikeyan G, Villar JC, Zuo Y, Avezum Á, Quantz M, Tagarakis GI, Shah PJ, Abbasi SH, Zheng H, Pettit S, Chrolavicius S, Yusuf S; SIRS Investigators. Methylprednisolone in patients undergoing cardiopulmonary bypass (SIRS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015 Sep 26;386(10000):1243-1253.
45. Xuan Y, Fan R, Chen J, Wang Y, Wu J, Yang J, Luo Y. Effects of dexmedetomidine for postoperative delirium after joint replacement in elderly patients: A randomized, double-blind, and placebo-controlled trial. *Int J Clin Exp Med* 2018;11(12):13147-13157.
46. Yang X, Li Z, Gao C, Liu R. Effect of dexmedetomidine on preventing agitation and delirium after microvascular free flap surgery: a randomized, double-blind, control study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015 Jun;73(6):1065-72.
47. van den Boogaard M, Slooter AJC, Brüggemann RJM, Schoonhoven L, Beishuizen A, Vermeijden JW, Pretorius D, de Koning J, Simons KS, Dennesen PJW, Van der Voort PHJ, Houterman S, van der Hoeven JG, Pickkers P; REDUCE Study Investigators, van der Woude MCE, Besselink A, Hofstra LS, Spronk PE, van den Bergh W, Donker DW, Fuchs M, Karakus A, Koeman M, van Duijnoven M, Hannink G. Effect of Haloperidol on Survival Among Critically Ill Adults With a High Risk of Delirium: The REDUCE Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018 Feb 20;319(7):680-690.

### Intervención

1. Gustafsson M, Sjölander M, Pfister B, Schneede J, Lövheim H. Effects of Pharmacists' Interventions on Inappropriate Drug Use and Drug-Related Readmissions in People with Dementia-A Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Pharmacy (Basel)*. 2018 Jan 16;6(1)
2. Martínez-Velilla N, Casas-Herrero A, Zambom-Ferraresi F, Sáez de Asteasu ML, Lucia A, Galbete A, García-Baztán A, Alonso-Renedo J, González-Glaría B, Gonzalo-Lázaro M, Apezteguía Iráizoz I, Gutiérrez-Valencia M, Rodríguez-Mañas L, Izquierdo M. Effect of Exercise Intervention on Functional Decline in Very Elderly Patients During Acute Hospitalization: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2019 Jan 1;179(1):28-36.
3. Pfister B, Jonsson J, Gustafsson M. Drug-related problems and medication reviews among old people with dementia. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2017 Jun 27;18(1):52.
4. Vives R, Fernandez-Galinski D, Gordo F, Izquierdo A, Oliva JC, Colilles C, Pontes C. Effects of bupivacaine or levobupivacaine on cerebral oxygenation during spinal anesthesia in elderly patients undergoing orthopedic surgery for hip fracture: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol*. 2019 Jan 31;19(1):17.
5. Wang NY, Hirao A, Sieber F. Association between intraoperative blood pressure and postoperative delirium in elderly hip fracture patients. *PLoS One*. 2015 Apr 10;10(4):e0123892.

### Outcomes

1. Al Tmimi L, Van Hemelrijck J, Van de Velde M, Sergeant P, Meyns B, Missant C, Jochmans I, Poesen K, Coburn M, Rex S. Xenon anaesthesia for patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery: a prospective randomized controlled pilot trial. *Br J Anaesth*. 2015 Oct;115(4):550-9.
2. Chen K, Wei P, Zheng Q, Zhou J, Li J. Neuroprotective effects of intravenous lidocaine on early postoperative cognitive dysfunction in elderly patients following spine surgery. *Med Sci Monit*. 2015 May 15;21:1402-7.
3. Lee KH, Kim JY, Kim JW, Park JS, Lee KW, Jeon SY. Influence of Ketamine on Early Postoperative Cognitive Function After Orthopedic Surgery in Elderly Patients. *Anesth Pain Med*. 2015 Oct 17;5(5):e28844.

### Idioma

1. Ding L, Zhang H, Mi W, He Y, Zhang X, Ma X, Li H. [Effects of dexmedetomidine on recovery period of anesthesia and postoperative cognitive function after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy in the elderly people]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2015 Feb;40(2):129-35.

### Autores no responden

1. Chan MT, Cheng BC, Lee TM, Gin T; CODA Trial Group. BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2013 Jan;25(1):33-42.
2. He F; Shen L; Zhong J. A study of dexmedetomidine in the prevention of postoperative delirium in elderly patients after vertebral osteotomy. *Int J Clin Exp Med* 2018;11(5):4984-4990
3. Li YN, Zhang Q, Yin CP, Guo YY, Huo SP, Wang L, Wang QJ. Effects of nimodipine on

postoperative delirium in elderly under general anesthesia: A prospective, randomized, controlled clinical trial. *Medicine (Baltimore)*. 2017 May;96(19):e6849.

4. Papaioannou A, Fraidakis O, Michaloudis D, Balalis C, Askitopoulou H. The impact of the type of anaesthesia on cognitive status and delirium during the first postoperative days in elderly patients. *Eur J Anaesthesiol*. 2005 Jul;22(7):492-9.
5. Stoppe C, Fahlenkamp AV, Rex S, Veeck NC, Gozdowsky SC, Schälte G, Autschbach R, Rossaint R, Coburn M. Feasibility and safety of xenon compared with sevoflurane anaesthesia in coronary surgical patients: a randomized controlled pilot study. *Br J Anaesth*. 2013 Sep;111(3):406-16.
6. Wang R, Chen J, Wu G. Variable lung protective mechanical ventilation decreases incidence of postoperative delirium and cognitive dysfunction during open abdominal surgery. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Nov 15;8(11):21208-14.
7. Pesonen A, Suojaranta-Ylinen R, Hammarén E, Kontinen VK, Raivio P, Tarkkila P, et al. Pregabalin has an opioid-sparing effect in elderly patients after cardiac surgery: a randomized placebo-controlled trial. *British Journal of Anaesthesia* 2011;106(6):873–81.

## Anexo 8. Estudios en marcha.

Nº registro/ Evaluación	Intervención	Población	Diseño	IP Localización	Fecha de registro
IRCT20190419 043320N1	Melatonina	Población ≥ 60 años	ECA	Ghotberavandi Blv, Kashan University of Medical Sciences Kashan Isfahan Iran (Islamic Republic of)	Mayo 2019
NCT03591120	Protocolo para prevención del delirium	Población ≥ 65 años	ECA	Asokumar Buvanendran y Robert J McCarthy	Julio 2018
NTR7171	Programa de detección para mayores	Población ≥ 70 años	EO	Blomaard Laura C.	Abril 2018
JPRN- UMIN00003010 4	Intervención de enfermería para prevenir el delirium	Población ≥ 60 años	ECA	Eriko Sugawara Yokohama Brain and Spine Center Department of Neurology	Noviembre 2017
DRKS0001331 1	Intervención no farmacológi ca	Población ≥ 70 años	ECA	Gerhard Eschweiler Geriatrisches Zentrum am Universitätsklinikum Tübingen	Noviembre 2017
ISRCTN82293 702	Intervención educativa (e-learning)	Población ≥ 70 años	EO	Koen Milisen Academic Centre for Nursing and Midwifery, Leuven, Belgium	Enero 2010 (completa do 2011)
ACTRN126170 00742370	Intervención multicompo nente	Población ≥ 75 años	EO	Carolyn Hullick John Hunter Hospital Lookout Road New Lambton Heights, Australia	Mayo 2017
NTR5932	Intervención multicompo nente	Población ≥ 70 años	EO	Alexa Mosk	Enero 2016
JPRN- UMIN00001568 1	Suvolexant	Población entre 65 y 90 años	ECA	Kotaro Hatta, Juntendo University Nerima Hospital Department of Psychiatry	Febrero 2015
ISRCTN011873 72	Intervención multicompo nente	Población ≥ 65 años	ECA	Marie Fletcher, Leeds Institute of Clinical Trials Research Clinical Trials Research Unit University of Leeds, United Kingdom	Marzo 2014 (completa do julio 2015)
ISRCTN65924 234	Programa de prevención del delirium	Población ≥ 65 años	EO	John Young, The Academic Unit of Elderly Care and Rehabilitation Bradford Royal Infirmary Duckworth	Junio 2012

				Lane West Yorkshire, Bradford United Kingdom	
NCT01555996	Intervención de terapia ocupacional	Población entre 60 y 95 años	EO	Evelyn Alvarez, University of Chile	Enero 2012
NCT01198938	Melatonina	Población ≥ 60 años	ECA	Rita Katznelson, Toronto General Hospital	Febrero 2015
NCT00873379	Melatonina	Población ≥ 65 años	ECA	Chris Brymer, University of Western Ontario, Canada	Febrero 2015
NTR1225	Melatonina	Población ≥ 65 años	ECA	H.E. Oosten, van	Marzo 2008
ISRCTN55767 124	Intervención multicomponente	Población entre 73 y 104 años	EO	John Young, The Academic Unit of Elderly Care and Rehabilitation Bradford Royal Infirmary Duckworth Lane West Yorkshire, Bradford United Kingdom	Enero 2015
ECA: ensayo clínico aleatorizado; EO: estudio observacional; NI: no informado					

## Anexo 9. Tablas de evidencia de los estudios incluidos.

<b>Estudio</b>	Abizanda 2011 [145]			
	País: España			
	Financiación: Estudio financiado por el Instituto de Ciencias de la Salud, Junta de la Comunidad Castilla-La Mancha.			
<b>Objetivo</b>	Comparar los beneficios de una intervención de terapia ocupacional a corto plazo cuando se agrega al modelo de tratamiento convencional en la recuperación funcional de pacientes ingresados en una unidad geriátrica aguda.			
<b>Diseño</b>	ECA			
	Contexto: Hospital (Noviembre 2002-junio 2003)			
	Nº centros participantes: 1			
	Servicio hospitalario: medicina general			
Seguimiento hospitalario (días): 5 días				
<b>Participantes</b>	Criterios de selección:	Inclusión: Pacientes de 65 años o más ingresados consecutivamente en la unidad de geriatría aguda con una enfermedad médica aguda o una exacerbación de una afección crónica existente.		
		Exclusión: NI		
	Nº de pacientes reclutados: 400			
	Nº de pacientes aleatorizados: 400			
		Grupo experimental	Grupo control	
	Nº pacientes intervenidos:	198	202	
	Nº pacientes perdidos:	25	34	
	Características basales:			
	Nº hombres (%):	43,3	43,1	
	Edad <sup>†</sup> :	83,7±6,1	83,3±6,5	
	Comorbilidad (nº enfermedades) <sup>†</sup>	3,8±NI	3,5±NI	
Demencia (%)	35,3	31,4		
<b>Intervención</b>	Tipo de intervención: multicomponente			
	Frecuencia de la intervención: 1/día durante 5 días a la semana			
	Frecuencia del control del delirium: 1/día al ingreso y al alta hospitalaria			
	Duración de la intervención: Durante la hospitalización (media=5 sesiones por paciente)			
<b>Comparador</b>	Cuidado habitual			
<b>Resultados principales</b>		Grupo experimental	Grupo control	RR (IC 95%)/p-valor
	Incidencia del delirium *	27/186	39/184	0,68 (0,44 a 1,07)
	Duración del delirium <sup>†</sup>	NI	NI	NI



	Gravedad del delirium †	NI	NI	NI
	Mortalidad intrahospitalaria *	15/198	24/202	0,64 (0,34 a 1,18)
	Estancia media hospitalaria †	9,1±5,1	8,7±4,8	p=0,42
	Retorno a la vida independiente *	NI	NI	NI

ECA: Ensayo clínico aleatorizado; NI: No se informa; NA: no aplicable.  
† Media±DE (rango); \* eventos/total

<b>Estudio</b>	Aizawa 2002 [132]		
	País: Japón		
	Financiación: NI		
<b>Objetivo</b>	Evaluar efectividad de medicación para mejorar los trastornos del ciclo sueño-vigilia después de la cirugía para prevenir el delirium postcirugía, mediante la realización de un estudio prospectivo aleatorizado de 42 pacientes de edad avanzada que se sometieron a resección de cáncer gástrico o de colon a través de una laparotomía abierta.		
<b>Diseño</b>	ECA		
	Contexto: Hospital (Noviembre 1996-junio 1999)		
	Nº centros participantes: 1		
	Servicio hospitalario: Cirugía		
<b>Participantes</b>	Criterios de selección:	Inclusión: Pacientes consecutivos mayores de 70 años y menores de 86 años que se sometieron a resección de cáncer gástrico o colorrectal bajo anestesia general en un departamento del hospital.	
		Exclusión: Cirrosis o disfunción hepática; disfunción renal; trastorno respiratorio; otros factores de riesgo deficientes; trastorno mental; deterioro visual; resección prolongada de otros órganos o cirugía de emergencia. No excluyen delirium en el reclutamiento.	
	Nº de pacientes reclutados: 42		
	Nº de pacientes aleatorizados: 42		
		Grupo experimental	Grupo control
	Nº pacientes intervenidos:	20	20
	Nº pacientes perdidos:	1	1
	Características basales:		
	Nº hombres (%):	75	55
	Edad†:	75,9±4,5	76,2±4,1
	Comorbilidad (nº enfermedades) †	NI	NI
	Demencia (%)	NI	NI
	<b>Intervención</b>	Tipo de intervención: farmacológica (diazepam)	
Frecuencia de la intervención: 1/día			
Frecuencia del control del delirium: 2/día durante 7 días seguidos			
Duración de la intervención: 3 días			
<b>Comparador</b>	Cuidado habitual		
<b>Resultados</b>	Grupo experimental	Grupo control	RR (IC 95%)/p-

principales				valor
Incidencia del delirium *	1/20	7/20		014 (0,02 a 1,06)
Duración del delirium †	NI	NI		NI
Gravedad del delirium †	NI	NI		NI
Mortalidad intrahospitalaria *	NI	NI		NI
Estancia media hospitalaria †	25,6±9,4	29,9±16,2		p=0,30
Retorno a la vida independiente *	NI	NI		NI

ECA: Ensayo clínico aleatorizado; NI: No se informa; NA: no aplicable.  
† Media±DE (rango); \* eventos/total

<b>Estudio</b>	Al-Aama 2011 [107]		
	País: Canadá		
	Financiación: Este estudio fue financiado por la División de Medicina Geriátrica del Departamento de Medicina de la Schulich School of Medicine de la University of Western Ontario. Los fondos se proporcionaron a través de los fondos internos de la división sin interferencia o influencia externa.		
<b>Objetivo</b>	Evaluar la eficacia de dosis bajas de melatonina exógena para disminuir el delirium.		
<b>Diseño</b>	ECA		
	Contexto: Hospital (octubre 2007-febrero 2008)		
	Nº centros participantes: 1		
	Servicio hospitalario: medicina general		
<b>Participantes</b>	Criterios de selección:	Inclusión: Admisiones de personas mayores de 65 años a través del departamento de emergencias en los servicios de medicina interna para pacientes hospitalizados.	
		Exclusión: Estadía o esperanza de vida esperada <48 horas; incapaz de comunicarse en inglés; incapaz de tomar medicamentos orales; tuvo una hemorragia intracraneal o convulsiones; INR <1 o >4 mientras tomaba warfarina; alergia conocida a los compuestos del estudio.	
	Nº de pacientes reclutados: 149		
	Nº de pacientes aleatorizados: 145		
		Grupo experimental	Grupo control
	Nº pacientes intervenidos:	77	73
	Nº pacientes perdidos:	9	12
	Características basales:		
	Nº hombres (%):	46	39
	Edad†:	84,3±5,9	84,6±6,2
Comorbilidad (nº enfermedades) †	5,3±2,3	5,2±1,9	
Demencia (%)	18	23	
<b>Intervención</b>	Tipo de intervención: farmacológica (melatonina)		
	Frecuencia de la intervención: 1/día		

	Frecuencia del control del delirium: 1/día			
	Duración de la intervención: 14 días o hasta el alta			
<b>Comparador</b>	Placebo (Lactosa 100 mg)			
<b>Resultados principales</b>		Grupo experimental	Grupo control	RR (IC 95%)/p-valor
	Incidencia del delirium *	2/56	10/52	0,19 (0,04 a 0,81)
	Duración del delirium †	NI	NI	NI
	Gravedad del delirium †	10,5±5,3	11,4±3	p=0,82
	Mortalidad intrahospitalaria *	6/61	8/61	0,75 (0,28 a 2,03)
	Estancia media hospitalaria †	18,5±26,4	14,5±21,6	p=0,36
	Retorno a la vida independiente *	NI	NI	NI
ECA: Ensayo clínico aleatorizado; NI: No se informa; NA: no aplicable. † Media±DE (rango); * eventos/total				

<b>Estudio</b>	Ashraf 2015 [115]		
	País: Estados Unidos		
	Financiación: NI		
<b>Objetivo</b>	El objetivo de este estudio fue investigar el efecto de la premedicación sobre el nueva aparición del delirium y la atención procesal en pacientes ancianos.		
<b>Diseño</b>	ECA		
	Contexto: Hospital (NI)		
	Nº centros participantes: 1		
	Servicio hospitalario: cirugía		
	Seguimiento hospitalario (días): NI, estancia hospitalaria		
<b>Participantes</b>	Criterios de selección:	Inclusión: Edad > 70 años; cateterismo cardíaco electivo. Exclusión: MMSE <20; delirium preexistente con CAM; alergia a la difenhidramina, diazepam o midazolam.	
	Nº de pacientes reclutados: 93		
	Nº de pacientes aleatorizados: 93		
		Grupo experimental	Grupo control
	Nº pacientes intervenidos:	47	46
	Nº pacientes perdidos:	NI	NI
	Características basales:		
	Nº hombres (%):	53	61
	Edad <sup>†</sup> :	78±4,8	77±3,5
	Comorbilidad (nº enfermedades) †	NI	NI
	Demencia (%)	NI	NI
<b>Intervención</b>	Tipo de intervención: farmacológica (diazepam)		
	Frecuencia de la intervención: 1/día		
	Frecuencia del control del delirium: 1/día durante 2 días		

	Duración de la intervención: 1 día			
<b>Comparador</b>	Cuidado habitual			
<b>Resultados principales</b>		Grupo experimental	Grupo control	RR (IC 95%)/p-valor
	Incidencia del delirium *	0/47	0/46	NA
	Duración del delirium †	NI	NI	NI
	Gravedad del delirium †	NI	NI	NI
	Mortalidad intrahospitalaria *	NI	NI	NI
	Estancia media hospitalaria †	NI	NI	NI
	Retorno a la vida independiente *	NI	NI	NI
CAM: Confusion Assessment method; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; MMSE: Mini Mental State Examination; NI: No se informa; NA: no aplicable. † Media±DE (rango); * eventos/total				

<b>Estudio</b>	Avendaño-Céspedes 2016 [146]		
	País: España		
	Financiación: Estudio financiado por RD12/0043 RETICEF, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad.		
<b>Objetivo</b>	Analizar si una intervención preventiva multicomponente no farmacológica guiada por enfermeras reduce la incidencia, duración y severidad de delirium en pacientes mayores hospitalizados en una Unidad Aguda Geriátrica.		
<b>Diseño</b>	ECA		
	Contexto: Hospital (Octubre de 2013-Febrero de 2014)		
	Nº centros participantes: 1		
	Servicio hospitalario: medicina general		
	Seguimiento hospitalario (días): NI, estancia hospitalaria		
<b>Participantes</b>	Criterios de selección:	Inclusión: Pacientes con edad ≥ 65 años hospitalizados en la Unidad Aguda Geriátrica con consentimiento informado firmado por el paciente o por su representante legal.	
		Exclusión: Situación agónica, no hablantes de español, deterioro cognitivo severo (Reisberg Global Deterioration Scale = 7), pacientes que comparten la misma habitación que un paciente incluido previamente para evitar sesgos de contaminación.	
	Nº de pacientes reclutados: 132		
	Nº de pacientes aleatorizados: 50		
		Grupo experimental	Grupo control
	Nº pacientes intervenidos:	21	29
	Nº pacientes perdidos:	0	0
	Características basales:		
	Nº hombres (%):	47,6	55,2
	Edad†:	85,8±6,2	87±4,9
Comorbilidad (nº enfermedades) †	2,1±1,7	2,2±1,3	

	Demencia (%)	NI	NI	
<b>Intervención</b>	Tipo de intervención: multicomponente			
	Frecuencia de la intervención: 1/día			
	Frecuencia del control del delirium: 1/día			
	Duración de la intervención: Durante la hospitalización			
<b>Comparador</b>	Cuidado habitual			
<b>Resultados principales</b>		Grupo experimental	Grupo control	RR (IC 95%)/p-valor
	Incidencia del delirium *	3/21	12/29	0,35 (0,11 a 1,07)
	Duración del delirium †	1,7±0,8	3,4±2,2	p= 0,03
	Gravedad del delirium †	35±15	65±45,9	p=0,32
	Mortalidad intrahospitalaria *	4/21	5/29	1,10 (0,34 a 3,63)
	Estancia media hospitalaria †	NI	NI	NI
	Retorno a la vida independiente *	NI	NI	NI
ECA: Ensayo clínico aleatorizado; NI: No se informa; NA: no aplicable. † Media±DE (rango); * eventos/total				

<b>Estudio</b>	Beaussier 2006 [150]		
	País: Francia Financiación: Estudio financiado por subvención institucional de la Assistance Publique-Hopitaux de Paris.		
<b>Objetivo</b>	El objetivo fue comparar la morfina intratecal y la morfina intravenosa controlada para el paciente (PCA) para la analgesia postoperatoria y el curso de recuperación después de una cirugía colorrectal mayor en pacientes ancianos.		
<b>Diseño</b>	ECA		
	Contexto: Hospital (julio 2001-diciembre 2003)		
	Nº centros participantes: 1		
	Servicio hospitalario: cirugía Seguimiento hospitalario (días): NI, estancia hospitalaria		
<b>Participantes</b>	Criterios de selección:	Inclusión: Cáncer de colon izquierdo o recto con indicación quirúrgica para resección en pacientes mayores de 70 años con estado funcional preoperatorio normal.	
		Exclusión: Estado físico ASA III/IV, IMC > 30, enfermedad intestinal inflamatoria, contraindicaciones para la morfina intratecal, disfunción preoperatoria, dolor crónico, consumo preoperatorio de opiáceos, trastornos psiquiátricos, incapacidad para utilizar el postoperatorio controlado por el paciente.	
	Nº de pacientes reclutados: 59		
	Nº de pacientes aleatorizados: 52		
		Grupo experimental	Grupo control
Nº pacientes intervenidos:	26	26	
Nº pacientes perdidos:	3	4	

Características basales:				
	Nº hombres (%):	58	46	
	Edad†:	78±5	77±5	
	Comorbilidad (nº enfermedades) †	NI	NI	
	Demencia (%)	NI	NI	
<b>Intervención</b>	Tipo de intervención: farmacológica ( morfina + PCA)			
	Frecuencia de la intervención: 1/día			
	Frecuencia del control del delirium: NI			
	Duración de la intervención: Durante la operación (1 día)			
<b>Comparador</b>	Cuidado habitual (suero salino + PCA)			
<b>Resultados principales</b>		Grupo experimental	Grupo control	RR (IC 95%)/p-valor
	Incidencia del delirium *	9/26	10/26	0,90 (0,44 a 1,85)
	Duración del delirium †	NI	NI	NI
	Gravedad del delirium †	NI	NI	NI
	Mortalidad intrahospitalaria *	0/29	1/30	0,34 (0,01 a 8,13)
	Estancia media hospitalaria †	7,9±2	8,4±1,7	p=0,33
	Retorno a la vida independiente *	NI	NI	NI
ASA: American Society of Anesthesiologists; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; IMC: Índice de masa corporal; NI: No se informa; NA: no aplicable. † Media±DE (rango); * eventos/total				

<b>Estudio</b>	Berggren 1987 [147]		
	País: Suecia		
	Financiación: Estudio financiado con becas de la Swedish Medical Research Council, No. 12x-5664, Kmg Gustav V's 80th Birthday Foundation, and the Urnei University Research Foundation.		
<b>Objetivo</b>	Comparar la incidencia de la confusión mental postoperatoria.		
<b>Diseño</b>	ECA		
	Contexto: Hospital (marzo 1993-noviembre 1984)		
	Nº centros participantes: 1		
	Servicio hospitalario: cirugía		
	Seguimiento hospitalario (días): 7 días		
<b>Participantes</b>	Criterios de selección:	Inclusión: Todos los pacientes completamente lúcidos y con consentimiento ingresados en una unidad ortopédica por fractura de cuello de fémur.	
		Exclusión: Puntuación de más de 6/36 en la subescala de desorientación de 12 ítems del Síndrome Cerebral Orgánico (SOC) evaluado dentro de las 3 horas de la admisión.	
	Nº de pacientes reclutados: 57		
	Nº de pacientes reclutados: 57		
		Grupo experimental	Grupo control

	Nº pacientes intervenidos:	28	29	
	Nº pacientes perdidos:	0	0	
	Características basales:			
	Nº hombres (%):	16,7	31,8	
	Edad <sup>†</sup> :	78±8	77±7	
	Comorbilidad (nº enfermedades) <sup>†</sup>	NI	NI	
	Demencia (%)	NI	NI	
<b>Intervención</b>	Tipo de intervención: perioperatoria (anestesia epidural)			
	Frecuencia de la intervención: 1/día			
	Frecuencia del control del delirium: 1/día el primer y séptimo día postoperatorio			
	Duración de la intervención: Durante la operación (1 día)			
<b>Comparador</b>	anestesia general			
<b>Resultados principales</b>		Grupo experimental	Grupo control	RR (IC 95%)/p-valor
	Incidencia del delirium *	14/28	11/29	1,32 (0,73 a 2,39)
	Duración del delirium <sup>†</sup>	NI	NI	NI
	Gravedad del delirium <sup>†</sup>	NI	NI	NI
	Mortalidad intrahospitalaria *	NI	NI	NI
	Estancia media hospitalaria <sup>†</sup>	NI	NI	NI
	Retorno a la vida independiente *	NI	NI	NI
ECA: Ensayo clínico aleatorizado; NI: No se informa; NA: no aplicable.				
† Media±DE (rango); * eventos/total				

<b>Estudio</b>	Boustani 2012 [116]		
	País: Estados Unidos		
	Financiación: Estudio financiado por el National Institute on Aging (NIA) Paul B. Beeson K23 Career Development Award no. 1-K23-AG026770-01 y NIA award R01AG034205-01A1.		
<b>Objetivo</b>	Evaluar la eficacia de un sistema de apoyo a la decisión clínica (SADC) para mejorar la calidad de la atención para los adultos mayores hospitalizados con deterioro cognitivo.		
<b>Diseño</b>	ECA		
	Contexto: Hospital (julio 2006-marzo 2008)		
	Nº centros participantes: 1		
	Servicio hospitalario: medicina general		
	Seguimiento hospitalario (días): NI, estancia hospitalaria		
<b>Participantes</b>	Criterios de selección:	Inclusión: Tener 65 o más años, estar hospitalizado en unidad médica, ser anglófono y tener una discapacidad cognitiva en el momento del ingreso hospitalario.	
		Exclusión: Los pacientes fueron excluidos si previamente habían sido inscritos en el estudio, eran afásicos o no respondían en el momento de la evaluación.	
	Nº de pacientes aleatorizados: 983		

	Nº de pacientes reclutados: 427			
		Grupo experimental	Grupo control	
	Nº pacientes intervenidos:	199	225	
	Nº pacientes perdidos:	NI	NI	
	Características basales:			
	Nº hombres (%):	39,7	28,9	
	Edad†:	76,8±7,9	77,6±8,3	
	Comorbilidad (nº enfermedades) †	1,8±1,8	2,4±2,1	
	Demencia (%)	NI	NI	
<b>Intervención</b>	Tipo de intervención: no farmacológico (apoyo informatizado a la toma de decisiones clínicas)			
	Frecuencia de la intervención: 1/día			
	Frecuencia del control del delirium: 1/día			
	Duración de la intervención: Durante la hospitalización			
<b>Comparador</b>	Cuidado habitual			
<b>Resultados principales</b>		Grupo experimental	Grupo control	RR (IC 95%)/p-valor
	Incidencia del delirium *	67/199	70/225	1,08 (0,82 A 1,43)
	Duración del delirium †	NI	NI	NI
	Gravedad del delirium †	NI	NI	NI
	Mortalidad extrahospitalaria (30 días) *	6/163	11/166	1,04 (0,49 a 2,23)
	Estancia media hospitalaria †	7,7±7,4	6,8±5,4	p=0,16
	Retorno a la vida independiente *	NI	NI	NI
ECA: Ensayo clínico aleatorizado; NI: No se informa; NA: no aplicable. † Media±DE (rango); * eventos/total				

<b>Estudio</b>	Chen 2017 [154]
	País: Taiwan
	Financiación: Estudio financiado por becas del Ministerio de Ciencia y Tecnología y del National Health Research Institute de Taiwan. Durante este tiempo el Dr Inouye se mantuvo con distintas becas del National Institute on Aging. El Dr Inouye ostenta el cargo de Presidente de Milton and Shirley F Levy Family
<b>Objetivo</b>	Examinar si el programa mHELP (modified Elder Life Program) reduce la incidencia de delirium y la estancia hospitalaria en pacientes ancianos sometidos a cirugía abdominal.
<b>Diseño</b>	ECA
	Contexto: Hospital (agosto 2009-octubre 2012)
	Nº centros participantes: 1
	Servicio hospitalario: cirugía
	Seguimiento hospitalario (días): NI, estancia hospitalaria



<b>Participantes</b>	Crterios de seleccin:	Inclusin: Pacientes $\geq$ 65 aos con ciruga abdominal electiva programada y estancia hospitalaria esperada mayor de 6 das.		
		Exclusin: NI		
		Nº de pacientes reclutados: 577		
		Nº de pacientes aleatorizados: 377		
		Grupo experimental	Grupo control	
	Nº pacientes intervenidos:	197	180	
	Nº pacientes perdidos:	1	1	
		Caractersticas basales:		
	Nº hombres (%):	56,4	57,2	
	Edad <sup>†</sup> :	74,3 $\pm$ 5,8	74,8 $\pm$ 6	
Comorbilidad (nº enfermedades) <sup>†</sup>	1,6 $\pm$ 1,9	1,5 $\pm$ 1,7		
Demencia (%)	NI	NI		
<b>Intervencin</b>	Tipo de intervencin: multicomponente			
	Frecuencia de la intervencin: 1/da			
	Frecuencia del control del delirium: 1/da			
	Duracin de la intervencin: Durante la hospitalizacin			
<b>Comparador</b>	Cuidado habitual			
<b>Resultados principales</b>		Grupo experimental	Grupo control	RR (IC 95%)/p-valor
	Incidencia del delirium *	13/196	27/179	0,44 (0,23 a 0,83)
	Duracin del delirium <sup>†</sup>	NI	NI	NI
	Gravedad del delirium <sup>†</sup>	NI	NI	NI
	Mortalidad intrahospitalaria *	NI	NI	NI
	Estancia media hospitalaria <sup>†</sup>	12 $\pm$ 4,4	14 $\pm$ 6,7	p=0,0007
	Retorno a la vida independiente *	NI	NI	NI
ECA: Ensayo clnico aleatorizado; NI: No se informa; NA: no aplicable.				
<sup>†</sup> Media $\pm$ DE (rango); * eventos/total				

<b>Estudio</b>	Clemmesen 2018 [109]
	País: Dinamarca
	Financiacin: Los autores declaran que no ha habido financiacin externa del estudio.
<b>Objetivo</b>	Se planteó la hipótesis de que una dosis única, preoperatoria y alta de metilprednisolona intravenosa (125 mg) administrada al ingreso hospitalario puede prevenir el delirium y también podría mejorar el dolor y la fatiga, en comparacin con el placebo en pacientes ancianos después de una fractura de cadera.
<b>Diseño</b>	ECA
	Contexto: Hospital (diciembre 2014-mayo 2016)
	Nº centros participantes: 1

	Servicio hospitalario: cirugía			
	Seguimiento hospitalario (días): 3 días			
<b>Participantes</b>	Criterios de selección:	Inclusión: Todos los pacientes ingresados después de fractura de cadera aguda fueron elegibles para su inclusión en el estudio si pudieron hablar y entender el danés, dieron su consentimiento informado, tanto oral como escrito, y tenían la edad $\geq 65$ años de edad y estaba afiliado a la seguridad social danesa.		
		Exclusión: alergia a la metilprednisolona; enfermedad activa de úlcera péptica; cáncer; glaucoma; diabetes mellitus insulino dependiente; positivo virus de inmunodeficiencia humana, hepatitis B o C virología; o enfermedad inmunoinflamatoria (excepto las enfermedades tratadas por vía tópica y enfermedades de la piel y respiratorias); incapacidad para proporcionar consentimiento informado (por ejemplo, demencia grave); o actualmente recibir glucocorticoides sistémicos o inmunosupresores terapia.		
	Nº de pacientes reclutados: 296			
	Nº de pacientes aleatorizados: 120			
		Grupo experimental	Grupo control	
	Nº pacientes intervenidos:	60	60	
	Nº pacientes perdidos:	1	2	
	Características basales:			
	Nº hombres (%):	37,3	34,5	
	Edad <sup>†</sup> :	79 $\pm$ 8	81 $\pm$ 9	
Comorbilidad (nº enfermedades) <sup>†</sup>	NI	NI		
Demencia (%)	NI	NI		
<b>Intervención</b>	Tipo de intervención: farmacológico (metilprednisolona)			
	Frecuencia de la intervención: 1/día			
	Frecuencia del control del delirium: 1/día			
	Duración de la intervención: Durante la hospitalización			
<b>Comparador</b>	Placebo			
<b>Resultados principales</b>		Grupo experimental	Grupo control	RR (IC 95%)/p-valor
	Incidencia del delirium *	10/59	19/58	0,52 (0,26 a 1,02)
	Duración del delirium <sup>†</sup>	NI	NI	NI
	Gravedad del delirium <sup>†</sup>	NI	NI	NI
	Mortalidad extrahospitalaria (30 días) *	4/59	4/58	0,98 (0,26 a 3,75)
	Estancia media hospitalaria <sup>†</sup>	8,7 $\pm$ 4,4	9 $\pm$ 4,6	p=0,72
	Retorno a la vida independiente *	NI	NI	NI
ECA: Ensayo clínico aleatorizado; NI: No se informa; NA: no aplicable.				
<sup>†</sup> Media $\pm$ DE (rango); * eventos/total				

<b>Estudio</b>	Coburn 2018 [157]			
	País: Francia, Bélgica, Alemania, España, Reino Unido e Italia.			
	Financiación: El estudio está patrocinado por Air Liquide Santé International, France.			
<b>Objetivo</b>	Comparar dos estrategias de anestesia general (Xenón vs sevoflurano) respecto a la incidencia de delirium postoperatorio en pacientes intervenidos por fractura de cadera.			
<b>Diseño</b>	ECA			
	Contexto: Hospital (septiembre 2010-octubre 2014)			
	Nº centros participantes: 13 hospitales de 6 países			
	Servicio hospitalario: cirugía			
	Seguimiento hospitalario (días): NI, estancia hospitalaria, máx. 28 días			
<b>Participantes</b>	Criterios de selección:	Inclusión: Pacientes $\geq$ 75 a. intervenidos por fractura de cadera. La intervención se planifica dentro de las 48 h. siguientes a la fractura.		
		Exclusión: Historia de demencia severa, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, depresión moderada o severa, trauma cerebral reciente, ictus, delirium o MMSE < 24.		
	Nº de pacientes reclutados: 268			
	Nº de pacientes aleatorizados: 260			
		Grupo experimental	Grupo control	
	Nº pacientes intervenidos:	124	132	
	Nº pacientes perdidos:	14	12	
	Características basales:			
	Nº hombres (%):	27,4	22	
	Edad <sup>†</sup> :	83,8 $\pm$ 5,1	84,4 $\pm$ 4,6	
	Comorbilidad (nº enfermedades) <sup>†</sup>	NI	NI	
	Demencia (%)	NI	NI	
	<b>Intervención</b>	Tipo de intervención: perioperatoria (anestesia xenón)		
Frecuencia de la intervención: 1/día				
Frecuencia del control del delirium: Tres horas después de la cirugía y 2/día hasta el alta o 28 días				
Duración de la intervención: Durante la operación (1 día)				
<b>Comparador</b>	Anestesia sevoflurano			
<b>Resultados principales</b>		Grupo experimental	Grupo control	RR (IC 95%)/p-valor
	Incidencia del delirium *	12/124	18/132	0,71 (0,36 a 1,41)
	Duración del delirium <sup>†</sup>	0,87 $\pm$ 0,96	0,91 $\pm$ 0,8	p=0,91
	Gravedad del delirium <sup>†</sup>	NI	NI	NI
	Mortalidad extrahospitalaria (28 días) *	0/124	5/132	0,10 (0,01 a 1,73)
	Estancia media hospitalaria <sup>†</sup>	10,8 $\pm$ 5,2	11,4 $\pm$ 6,2	p=0,40
	Retorno a la vida independiente *	NI	NI	NI

ECA: Ensayo clínico aleatorizado; MMSE: Mini Mental State Examination; NI: No se informa; NA: no aplicable.  
 † Media±DE (rango); \* eventos/total

<b>Estudio</b>	Deiner 2017 [122]		
	País: Estados Unidos		
	Financiación: No hay suficiente información sobre la financiación del estudio.		
<b>Objetivo</b>	Evaluar si la infusión intraoperatoria de dexmedetomidina reduce el delirium postoperatorio.		
<b>Diseño</b>	ECA		
	Contexto: Hospital (febrero 2008-mayo 2014)		
	Nº centros participantes: 10		
	Servicio hospitalario: cirugía		
<b>Participantes</b>	Criterios de selección:	Inclusión: Edad igual o mayor de 68 años; cirugía mayor electiva no cardíaca (incluyendo cirugía de columna vertebral, torácica, ortopédica, urológica o cirugía general) bajo anestesia general (la cirugía mayor se define por una hospitalización programada de al menos 2 días); Estado físico ASA I-III; capaz y dispuesto a dar su consentimiento; MMSE mayor de 20 (para excluir la demencia).	
		Exclusión: Cirugía cardíaca, cirugía intracraneal, cirugía de emergencia, pacientes con trastorno visual o auditivo severo/hándicaps, analfabetismo, pacientes con enfermedad de Parkinson clínicamente significativa; no se espera que los pacientes puedan completar las pruebas postoperatorias a los 3 y 6 meses, síndrome del seno enfermo sin marcapasos, hipersensibilidad al fármaco o su clase, bloqueo AV actual de 2º o 3º grado, historia de bradicardia clínicamente significativa, contraindicación para el uso de un agonista adrenérgico $\alpha_2$ , presencia de una condición psiquiátrica mayor (como trastorno bipolar, depresión mayor, esquizofrenia o demencia) y estado físico ASA IV o V, demencia, intubación postoperatoria programada, esperanza de vida menor de 6 meses, fallo renal que precise diálisis, disfunción hepática.	
	Nº de pacientes reclutados: 429		
	Nº de pacientes aleatorizados: 404		
		Grupo experimental	Grupo control
	Nº pacientes intervenidos:	197	207
	Nº pacientes perdidos:	8	6
	Características basales:		
	Nº hombres (%):	48,7	48,8
	Edad†:	74 (IQR 71-78)	74 (IQR 71-78)
	Comorbilidad (nº enfermedades) †	NI	NI
	Demencia (%)	DCL 55,9%	DCL 60,7%
	<b>Intervención</b>	Tipo de intervención: farmacológico (dexmedetomidina)	
		Frecuencia de la intervención: 1/día	
		Frecuencia del control del delirium: 1/día después de la cirugía, a los 3 y 6 meses postoperatorios	
		Duración de la intervención: Durante la operación (1 día)	

Comparador	Placebo			
Resultados principales		Grupo experimental	Grupo control	RR (IC 95%)/p-valor
	Incidencia del delirium *	23/189	23/201	1,06 (0,62 a 1,83)
	Duración del delirium †	NI	NI	NI
	Gravedad del delirium †	NI	NI	NI
	Mortalidad intrahospitalaria *	1/189	3/201	0,35 (0,04 a 3,38)
	Estancia media hospitalaria †	4,3±2,2	4,3±2,2	p=1,00
	Retorno a la vida independiente *	NI	NI	NI

ASA: American Society of Anesthesiologists; DCL: deterioro cognitivo leve; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; IQR: Intervalo intercuartil; MMSE: Mini mental state examination; NI: No se informa; NA: no aplicable.  
† Media±DE (rango); \* eventos/total

Estudio	De Jonghe 2014 [140,159]		
	País: Holanda		
	Financiación: Estudio financiado por Dutch National Program of Innovative Care for vulnerable older persons (un programa operado por ZonMw, un instituto holandés que financia la investigación en salud)		
Objetivo	El objetivo principal de este estudio fue evaluar los efectos de la melatonina sobre la incidencia del delirium entre los pacientes ancianos ingresados en el hospital como una emergencia después de una fractura de cadera.		
Diseño	ECA		
	Contexto: Hospital (noviembre 2008-mayo 2012)		
	Nº centros participantes: 2		
	Servicio hospitalario: cirugía		
Participantes	Seguimiento hospitalario (días): 8 días		
	Criterios de selección:	Inclusión: Pacientes de 65 años o más admitidos para el tratamiento quirúrgico de fracturas de cadera; inscripción dentro de las 24 horas de la admisión; individuos dispuestos a participar; médicamente capaces de recibir la medicación del estudio de acuerdo con el protocolo durante la duración del estudio.	
		Exclusión: Delirium en el momento de la inscripción; pacientes transferidos de otro hospital; si se preveía el ingreso postoperatorio en la UCI o en la unidad de cuidados coronarios; incapacidad para hablar o entender holandés; uso concomitante de melatonina.	
	Nº de pacientes reclutados: 452		
	Nº de pacientes aleatorizados: 444		
		Grupo experimental	Grupo control
	Nº pacientes intervenidos:	219	225
	Nº pacientes perdidos:	33	33
Características basales:			
Nº hombres (%):	28,5	32,3	

	Edad <sup>†</sup> :	84,1±8	83,4±7,5	
	Comorbilidad (nº enfermedades) <sup>†</sup>	1,0 (IQR 0,8-2,0)	1,0 (IQR: 1,0-2,0)	
	Demencia (%)	DCL 55,9%	DCL 55,2%	
<b>Intervención</b>	Tipo de intervención: farmacológica (melatonina)			
	Frecuencia de la intervención: 1/día			
	Frecuencia del control del delirium: 1/día durante 8 días			
	Duración de la intervención: 5 días			
<b>Comparador</b>	Placebo			
<b>Resultados principales</b>		Grupo experimental	Grupo control	RR (IC 95%)/p-valor
	Incidencia del delirium *	55/186	49/192	1,16 (0,83 a 1,61)
	Duración del delirium <sup>†</sup>	2±1,48	2±1,48	p=1,00
	Gravedad del delirium <sup>†</sup>	NI	NI	NI
	Mortalidad intrahospitalaria *	4/186	4/192	1,03 (0,26 a 4,07)
	Mortalidad extrahospitalaria *	39/186	41/192	0,98 (0,67 a 1,45)
	Estancia media hospitalaria <sup>†</sup>	10,5±6,3	12±6,7	p=0,02
	Retorno a la vida independiente *	NI	NI	NI
DCL: Deterioro cognitivo ligero; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; NI: No se informa; NA: no aplicable; UCI: Unidad de cuidados intensivos. <sup>†</sup> Media±DE (rango); * eventos/total				

<b>Estudio</b>	Díaz 2001 [114]	
	País: Chile	
	Financiación: NI	
<b>Objetivo</b>	Evaluar la eficacia de la citicolina en la prevención del delirium del adulto mayor sometido a cirugía por fractura de cadera.	
<b>Diseño</b>	ECA	
	Contexto: Hospital (NI)	
	Nº centros participantes: NI	
	Servicio hospitalario: cirugía	
<b>Participantes</b>	Criterios de selección:	Inclusión: Los pacientes incluidos correspondieron a personas de 70 años o más, que cumplían con los siguientes criterios: hombres y mujeres, sometidos a cirugía de fractura de cadera, pacientes con estado físico ASA I, II y III de la clasificación de riesgo anestésico, anestesia regional.
		Exclusión: pacientes con enfermedad cerebral orgánica conocida (Alzheimer u otro tipo de demencias), pacientes con patología vascular cerebral mayor, pacientes con enfermedades sistémicas graves descompensadas (ASA IV).
	Nº de pacientes reclutados: 81	
	Nº de pacientes aleatorizados: 81	

	Grupo experimental	Grupo control		
Nº pacientes intervenidos:	35	46		
Nº pacientes perdidos:	NI	NI		
Características basales:				
Nº hombres (%):	11,4	21,7		
Edad <sup>†</sup> :	79,5±6,6	80,0±5,9		
Comorbilidad (nº enfermedades) <sup>†</sup>	NI	NI		
Demencia (%)	NI	NI		
<b>Intervención</b>	Tipo de intervención: farmacológica (citicolina)			
	Frecuencia de la intervención: 3/día			
	Frecuencia del control del delirium: 1/día inmediatamente y los días 1, 2 y 3 postoperatorios			
	Duración de la intervención: 4 días			
<b>Comparador</b>	Placebo			
<b>Resultados principales</b>		Grupo experimental	Grupo control	RR (IC 95%)/p-valor
	Incidencia del delirium *	4/35	8/46	0,66 (0,22 a 2,01)
	Duración del delirium <sup>†</sup>	NI	NI	NI
	Gravedad del delirium <sup>†</sup>	NI	NI	NI
	Mortalidad intrahospitalaria *	NI	NI	NI
	Estancia media hospitalaria <sup>†</sup>	12,8±6,25	8,6±4,6	p=0,0008
	Retorno a la vida independiente *	NI	NI	NI

ASA: American Society of Anesthesiologists; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; NI: No se informa; NA: no aplicable.  
<sup>†</sup> Media±DE (rango); \* eventos/total

<b>Estudio</b>	Djaiani 2016 [138]
	País: Canadá
<b>Objetivo</b>	Financiación: El estudio fue financiado en parte por Hospira Inc, Lake Forest, Illinois, y por el Departamento de Anestesia y Tratamiento del Dolor, Toronto General Hospital, Toronto, Ontario, Canadá. Hospira es una empresa farmacéutica y de dispositivos.
<b>Objetivo</b>	Comparar sedación con dexmedetomidina frente a sedación con propofol en la incidencia de delirium en pacientes ≥ 60 años sometidos a cirugía cardíaca.
<b>Diseño</b>	ECA
	Contexto: Hospital (agosto 2011-julio 2014)
	Nº centros participantes: 1
	Seguimiento hospitalario (días): 5 días

<b>Participantes</b>	Criterios de selección:	Inclusión: Pacientes > 60 años con cirugía electiva cardíaca compleja y > 70 años con revascularización coronaria aislada o reparación / reemplazo valvular simple con empleo de bypass cardiopulmonar. Se define cirugía cardíaca compleja como la combinación de revascularización coronaria con reparación / reemplazo valvular, reparación / reemplazo valvular múltiple, redo-esternotomía y uso de parada circulatoria profunda. Exclusión: Antecedentes de enfermedad mental grave, delirium, demencia severa o procedimientos de emergencia.		
	Nº de pacientes reclutados: 950			
	Nº de pacientes aleatorizados: 185			
		Grupo experimental	Grupo control	
	Nº pacientes intervenidos:	91	92	
	Nº pacientes perdidos:	0	0	
	Características basales:			
	Nº hombres (%):	74,7	76	
	Edad <sup>†</sup> :	72,7±6,4	72,4±6,2	
	Comorbilidad (nº enfermedades) <sup>†</sup>	NI	NI	
Demencia (%)	NI	NI		
<b>Intervención</b>	Tipo de intervención: farmacológico (dexmedetomidina)			
	Frecuencia de la intervención: 1/día			
	Frecuencia del control del delirium: 2/día			
	Duración de la intervención: 1 día			
<b>Comparador</b>	Propofol			
<b>Resultados principales</b>		Grupo experimental	Grupo control	RR (IC 95%)/p-valor
	Incidencia del delirium *	16/91	29/92	0,56 (0,33 a 0,95)
	Duración del delirium <sup>†</sup>	2,3±2,2	3±3	p=0,37
	Gravedad del delirium <sup>†</sup>	NI	NI	NI
	Mortalidad intrahospitalaria *	1/91	0/92	3,03 (0,13 a 73,48)
	Estancia media hospitalaria <sup>†</sup>	15,3±23	28,3±51,9	p=0,03
	Retorno a la vida independiente *	NI	NI	NI
ECA: Ensayo clínico aleatorizado; NI: No se informa; NA: no aplicable; UCI: Unidad de cuidados intensivos. <sup>†</sup> Media±DE (rango); * eventos/total				

<b>Estudio</b>	Freter 2017 [137]
	País: Canadá
	Financiación: Financiado por Nova Scotia Health Research Foundation Grant y Capital Health Research Fund



<b>Objetivo</b>	Comparar la viabilidad (adherencia) y la efectividad (prevalencia del delirium, duración de la estancia, mortalidad) de los delirium-friendly PPOs (indicaciones post-operatorias) en individuos con fractura de cadera, administrados por enfermeras ortopédicas.			
<b>Diseño</b>	ECA			
	Contexto: Hospital (NI)			
	Nº centros participantes: 1			
	Servicio hospitalario: cirugía			
<b>Participantes</b>	Criterios de selección:	Inclusión: Personas mayores de 65 años con diagnóstico al ingreso de fractura de cadera.		
		Exclusión: Fractura patológica, accidente automovilístico o traumatismo múltiple, cirugía ipsilateral previa de cadera, incapacidad para entender y conversar en inglés, estado prefractura no ambulatorio y comorbilidad aguda grave antes de la operación (por ejemplo, infección, insuficiencia cardíaca congestiva grave).		
	Nº de pacientes reclutados: 438			
	Nº de pacientes aleatorizados: 283			
		Grupo experimental	Grupo control	
	Nº pacientes intervenidos:	144	139	
	Nº pacientes perdidos:	0	0	
	Características basales:			
	Nº hombres (%):	21	29	
	Edad†:	83,2±7	82,5±10	
	Comorbilidad (nº enfermedades) †	7,3±3	7,4±3	
Demencia (%)	33%	21%		
<b>Intervención</b>	Tipo de intervención: multicomponente			
	Frecuencia de la intervención: NI			
	Frecuencia del control del delirium: 1/día los días postoperatorios 1, 3 y 5			
	Duración de la intervención: NI			
<b>Comparador</b>	Cuidado habitual			
<b>Resultados principales</b>		Grupo experimental	Grupo control	RR (IC 95%)/p-valor
	Incidencia del delirium *	47/144	71/139	0,64 (0,48 a 0,85)
	Duración del delirium †	NI	NI	NI
	Gravedad del delirium †	NI	NI	NI
	Mortalidad intrahospitalaria *	4/144	10/139	0,39 (0,12 a 1,20)
	Estancia media hospitalaria †	14,5±10,06	15,6±10,06	p=0,36
	Retorno a la vida independiente *	NI	NI	NI
ECA: Ensayo clínico aleatorizado; NI: No se informa; NA: no aplicable. † Media±DE (rango); * eventos/total				

<b>Estudio</b>	Fukata 2017 [133,160]			
	País: Japón			
	Financiación: El estudio ha sido financiado por Research Funding for Longevity Sciences from the National Center for Geriatrics and Gerontology			
<b>Objetivo</b>	Evaluar la seguridad y eficacia de la administración temprana de haloperidol en la prevención del agravamiento del delirium postoperatorio en pacientes de edad avanzada.			
<b>Diseño</b>	ECA			
	Contexto: Hospital (marzo 2012-noviembre 2015)			
	Nº centros participantes: 3			
	Servicio hospitalario: cirugía			
	Seguimiento hospitalario (días): 10 días			
<b>Participantes</b>	Criterios de selección:	Inclusión: Paciente de $\geq 75$ años de edad sometidos a cirugía abdominal electiva bajo anestesia general o cirugía ortopédica electiva bajo anestesia general/espinal y que aceptaron participar en el estudio.		
		Exclusión: Pacientes sometidos a cirugía de urgencia, aquellos con una puntuación de NEECHAM por debajo de 20 y aquellos que recibieron nuevos antipsicóticos, antidepresivos, hipnóticos y antiparkinsonianos en las 2 semanas antes de la cirugía.		
	Nº de pacientes reclutados: 201			
	Nº de pacientes aleatorizados: 201			
		Grupo experimental	Grupo control	
	Nº pacientes intervenidos:	101	100	
	Nº pacientes perdidos:	2	0	
	Características basales:			
	Nº hombres (%):	49,5	51	
	Edad <sup>†</sup> :	82 $\pm$ 4,4	81,3 $\pm$ 4,3	
	Comorbilidad (nº enfermedades) <sup>†</sup>	NI	NI	
Demencia (%)	NI	NI		
<b>Intervención</b>	Tipo de intervención: farmacológico (haloperidol)			
	Frecuencia de la intervención: 1/día			
	Frecuencia del control del delirium: 1/día durante 10 días postoperatorios			
	Duración de la intervención: 5 días			
<b>Comparador</b>	Cuidado habitual			
<b>Resultados principales</b>		Grupo experimental	Grupo control	RR (IC 95%)/p-valor
	Incidencia del delirium *	38/59	41/62	0,97 (0,75 a 1,26)
	Duración del delirium <sup>†</sup>	1,1 $\pm$ 1,58	1,38 $\pm$ 1,77	p=0,46
	Gravedad del delirium <sup>†</sup>	NI	NI	NI
	Mortalidad intrahospitalaria *	NI	NI	NI
	Estancia media hospitalaria <sup>†</sup>	NI	NI	NI

	Retorno a la vida independiente *	NI	NI	NI
--	-----------------------------------	----	----	----

ECA: Ensayo clínico aleatorizado; NEECHAM: The Neelon and Champagne Confusion Scale; NI: No se informa; NA: no aplicable.  
† Media±DE (rango); \* eventos/total

<b>Estudio</b>	Gao 2018 [127]		
	País: China		
	Financiación: Este trabajo fue financiado por National Natural Science Foundation of China, Natural Science Foundation of Hebei Province and Hebei Provincial Government Funded Clinical Talents Cultivation and Basic Research Projects.		
<b>Objetivo</b>	Examinar si la estimulación eléctrica transcutánea en determinados puntos de acupuntura durante la cirugía de columna vertebral en pacientes >= 65 a. de edad con infarto lacunar evidenciado por RMN disminuye la incidencia de delirium postoperatorio.		
<b>Diseño</b>	ECA		
	Contexto: Hospital (julio 2017)		
	Nº centros participantes: 1		
	Servicio hospitalario: cirugía		
<b>Participantes</b>	Criterios de selección:	Inclusión: Pacientes >= 65 a. de edad con infarto lacunar evidenciado por RMN programados para cirugía de columna vertebral.	
		Exclusión: MMSE < 24 o demencia, delirium preoperatorio, historia de enfermedad neurológica o mental, uso actual de tranquilizantes o antidepresivos, alteración endocrina o metabólica, uso reciente de corticoides u otras hormonas, infección o enfermedad inflamatoria crónica, ingesta de AINE, imposibilidad de completar los procedimientos experimentales, imposibilidad de comunicación en periodo preoperatorio y dependencia de alcohol o drogas.	
	Nº de pacientes reclutados: 70		
	Nº de pacientes aleatorizados: 64		
		Grupo experimental	Grupo control
	Nº pacientes intervenidos:	32	32
	Nº pacientes perdidos:	0	0
	Características basales:		
	Nº hombres (%):	46,8	56,3
	Edad†:	71±5	73±4
Comorbilidad (nº enfermedades) †	NI	NI	
Demencia (%)	0%	0%	
<b>Intervención</b>	Tipo de intervención: preoperatoria (estimulación eléctrica transcutánea en puntos de acupuntura)		
	Frecuencia de la intervención: 1/día		
	Frecuencia del control del delirium: 1/día el día de la intervención y 2/día entre los días 1 y 3 postoperatorios		
	Duración de la intervención: Durante la operación (1 día)		
<b>Comparador</b>	Cuidado habitual		
<b>Resultados</b>	Grupo experimental	Grupo control	RR (IC 95%)/p-

principales				valor
	Incidencia del delirium *	2/32	8/32	0,25 (0,06 a 1,09)
	Duración del delirium †	NI	NI	NI
	Gravedad del delirium †	NI	NI	NI
	Mortalidad intrahospitalaria *	NI	NI	NI
	Estancia media hospitalaria †	NI	NI	NI
	Retorno a la vida independiente *	NI	NI	NI

ECA: Ensayo clínico aleatorizado; MMSE: Mini mental state examination; NI: No se informa; NA: no aplicable; RNM: Resonancia nuclear magnética.  
† Media±DE (rango); \* eventos/total

<b>Estudio</b>	Gruber-Baldini 2013 [155]		
	País: Estado Unidos y Canadá		
	Financiación: Estudio financiado por el National Heart, Lung, & Blood Institute		
<b>Objetivo</b>	Evaluar si la transfusión liberal previene el delirium.		
<b>Diseño</b>	ECA		
	Contexto: Hospital (abril 2008-febrero 2009)		
	Nº centros participantes: 13		
	Servicio hospitalario: cirugía		
<b>Participantes</b>	Seguimiento hospitalario (días): 5 días		
	Criterios de selección:	Inclusión: Pacientes de 50 años o más; operación quirúrgica de fractura de cadera; hemoglobina Hb < 10 g/dL dentro de los 3 días después de la cirugía; evidencia clínica de enfermedad cardiovascular o factores de riesgo de enfermedad cardiovascular.	
		Exclusión: Pacientes no anglófonos; incapaces de caminar sin ayuda antes de la fractura; transfusiones sanguíneas declinadas; traumas múltiples; fractura patológica de cadera; infarto agudo de miocardio clínico dentro de los 30 días previos a la asignación al azar; participantes anteriores en el ensayo; síntomas asociados con la anemia; sangrado activo en el momento de la asignación al azar potencial.	
	Nº de pacientes reclutados: 176		
	Nº de pacientes aleatorizados: 139		
		Grupo experimental	Grupo control
	Nº pacientes intervenidos:	67	72
	Nº pacientes perdidos:	1	0
	Características basales:		
	Nº hombres (%):	81,8	47
	Edad <sup>†</sup> :	82,4±7,4	80,6±10,4
	Comorbilidad (nº enfermedades) †	NI	NI
Demencia (%)	27,3%	36,1%	
<b>Intervención</b>	Tipo de intervención: perioperatoria (transfusión sanguínea liberal)		

	Frecuencia de la intervención: varias dosis			
	Frecuencia del control del delirium: 1/día antes de la aleatorización y 5 días después de la aleatorización			
	Duración de la intervención: 5 días post-aleatorización			
<b>Comparador</b>	Transfusión sanguínea restrictiva			
<b>Resultados principales</b>		Grupo experimental	Grupo control	RR (IC 95%)/p-valor
	Incidencia del delirium *	16/53	22/55	0,75 (0,45 a 1,27)
	Duración del delirium †	NI	NI	NI
	Gravedad del delirium †	6,8±4,4	6,9±4,6	p=0,95
	Mortalidad intrahospitalaria *	NI	NI	NI
	Estancia media hospitalaria †	6,6±3,9	6,7±3,6	p=0,88
	Retorno a la vida independiente *	NI	NI	NI
ECA: Ensayo clínico aleatorizado; NI: No se informa; NA: no aplicable. † Media±DE (rango); * eventos/total				

<b>Estudio</b>	Guo 2016 [130]			
	País: China			
	Financiación: En el estudio no se indica financiación externa.			
<b>Objetivo</b>	Investigar el impacto de intervenciones multicomponente no farmacológicas sobre los niveles perioperatorios de cortisol y melatonina, así como el delirium perioperatorio, en pacientes mayores con cáncer oral.			
<b>Diseño</b>	ECA			
	Contexto: Hospital (NI)			
	Nº centros participantes: 2			
	Servicio hospitalario: UCI			
<b>Participantes</b>	Seguimiento hospitalario (días): 3 días			
	Criterios de selección:	Inclusión: Estado físico ASA I-III, edad ≥ 65 años y ≤ 80 años y duración de la estancia post-operatoria en Cuidados Intensivos Quirúrgicos ≥ 3 días.		
		Exclusión: Antecedentes de enfermedades del sistema nervioso central, como daño cerebral, accidente cerebrovascular o neurocirugía; antecedentes de enfermedad mental; MMSE < 24 o demencia de etiologías varias; antecedentes de trastornos endocrinos y metabólicos; uso reciente de glucocorticoides; dependencia del alcohol o drogas; cirugía secundaria o complicaciones infecciosas graves; no dispuestos a completar el estudio o barreras lingüísticas; Impedimentos visuales o auditivos graves; y analfabetismo.		
	Nº de pacientes reclutados: 315			
	Nº de pacientes aleatorizados: 182			
		Grupo experimental	Grupo control	
	Nº pacientes intervenidos:	91	91	
Nº pacientes perdidos:	10	12		

Características basales:				
	Nº hombres (%):	38,3	43,1	
	Edad <sup>†</sup> :	73,3±6,1	73,7±5,2	
	Comorbilidad (nº enfermedades) <sup>†</sup>	1,7±0,9	1,6±0,8	
	Demencia (%)	NI	NI	
<b>Intervención</b>	Tipo de intervención: multicomponente			
	Frecuencia de la intervención: Medidas de orientación y estimulación cognitiva 3/día. Música 3/día			
	Frecuencia del control del delirium: 2/día durante 3 días tras cirugía			
	Duración de la intervención: Durante la estancia en UCI			
<b>Comparador</b>	Cuidado habitual			
<b>Resultados principales</b>		Grupo experimental	Grupo control	RR (IC 95%)/p-valor
	Incidencia del delirium *	4/81	13/79	0,30 (0,10 a 0,88)
	Duración del delirium <sup>†</sup>	1,17±0,36	2,5±0,66	p<0,0001
	Gravedad del delirium <sup>†</sup>	NI	NI	NI
	Mortalidad intrahospitalaria *	NI	NI	NI
	Estancia media hospitalaria <sup>†</sup>	NI	NI	NI
	Retorno a la vida independiente *	NI	NI	NI
ASA: American Society of Anesthesiologists; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; MMSE: Mini Mental State Examination; NI: No se informa; NA: no aplicable; UCI: Unidad de cuidados intensivos. <sup>†</sup> Media±DE (rango); * eventos/total				

<b>Estudio</b>	Hatta 2014 [134]	
	País: Japón	
	Financiación: Estudio financiado por la Japan Society for the Promotion of Science (Gran-in-Aid for Scientific Research (C) 23591728).	
<b>Objetivo</b>	Examinar si el Ramelteon, agonista de la melatonina, es efectiva para la prevención del delirium.	
<b>Diseño</b>	ECA	
	Contexto: Hospital (septiembre 2011-octubre 2012)	
	Nº centros participantes: 5	
	Servicio hospitalario: medicina general	
	Seguimiento hospitalario (días): 7 días	
<b>Participantes</b>	Criterios de selección:	Inclusión: Pacientes de 65 a 89 años de edad, recién admitido por problemas médicos graves, capaces de tomar medicamentos por vía oral.
		Exclusión: Estancia prevista o esperanza de vida inferior a 48 horas; disfunción hepática grave; demencia por cuerpos de Lewy; delirium en el momento del ingreso; pacientes que toman fluvoxamina; personas con trastornos del estado de ánimo; abstinencia de drogas o alcohol.
		Nº de pacientes reclutados: 1126
	Nº de pacientes aleatorizados: 67	

		Grupo experimental	Grupo control	
	Nº pacientes intervenidos:	33	34	
	Nº pacientes perdidos:	0	0	
	Características basales:			
	Nº hombres (%):	48	32	
	Edad <sup>†</sup> :	78,2±6,6	78,3±6,8	
	Comorbilidad (nº enfermedades) <sup>†</sup>	3,2±2,4	2,6±2,2	
	Demencia (%)	15%	24%	
<b>Intervención</b>	Tipo de intervención: farmacológico (ramelteón 8 mg)			
	Frecuencia de la intervención: 1/día			
	Frecuencia del control del delirium: 1/día durante 7 días			
	Duración de la intervención: 7 días o hasta desarrollo de delirium			
<b>Comparador</b>	Placebo (lactosa en polvo 330 mg)			
<b>Resultados principales</b>		Grupo experimental	Grupo control	RR (IC 95%)/p-valor
	Incidencia del delirium *	1/33	11/32	0,09 (0,01 a 0,64)
	Duración del delirium <sup>†</sup>	NA	NA	NA
	Gravedad del delirium <sup>†</sup>	33±0	24,6±5	NA
	Mortalidad intrahospitalaria *	NA	NA	NA
	Estancia media hospitalaria <sup>†</sup>	NA	NA	NA
	Retorno a la vida independiente *	NA	NA	NA
ECA: Ensayo clínico aleatorizado; NI: No se informa; NA: no aplicable. <sup>†</sup> Media±DE (rango); * eventos/total				

<b>Estudio</b>	Hatta 2017 [135]	
	País: Japón	
	Financiación: El estudio fue financiado por Japan Society for the Promotion of Science.	
<b>Objetivo</b>	Examinar si Suvorexant, un antagonista potente y selectivo del receptor de orexina, es eficaz para la prevención del delirium.	
<b>Diseño</b>	ECA	
	Contexto: Hospital (abril 2015-marzo 2016)	
	Nº centros participantes: 4	
	Servicio hospitalario: UCI	
<b>Participantes</b>	Criterios de selección:	Inclusión: Pacientes de entre 65 y 89 años, recién ingresados debido a una urgencia, capaces de tomar medicamentos por vía oral y tenía una estancia o esperanza de vida esperada de 48 horas o más.
		Exclusión: Toma de inhibidores de CYP3A como itraconazol, claritromicina, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, indinavir, telaprevir y voriconazol; narcolepsia, cataplejía, disfunción hepática grave y disfunción respiratoria grave; pacientes delirantes al ingreso; toma de

	antipsicóticos; dependencia del alcohol y el abuso de drogas.			
	Nº de pacientes reclutados: 230			
	Nº de pacientes aleatorizados: 72			
		Grupo experimental	Grupo control	
	Nº pacientes intervenidos:	36	36	
	Nº pacientes perdidos:	0	0	
	Características basales:			
	Nº hombres (%):	64	53	
	Edad†:	78,5±6,5	78,3±6,2	
	Comorbilidad (nº enfermedades) †	1,9±2	2±1,3	
	Demencia (%)	25% (CRD≥0,5)	25% (CRD≥0,5)	
<b>Intervención</b>	Tipo de intervención: farmacológica (suvorexant 15 mg)			
	Frecuencia de la intervención: 1/día			
	Frecuencia del control del delirium: 1/día durante los primeros 3-4 días postoperatorios			
	Duración de la intervención: 3 días			
<b>Comparador</b>	Placebo			
<b>Resultados principales</b>		Grupo experimental	Grupo control	RR (IC 95%)/p-valor
	Incidencia del delirium *	0/36	6/36	0,08 (0,00 a 1,32)
	Duración del delirium †	NI	NI	NI
	Gravedad del delirium †	NI	NI	NI
	Mortalidad intrahospitalaria *	NI	NI	NI
	Estancia media hospitalaria †	NI	NI	NI
	Retorno a la vida independiente *	NI	NI	NI
CRD: Clasificación Clínica de la Demencia; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; NI: No se informa; NA: no aplicable. † Media±DE (rango); * eventos/total				

<b>Estudio</b>	Hempenius 2013 [141,161]
	País: Holanda
	Financiación: La financiación se obtuvo de Netherlands Organisation for Health Research and Development. El financiador no tuvo ningún papel en el diseño del estudio, registro de datos, decisión de publicar o preparación del manuscrito.
<b>Objetivo</b>	
<b>Diseño</b>	ECA
	Contexto: Hospital (junio 2007-junio 2010)
	Nº centros participantes: 3
	Servicio hospitalario: cirugía
	Seguimiento hospitalario (días): 10 días



<b>Participantes</b>	Criterios de selección:	Inclusión: pacientes mayores de 65 años sometidos a cirugía electiva por un tumor sólido con una puntuación GFI superior a 3 (considerados frágiles).		
		Exclusión: el paciente se excluye si la enfermera de la investigación o el médico responsable estiman que no es capaz de completar el protocolo del estudio o el seguimiento programado antes de su inclusión (por ejemplo, por razones logísticas o si alguna visita extra al hospital sería demasiado onerosa). También se excluyen los pacientes incapaces de rellenar los cuestionarios empleados en el estudio.		
	Nº de pacientes reclutados: 470			
	Nº de pacientes aleatorizados: 297			
			Grupo experimental	Grupo control
	Nº pacientes intervenidos:		148	149
	Nº pacientes perdidos:		21	16
	Características basales:			
	Nº hombres (%):		40,2	36,1
	Edad <sup>†</sup> :		77,4±6,9	77,4±7,7
Comorbilidad (nº enfermedades) <sup>†</sup>		≤2: 40,2% >2: 59,8%	≤2: 41,4% >2: 58,6%	
Demencia (%)		NI	NI	
<b>Intervención</b>	Tipo de intervención: multicomponente			
	Frecuencia de la intervención: Durante la estancia hospitalaria del paciente			
	Frecuencia del control del delirium: 3/día hasta los 10 días postoperatorios			
	Duración de la intervención: Durante la hospitalización			
<b>Comparador</b>	Cuidado habitual			
<b>Resultados principales</b>		Grupo experimental	Grupo control	RR (IC 95%)/p-valor
	Incidencia del delirium *	12/127	19/133	0,66 (0,33 a 1,31)
	Duración del delirium <sup>†</sup>	NI	NI	NI
	Gravedad del delirium <sup>†</sup>	9±4,5	15±4	p=0,0008
	Mortalidad intrahospitalaria *	10/127	4/133	2,62 (0,84 a 8,14)
	Mortalidad extrahospitalaria *	7/127	5/133	1,47 (0,48 a 4,50)
	Estancia media hospitalaria <sup>†</sup>	8±22,3	8±7,2	p=1,00
	Retorno a la vida independiente *	76/113	87/110	0,85 (0,72 a 1,00)
ECA: Ensayo clínico aleatorizado; GFI: Groningen Frailty Indicator; NI: No se informa; NA: no aplicable. <sup>†</sup> Media±DE (rango); * eventos/total				

<b>Estudio</b>	Jaiswal 2018 [121]
	País: Estados Unidos
	Financiación: El estudio fue financiado en parte por National Institutes of Health /

	National Center for Advancing Translational Sciences flagship Clinical and Translational Award Grant and Scripps Clinical Medical Group Research and Education Grant.			
<b>Objetivo</b>	Examinar si la administración de melatonina disminuye la incidencia de delirium en pacientes >= 65 años. Ingresados en una planta de medicina interna, comparada con placebo; además se mide duración del sueño.			
<b>Diseño</b>	ECA			
	Contexto: Hospital (noviembre 2015-diciembre 2016)			
	Nº centros participantes: 1			
	Servicio hospitalario: medicina general			
Seguimiento hospitalario (días): NI, estancia hospitalaria				
<b>Participantes</b>	Criterios de selección:	Inclusión: Pacientes ≥ 65 años ingresados en una planta de medicina interna con expectativa de ingreso ≥ 48 h.		
		Exclusión: Pacientes alterados o confusos al ingreso, demencia avanzada, historia de epilepsia, imposibilidad de tomar medicamento oral, no hablar inglés, expectativa ingreso < 48 h., tratamiento con antipsicóticos, enfermedades relacionadas con encefalopatía (cirrosis hepática, hipernatremia o hipercalcemia sintomáticas, abstinencia alcohólica), ingreso por ictus.		
	Nº de pacientes reclutados: 634			
	Nº de pacientes aleatorizados: 87			
		Grupo experimental	Grupo control	
	Nº pacientes intervenidos:	43	44	
	Nº pacientes perdidos:	6	11	
	Características basales:			
	Nº hombres (%):	41,9	34,1	
	Edad <sup>†</sup> :	81,2±7,3	80,1±8,3	
	Comorbilidad (nº enfermedades) <sup>†</sup>	2,7±2	2,4±1,9	
	Demencia (%)	NI	NI	
	<b>Intervención</b>	Tipo de intervención: farmacológico (melatonina)		
Frecuencia de la intervención: Medidas de orientación y estimulación cognitiva 3/día. Música 3/día				
Frecuencia del control del delirium: 2/día durante 3 días tras cirugía				
Duración de la intervención: Durante la estancia en UCI				
<b>Comparador</b>	Placebo			
<b>Resultados principales</b>		Grupo experimental	Grupo control	RR (IC 95%)/p-valor
	Incidencia del delirium *	12/36	7/33	1,57 (0,70 a 3,51)
	Duración del delirium <sup>†</sup>	NI	NI	NI
	Gravedad del delirium <sup>†</sup>	NI	NI	NI
	Mortalidad intrahospitalaria *	NI	NI	NI
	Estancia media hospitalaria <sup>†</sup>	3,3±2,2	3±1,5	p=0,46
	Retorno a la vida independiente *	NI	NI	NI

ECA: Ensayo clínico aleatorizado; NI: No se informa; NA: no aplicable.

† Media±DE (rango); \* eventos/total

<b>Estudio</b>	Jefferies 2013 [149]			
	País: Australia			
	Financiación: Estudio financiado por HCF Health and Medical Research Foundation.			
<b>Objetivo</b>	Determinar si un programa de ejercicio progresivo de resistencia, movilización y orientación, además de la atención habitual, fue superior a la atención habitual sola en la prevención del delirium incidente en los pacientes hospitalizados de mayor edad.			
<b>Diseño</b>	ECA			
	Contexto: Hospital (mayo 2005-diciembre 2007)			
	Nº centros participantes: 1			
	Servicio hospitalario: medicina general			
Seguimiento hospitalario (días): NI, estancia hospitalaria				
<b>Participantes</b>	Criterios de selección:	Inclusión: Pacientes de 65 años o más; ingresados en una unidad médica en el área de estudio; en el hospital < 48 horas.		
		Exclusión: Disfasia grave que imposibilita la comunicación; muerte esperada dentro de las 24 horas; aislamiento para el control de la infección; contraindicación documentada para la movilización; ingreso en la Unidad de Accidentes Cerebrovasculares o en cuidados críticos; ingreso planificado de < 48 horas; diagnóstico psiquiátrico importante; inclusión previa en el estudio; delirium documentado en las notas de ingreso; traslado desde otro hospital.		
	Nº de pacientes reclutados: 784			
	Nº de pacientes aleatorizados: 649			
		Grupo experimental	Grupo control	
	Nº pacientes intervenidos:	305	344	
	Nº pacientes perdidos:	17	19	
	Características basales:			
	Nº hombres (%):	45	50	
	Edad†:	79,6±7,5	79,1±7,4	
	Comorbilidad (nº enfermedades) †	2 (IQR 1-3)	2 (IQR 1-3)	
	Demencia (%)	NI	NI	
<b>Intervención</b>	Tipo de intervención: multicomponente			
	Frecuencia de la intervención: 2/día (mediana de encuentros por día 1,4 (0,9-1,8), durante los días laborables)			
	Frecuencia del control del delirium: 1/día cada 48h			
	Duración de la intervención: Durante la hospitalización (media 5,6±4,1 días)			
<b>Comparador</b>	Cuidado habitual			
<b>Resultados principales</b>		Grupo experimental	Grupo control	RR (IC 95%)/p-valor
	Incidencia del delirium *	15/305	21/343	0,80 (0,42 a 1,53)
	Duración del delirium †	2,4±5,93	2,1±3,85	p=0,86

	Gravedad del delirium †	3±1,48	4±1,11	p=0,03
	Mortalidad intrahospitalaria *	NI	NI	NI
	Estancia media hospitalaria †	5,5±3,93	5,6±4,22	p=0,75
	Retorno a la vida independiente *	NI	NI	NI

ECA: Ensayo clínico aleatorizado; IQR: intervalo intercuartil; NI: No se informa; NA: no aplicable.

† Media±DE (rango); \* eventos/total

<b>Estudio</b>	Jia 2014 [124]		
	País: China		
	Financiación: NI		
<b>Objetivo</b>	El objetivo de este estudio es investigar el papel de la cirugía de vía rápida en la prevención del desarrollo del delirium postoperatorio y otras complicaciones en pacientes ancianos con carcinoma colorrectal.		
<b>Diseño</b>	ECA		
	Contexto: Hospital (2008-2011)		
	Nº centros participantes: 1		
	Servicio hospitalario: cirugía		
<b>Participantes</b>	Seguimiento hospitalario (días): 5 días		
	Criterios de selección:	Inclusión: Pacientes de 70 años o más con cáncer colorrectal ingresados para una resección curativa abierta.	
		Exclusión: Antecedentes de demencia; enfermedad de Parkinson; ingesta de alcohol de > o igual a 250 g/día; uso prolongado de somníferos o ansiolíticos; aquellos que recibieron anestesia en los últimos 30 días. Se excluyeron del análisis los pacientes inscritos que recibieron transfusiones de sangre intraoperatorias o fueron ingresados en la UCI.	
	Nº de pacientes reclutados: 240		
	Nº de pacientes aleatorizados: 240		
		Grupo experimental	Grupo control
	Nº pacientes intervenidos:	120	120
	Nº pacientes perdidos:	3	4
	Características basales:		
	Nº hombres (%):	65	60
	Edad <sup>†</sup> :	75,6±4,2	74,8±4
	Comorbilidad (nº enfermedades) †	NI	NI
	Demencia (%)	0%	0%
<b>Intervención</b>	Tipo de intervención: perioperatoria (cirugía vía rápida)		
	Frecuencia de la intervención: 1/día		
	Frecuencia del control del delirium: 1/día el día de admisión y durante los 5 días postoperatorios		
	Duración de la intervención: 5 días (2 preoperatorios y 3 postoperatorios)		
<b>Comparador</b>	Cuidado habitual		
<b>Resultados principales</b>	Grupo experimental	Grupo control	RR (IC 95%)/p-valor

	Incidencia del delirium *	4/117	15/116	0,26 (0,09 a 0,77)
	Duración del delirium †	NI	NI	NI
	Gravedad del delirium †	NI	NI	NI
	Mortalidad intrahospitalaria *	NI	NI	NI
	Estancia media hospitalaria †	9,01±1,75	13,21±1,32	p<0,001
	Retorno a la vida independiente *	NI	NI	NI

ECA: Ensayo clínico aleatorizado; NI: No se informa; NA: no aplicable.

† Media±DE (rango); \* eventos/total

<b>Estudio</b>	Kalisvaart 2005 [142]		
	País: Holanda		
	Financiación: Estudio financiado por el Medical Center Alkmaar		
<b>Objetivo</b>	Estudiar la efectividad de la profilaxis con haloperidol sobre la incidencia, gravedad y duración del delirium postoperatorio en pacientes ancianos sometidos a cirugía de cadera ancianos.		
<b>Diseño</b>	ECA		
	Contexto: Hospital (agosto 2000-agosto 2002)		
	Nº centros participantes: 1		
	Servicio hospitalario: cirugía		
<b>Participantes</b>	Criterios de selección:	Inclusión: pacientes de 70 años o más ingresados por cirugía aguda o electiva de cadera, que estaban en riesgo intermedio o alto de delirium postoperatorio.	
		Exclusión: prevalencia de delirium, alergia al haloperidol, intervalo QTc prolongado, uso de inhibidores de colinesterasa o levodopa, parkinsonismo, epilepsia, incapacidad para participar en las entrevistas, demora en la cirugía más de 72 horas desde el ingreso.	
	Nº de pacientes reclutados: 482		
	Nº de pacientes aleatorizados: 430		
		Grupo experimental	Grupo control
	Nº pacientes intervenidos:	212	218
	Nº pacientes perdidos:	11	24
	Características basales:		
	Nº hombres (%):	18,9	21,1
	Edad†:	78,8±6	79,6±6,3
	Comorbilidad (nº enfermedades) †	NI	NI
	Demencia (%)	NI	NI
	<b>Intervención</b>	Tipo de intervención: farmacológico (haloperidol)	
Frecuencia de la intervención: 3/día			
Frecuencia del control del delirium: 1/día			

	Duración de la intervención: 3 días			
<b>Comparador</b>	Placebo			
<b>Resultados principales</b>		Grupo experimental	Grupo control	RR (IC 95%)/p-valor
	Incidencia del delirium *	32/212	36/218	0,91 (0,59 a 1,42)
	Duración del delirium †	5,4±4,9	11,8±7,5	p<0,001
	Gravedad del delirium †	14,4±3,5	18,4±4,3	p<0,001
	Mortalidad intrahospitalaria *	NI	NI	NI
	Estancia media hospitalaria †	13,8±7,7	13,6±7,8	p=0,79
	Retorno a la vida independiente *	NI	NI	NI
ECA: Ensayo clínico aleatorizado; NI: No se informa; NA: no aplicable. † Media±DE (rango); * eventos/total				

<b>Estudio</b>	Larsen 2010 [117]		
	País: Estados Unidos		
	Financiación: El estudio fue financiado por una beca del New England Baptist Hospital Research Department. El patrocinador suministró la olanzapina y retuvo los datos del estudio; sin embargo, no tuvo otra función en el diseño del estudio; en la recopilación, análisis e interpretación del estudio; en la redacción del informe; o en la decisión de presentar el artículo para su publicación.		
<b>Objetivo</b>	Testar la eficacia de la administración perioperatoria de olanzapina para prevenir el delirium postoperatorio en pacientes ancianos después de la cirugía de reemplazo de articulaciones.		
<b>Diseño</b>	ECA		
	Contexto: Hospital (2005-2007)		
	Nº centros participantes: 1		
	Servicio hospitalario: cirugía		
	Seguimiento hospitalario (días): 8 días		
<b>Participantes</b>	Criterios de selección:	Inclusión: Todos los pacientes de 65 años o más, pacientes de menos de 65 años con antecedentes de delirium, cirugía inminente de reemplazo de articulaciones, capacidad para hablar inglés y capacidad para proporcionar consentimiento informado.	
		Exclusión: Diagnóstico de demencia, consumo activo de alcohol (>10 bebidas por semana), antecedentes de dependencia o abuso del alcohol, alergia a la olanzapina y uso actual de un medicamento antipsicótico.	
	Nº de pacientes reclutados: 495		
	Nº de pacientes aleatorizados: 495		
		Grupo experimental	Grupo control
	Nº pacientes intervenidos:	243	252
	Nº pacientes perdidos:	47	48
Características basales:			

	Nº hombres (%):	52	40	
	Edad <sup>†</sup> :	73,4±6,1	74±6,2	
	Comorbilidad (nº enfermedades) <sup>†</sup>	NI	NI	
	Demencia (%)	0%	0%	
<b>Intervención</b>	Tipo de intervención: farmacológica (olanzapina 5 mg)			
	Frecuencia de la intervención: 1/día			
	Frecuencia del control del delirium: 1/día durante 8 días			
	Duración de la intervención: 2 días			
<b>Comparador</b>	Placebo			
<b>Resultados principales</b>		Grupo experimental	Grupo control	RR (IC 95%)/p-valor
	Incidencia del delirium *	28/196	82/204	0,36 (0,24 a 0,52)
	Duración del delirium <sup>†</sup>	2,2±1,3	1,6±0,7	p=0,02
	Gravedad del delirium <sup>†</sup>	16,4±3,7	14,5±2,7	p=0,01
	Mortalidad intrahospitalaria *	NI	NI	NI
	Estancia media hospitalaria <sup>†</sup>	NI	NI	NI
	Retorno a la vida independiente *	NI	NI	NI
ECA: Ensayo clínico aleatorizado; NI: No se informa; NA: no aplicable.				
† Media±DE (rango); * eventos/total				

<b>Estudio</b>	Lee 2018 [110]	
	País: Corea del sur	
	Financiación: Este estudio fue financiado por la Universidad Wonkwang (W2017) en 2017	
<b>Objetivo</b>	Se planteó la hipótesis de que varias dosis de dexmedetomidina y regímenes de cronometraje variarían la concentración de hormonas de estrés y la respuesta inflamatoria sistémica a la cirugía. Los cambios en las concentraciones de hormonas del estrés y mediadores inflamatorios liberados en respuesta a la cirugía afectarían la incidencia y duración del delirium postoperatorio.	
<b>Diseño</b>	ECA	
	Contexto: Hospital (mayo 2016-mayo 2017)	
	Nº centros participantes: 1	
	Servicio hospitalario: cirugía	
<b>Participantes</b>	Criterios de selección:	Inclusión: pacientes de más de 65 años de edad, clasificados como clase I o III según estado física ASA, que programaron una cirugía laparoscópica mayor no cardíaca bajo anestesia general, fueron reclutados en este estudio.
		Exclusión: Los pacientes con antecedentes de enfermedad renal o hepática, antecedentes de alergia al fármaco en estudio, deterioro cognitivo, uso de agonistas alfa-2 antipsicóticos o medicamentos antagonistas, o uso de fármacos antiinflamatorios fueron excluidos del

	estudio.			
	Nº de pacientes reclutados: 354			
	Nº de pacientes aleatorizados: 354			
		Grupo experimental	Grupo control	
	Nº pacientes intervenidos:	236	118	
	Nº pacientes perdidos:	27	9	
	Características basales:			
	Nº hombres (%):	44	47	
	Edad <sup>†</sup> :	72,7±5,9	73,8±6,1	
	Comorbilidad (nº enfermedades) <sup>†</sup>	NI	NI	
	Demencia (%)	0%	0%	
<b>Intervención</b>	Tipo de intervención: farmacológico (dexmedetomidina)			
	Frecuencia de la intervención: 1/día			
	Frecuencia del control del delirium: 1/día durante 8 días			
	Duración de la intervención: 2 días			
<b>Comparador</b>	Placebo (solución salina)			
<b>Resultados principales</b>		Grupo experimental	Grupo control	RR (IC 95%)/p-valor
	Incidencia del delirium *	30/209	27/109	0,58 (0,36 a 0,92)
	Duración del delirium <sup>†</sup>	2,2±0,6	2,9±0,7	p<0,001
	Gravedad del delirium <sup>†</sup>	NI	NI	NI
	Mortalidad intrahospitalaria *	NI	NI	NI
	Estancia media e hospitalaria <sup>†</sup>	NI	NI	NI
	Retorno a la vida independiente *	NI	NI	NI
ASA: American Society of Anesthesiologists; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; NI: No se informa; NA: no aplicable. <sup>†</sup> Media±DE (rango); * eventos/total				

<b>Estudio</b>	Lei 2017 [139]
	País: Canadá
	Financiación: Estudio apoyado en parte por Covidien Canada Ltd y Department of Anesthesia y Pain Management, Toronto General Hospital, Toronto, Canada. No se declara otra financiación. Los dispositivos utilizados son de Covidien, pero no se informa de si hubo participación en el diseño y ejecución del estudio.
<b>Objetivo</b>	Evaluar la efectividad de monitorizar la oximetría cerebral perioperatoria en reducir el delirium tras cirugía cardíaca. La hipótesis es que la restauración de la desaturación de oxígeno regional cerebral a niveles basales podría reducir la incidencia de delirium en pacientes mayores.
<b>Diseño</b>	ECA



	Contexto: Hospital (enero 2012-abril 2015)			
	Nº centros participantes: 1			
	Servicio hospitalario: cirugía			
	Seguimiento hospitalario (días): 7 días			
<b>Participantes</b>	Criterios de selección:	Inclusión: Pacientes $\geq$ 60 años sometidos a procedimientos de revascularización coronaria combinados con cirugía valvular, cirugía cardíaca repetida, reemplazo o reparación valvular múltiple, o cirugía de aorta ascendente o de arco aórtico, con o sin parada circulatoria.		
		Exclusión: Antecedentes de enfermedad mental grave, delirium o programados para someterse a emergencia o cirugía sin bypass.		
	Nº de pacientes reclutados: 1248			
	Nº de pacientes aleatorizados: 250			
		Grupo experimental	Grupo control	
	Nº pacientes intervenidos:	123	126	
	Nº pacientes perdidos:	1	0	
	Características basales:			
	Nº hombres (%):	71,5	69,8	
	Edad <sup>†</sup> :	74,2 $\pm$ 6,5	72,9 $\pm$ 6,3	
Comorbilidad (nº enfermedades) <sup>†</sup>	NI	NI		
Demencia (%)	0%	0%		
<b>Intervención</b>	Tipo de intervención: perioperatoria (monitoreización de oximetría cerebral)			
	Frecuencia de la intervención: Durante la intervención de cirugía cardíaca y post-operatoriamente hasta 24 horas en Cuidados Intensivos			
	Frecuencia del control del delirium: 2/día durante la estancia en UCI			
	Duración de la intervención: Durante la cirugía cardíaca y post-operatoriamente hasta 24 horas en Cuidados Intensivos			
<b>Comparador</b>	Cuidado habitual			
<b>Resultados principales</b>		Grupo experimental	Grupo control	RR (IC 95%)/p-valor
	Incidencia del delirium *	30/123	31/126	0,99 (0,64 a 1,53)
	Duración del delirium <sup>†</sup>	NI	NI	NI
	Gravedad del delirium <sup>†</sup>	NI	NI	NI
	Mortalidad intrahospitalaria *	3/123	4/126	0,77 (0,18 a 3,36)
	Estancia media hospitalaria <sup>†</sup>	8,3 $\pm$ 3,7	8,3 $\pm$ 3,7	p=1,0
	Retorno a la vida independiente *	NI	NI	NI
ECA: Ensayo clínico aleatorizado; NI: No se informa; NA: no aplicable. <sup>†</sup> Media $\pm$ DE (rango); * eventos/total				

<b>Estudio</b>	Leung 2017 [123]
	País: Estados Unidos
	Financiación: Estudio financiado en parte por National Institutes of Health.

<b>Objetivo</b>	Determinar si la administración perioperatoria de gabapentina reduce el delirium posoperatorio después de la cirugía no cardíaca. Determinar la extensión en la que las reducciones en dolor y/o en uso de opiáceos asociadas a la gabapentina reducen la ocurrencia de delirium. Determinar si la administración de gabapentina se asocia a estancias hospitalarias más cortas.			
<b>Diseño</b>	ECA			
	Contexto: Hospital (enero 2006-enero 2014)			
	Nº centros participantes: 1			
	Servicio hospitalario: cirugía			
Seguimiento hospitalario (días): 3 días				
<b>Participantes</b>	Criterios de selección:	Inclusión: hombre o mujer con $\geq 45$ años de edad sometidos a cirugía de reemplazo de la columna vertebral, la cadera o la rodilla, habla inglesa y que vaya a permanecer en el hospital durante al menos 3 días después de la cirugía.		
		Exclusión: Los pacientes que toman gabapentina antes de la operación, pregabalina u otros antiepilépticos, o tienen sensibilidad conocida al medicamento, o aquellos que no pueden ser asignados al azar para recibir gabapentina; sujetos que no puedan dar su consentimiento informado; pacientes con antecedentes de tolerancia a los narcóticos y pacientes con procedimientos espinales planeados en dos etapas (la fusión espinal anterior-posterior se realizará en dos días separados), cirugía de urgencia, diálisis renal preoperatoria.		
	Nº de pacientes reclutados: 4695			
	Nº de pacientes aleatorizados: 750			
		Grupo experimental	Grupo control	
	Nº pacientes intervenidos:	374	376	
	Nº pacientes perdidos:	24	26	
	Características basales:			
	Nº hombres (%):	44,9	54,5	
	Edad <sup>†</sup> :	73 $\pm$ 6	73 $\pm$ 6	
	Comorbilidad (nº enfermedades) <sup>†</sup>	0,5 $\pm$ 0,9	0,6 $\pm$ 1,0	
Demencia (%)	NI	NI		
<b>Intervención</b>	Tipo de intervención: farmacológica (gabapentina 900 mg)			
	Frecuencia de la intervención: 3/día			
	Frecuencia del control del delirium: 1/día			
	Duración de la intervención: 3 días			
<b>Comparador</b>	Placebo			
<b>Resultados principales</b>		Grupo experimental	Grupo control	RR (IC 95%)/p-valor
	Incidencia del delirium *	84/350	72/347	1,16 (0,88 a 1,53)
	Duración del delirium <sup>†</sup>	NI	NI	NI
	Gravedad del delirium <sup>†</sup>	5,2 $\pm$ 2,8	5,2 $\pm$ 2,5	p=1,00
	Mortalidad intrahospitalaria *	NI	NI	NI
	Estancia media hospitalaria	4,4 $\pm$ 3,4	4,1 $\pm$ 2,3	p=0,17

	†			
	Retorno a la vida independiente *	NI	NI	NI

ECA: Ensayo clínico aleatorizado; NI: No se informa; NA: no aplicable.  
† Media±DE (rango); \* eventos/total

<b>Estudio</b>	Liu 2016 [131]		
	País: China		
	Financiación: No se hace referencia a ninguna financiación del estudio.		
<b>Objetivo</b>	Evaluar el efecto de dexmedetomidina administrada por vía intravenosa durante anestesia general sobre delirium postoperatorio en pacientes mayores con deterioro cognitivo amnésico ligero sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera, rodilla u hombro.		
<b>Diseño</b>	ECA		
	Contexto: Hospital (septiembre 2014-mayo 2015)		
	Nº centros participantes: 1		
	Servicio hospitalario: cirugía		
Seguimiento hospitalario (días): 7 días			
<b>Participantes</b>	Criterios de selección:	Inclusión: Pacientes con o sin deterioro cognitivo amnésico ligero sometidos a reemplazo total de rodilla, cadera u hombro con anestesia general, con estado físico ASA II o III. El deterioro cognitivo ligero fue diagnosticado clínicamente con los siguientes criterios: queja subjetiva de memoria (preferiblemente cualificada por un informador), deterioro de memoria objetivamente demostrable (por ejemplo, el rendimiento de 1,5 desviaciones estándar por debajo de la edad, el sexo y los compañeros de educación), puntuación CDR de 0,5, puntuación de actividades de vida diaria ≤ 26, MMSE ≤ 27 (17-27 para analfabetos, 20-27 para pacientes con ≤ 6 años de educación y 24-27 para aquellos con > 6 años de educación) y MCA en el rango de 15-24 (indicando no demencia y por debajo del umbral para diagnóstico de enfermedad de Alzheimer).	
		Exclusión: Enfermedades neurológicas que puedan afectar a la función cognitiva (por ejemplo, hematoma subdural, demencia vascular, demencia frontotemporal, hipotiroidismo, demencia alcohólica, deficiencia de vitamina B 12, y encefalitis), enfermedad pulmonar hipóxica, y complicaciones cardiopulmonares perioperatorias graves.	
	Nº de pacientes reclutados: 200		
	Nº de pacientes aleatorizados: 200		
		Grupo experimental	Grupo control
	Nº pacientes intervenidos:		
	Nº pacientes perdidos:		
	Características basales:		
	Nº hombres (%):	100	100
	Edad†:	1	0
	Comorbilidad (nº enfermedades) †	NI	NI
	Demencia (%)	0%	0%
	<b>Intervención</b>	Tipo de intervención: farmacológica (dexmedetomidina)	

	Frecuencia de la intervención: 1/día			
	Frecuencia del control del delirium: 1/día los días 1, 3 y 7 tras la cirugía			
	Duración de la intervención: Durante la operación (1 día)			
<b>Comparador</b>	Placebo (suero salino)			
<b>Resultados principales</b>		Grupo experimental	Grupo control	RR (IC 95%)/p-valor
	Incidencia del delirium *	15/99	43/98	0,35 (0,21 a 0,58)
	Duración del delirium †	NI	NI	NI
	Gravedad del delirium †	NI	NI	NI
	Mortalidad intrahospitalaria *	NI	NI	NI
	Estancia media hospitalaria †	NI	NI	NI
	Retorno a la vida independiente *	NI	NI	NI
ASA: American Society of Anesthesiology; CRD: Clinical Dementia Rating; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; MCA: Montreal Cognitive Assessment; MMSE: MiniMental State Examination; NI: No se informa; NA: no aplicable. † Media±DE (rango); * eventos/total				

<b>Estudio</b>	Lundstrom 2007 [148]		
	País: Suecia		
	Financiación: El estudio fue financiado por Vardal Foundation, Joint Committee of the Northern Health Region of Sweden (Visare Norr), JC Kempe Memorial Foundation, Foundation of the Medical Faculty, University of Umeå, County Council of Västerbotten ("Dagmar", "FoU" and "Äldre centrum Västerbotten") and Swedish Research Council, Grant K2005-27VX-15357-01A.		
<b>Objetivo</b>	Se examinó, en un estudio aleatorizado, si un programa de intervención postoperatorio multifactorial, que incluía una evaluación geriátrica integral, tratamiento y rehabilitación, puede reducir el delirium y mejorar el resultado en pacientes con fracturas de cuello femoral.		
<b>Diseño</b>	ECA		
	Contexto: Hospital (mayo 2005-diciembre 2002)		
	Nº centros participantes: 1		
	Servicio hospitalario: cirugía		
	Seguimiento hospitalario (días): NI, estancia hospitalaria		
<b>Participantes</b>	Criterios de selección:	Inclusión: pacientes de 70 años o más ingresados consecutivamente en el departamento de ortopedia del hospital de Umea, Suecia.	
		Exclusión: edad menor de 70 años, artritis reumatoide severa, osteoartritis severa de cadera, insuficiencia renal severa, fractura patológica y pacientes que estaban postrados en cama antes de la fractura.	
	Nº de pacientes reclutados: 353		
	Nº de pacientes aleatorizados: 199		
		Grupo experimental	Grupo control

	Nº pacientes intervenidos:	102	97	
	Nº pacientes perdidos:	6	7	
	Características basales:			
	Nº hombres (%):	27,5	23,7	
	Edad <sup>†</sup> :	82,3±6,6	82,2±5,6	
	Comorbilidad (nº enfermedades) <sup>†</sup>	NI	NI	
	Demencia (%)	27,5%	37,1%	
<b>Intervención</b>	Tipo de intervención: multicomponente			
	Frecuencia de la intervención: NI			
	Frecuencia del control del delirium: 1/día entre el día 3 y el día 5 postoperatorios			
	Duración de la intervención: NI			
<b>Comparador</b>	Cuidado habitual			
<b>Resultados principales</b>		Grupo experimental	Grupo control	RR (IC 95%)/p-valor
	Incidencia del delirium *	56/102	73/97	0,73 (0,59 a 0,90)
	Duración del delirium <sup>†</sup>	5±7,1	10,2±13,3	p<0,001
	Gravedad del delirium <sup>†</sup>	NI	NI	NI
	Mortalidad intrahospitalaria *	6/102	7/97	0,82 (0,28 a 2,34)
	Estancia media hospitalaria <sup>†</sup>	28±17,9	38±40,6	p=0,03
	Retorno a la vida independiente *	48/64	37/55	1,11 (0,88 a 1,41)
ECA: Ensayo clínico aleatorizado; NI: No se informa; NA: no aplicable.				
† Media±DE (rango); * eventos/total				

<b>Estudio</b>	Lurati 2012 [153]
	País: Suiza
<b>Objetivo</b>	Financiación: Este estudio recibió apoyo financiero de la Fundación para la Investigación y la Educación, Departamento de Anestesia y Medicina Intensiva, Hospital Universitario de Basilea, Basilea, Suiza; la Sociedad Suiza de Anestesiología y Reanimación, Roche Diagnostics Switzerland, Rotkreuz, Suiza; y Abbott AG Switzerland, Baar, Suiza.
<b>Objetivo</b>	Se examinó, en un estudio aleatorizado, si un programa de intervención postoperatorio multifactorial, que incluya una evaluación geriátrica integral, tratamiento y rehabilitación, puede reducir el delirium y mejorar el resultado en pacientes con fracturas de cuello femoral.
<b>Diseño</b>	ECA
	Contexto: Hospital (febrero 2006-octubre 2010)
	Nº centros participantes: 3
	Servicio hospitalario: cirugía
	Seguimiento hospitalario (días): 7 días

<b>Participantes</b>	Criterios de selección:	Inclusión: pacientes programados para cirugía bajo anestesia general si tenían EAC diagnosticada y estaban programados para cirugía mayor o tenían 2 o más factores de riesgo de EAC y estaban programados para cirugía vascular mayor.		
		Exclusión: medicación actual con derivados de sulfonilurea o teofilina a menos que se interrumpa 2 o más días antes de la cirugía; insuficiencia cardíaca congestiva actual; actual angina de pecho inestable; inestabilidad hemodinámica preoperatoria, definida como el uso de vasopresores; enfermedad hepática definida como alanina aminotransferasa y/o aspartato aminotransferasa valores >100 U/L; insuficiencia renal, definida como depuración de creatinina < 30mL/min; cirugía emergente; enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa, definida como forzada volumen espiratorio en el primer segundo de espiración < 1L; inscripción previa en el estudio; inscripción concurrente en otro ECA; embarazo; ausencia de consentimiento informado por escrito.		
	Nº de pacientes reclutados: 385			
	Nº de pacientes aleatorizados: 385			
		Grupo experimental	Grupo control	
	Nº pacientes intervenidos:	184	201	
	Nº pacientes perdidos:	0	0	
	Características basales:			
	Nº hombres (%):	75	77,6	
	Edad <sup>†</sup> :	78±8	73±8	
Comorbilidad (nº enfermedades) <sup>†</sup>	NI	NI		
Demencia (%)	NI	NI		
<b>Intervención</b>	Tipo de intervención: perioperatoria (anestesia sevoflurano)			
	Frecuencia de la intervención: 1/día			
	Frecuencia del control del delirium: 1/día los días postoperatorios 1, 2 y 7 o el día del alta hospitalaria			
	Duración de la intervención: 1 día			
<b>Comparador</b>	Anestesia propofol			
<b>Resultados principales</b>		Grupo experimental	Grupo control	RR (IC 95%)/p-valor
	Incidencia del delirium *	21/184	29/201	0,79 (0,47 a 1,34)
	Duración del delirium <sup>†</sup>	NI	NI	NI
	Gravedad del delirium <sup>†</sup>	NI	NI	NI
	Mortalidad extrahospitalaria *	24/184	23/201	1,14 (0,67 a 1,95)
	Estancia media hospitalaria <sup>†</sup>	NI	NI	NI
	Retorno a la vida independiente *	NI	NI	NI
EAC: enfermedad de las arterias coronarias; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; NI: No se informa; NA: no aplicable. <sup>†</sup> Media±DE (rango); * eventos/total				

<b>Estudio</b>	Marcantonio 2001 [118]			
	País: Estados Unidos			
	Financiación: Estudio financiado por Older Americans Independence Center; Charles Farnworth Trust.			
<b>Objetivo</b>	Determinar si la consulta geriátrica proactiva puede reducir el delirium después de una fractura de cadera.			
<b>Diseño</b>	ECA			
	Contexto: Hospital (NI)			
	Nº centros participantes: 1			
	Servicio hospitalario: cirugía			
	Seguimiento hospitalario (días): NI, estancia hospitalaria			
<b>Participantes</b>	Criterios de selección:	Inclusión: pacientes de 65 años o más, ingresados para la reparación quirúrgica primaria de la fractura de cadera, que tenían un riesgo intermedio o alto de delirium (presencia de uno o más factores de riesgo de delirium).		
		Exclusión: cáncer metastásico o enfermedad comórbida que reduce la esperanza de vida a menos de 6 meses; Incapacidad de obtener consentimiento (o consentimiento de un apoderado) dentro de las 24 horas de la cirugía, o 48 horas de la admisión.		
	Nº de pacientes reclutados: 177			
	Nº de pacientes reclutados: 126			
		Grupo experimental	Grupo control	
	Nº pacientes intervenidos:	62	64	
	Nº pacientes perdidos:	0	0	
	Características basales:			
	Nº hombres (%):	21	22	
	Edad <sup>†</sup> :	78±8	80±8	
	Comorbilidad (nº enfermedades) <sup>†</sup>	>4: 39%	>4: 33%	
	Demencia (%)	37%	51%	
	<b>Intervención</b>	Tipo de intervención: multicomponente		
Frecuencia de la intervención: 5/día el primer día y 3/día el resto de días				
Frecuencia del control del delirium: 1/día durante la hospitalización				
Duración de la intervención: Durante la hospitalización, hasta el alta				
<b>Comparador</b>	Cuidado habitual			
<b>Resultados principales</b>		Grupo experimental	Grupo control	RR (IC 95%)/p-valor
	Incidencia del delirium *	20/62	32/64	0,65 (0,42 a 1,00)
	Duración del delirium <sup>†</sup>	2,9±2	3,1±2,3	p=0,74
	Gravedad del delirium <sup>†</sup>	NI	NI	NI
	Mortalidad intrahospitalaria *	NI	NI	NI
	Estancia media hospitalaria <sup>†</sup>	5±2,96	5±2,96	p=1,00

	Retorno a la vida independiente *	5/62	8/64	0,65 (0,22 a 1,86)
--	-----------------------------------	------	------	--------------------

ECA: Ensayo clínico aleatorizado; NI: No se informa; NA: no aplicable.  
† Media±DE (rango); \* eventos/total

<b>Estudio</b>	Marcantonio 2011 [119]			
	País: Estados Unidos			
	Financiación: Estudio financiado por el National Institute on Aging, R21 AG027549			
<b>Objetivo</b>	Determinar si el clorhidrato de donepezilo puede reducir la prevalencia y la gravedad del delirium en pacientes mayores que se someten a reparación de fractura de cadera.			
<b>Diseño</b>	ECA			
	Contexto: Hospital (enero 2007-agosto 2008)			
	Nº centros participantes: 1			
	Servicio hospitalario: cirugía			
Seguimiento hospitalario (días): NI, estancia hospitalaria				
<b>Participantes</b>	Criterios de selección:	Inclusión: ingresado en servicio ortopédico para la reparación quirúrgica de la fractura de cadera y: de 70 años de edad y más, de habla inglesa, residencia dentro de un radio de 40 millas del centro médico, esperanza de vida de 6 meses o más, que no esté tomando actualmente terapia con inhibidores de la colinesterasa.		
		Exclusión: fractura patológica por cáncer metastásico, demencia avanzada, poco potencial de recuperación funcional.		
	Nº de pacientes reclutados: 16			
	Nº de pacientes aleatorizados: 16			
		Grupo experimental	Grupo control	
	Nº pacientes intervenidos:	7	9	
	Nº pacientes perdidos:	1	2	
	Características basales:			
	Nº hombres (%):	29	56	
	Edad†:	88±5,2	87±3,7	
	Comorbilidad (nº enfermedades) †	NI	NI	
	Demencia (%)	43%	44%	
	<b>Intervención</b>	Tipo de intervención: farmacológica (donepezilo 5 mg)		
Frecuencia de la intervención: 1/día durante 30 días				
Frecuencia del control del delirium: 1/día durante la estancia hospitalaria y en las semanas 2, 4 y 6				
Duración de la intervención: 30 días				
<b>Comparador</b>	Placebo			
<b>Resultados principales</b>		Grupo experimental	Grupo control	RR (IC 95%)/p-valor
	Incidencia del delirium *	7/11	9/14	0,99 (0,55 a 1,79)
	Duración del delirium †	NI	NI	NI



	Gravedad del delirium †	1,3±2,5	1,6±5,2	p=0,89
	Mortalidad intrahospitalaria *	NI	NI	NI
	Estancia media hospitalaria †	NI	NI	NI
	Retorno a la vida independiente *	NI	NI	NI

ECA: Ensayo clínico aleatorizado; NI: No se informa; NA: no aplicable.

† Media±DE (rango); \* eventos/total

<b>Estudio</b>	Martínez 2012 [144]		
	País: Chile		
	Financiación: No se informa sobre fuente de financiación		
<b>Objetivo</b>	Determinar si una intervención no farmacológica administrada por miembros de la familia podría reducir la incidencia del delirium, en comparación con el tratamiento estándar de los pacientes ancianos hospitalizados con riesgo intermedio o alto de desarrollar esta afección durante el curso de la hospitalización.		
<b>Diseño</b>	ECA		
	Contexto: Hospital (septiembre 2009-junio2010)		
	Nº centros participantes: 1		
	Servicio hospitalario: medicina general		
<b>Participantes</b>	Criterios de selección:	Inclusión: Todos los pacientes en riesgo de delirium (> 70 años, deterioro cognitivo (MMSE < 24 antes del ingreso) alcoholismo o desequilibrio metabólico al ingreso).	
		Exclusión: Delirium en el momento del ingreso, sin apoyo familiar, ingresados en una sala que no sea de medicina general, aquellos en una habitación con más de dos camas.	
	Nº de pacientes reclutados: 1285		
	Nº de pacientes aleatorizados: 287		
		Grupo experimental	Grupo control
	Nº pacientes intervenidos:	144	143
	Nº pacientes perdidos:	0	0
	Características basales:		
	Nº hombres (%):	58	67
	Edad†:	78,16,3	78,36,1
	Comorbilidad (nº enfermedades) †	2 (IQR 1-4)	2 (IQR 1-3)
	Demencia (%)	9%	9%
	<b>Intervención</b>	Tipo de intervención: multicomponente	
Frecuencia de la intervención: 1/día			
Frecuencia del control del delirium: 1/día durante la hospitalización			
Duración de la intervención: Durante la hospitalización			
<b>Comparador</b>	Cuidado habitual		
<b>Resultados principales</b>	Grupo experimental	Grupo control	RR (IC 95%)/p-valor

	Incidencia del delirium *	8/144	19/143	0,42 (0,19 a 0,92)
	Duración del delirium †	2±0,74	3±2,96	p=0,17
	Gravedad del delirium †	NI	NI	NI
	Mortalidad intrahospitalaria *	NI	NI	NI
	Estancia media hospitalaria †	8,7±5,2	9,3±5,2	p=0,33
	Retorno a la vida independiente *	NI	NI	NI

ECA: Ensayo clínico aleatorizado; IQR: Intervalo intercuartil; MMSE: Mini Mental State Examination; NI: No se informa; NA: no aplicable.  
† Media±DE (rango); \* eventos/total

<b>Estudio</b>	Mei 2017 [128]		
	País: China		
	Financiación: Estudio financiado por National Natural Science Foundation of China, Pecking, China and the Science and Technology Project of Anhui Province, Hefei city, Anhui province, China.		
<b>Objetivo</b>	Investigar la influencia del bloqueo de los nervios periféricos y los diferentes niveles de sedación intraoperatoria en la recuperación a corto plazo de pacientes ancianos sometidos a artroplastia total de cadera.		
<b>Diseño</b>	ECA		
	Contexto: Hospital (junio 2016-octubre 2016)		
	Nº centros participantes: 1		
	Servicio hospitalario: cirugía		
<b>Participantes</b>	Criterios de selección:	Inclusión: pacientes de 65 años o más que se sometieron a artroplastia total de cadera con anestesia general o anestesia general más bloqueo del plexo lumbosacro.	
		Exclusión: Contraindicaciones para el bloqueo del plexo lumbosacro (es decir, coagulopatía, uso concurrente de anticoagulantes, infección en el sitio de punción y rechazo del bloqueo del plexo lumbosacro), barreras mentales o de lenguaje fueron excluidos de este estudio, insuficiencia cardíaca congestiva severa (New York Heart Association, clase IV), enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa (Iniciativa Global para Pautas para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, etapas III a IV), deterioro cognitivo (puntuación MMSE <24) y/o delirium preoperatorio (resultados CAM positivos).	
	Nº de pacientes reclutados: 299		
	Nº de pacientes aleatorizados: 203		
		Grupo experimental	Grupo control
	Nº pacientes intervenidos:	135	68
	Nº pacientes perdidos:	4	2
	Características basales:		
	Nº hombres (%):	54,4	38,5

	Edad <sup>†</sup> :	74±7	76±7	
	Comorbilidad (nº enfermedades) <sup>†</sup>	NI	NI	
	Demencia (%)	NI	NI	
<b>Intervención</b>	Tipo de intervención: perioperatoria (anestesia general más bloqueo del plexo lumbosacro con sedación ligera y profunda)			
	Frecuencia de la intervención: 1/día			
	Frecuencia del control del delirium: 1/día los días 1, 3, 7 y 30 después de la operación			
	Duración de la intervención: Durante la operación (1 día)			
<b>Comparador</b>	Anestesia general			
<b>Resultados principales</b>		Grupo experimental	Grupo control	RR (IC 95%)/p-valor
	Incidencia del delirium *	Grupo 1: 25/66 Grupo 2: 11/66	26/66	0,96 (0,57 a 1,62) 0,42 (0,21 a 0,84)
	Duración del delirium <sup>†</sup>	NI	NI	NI
	Gravedad del delirium <sup>†</sup>	NI	NI	NI
	Mortalidad intrahospitalaria *	NI	NI	NI
	Estancia media hospitalaria <sup>†</sup>	NI	NI	NI
	Retorno a la vida independiente *	NI	NI	NI
CAM: Confusion assessment method; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; MMSE: Mini Mental State Examination; NI: No se informa; NA: no aplicable. <sup>†</sup> Media±DE (rango); * eventos/total				

<b>Estudio</b>	Mei 2018 [126]	
	País: China	
	Financiación: El estudio fue financiado por the National Natural Science Foundation of China, Hefei City, Anhui Province, China.	
<b>Objetivo</b>	Determinar si la sedación con dexmedetomidina se asocia con menor incidencia de delirium postoperatorio, comparada con sedación con propofol. En ambos casos asociados a anestesia regional en pacientes sometidos a artroplastia total de cadera.	
<b>Diseño</b>	ECA	
	Contexto: Hospital (junio 2016-junio 2017)	
	Nº centros participantes: 1	
	Servicio hospitalario: cirugía	
	Seguimiento hospitalario (días): 7 días	
<b>Participantes</b>	Criterios de selección:	Inclusión: Pacientes ≥65 años de edad intervenidos de artroplastia total de cadera clasificados con salud física ASA clase I a IV.
		Exclusión: Contraindicaciones del plexo lumbosacro y el bloqueo paravertebral T12 (es decir, coagulopatía, infección en el sitio de punción, y del plexo lumbosacro y el bloqueo paravertebral T12), pacientes con barreras mentales o del lenguaje, pacientes que ha estado anestesiados en los últimos 30 días, insuficiencia cardíaca congestiva grave (New York Heart Association, clase IV) y/o

	enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave (Iniciativa Mundial para las Guías de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, estadios III a IV), síndrome del seno enfermo, bradicardia sinusal grave (< 50 latidos/min), y segundo o mayor bloqueo auriculoventricular sin marcapasos. Además, se excluyeron los pacientes que presentaban deterioro cognitivo (es decir, una puntuación de MMSE <24) y/o delirium preoperatorio (es decir, resultado positivo del CAM).			
	Nº de pacientes reclutados: 392			
	Nº de pacientes aleatorizados: 336			
		Grupo experimental	Grupo control	
	Nº pacientes intervenidos:	150	152	
	Nº pacientes perdidos:	4	2	
	Características basales:			
	Nº hombres (%):	43,2	48	
	Edad†:	76±7	74±6	
	Comorbilidad (nº enfermedades) †	NI	NI	
	Demencia (%)	NI	NI	
<b>Intervención</b>	Tipo de intervención: farmacológica (dexmedetomidina)			
	Frecuencia de la intervención: 1/día			
	Frecuencia del control del delirium: 1/día los días 1 y 3 postoperatorios			
	Duración de la intervención: durante la operación (1 día)			
<b>Comparador</b>	Anestesia general			
<b>Resultados principales</b>		Grupo experimental	Grupo control	RR (IC 95%)/p-valor
	Incidencia del delirium *	11/148	24/148	0,46 (0,23 a 0,90)
	Duración del delirium †	NI	NI	NI
	Gravedad del delirium †	NI	NI	NI
	Mortalidad intrahospitalaria *	NI	NI	NI
	Estancia media hospitalaria †	6,3±1,6	6,8±2	p=0,02
	Retorno a la vida independiente *	NI	NI	NI
CAM: Confusion Assessment Method; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; MMSE: Mini Mental State Examination; NI: No se informa; NA: no aplicable. † Media±DE (rango); * eventos/total				

<b>Estudio</b>	Mouzopoulos 2009 [151]
	País: Grecia
	Financiación: Fuente de financiación no informada
<b>Objetivo</b>	El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la efectividad del bloqueo compartimental de la fascia iliaca para la prevención del delirium perioperatorio en pacientes ingresado por cirugía de cadera en riesgo intermedio o alto de esta complicación.
<b>Diseño</b>	ECA
	Contexto: Hospital (julio 2004-marzo 2008)

	Nº centros participantes: 1			
	Servicio hospitalario: cirugía			
	Seguimiento hospitalario (días): NI, estancia hospitalaria			
<b>Participantes</b>	Criterios de selección:	Inclusión: hombres y mujeres de 70 años o más admitidos para la cirugía de fractura de cadera.		
		Exclusión: delirium al ingreso, cáncer de cadera metastásico, antecedentes de alergia a la bupivacaína, uso de inhibidores de la colinesterasa, coagulopatía grave, parkinsonismo, epilepsia, tratamiento con levodopa, demora de la cirugía más de 72 horas después del ingreso e incapacidad para participar en las entrevistas (demencia profunda, aislamiento respiratorio, intubación, afasia, coma o enfermedad terminal).		
	Nº de pacientes reclutados: 287			
	Nº de pacientes aleatorizados: 219			
		Grupo experimental	Grupo control	
	Nº pacientes intervenidos:	108	111	
	Nº pacientes perdidos:	6	5	
	Características basales:			
	Nº hombres (%):	23,5	27,6	
	Edad <sup>†</sup> :	72,3±4,1	73,1±3,8	
	Comorbilidad (nº enfermedades) <sup>†</sup>	NI	NI	
Demencia (%)	NI	NI		
<b>Intervención</b>	Tipo de intervención: perioperatorio (bloqueo del compartimento de la fascia iliaca)			
	Frecuencia de la intervención: 1/día			
	Frecuencia del control del delirium: 1/día durante la hospitalización			
	Duración de la intervención: Durante la hospitalización hasta el alta hospitalaria			
<b>Comparador</b>	Placebo			
<b>Resultados principales</b>		Grupo experimental	Grupo control	RR (IC 95%)/p-valor
	Incidencia del delirium *	11/102	25/102	0,44 (0,23 a 0,85)
	Duración del delirium <sup>†</sup>	5,2±4,3	10,9±7,2	p=0,003
	Gravedad del delirium <sup>†</sup>	14,3±3,6	18,6±3,4	p<0,001
	Mortalidad intrahospitalaria *	1/108	2/111	0,51 (0,005 a 5,58)
	Estancia media hospitalaria <sup>†</sup>	NI	NI	NI
	Retorno a la vida independiente *	NI	NI	NI
ECA: Ensayo clínico aleatorizado; NI: No se informa; NA: no aplicable.				
† Media±DE (rango); * eventos/total				

<b>Estudio</b>	Royse 2017 [158]
	País: Australia, Estados Unidos y Canadá
	Financiación: Este estudio fue un subestudio del estudio Steriods In caRdiac Surgery

	(SIRS) y no fue financiado por separado. SIRS fue financiado por Canadian Institutes of Health Research (Ottawa, Ontario, Canadá).			
<b>Objetivo</b>	Determinar si las dosis altas de metilprednisolona mejoran la calidad de la recuperación postoperatoria y reducen la incidencia de delirium después de la cirugía cardíaca con bypass cardiopulmonar.			
<b>Diseño</b>	ECA			
	Contexto: Hospital (junio 2007-agosto 2014)			
	Nº centros participantes: 3			
	Servicio hospitalario: cirugía			
	Seguimiento hospitalario (días): 3 días			
<b>Participantes</b>	Criterios de selección:	Inclusión: Los participantes fueron incluidos si estaban inscritos en el estudio SIRS, tenían un nivel de inglés para completar la escala PostopQRS y no tenían deterioro cognitivo ni una enfermedad psiquiátrica. Los criterios de inclusión para el estudio SIRS eran edad de más de 18 años, EuroSCORE igual o mayor a 6 y consentimiento por escrito.		
		Exclusión: Uso de corticosteroides sistémicos, infección bacteriana o micótica en los últimos 30 días, alergia/intolerancia a los corticosteroides, recibirá aprotinina y participación previa en estudio.		
	Nº de pacientes reclutados: 555			
	Nº de pacientes aleatorizados: 555			
		Grupo experimental	Grupo control	
	Nº pacientes intervenidos:	277	278	
	Nº pacientes perdidos:	41	32	
	Características basales:			
	Nº hombres (%):	63	66	
	Edad <sup>†</sup> :	73,4±10,5	74,3±9,3	
	Comorbilidad (nº enfermedades) <sup>†</sup>	NI	NI	
	Demencia (%)	NI	NI	
	<b>Intervención</b>	Tipo de intervención: farmacológico (metilprednisolona 500 mg)		
Frecuencia de la intervención: 2/día				
Frecuencia del control del delirium: 1/día los días 1-3 postoperatorios				
Duración de la intervención: Durante la operación (1 día)				
<b>Comparador</b>	Placebo (500 mg solución salina)			
<b>Resultados principales</b>		Grupo experimental	Grupo control	RR (IC 95%)/p-valor
	Incidencia del delirium *	20/250	26/248	0,52 (0,26 a 1,02)
	Duración del delirium <sup>†</sup>	NI	NI	NI
	Gravedad del delirium <sup>†</sup>	NI	NI	NI
	Mortalidad intrahospitalaria *	NI	NI	NI
	Estancia media hospitalaria <sup>†</sup>	NI	NI	NI
	Retorno a la vida independiente *	NI	NI	NI

ECA: Ensayo clínico aleatorizado; NI: No se informa; NA: no aplicable.

† Media±DE (rango); \* eventos/total

<b>Estudio</b>	Schrijver 2018 [143]		
	País: Holanda		
	Financiación: Ninguna financiación		
<b>Objetivo</b>	Determinar la eficacia de la administración de haloperidol en la disminución de incidencia de delirium en una población de ancianos ingresados en hospitales de agudos, por una causa médica o quirúrgica.		
<b>Diseño</b>	ECA		
	Contexto: Hospital (noviembre 2012-octubre 2015)		
	Nº centros participantes: 6		
	Servicio hospitalario: medicina general		
<b>Participantes</b>	Criterios de selección:	Inclusión: Pacientes mayores de 70 años, con riesgo de delirium (VMS $\geq 1$ ) (test de tres preguntas que estratifica riesgo de delirium según el programa de seguridad del paciente hospitalario de Holanda), ingresados desde urgencias en Unidades de hospitalización médicas (digestivo, geriatría, medicina interna, nefrología, neumología) o quirúrgicas (general, traumatología, vascular, urología).	
		Exclusión: delirium en el momento de la admisión según los criterios del DSM-IV; VMS 0; pacientes que no pueden tomar la medicación del estudio según el protocolo (incluyendo cero peros); afecciones cardíacas específicas en el momento de la admisión, incluido un intervalo QTc de más de 500 ms, infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca descompensada, bloqueo AV de segundo o tercer grado (antecedentes de) arritmias ventriculares o Torsade de Pointes (TdP), hipocaliemia no corregida con nivel de potasio sérico 3.0 miliequivalentes por litro (mEq/L) o menos, bradicardia clínica significativa; uso concomitante de medicación farmacodinámicamente interactiva; uso de fármacos antipsicóticos o dopaminérgicos; uso de fármacos que prolongan el QT en presencia de un intervalo QTc prolongado (más de 450 ms y 460 ms, para hombres y mujeres respectivamente) en ECG de referencia; enfermedad de Parkinson; Demencia vascular o de cuerpos de Lewy; trastorno del movimiento hipocinético; (antecedentes de) síndrome neuroléptico maligno; síndrome anticolinérgico central; abuso de sustancias y dependencia según los criterios del DSM-IV; (antecedentes de) epilepsia; participación concomitante en otro ensayo clínico con la excepción de estudios observacionales; no es competente para proporcionar consentimiento informado.	
	Nº de pacientes reclutados: 5602		
	Nº de pacientes reclutados: 245		
		Grupo experimental	Grupo control
	Nº pacientes intervenidos:	118	124
	Nº pacientes perdidos:	6	7
	Características basales:		
	Nº hombres (%):	48	41
	Edad <sup>†</sup> :	83,5±6,2	83,4±6,4
	Comorbilidad (nº enfermedades) <sup>†</sup>	2±1,4	2±1,4

	Demencia (%)	NI	NI	
<b>Intervención</b>	Tipo de intervención: farmacológico (haloperidol 1 mg)			
	Frecuencia de la intervención: 2/día			
	Frecuencia del control del delirium: 1/día durante 7 días			
	Duración de la intervención: 7 días			
<b>Comparador</b>	Placebo			
<b>Resultados principales</b>		Grupo experimental	Grupo control	RR (IC 95%)/p-valor
	Incidencia del delirium *	23/118	18/124	1,34 (0,76 a 2,36)
	Duración del delirium †	3,7±2,2	3,3±3,7	p=0,68
	Gravedad del delirium †	15,1±7,2	12,7±12,6	p=0,47
	Mortalidad extrahospitalaria (30 días) *	6/118	8/124	0,79 (0,28 a 2,20)
	Estancia media hospitalaria †	7±4,7	7,9±5	p=0,15
	Retorno a la vida independiente *	NI	NI	NI
<p>ECA: Ensayo clínico aleatorizado; ECG: electrocardiograma; NI: No se informa; NA: no aplicable; VMS: Dutch Safety Management Programme (Veiligheidsmanagementsysteem).  † Media±DE (rango); * eventos/total</p>				

<b>Estudio</b>	Sieber 2018 [113,120,162,163]	
	País: Estados Unidos	
	Financiación: Estudio financiado por una beca del National Institute on Aging	
<b>Objetivo</b>	Determinar si la limitación de los niveles de sedación durante la anestesia espinal de pacientes ≥ 65 años de edad intervenidos por fractura de cadera disminuye la incidencia global de delirium posoperatorio.	
<b>Diseño</b>	ECA	
	Contexto: Hospital (noviembre 2011-mayo 2016)	
	Nº centros participantes: 1	
	Servicio hospitalario: cirugía	
<b>Participantes</b>	Criterios de selección:	Inclusión: Pacientes ≥ 65 años de edad intervenidos de manera no electiva por fractura traumática de cadera con anestesia espinal y sedación con propofol; MMSE preoperatorio ≥15.
		Exclusión: Delirium preoperatorio; demencia severa; anestesia general; incapacidad de hablar o entender inglés; enfermedad obstructiva-pulmonar crónica o insuficiencia cardíaca congestiva severos; negativa a otorgar consentimiento informado; cirujano no participante en el estudio; fractura en ambas caderas; reparación de otra fractura en el mismo acto; fractura previa de la misma cadera a intervenir en el mismo acto.
	Nº de pacientes reclutados: 215	
	Nº de pacientes reclutados: 200	



	Grupo experimental	Grupo control		
Nº pacientes intervenidos:	100	100		
Nº pacientes perdidos:	4	3		
Características basales:				
Nº hombres (%):	28	26		
Edad <sup>†</sup> :	81,8±7,7	82±7,7		
Comorbilidad (nº enfermedades) <sup>†</sup>	1,5±1,8	1,6±1,8		
Demencia (%)	NI	NI		
<b>Intervención</b>	Tipo de intervención: perioperatoria (sedación ligera)			
	Frecuencia de la intervención: 1/día			
	Frecuencia del control del delirium: 1/día entre los días 1 y 5 postoperatorios. Evaluación basal preoperatoria.			
	Duración de la intervención: Durante la intervención quirúrgica (1 día)			
<b>Comparador</b>	Sedación profunda			
<b>Resultados principales</b>		Grupo experimental	Grupo control	RR (IC 95%)/p-valor
	Incidencia del delirium *	34/100	39/100	0,87 (0,60 a 1,26)
	Duración del delirium <sup>†</sup>	2,8±2,3	3,4±5,7	p=0,66
	Gravedad del delirium <sup>†</sup>	NI	NI	NI
	Mortalidad intrahospitalaria *	NI	NI	NI
	Estancia media hospitalaria <sup>†</sup>	NI	NI	NI
	Retorno a la vida independiente *	NI	NI	NI
ECA: Ensayo clínico aleatorizado; MMSE: Mini Mental State Examination; NI: No se informa; NA: no aplicable. <sup>†</sup> Media±DE (rango); * eventos/total				

<b>Estudio</b>	Strike 2019 [156]	
	País: Canadá y Letonia	
	Financiación: Financiado por MSH-UHN AMO AFP Innovation Fund.	
<b>Objetivo</b>	Comparar dos estrategias de control del dolor perioperatorio respecto a la incidencia de delirium postoperatorio en pacientes intervenidos de sustitución transcáteter de válvula aórtica (TAVR) mediante abordaje transapical.	
<b>Diseño</b>	ECA	
	Contexto: Hospital (Junio 2011 a agosto 2016)	
	Nº centros participantes: 2	
	Servicio hospitalario: cirugía	
Seguimiento hospitalario (días): 7 días		
<b>Participantes</b>	Criterios de selección:	Inclusión: pacientes intervenidos de sustitución transcáteter de válvula aórtica (TAVR) mediante abordaje transapical.
		Exclusión: pacientes con historia de enfermedad mental severa, delirium, demencia severa o contraindicación para anestesia regional.

	Nº de pacientes reclutados: 117			
	Nº de pacientes aleatorizados: 44			
		Grupo experimental	Grupo control	
	Nº pacientes intervenidos:	22	22	
	Nº pacientes perdidos:	0	0	
	Características basales:			
	Nº hombres (%):	50	36	
	Edad†:	82,3±6,1	81,7±5,7	
	Comorbilidad (nº enfermedades) †	NI	NI	
	Demencia (%)	NI	NI	
<b>Intervención</b>	Tipo de intervención: perioperatoria (analgesia paravertebral con anestésico local)			
	Frecuencia de la intervención: Infusión continua de anestésico local durante 48 horas en el grupo intervención			
	Frecuencia del control del delirium: 2/día durante los primeros 7 días postoperatorios o hasta el alta			
	Duración de la intervención: 2 días			
<b>Comparador</b>	Analgesia basada en opioides sistémicos			
<b>Resultados principales</b>		Grupo experimental	Grupo control	RR (IC 95%)/p-valor
	Incidencia del delirium *	5/22	7/22	0,71 (0,27 a 1,91)
	Duración del delirium †	NI	NI	NI
	Gravedad del delirium †	NI	NI	NI
	Mortalidad intrahospitalaria *	NI	NI	NI
	Estancia media hospitalaria †	16,03±24,6	14,8±20,7	p=0,86
	Retorno a la vida independiente *	NI	NI	NI
ECA: Ensayo clínico aleatorizado; NI: No se informa; NA: no aplicable. † Media±DE (rango); * eventos/total				

<b>Estudio</b>	Su 2016 [129]
	País: China
<b>Objetivo</b>	Financiación: El estudio fue financiado por Braun Anaesthesia Research Fund y Wu, Jieping Medical Foundation, Beijing China. Los fármacos del estudio fueron aportados y proporcionados por Jiangsu Hengrui Medicine Co, Ltd, Jiangsu, China. En el estudio se indica que los espónsores del estudio no tuvieron ningún papel en el diseño del estudio, en registro, análisis e interpretación de datos ni en la redacción del trabajo. Los autores tuvieron pleno acceso a los datos del estudio y asumen la responsabilidad de la honestidad de los datos y de la exactitud del análisis. Los autores tienen la responsabilidad final de la decisión de remitir para publicación.
	Investigar si la administración profiláctica de dexmedetomidina a baja dosis reduce de forma segura la incidencia de delirium en pacientes mayores después de cirugía no cardíaca.

<b>Diseño</b>	ECA			
	Contexto: Hospital (agosto 2011-noviembre 2013)			
	Nº centros participantes: 2			
	Servicio hospitalario: UCI			
	Seguimiento hospitalario (días): 7 días			
<b>Participantes</b>	Criterios de selección:	Inclusión: pacientes con edad $\geq$ 65 años sometidos a cirugía no cardíaca electiva bajo anestesia general e ingresados en Cuidados Intensivos tras la cirugía antes de las 20:00 horas.		
		Exclusión: historia preoperatoria de esquizofrenia, epilepsia, Parkinsonismo o miastenia gravis; imposibilidad de comunicación en el período preoperatorio (coma, demencia profunda o barrera lingüística); daño cerebral o neurocirugía; fracción de eyección ventricular izquierda preoperatoria > 30% conocida, síndrome del seno enfermo, bradicardia sinusal severa (< 50 lpm), o bloqueo auriculoventricular de segundo grado o mayor sin marcapasos; disfunción hepática grave (clase Child-Pugh C); disfunción renal grave (en diálisis antes de cirugía), o baja probabilidad de supervivencia de más de 24 horas.		
	Nº de pacientes reclutados: 835			
	Nº de pacientes aleatorizados: 700			
			Grupo experimental	Grupo control
	Nº pacientes intervenidos:		350	350
	Nº pacientes perdidos:		1	1
	Características basales:			
	Nº hombres (%):		NI	NI
	Edad <sup>†</sup> :		NI	NI
	Comorbilidad (nº enfermedades) <sup>†</sup>		NI	NI
	Demencia (%)		0%	0%
	<b>Intervención</b>	Tipo de intervención: farmacológica (dexmedetomidina)		
Frecuencia de la intervención: Infusión intravenosa continua				
Frecuencia del control del delirium: 2/día durante los primeros 7 días postoperatorios				
Duración de la intervención: 1 día. Duración de la infusión del fármaco del estudio: grupo dexmedetomidina 14,95 horas ( $\pm$ 3,30), grupo placebo 14,56 horas ( $\pm$ 3,40)				
<b>Comparador</b>	Placebo			
<b>Resultados principales</b>		Grupo experimental	Grupo control	RR (IC 95%)/p-valor
	Incidencia del delirium *	32/350	79/350	0,41 (0,28 a 0,59)
	Duración del delirium <sup>†</sup>	NI	NI	NI
	Gravedad del delirium <sup>†</sup>	NI	NI	NI
	Mortalidad extrahospitalaria *	1/350	4/350	0,25 (0,03 a 2,23)
	Estancia media hospitalaria <sup>†</sup>	10 $\pm$ 7,6	11 $\pm$ 7,6	p=0,08
	Retorno a la vida independiente *	NI	NI	NI
ECA: Ensayo clínico aleatorizado; NI: No se informa; NA: no aplicable; UCI: Unidad de cuidados				

intensivos.  
 † Media±DE (rango); \* eventos/total

<b>Estudio</b>	Sugano 2017 [111]		
	País: Japón		
	Financiación: NI		
<b>Objetivo</b>	Determinar la eficacia y seguridad del TJ-54 en comparación con el grupo control. El criterio de valoración primario fue la incidencia de delirium después de la cirugía y la seguridad. Las variables principales de evaluación secundarias fueron la duración de la estancia hospitalaria.		
<b>Diseño</b>	ECA		
	Contexto: Hospital (NI)		
	Nº centros participantes: 9		
	Servicio hospitalario: cirugía		
<b>Participantes</b>	Criterios de selección:	Inclusión: pacientes de ≥70 años de edad que se sometieron a cirugía por neoplasias malignas gastrointestinales o pulmonares fueron considerados elegibles para este estudio. A todos los participantes se les exigió que tuvieran un estado de rendimiento del Eastern Cooperative Oncology Group ≤2; que se sometieran a un mini-examen del estado mental (MMSE) antes de inscribirse y que se sometieran a una adecuada función hepática, renal y de la médula ósea[recuento de glóbulos blancos (leucocitos) (WBC)] ≥3,000/mm <sup>3</sup> y ≤12,000/mm <sup>3</sup> , recuento de plaquetas (plaquetas) ≥75,000/mm <sup>3</sup> , GOT y GPT ≤100 U/l, bilirrubina total <1,5 mg/dl, y creatinina <1,5 mg/dl].	
		Exclusión: pacientes con cualquiera de las siguientes características no fueron elegibles para el estudio: Antecedentes de hipersensibilidad severa (alergia) a cualquier medicamento que contenga antiflogísticos, analgésicos, opiáceos o esteroides. Las pacientes con estreñimiento grave o que estaban embarazadas o lactando fueron excluidas del estudio. Otras condiciones médicas que hicieron que un paciente no fuera apto para ser incluido en el estudio de acuerdo con la opinión del investigador también se consideraron criterios de exclusión para este estudio.	
	Nº de pacientes reclutados: 186		
	Nº de pacientes reclutados: 186		
		Grupo experimental	Grupo control
	Nº pacientes intervenidos:	93	93
	Nº pacientes perdidos:	0	0
	Características basales:		
	Nº hombres (%):	64,5	64,5
	Edad†:	77 (IQR 70-88)	76 (IQR 70-89)
	Comorbilidad (nº enfermedades) †	NI	NI
	Demencia (%)	NI	NI
	<b>Intervención</b>	Tipo de intervención: farmacológica (Yokukansan 2,5 g)	
		Frecuencia de la intervención: 3/día	
Frecuencia del control del delirium: Durante el período perioperatorio y postoperatorio			

	Duración de la intervención: 11 días (entre 7 días antes de la cirugía y 4 días después de la cirugía, excepto el día de la operación)			
<b>Comparador</b>	No tratamiento			
<b>Resultados principales</b>		Grupo experimental	Grupo control	RR (IC 95%)/p-valor
	Incidencia del delirium *	6/93	9/93	0,67 (0,25 a 1,80)
	Duración del delirium †	NI	NI	NI
	Gravedad del delirium †	NI	NI	NI
	Mortalidad intrahospitalaria *	NI	NI	NI
	Estancia media hospitalaria †	15 (IQR 7-267)	16 (IQR 7-101)	p=0,867
	Retorno a la vida independiente *	NI	NI	NI
ECA: Ensayo clínico aleatorizado; IQR: Intervalo intercuartil; NI: No se informa; NA: no aplicable. † Media±DE (rango); * eventos/total				

<b>Estudio</b>	Watne 2014 [152]		
	País: Noruega		
	Financiación: Estudio financiado por el Research Council of Norway. También hubo financiación de Oslo University Hospital, The Sophies Minde Foundation, The Norwegian Association for Public Health and Civitan's Research Foundation. Los patrocinadores no tuvieron ningún papel en el diseño, los métodos, el reclutamiento, la recolección de datos, análisis o preparación del manuscrito.		
<b>Objetivo</b>	Evaluar el efecto de un servicio ortopédico pre y postoperatorio sobre la prevención del delirium y el deterioro cognitivo a largo plazo.		
<b>Diseño</b>	ECA		
	Contexto: Hospital (septiembre 2009-enero 2012)		
	Nº centros participantes: 1		
	Servicio hospitalario: cirugía		
<b>Participantes</b>	Seguimiento hospitalario (días): 5 días		
	Criterios de selección:	Inclusión: todos los pacientes ingresados agudos en el Hospital Universitario de Oslo con fractura de cadera.	
		Exclusión: fractura de cadera debido a un traumatismo de alta energía (definido como una caída desde más de un metro) o si estaban moribundos en el momento del ingreso.	
	Nº de pacientes reclutados: 466		
	Nº de pacientes aleatorizados: 332		
		Grupo experimental	Grupo control
	Nº pacientes intervenidos:	163	166
	Nº pacientes perdidos:	1	1
	Características basales:		
Nº hombres (%):	26	23	
Edad†:	84 (IQR 55-99)	85 (46-101)	

	Comorbilidad (nº enfermedades) †	1 (IQR 0-2)	1 (IQR 0-2)	
	Demencia (%)	49%	49%	
<b>Intervención</b>	Tipo de intervención: no farmacológica (atención ortopédica proporcionada en una unidad de geriatría)			
	Frecuencia de la intervención: NI			
	Frecuencia del control del delirium: 1/día			
	Duración de la intervención: hasta el alta de pacientes			
<b>Comparador</b>	Atención ortopédica proporcionada en unidad de ortopedia)			
<b>Resultados principales</b>		Grupo experimental	Grupo control	RR (IC 95%)/p-valor
	Incidencia del delirium *	80/163	83/166	0,98 (0,79 a 1,22)
	Duración del delirium †	3±3,7	4±3	p=0,06
	Gravedad del delirium (MDAS) †	21,5±7,2	20±9	p=0,24
	Mortalidad intrahospitalaria *	6/163	11/166	0,56 (0,21 a 1,47)
	Estancia media hospitalaria †	11±5,2	8±4,6	p<0,001
	Retorno a la vida independiente *	NI	NI	NI
ECA: Ensayo clínico aleatorizado; IQR: Intervalo intercuartil; NI: No se informa; NA: no aplicable. † Media±DE (rango); * eventos/total				

<b>Estudio</b>	Youn 2017 [112]	
	País: Corea del sur	
	Financiación: Esta investigación fue financiada por una subvención del Proyecto de Investigación y Desarrollo de Tecnología de la Salud de Corea a través del Korea Health Industry Development Institute (KHIDI), financiado por el Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (HI14C3331).	
<b>Objetivo</b>	Estudiar la efectividad de la profilaxis con rivastigmina sobre la incidencia, gravedad y factores de riesgo del delirium postoperatorio en pacientes mayores con deterioro cognitivo sometidos a cirugía de fractura de cadera.	
<b>Diseño</b>	ECA	
	Contexto: Hospital (abril 2013-marzo 2014)	
	Nº centros participantes: 1	
	Servicio hospitalario: cirugía	
	Seguimiento hospitalario (días): 10 días	
<b>Participantes</b>	Criterios de selección:	Inclusión: pacientes que se habían sometido a un tratamiento quirúrgico después de una fractura de cuello femoral o de intertrocanter. Se incluyeron sujetos con puntuaciones MMSE de 10 a 26 y puntuaciones GDS de 3 a 5.
		Exclusión: condición delirante o estado de ánimo depresivo al momento del ingreso, antecedentes de intolerancia o alergia al parche de rivastigmina y negativa a participar. Las decisiones de inscripción y exclusión fueron tomadas por un investigador que no participó en el estudio.
	Nº de pacientes reclutados: 112	

	Nº de pacientes reclutados: 62			
		Grupo experimental	Grupo control	
	Nº pacientes intervenidos:	31	31	
	Nº pacientes perdidos:	0	0	
	Características basales:			
	Nº hombres (%):	38,7	45,2	
	Edad†:	79,4±6,3	79,2±5,8	
	Comorbilidad (nº enfermedades) †	NI	NI	
	Demencia (%)	NI	NI	
<b>Intervención</b>	Tipo de intervención: farmacológica (rivastigmina 4,6 mg)			
	Frecuencia de la intervención: 1/día			
	Frecuencia del control del delirium: 1/día los días 2 o 3 y 7 postoperatorios			
	Duración de la intervención: 10-11 días			
<b>Comparador</b>	No tratamiento			
<b>Resultados principales</b>		Grupo experimental	Grupo control	RR (IC 95%)/p-valor
	Incidencia del delirium *	5/31	14/31	0,36 (0,15 a 0,87)
	Duración del delirium †	NI	NI	NI
	Gravedad del delirium †	2,2±5,7	6,2±8,4	p=0,36
	Mortalidad intrahospitalaria *	NI	NI	NI
	Estancia media hospitalaria †	NI	NI	NI
	Retorno a la vida independiente *	NI	NI	NI
ECA: Ensayo clínico aleatorizado; GDS: Global Deterioration Scale de Reisberg; MMSE: Mini Mental State Examination; NI: No se informa; NA: no aplicable. † Media±DE (rango); * eventos/total				

<b>Estudio</b>	Zhou 2018 [125]
	País: China
	Financiación: Estudio financiado en parte por el departamento de cirugía gastrointestinal del First Affiliated Hospital of Wannan Medical College.
<b>Objetivo</b>	Comparar el ajuste del nivel de anestesia a través de la monitorización del índice biespectral vs la monitorización hemodinámica estándar en los valores de un test de atención y en el desarrollo de delirium en el postoperatorio de pacientes sometidos a cirugía radical de cáncer de colon.
<b>Diseño</b>	ECA
	Contexto: Hospital (enero 2014-noviembre 2016)
	Nº centros participantes: 1
	Servicio hospitalario: cirugía
	Seguimiento hospitalario (días): 5 días

<b>Participantes</b>	Criterios de selección:	Inclusión: pacientes entre 65 y 75 años sometidos a cirugía radical de cáncer de colon, ASA entre 1 y 3, MMSE > 27, agudeza visual normal, duración prevista de la cirugía ≥2 h., estancia postoperatoria prevista de al menos 7 días.		
		Exclusión: Diagnóstico de enfermedad de Parkinson, diagnóstico de enfermedad de Alzheimer, accidente isquémico transitorio o ictus, insuficiencia renal o hepática, alteración visual o sensorial, alteración significativa del lenguaje o de la audición, uso de fármacos que afecten función cognitiva. Dolor según escala visual analógica (EVA) > 3 en el postoperatorio.		
	Nº de pacientes reclutados: 109			
	Nº de pacientes aleatorizados: 89			
		Grupo experimental	Grupo control	
	Nº pacientes intervenidos:	44	45	
	Nº pacientes perdidos:	3	5	
	Características basales:			
	Nº hombres (%):	70,7	67,5	
	Edad†:	68,3±2,8	68,9±3,0	
Comorbilidad (nº enfermedades) †	NI	NI		
Demencia (%)	NI	NI		
<b>Intervención</b>	Tipo de intervención: perioperatoria (monitorización de anestesia a través del índice bispectral)			
	Frecuencia de la intervención: Medidas de orientación y estimulación cognitiva 3/día. Música 3/día			
	Frecuencia del control del delirium: 2/día durante 3 días tras cirugía			
	Duración de la intervención: Durante la estancia en UCI			
<b>Comparador</b>	Cuidado habitual (monitorización de anestesia estándar)			
<b>Resultados principales</b>		Grupo experimental	Grupo control	RR (IC 95%)/p-valor
	Incidencia del delirium *	7/41	11/40	0,62 (0,27 a 1,44)
	Duración del delirium †	NI	NI	NI
	Gravedad del delirium †	NI	NI	NI
	Mortalidad intrahospitalaria *	NI	NI	NI
	Estancia media hospitalaria †	NI	NI	NI
	Retorno a la vida independiente *	NI	NI	NI
ASA: ECA: Ensayo clínico aleatorizado; MMSE: Mini Mental State Examination; NI: No se informa; NA: no aplicable. † Media±DE (rango); * eventos/total				



## Anexo 10. Riesgo de sesgo de los ECA incluidos.

Abizanda 2011 [145]		
Dominio	Evaluación de los revisores	Observaciones para la valoración
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo de sesgo	Sistema informatizado de aleatorización
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo de sesgo	La asignación al grupo fue realizada aleatoriamente por parte de un geriatra que no participó en el tratamiento clínico de los participantes
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Alto riesgo de sesgo	Los geriatras que cuidaban a los pacientes y proporcionaban su atención de rutina estaban cegados al grupo asignado. Los participantes no quedaron ciegos debido a la naturaleza de la intervención
Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)	Bajo riesgo de sesgo	El evaluador de resultados y el individuo que realizó el análisis de datos se cegaron
Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo de sesgo	El número de datos que faltan se equilibra entre grupos y no parece haber diferencias sistemáticas entre los grupos
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Bajo riesgo de sesgo	No se realizaron cambios en los resultados del ensayo después de que éste se iniciara
Otros sesgos	Bajo riesgo de sesgo	No hay evidencia de otros sesgos
Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores del estudio	Bajo riesgo de sesgo	Estudio financiado por el Instituto de Ciencias de la Salud, Junta de la Comunidad Castilla-La Mancha
Libre de conflictos de interés	Bajo riesgo de sesgo	Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses personal, financiero o potencial y, por lo tanto, no tienen nada que declarar.

Aizawa 2002 [132]		
Dominio	Evaluación de los revisores	Observaciones para la valoración
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Riesgo de sesgo incierto	Asignación aleatoria declarada pero método no descrito

<b>Aizawa 2002 [132]</b>		
<b>Dominio</b>	<b>Evaluación de los revisores</b>	<b>Observaciones para la valoración</b>
<b>Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)</b>	Riesgo de sesgo incierto	El método de asignación al azar no está claro, por lo tanto, la asignación no está clara
<b>Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)</b>	Alto riesgo de sesgo	Todos los participantes y el personal no fueron cegados
<b>Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Evaluación de los resultados realizada por un psiquiatra que no conoce la asignación original
<b>Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)</b>	Riesgo de sesgo incierto	Dos abandonos pero no está claro de qué grupo y no se han presentado datos sobre ellos
<b>Notificación selectiva (sesgo de notificación)</b>	Riesgo de sesgo incierto	Insuficiente información presentada para un juicio de valor
<b>Otros sesgos</b>	Alto riesgo de sesgo	No se aborda la cuestión de cómo se evaluó el delirium en pacientes que podrían ser sedados por el protocolo postoperatorio sin delirium (DFP).
<b>Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores del estudio</b>	Riesgo de sesgo incierto	No se informa de fuente de financiación
<b>Libre de conflictos de interés</b>	Riesgo de sesgo incierto	No se informa de la existencia o no de conflictos de interés

<b>Al-Aama 2011 [136]</b>		
<b>Dominio</b>	<b>Evaluación de los revisores</b>	<b>Observaciones para la valoración</b>
<b>Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Los pacientes se asignaron mediante asignación al azar bloqueada generada por ordenador (tamaño de bloque: 4).
<b>Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	La farmacia mantuvo un código de aleatorización
<b>Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Participantes y médicos cegados. En caso de emergencia, un médico independiente podría solicitar que se desenmascare la asignación de tratamiento.
<b>Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Todas las evaluaciones fueron llevadas a cabo por asistentes de investigación y médicos cegados a la asignación de grupos. Los investigadores no se dieron cuenta de la asignación del tratamiento hasta varios meses después de la finalización del estudio.
<b>Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)</b>	Alto riesgo de sesgo	Retiros y datos faltantes para 11 pacientes en el grupo de intervención, 12 en el grupo control. Razones para la ausencia de datos no separados por grupo, por lo

Al-Aama 2011 [136]		
Dominio	Evaluación de los revisores	Observaciones para la valoración
		tanto, es difícil determinar si las razones podrían deberse a los efectos secundarios de la medicación en estudio o a más episodios de delirium en un grupo. Los resultados se presentan como un análisis de casos disponibles en lugar de un análisis del tipo intención de tratar. Los autores presentan un análisis de sensibilidad para considerar las peores cifras de casos de incidencia de delirium, que todos los que faltan en el grupo de intervención tienen delirium, y que ninguno de los del grupo de control tenía delirium.
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Riesgo de sesgo incierto	Insuficiente información presentada para un juicio de valor
Otros sesgos	Bajo riesgo de sesgo	No hay evidencia de otros sesgos
Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores del estudio	Bajo riesgo de sesgo	Este estudio fue financiado por la División de Medicina Geriátrica del Departamento de Medicina de la Schulich School of Medicine de la University of Western Ontario. Los fondos se proporcionaron a través de los fondos internos de la división sin interferencia o influencia externa.
Libre de conflictos de interés	Bajo riesgo de sesgo	Ninguno de los autores o miembros del equipo del estudio ha tenido ningún conflicto de interés o ninguna afiliación o relación con ninguna industria productora de melatonina

Ashraf 2015 [115]		
Dominio	Evaluación de los revisores	Observaciones para la valoración
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Riesgo de sesgo incierto	Método no descrito
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Riesgo de sesgo incierto	Método no descrito
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Alto riesgo de sesgo	No se administró ningún placebo al grupo de control
Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)	Alto riesgo de sesgo	'El personal del laboratorio de cateterismo y el personal de enfermería que atendió a los pacientes después del procedimiento y la mayoría de los operadores no eran conscientes de la aleatorización'.
Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo de sesgo	Informe completo de todos los participantes incluidos

<b>Ashraf 2015 [115]</b>		
<b>Dominio</b>	<b>Evaluación de los revisores</b>	<b>Observaciones para la valoración</b>
<b>Notificación selectiva (sesgo de notificación)</b>	Riesgo de sesgo incierto	Insuficiente información presentada para un juicio de valor
<b>Otros sesgos</b>	Bajo riesgo de sesgo	No hay evidencia de otros sesgos
<b>Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores del estudio</b>	Riesgo de sesgo incierto	No se informa de fuente de financiación
<b>Libre de conflictos de interés</b>	Riesgo de sesgo incierto	No se informa de la existencia o no de conflictos de interés

<b>Avendaño-Céspedes 2016 [146]</b>		
<b>Dominio</b>	<b>Evaluación de los revisores</b>	<b>Observaciones para la valoración</b>
<b>Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Los participantes fueron asignados al azar a los grupos mediante una lista de números generada por ordenador
<b>Ocultación de la asignación (sesgo de selección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Mediante sobres opacos numerados de forma secuencial
<b>Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)</b>	Alto riesgo de sesgo	El cegamiento no fue posible debido a la naturaleza de la intervención. Sólo se permitió un paciente por habitación (todas las habitaciones tienen dos camas para dos pacientes), ya que las intervenciones en un paciente podían ser observadas por el otro paciente hospitalizado o por los cuidadores, lo que conducía a la contaminación; la intervención y la evaluación siempre fueron realizadas por personal del estudio diferente, para evitar sesgos de medición
<b>Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Cegamiento del evaluador de los resultados. Además, todos los análisis estadísticos fueron realizados por personal del estudio que no participó en el proceso de evaluación o intervención
<b>Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Análisis realizado por intención de tratar, los resultados se muestran para toda la muestra
<b>Notificación selectiva (sesgo de notificación)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Protocolo de estudio registrado en ClinicalTrials.gov (NCT02558777); resultados reportados de acuerdo con el protocolo
<b>Otros sesgos</b>	Bajo riesgo de sesgo	El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo
<b>Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores del estudio</b>	Bajo riesgo de sesgo	Estudio financiado por RD12/0043 RETICEF, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y

<b>Avendaño-Céspedes 2016 [146]</b>		
<b>Dominio</b>	<b>Evaluación de los revisores</b>	<b>Observaciones para la valoración</b>
		Competitividad
Libre de conflictos de interés	Bajo riesgo de sesgo	Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

<b>Beaussier 2006 [150]</b>		
<b>Dominio</b>	<b>Evaluación de los revisores</b>	<b>Observaciones para la valoración</b>
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo de sesgo	Lista de números aleatorios generados por ordenador
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo de sesgo	Un médico independiente del grupo de estudio abrió una carta sellada que asignaba el grupo de asignación según el rango de inclusión
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Bajo riesgo de sesgo	Los participantes quedaron ciegos debido a que estaban bajo anestesia general. Personal que atiende al paciente cegado ante su asignación
Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)	Riesgo de sesgo incierto	ECA doble ciego pero sin declaración explícita del cegamiento del evaluador de resultados
Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo de sesgo	7/59 pacientes no incluidos en el análisis final, aunque las razones de la exclusión fueron reportadas
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Alto riesgo de sesgo	Resultados reportados que no fueron preespecificados en los métodos
Otros sesgos	Bajo riesgo de sesgo	No hay evidencia de otros sesgos
Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores del estudio	Bajo riesgo de sesgo	Estudio financiado por subvención institucional de la Assistance Publique-Hopitaux de Paris
Libre de conflictos de interés	Riesgo de sesgo incierto	No se informa de fuente de financiación

<b>Berggren 1987 [147]</b>		
<b>Dominio</b>	<b>Evaluación de los revisores</b>	<b>Observaciones para la valoración</b>

<b>Berggren 1987 [147]</b>		
<b>Dominio</b>	<b>Evaluación de los revisores</b>	<b>Observaciones para la valoración</b>
<b>Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)</b>	Riesgo de sesgo incierto	No se describe el método para la generación de secuencias aleatorias
<b>Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)</b>	Riesgo de sesgo incierto	Método de ocultación de la asignación no descrito
<b>Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)</b>	Alto riesgo de sesgo	Participantes y personal no cegados
<b>Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Los evaluadores no sabían la asignación de los participantes en el momento de la valoración del delirium
<b>Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Todos los participantes incluidos en el informe de resultados
<b>Notificación selectiva (sesgo de notificación)</b>	Alto riesgo de sesgo	Resultados reportados que no fueron preespecificados en los métodos
<b>Otros sesgos</b>	Bajo riesgo de sesgo	No hay evidencia de otros sesgos
<b>Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores del estudio</b>	Bajo riesgo de sesgo	Estudio financiado con becas de la Swedish Medical Research Council, No. 12x-5664, Kmg Gustav V's 80th Birthday Foundation, and the Urnei University Research Foundation.
<b>Libre de conflictos de interés</b>	Riesgo de sesgo incierto	No se informa de fuente de financiación

<b>Boustani 2012 [116]</b>		
<b>Dominio</b>	<b>Evaluación de los revisores</b>	<b>Observaciones para la valoración</b>
<b>Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Se empleó un proceso generado por computadora para la generación de secuencias en una proporción de 1:1
<b>Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Proceso central después de la generación por ordenador
<b>Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)</b>	Alto riesgo de sesgo	No es posible cegar al personal que trata a los pacientes del grupo de intervención
<b>Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)</b>	Riesgo de sesgo incierto	Se desconoce el cegamiento de los asistentes de investigación que realizan evaluaciones de resultados
<b>Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Se reclutaron 427 pacientes para el ensayo, hay datos de resultados disponibles para 424 sin dar cuenta de

<b>Boustani 2012 [116]</b>		
<b>Dominio</b>	<b>Evaluación de los revisores</b>	<b>Observaciones para la valoración</b>
		los participantes que faltaban o a qué grupo fueron asignados. Sin embargo, es una pequeña proporción de la muestra total
<b>Notificación selectiva (sesgo de notificación)</b>	Riesgo de sesgo incierto	Insuficiente información presentada para un juicio de valor
<b>Otros sesgos</b>	Bajo riesgo de sesgo	No hay evidencia de otros sesgos
<b>Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores del estudio</b>	Bajo riesgo de sesgo	Estudio financiado por el National Institute on Aging (NIA) Paul B. Beeson K23 Career Development Award no. 1-K23-AG026770-01 y NIA award R01AG034205-01A1
<b>Libre de conflictos de interés</b>	Riesgo de sesgo incierto	El Dr. Boustani ha trabajado gracias a subvenciones de la NIA y de la AHRQ. También es miembro de la Pfizer speakers' bureau. El Dr. Buckley ha proporcionado testimonio experto para bufetes de abogados locales. El Sr. Perkins posee acciones en varias empresas farmacéuticas, pero la intervención aplicada es no farmacológica, es un sistema informatizado para la decisión clínica

<b>Chen 2017 [154]</b>		
<b>Dominio</b>	<b>Evaluación de los revisores</b>	<b>Observaciones para la valoración</b>
<b>Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Los participantes fueron asignados al azar a los grupos mediante una lista de números generada por ordenador
<b>Ocultación de la asignación (sesgo de selección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Asignación al azar por clúster (habitaciones) mediante una lista de número generada por ordenador
<b>Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)</b>	Alto riesgo de sesgo	Debido a la naturaleza de la intervención no es posible el cegamiento
<b>Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	La presencia de delirium fue evaluada por 2 enfermeras entrenadas, enmascaradas a la intervención
<b>Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Las pérdidas están informadas están equilibradas. Sólo un paciente en cada grupo abandonó el estudio y no fue incluido en el análisis para delirium; para el análisis de LOS las pérdidas fueron de 5 pacientes (1 fallecido, 4 abandonos) para el GI y 4 (2 fallecidos, 2 abandonos) para el GC
<b>Notificación selectiva (sesgo de notificación)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Protocolo de estudio registrado en ClinicalTrials.gov (NCT01045330); resultados reportados (delirium, LOS) de acuerdo con el protocolo

Chen 2017 [154]		
Dominio	Evaluación de los revisores	Observaciones para la valoración
Otros sesgos	Bajo riesgo de sesgo	El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo
Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores del estudio	Bajo riesgo de sesgo	Estudio financiado por becas del Ministerio de Ciencia y Tecnología y del National Health Research Institute de Taiwan. Durante este tiempo el Dr Inouye se mantuvo con distintas becas del National Institute on Aging. El Dr Inouye ostenta el cargo de Presidente de Milton and Shirley F Levy Family
Libre de conflictos de interés	Bajo riesgo de sesgo	Los participantes indicaron que no hubo conflictos de intereses relevantes

Clemmesen 2018 [109]		
Dominio	Evaluación de los revisores	Observaciones para la valoración
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo de sesgo	Dos enfermeras que no participaron en el estudio generaron una lista de aleatorización 1:1 generada por computadora utilizando el servicio gratuito de Internet <a href="http://www.randomization.com">www.randomization.com</a>
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo de sesgo	La asignación al grupo se ocultó mediante sobres opacos numerados secuencialmente
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Bajo riesgo de sesgo	Todos los participantes del ensayo, los proveedores de atención, los médicos tratantes, las enfermeras, los recolectores de datos y los analizadores quedaron ciegos a la asignación de grupos.
Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)	Bajo riesgo de sesgo	Todos los análisis fueron realizados de manera cegada por un analista.
Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo de sesgo	Análisis realizado por intención de tratar
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Bajo riesgo de sesgo	Protocolo de estudio registrado en ClinicalTrials.gov (NCT02317601); resultados reportados de acuerdo con el protocolo
Otros sesgos	Bajo riesgo de sesgo	No se evidencian otros sesgos
Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores del estudio	Bajo riesgo de sesgo	Los autores declaran que no ha habido financiación externa del estudio
Libre de conflictos de interés	Bajo riesgo de	Los autores declaran no tener ningún conflicto de



<b>Clemmesen 2018 [109]</b>		
<b>Dominio</b>	<b>Evaluación de los revisores</b>	<b>Observaciones para la valoración</b>
	sesgo	intereses

<b>Coburn 2018 [157]</b>		
<b>Dominio</b>	<b>Evaluación de los revisores</b>	<b>Observaciones para la valoración</b>
<b>Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Los pacientes fueron aleatoriamente asignados a grupos de tratamiento con xenón o sevoflurano empleando un esquema de aleatorización por bloques estratificado por centro, con un tamaño de bloque de 6, y asignados a los grupos desde una lista generada por ordenador. El tamaño del bloque no fue especificado en el protocolo ni comunicado a los investigadores para evitar la predictibilidad del siguiente tratamiento.
<b>Ocultación de la asignación (sesgo de selección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	El nombre del anestésico aleatoriamente asignado estaba incluido en un sobre que tenía el número de aleatorización secuencial (médico 2) del paciente y era revelado al anestesista que prestaba la atención, que abría el sobre sólo inmediatamente antes de la cirugía.
<b>Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)</b>	Bajo riesgo de sesgo	La selección de pacientes y las visitas de seguimiento y evaluación eran realizadas por un médico del estudio que estaba cegado del anestésico asignado (médico 1). Los médicos 1 y 2 del estudio no tenían acceso a los registros de casos de su contraparte.
<b>Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	La valoración con CAM fue realizada por investigadores (médico 1 o enfermera de investigación), que estaban cegados sobre el grupo asignado y que recibieron un extenso y específico entrenamiento antes del estudio de acuerdo con el manual de entrenamiento de CAM y la guía de códigos.
<b>Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Se realizaron análisis por intención de tratar y por protocolo: intención de tratar: 124 en el grupo xenón y 132 en el grupo sevoflurano y por protocolo: 118 en el grupo xenón y 124 en el grupo sevoflurano. Las características basales eran similares entre ambos grupos. No obstante, se comenta como limitación del estudio respecto a la mortalidad que los resultados de seguimiento a los 28 días estaban disponibles para sólo un aproximadamente 80% en cada grupo.
<b>Notificación selectiva (sesgo de notificación)</b>	Bajo riesgo de sesgo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados del estudio (primario y secundarios) se describieron de una manera preespecificada: ocurrencia de al menos un episodio de delirium postoperatorio dentro de los 4 días después de cirugía, delirium postoperatorio desde el día 5 postoperatorio hasta el alta, SOFA en los días postoperatorios 1 a 4, parámetros de recuperación y mortalidad. También indica que la seguridad fue

Coburn 2018 [157]		
Dominio	Evaluación de los revisores	Observaciones para la valoración
		valorada con el registro de eventos adversos y eventos adversos graves a lo largo del estudio y desde parámetros de laboratorio.
Otros sesgos	Riesgo de sesgo incierto	Durante el curso del estudio hubo varias enmiendas en el protocolo. Como resultado del reclutamiento que fue más lento del previsto en 5 centros, el período de reclutamiento se extendió en 4 ocasiones sucesivas y 8 centros de lugar del estudio se añadieron para alcanzar el objetivo de reclutamiento (1 en Bélgica, 5 en Francia y 2 en Alemania). El registro de información de supervivencia a los 28 días tras cirugía fue también añadido porque fue identificado como un parámetro clave de resultado en UK, s National Hip Fracture Database.
Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores del estudio	Alto riesgo de sesgo	El estudio está patrocinado por Air Liquide Santé International, France.
Libre de conflictos de interés	Alto riesgo de sesgo	Las instituciones de MC, SR, BG, JAC, MLGP, AS, PK, MN, MSS, BB, HVO, AT, LA, LE, OL, XC, GMA y RR recibieron fondos de becas y/o fondos para inclusión de pacientes de Air Liquide Santé International para conducir el estudio. MC, RDS, MM, AS y RR recibieron fondos de consultoría y/o de viajes de Air Liquide Santé International. MC recibió becas, fondos de consultoría y fondos de viaje de Baxter Healthcare y becas de German Research Foundation fuera del trabajo remitido. SR recibió becas sin restricción de Air Liquide Santé International y Air Liquide Belgium y fondos para conferencias de Orion Pharma. MM es cofundador de NeuroproteXeon que busca el desarrollo del xenon para la protección contra el daño neurológico agudo en evolución y puede recibir derechos de autor por ventas de xenón como agente neuroprotector. MLNP era empleado a tiempo completo de Air Liquide Santé International durante el estudio. MS es actualmente empleado de Air Liquide Santé International.

Deiner 2017 [122]		
Dominio	Evaluación de los revisores	Observaciones para la valoración
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo de sesgo	Se realizó mediante el programa de ordenador SAS PLAN, SAS Institute Inc en bloque de 6 pacientes por centro
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo de sesgo	Hubo enmascaramiento del medicamento, fue suministrado por una farmacia, ocultando la asignación a investigadores y profesionales
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Bajo riesgo de sesgo	Ensayo doble ciego

Deiner 2017 [122]		
Dominio	Evaluación de los revisores	Observaciones para la valoración
Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)	Bajo riesgo de sesgo	Los evaluadores estuvieron cegados al tratamiento, fueron entrenados y todo el proceso fue supervisado para garantizar la calidad
Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo de sesgo	Se informa de las pérdidas y son parejas. En el grupo de intervención 4 pacientes no recibieron finalmente la intervención y 4 se perdieron durante el seguimiento. En el grupo control, 5 pacientes no recibieron la intervención y hubo un paciente que no se le realizó seguimiento
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Bajo riesgo de sesgo	Protocolo de estudio registrado en ClinicalTrials.gov (NCT00561678); resultados reportados de acuerdo con el protocolo
Otros sesgos	Bajo riesgo de sesgo	No hay evidencia de otros sesgos
Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores del estudio	Riesgo de sesgo incierto	No hay suficiente información sobre la financiación del estudio.
Libre de conflictos de interés	Bajo riesgo de sesgo	Ninguno de los autores informó haber tenido un conflicto de intereses relacionado con los resultados de este estudio. El Dr. Deiner informó haber recibido apoyo de producto (procesamiento de electroencefalogramas y monitores y sensores de oximetría) de Covidien y CASMED

De Jonghe 2014 [140]		
Dominio	Evaluación de los revisores	Observaciones para la valoración
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Riesgo de sesgo incierto	Se estratificó la asignación al azar por centro de estudio, con bloques fijos de 10 pacientes dentro de cada estrato. Antes del inicio del estudio, un estadístico independiente generó un programa de asignación al azar y el farmacéutico del ensayo mantuvo la lista de asignación al azar. Método no descrito de generación de secuencias
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo de sesgo	Asignación ciega, lista de asignación al azar mantenida por el farmacéutico del ensayo
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Bajo riesgo de sesgo	Los investigadores, otros miembros del personal y los pacientes permanecieron ciegos hasta que el último paciente terminó el estudio y se completó el seguimiento y el análisis de los datos
Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)	Bajo riesgo de sesgo	Como arriba, ciego a la asignación

De Jonghe 2014 [140]		
Dominio	Evaluación de los revisores	Observaciones para la valoración
Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo de sesgo	Se asignaron al azar 452 de los cuales 70 no completaron el estudio, generalmente equilibrados entre los grupos, aunque las tasas de delirium prevalente eran diferentes entre los grupos. Notificación completa de los motivos de las retiradas y de los datos que faltan
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Bajo riesgo de sesgo	Datos de resultados presentados según el protocolo pre-publicado
Otros sesgos	Bajo riesgo de sesgo	No hay evidencia de otros sesgos
Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores del estudio	Bajo riesgo de sesgo	Estudio financiado por Dutch National Program of Innovative Care for vulnerable older persons (un programa operado por ZonMw, un instituto holandés que financia la investigación en salud)
Libre de conflictos de interés	Riesgo de sesgo incierto	No se informa de conflictos de interés

Díaz 2001 [114]		
Dominio	Evaluación de los revisores	Observaciones para la valoración
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo de sesgo	Sorteo por lotería, independientemente de los investigadores
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo de sesgo	Realizado y codificado por la farmacia del hospital independientemente de los investigadores
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Bajo riesgo de sesgo	Placebo emparejado
Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)	Bajo riesgo de sesgo	Evaluadores ciegos a la asignación
Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Riesgo de sesgo incierto	Se informó del tamaño de la muestra, pero no está claro cuántos se asignaron al azar.
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Riesgo de sesgo incierto	Insuficiente información presentada para un juicio de valor
Otros sesgos	Bajo riesgo de sesgo	No hay evidencia de otros sesgos
Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores del estudio	Riesgo de sesgo incierto	No se informa de fuente de financiación

Díaz 2001 [114]		
Dominio	Evaluación de los revisores	Observaciones para la valoración
Libre de conflictos de interés	Riesgo de sesgo incierto	No se informa de conflictos de interés

Djaiani 2016 [138]		
Dominio	Evaluación de los revisores	Observaciones para la valoración
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo de sesgo	Los pacientes fueron aleatorizados a dexmedetomidina o propofol de acuerdo a un código de aleatorización generado por ordenador en bloques de 4, permitiendo una asignación en ratio 1:1.
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo de sesgo	Se generaron sobres opacos sellados de acuerdo con el programa de aleatorización y abiertos por el coordinador del estudio antes de la cirugía.
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Alto riesgo de sesgo	El estudio se cita como controlado, aleatorizado, prospectivo y simple ciego, pero no se explica el cegamiento. En la discusión se incluye como limitación primaria la falta de cegamiento de las infusiones de dexmedetomidina y Propofol.
Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)	Alto riesgo de sesgo	En el estudio no se hace referencia a cegamiento de la evaluación de los resultados. Los pacientes fueron valorados con CAM-ICU y CAM. Los pacientes fueron evaluados sobre delirium durante los 5 días postoperatorios. El diagnóstico de delirium fue confirmado por una consulta al psiquiatra.
Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo de sesgo	Un total de 185 fueron aleatorizados y 183 analizados. Un paciente falleció en la sala de operaciones y en un paciente se realizó cirugía de revascularización coronaria sin bomba por decisión intraoperatoria y fue excluido del análisis. Un paciente que fue asignado al grupo dexmedetomidina recibió sedación con Propofol por falta de dexmedetomidina a su llegada a UCI. Basado en un análisis a priori de "intent-to-treat", este paciente se mantuvo en el grupo dexmedetomidina.
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Bajo riesgo de sesgo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados (primarios y secundarios) del estudio se describieron de una manera preespecificada.
Otros sesgos	Alto riesgo de sesgo	Incluido como una de las limitaciones del estudio: la duración de la infusión de dexmedetomidina fue limitada a un máximo de 24 horas de acuerdo con las guías regulatorias en el momento del estudio. Si los pacientes requerían sedación postoperatoria más allá de 24 horas, entonces la dexmedetomidina era sustituida por una perfusión de Propofol. Esta práctica podría resultar en una disminución en la magnitud del

<b>Djaiani 2016 [138]</b>		
<b>Dominio</b>	<b>Evaluación de los revisores</b>	<b>Observaciones para la valoración</b>
		efecto de la dexmedetomidina. De todos modos, también podría explicar el inicio retrasado del delirium en el grupo dexmedetomidina y favorecer su valor terapéutico.
<b>Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores del estudio</b>	Alto riesgo de sesgo	El estudio fue financiado en parte por Hospira Inc, Lake Forest, Illinois, y por el Departamento de Anestesia y Tratamiento del Dolor, Toronto General Hospital, Toronto, Ontario, Canadá. Hospira es una empresa farmacéutica y de dispositivos.
<b>Libre de conflictos de interés</b>	Bajo riesgo de sesgo	Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

<b>Freter 2017 [137]</b>		
<b>Dominio</b>	<b>Evaluación de los revisores</b>	<b>Observaciones para la valoración</b>
<b>Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	La aleatorización fue basada en la disponibilidad de camas, la admisión en una sala fue por asignación casual.
<b>Ocultación de la asignación (sesgo de selección)</b>	Riesgo de sesgo incierto	La mayor parte de los autores declaran haber recibido honorarios de diferentes empresas farmacéuticas.
<b>Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)</b>	Alto riesgo de sesgo	Debido a la naturaleza de la intervención el personal clave del estudio no estuvo cegado a la condición de tratamiento. No se informa sobre si se aplicaron medidas para el cegamiento de los participantes.
<b>Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)</b>	Riesgo de sesgo incierto	No hay suficiente información para permitir una evaluación de la ocultación en la evaluación de los resultados.
<b>Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)</b>	Bajo riesgo de sesgo	No se informa de pérdidas pero los resultados se dan por intención de tratar
<b>Notificación selectiva (sesgo de notificación)</b>	Bajo riesgo de sesgo	No se informa de protocolo disponible, pero se describen los resultados primarios del estudio preespecificados
<b>Otros sesgos</b>	Alto riesgo de sesgo	Desequilibrio en la prevalencia de demencia entre los grupos de intervención y de control (37% en la intervención y 51% en el control)
<b>Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores del estudio</b>	Bajo riesgo de sesgo	Financiado por Nova Scotia Health Research Foundation Grant y Capital Health Research Fund
<b>Libre de conflictos de interés</b>	Bajo riesgo de	Los autores declaran no tener ningún conflicto de

Freter 2017 [137]		
Dominio	Evaluación de los revisores	Observaciones para la valoración
	sesgo	intereses

Fukata 2017 [133]		
Dominio	Evaluación de los revisores	Observaciones para la valoración
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo de sesgo	Método de minimización según edad, género, MMSE preoperatorio y tipo intervención quirúrgica.
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo de sesgo	Usan internet website y codificación para la ocultación de la asignación de los investigadores.
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Alto riesgo de sesgo	Ensayo abierto, no hubo cegamiento.
Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)	Bajo riesgo de sesgo	Los investigadores estuvieron cegados en la evaluación de los resultados.
Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo de sesgo	Se informan de las pérdidas. Sólo se produjeron en el grupo de intervención, 1 paciente debido a complicaciones no relacionadas con el estudio y otro falleció a los 3 días
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Bajo riesgo de sesgo	Protocolo de estudio registrado en UMIN-CTR Clinical Trial (UMIN000007204); Los resultados primarios y secundarios de interés se describieron de una manera preespecificada
Otros sesgos	Bajo riesgo de sesgo	El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo
Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores del estudio	Bajo riesgo de sesgo	El estudio ha sido financiado por Research Funding for Longevity Sciences from the National Center for Geriatrics and Gerontology
Libre de conflictos de interés	Bajo riesgo de sesgo	Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Gao 2018 [127]		
Dominio	Evaluación de los revisores	Observaciones para la valoración
Generación de la secuencia	Bajo riesgo de	Los pacientes se dividieron en dos grupos empleando

Gao 2018 [127]		
Dominio	Evaluación de los revisores	Observaciones para la valoración
aleatorizada (sesgo de selección)	sesgo	una tabla de números aleatorizados: grupo de estimulación eléctrica transcutánea del punto de acupuntura y grupo control.
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Alto riesgo de sesgo	No se hace referencia en el artículo a ocultación de la asignación.
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Alto riesgo de sesgo	En el estudio no hubo cegamiento propiamente dicho, aunque a todos los pacientes se les pusieron electrodos y en uno de los grupos se administró corriente y en otro no. No se hace referencia a cegamiento del personal.
Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)	Bajo riesgo de sesgo	Después de la inclusión, personal de la investigación entrenado que estaban cegados del grupo asignado evaluaron los resultados de los pacientes para delirium postoperatorio y coma empleando CAM-ICU y RASS dos veces al día entre el primer y tercer día postoperatorio en la mañana y en la tarde o noche, con al menos 6 horas de intervalo entre las valoraciones. Los pacientes también fueron valorados en el día de la cirugía al menos 2 horas después del final de la cirugía.
Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo de sesgo	Se describen con detalle las características clínicas de los pacientes y la duración de la intervención y de la anestesia. No hubo diferencias significativas en las características clínicas entre ambos grupos.
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Bajo riesgo de sesgo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados del estudio se describieron de una manera preespecificada.
Otros sesgos	Alto riesgo de sesgo	Reducido tamaño muestral, con 32 pacientes en cada grupo. En la discusión se comenta como limitación del estudio que el tiempo de observación es corto: se valora el delirium postoperatorio entre los días 1 y 3 dos veces al día mediante CAM-ICU y RASS. También se valora el delirium el día de la cirugía al menos 2 horas después del final de la cirugía.
Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores del estudio	Bajo riesgo de sesgo	Este trabajo fue financiado por National Natural Science Foundation of China, Natural Science Foundation of Hebei Province and Hebei Provincial Government Funded Clinical Talents Cultivation and Basic Research Projects.
Libre de conflictos de interés	Bajo riesgo de sesgo	Los autores informan que no hay conflictos de interés en este trabajo



<b>Gruber-Baldini 2013 [155]</b>		
<b>Dominio</b>	<b>Evaluación de los revisores</b>	<b>Observaciones para la valoración</b>
<b>Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Sistema automatizado de aleatorización telefónica central
<b>Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	No hay evidencia que sugiera asignaciones reveladas
<b>Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)</b>	Alto riesgo de sesgo	No cegado
<b>Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)</b>	Alto riesgo de sesgo	El personal de investigación no está ciego al estado del tratamiento, excepto en un centro
<b>Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)</b>	Bajo riesgo de sesgo	139 pacientes aleatorizados, datos de evaluación de resultados disponibles para 138 pacientes
<b>Notificación selectiva (sesgo de notificación)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Datos reportados para todos los participantes incluidos en el estudio
<b>Otros sesgos</b>	Alto riesgo de sesgo	Desequilibrio en la prevalencia de demencia entre los grupos de intervención y de control (27,3% en la intervención frente a 36,1% en el control)
<b>Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores del estudio</b>	Bajo riesgo de sesgo	Estudio financiado por el National Heart, Lung, & Blood Institute
<b>Libre de conflictos de interés</b>	Alto riesgo de sesgo	El Dr. Magaziner recibió el apoyo de Amgen, Eli Lilly, Glaxo SmithKline, Merck, Novartis y Sanofi Aventis para realizar investigaciones a través de su institución, ofrecer asesoramiento académico o formar parte de una junta asesora. El Dr. Roffey informa trabajando como consultor para Palladian Health. El Dr. Cardson informa de que ha recibido una subvención apoyo a su institución desde Amgen. El Dr. Marcantonio ha recibido una beca de la Fundación Premio Investigador en Investigación Orientada al Paciente del Instituto Nacional del Envejecimiento"

<b>Guo 2016 [130]</b>		
<b>Dominio</b>	<b>Evaluación de los revisores</b>	<b>Observaciones para la valoración</b>
<b>Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Los pacientes se asignaron aleatoriamente a dos grupos usando una tabla de aleatorización (random table).
<b>Ocultación de la asignación (sesgo de selección)</b>	Riesgo de sesgo incierto	En la asignación aleatoria se empleó la técnica de los sobres sellados. No se indica más información al respecto, por ejemplo, si los sobres eran oscuros o si estaban numerados de forma secuencial.

Guo 2016 [130]		
Dominio	Evaluación de los revisores	Observaciones para la valoración
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Alto riesgo de sesgo	En el estudio se compararon intervención multicomponente, con estimulación cognitiva, reducción de ruidos, medidas para mantenimiento del adecuado ciclo sueño-vigilia, etc, con cuidados habituales. Por las características del estudio no es posible cegamiento de los participantes y del personal.
Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)	Bajo riesgo de sesgo	Las valoraciones en los primeros 3 días postoperatorios de delirium (CAM-ICU tras RASS) y de la calidad de recuperación (QoR40) fueron realizadas por el mismo investigador, que estaba cegado respecto al grupo de asignación del paciente.
Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo de sesgo	Se detallan los 12 pacientes excluidos del grupo U y los 10 pacientes excluidos del grupo I. 12 pacientes excluidos del grupo U: 3 traslados fuera de la UCI por adelantado, 2 cirugías secundarias, 4 complicaciones infecciosas graves, 3 renunciaron a completar el estudio. 10 pacientes excluidos del grupo I: 4 traslados fuera de la UCI por adelantado, 1 cirugía secundaria, 3 complicaciones infecciosas graves, 2 renunciaron a completar el estudio. Tras las exclusiones fueron incluidos en el análisis primario 79 pacientes en el grupo U y 81 en el grupo I.
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Bajo riesgo de sesgo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados (valoraciones postoperatorias de delirium y calidad de recuperación y determinaciones de melatonina y cortisol) del estudio se describieron de una manera preespecificada.
Otros sesgos	Bajo riesgo de sesgo	No se detectan otras fuentes de sesgo. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos respecto a edad, sexo, índice de masa corporal, nivel de educación, grado ASA, puntuación preoperatoria Mini-Mental State Examination, índice de comorbilidad de Charlson preoperatorio, tipo y localización del tumor, tipo de respiración artificial, duración de la operación y duración de la anestesia.
Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores del estudio	Bajo riesgo de sesgo	En el estudio no se indica financiación externa.
Libre de conflictos de interés	Bajo riesgo de sesgo	Los autores declaran que no hay conflicto de intereses.

Hatta 2014 [134]		
Dominio	Evaluación de los revisores	Observaciones para la valoración
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo de sesgo	Tabla de números aleatorios, sobre opaco sellado

<b>Hatta 2014 [134]</b>		
<b>Dominio</b>	<b>Evaluación de los revisores</b>	<b>Observaciones para la valoración</b>
<b>Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Asignación oculta mediante sobre sellado
<b>Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)</b>	Alto riesgo de sesgo	Los participantes no se cegaron, las enfermeras que administraron los medicamentos tampoco se cegaron; aunque otros miembros del personal sí lo estuvieron. El placebo no fue similar al comprimido activo
<b>Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Evaluación de resultados cegada
<b>Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Sin desgaste
<b>Notificación selectiva (sesgo de notificación)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Informe de los resultados identificados en el protocolo publicado en el registro UMIN-CTR 00005591
<b>Otros sesgos</b>	Bajo riesgo de sesgo	No hay evidencia de otros sesgos
<b>Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores del estudio</b>	Bajo riesgo de sesgo	Estudio financiado por la Japan Society for the Promotion of Science (Gran-in-Aid for Scientific Research (C) 23591728)
<b>Libre de conflictos de interés</b>	Alto riesgo de sesgo	Los autores declaran haber recibido los honorarios de Eli Lilly, Janssen, Glaxo Smith Kline, Shionogi; Merck Sharp&Dohme; Otsuka; Pfizer; Mochida; Tsumura; Dainippon-Sumitomo; Daiichi-Sankyo; Eisai, y Ono.

<b>Hatta 2017 [135]</b>		
<b>Dominio</b>	<b>Evaluación de los revisores</b>	<b>Observaciones para la valoración</b>
<b>Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	La aleatorización se llevó a cabo mediante una tabla de números aleatorios
<b>Ocultación de la asignación (sesgo de selección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Se utilizaron sobres sellados, opacos y numerados secuencialmente de manera que tanto pacientes como evaluadores fueron ciegos a la asignación
<b>Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)</b>	Bajo riesgo de sesgo	El aspecto de las tabletas de placebo fue similar en apariencia al del medicamento del grupo de intervención, los pacientes estuvieron cegados a la intervención. También hubo cegamiento del personal de enfermería y fisioterapeutas.
<b>Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)</b>	Riesgo de sesgo incierto	No hay suficiente información para permitir una evaluación de la ocultación en la evaluación de los resultados.

**Hatta 2017 [135]**

<b>Dominio</b>	<b>Evaluación de los revisores</b>	<b>Observaciones para la valoración</b>
<b>Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Análisis realizado por intención de tratar
<b>Notificación selectiva (sesgo de notificación)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Protocolo de estudio registrado en UMIN Clinical Trials Registry (UMIN000015681); resultados reportados de acuerdo con el protocolo
<b>Otros sesgos</b>	Bajo riesgo de sesgo	No se evidencian otros sesgos
<b>Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores del estudio</b>	Bajo riesgo de sesgo	El estudio fue financiado por Japan Society for the Promotion Of Science
<b>Libre de conflictos de interés</b>	Alto riesgo de sesgo	La mayor parte de los autores declaran haber recibido honorarios de diferentes empresas farmacéuticas. El Dr. Hatta ha recibido honorarios de Astellas, Daiichi-Sankyo, Eisai, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Janssen, Meiji Seika, Otsuka, Pfizer, Takeda y Mitsubishi-Tanabe en los últimos 3 años. El Dr. Kishi ha recibido honorarios de Sumitomo-Dainippon, Eisai, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Janssen, Mochida, MSD, Otsuka, Pfizer, Shionogi, Takeda y Tsumura y ha servido como consultor para Meiji Seika. El Dr. Wada ha recibido honorarios de Eisai, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Meiji Seika, MSD, Novartis, Otsuka, Pfizer, Shionogi, Takeda, Sumitomo-Dainippon y Janssen. El Dr. Takeuchi ha recibido honorarios de Otsuka, GlaxoSmithKline, Sumitomo-Dainippon, Janssen, Eisai, Eli Lilly, Daiichi-Sankyo, Shionogi y Mitsubishi-Tanabe. El Dr. Ito ha recibido honorarios de GlaxoSmithKline. El Dr. Kurata ha recibido honorarios de MSD y Yoshitomyakuhin. El Dr. Sugita ha recibido subvenciones de Pfizer, Taisho-Toyama y Teijin y ha recibido honorarios de Asahi Kasei, Astellas, Daiichi-Sankyo, Hospira Japón, Kowa, Maruishi, Otsuka, Takeda y Taisho-Toyama. El Dr. Usui ha recibido honorarios de Shionogi y Pfizer. El Dr. Nakamura y el Sr. Murakami declaran no tener conflictos de intereses

**Hempenius 2013, 2016 [141,161]**

<b>Dominio</b>	<b>Evaluación de los revisores</b>	<b>Observaciones para la valoración</b>
<b>Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Se realizó asignación aleatoria entre intervención geriátrica de enlace y cuidados habituales con minimización (según se indica en el protocolo del estudio), con los grupos balanceados por centro y estratificados por tipo de tumor.
<b>Ocultación de la asignación (sesgo de selección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Para la aleatorización las enfermeras de la investigación emplearon un servicio telefónico de respuesta de voz interactiva proporcionado por University Medical Center Groningen.

<b>Hempenius 2013, 2016 [141,161]</b>		
<b>Dominio</b>	<b>Evaluación de los revisores</b>	<b>Observaciones para la valoración</b>
<b>Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)</b>	Alto riesgo de sesgo	No hubo cegamiento con las enfermeras de investigación y de planta. El médico implicado en el diagnóstico del posible delirium fue cegado respecto al grupo de estudio.
<b>Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Un formulario estandarizado fue empleado para el registro de datos. Los datos fueron incluidos en Oracle Remote Data Capture program por enfermeras de la investigación entrenadas. Tras la inclusión, los datos fueron verificados por un individuo independiente.
<b>Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)</b>	Bajo riesgo de sesgo	De 260 pacientes seguidos durante su estancia hospitalaria, 33 fueron pérdidas en el seguimiento a los 3 meses: 14 fallecieron durante su estancia hospitalaria, 12 fallecieron durante la evaluación del seguimiento, 7 revocaron el consentimiento informado después del alta. Por tanto, la muestra final para este estudio fueron 227 pacientes: 106 en el grupo intervención y 121 en el grupo de cuidados habituales.
<b>Notificación selectiva (sesgo de notificación)</b>	Bajo riesgo de sesgo	En el protocolo del estudio se especifican los resultados a largo plazo del estudio LIFE: mortalidad, reingreso, manejo de las actividades de la vida diaria, vuelta a la situación de vida independiente preoperatoria, cuidados de soporte, función cognitiva y calidad de vida relacionada con la salud. Se especifican también la valoración y la definición de los resultados a largo plazo.
<b>Otros sesgos</b>	Bajo riesgo de sesgo	No se detectan otras fuentes de sesgo. No se detectaron diferencias significativas entre los grupos al alta (Tabla 2 del estudio).
<b>Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores del estudio</b>	Bajo riesgo de sesgo	La financiación se obtuvo de Netherlands Organisation for Health Research and Development. El financiador no tuvo ningún papel en el diseño del estudio, registro de datos, decisión de publicar o preparación del manuscrito.
<b>Libre de conflictos de interés</b>	Bajo riesgo de sesgo	Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

<b>Jaiswal 2018 [121]</b>		
<b>Dominio</b>	<b>Evaluación de los revisores</b>	<b>Observaciones para la valoración</b>
<b>Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	En la aleatorización oculta se empleó un diseño de bloques aleatorizados con 4 factores diseñado por el estadístico.

<b>Jaiswal 2018 [121]</b>		
<b>Dominio</b>	<b>Evaluación de los revisores</b>	<b>Observaciones para la valoración</b>
<b>Ocultación de la asignación (sesgo de selección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	La aleatorización estaba disponible sólo para los farmacéuticos del fármaco de investigación.
<b>Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Estudio doble ciego. Todos los pacientes, investigadores y clínicos se mantuvieron cegados de la intervención asignada hasta que se completara el estudio y después del análisis de datos primarios.
<b>Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Todos los pacientes, investigadores y clínicos se mantuvieron cegados de la intervención asignada hasta que se completara el estudio y después del análisis de datos primarios.
<b>Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)</b>	Riesgo de sesgo incierto	En el estudio se realizan 4 tipos de análisis: análisis por intención de tratar, análisis por protocolo, análisis por protocolo de pacientes que completaron al menos 2 noches del estudio previo al alta y análisis post hoc empleando una definición más amplia de delirium. Se detallan las pérdidas. En el grupo melatonina 4 pacientes no recibieron la medicación asignada, 1 se trasladó a UCI, 1 rechazó el consentimiento y 1 fue excluido del análisis por CAM+ antes de la primera dosis de la intervención. En el grupo placebo 8 pacientes no recibieron la medicación asignada, 1 se trasladó a UCI y 2 rechazó el consentimiento. A pesar de lo detallado del análisis, los autores incluyen como limitación del estudio el número de pacientes que no recibieron la intervención asignada. No obstante, también indican que se mantenía la potencia para el resultado primario basado en el análisis de potencia preespecificado.
<b>Notificación selectiva (sesgo de notificación)</b>	Bajo riesgo de sesgo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados del estudio se describieron de una manera preespecificada. El estudio se completa con un apéndice detallado.
<b>Otros sesgos</b>	Riesgo de sesgo incierto	Los autores incluyen entre las limitaciones del estudio el que sea en un solo centro y que no se emplearon valoraciones neuropsiquiátricas gold standard del delirium sino CAM administrado por los clínicos a pie de cama entrenados en su uso. Se realizó un entrenamiento extenso y se proporcionó información por escrito para apoyar las valoraciones a pie de cama, que no estarían disponibles en un entorno fuera de investigación.
<b>Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores del estudio</b>	Bajo riesgo de sesgo	El estudio fue financiado en parte por National Institutes of Health / National Center for Advancing Translational Sciences flagship Clinical and Translational Award Grant and Scripps Clinical Medical Group Research and Education Grant.
<b>Libre de conflictos de interés</b>	Riesgo de sesgo incierto	Los autores consideran que no hay ningún conflicto de interés. Indican que, aunque ML es empleado de Philips Respironics, el diseño del estudio y la interpretación de todos los datos fueron hechos por los investigadores.

<b>Jefferis 2013 [149]</b>		
<b>Dominio</b>	<b>Evaluación de los revisores</b>	<b>Observaciones para la valoración</b>
<b>Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)</b>	Riesgo de sesgo incierto	El método de generación de secuencias no es claro, sólo establece que "la aleatorización se logró utilizando sobres opacos sellados".
<b>Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Asignación a través de sobres opacos y sellados.
<b>Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)</b>	Alto riesgo de sesgo	Los participantes no están informados de la asignación, pero no pueden ser completamente ciegos debido a la naturaleza de la intervención.
<b>Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Evaluadores de resultados cegados a la asignación.
<b>Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)</b>	Bajo riesgo de sesgo	n = 17 en la intervención y n = 18 en el control no recibieron la intervención, pero el análisis se realizó por intención de tratar.
<b>Notificación selectiva (sesgo de notificación)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Protocolo de ensayo registrado retrospectivamente en el Registro de Ensayos Clínicos de Australia y Nueva Zelanda ACTRN 012605000044628; resultados informados de acuerdo con el protocolo.
<b>Otros sesgos</b>	Bajo riesgo de sesgo	No hay evidencia de otros sesgos.
<b>Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores del estudio</b>	Bajo riesgo de sesgo	Estudio financiado por HCF Health and Medical Research Foundation.
<b>Libre de conflictos de interés</b>	Bajo riesgo de sesgo	Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

<b>Jia 2014 [124]</b>		
<b>Dominio</b>	<b>Evaluación de los revisores</b>	<b>Observaciones para la valoración</b>
<b>Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Aleatorización en bloque generada por ordenador
<b>Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)</b>	Riesgo de sesgo incierto	Método de asignación no descrito claramente
<b>Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)</b>	Alto riesgo de sesgo	Participantes y personal no ciego debido a la naturaleza de la intervención
<b>Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)</b>	Riesgo de sesgo incierto	No está claro si el psiquiatra que realiza la evaluación de resultados está cegado a la asignación o no

Jia 2014 [124]		
Dominio	Evaluación de los revisores	Observaciones para la valoración
Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo de sesgo	n = 240 participantes fueron asignados al azar, la evaluación de resultados disponible para n = 233. Tres en el grupo de intervención y cuatro en el grupo control no recibieron la intervención asignada y fueron excluidos de los datos de la evaluación de resultados; estos individuos no cumplieron con los criterios de inclusión del estudio.
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Riesgo de sesgo incierto	Insuficiente información presentada para un juicio de valor
Otros sesgos	Bajo riesgo de sesgo	No hay evidencia de otros sesgos
Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores del estudio	Riesgo de sesgo incierto	No se informa sobre fuente de financiación.
Libre de conflictos de interés	Bajo riesgo de sesgo	Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

Kalisvaart 2005 [142]		
Dominio	Evaluación de los revisores	Observaciones para la valoración
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo de sesgo	Código de aleatorización generado por ordenador
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo de sesgo	Aleatorización por parte de una farmacia hospitalaria independiente de los investigadores. Códigos en sobres cerrados
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Bajo riesgo de sesgo	Placebos emparejados
Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)	Bajo riesgo de sesgo	Los miembros del equipo de investigación que no participan en la atención clínica de los pacientes realizaron todas las evaluaciones de línea de base y de resultados.
Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Riesgo de sesgo incierto	Datos de resultados completos disponibles para n = 395, datos faltantes para n = 35 (24 en control, 11 en intervención) 192/212 en intervención y 190/218 en control tratado de acuerdo con el protocolo. Datos de resultado disponibles informados por intención de tratar por los autores del estudio Más pérdidas durante el seguimiento en el grupo de placebo que en el grupo de intervención y falta de información sobre los que se perdieron
Notificación selectiva (sesgo de	Riesgo de	Insuficiente información presentada para un juicio de



<b>Kalisvaart 2005 [142]</b>		
<b>Dominio</b>	<b>Evaluación de los revisores</b>	<b>Observaciones para la valoración</b>
<b>notificación)</b>	sesgo incierto	valor
<b>Otros sesgos</b>	Bajo riesgo de sesgo	No hay evidencia de otros sesgos
<b>Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores del estudio</b>	Bajo riesgo de sesgo	Estudio financiado por el Medical Center Alkmaar
<b>Libre de conflictos de interés</b>	Bajo riesgo de sesgo	Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

<b>Larsen 2010 [117]</b>		
<b>Dominio</b>	<b>Evaluación de los revisores</b>	<b>Observaciones para la valoración</b>
<b>Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	El estadístico proporcionó a la farmacia una tabla numérica aleatoria generada por computadora
<b>Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Secuencia de asignación al azar realizada en el departamento de farmacia. Aleatorización realizada por el departamento de farmacia
<b>Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)</b>	Bajo riesgo de sesgo	La farmacia del hospital preparó el medicamento del estudio y el placebo en paquetes idénticos y cegó a los investigadores y participantes
<b>Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Evaluaciones de resultados realizadas por asistentes de investigación y enfermeras y verificadas por un psicólogo clínico. Todos estaban ciegos al grupo de asignación
<b>Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)</b>	Alto riesgo de sesgo	95 abandonos no incluidos en el análisis final (n = 47 en la intervención, n = 48 en el control). Razones expuestas pero hay desequilibrio entre los grupos, con pérdida por ansiedad, cirugía cancelada y presión familiar como factores más significativos. Alta tasa de delirium (40% en el grupo de placebo versus 14,3% en el grupo de intervención), preocupación de que algunas de las exclusiones puedan influir en la evaluación de los resultados
<b>Notificación selectiva (sesgo de notificación)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Protocolo de estudio registrado en ClinicalTrials.gov NCT000699946; resultados reportados de acuerdo con el protocolo
<b>Otros sesgos</b>	Bajo riesgo de sesgo	No hay evidencia de otros sesgos
<b>Prevención de la influencia inapropiada</b>	Bajo riesgo de	El estudio fue financiado por una beca del New

<b>Larsen 2010 [117]</b>		
<b>Dominio</b>	<b>Evaluación de los revisores</b>	<b>Observaciones para la valoración</b>
<b>de los financiadores del estudio</b>	sesgo	England Baptist Hospital Research Department. El patrocinador suministró la olanzapina y retuvo los datos del estudio; sin embargo, no tuvo otra función en el diseño del estudio; en la recopilación, análisis e interpretación del estudio; en la redacción del informe; o en la decisión de presentar el artículo para su publicación.
<b>Libre de conflictos de interés</b>	Alto riesgo de sesgo	Theodore A. Stern, ha sido consultor y está en la oficina de oradores de Eli Lilly and Company, y ha sido consultor y accionista de WiFiMed, la empresa que diseñó el software de administración de datos de Tablet PC. Ningún otro autor informó sobre conflictos de interés

<b>Lee 2018 [110]</b>		
<b>Dominio</b>	<b>Evaluación de los revisores</b>	<b>Observaciones para la valoración</b>
<b>Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	La secuencia de aleatorización fue creada usando el software estadístico Stata 9.0 (StataCorp, College Station, TX, EUA) y fue estratificada por centro con una asignación 1:1 usando tamaños de bloques aleatorios de 6. Los participantes fueron asignados aleatoriamente siguiendo procedimientos simples de aleatorización (números aleatorios computarizados) a 1 de 3 grupos de tratamiento.
<b>Ocultación de la asignación (sesgo de selección)</b>	Alto riesgo de sesgo	En el artículo no se hace referencia a ocultación de la asignación. No se describen sobres cerrados ni envases de los fármacos numerados de forma secuencial.
<b>Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)</b>	Riesgo de sesgo incierto	Los pacientes fueron cegados ante el agente anestésico; sin embargo, los anestesiólogos y las enfermeras no lo fueron porque necesitaban ajustar el tiempo y la dosis de dexmedetomidina.
<b>Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Los investigadores que evaluaron los resultados fueron cegados.
<b>Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)</b>	Riesgo de sesgo incierto	Hubo pérdidas en el seguimiento y se informaron: La más importante fue en el grupo de intervención D1, que fue del 19,5%. Grupo D1=23 pacientes (1 por pérdida en el seguimiento, 7 por nueva cirugía, 8 re-exploración y 7 por rechazar ser valorados después de la operación); Grupo D2=4 pacientes (3 por nueva cirugía, 1 por re-exploración); Grupo S=9 pacientes (1 pérdida en el seguimiento, 4 nueva cirugía, 2 re-exploración y 2 rechazo a la valoración en el seguimiento)

Lee 2018 [110]		
Dominio	Evaluación de los revisores	Observaciones para la valoración
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Bajo riesgo de sesgo	Protocolo de estudio registrado en ISRCTN (ISRCTN85517037); resultados reportados de acuerdo con el protocolo
Otros sesgos	Bajo riesgo de sesgo	No se evidencian otros sesgos
Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores del estudio	Bajo riesgo de sesgo	Este estudio fue financiado por la Universidad Wonkwang (W2017) en 2017
Libre de conflictos de interés	Riesgo de sesgo incierto	El estudio no informa sobre la existencia o no de conflictos de interés

Lei 2017 [139]		
Dominio	Evaluación de los revisores	Observaciones para la valoración
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo de sesgo	Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a los grupos de acuerdo a números aleatorios generados por ordenador en bloques de cuatro, con el objetivo de lograr una asignación de sujetos en una proporción de 1:1
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Riesgo de sesgo incierto	No hay información para permitir una evaluación de la ocultación de la asignación de los investigadores
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Riesgo de sesgo incierto	Sólo en el grupo control la pantalla del monitor de oximetría cerebral se cegó electrónicamente.
Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)	Riesgo de sesgo incierto	No hay información para permitir una evaluación del cegamiento de la evaluación de los resultados
Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo de sesgo	No hubo pérdidas en ningún grupo
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Bajo riesgo de sesgo	Protocolo de estudio registrado en ClinicalTrials.gov (NCT01707446); resultados reportados de acuerdo con el protocolo
Otros sesgos	Bajo riesgo de sesgo	El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo
Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores del estudio	Alto riesgo de sesgo	Estudio apoyado en parte por Covidien Canada Ltd y Department of Anesthesia y Pain Management, Toronto General Hospital, Toronto, Canada. No se declara otra financiación. Los dispositivos utilizados son de Covidien, pero no se informa de si hubo participación en el diseño y ejecución del estudio.

Lei 2017 [139]		
Dominio	Evaluación de los revisores	Observaciones para la valoración
Libre de conflictos de interés	Bajo riesgo de sesgo	Los participantes indicaron que no hubo conflictos de intereses relevantes

Leung 2017 [123]		
Dominio	Evaluación de los revisores	Observaciones para la valoración
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo de sesgo	La aleatorización entre placebo y gabapentina se realizó por un método de generación computerizada de números aleatorios por el estadístico del estudio usando una ratio de aleatorización 1:1.
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo de sesgo	La asignación de gabapentina o placebo fue realizada el día de la cirugía y el fármaco del estudio fue entregado por los farmacéuticos del estudio directamente al área preoperatoria para ser administrada por las enfermeras clínicas a los pacientes del estudio.
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Bajo riesgo de sesgo	Hubo cegamiento de la programación de aleatorización para los investigadores y para los clínicos implicados en el tratamiento, dado que fue seguido y administrado por la farmacia central de la investigación.
Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)	Bajo riesgo de sesgo	Colaboradores de la investigación entrenados que estaban cegados sobre la asignación del fármaco del estudio condujeron los test cognitivos preoperatoriamente para determinar la presencia de delirium y para determinar la función cognitiva basal. Los test cognitivos se realizaron en la consulta preoperatoria y se repitieron de nuevo diariamente durante 3 días después de la cirugía. El estado cognitivo preoperatorio se midió con Telephone Interview of Cognitive test, que fue adaptado desde el Mini Mental State Examination para su uso tanto en persona como por teléfono. Para minimizar la carga del test a los pacientes, se usó un test con un listado de 9 ítems.
Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo de sesgo	374 pacientes fueron asignados a gabapentina. 24 pacientes no se incluyeron en el análisis: 2 por cancelación de la intervención, 6 no reunían los criterios de inclusión del estudio, 5 recibieron stock gabapentina o pregabalina por error y 11 pacientes rechazaron participar. 376 pacientes fueron asignados a placebo. 29 no se incluyeron en el análisis: 5 cancelaciones de cirugía o paciente, 8 recibieron stock gabapentina o pregabalina por error y 16 pacientes rechazaron participar.
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Bajo riesgo de sesgo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados (primarios y secundarios) del estudio se describieron de una manera

Leung 2017 [123]		
Dominio	Evaluación de los revisores	Observaciones para la valoración
		preespecificada.
Otros sesgos	Riesgo de sesgo incierto	<p>Dentro del estudio se incluyen como limitaciones potenciales del estudio: a pesar de la aleatorización, se observaron diferencias entre ambos grupos respecto a las características preoperatoria de los pacientes. De todos modos, la inclusión de las co-variables que fueron diferentes entre los grupos no afectaron las medidas de resultado.</p> <p>Segundo, se estudiaron pacientes con 3 tipos de cirugía y los anestésicos intraoperatorios y el manejo postoperatorio fueron diferentes entre los grupos. De todos modos, la inclusión del tipo de cirugía y anestésicos como co-variables no afectaron las tasas de delirium postoperatorio entre los grupos tratados con gabapentina y placebo.</p> <p>Tercero, por los cambios en los patrones perioperatorios durante la duración del estudio, la inclusión de analgésicos orales multimodales como acetaminofén y AINEs administrados a los pacientes con placebo en los que se realizó cirugía de artroplastia pudo resultar en menores tasas de delirium postoperatorio en tal grupo comparado con controles históricos.</p> <p>Finalmente, no se midieron específicamente los efectos secundarios relacionados con opioides.</p>
Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores del estudio	Bajo riesgo de sesgo	Estudio financiado en parte por National Institutes of Health.
Libre de conflictos de interés	Bajo riesgo de sesgo	En el estudio se indica que los autores no tienen ningún conflicto de interés.

Liu 2016 [131]		
Dominio	Evaluación de los revisores	Observaciones para la valoración
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo de sesgo	Un esquema de números aleatorizados generados por un ordenador fue usado para asignar a 200 pacientes a uno de los 4 grupos: deterioro cognitivo amnésico ligero amnésico con dexmedetomidina, deterioro cognitivo ligero con salino normal, control dexmedetomidina y control salino normal.
Ocultación de la asignación (sesgo de	Bajo riesgo de	Los fármacos fueron preparados por una enfermera

Liu 2016 [131]		
Dominio	Evaluación de los revisores	Observaciones para la valoración
selección)	sesgo	que no estuvo implicada en la anestesia o cirugía.
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Bajo riesgo de sesgo	Antes de la cirugía, todos los pacientes fueron sometidos a una valoración neuropsicológica por un solo médico que no estaba implicado en la cirugía o anestesia. Hubo cegamiento de pacientes y anestelistas respecto a la función cognitiva preoperatoria y respecto a si dexmedetomidina o placebo fueron administrados durante la cirugía.
Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)	Riesgo de sesgo incierto	Antes de la cirugía, todos los pacientes fueron sometidos a una valoración neuropsicológica por un solo médico que no estaba implicado en la cirugía o anestesia. No hay información suficiente en el estudio sobre cegamiento en la evaluación de resultados. Únicamente se indica que el delirium postoperatorio se valoró con CAM.
Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo de sesgo	Únicamente un paciente en el grupo con deterioro cognitivo ligero amnésico y dexmedetomidina y 2 pacientes del grupo normal con suero salino fueron rechazados por recuperación con retraso. El resto de los pacientes fue evaluado clínicamente con CAM 1 y 3 días después de cirugía.
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Bajo riesgo de sesgo	En el protocolo se describen con precisión las valoraciones de deterioro cognitivo amnésico ligero y valoración de delirium postoperatorio con CAM; dentro de los resultados se hace referencia a las dosis de Propofol y remifentanil durante la cirugía, a las que no se hace referencia en el protocolo del estudio. También se hace referencia a la relación entre edad y delirium, aspecto no incluido en el protocolo y al que sólo se hace referencia en el análisis estadístico. En resumen, los resultados son más extensos en ese apartado que los preespecificados en el protocolo.
Otros sesgos	Bajo riesgo de sesgo	El estudio parece estar libre de otras fuentes de riesgo. No hay diferencias entre los 4 grupos del estudio en sexo, edad, peso, duración de la cirugía y educación. El número de diabéticos en el grupo con deterioro cognitivo amnésico ligera fue mayor que en el grupo normal.
Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores del estudio	Riesgo de sesgo incierto	No se hace referencia a ninguna financiación del estudio.
Libre de conflictos de interés	Bajo riesgo de sesgo	Los autores declaran no tener conflictos de interés.

<b>Lundstrom 2007 [148]</b>		
<b>Dominio</b>	<b>Evaluación de los revisores</b>	<b>Observaciones para la valoración</b>
<b>Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)</b>	Riesgo de sesgo incierto	No se ha proporcionado información sobre cómo se generó la secuencia de aleatorización
<b>Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Sobres opacos sellados para ocultar la asignación
<b>Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)</b>	Alto riesgo de sesgo	Todo el personal conoce el grupo de asignación, los pacientes son potencialmente conscientes debido a la naturaleza de la intervención
<b>Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)</b>	Alto riesgo de sesgo	El personal que registra las medidas de resultado no está ciego para estudiar el brazo. Un especialista ciego hizo un diagnóstico retrospectivo del delirium basado en las medidas del personal y en los registros médicos y de enfermería
<b>Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Todos los pacientes asignados al azar incluidos en el análisis
<b>Notificación selectiva (sesgo de notificación)</b>	Riesgo de sesgo incierto	Insuficiente información para evaluar
<b>Otros sesgos</b>	Alto riesgo de sesgo	Desequilibrio en la prevalencia de demencia entre los grupos de intervención y de control (27,5% en la intervención frente a 37,1% en el control)
<b>Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores del estudio</b>	Bajo riesgo de sesgo	El estudio fue financiado por Vardal Foundation, Joint Committee of the Northern Health Region of Sweden (Visare Norr), JC Kempe Memorial Foundation, Foundation of the Medical Faculty, University of Umeå, County Council of Västerbotten ("Dagmar", "FoU" and "Äldre centrum Västerbotten") and Swedish Research Council, Grant K2005-27VX-15357-01A.
<b>Libre de conflictos de interés</b>	Riesgo de sesgo incierto	No se informó sobre la existencia o no de conflictos de interés

<b>Lurati 2012 [153]</b>		
<b>Dominio</b>	<b>Evaluación de los revisores</b>	<b>Observaciones para la valoración</b>
<b>Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Secuencia de asignación aleatoria generada por ordenador
<b>Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Sobres opacos numerados y sellados para ocultar la asignación
<b>Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)</b>	Alto riesgo de sesgo	Participantes cegados ante la asignación, anestesiólogos no cegados ante la asignación de

<b>Lurati 2012 [153]</b>		
<b>Dominio</b>	<b>Evaluación de los revisores</b>	<b>Observaciones para la valoración</b>
		ejercicios
<b>Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	La evaluación de resultados está cegada a la asignación
<b>Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)</b>	Bajo riesgo de sesgo	No hay pérdidas en el seguimiento. Diecisiete pacientes se asignaron al azar por error, pero las razones se informaron y se excluyeron del análisis
<b>Notificación selectiva (sesgo de notificación)</b>	Alto riesgo de sesgo	Protocolo para el ensayo del efecto de los anestésicos sobre la morbilidad y la mortalidad (TEAMProject) NCT00286585, pero no hay información sobre la notificación de los resultados del delirium en el protocolo original
<b>Otros sesgos</b>	Bajo riesgo de sesgo	No hay evidencia de otros sesgos
<b>Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores del estudio</b>	Alto riesgo de sesgo	Este estudio recibió apoyo financiero de la Fundación para la Investigación y la Educación, Departamento de Anestesia y Medicina Intensiva, Hospital Universitario de Basilea, Basilea, Suiza; la Sociedad Suiza de Anestesiología y Reanimación, Roche Diagnostics Switzerland, Rotkreuz, Suiza; y Abbott AG Switzerland, Baar, Suiza.
<b>Libre de conflictos de interés</b>	Alto riesgo de sesgo	Roche Diagnostics Suiza proporcionó apoyo en especie (kits de ensayo). Abbott AG Suiza proporcionó apoyo financiero para la realización del estudio. No se revelará ningún otro posible conflicto de intereses para ninguno de los autores

<b>Marcantonio 2001 [118]</b>		
<b>Dominio</b>	<b>Evaluación de los revisores</b>	<b>Observaciones para la valoración</b>
<b>Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Tabla de números aleatorios utilizada para generar la secuencia
<b>Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Sobres sellados preparados con asignación
<b>Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)</b>	Alto riesgo de sesgo	La naturaleza de la intervención impidió el cegamiento de los participantes y del personal
<b>Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Investigadores independientes realizaron evaluaciones del delirium y programadas para no coincidir con la consulta con el geriatra. El cegamiento de los estados se mantiene con éxito



<b>Marcantonio 2001 [118]</b>		
<b>Dominio</b>	<b>Evaluación de los revisores</b>	<b>Observaciones para la valoración</b>
<b>Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Se informó de todos los participantes
<b>Notificación selectiva (sesgo de notificación)</b>	Riesgo de sesgo incierto	Insuficiente información para evaluar
<b>Otros sesgos</b>	Alto riesgo de sesgo	Desequilibrio en la prevalencia de demencia entre los grupos de intervención y de control (37% en la intervención y 51% en el control)
<b>Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores del estudio</b>	Bajo riesgo de sesgo	Estudio financiado por Older Americans Independence Center; Charles Farnworth Trust.
<b>Libre de conflictos de interés</b>	Riesgo de sesgo incierto	No se informa sobre conflicto de interés

<b>Marcantonio 2011 [119]</b>		
<b>Dominio</b>	<b>Evaluación de los revisores</b>	<b>Observaciones para la valoración</b>
<b>Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)</b>	Riesgo de sesgo incierto	Asignación al azar por clúster, pero no se describió el método de generación de secuencias
<b>Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Posible ocultación adecuada de la asignación: la farmacia preparó y dispensó medicamentos activos y placebo en el momento; el equipo del estudio enmascaró la asignación del tratamiento
<b>Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Participantes y personal cegados a la asignación
<b>Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Evaluación del delirium realizada por un entrevistador de investigación capacitado cegado a la asignación
<b>Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Se realizó un análisis del tipo intención de tratar con todos los participantes asignados al azar incluidos en el análisis
<b>Notificación selectiva (sesgo de notificación)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Protocolo de apoyo a la salud de los adultos sometidos a cirugía ortopédica durante el período de recuperación (SHARP) NCT00586196; presentación de informes de acuerdo con el protocolo
<b>Otros sesgos</b>	Bajo riesgo de sesgo	No hay evidencia de otros sesgos
<b>Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores del estudio</b>	Bajo riesgo de sesgo	Estudio financiado por el National Institute on Aging, R21 AG027549

<b>Marcantonio 2011 [119]</b>		
<b>Dominio</b>	<b>Evaluación de los revisores</b>	<b>Observaciones para la valoración</b>
Libre de conflictos de interés	Bajo riesgo de sesgo	Los autores declaran no tienen ningún tipo de conflicto financiero o personal con este trabajo

<b>Martínez 2012 [144]</b>		
<b>Dominio</b>	<b>Evaluación de los revisores</b>	<b>Observaciones para la valoración</b>
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo de sesgo	Aleatorización realizada por un estadístico que no estaba involucrado en la recolección de datos
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo de sesgo	Números aleatorios generados por ordenador
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Alto riesgo de sesgo	Participantes y personal no cegados debido a la naturaleza de la intervención
Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)	Alto riesgo de sesgo	Evaluadores de resultados no cegados
Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo de sesgo	Se realizó un análisis del tipo intención de tratar (intention-to-1), con una pérdida del 5% durante el seguimiento
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Riesgo de sesgo incierto	Insuficiente información para evaluar
Otros sesgos	Bajo riesgo de sesgo	No hay evidencia de otros sesgos
Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores del estudio	Riesgo de sesgo incierto	No se informa sobre fuente de financiación
Libre de conflictos de interés	Bajo riesgo de sesgo	Los autores informan no tener conflictos de interés

<b>Mei 2017 [128]</b>		
<b>Dominio</b>	<b>Evaluación de los revisores</b>	<b>Observaciones para la valoración</b>
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo de sesgo	Asignación aleatoria mediante uso de una lista generada por ordenador

Mei 2017 [128]		
Dominio	Evaluación de los revisores	Observaciones para la valoración
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Riesgo de sesgo incierto	No hay suficiente información para permitir una evaluación de la ocultación de la asignación de los investigadores
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Alto riesgo de sesgo	Debido a la naturaleza de la intervención el personal clave del estudio no estuvo cegado a la condición de tratamiento. Se desconoce si se aplicaron medidas para el cegamiento de los participantes.
Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)	Riesgo de sesgo incierto	No detallan, únicamente informan de que un investigador del equipo entrenado realizó la valoración del delirium, pero no informa de cegamiento
Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo de sesgo	Se informa de las pérdidas. Solo hubo 2 pérdidas en el grupo de anestesia general, 1 paciente falleció y otro entregó información de contacto incorrecta
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Bajo riesgo de sesgo	Protocolo de estudio registrado en ClinicalTrials.gov (NCT02793986); resultados reportados de acuerdo con el protocolo
Otros sesgos	Bajo riesgo de sesgo	El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo
Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores del estudio	Bajo riesgo de sesgo	Estudio financiado por National Natural Science Foundation of China, Pecking, China and the Science and Technology Project of Anhui Province, Hefei city, Anhui province, China
Libre de conflictos de interés	Bajo riesgo de sesgo	Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Mei 2018 [126]		
Dominio	Evaluación de los revisores	Observaciones para la valoración
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo de sesgo	Todos los pacientes fueron programados para recibir bloqueo de nervio periférico, mientras asignaciones generadas por ordenador determinaban si la sedación complementaria debía ser inducida con Propofol o con dexmedetomidina.
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Alto riesgo de sesgo	No se describe en el estudio.
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Alto riesgo de sesgo	No se describe en el estudio cegamiento de participantes ni de personal.
Cegamiento de la evaluación de los	Bajo riesgo de	Dos individuos entrenados del departamento

<b>Mei 2018 [126]</b>		
<b>Dominio</b>	<b>Evaluación de los revisores</b>	<b>Observaciones para la valoración</b>
<b>resultados (sesgo de detección)</b>	sesgo	condujeron las valoraciones de delirium postoperatorio y de disfunción cognitiva post-operatoria, respectivamente. Ambos estaban cegados para el estudio.
<b>Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)</b>	Bajo riesgo de sesgo	La información al respecto en el estudio es detallada. En el grupo Propofol: en 6 pacientes se suspendió la cirugía y en 13 pacientes falló el bloqueo del nervio periférico. En el grupo Dexmedetomidina: en 5 pacientes se suspendió la cirugía y en 10 pacientes falló el bloqueo del nervio periférico. Durante el seguimiento hubo 2 pérdidas en grupo Propofol (1 paciente falleció en los 30 días tras la cirugía y 1 paciente rechazó el seguimiento) y 4 pérdidas en el grupo Dexmedetomidina (1 paciente falleció en los 30 días tras cirugía, 1 paciente dio una información de contacto errónea y 2 pacientes rechazaron el seguimiento).
<b>Notificación selectiva (sesgo de notificación)</b>	Bajo riesgo de sesgo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados del estudio se describieron de una manera preespecificada: incidencia de delirium postoperatorio, incidencia de disfunción cognitiva post-operatoria, dolor postoperatorio, duración de la estancia, tiempo de deambulación tras la cirugía, complicaciones post-operatorias.
<b>Otros sesgos</b>	Bajo riesgo de sesgo	No se detectan otras fuentes de sesgo. No se detectaron diferencias significativas entre los grupos con Propofol y dexmedetomidina. No hubo diferencias en sexo, edad, índice de masa corporal y puntuaciones ASA. Tampoco hubo diferencias en puntuaciones preoperatorias MMSE, consumo de medicación, incidencia de comorbilidades (características descritas en Tabla 1 del estudio).
<b>Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores del estudio</b>	Bajo riesgo de sesgo	El estudio fue financiado por the National Natural Science Foundation of China, Hefei City, Anhui Province, China.
<b>Libre de conflictos de interés</b>	Bajo riesgo de sesgo	Los autores no declaran ningún conflicto de interés.

<b>Mouzopoulos 2009 [151]</b>		
<b>Dominio</b>	<b>Evaluación de los revisores</b>	<b>Observaciones para la valoración</b>
<b>Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Secuencia numérica aleatoria generada por ordenador

<b>Mouzopoulos 2009 [151]</b>		
<b>Dominio</b>	<b>Evaluación de los revisores</b>	<b>Observaciones para la valoración</b>
<b>Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Asignación oculta por el método de asignación central
<b>Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)</b>	Alto riesgo de sesgo	Cegamiento individual (participante). Los cirujanos ortopédicos que aplican la inyección de anestesia local no parecen estar cegados
<b>Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)</b>	Riesgo de sesgo incierto	No está claro quién realizó las evaluaciones de resultados y si está cegado o no
<b>Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)</b>	Alto riesgo de sesgo	Nueve pacientes no incluidos en la evaluación de resultados y falta de información sobre los perdidos durante el seguimiento
<b>Notificación selectiva (sesgo de notificación)</b>	Riesgo de sesgo incierto	Insuficiente información para evaluar
<b>Otros sesgos</b>	Bajo riesgo de sesgo	No hay evidencia de otros sesgos
<b>Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores del estudio</b>	Riesgo de sesgo incierto	Fuente de financiación no informada
<b>Libre de conflictos de interés</b>	Bajo riesgo de sesgo	Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses relacionado con la publicación de este manuscrito

<b>Royse 2017 [158]</b>		
<b>Dominio</b>	<b>Evaluación de los revisores</b>	<b>Observaciones para la valoración</b>
<b>Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Se utilizó un sistema informatizado centralizado con el medicamento preparado por una farmacia local. Aleatorización de bloques con tamaños aleatorios de 2, 4 o 6 estratificados por centro
<b>Ocultación de la asignación (sesgo de selección)</b>	Riesgo de sesgo incierto	No hay suficiente información para permitir una evaluación de la ocultación de la asignación de los investigadores
<b>Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Todos los participantes recibieron medicación intraoperatoria; los profesionales de la salud estuvieron cegados a la medicación administrada
<b>Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	La recopilación de datos y la evaluación de resultados están cegadas a la asignación
<b>Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Resultados presentados según análisis por intención de tratar

Royse 2017 [158]		
Dominio	Evaluación de los revisores	Observaciones para la valoración
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Bajo riesgo de sesgo	Protocolo de estudio registrado en ClinicalTrials.gov (NCT00427388); resultados reportados de acuerdo con el protocolo
Otros sesgos	Bajo riesgo de sesgo	No hay evidencia de otros sesgos
Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores del estudio	Bajo riesgo de sesgo	Este estudio fue un subestudio del estudio Steroids In caRdiac Surgery (SIRS) y no fue financiado por separado. SIRS fue financiado por Canadian Institutes of Health Research (Ottawa, Ontario, Canadá).
Libre de conflictos de interés	Bajo riesgo de sesgo	El Dr. Saager recibió una beca "Mentored Research Training Grant for Health Services Research" de la Foundation for Anesthesia Education and Research (Schaumburg, Illinois) y el Anesthesia Quality Institute (Schaumburg, Illinois). El resto de autores declararon no tener conflicto de intereses

Schrijver 2018 [143]		
Dominio	Evaluación de los revisores	Observaciones para la valoración
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo de sesgo	La asignación de tratamientos se realizó de forma ciega empleando esquemas fijos de aleatorización por lugar con un tamaño de bloque de 4 (1:1), con estratificación de acuerdo con factores de riesgo bien conocidos de delirium asociado a hospital (edad 70-79 o $\geq 80$ años, cirugía planificada al ingreso o no).
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo de sesgo	Las tabletas de haloperidol y de placebo eran idénticas en apariencia y envasadas en idénticas blister packs de unidades en cajas etiquetadas con etiquetas numeradas de forma secuencial, cada uno con un número único de identificación del estudio. Apotheek Haagse Ziekenhuizen fue responsable de la fabricación, procesamiento y envasado de las tabletas de haloperidol y placebo de acuerdo con Good Manufacturing Practice guidelines y proporcionó los esquemas de aleatorización y cegamiento.
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Bajo riesgo de sesgo	Se mantuvo cegamiento del personal del estudio, clínicos y participantes durante el estudio.
Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)	Riesgo de sesgo incierto	La monitorización del estudio fue realizada de forma independiente por miembros certificados de Clinical Research Bureau and Data Safety Monitoring Board (DSMB). DSMB revisó datos cegados de seguridad del paciente a intervalos regulares durante el período del estudio. En el estudio no se hace referencia a cegamiento en la evaluación de otros resultados.

<b>Schrijver 2018 [143]</b>		
<b>Dominio</b>	<b>Evaluación de los revisores</b>	<b>Observaciones para la valoración</b>
<b>Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)</b>	Riesgo de sesgo incierto	El análisis se hizo por intención de tratar. De 118 pacientes incluidos en el grupo haloperidol hubo 37 pérdidas para el seguimiento a los 3 meses y 48 pérdidas para el seguimiento a los 6 meses. De 124 pacientes incluidos en el grupo placebo hubo 42 pérdidas para el seguimiento a los 3 meses y 47 pérdidas para el seguimiento a los 6 meses. No se detallan los motivos de dichas pérdidas.
<b>Notificación selectiva (sesgo de notificación)</b>	Bajo riesgo de sesgo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados del estudio se describieron de una manera preespecificada: incidencia de delirium en los 7 primeros días desde el inicio de la intervención, duración y severidad del delirium, eventos adversos, cambios en el intervalo QT corregido, ingresos en UCI, duración de la estancia hospitalaria, nuevas institucionalizaciones a los 3 y 6 meses tras el alta, reingresos no planificados y mortalidad.
<b>Otros sesgos</b>	Riesgo de sesgo incierto	Por problemas en recursos humanos y financieros el estudio finalizó antes de alcanzarse el tamaño anticipado de muestra. Para valorar severidad y duración del delirium se iba a emplear Delirium Rating Scale Revised 98 (DRS-R-98); pero las observaciones incompletas fueron > 50% de pérdidas y no pudo ser utilizado. Datos adicionales fueron usados como marcadores sustitutos.
<b>Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores del estudio</b>	Bajo riesgo de sesgo	Ninguna financiación
<b>Libre de conflictos de interés</b>	Bajo riesgo de sesgo	Ningún conflicto de intereses declarado.

<b>Sieber 2018 [120]</b>		
<b>Dominio</b>	<b>Evaluación de los revisores</b>	<b>Observaciones para la valoración</b>
<b>Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)</b>	Riesgo de sesgo incierto	Método de la generación de la secuencia no claramente descrito. Solo explican que los participantes fueron asignados al azar en una proporción de 1:1, usando una secuencia aleatoria bloqueada estratificada por edad y estado de demencia
<b>Ocultación de la asignación (sesgo de selección)</b>	Riesgo de sesgo incierto	Método de ocultación de la asignación no claramente descrito
<b>Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)</b>	Bajo riesgo de sesgo	La asignación del tratamiento sólo era conocida por el anestesiólogo/anestesiólogo del estudio y el estadístico. Los participantes del estudio y los evaluadores de resultados estaban enmascarados a la asignación de tratamiento.

<b>Sieber 2018 [120]</b>		
<b>Dominio</b>	<b>Evaluación de los revisores</b>	<b>Observaciones para la valoración</b>
<b>Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	La evaluación fue realizada por el personal de investigación, quienes estuvieron cegados a la asignación
<b>Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Los resultados se muestran según análisis realizado por intención de tratar
<b>Notificación selectiva (sesgo de notificación)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Protocolo de estudio registrado en ClinicalTrials.gov (NCT00590707); resultados reportados de acuerdo con el protocolo
<b>Otros sesgos</b>	Bajo riesgo de sesgo	No se evidencian otros sesgos
<b>Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores del estudio</b>	Bajo riesgo de sesgo	Estudio financiado por una beca del National Institute on Aging
<b>Libre de conflictos de interés</b>	Bajo riesgo de sesgo	Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

<b>Strike 2018 [156]</b>		
<b>Dominio</b>	<b>Evaluación de los revisores</b>	<b>Observaciones para la valoración</b>
<b>Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Los pacientes fueron aleatoriamente asignados en una razón 1:1 a la rama de bloqueo paravertebral (grupo paravertebral) o a la administración sistémica de opiáceos (grupo de analgesia controlada por el paciente) empleando un código de aleatorización generado por ordenador en bloques de 4.
<b>Ocultación de la asignación (sesgo de selección)</b>	Alto riesgo de sesgo	En el estudio no se hace referencia a ocultación de la asignación.
<b>Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)</b>	Alto riesgo de sesgo	En el estudio no se hace referencia a cegamiento de participantes y/o personal.
<b>Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)</b>	Alto riesgo de sesgo	En el estudio no se hace referencia a cegamiento de la evaluación de resultados.
<b>Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Se describen los resultados de los 22 pacientes de cada grupo. Ambos grupos eran similares respecto a datos demográficos, medicación preoperatoria y comorbilidades (Tabla 1 del estudio).
<b>Notificación selectiva (sesgo de notificación)</b>	Bajo riesgo de sesgo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados del estudio se describieron de una manera preespecificada: valoración y



<b>Strike 2018 [156]</b>		
<b>Dominio</b>	<b>Evaluación de los revisores</b>	<b>Observaciones para la valoración</b>
		tratamiento del delirium postoperatorio con CAM-ICU, valoración del dolor mediante escala visual analógica, valoración del nivel de sedación con Sedation Agitation Scale.
<b>Otros sesgos</b>	Alto riesgo de sesgo	En la discusión del artículo indica que la principal limitación del estudio es el tamaño de muestra insuficiente para obtener conclusiones definitivas respecto a las cuestiones planteadas. El número de pacientes en cada grupo del estudio es 22.
<b>Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores del estudio</b>	Bajo riesgo de sesgo	Financiado por MSH-UHN AMO AFP Innovation Fund.
<b>Libre de conflictos de interés</b>	Riesgo de sesgo incierto	Los autores no hacen referencia a tener o no tener conflicto de intereses.

<b>Su 2016 [129]</b>		
<b>Dominio</b>	<b>Evaluación de los revisores</b>	<b>Observaciones para la valoración</b>
<b>Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Un bioestadístico, que era independiente de la gestión de los datos y del análisis estadístico, generó números aleatorizados (en una ratio 1:1) empleando el SAS 9.2 software (SAS Institute, Cary, NC).
<b>Ocultación de la asignación (sesgo de selección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Los resultados de la aleatorización fueron sellados en sobres numerados secuencialmente y almacenados en el lugar de la investigación hasta el final del estudio
<b>Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Una enfermera del estudio administraba los fármacos del estudio de acuerdo con la secuencia de aleatorización. Hubo cegamiento del personal del estudio, de los miembros del equipo de cuidados y de los pacientes respecto al tratamiento asignado. En una emergencia (por ejemplo, deterioro rápido inesperado en la situación clínica del paciente) los intensivistas podían solicitar desenmascaramiento del tratamiento asignado, o ajuste o interrupción de la infusión del fármaco del estudio. No ocurrió ningún desenmascaramiento. Estas situaciones quedarían documentadas, aunque el análisis fuera hecho sobre la población por intención de tratar.
<b>Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)</b>	Alto riesgo de sesgo	La valoración de resultados fue hecha por miembros del equipo de investigación que fueron entrenados antes del estudio y no estuvieron implicados en la atención clínica de los pacientes. No se indica en el estudio que hubiera cegamiento de los evaluadores de los resultados y la medida del resultado podría verse influida por la falta de cegamiento.

Su 2016 [129]		
Dominio	Evaluación de los revisores	Observaciones para la valoración
Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo de sesgo	En el grupo dexmedetomidina 83 pacientes fueron dados de alta antes de 7 días, en 32 se modificó la infusión del fármaco del estudio y 1 falleció en los primeros 7 días. En el grupo placebo 60 pacientes fueron dados de alta antes de 7 días, en 16 se modificó la infusión del fármaco del estudio y 1 falleció en los primeros 7 días. No obstante, en ambos grupos, los dos con 350 pacientes asignados, los 350 pacientes fueron incluidos en el análisis final por intención de tratar.
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Bajo riesgo de sesgo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados (primarios y secundarios) del estudio se describieron de una manera preespecificada.
Otros sesgos	Riesgo de sesgo incierto	En la discusión del artículo se indica que no se puede descartar como sesgo potencial las diferencias preoperatorias basales entre ambos grupos. A pesar de la aleatorización, algunos parámetros basales y preoperatorios no están equilibrados entre ambos grupos, por ejemplo, la disfunción renal preoperatoria fue menor en el grupo dexmedetomidina frente a placebo, la necesidad de transfusión también fue menor en el grupo dexmedetomidina y, entre los pacientes que recibieron sedación con Propofol (por ventilación mecánica) después de la cirugía, la dosis total administrada de Propofol fue menor en el grupo dexmedetomidina frente a placebo.
Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores del estudio	Riesgo de sesgo incierto	El estudio fue financiado por Braun Anaesthesia Research Fund y Wu, Jieping Medical Foundation, Beijing China. Los fármacos del estudio fueron aportados y proporcionados por Jiangsu Hengrui Medicine Co, Ltd, Jiangsu, China. En el estudio se indica que los patrocinadores del estudio no tuvieron ningún papel en el diseño del estudio, en registro, análisis e interpretación de datos ni en la redacción del trabajo. Los autores tuvieron pleno acceso a los datos del estudio y asumen la responsabilidad de la honestidad de los datos y de la exactitud del análisis. Los autores tienen la responsabilidad final de la decisión de remitir para publicación.
Libre de conflictos de interés	Alto riesgo de sesgo	DXW recibió tarifas por conferencias y gastos de viajes por presentaciones en reuniones académicas domésticas de Pfizer China, Astra Zeneca China, Jiangsu Hengrui Medicine Co Ltd, China y Yichang Humanwell Pharmaceutical Co Ltd, China. MM está financiado por National Institutes of Health, Bethesda. DM está financiado por becas del British Oxygen Chair and British Journal of Anaesthesia Fellowship, Londres, UK. El resto de autores declara no tener conflictos de intereses.

<b>Sugano 2017 [111]</b>		
<b>Dominio</b>	<b>Evaluación de los revisores</b>	<b>Observaciones para la valoración</b>
<b>Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Los pacientes elegibles fueron asignados al azar de forma centralizada en una proporción de 1:1.
<b>Ocultación de la asignación (sesgo de selección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Después de comprobar la elegibilidad de los pacientes, la asignación al azar se llevó a cabo de forma centralizada en el centro de datos mediante la asignación al azar dinámica en función del sexo, el estado de rendimiento antes de la cirugía, el tipo de neoplasias malignas y la institución. Suponiendo una incidencia de delirium del 5% en el grupo de intervención.
<b>Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)</b>	Alto riesgo de sesgo	Estudio aleatorizado, prospectivo, multiinstitucional, fase II realizado en pacientes con cánceres gastrointestinales o pulmonares en Japón. Los pacientes se asignaron aleatoriamente a TJ-54 o a control. No se informa sobre el cegamiento de los participantes o del personal.
<b>Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)</b>	Alto riesgo de sesgo	Signos y síntomas de delirium fueron evaluados por el investigador durante el período perioperatorio. Para la evaluación del delirium se empleó el DSM-IV. El delirium fue evaluado de forma independiente por 2 médicos previamente entrenados en el algoritmo. En el artículo no se informa sobre el cegamiento de la evaluación de los resultados.
<b>Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Los resultados se informan de todos los pacientes
<b>Notificación selectiva (sesgo de notificación)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Protocolo de estudio registrado en UMIN Clinical Trials Registry (UMIN000005423); resultados reportados fueron preestablecidos
<b>Otros sesgos</b>	Bajo riesgo de sesgo	No se evidencian otros sesgos
<b>Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores del estudio</b>	Riesgo de sesgo incierto	El estudio no informa de fuente de financiación
<b>Libre de conflictos de interés</b>	Riesgo de sesgo incierto	El estudio no informa de conflictos de interés

<b>Watne 2014 [152]</b>		
<b>Dominio</b>	<b>Evaluación de los revisores</b>	<b>Observaciones para la valoración</b>
<b>Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Números aleatorios generados por ordenador (bloques de tamaño variable y desconocido) llevados a cabo por un estadístico que no participa en el servicio clínico

Watne 2014 [152]		
Dominio	Evaluación de los revisores	Observaciones para la valoración
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo de sesgo	Asignación mediante sobres sellados, opacos y numerados
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Alto riesgo de sesgo	No es posible el cegamiento debido a la naturaleza de la intervención
Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)	Alto riesgo de sesgo	Evaluaciones del delirium; realizadas por la enfermera/geriatra del estudio consciente de la asignación
Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo de sesgo	Se excluyeron del análisis 3 pacientes moribundos erróneamente asignados al azar (2 por intervención y 1 por brazo de control)
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Bajo riesgo de sesgo	Estudio reportado de acuerdo con el protocolo publicado
Otros sesgos	Alto riesgo de sesgo	Cuando no había una cama disponible en la unidad geriátrica especializada, la atención se recibía en el pasillo. Como resultado, existen preocupaciones acerca de la fidelidad de la intervención como una intervención de prevención del delirium, ya que no todos los participantes tuvieron la duración completa de la estancia en cualquiera de las unidades
Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores del estudio	Bajo riesgo de sesgo	Estudio financiado por el Research Council of Norway. También hubo financiación de Oslo University Hospital, The Sophies Minde Foundation, The Norwegian Association for Public Health and Civitan's Research Foundation. Los patrocinadores no tuvieron ningún papel en el diseño, los métodos, el reclutamiento, la recolección de datos, análisis o preparación del manuscrito.
Libre de conflictos de interés	Bajo riesgo de sesgo	Ningún conflicto de intereses declarado.

Youn 2017 [112]		
Dominio	Evaluación de los revisores	Observaciones para la valoración
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo de sesgo	Aleatorización realizada mediante la generación de números aleatorios en Microsoft Excel (Microsoft, Redmond, Washington, EE.UU.).
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo de sesgo	Las asignaciones de grupo fueron hechas por un estadístico que no participó en el estudio. Los investigadores desconocían las asignaciones.
Cegamiento de los participantes y del	Riesgo de	El estudio es descrito como simple ciego. Los pacientes

Youn 2017 [112]		
Dominio	Evaluación de los revisores	Observaciones para la valoración
personal (sesgo de realización)	sesgo incierto	y familiares no fueron informados de su asignación, pero no recibieron un parche falso, por lo que el cegamiento no se produjo satisfactoriamente. Las asignaciones fueron desconocidas para los investigadores.
Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)	Bajo riesgo de sesgo	Un cirujano ortopédico y un neuropsicólogo cegados al diseño del estudio registraron los datos. . Ellos informaban a un neurólogo, que era uno de los investigadores, respecto a la ocurrencia de delirium y el estado cognitivo del paciente si tenía un comportamiento anormal durante la hospitalización inicial y el período postoperatorio.
Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo de sesgo	Aunque el tamaño muestral es reducido, se informó de todos los pacientes
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Bajo riesgo de sesgo	Protocolo de estudio registrado en ClinicalTrials.gov (NCT02413554). Las variables de resultado del estudio se consideran escasas, haciendo sólo referencia a prevalencia y severidad del delirium en los días postoperatorios 2 o 3 y 7 y como resultado secundario los factores de riesgo de delirium en pacientes mayores, sin precisar más. En el protocolo no se hace referencia a las complicaciones perioperatorias de la rivastigmina, que sí se recogen dentro de los resultados.
Otros sesgos	Riesgo de sesgo incierto	El tamaño de la muestra fue relativamente pequeño
Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores del estudio	Bajo riesgo de sesgo	Esta investigación fue financiada por una subvención del Proyecto de Investigación y Desarrollo de Tecnología de la Salud de Corea a través del Korea Health Industry Development Institute (KHIDI), financiado por el Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (HI14C3331).
Libre de conflictos de interés	Bajo riesgo de sesgo	Los autores no recibieron ninguna financiación o subvención externa para su investigación o para la preparación del artículo

Zhou 2018 [125]		
Dominio	Evaluación de los revisores	Observaciones para la valoración
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo de sesgo	Aleatorización realizada mediante secuencia asignada por ordenador
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo de sesgo	Se ocultó a los pacientes, los anestesiólogos y los cirujanos la asignación

<b>Zhou 2018 [125]</b>		
<b>Dominio</b>	<b>Evaluación de los revisores</b>	<b>Observaciones para la valoración</b>
<b>Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Se aseguró el cegamiento de los participantes y el personal clave del estudio, y es poco probable que se haya roto el cegamiento.
<b>Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Los investigadores responsables de la valoración y recolección de datos fueron cegados
<b>Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)</b>	Riesgo de sesgo incierto	Informan de 3 pérdidas en el grupo de intervención (1 rechazó seguir y 2 tuvieron VAS>3) y 5 en el grupo control (1 paciente rechazó seguir, 1 tuvo VAS>3 y de los otros 3 no informan)
<b>Notificación selectiva (sesgo de notificación)</b>	Bajo riesgo de sesgo	Protocolo de estudio registrado en Chinese Clinical Trial Registry (ChiCTR-TRC-1800014707); resultados reportados de acuerdo con el protocolo
<b>Otros sesgos</b>	Bajo riesgo de sesgo	No se evidencian otros sesgos
<b>Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores del estudio</b>	Bajo riesgo de sesgo	Estudio financiado en parte por el departamento de cirugía gastrointestinal del First Affiliated Hospital of Wannan Medical College
<b>Libre de conflictos de interés</b>	Riesgo de sesgo incierto	No se informa de la existencia o no de conflictos de interés

## Anexo 11. Perfiles de evidencia GRADE.

Intervención farmacológica vs placebo/no tratamiento

Perfil de Evidencia GRADE												
Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Fármaco	Placebo/no tratamiento	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Incidencia del delirium - Donepezilo</b>												
1 <sup>a</sup>	ECA	serio <sup>b</sup>	no sería	no sería	muy seria <sub>c,d</sub>	ninguna	7/11 (63,6%)	9/14 (64,3%)	RR 0,99 (0,55 a 1,79)	6 menos por 1000 (de 289 menos a 508 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Incidencia del delirium - Rivastigmina</b>												
1 <sup>a</sup>	ECA	serio <sup>e</sup>	no es sería	no es sería	muy serio <sub>d,f</sub>	ninguna	5/31 (16,1%)	14/31 (45,2%)	RR 0,36 (0,15 a 0,87)	289 menos por 1000 (de 384 menos a 59 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

## Perfil de Evidencia GRADE

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Fármaco	Placebo/no tratamiento	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Incidencia del delirium - Haloperidol</b>												
3 <sup>g</sup>	ECA	serio <sup>h</sup>	no es seria	no es seria	no es serio	ninguna	93/389 (23,9%)	95/404 (23,5%)	RR 1,00 (0,81 a 1,23)	0 menos por 1000 (de 45 menos a 54 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
<b>Incidencia del delirium - Olanzapina</b>												
1 <sup>a</sup>	ECA	serio <sup>i</sup>	no es seria	no es seria	no es serio	ninguna	28/196 (14,3%)	82/204 (40,2%)	RR 0,36 (0,24 a 0,52)	257 menos por 1000 (de 305 menos a 193 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
<b>Incidencia del delirium - Diazepam</b>												



## Perfil de Evidencia GRADE

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Fármaco	Placebo/no tratamiento	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
2 <sup>l</sup>	ECA	muy serio <sup>k</sup>	no es seria	no es seria	serio <sup>d</sup>	ninguna	1/67 (1,5%)	7/66 (10,6%)	RR 0,14 (0,02 a 1,06)	91 menos por 1000 (de 104 menos a 6 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Incidencia del delirium - Dexmedetomidina</b>												
6 <sup>l</sup>	ECA	serio <sup>m</sup>	seria <sup>n</sup>	no es seria	no es serio	ninguna	127/1086 (11,7%)	225/998 (22,5%)	RR 0,52 (0,38 a 0,71)	108 menos por 1000 (de 140 menos a 65 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
<b>Incidencia del delirium - Suvorexant</b>												
1 <sup>o</sup>	ECA	no es serio	no es seria	no es seria	muy serio <sup>d,p</sup>	ninguna	0/36 (0,0%)	6/36 (16,7%)	RR 0,08 (0,00 a 1,32)	153 menos por 1000 (de -- a 53 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

## Perfil de Evidencia GRADE

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Fármaco	Placebo/no tratamiento	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Incidencia del delirium - Melatonina</b>												
3 <sup>a</sup>	ECA	no es serio	seria <sup>f</sup>	no es seria	muy serio <sup>c,d</sup>	ninguna	69/278 (24,8%)	66/277 (23,8%)	RR 0,90 (0,40 a 2,06)	24 menos por 1000 (de 143 menos a 253 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Incidencia del delirium - Ramelteon</b>												
1 <sup>s</sup>	ECA	serio <sup>t</sup>	no es seria	no es seria	serio <sup>d</sup>	ninguna	1/33 (3,0%)	11/32 (34,4%)	RR 0,09 (0,01 a 0,64)	313 menos por 1000 (de 340 menos a 124 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
<b>Incidencia del delirium - Morfina</b>												

## Perfil de Evidencia GRADE

Evaluación de la calidad							Número de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Número de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Fármaco	Placebo/no tratamiento	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1 <sup>a</sup>	ECA	serio <sup>u</sup>	no es seria	no es seria	muy serio <sup>c,d</sup>	ninguna	9/26 (34,6%)	10/26 (38,5%)	RR 0,90 (0,44 a 1,85)	38 menos por 1000 (de 215 menos a 327 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Incidencia del delirium - Gabapentina</b>												
1 <sup>a</sup>	ECA	no es serio	no es seria	no es seria	serio <sup>p</sup>	ninguna	84/350 (24,0%)	72/347 (20,7%)	RR 1,16 (0,88 a 1,53)	33 más por 1000 (de 25 menos a 110 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
<b>Incidencia del delirium - Metilprednisolona</b>												

## Perfil de Evidencia GRADE

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Fármaco	Placebo/no tratamiento	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
2 <sup>l</sup>	ECA	no es serio	no es seria	no es seria	serio <sup>f</sup>	ninguna	30/309 (9,7%)	45/306 (14,7%)	RR 0,66 (0,43 a 1,01)	50 menos por 1000 (de 84 menos a 1 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
<b>Incidencia del delirium - Citicolina</b>												
1 <sup>a</sup>	ECA	serio <sup>v</sup>	no es seria	no es seria	muy serio <sup>c,d</sup>	ninguna	4/35 (11,4%)	8/46 (17,4%)	RR 0,66 (0,22 a 2,01)	59 menos por 1000 (de 136 menos a 176 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Incidencia del delirium - Otros (Yokukansan)</b>												

## Perfil de Evidencia GRADE

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Fármaco	Placebo/no tratamiento	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1 <sup>a</sup>	ECA	muy serio <sup>w</sup>	no es seria	no es seria	muy serio <sup>c,d</sup>	ninguna	6/93 (6,5%)	9/93 (9,7%)	RR 0,67 (0,25 a 1,80)	32 menos por 1000 (de 73 menos a 77 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

## Perfil de Evidencia GRADE

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Fármaco	Placebo/no tratamiento	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

### Explicaciones

- a. Estudio en pacientes de cirugía.
- b. Existe incertidumbre sobre la generación de la secuencia aleatoria.
- c. Amplio intervalo de confianza que cruza tanto el límite inferior (0,75) como el superior (1,25).
- d. Muestra pequeña.
- e. Existe incertidumbre sobre el cegamiento de los participantes y del personal.
- f. El intervalo de confianza cruza el límite inferior (0,75).
- g. Un estudio realizado en pacientes de medicina general y 2 estudios en pacientes de cirugía.
- h. Un estudio fue abierto, no hubo cegamiento de los participantes ni del personal, y en los otros dos estudios existen ciertas dudas respecto al manejo de los datos y sobre el cegamiento de los evaluadores.
- i. Manejo de los datos de resultados incompletos.
- j. Estudios realizados en pacientes de cirugía.
- k. los dos estudios no realizaron cegamiento a los participantes y personal del estudio, y uno no realiza cegamiento de la evaluación de los resultados.
- l. Dos estudios realizados en pacientes de UCI y cuatro estudios en pacientes de cirugía.
- m. De los 6 estudios incluidos dos no realizaron ocultación de la asignación, dos no realizaron cegamiento de los participantes y personal del estudio, dos estudios no realizaron cegamiento de la evaluación de resultado.
- n. Heterogeneidad del 55%.
- o. Estudio en pacientes de UCI.
- p. El intervalo de confianza cruza el límite superior (1,25).
- q. Dos estudios realizados en pacientes de medicina general y uno en pacientes de cirugía.
- r. Heterogeneidad del 70%.
- s. Estudio en pacientes de medicina general.
- t. El estudio no realizó cegamiento de los participantes y del personal.
- u. Resultados reportados que no fueron preespecificados en los métodos.
- v. Se informó del tamaño de la muestra, pero no está claro cuántos se asignaron al azar. Insuficiente información presentada para un juicio de valor sobre la notificación selectiva.
- w. No se realizó cegamiento de los participantes, ni del personal ni de la evaluación de los resultados.

## Intervención farmacológica (inhibidores de la colinesterasa) vs placebo/no tratamiento

Perfil de Evidencia GRADE												
Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Inhibidores de la colinesterasa	Placebo/no tratamiento	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Incidencia del delirium (CAM, criterios DSM-IV)</b>												
2 <sup>a</sup>	ECA	no es serio <sup>b</sup>	seria <sup>c</sup>	no es seria	muy serio <sup>d,e</sup>	ninguna	12/42 (28,6%)	23/45 (51,1%)	RR 0,62 (0,21 a 1,86)	194 menos por 1000 (de 404 menos a 440 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Duración del delirium (días)</b>												
No medida	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<b>Gravedad del delirium (DSR, MDAS)</b>												

## Perfil de Evidencia GRADE

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Inhibidores de la colinesterasa	Placebo/no tratamiento	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
2 <sup>a,f,h</sup>	ECA	no es serio <sup>b</sup>	no es seria	no es seria	muy serio <sup>d,g</sup>	ninguna	12	23	-	SMD 0,27 menor (0,98 menor a 0,45 más alto)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
<b>Mortalidad</b>												
No medida	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<b>Estancia en el hospital (días)</b>												
No medida	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<b>Retorno a la vida independiente</b>												
No medida	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA



## Perfil de Evidencia GRADE

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Inhibidores de la colinesterasa	Placebo/no tratamiento	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; SMD: Diferencia media estandarizada

### Explicaciones

- Dos estudios realizados en pacientes de cirugía, un estudio evaluó el donepezilo y el otro estudio la rivastigmina.
- En un estudio el método de generación de la secuencia de aleatorización no se describe claramente y en otro no está claro el cegamiento de los participantes y del personal.
- Se observó inconsistencia debido a la alta heterogeneidad (76%).
- Tamaño de la muestra pequeño.
- Amplio intervalo de confianza que cruza tanto el límite inferior (0,75) como el superior (1,25).
- Los resultados de esta variable son condicionados y hacen referencia sólo los pacientes que desarrollaron delirium.
- El intervalo de confianza cruza el límite inferior (0,5).
- Gravedad del delirium medida a través de dos instrumentos validados: Delirium Rating Scale (0 a 46) y Memorial Delirium Assessment Scale (0-46).

## Intervención farmacológica (antipsicóticos) vs placebo/no tratamiento

### Perfil de Evidencia GRADE

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Antipsicóticos	Placebo/no tratamiento	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

### Incidencia del delirium (NEECHAN, CAM)

### Perfil de Evidencia GRADE

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Antipsicóticos	Placebo/no tratamiento	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
4 <sup>a</sup>	ECA	muy serio <sup>b</sup>	muy seria <sup>c</sup>	no es seria	serio <sup>d</sup>	ninguna	121/585 (20,7%)	177/608 (29,1%)	RR 0.80 (0,46 a 1,39)	58 menos por 1000 (de 157 menos a 114 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Duración del delirium (días)</b>												
4 <sup>a,e</sup>	ECA	muy serio <sup>b</sup>	muy seria <sup>f</sup>	no es seria	muy serio <sup>g,h</sup>	ninguna	121	177	-	MD 0,72 menor (2,21 menor a 0,76 más alto)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Gravedad del delirium (DRS-R-98)</b>												

### Perfil de Evidencia GRADE

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Antipsicóticos	Placebo/no tratamiento	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
3 <sup>e,i,j</sup>	ECA	serio <sup>k</sup>	muy seria <sup>l</sup>	no es seria	muy serio <sup>h,m</sup>	ninguna	83	136	-	MD 0,23 SD menor (5,04 menor a 4,59 más alto)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Mortalidad extrahospitalaria (6 meses)</b>												
1 <sup>n</sup>	ECA	serio <sup>o</sup>	no es seria	no es seria	muy serio <sup>d,p</sup>	ninguna	18/101 (17,8%)	20/101 (19,8%)	RR 0,90 (0,51 a 1,60)	20 menos por 1000 (de 97 menos a 119 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Estancia en el hospital (días)</b>												

### Perfil de Evidencia GRADE

Perfil de Evidencia GRADE												
Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Antipsicóticos	Placebo/no tratamiento	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
2 <sup>a</sup>	ECA	serio <sup>r</sup>	no es seria	no es seria	serio <sup>s</sup>	ninguna	330	342	-	MD 0,45 menor (1,39 menor a 0,49 más alto)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Retorno a la vida independiente												
No medida	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

## Perfil de Evidencia GRADE

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Antipsicóticos	Placebo/no tratamiento	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media

### Explicaciones

- a. Tres estudios realizados en pacientes de cirugía y uno en pacientes de medicina general. Tres estudios evalúan el haloperidol y un estudio la olanzapina.
- b. Un estudio fue abierto, no hubo cegamiento de los participantes ni del personal. En otro estudio no está claro que los evaluadores estuvieran cegados. En tres estudios hubo pérdidas en el seguimiento de las que no se informó.
- c. Inconsistencia de los datos debido a la alta heterogeneidad (88%).
- d. Amplio intervalo de confianza que cruza tanto el límite inferior (0,75) como el superior (1,25).
- e. Los resultados de esta variable son condicionados y hacen referencia sólo los pacientes que desarrollaron delirium.
- f. Inconsistencia de los datos debido a la alta heterogeneidad (87%).
- g. Para la evaluación de la imprecisión, se utilizó una diferencia mínima importante de 1 día de reducción de la duración del delirium empleada por la Colaboración Cochrane en la RS base. El IC cruza el umbral inferior de decisión clínica e incluye valores clínicamente relevantes.
- h. El tamaño muestral fue pequeño, menor de 400 pacientes.
- i. Gravedad del delirium medida a través del instrumento validado Delirium Rating Scale-Revised-98 (0 a 46).
- j. Dos estudios realizados en pacientes de cirugía y uno en pacientes de medicina general. Dos estudios evalúan el haloperidol y un estudio la olanzapina.
- k. En un estudio no está claro que los evaluadores estuvieran cegados. Hubo pérdidas en el seguimiento de las que no se informó en los tres estudios.
- l. Inconsistencia de los datos debido a la alta heterogeneidad (92%).
- m. Amplio intervalo de confianza.
- n. Un estudio realizado en pacientes de medicina general, se evalúa haloperidol.
- o. No está claro que los evaluadores estuvieran cegados. Hubo pérdidas en el seguimiento de las que no se informó motivo. El análisis se realizó por intención de tratar.
- p. El tamaño muestral fue pequeño.
- q. Un estudio realizado en pacientes de cirugía y otro en pacientes de medicina general. Los dos evalúan haloperidol.
- r. En un estudio no está claro que los evaluadores estuvieran cegados. Hubo pérdidas en el seguimiento en los dos estudios de las que no se informó.
- s. Amplio intervalo de confianza que cruza tanto el límite inferior (1.00).

## Intervención farmacológica (hipnóticos/sedantes) vs placebo/no tratamiento

Perfil de Evidencia GRADE												
Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Hipnóticos/sedantes	Placebo/no tratamiento	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Incidencia del delirium (CAM, CAM-UCI, criterios DSM-IV y DSM-V y DRS-R-98)</b>												
13 <sup>a</sup>	ECA	muy serio <sup>b</sup>	seria <sup>c</sup>	no es seria	no es serio	ninguna	198/1500 (13,6%)	315/1409 (22,4%)	RR 0,54 (0,36 a 0,80)	103 menos por 1000 (de 143 menos a 45 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Duración del delirium (Días)</b>												
3 <sup>d,e</sup>	ECA	muy serio <sup>f</sup>	seria <sup>g</sup>	no es seria	muy serio <sup>h</sup>	ninguna	101	105	-	MD 0,44 menor (0,98 menor a 0,1 más alto)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

## Perfil de Evidencia GRADE

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Hipnóticos/sedantes	Placebo/no tratamiento	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Gravedad del delirium (MDAS y DSR-R-98)</b>												
1 <sup>e,i,j,k</sup>	ECA	serio <sup>l</sup>	no es seria	no es seria	muy serio <sup>m</sup>	ninguna	2	10	-	MD 0,9 menor (8,48 menor a 6,68 más alto)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Mortalidad intrahospitalaria</b>												
4 <sup>n</sup>	ECA	serio <sup>o</sup>	no es seria	no es seria	serio <sup>p</sup>	ninguna	12/527 (2,3%)	15/546 (2,7%)	RR 0,82 (0,40 a 1,69)	5 menos por 1000 (de 16 menos a 19 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
<b>Mortalidad extrahospitalaria</b>												

## Perfil de Evidencia GRADE

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Hipnóticos/sedantes	Placebo/no tratamiento	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
2 <sup>a</sup>	ECA	serio <sup>r</sup>	no es seria	no es seria	serio <sup>p</sup>	ninguna	40/536 (7,5%)	45/542 (8,3%)	RR 0,92 (0,63 a 1,34)	7 menos por 1000 (de 31 menos a 28 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
<b>Estancia en el hospital (días)</b>												
8 <sup>a</sup>	ECA	serio <sup>t</sup>	seria <sup>u</sup>	no es seria	no es serio	ninguna	1088	1108	-	MD 0,42 menor (0,98 menor a 0,13 más alto)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
<b>Retorno a la vida independiente</b>												
No medida	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA



## Perfil de Evidencia GRADE

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Hipnóticos/sedantes	Placebo/no tratamiento	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media

### Explicaciones

- a. Tres estudios realizados en pacientes de medicina general, siete en pacientes de cirugía y tres en pacientes de UCI. Dos estudios evaluaron diazepam, seis estudios dexmedetomidina, uno suvorexant, tres melatonina y uno ramelteón.
- b. Dos estudios no ocultaron la asignación, cinco estudios no realizaron cegamiento de los participantes y del personal, tres estudios no realizaron cegamiento de la evaluación de los resultados, 2 estudios realizaron un manejo de datos de resultados incompletos.
- c. Inconsistencia debida a la variedad de fármacos utilizados en el grupo de hipnóticos/sedantes, heterogeneidad del 75%.
- d. Dos estudios realizados en pacientes de cirugía y uno en pacientes de UCI. Dos estudios evaluaron dexmedetomidina y uno melatonina.
- e. Los resultados de esta variable son condicionados y hacen referencia sólo los pacientes que desarrollaron delirium.
- f. Un estudio no ocultó de la asignación, otro estudio no realizó cegamiento de los participantes y del personal ni de la evaluación de los resultados.
- g. Heterogeneidad del 54% debida a que se evalúan dos fármacos, dexmedetomidina y melatonina.
- h. Para la evaluación de la imprecisión, se utilizó una diferencia mínima importante de 1 día de reducción de la duración del delirium empleada por la Colaboración Cochrane en la RS base. El IC cruza el umbral inferior de decisión clínica e incluye valores clínicamente relevantes. Muestra pequeña.
- i. Gravedad del delirium medida a través del instrumento validado Memorial Delirium Assessment Scale (0-46).
- j. Un estudio realizado en pacientes de medicina general que evalúa melatonina.
- k. El estudio de Hatta 2014 realizado sobre Ramelteon informó sobre esta variable pero no se incluyó al no contar con la DE del grupo de intervención y no poder realizar los análisis.
- l. El estudio realiza un manejo de datos de resultados incompleto y no informa adecuadamente sobre la notificación selectiva.
- m. Impresión debida a un amplio intervalo de confianza y una muestra pequeña.
- n. Dos estudios realizados en pacientes de cirugía, un estudio en pacientes de medicina general y otro estudio en pacientes de UCI. Dos estudio valoran dexmedetomidina y otros dos estudios melatonina.
- o. Un estudio realizó un manejo de datos de resultados incompletos y otro no realizó cegamiento de los participantes, del personal ni de la evaluación de los resultados.
- p. Amplio intervalo de confianza que cruza tanto el límite inferior (0,75) como el superior (1,25).
- q. Un estudio realizado en pacientes de cirugía y otro en pacientes de UCI. Uno evalúa dexmedetomidina y otro melatonina.
- r. Uno de los estudios no realizó cegamiento de la evaluación de los resultados.
- s. Dos estudios en pacientes de medicina general, cinco estudios realizados en pacientes de cirugía y un estudio en pacientes de UCI. Un estudio evalúa diazepam, cuatro estudios dexmedetomidina y tres estudios melatonina.
- t. Un estudio no ocultó la asignación, cuatro estudios no realizaron cegamiento de los participantes y del personal, dos estudios no realizaron cegamiento de la evaluación de los resultados, 1 estudios realizaron un manejo de datos de resultados incompletos.
- u. Heterogeneidad del 57%, motivada posiblemente a que se incluyen tres fármacos.

## Intervención farmacológica (Opioides) vs placebo/no tratamiento

Perfil de Evidencia GRADE												
Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Opioides	Placebo/no tratamiento	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Incidencia del delirium (CAM)</b>												
1 <sup>a</sup>	ECA	serio <sup>b</sup>	no es seria	no es seria	muy serio <sup>c,d</sup>	ninguna	9/26 (34,6%)	10/26 (38,5%)	RR 0,90 (0,44 a 1,85)	38 menos por 1000 (de 215 menos a 327 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Duración del delirium (días)</b>												
No medida	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<b>Gravedad del delirium</b>												
No medida	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Perfil de Evidencia GRADE												
Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Opioides	Placebo/no tratamiento	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Mortalidad intrahospitalaria</b>												
1 <sup>a</sup>	ECA	serio <sup>b</sup>	no es seria	no es seria	muy serio <sup>c,d</sup>	ninguna	0/29 (0,0%)	1/30 (3,3%)	RR 0,34 (0,01 a 8,13)	22 menos por 1000 (de 33 menos a 238 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Estancia media (días)</b>												
1 <sup>a</sup>	ECA	serio <sup>b</sup>	no es seria	no es seria	muy serio <sup>d,e</sup>	ninguna	26	26	-	MD 0,5 menor (1,51 menor a 0,51 más alto)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Retorno a la vida independiente</b>												
No medida	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

## Perfil de Evidencia GRADE

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Opioides	Placebo/no tratamiento	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media

### Explicaciones

- a. Estudio realizado sobre morfina en pacientes de cirugía.
- b. Resultados reportados que no fueron preespecificados en los métodos.
- c. Amplio intervalo de confianza que cruza tanto el límite inferior (0,75) como el superior (1,25).
- d. Muestra pequeña.
- e. El intervalo de confianza cruza el límite inferior (1,00).

## Intervención farmacológica (antiepilépticos) vs placebo/no tratamiento

### Perfil de Evidencia GRADE

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Antiepilépticos	Placebo/no tratamiento	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

### Incidencia del delirium (CAM)

1 <sup>a</sup>	ECA	no es serio	no es seria	no es seria	serio <sup>b</sup>	ninguna	84/350 (24,0%)	72/347 (20,7%)	RR 1,16 (0,88 a 1,53) <sup>a</sup>	33 más por 1000 (de 25 menos a 110 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
----------------	-----	-------------	-------------	-------------	--------------------	---------	----------------	----------------	------------------------------------	---	---------------	---------

Perfil de Evidencia GRADE												
Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Antiepilépticos	Placebo/no tratamiento	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Duración del delirium</b>												
No medida	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<b>Gravedad del delirium (MDAS)</b>												
1 a,c,d	ECA	no es serio	no es seria	no es seria	serio <sup>e</sup>	ninguna	84	72	-	MD 0 (0,83 menor a 0,83 más alto)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
<b>Mortalidad</b>												
No medida	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<b>Estancia en el hospital (días)</b>												

## Perfil de Evidencia GRADE

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Antiepilépticos	Placebo/no tratamiento	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1 <sup>a</sup>	ECA	no es serio	no es seria	no es seria	no es serio	ninguna	350	347	-	MD 0,3 más alto. (0,13 menor a 0,73 más alto)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

## Retorno a la vida independiente

No medida	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
-----------	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media

### Explicaciones

- Estudio realizado sobre la gabapentina en pacientes de cirugía.
- El intervalo de confianza cruza el límite superior (1,25).
- Los resultados de esta variable son condicionados y hacen referencia sólo los pacientes que desarrollaron delirium.
- Gravedad del delirium medida a través de Memorial Delirium Assessment Scale (0-46).
- Muestra pequeña.

## Intervención farmacológica (antiinflamatorios) vs placebo/no tratamiento

Perfil de Evidencia GRADE												
Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Antiinflamatorios	Placebo/no tratamiento	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Incidencia del delirium (CAM)</b>												
2 <sup>a</sup>	ECA	no es serio	no es seria	no es seria	serio <sup>b</sup>	ninguna	30/309 (9,7%)	45/306 (14,7%)	RR 0,66 (0,43 a 1,01)	50 menos por 1000 (de 84 menos a 1 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
<b>Duración del delirium (días)</b>												
No medida	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<b>Gravedad del delirium</b>												
No medida	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

## Perfil de Evidencia GRADE

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Antiinflamatorios	Placebo/no tratamiento	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Mortalidad extrahospitalaria (30 días)</b>												
1	ECA	no es serio	no es seria	no es seria	muy serio <sub>c,d</sub>	ninguna	4/59 (6,8%)	4/58 (6,9%)	RR 0,98 (0,26 a 3,75)	1 menos por 1000 (de 51 menos a 190 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
<b>Estancia en el hospital (días)</b>												
1	ECA	no es serio	no es seria	no es seria	muy serio <sub>c,e</sub>	ninguna	59	58	-	MD 0,3 menor (1,93 menor a 1,33 más alto)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
<b>Retorno a la vida independiente</b>												
No medida	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA



### Perfil de Evidencia GRADE

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Antiinflamatorios	Placebo/no tratamiento	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media

#### Explicaciones

- Estudios sobre metilprednisolona en pacientes de cirugía.
- El intervalo de confianza cruza el límite inferior (0,75).
- Muestra pequeña.
- Amplio intervalo de confianza que cruza tanto el límite inferior (0,75) como el superior (1,25).
- Amplio intervalo de confianza que cruza límite superior e inferior.

## Intervención farmacológica (psicoestimulantes/nootrópicos) vs placebo/no tratamiento

### Perfil de Evidencia GRADE

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Psicoestimulantes / nootrópicos	Placebo/no tratamiento	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

#### Incidencia del delirium (CAM)

## Perfil de Evidencia GRADE

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Psicoestimulantes / nootrópicos	Placebo/no tratamiento	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1ª	ECA	serio <sup>b</sup>	no es seria	no es seria	muy serio <sup>c,d</sup>	ninguna	4/35 (11,4%)	8/46 (17,4%)	RR 0,66 (0,22 a 2,01)	59 menos por 1000 (de 136 menos a 176 más)	⊕○○○ ○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Duración del delirium (días)</b>												
No medida	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<b>Gravedad del delirium</b>												
No medida	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<b>Mortalidad</b>												
No medida	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<b>Estancia en el hospital (días)</b>												

## Perfil de Evidencia GRADE

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Psicoestimulantes / nootrópicos	Placebo/no tratamiento	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1 <sup>a</sup>	ECA	serio <sup>b</sup>	no es seria	no es seria	muy serio <sup>d,e</sup>	ninguna	35	46	-	MD 4,2 más alto. (1,74 más alto a 6,66 más alto)	⊕○○○ ○ MUY BAJA	CRÍTICO

## Retorno a la vida independiente

No medida	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
-----------	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media

### Explicaciones

- a. Estudio sobre citicolina en pacientes de cirugía.
- b. Se informó del tamaño de la muestra, pero no está claro cuántos se asignaron al azar. Insuficiente información presentada para un juicio de valor sobre la notificación selectiva.
- c. Amplio intervalo de confianza que cruza tanto el límite inferior (0,75) como el superior (1,25).
- d. Muestra pequeña.
- e. Amplio intervalo de confianza que cruza el límite superior.

## Intervención perioperatoria (reducción opiáceos) vs control

Perfil de Evidencia GRADE													
Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia	
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Reducción opiáceos	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
<b>Incidencia delirium (CAM)</b>													
2 <sup>a</sup>	ECA	muy serio <sup>b</sup>	no es seria	no es seria	muy serio <sup>c,d</sup>	ninguna	16/124 (12,9%)	32/124 (25,8%)	RR 0,50 (0,29 a 0,86)	129 menos por 1000 (de 183 menos a 36 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
<b>Duración del delirium (días)</b>													
1 <sup>e</sup>	ECA	muy serio <sup>f</sup>	no es seria	no es seria	serio <sup>d</sup>	ninguna	11	25	-	MD 5,7 menor (9,5 menor a 1,9 menor)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
<b>Gravedad del delirium (DRS-R-98)</b>													

## Perfil de Evidencia GRADE

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Reducción opiáceos	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1 <sup>e.g</sup>	ECA	muy serio <sup>f</sup>	no es seria	no es seria	serio <sup>d</sup>	ninguna	11	25	-	MD 4,3 menor (6,81 menor a 1,79 menor)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Mortalidad intrahospitalaria</b>												
1	ECA	muy serio <sup>f</sup>	no es seria	no es seria	muy serio <sup>d,h</sup>	ninguna	1/108 (0,9%)	2/111 (1,8%)	RR 0,51 (0,05 a 5,58)	9 menos por 1000 (de 17 menos a 83 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Estancia en el hospital (días)</b>												
1	ECA	muy serio <sup>i</sup>	no es seria	no es seria	muy serio <sup>d,j</sup>	ninguna	22	22	-	MD 1,23 más alto. (12,2 menor a 14,66 más alto)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

## Perfil de Evidencia GRADE

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Reducción opiáceos	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
No medida	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media

### Explicaciones

- Dos estudios evalúan una intervención para la reducción de la utilización de opiáceos en pacientes de cirugía.
- Uno de los estudios no realizó cegamiento de participantes y del personal y se observó falta de información sobre los perdidos durante el seguimiento. El otro estudio no hizo referencia a la ocultación de la asignación, ni al cegamiento de participantes, personal o evaluación de los resultados; además cuenta con una muestra muy pequeña.
- El intervalo de confianza cruza el límite inferior (0,75).
- Muestra pequeña.
- Los resultados de esta variable son condicionados y hacen referencia sólo los pacientes que desarrollaron delirium.
- En este estudio no se realizó cegamiento de participantes y del personal y se observó falta de información sobre los perdidos durante el seguimiento.
- Gravedad del delirium medida a través de Delirium Rating Scale-Revised-98 (0 a 46).
- El intervalo de confianza cruza el límite superior (1,25).
- En este estudio no se hizo referencia a la ocultación de la asignación, ni al cegamiento de participantes, personal o evaluación de los resultados; además cuenta con una muestra muy pequeña.
- Amplio intervalo de confianza que cruza tanto el límite inferior como el superior.

## Intervención perioperatoria (control/reducción intensidad anestesia general) vs control

## Perfil de Evidencia GRADE

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Control/reducción intensidad anestesia general	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Perfil de Evidencia GRADE												
Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Control/reducción intensidad anestesia general	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Incidencia delirium (CAM)</b>												
3 <sup>a</sup>	ECA	serio <sup>b</sup>	no es seria	no es seria	serio <sup>c</sup>	ninguna	77/273 (28,2%)	76/206 (36,9%)	RR 0,77 (0,59 a 0,99)	85 menos por 1000 (de 151 menos a 4 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
<b>Duración del delirium (días)</b>												
1 <sup>d</sup>	ECA	serio <sup>e</sup>	no es seria	no es seria	muy serio <sup>f,g</sup>	ninguna	11	23	-	MD 0,6 menor (3,3 menor a 2,1 más alto)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Gravedad del delirium</b>												
No medida	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<b>Mortalidad intrahospitalaria</b>												

## Perfil de Evidencia GRADE

Perfil de Evidencia GRADE												
Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Control/reducción intensidad anestesia general	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ECA	serio <sup>e</sup>	no es seria	no es serio	muy serio <sup>g,h</sup>	ninguna	1/100 (1,0%)	2/100 (2,0%)	RR 0,50 (0,05 a 5,43)	10 menos por 1000 (de 19 menos a 89 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Estancia en el hospital (días)</b>												
1	ECA	serio <sup>e</sup>	no es seria	no es serio	muy serio <sup>g,i</sup>	ninguna	57	57	-	MD 0,2 más alto. (0,8 menor a 1,2 más alto)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Retorno a la vida independiente</b>												
No medida	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA



## Perfil de Evidencia GRADE

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Control/reducción intensidad anestesia general	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media

### Explicaciones

a. Tres estudios evalúan una intervención perioperatoria para controlar/reducir la intensidad de la anestesia general en pacientes de cirugía.

b. Debido a la naturaleza de la intervención, en uno de los estudios el personal del estudio no estuvo cegado y no se informó de cegamiento de los pacientes. En dos estudios no hay suficiente información para permitir una evaluación de la ocultación de la asignación.

c. El intervalo de confianza cruza el límite inferior (0,75).

d. Los resultados de esta variable son condicionados y hacen referencia sólo los pacientes que desarrollaron delirium.

e. Tanto el método de la generación de la secuencia como el de ocultación de la asignación no están claramente descritos.

f. Para la evaluación de la imprecisión, se utilizó una diferencia mínima importante de 1 día de reducción de la duración del delirium empleada por la Colaboración Cochrane en la RS base. El IC cruza tanto el umbral inferior como el superior de decisión clínica e incluye valores clínicamente relevantes.

g. Muestra pequeña.

h. Amplio IC que cruza tanto el límite inferior (0,75) como el superior (1,25).

i. El intervalo de confianza cruza el límite superior.

## Intervención perioperatoria (alternativas a la anestesia general) vs control

### Perfil de Evidencia GRADE

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Alternativas a la anestesia general	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

### Incidencia delirium (CAM)

## Perfil de Evidencia GRADE

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Alternativas a la anestesia general	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
2 <sup>a</sup>	ECA	muy serio <sup>b</sup>	no es seria	no es serio	seria <sup>c</sup>	ninguna	33/308 (10,7%)	47/333 (14,1%)	RR 0,76 (0,50 a 1,15)	34 menos por 1000 (de 71 menos a 21 más)	⊕○○○ MUY BAJA	
<b>Duración of delirium (días)</b>												
1 <sup>d</sup>	ECA	serio <sup>e</sup>	no es seria	no es serio	seria <sup>f</sup>	ninguna	12	18	-	MD 0,04 menor (0,7 menor a 0,62 más alto)	⊕⊕○○ BAJA	
<b>Gravedad del delirium</b>												
No medida	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<b>Mortalidad extra-hospitalaria</b>												

## Perfil de Evidencia GRADE

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Alternativas a la anestesia general	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
2	ECA	muy serio <sup>b</sup>	sería <sup>g</sup>	no es seria	serio <sup>h</sup>	ninguna	24/308 (7,8%)	28/333 (8,4%)	RR 0,49 (0,05 a 5,25)	43 menos por 1000 (de 80 menos a 357 más)	⊕○○○ MUY BAJA	
<b>Estancia en el hospital (días)</b>												
1	ECA	serio <sup>e</sup>	no es seria	no es seria	muy serio <sup>c,f</sup>	ninguna	124	132	-	MD 0,6 menor (2 menor a 0,8 más alto)	⊕○○○ MUY BAJA	
<b>Retorno a la vida independiente</b>												
No medida	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

## Perfil de Evidencia GRADE

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Alternativas a la anestesia general	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media

### Explicaciones

- Dos estudios evalúan una intervención perioperatoria alternativa a la anestesia general en pacientes de cirugía.
- En uno de los estudios los participantes fueron cegados, pero el personal no. El protocolo del ensayo existe, pero no hay información sobre la notificación de resultados de delirium. En el otro estudio se realizaron varias enmiendas en el protocolo del estudio durante su desarrollo.
- El intervalo de confianza cruza el límite inferior (0,75).
- Los resultados de esta variable son condicionados y hacen referencia sólo los pacientes que desarrollaron delirium.
- Durante el curso del estudio hubo varias enmiendas en el protocolo.
- Muestra pequeña.
- Heterogeneidad del 65%.
- Amplio IC que cruza tanto el límite inferior (0,75) como el superior (1,25).

## Intervención no farmacológica (apoyo informatizado para toma de decisiones) vs atención habitual

### Perfil de Evidencia GRADE

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Apoyo informatizado	Atención habitual	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Incidencia (CAM)

## Perfil de Evidencia GRADE

Perfil de Evidencia GRADE												
Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Apoyo informatizado	Atención habitual	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ECA	serio <sup>a,b</sup>	no es seria	no es seria	serio <sup>c</sup>	ninguna	67/199 (33.7%)	70/225 (31.1%)	RR 1.08 (0.82 a 1.43)	25 más por 1000 (de 56 menos a 134 más )	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
<b>Duración del delirium (días)</b>												
No medida	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<b>Gravedad del delirium</b>												
No medida	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<b>Mortalidad extrahospitalaria</b>												

### Perfil de Evidencia GRADE

Perfil de Evidencia GRADE												
Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Apoyo informatizado	Atención habitual	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ECA	serio <sup>a,b</sup>	no es seria	no es seria	serio <sup>d</sup>	ninguna	12/199 (6.0%)	13/225 (5.8%)	RR 1.04 (0.49 a 2.23)	2 más por 1000 (de 29 menos a 71 más )	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
<b>Estancia media hospitalaria (días)</b>												
1	ECA	serio <sup>a,b</sup>	no es seria	no es seria	serio <sup>e</sup>	ninguna	199	225	-	MD 0.9 más alto. (0.35 menor a 2.15 más alto.)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
<b>Retorno a la vida independiente</b>												
No medida	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

### Perfil de Evidencia GRADE

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Apoyo informatizado	Atención habitual	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media

#### Explicaciones

- Debido a la naturaleza de la intervención no fue posible el cegamiento en los participantes y profesionales. No se penalizó por este motivo debido a que, metodológicamente, este estudio lo hizo lo mejor posible debido a que no se podía realizar cegamiento y se está valorando una medida objetiva.
- Se desconoce si hubo cegamiento de los evaluadores de los resultados
- El IC cruza el límite superior 1,25.
- Amplio IC que cruza tanto el límite inferior (0,75) como superior (1,25) del intervalo clínicamente relevante.
- El IC cruza el límite superior clínicamente relevante de 1 día.

### Intervención no farmacológica (atención en unidad de geriatría) vs atención en unidad de ortopedia

### Perfil de Evidencia GRADE

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Atención en unidad de geriatría	Atención en unidad ortopedia	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

#### Incidencia (CAM)

## Perfil de Evidencia GRADE

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Atención en unidad de geriatría	Atención en unidad ortopedia	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1 <sup>a</sup>	ECA	muy serio <sup>b,c</sup>	no es seria	no es seria	no es serio	ninguna	80/163 (49,1%)	83/166 (50,0%)	RR 0,98 (0,79 a 1,22)	10 menos por 1000 (de 105 menos a 110 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
<b>Duración del delirium (días)</b>												
1 <sup>a,d</sup>	ECA	muy serio <sup>b,c</sup>	no es seria	no es seria	muy serio <sup>e,f</sup>	ninguna	80	83	-	MD 1 menor (2.04 menor a 0.04 más alto)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Gravedad del delirium (MDAS)</b>												



## Perfil de Evidencia GRADE

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Atención en unidad de geriatría	Atención en unidad ortopedia	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1 <sup>a,d</sup>	ECA	muy serio <sup>b,c</sup>	no es seria	no es seria	muy serio <sup>e,g</sup>	ninguna	80	83	-	MD 1,5 más alto. (1 menor a 4 más alto)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Mortalidad intrahospitalaria</b>												
1 <sup>a</sup>	ECA	muy serio <sup>b,c</sup>	no es seria	no es seria	serio <sup>h</sup>	ninguna	12/199 (6,0%)	13/225 (5,8%)	RR 1,04 (0,49 a 2,23)	2 más por 1000 (de 29 menos a 71 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Estancia media hospitalaria (días)</b>												

## Perfil de Evidencia GRADE

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Atención en unidad de geriatría	Atención en unidad ortopedia	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1 <sup>a</sup>	ECA	muy serio <sup>b,c</sup>	no es seria	no es seria	serio <sup>i</sup>	ninguna	163	166	-	MD más alto. (1,94 más alto. 4,06 más alto)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

### Retorno a la vida independiente

No medida	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
-----------	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media

#### Explicaciones

a. Estudio realizado en pacientes de cirugía por fractura de cadera.

b. No se realizó cegamiento de los evaluadores. Cuando no había una cama disponible en la unidad geriátrica especializada, la atención se recibía en el pasillo. Como resultado, existe preocupación sobre la fidelidad de la intervención como una intervención de prevención del delirium, ya que no todos los participantes tuvieron la duración completa de la estancia en cualquiera de las unidades

c. Debido a la naturaleza de la intervención no fue posible el cegamiento en los participantes y profesionales. No se penalizó por este motivo debido a que, metodológicamente, este estudio lo hizo lo mejor posible debido a que no se podía realizar cegamiento y se está valorando una medida objetiva.

d. Los resultados de esta variable son condicionados y hacen referencia sólo los pacientes que desarrollaron delirium.

e. Muestra pequeña.

f. El IC cruza el límite inferior clínicamente relevante (1,00).

g. Amplio IC de confianza.

h. Amplio IC que cruza tanto el límite inferior (0,75) como el superior (1,25).

i. Amplio intervalo de confianza que cruza el intervalo superior (1,00).

## Intervención multicomponente vs cuidado habitual

Perfil de Evidencia GRADE												
Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Intervención multicomponente	Atención habitual	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Incidencia del delirium (CAM, CAM-UCI, OBS, criterios DSM-IV y DOSS)</b>												
10 <sup>a</sup>	ECA	serio b,c,d	no es seria	no es seria	no es serio	ninguna	205/1368 (15,0%)	326/1390 (23,5%)	RR 0,62 (0,54 a 0,72)	89 menos por 1000 (de 108 menos a 66 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
<b>Duración del delirium (días)</b>												
6 <sup>e,f</sup>	ECA	serio b,g,h	no es seria	no es seria	muy serio i,j	ninguna	106	170	-	MD 1,18 menor (1,95 menor a 0,4 menor)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Gravedad del delirium (DRS-R-98 y CAM-S)</b>												

## Perfil de Evidencia GRADE

Perfil de Evidencia GRADE												
Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Intervención multicomponente	Atención habitual	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
3 <sup>f,k,l</sup>	ECA	serio <sup>b,m</sup>	no es seria	no es seria	serio <sup>j</sup>	ninguna	30	52	-	SMD 0,98 menor (1,46 menor a 0,49 menor)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
<b>Mortalidad intrahospitalaria</b>												
5 <sup>n</sup>	ECA	serio <sup>b,o</sup>	no es seria	no es seria	muy serio <sup>p,q</sup>	ninguna	39/592 (6,6%)	50/600 (8,3%)	RR 0,85 (0,48 a 1,49)	13 menos por 1000 (de 43 menos a 41 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Mortalidad extrahospitalaria</b>												

## Perfil de Evidencia GRADE

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Intervención multicomponente	Atención habitual	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
2 <sup>r</sup>	ECA	serio b,s,t	no es seria	no es serio	muy seria p,q	ninguna	23/229 (10,0%)	23/230 (10,0%)	RR 0,98 (0,57 a 1,67)	2 menos por 1000 (de 43 menos a 67 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Estancia en el hospital (días)</b>												
8 <sup>u</sup>	ECA	serio b,c,d	no es seria <sup>v</sup>	no es serio	no es seria	ninguna	1278	1300	-	MD 0,51 menor (1,24 menor a 0,22 más alto)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
<b>Retorno a la vida independiente</b>												

## Perfil de Evidencia GRADE

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Intervención multicomponente	Atención habitual	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
4 <sup>w</sup>	ECA	serio b,h,s	no es seria	no es seria	no es serio	ninguna	350/544 (64,3%)	390/572 (68,2%)	RR 0,95 (0,85 a 1,06)	34 menos por 1000 (de 102 menos a 41 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

## Perfil de Evidencia GRADE

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Intervención multicomponente	Atención habitual	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media; SMD: Diferencia media estandarizada

### Explicaciones

- a. Cuatro estudios realizados en pacientes de medicina general, cinco estudios en pacientes de cirugía y un estudio en pacientes de UCI.
- b. Los estudios incluidos no pudieron realizar cegamiento de los participantes y del personal debido a la naturaleza de la intervención multicomponente. No se penalizó por este motivo debido a que, metodológicamente, estos estudios lo hicieron lo mejor posible debido a que no se podía realizar cegamiento y se está valorando una medida objetiva.
- c. En dos estudios los evaluadores de resultados no estuvieron cegados.
- d. En dos estudios hubo mayor prevalencia inicial de demencia en el grupo control que en el grupo de intervención; en un estudio hubo mayor prevalencia inicial de demencia en el grupo de intervención.
- e. Tres estudios realizados en pacientes de medicina general, dos estudios en pacientes de cirugía y un estudio en pacientes de UCI.
- f. Los resultados de esta variable son condicionados y hacen referencia sólo los pacientes que desarrollaron delirium.
- g. En dos estudios los evaluadores de resultados no estuvieron cegados.
- h. En dos estudios hubo mayor prevalencia inicial de demencia en el grupo control que en el grupo de intervención.
- i. Para la evaluación de la imprecisión, se utilizó una diferencia mínima importante de 1 día de reducción de la duración del delirium empleada por la Colaboración Cochrane en la RS base. El IC cruza el umbral inferior de decisión clínica e incluye valores clínicamente relevantes.
- j. El tamaño muestral fue pequeño, menor de 400 pacientes.
- k. Gravedad del delirium medida a través de dos instrumentos validados: Delirium Rating Scale-Revised-98 (0 a 46) y Confusion Assessment Method-Severity (0 a 10).
- l. Dos estudios realizados en pacientes de medicina general y un estudio en pacientes de cirugía.
- m. Método de generación de la secuencia no claro en un estudio.
- n. Dos estudios realizados en pacientes de medicina general, tres estudios en pacientes de cirugía.
- o. En un estudio hubo mayor prevalencia inicial de demencia en el grupo control que en el grupo de intervención; en otro estudio hubo mayor prevalencia de demencia en el grupo de intervención que en grupo control.
- p. Amplio intervalo de confianza que cruza tanto el límite inferior (0,75) como el superior (1,25).
- q. Tamaño muestral menor del considerado apropiado para eventos poco frecuentes (4000 pacientes).
- r. Dos estudios realizados en pacientes de cirugía.
- s. En un estudio los evaluadores de resultados no estuvieron cegados.
- t. En un estudio hubo mayor prevalencia inicial de demencia en el grupo control que en el grupo de intervención.
- u. Tres estudios realizados en pacientes de medicina general, cinco estudios en pacientes de cirugía y cinco estudios en pacientes de UCI
- v. Se observó una heterogeneidad cerca del umbral (57%) debida sólo al estudio liderado por Chen 2017 pero se decidió no penalizar: se trata de un estudio de buena calidad que sólo presenta riesgo de sesgo en cegamiento de los participantes y del personal, igual que el resto de estudios. Uno de los criterios de inclusión de este estudio fue que los pacientes tuvieran una estancia media esperada en el hospital de más de 6 días. Al extraer el estudio se reduce la heterogeneidad pero los resultados son similares.
- w. Un estudio realizado en pacientes de medicina general y tres estudios en pacientes de cirugía.

## Anexo 12. Valoración de la transferibilidad de las evaluaciones económicas.

<b>Preguntas específicas sobre transferibilidad de evaluaciones económicas de la Adaptation Toolkit de EUnetHTA</b>
1. ¿Cómo de generalizables y relevantes son los resultados y la validez de los datos y del modelo para la jurisdicción y población de interés?
2. a) ¿Existe alguna diferencia en los siguientes parámetros?
i.    Perspectiva
ii.   Preferencias
iii.  Costes relativos
iv.   Coste indirectos
v.    Tasa de descuento
vi.   Contexto tecnológico
vii.  Características de personal
viii. Contexto epidemiológico
ix.   Factores que influyen en la incidencia o prevalencia
x.    Contexto demográfico
xi.   Esperanza de vida
xii.  Reproducción
xiii. Cuidados antes y después de la intervención
xiv.  Integración de la tecnología sanitaria en el sistema sanitario
xv.   Incentivos
2. b) Si existen diferencias, ¿qué probabilidad hay de que cada una de ellas afecten a los resultados? ¿En qué dirección y magnitud?
2. c) Si se tienen en cuenta todas las diferencias, ¿cómo afectan todas en conjunto a los resultados y en qué magnitud?
2. d) Dadas estas diferencias potenciales, ¿existe la probabilidad de que las conclusiones cambien? ¿Es capaz de cuantificar este cambio de alguna manera?
3. ¿La evaluación económica incumple alguna de las directrices de las guías de evaluación económica de tecnologías sanitarias nacionales?
Nota: EUnetHTA. Work Package 5 Adaptation Toolkit v5. 2011. Disponible en: <a href="http://www.eunetha.eu/outputs/eunetha-hta-adaptation-toolkit">http://www.eunetha.eu/outputs/eunetha-hta-adaptation-toolkit</a> [Acceso: 13/7/2017]



## Anexo 13. Resultados del meta-análisis.

Resumen de los resultados del meta-análisis de las variables críticas				
Medida de resultado / subgrupo	Estudios	N	Método estadístico	Efecto estimado [IC95%]
<b>Incidencia del delirium</b>				
1.Intervenciones farmacológicas	24	5634	RR	0,67 [0,53 a 0,85]
1.1.Inhibidores de las colinesterasa	2	87	RR	0,62 [0,21 a 1,86]
1.1.1.Donepezilo	1	25	RR	0,99 [0,55 a 1,79]
1.1.2.Rivastigmina	1	62	RR	0,36 [0,15 a 0,87]
1.2.Antipsicóticos	4	1193	RR	0,80 [0,46 a 1,39]
1.2.1.Haloperidol	2	793	RR	1,00 [0,81 a 1,23]
1.2.2.Olanzapina	1	400	RR	0,36 [0,24 a 0,52]
1.3.Hipnóticos/sedantes	13	2909	RR	0,54 [0,36 a 0,80]
1.3.1.Diazepam	2	133	RR	0,14 [0,02 a 1,06]
1.3.2.Dexmedetomidina	6	2084	RR	0,52 [0,38 a 0,71]
1.3.3.Suvorexant	1	72	RR	0,08 [0,00 a 1,32]
1.3.4.Melatonina	3	555	RR	0,90 [0,40 a 2,06]
1.3.5.Ramelteon	1	65	RR	0,09 [0,01 a 0,64]
1.4.Opióides (morfina)	1	52	RR	0,90 [0,44 a 1,85]
1.5.Antiepilépticos (gabapentina)	1	156	RR	1,16 [0,88 a 1,53]

1.6.Antiinflamatorios (metilprednisolona)	2	615	RR	0,66 [0,43 a 1,01]
1.7.Psicoestimulantes/nootrópicos (citicolina)	1	81	RR	0,66 [0,22 a 2,01]
2.Intervenciones perioperatorias de reducción de opiáceos	2	248	RR	0,50 [0,29 a 0,86]
3.Intervenciones perioperatorias para el control/reducción de la intensidad de la anestesia general	4	479	RR	0,77 [0,59 a 0,99]
4.Intervenciones alternativas de anestesia general	2	641	RR	0,76 [0,50 a 1,15]
5.Intervenciones multicomponente	10	2758	RR	0,62 [0,54 a 0,72]
5.1.Pacientes de medicina general	4	1355	RR	0,61 [0,45 a 0,84]
5.2.Pacientes de cirugía	5	1243	RR	0,65 [0,55 a 0,76]
5.3.Pacientes de UCI	1	160	RR	0,30 [0,10 a 0,88]
<b>Duración del delirium (medida en días)</b>				
1.Antipsicóticos	4	298	MD	-0,72 [-2,21 a 0,76]
1.1.Haloperidol	3	188	MD	-1,76 [-4,68 a 1,16]
1.2.Olanzapina	1	110	MD	0,60 [0,10 a 1,10]
2.Hipnóticos/sedantes	3	206	MD	-0,44 [-0,98 a 0,10]
2.1.Dexmedetomidina	2	102	MD	-0,70 [-1,03 a -0,37]
2.2.Melatonina	1	104	MD	0,00 [-0,57 a 0,57]

3.Intervenciones perioperatorias de reducción de opiáceos	1	26	MD	-5,70 [-9,50 a -1,90]
4.Intervenciones perioperatorias para el control/reducción de la intensidad de la anestesia general	1	34	MD	-0,60 [-3,30 a 2,10]
5.Intervenciones alternativas de anestesia general	1	30	MD	-0,04 [-0,70 a 0,62]
6.Intervenciones multicomponente	6	276	MD	-1,18 [-1,95 a -0,40]
6.1.Pacientes de medicina general	3	78	MD	-1,18 [-2,19 a -0,18]
6.2.Pacientes de cirugía	2	181	MD	-2,40 [-7,27 a 2,46]
6.3.Pacientes de UCI	1	17	MD	-1,33 [-1,83 a -0,83]
<b>Gravedad del delirium</b>				
1.Inhibidores de las colinesterasa	2	35	MD	-0,27 [-0,98 a 0,45]
1.1.Donepezilo	1	16	MD	-0,07 [-1,05 a 0,92]
1.2.Rivastigmina	1	62	MD	-0,49 [-1,52 a 0,55]
2.Antipsicóticos	3	219	MD	-0,23 [-5,04 a 4,59]
2.1.Haloperidol	2	109	MD	-1,60 [-7,67 a 4,48]
2.2.Olanzapina	1	110	MD	1,90 [0,41 a 3,39]
3.Hipnóticos/sedantes (melatonina)	1	12	MD	-0,90 [-8,48 a 6,68]
4.Antiepilépticos	1	156	MD	0,00 [-0,83 a 0,83]

(gabapentina)				
5.Intervenciones perioperatorias de reducción de opiáceos	1	36	MD	-4,30 [-6,81 a -1,79]
6.Intervenciones multicomponente	3	82	Std.MD	-0,98 [-1,46 a -0,49]
6.1.Pacientes de medicina general	2	51	Std.MD	-0,74 [-1,35 a -0,14]
6.2.Pacientes de cirugía	1	31	Std.MD	-1,39 [-2,20 a -0,58]
<b>Mortalidad intrahospitalaria</b>				
1.Hipnóticos/sedantes	4	1073	RR	0,82 [0,40 a 1,69]
1.1.Dexmedetomidina	2	573	RR	0,75 [0,15 a 3,79]
1.2.Melatonina	2	500	RR	0,84 [0,38 a 1,89]
2.Opioides ( morfina)	1	59	RR	0,34 [0,01 a 8,13]
3.Intervenciones perioperatorias de reducción de opiáceos	1	219	RR	0,51 [0,05 a 5,58]
4.Intervenciones perioperatorias para el control/reducción de la intensidad de la anestesia general	1	200	RR	0,50 [0,05 a 5,43]
5.Intervenciones multicomponente	5	1192	RR	0,85 [0,48 a 1,49]
5.1.Pacientes de medicina general	2	450	RR	0,72 [0,41 a 1,24]
5.2.Pacientes de cirugía	3	742	RR	0,94 [0,32 a 2,72]

<b>Mortalidad después del alta hospitalaria</b>				
1.Antipsicóticos	1	202	RR	0,90 [0,51 a 1,60]
1.1.Haloperidol	1	202	RR	0,90 [0,51 a 1,60]
2.Hipnóticos/sedantes	2	1078	RR	0,92 [0,63 a 1,34]
2.1.Dexmedetomidina	1	700	RR	0,25 [0,03 a 2,23]
2.2.Melatonina	1	378	RR	0,98 [0,67 a 1,45]
3.Antiinflamatorios (metilprednisolona)	1	117	RR	0,98 [0,26 a 3,75]
4.Intervenciones alternativas de anestesia general	2	641	RR	0,49 [0,05 a 5,25]
5.Intervenciones multicomponente	2	459	RR	0,98 [0,57 a 1,67]
5.1.Pacientes de cirugía	2	459	RR	0,98 [0,57 a 1,67]
<b>Estancia media hospitalaria (medida en días)</b>				
1.Antipsicóticos	2	672	MD	-0,45 [-1,39 a 0,49]
1.2.Haloperidol	2	672	MD	-0,45 [-1,39 a 0,49]
2.Hipnóticos/sedantes	8	2196	MD	-0,42 [-0,98 a 0,13]
2.1.Diazepam	1	40	MD	-4,30 [-12,51 a 3,91]
2.2.Dexmedetomidina	4	1569	MD	-0,44 [-1,09 a 0,21]
2.3.Melatonina	3	587	MD	-0,35 [-2,04 a 1,34]
3.Opioides (morfina)	1	52	MD	-0,50 [-1,51 a 0,51]
4.Antiepilépticos (gabapentina)	1	697	MD	0,30 [-0,13 a 0,73]

5.Psicoestimulantes/nootrópicos (citolina)	1	81	MD	0,66 [0,22 a 2,01]
6.Intervenciones perioperatorias para el control/reducción de la intensidad de la anestesia general	1	114	MD	-0,20 [-0,80 a 1,20]
7.Intervenciones alternativas de anestesia general	1	256	MD	-0,60 [-2,00 a 0,80]
8.Intervenciones multicomponente	8	2578	MD	-0,51 [-1,24 a 0,22]
8.1.Pacientes de medicina general	3	1335	MD	-0,06 [-0,54 a 0,43]
8.2.Pacientes de cirugía	5	1243	MD	-1,15 [-2,66 a 0,36]
<b>Retorno a la vida independiente</b>				
1.Intervenciones multicomponente	4	1116	RR	0,95 [0,85 a 1,06]
1.1.Pacientes de medicina general	1	648	RR	0,96 [0,88 a 1,06]
1.2.Pacientes de cirugía	3	468	RR	0,94 [0,75 a 1,19]
N: número de participantes; RR: Risk ratio/riesgo relativo; MD: Mean Difference; Std.MD: Standardized Mean Difference				

## Anexo 14. Marco GRADE de la evidencia a las recomendaciones (EtD).

Pregunta: ¿Deberían implementarse intervenciones multicomponente vs cuidado habitual para la prevención del delirium?

### Detalles de la pregunta (formato PICO)

**Población:** personas de 65 o más años hospitalizadas por diferentes motivos en cualquier servicio médico o quirúrgico, incluyendo UCI

**Intervención:** intervención multicomponente

**Comparador:** cuidado habitual

### Medidas de resultado:

- Incidencia del delirium
- Duración del delirium
- Gravedad del delirium
- Mortalidad
- Estancia en el hospital
- Retorno a la vida independiente

**Setting:** hospital

**Perspectiva:** perspectiva de la población

### Antecedentes:

El delirium, también conocido como estado mental alterado, síndrome confusional agudo, agitación nocturna, encefalopatía o síndrome orgánico cerebral agudo, es un síndrome causado por diferentes factores y con varias formas de presentación. Tiene un comienzo agudo y curso fluctuante, que puede durar varios días. Su característica clínica fundamental es una alteración de la atención acompañada de una disfunción cognitiva (alteración de memoria, orientación, percepción, razonamiento). Puede acompañarse de cambios emocionales (ansiedad, agresividad, hipomanía), cambios autonómicos (sudoración, frialdad) y conductuales. El delirium es el segundo síndrome más prevalente en el ámbito hospitalario después de los trastornos depresivos y se presenta entre 14% y 56% de los pacientes ingresados. Dentro del ámbito hospitalario los pacientes con mayor riesgo de presentar delirium son los

ancianos, los pacientes quirúrgicos en el periodo postoperatorio y aquellos que tienen una enfermedad en fase terminal.

La prevención del delirium debe ser una prioridad en el ámbito hospitalario, ya que se trata de un síndrome con un gran impacto a corto y largo plazo en los resultados en salud, y que podría prevenirse en el 30-40% de los casos. Dado su carácter multifactorial, existen diversas intervenciones de prevención: farmacológicas, perioperatorias, no farmacológicas y multicomponente. La función de estas intervenciones es tratar de modificar aquellos factores de riesgo de delirium que son modificables y que están relacionados con la atención hospitalaria.

El objetivo de este informe es evaluar la seguridad, la efectividad clínica y el coste-efectividad de intervenciones de prevención del delirium en el ingreso hospitalario. Para ello, se realizó una revisión sistemática de la literatura científica publicada sobre el tema.



## Evaluación

	JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<b>PROBLEM</b>	<p><b>Is the problem a priority?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probably no</li> <li>○ Probably yes</li> <li>● Yes</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>El delirium es el segundo síndrome más prevalente en el ámbito hospitalario después de los trastornos depresivos y se presenta entre el 14% y 56% de los pacientes ingresados. Dentro del ámbito hospitalario los pacientes con mayor riesgo de presentar delirium son los ancianos, los pacientes quirúrgicos en el periodo postoperatorio y aquellos que tienen una enfermedad en fase terminal.</p> <p>El delirium podría prevenirse en el 30-40% de los casos, interviniendo sobre aquellos factores de riesgo de delirium que son modificables y que están relacionados con la atención hospitalaria.</p>	<p>El delirium hospitalario es una condición evitable que ocurre durante el curso del proceso de cuidado.</p> <p>Las personas con delirium relataron que sintieron sufrimiento y miedo constante mientras lo padecían, lo que les afectó también a largo plazo. Los cuidadores familiares o informales y los profesionales de enfermería también sufren desgaste físico y psicológico.</p> <p>La prevención del delirium ha de ser un imperativo ético en todos los hospitales y centros sociosanitarios de nuestro entorno. El principio de no maleficencia es el más básico y por tanto ineludible deber moral dentro de la asistencia sanitaria.</p>
<b>DESIRABLE EFFECTS</b>	<p><b>How substantial are the desirable anticipated effects?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Trivial</li> <li>○ Small</li> <li>● Moderate</li> <li>○ Large</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>Nuestra revisión sistemática de estudios primarios publicados hasta marzo del 2019 incluyó 10 ECA sobre intervenciones multicomponente, con un número total de 2758 participantes. Del análisis de los resultados de estos estudios se concluye que:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La intervención multicomponente previene el delirium en comparación con el cuidado habitual en los mayores hospitalizados (RR=0,62; IC95%=0,54 a 0,72; P&lt;0,00001; I<sup>2</sup>=0%). La intervención multicomponente previene el delirium en 89 de cada 1000 pacientes.</li> <li>- Reduce la duración del delirium en 1,18 días en comparación con el cuidado estándar (MD=-1,18; IC95%=-1,95 a -0,40; P=0,003; I<sup>2</sup>=0%).</li> <li>- Tiene un efecto grande sobre la gravedad del delirium, reduciendo la gravedad de manera importante (SMD=-0,98; IC95%=-1,46 a -0,49; P&lt;0,0001; I<sup>2</sup>=0%).</li> <li>- La intervención multicomponente no afecta a la estancia media hospitalaria (MD=-0,51; IC95%=-1,24 a 0,22; P=0,17; I<sup>2</sup>=57%).</li> <li>- Respecto al retorno a la vida independiente de los pacientes tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas</li> </ul>	

		(RR=0,95; IC95%=0,85 a 1,06; P=0,34; I <sup>2</sup> =30%).	
<b>UNDESIRABLE EFFECTS</b>	<p><b>How substantial are the undesirable anticipated effects?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Large</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ Small</li> <li>● Trivial</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>Los resultados de seguridad mostraron que:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- No se observaron diferencias significativas respecto al efecto de las intervenciones multicomponente en la mortalidad intrahospitalaria (RR=0,85; IC95%=0,48 a 1,49; P=0,57; I<sup>2</sup>=39%) y extrahospitalaria (RR=0,98; IC95%=0,57 a 1,67; P=0,93; I<sup>2</sup>=0%).</li> </ul>	
<b>CERTAINTY OF EVIDENCE</b>	<p><b>What is the overall certainty of the evidence of effects?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ No included studies</li> </ul>	<p>La calidad global de la evidencia ha sido considerada muy baja.</p>	
<b>VALUES</b>	<p><b>Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Important uncertainty or variability</li> <li>○ Possibly important uncertainty or variability</li> <li>● Probably no important uncertainty or variability</li> <li>○ No important uncertainty or variability</li> </ul>	<p>No se encontró evidencia disponible.</p>	<p>Se realizó una consulta sobre la importancia relativa de los desenlaces de interés, llevada a cabo a los componentes del grupo de trabajo del informe y colaboradores (profesionales sanitarios, representantes de asociaciones de pacientes y sociedades científicas, metodólogos). Valoraron individualmente cada desenlace, obteniéndose un total de 17 respuestas.</p> <p>El grupo de trabajo consideró como desenlaces críticos: incidencia del delirium, duración del delirium, gravedad del delirium, mortalidad, estancia en el hospital y retorno a la vida independiente.</p> <p>No se observó una importante variabilidad en las respuestas de los miembros del grupo.</p> <p>No parece probable que la valoración de los desenlaces por parte de los pacientes sea diferente.</p>

<p style="text-align: center;"><b>BALANCE OF EFFECTS</b></p>	<p><b>Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>○ Probably favors the intervention</li> <li>● Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>		
<p style="text-align: center;"><b>RESOURCES REQUIRED</b></p>	<p><b>How large are the resource requirements (costs)?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Large costs</li> <li>○ Moderate costs</li> <li>○ Negligible costs and savings</li> <li>● Moderate savings</li> <li>○ Large savings</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>Evidencia de la literatura: Dos evaluaciones económicas realizadas por NICE para el Reino Unido identificaron recursos necesarios para dos intervenciones multicomponentes con un equipo multidisciplinar. El coste por paciente fue estimado en 377 GBP para pacientes en medicina general y en 511 GBP para pacientes tras fractura de cadera.</p> <p>Modelo realizado para España: Teniendo en cuenta que un especialista dedicaría a cada paciente intervenido una media de 8,25 horas repartidas a lo largo de la duración de la hospitalización, el coste de la intervención consiste únicamente en el tiempo del especialista dedicado a la intervención y fue estimado en 324€ por paciente.</p> <p>El coste total anual por paciente, incluyendo la hospitalización y el seguimiento a un año, es 140€ más alto para la intervención que para los cuidados habituales.</p>	<p>El tipo de intervención multicomponente conlleva diferencias en su coste por paciente. En nuestro caso base se supuso una intervención que duraría 11 días, que corresponde a la duración promedio de la hospitalización tras delirium. Sin embargo, el ensayo clínico de Abizanda <i>et al.</i> 2011 [145] reporta una media de 5 sesiones por paciente, lo que rebajaría el coste de la intervención a 206 € por paciente y la intervención resultaría altamente coste-efectiva. Por otro lado, si aplicáramos el protocolo de Inouye <i>et al.</i> 1999 [169] que implicó más recursos humanos en la intervención, el coste ascendería a 514 € por paciente y la intervención dejaría de ser la opción coste-efectiva (RCEI &gt; 25.000).</p> <p>Otro parámetro que influye en el coste total es la duración de la hospitalización.</p>

<b>CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES</b>	<p><b>What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Very low</li> <li>○ Low</li> <li>● Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	<p>Evidencia de la literatura: Se incluyeron dos estudios económicos publicados que pertenecen a una guía de práctica clínica sobre la prevención y manejo del delirium elaborada por NICE en Reino Unido en 2010 [77]. Las intervenciones evaluadas están basadas en dos estudios observacionales [118,169]. En general, el modelo desarrollado por NICE [77] para las dos intervenciones multicomponente está bien diseñado y cumple con los criterios básicos de la calidad metodológica.</p> <p>Modelo para España: En la medida de lo posible se utilizaron estadísticas oficiales a nivel nacional o regional. Donde no hubo datos oficiales, se utilizaron estudios recientes de costes realizados en España [177,178].</p>	
<b>COST EFFECTIVENESS</b>	<p><b>Does the cost-effectiveness of the intervention favour the intervention or the comparison?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>○ Probably favors the intervention</li> <li>● Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	<p>Evidencia de la literatura: Dos evaluaciones económicas realizadas por NICE en Reino Unido concluyeron que la intervención multicomponente es dominante en comparación con cuidados habituales (más efectiva y menos costosa).</p> <p>Modelo realizado para España: La RCEI al comparar la intervención multicomponente con los cuidados habituales es de 21.391 €/AVAC, lo que está por debajo del umbral de aceptabilidad de España y por lo tanto la estrategia de la intervención preventiva se consideraría coste-efectiva.</p>	
<b>EQUITY</b>	<p><b>What would be the impact on health equity?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Reduced</li> <li>○ Probably reduced</li> <li>○ Probably no impact</li> <li>○ Probably increased</li> <li>○ Increased</li> </ul>	<p>No existe una estrategia nacional para la prevención del delirium hospitalario, ni hay equidad territorial en la prevención del delirium. Las propuestas existentes son escasas y no están basada en la evidencia sobre eficacia y seguridad de las intervenciones.</p>	

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>		
<b>ACCEPTABILITY</b>	<p><b>Is the intervention acceptable to key stakeholders?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probably no</li> <li>○ Probably yes</li> <li>● Yes</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>Los profesionales de enfermería reconocen el delirium como un problema grave poco diagnosticado y apoyan que se realicen intervenciones para prevenirlo.</p>	<p>Dados los impactos negativos en las personas que lo sufren, sus familias y cuidadores así como en el personal sanitario, esta aceptabilidad puede considerarse transferible al resto de actores.</p>
<b>FEASIBILITY</b>	<p><b>Is the intervention feasible to implement?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probably no</li> <li>● Probably yes</li> <li>○ Yes</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>Para la correcta implementación de una intervención multicomponente se considera que la intervención debe ser personalizada a las necesidades del individuo y contar con un equipo multidisciplinar de expertos y personal de enfermería formado para llevarla a cabo. La implementación sólo conlleva costes de personal y formación, no conlleva otros costes relacionados con equipos, tecnología, etc. por lo que la intervención debería ser factible de implementar.</p> <p>Implementar un programa HELP de prevención hospitalario encontró muchos desafíos de escalabilidad y sostenibilidad. Necesitó procesos de resolución de conflictos, espacio administrativo y otras adaptaciones.</p>	

## Resumen de juicios

Problem	JUICIO						
	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Desirable Effects	Trivial	Small	<b>Moderate</b>	Large		Varies	Don't know
Undesirable Effects	Large	Moderate	Small	<b>Trivial</b>		Varies	Don't know
Certainty of evidence	<b>Very low</b>	Low	Moderate	High			No included studies
Values	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	<b>No important uncertainty or variability</b>			
Balance of effects	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	<b>Favors the intervention</b>	Varies	Don't know
Resources required	Large costs	<b>Moderate costs</b>	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
Certainty of evidence of required resources	Very low	Low	<b>Moderate</b>	High			No included studies
Cost effectiveness	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	<b>Favors the intervention</b>	Varies	No included studies
Equity	<b>Reduced</b>	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
Acceptability	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know
Feasibility	No	Probably no	<b>Probably yes</b>	Yes		Varies	Don't know

## CONCLUSIONES

**¿Deberían implementarse intervenciones multicomponente vs cuidado habitual para la prevención del delirium en personas de 65 o más años hospitalizados?**

### RECOMENDACIÓN

Con la evidencia disponible sobre seguridad, efectividad y coste efectividad en el momento de la elaboración de este informe y la consideración de los aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes, se sugiere el empleo de intervenciones multicomponente (cuidado individualizado, formación del personal, estimulación cognitiva y movilización) para la prevención del delirium en pacientes de 65 o más años hospitalizados, siempre que el coste de la intervención no sobrepase 356 € por paciente (Recomendación: CONDICIONAL).

De acuerdo a la escasa evidencia disponible, no es posible hacer una recomendación sobre la implementación de las intervenciones simples para la prevención del delirium.

