



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

MAESTRIA EN CIENCIAS EN INVESTIGACION CLINICA

TESIS DE MAESTRÍA

**la prevención de Delirium en adultos mayores hospitalizados en
urgencias. ECCA**

ALUMNO

Fátima Alondra Sánchez Martínez

DIRECTOR DE TESIS

D. en C. Antonio Augusto Gordillo Moscoso

CO – DIRECTOR DE TESIS

M. en E. Alberto Ruíz Mondragón

ASESORES

Dra. Leticia Guadalupe Yáñez Estrada

DIRECTOR DE TESIS	
D. en C. Antonio Augusto Gordillo Moscoso	
CO-DIRECTOR DE TESIS	
M. en E. Alberto Ruíz Mondragón	
ASESORES	
Dra. Leticia Guadalupe Yáñez Estrada	
SINODALES	
Sinodal Interno D. en C. Úrsula Fabiola Medina Moreno	
Sinodal Interno M. en C. Mauricio Pierdant Pérez	
Sinodal Externo Dra. Maria Elena Gallegos Romo Maestría en Gestión de los Servicios de Salud	
Sinodal Externo Dra. Judith Lorena Romero Lira Maestría en Educación	
Dr. Daniel Ernesto Noyola Cherpitel Jefe de Investigación y Posgrado Clínico Facultad de Medicina UASLP	D. en C. Antonio Augusto Gordillo Moscoso Coordinador de la Maestría en Ciencias en Investigación Clínica



La prevención de Delirium en adultos mayores hospitalizados en urgencias by Fátima Alondra Sánchez Martínez is licensed under a [Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

INDICE

Lista de cuadros.....	2
Lista de tablas	2
Lista de anexos... ..	2
Lista de abreviaturas... ..	3
Lista de definiciones... ..	3
Antecedentes	4
1. Anciano/ Adulto Mayor.....	4
2. Delirium	4
3. Melatonina.....	10
4. Desregulación del ritmo circadiano o hipótesis de desregulación de melatonina	11
Pregunta de investigación	13
Justificación.....	13
Hipótesis.....	13
Objetivos	14
Sujetos y métodos	14
Análisis Estadístico	17
Plan De Trabajo.....	19
Aspectos éticos	20
Resultados... ..	22
Discusión.....	25
Conclusiones.....	27
Bibliografía	28
Anexos	33

LISTA DE CUADROS

Cuadro No.1. Prevalencia e incidencia de delirium según el servicio hospitalario

Cuadro No. 2. Factores predisponentes no modificables

Cuadro No. 3. Factores predisponentes modificables

Cuadro No. 4. Cuadro de variables

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Concordancia

Tabla 2. Cronograma de actividades

Tabla 3. Resultados

Tabla 4. Características de los grupos

Tabla 5. Variables analizadas

Tabla 6. Delirium por grupos de estudio

Tabla 7. Variables predictoras para desarrollo de Delirium

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Resumen de teorías origen de Delirium

Anexo 2. Índice de Charlson

Anexo 3. Escala Confusional Assesment Method (CAM)

Anexo 4. Estudios con melatonina, ensayos clínicos controlados

Anexo 5. Ficha de medicamento (Melatonina)

Anexo 6. Carta técnica Cronocaps 5mg

Anexo 7. Consentimiento Informado

Anexo 8. Aprobación comité de ética

Anexo 9. Aprobación comité de investigación

Anexo 10. Carta No conflicto de intereses.

LISTA DE ABREVIATURAS

CAM: Confusional Assessment Method

COFEPRIS: Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. México.

DSM 5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

ENIGH: Encuesta Nacional de Ingresos y Gastos de los Hogares

GPC: Guía de Práctica Clínica

IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social

INEGI: Instituto Nacional de Estadística y Geografía

ISSSTE: Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.

MNA: Mini Nutritional Assessment.

NICE: Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica

OMS: Organización Mundial de la Salud

LISTA DE DEFINICIONES

Delirium: alteración del estado de alerta. Condición aguda, fluctuante y transitoria de la atención y la cognición, que tiene un origen multifactorial.

Delirium hipoactivo: disminución en actividad psicomotora; forma de presentación: pacientes sedados, somnolientos o letárgicos, es prevalente en pacientes con baja reserva homeostática, es el menos diagnosticado y por consecuencia el de peor pronóstico.

Delirium hiperactivo: se caracteriza por una actividad psicomotora aumentada, los pacientes presentan agitación, están inquietos, irritables, preocupados, ansiosos, combativos.

Delirium Mixto: Comparte características en forma alternada del hipoactivo y el hiperactivo.

Delirium prevalente: padecido ya al ingreso o durante las primeras 24 h.

Melatonina: es una indolamina con peso molecular de 232.38 daltons, interviene en la fisiología circadiana, reproducción, depurador de radicales libres, homeostasis mitocondrial y regulación del calcio.

ANTECEDENTES

1. Anciano/ Adulto Mayor

La Organización mundial de la salud (OMS), establece 60 años para determinar adulto mayor; de 2015 a 2050 el porcentaje de población mundial de más de 60 años pasara de 12 a un 22%(1).

La Encuesta Nacional de Ingresos y Gastos de los Hogares (ENIGH) 2016, del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), refiere que en México hay 13.8 millones de personas de 60 años (1.1 millones más de adultos mayores), hablamos de uno de cada 10 mexicanos mayor de 60 años(2).

Los sistemas de salud de diversos países no están del todo preparados para atender las necesidades de los adultos mayores (1). La ENIGH determina que, 89.4% de personas de 65 años y más recibe atención médica, el resto no tiene acceso a servicios médicos (2).

En San Luis Potosí en 2015 se reportaron 292mil personas mayores de 60años en el estado, por otra parte, se espera que por cada 100 niños habrá casi 60 adultos mayores de 60 años para el 2030 (3).

2. DELIRIUM

Epidemiología

Delirium es un estado agudo, cambiante, transitorio, del estado de alerta y conciencia, que su origen depende de múltiples factores. Se considera una urgencia médica (4). La incidencia se ve incrementada con la edad, varía según las características del paciente y la sensibilidad del método diagnóstico, alcanzando cifras máximas en pacientes geriátricos hospitalizados (5).

La prevalencia en población general es de 1.1% en mayores de 55 años, en pacientes adultos mayores hospitalizados puede afectar hasta el 56% (4, 6).

En México, la prevalencia es de 38.3% en adultos mayores hospitalizados y la incidencia del 12% (4).

La incidencia y prevalencia varían según la edad, el paciente y el lugar de hospitalización (7). (Cuadro No.1) La prevalencia puede oscilar entre 8.3 hasta 48%, como se estableció en el estudio realizado en un hospital general regional del IMSS en Tijuana, México, con una sospecha diagnóstica por parte del médico en solo 9.5% de los casos (6)(8). En un 57 a 83% de los casos no se diagnóstica este trastorno en los servicios de urgencias, debido a que no se examina de forma rutinaria para este diagnóstico (9). En San Luis Potosí, se realizó un estudio para evaluar el sub-diagnóstico en sala de urgencias de un hospital de zona, en cual se incluyeron a 118 pacientes, de estos, 26 presentaban Delirium (22%) y solo 6 contaban con diagnostico asentado en expediente (5.1%) (10).

Consecuencias de Delirium

Se ha encontrado asociación entre la estancia de 8 a 12 horas en urgencias con mayor riesgo de aparición de Delirium en adultos mayores hospitalizados (11) (12).

La estancia hospitalaria se incrementa de 4 hasta 8 días para los pacientes que desarrollan Delirium durante los primeros 7 días de internamiento. Con el incremento en la población de edad avanzada se espera que aumente exponencialmente la cantidad de pacientes que desarrollen Delirium en los servicios de urgencias (13) (14).

La mortalidad entre los pacientes que ingresan con diagnóstico de Delirium está en un 10 y 26%, se eleva de un 22 a 76%, en aquellos que lo desarrollan durante su estancia hospitalaria, predominante en pacientes con infarto agudo al miocardio o sepsis (15).

Cuadro No.1. Prevalencia e incidencia de Delirium según el servicio hospitalario

Servicio	Incidencia	Prevalencia
Medicina Interna	11-14%	18-35%
Unidades de Geriátricos agudos	20-29%	25%
Cirugía	13-50%	
Cirugía cardiaca	11-46%	
Traumatología	12-51%	17%
UPC (Paciente crítico)	19-82%	7-50%
Paliativos	47%	
Urgencia		8-17%

Obtenido de: Hidalgo Jaime. ¿Por qué son necesarias unidades geriátricas de agudos en el sistema de salud chileno? Rev Hosp Clín Univ Chile 2015; 26: 306 – 13.

El impacto económico del Delirium es comparable con los costos de atención médica de la diabetes mellitus, de ahí la necesidad de diagnosticar y tratar adecuadamente a estos pacientes (16). En EUA cuesta más de 100 mil millones en cargos directos e indirectos la atención de pacientes con diagnóstico de Delirium (14).

Fisiopatología

El Delirium es el síndrome neuropsiquiátrico más común en adultos mayores enfermos. Es un trastorno agudo o subagudo, que se desarrolla en horas o días y representa un cambio en el funcionamiento cognitivo basal del paciente. Se caracteriza por la afeción a 5 áreas cognitivas principalmente: déficit cognitivo, déficit de atención, desregulación del ritmo circadiano, desregulación emocional y alteración en el funcionamiento psicomotor (17).

Las 3 presentaciones motoras clásicas incluyen: Delirium hiperactivo, hipoactivo y mixto. Entre los adultos mayores enfermos, el tipo hipoactivo es el más común (65%), en comparación con hiperactivo (25%) o mixto (10%). (18) (19).

Características principales:

1. Hipoactivo: Disminución en actividad psicomotora; se observan sedados, somnolientos, letárgicos.
2. Hiperactivo: Agitación psicomotriz, los pacientes se muestran inquietos, irritables, combativos.
3. Mixto: Alternancia entre el hipoactivo con el hiperactivo (4).

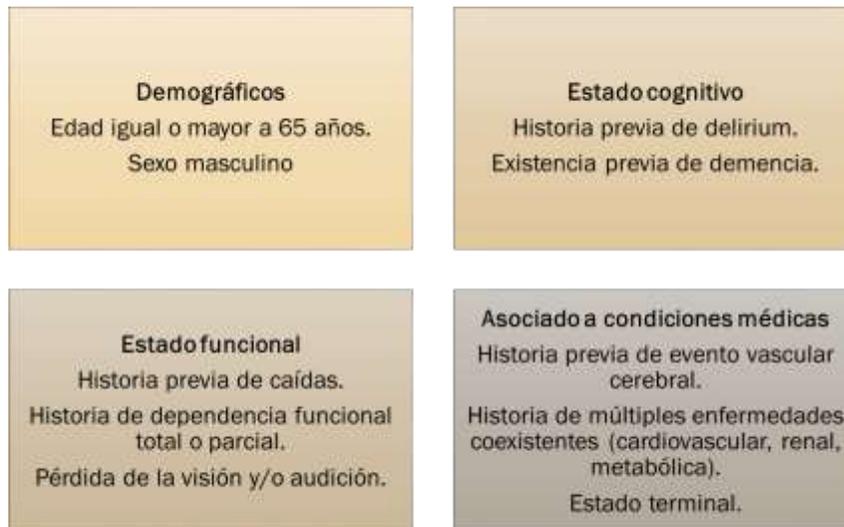
Recientemente, se han descrito 2 "variantes": catatónica, que representa una forma extrema de Delirium hipoactivo, y la variante excitada, que representa una forma extrema del hiperactivo. Este último está asociado con el uso y abuso de drogas simpaticomiméticas que pueden conducir a un síndrome hipermetabólico y potencialmente la muerte (17).

La fisiopatología del Delirium es compleja, por lo que existen diversas hipótesis para el desarrollo, como son (4):

- 1.- Envejecimiento neuronal.
- 2.- Hipótesis neuroinflamatoria.
- 3.- Estrés oxidativo.
- 4.- Neuroendocrina
- 5.- Desregulación del ritmo circadiano o hipótesis de desregulación de melatonina.
- 6.- Hipótesis de desconexión.
- 7.- Hipótesis de unificación. (Anexo 1)

Los factores de riesgo se clasifican en modificables y no modificables (4) (Cuadro No. 2 y 3). De ahí que la hipótesis de unificación sugiere que, en cualquier momento múltiples factores pueden servir como desencadenantes (17).

Cuadro No. 2. Factores predisponentes no modificables



Obtenido de: Guía de práctica clínica. Prevención, diagnóstico y tratamiento del Delirium en el anciano hospitalizado.

Cuadro No.3. Factores predisponentes modificables



Obtenido de: Guía de práctica clínica. Prevención, diagnóstico y tratamiento del Delirium en el anciano hospitalizado.

La enfermedad de base, falta de movilidad, alteración del nivel cognitivo y el empleo de sonda urinaria (20), son algunos de los factores de riesgo asociados al desarrollo de la enfermedad. Otros factores asociados son; sepsis, infarto agudo al miocardio, anemia, constipación, polifarmacia (más de tres medicamentos), cirugía reciente, fractura de cadera, deficiencias sensoriales y cognitivas (Enfermedad de Parkinson,

demencia e historia de enfermedad cerebrovascular) (4). La diversidad de comorbilidades influye en las complicaciones, la discapacidad, los días de estancia hospitalaria y el consumo de recursos, una herramienta para medir comorbilidades y un predictor de mortalidad es el índice de Charlson (21).

Índice de Charlson

Es un instrumento que evalúa comorbilidad y riesgo de mortalidad a corto plazo de pacientes incluidos en estudios de investigación, fue diseñado por Mary Charlson y colaboradores en 1987, validado en 1994, tiene confiabilidad inter-observador mediante kappa ponderada de 0.945 y concordancia mediante coeficiente de correlación intraclase (CCI) de 0.92 (22).

Incluye 19 patologías, con una puntuación asignada a cada una, la suma de todas las patologías que presenta el paciente, resulta en el riesgo relativo de mortalidad. Sin comorbilidad entre 0 y 1 puntos, baja comorbilidad cuando el índice es de 2 y alta, igual o superior a 3 (21, 22). (Anexo 2)

Diagnóstico

El diagnóstico clínico de Delirium se basa en los criterios del DSM 5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), que establecen:

- A. Alteración de la atención y conciencia.
- B. La alteración se presenta en un período corto (normalmente horas a unos pocos días), representa un cambio agudo de la línea de base, atención y conciencia, fluctúa en el transcurso del día.
- C. Perturbación adicional en la cognición.
- D. Los disturbios en los criterios A y C no se explican mejor por un trastorno neurocognitivo pre-existente, establecido o en evolución.
- E. Existe evidencia en la historia clínica, la exploración física o hallazgos de laboratorio que la perturbación es una consecuencia fisiológica directa de otra afección médica, intoxicación por sustancias (23).

El algoritmo diagnóstico se basa en cuatro puntos: comienzo agudo y curso fluctuante, atención disminuida, pensamiento desorganizado y alteración del nivel de conciencia (24).

Existen múltiples escalas diseñadas para agilizar la exploración mental de los pacientes con Delirium, dentro de las cuales la escala Confusional Assesment Method (CAM) es el instrumento más utilizado, validado, traducido, sencillo y rápido. Desarrollado por Inouye con base en los criterios diagnósticos del DSM-III-R (25).

La escala se basa en el examen del paciente, información proporcionada por familiares y/o cuidador, se aplica en un promedio de 5 minutos. Cuenta con una sensibilidad 94% (IC=91-97%) y especificidad 89% (IC=85-94%) (26). (Anexo 3)

Dentro de los diagnósticos diferenciales se encuentran depresión y demencia, pero sus características clínicas son diferentes respecto a aparición, curso, progresión, duración, alerta, atención, memoria, modificaciones psicomotoras y reversibilidad (4).

Tratamiento de Delirium

El manejo del Delirium incluye:

- 1.- Prevención.
- 2.- Identificación de la causa.
- 3.- Tratamiento no farmacológico o medidas de soporte.
- 4.- Tratamiento farmacológico (27).

Las medidas de soporte o intervenciones no farmacológicas, modifican los factores de riesgo y por tanto reducen la incidencia de delirium en pacientes hospitalizados (27).

Por ejemplo:

- a) Evitar la movilización de los pacientes en hospitalización.
- b) Establecer desde su ingreso y dentro de las primeras 24h de estancia en hospital, los factores que predisponen a desarrollo de Delirium (28).
- c) Reducir la polifarmacia, familiar o cuidador siempre presente, técnicas de orientación y estimulación cognitiva (29).

El tratamiento debe enfocarse en tratar la causa orgánica que lo está provocando (14).

Tratamiento farmacológico

El manejo farmacológico de la agitación, los trastornos de comportamiento y las manifestaciones psicóticas en pacientes con Delirium, requiere antipsicóticos atípicos (risperidona, quetiapina, olanzapina) y Haloperidol, este último un antipsicótico típico denominado el estándar de oro en el control de la enfermedad (30).

El uso intravenoso de Haloperidol se ha asociado a alargamiento de QT, eventos de arritmias como torsade de pointes y en dosis mayores a 4.5 mg/día presenta incremento en el riesgo de extrapiramidalismo (disonías, acatisia y efectos parkinsonianos), pudiendo aparecer en más del 60% de los pacientes (26,30,31).

En la actualidad no existe un consenso aceptado para el tratamiento de Delirium hipoactivo (30).

Manejo farmacológico preventivo

Con base a las alteraciones en los neurotransmisores que condiciona una alteración transitoria de la actividad neuronal, se ha propuesto modular este desequilibrio de los neurotransmisores con el uso de fármacos y con ello prevenir y/o tratar el Delirium (32, 33).

Existen estudios sobre el uso de antipsicóticos y su reducción en la incidencia, pero la variabilidad en cuanto al fármaco, dosis y la evaluación de efectos secundarios, limita su reproducibilidad. Los estudios con inhibidores de colinesterasa, no respaldan su uso profiláctico para prevenirlo. (32, 34).

Los agonistas alfa 2 como la dexmedetomedina, pueden ser útiles para la prevención de Delirium, pero existe un uso restringido fuera de la unidad de cuidados intensivos ya que requiere monitorización continua, por los posibles efectos secundarios (32).

Una de las medidas farmacológicas empleadas en la regulación del sueño en el paciente grave es la melatonina, que es un fármaco promisorio para la profilaxis y tratamiento. La hipótesis de desregulación del ritmo circadiano es parte del sustrato neurobiológico del Delirium, por lo que se ha propuesto como fármaco que podría reducir la incidencia de la enfermedad (33, 35).

3. Melatonina

Melatonina o N- acetil-5-metoxitriptamina, es una indolamina, con peso molecular de 232.38 Da, tiene características anfipáticas, por lo que le permite traspasar todas las barreras celulares. Cuenta con un papel regulador en el ciclo circadiano, en la reproducción, en la eliminación de radicales libres, homeostasis mitocondrial y la regulación del calcio (36).

El primer lugar en donde se descubrió la síntesis de melatonina en el humano fue en la glándula pineal, la cual está conectada con el núcleo supraquiasmático, por lo que la síntesis y liberación de melatonina se ven estimulados por la oscuridad (pico de secreción, entre 2-4am) e inhibidos por la luz. A nivel de la glándula pineal, la melatonina se sintetiza a partir de triptófano, el cual se convierte primero por acción de la enzima triptófano hidroxilasa a 5-hidroxitriptófano, el cual se descarboxila a serotonina, catalizada por dos enzimas: N-acetiltransferasa e hidroxindol-O-metiltransferasa, originando 2 moléculas, una de ellas la N- acetil serotonina, la cual sufre una metilación, dando origen a la molécula de melatonina (36) (37).

A nivel de membrana se han identificado y caracterizado 3 receptores acoplados a proteínas G, denominados MT1, MT2 y MT3.

Mecanismo de acción de la melatonina son:

- 1.- Unión a receptores de membrana: MT1 y MT2 acoplados a proteína G
- 2.- Unión a receptores nucleares.

- 3.- Interacción con proteínas citosólicas.
- 4.- Antioxidante de acción directa e indirecta.
- 5.- Interacción con la mitocondria. (36)

La melatonina circula unida en un 80% a la albúmina y el resto en forma libre en plasma, 85-90% se metaboliza mediante la 6-hidroximelatonina en hígado, que luego se conjuga con ácido sulfúrico (70-80%) o glucurónico (5-3%), y se excreta en orina y heces (38).

La síntesis de melatonina disminuye significativamente conforme se avanza en edad y las alteraciones en el ciclo circadiano se han asociado con el envejecimiento acelerado (39) (40).

Farmacología de melatonina

El mecanismo principal por el que la melatonina ayuda a normalizar el sueño es por su capacidad de regular el reloj endógeno y por ende los ritmos biológicos en el núcleo supraquiasmático. También se ha identificado un efecto sobre los centros termorreguladores y cardiovasculares (41).

El 90% de la melatonina se metaboliza en el hígado, se absorbe rápido, con un pico de dosis a los 40min, la absorción se puede volver lenta si hay alimento en el estómago. Tienen una vida media entre 45 y 65min. Con dosis mayores se retrasa el pico máximo y se alarga la vida media. Las formas de liberación prolongada imitan la curva de secreción fisiológica, por lo que se observa un retraso significativo en el pico de dosis, que oscila entre los 90 y los 210min, dependiendo del tipo de preparado. La vida media también se alarga, alcanzando las 3,5-4h, y los niveles se mantienen durante 8-10h (41).

4. Desregulación del ritmo circadiano o hipótesis de desregulación de melatonina

La teoría del agotamiento del precursor, establece que un agotamiento del triptófano en sangre conduce a una deficiencia central de serotonina que contribuye a un estado de Delirium (39).

De un 73 a 98% de los pacientes con Delirium presentan modificaciones en el ciclo sueño-vigilia, en los adultos mayores se encuentran disminuidos los picos de las concentraciones nocturnas de melatonina, por lo que la hipótesis de desregulación del ritmo circadiano sugiere que; interrupciones en el ciclo circadiano o en las etapas habituales de sueño y las variaciones en la exposición a la luz natural pueden provocar alteraciones en la fisiología del sueño que puede contribuir al desarrollo de Delirium (14, 42).

Los diferentes subtipos de Delirium están asociados a diferentes niveles urinarios de metabolitos de melatonina; son normales en pacientes sin Delirium, alto en hipoactivo y bajo en hiperactivo (43).

Ángeles Castellanos y colaboradores, realizaron un estudio en el cual midieron los niveles de melatonina en saliva de los pacientes ingresados en servicio de medicina interna y que desarrollaron Delirium durante su estancia hospitalaria, concluyeron que los niveles de melatonina muestran una pérdida de la ritmicidad antes y después del desarrollo de la enfermedad, independientemente de la patología de ingreso (42).

Por lo anterior, la suplementación con melatonina podría reducir el Delirium al disminuir la descomposición de triptófano y serotonina, con la descomposición de esta última a través de retroalimentación negativa (44).

La administración de melatonina es segura, no hay establecida una dosis tóxica. Se ha demostrado que la administración en adultos de 1 g / día durante 25 a 30 días es bien tolerada. Su efecto sobre los niveles plasmáticos en forma de fármaco se absorbe bien tras la administración oral y después de la ingesta de 250 mg, la concentración plasmática varía de 155 pg/ml a 720 pg/ml (45, 46).

Para el tratamiento de trastornos del sueño debidos a la interrupción del ritmo circadiano, secundario a alteraciones provocadas por el medio ambiente, por ejemplo: el trabajo por turnos o el trastorno del sueño en adultos, es de 5 a 10mg de melatonina vía oral o sublingual. Está dosis puede mejorar la calidad del ciclo sueño-vigilia y del estado de alerta en el uso a corto plazo (4 a 6 días) (47).

Diversos estudios han encontrado que la administración profiláctica de melatonina y sus análogos sintéticos, como el ramelteon (no disponible en México), el cual tiene una vida más larga que la melatonina y una afinidad 6 veces mayor para MT1 y triple para MT2, pueden disminuir la incidencia del Delirium (48).

Al Aama y colaboradores, en 2011, realizan ECCA, asignaron al azar 145 pacientes hospitalizados, algunos captados en urgencias y otros en piso de medicina interna, proporcionaron 0.5 mg de melatonina o placebo todas las noches durante 14 días o hasta el egreso hospitalario. Los que recibieron melatonina tuvieron una menor incidencia de la enfermedad (12 vs. 31%, $p = 0.01$), pero no excluyeron de forma oportuna a pacientes con Delirium prevalente y la incorporación al estudio fue en diversos momentos de la hospitalización (49).

En un meta-análisis elaborado en 2015 por Chen y colaboradores, encontraron disminución en la incidencia de delirium, pero no fue estadísticamente significativa, por lo que realizaron análisis de subgrupos y encontraron un 75% de disminución en la incidencia de delirium en pacientes con patologías no quirúrgicas (50).

Sin Wey C y colaboradores, en 2017, realizaron una revisión sistemática del papel de la melatonina o ramelteon en la prevención del Delirium, de un total de 20

artículos con los criterios de inclusión establecidos, 9 estudiaron el rol de melatonina o ramelteon en la prevención de Delirium (cinco ensayos clínicos controlados, dos revisiones sistemáticas, un estudio observacional y un informe de caso), concluyeron que aunque en cuatro de los cinco ensayos clínicos la melatonina y sus análogos tenían efectos benéficos en la prevención de la enfermedad, la falta de ensayos clínicos con buen diseño metodológico limita la recomendación del uso de melatonina o alguno de sus análogos (51).

Dentro de los estudios más recientes se encuentran el realizado en la universidad de Yale, concluido en febrero 2019, incluyeron 277 pacientes; 136 melatonina y 141 placebo, con desarrollo de Delirium en 1.5% y 5.7% respectivamente (56).

En México la presentación de melatonina autorizada por Cofepris desde 2012 es Cronocaps 5mg, comercializada por Productos Medix, S. A. de C. V., tiene una vida media de 30 a 50 minutos, los efectos adversos pueden ser: hipotermia, cefalea (0.1 a menos del 1%), somnolencia (0.1 a menos del 1%), fatiga (0.01 a menos de 0.01%) y taquicardia (0.01 a menos de 1%) (45). (Anexo 5-6)

La heterogeneidad de los diseños, las variaciones en la configuración de la muestra, las diversas herramientas utilizadas para realizar el diagnóstico de Delirium, las amplias variaciones en la dosis (0.5 a 5 mg) y la duración del uso de melatonina (5 a 14 días), limita su recomendación y uso (51). Por lo que es necesario la realización de más estudios con mayor estructura metodológica. (Anexo 4)

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál fue eficacia de la administración de melatonina 5mg en la prevención de Delirium en adultos mayores hospitalizados en urgencias?

JUSTIFICACIÓN

La presentación de Delirium durante la hospitalización incrementa los días de estancia, complica la patología de base, aumenta el riesgo de desarrollar demencia y aumenta el riesgo de mortalidad.

La prevención de la enfermedad incluye medidas farmacológicas y no farmacológicas, estas últimas requieren la participación de familiares, espacio físico y personal sanitario que no está disponible en el sistema de salud de México. Dentro de las medidas farmacológicas, los antipsicóticos típicos y atípicos no han demostrado resultados favorables y tienen efectos adversos.

La melatonina y sus análogos sintéticos tienen un perfil de efectos secundarios muy bajo, existen diversos estudios en los cuales se han utilizado y parecen ofrecer resultados favorables en la prevención del desarrollo de Delirium, pero existe variabilidad y debilidades metodológicas que limitan su reproducibilidad. Una de las principales inconsistencias es la variabilidad en las dosis y dado que lo recomendado para trastornos del sueño por alteraciones en ritmo circadiano es de

5 a 10mg, la dosis que se utilizará en el presente estudio será melatonina 5mg en cápsula, basados en que es la dosis máxima existente en el mercado en México y en los estudios previos con resultados positivos y sin efectos secundarios reportados, la dosis habitual es está misma.

De demostrarse la utilidad de la melatonina en la prevención del desarrollo de Delirium desde urgencias, se podría disminuir el tiempo de estancia hospitalaria secundario a la enfermedad, con lo que se disminuyen los riesgos propios de hospitalización de pacientes mayores de 60 años, complicaciones, desgaste familiar y finalmente costos para la institución.

HIPÓTESIS

La administración de melatonina 5mg previene en al menos un 20% el Delirium en adultos mayores hospitalizados en urgencias.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la eficacia de la administración de melatonina 5mg vs placebo, en la prevención de Delirium en adultos mayores hospitalizados en urgencias y durante estancia hospitalaria, evaluado mediante escala CAM.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la frecuencia de Delirium al administrar melatonina 5mg en adultos mayores, en urgencias y durante estancia hospitalaria, evaluado mediante escala CAM.
- Determinar la frecuencia de Delirium al administrar placebo en adultos mayores, en urgencias y durante estancia hospitalaria, evaluado mediante escala CAM.
- Comparar ambas frecuencias.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Determinar el índice de Charlson en los pacientes incluidos en el estudio.
- Determinar la incidencia de Delirium en los pacientes adultos mayores en el servicio de urgencias.
- Determinar índice de Charlson al ingreso, asociado a la presencia de Delirium en pacientes adultos mayores en el servicio de urgencias.
- Determinar variables predictoras para desarrollo de Delirium en los pacientes adultos mayores durante la estancia hospitalaria, desde el servicio de urgencias.
- Determinar efectos secundarios de la administración de melatonina y placebo.

SUJETOS Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Ensayo clínico controlado aleatorizado.

LUGAR DE REALIZACIÓN

Hospital de segundo nivel de atención.

UNIVERSO DE ESTUDIO (POBLACIÓN)

Pacientes mayores de 60 años que ingresan al servicio de urgencias de HGZ#50.

TIPO DE MUESTREO

Muestreo no probabilístico, consecutivo, por conveniencia.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión:

- Hombres y mujeres mayores de 60 años que ingresan al servicio de urgencias con una permanencia en sala de más de 8h y que por patología de ingreso permanecerá hospitalizado más de 48h.
- Pacientes que acepten participar en el estudio mediante firma de consentimiento informado (Firma por paciente y/o familiar).

Criterios de No Inclusión:

- Pacientes con antecedente de demencia o enfermedades neurológicas previas.
- Pacientes con antecedente de trastorno psiquiátrico.
- Pacientes con diagnóstico de cualquier tipo de enfermedad hepática.
- Tratamiento con warfarina.
- Datos de Delirium al ingreso a urgencias.
- Pacientes bajo ventilación mecánica invasiva y sedación.

Criterios de Eliminación:

- Revocación de consentimiento informado.
- Pacientes que requieran uso de ventilación mecánica invasiva.
- Pacientes que requieran uso de sedantes u otros psicofármacos.
- Pacientes que egresen antes de 4 días.

Cuadro No. 4. Cuadro de variables

DEPENDIENTE			
CODIGO	SIGNIFICADO	ESCALA DE MEDICION	VALOR
Delirium	Diagnóstico de Delirium mediante escala CAM.(Anexo 2)	Dicotómica	0= No 1= Sí
INDEPENDIENTE			
Intervención	Administración vía oral de melatonina 5mg o placebo, de acuerdo a criterios de inclusión.	Dicotómica	0= Placebo 1= Melatonina
OTRAS VARIABLES			
Sexo	Distingue entre hombre y mujer de acuerdo a las características y rasgos físicos.	Dicotómica	0= Masculino 1= Femenino
Edad	Medida de tiempo desde el nacimiento hasta el ingreso a urgencias.	Continua	60 a 99 años
Índice de Charlson	Relaciona la mortalidad con la comorbilidad del paciente.	Ordinal	0= 0-1 1= 2 2= >3
Estancia hospitalaria.	Tiempo que transcurre desde el ingreso a urgencias hasta su egreso del hospital.	Continua	A partir de 8 horas.
Total, de días de administración.	Tiempo que transcurre desde el inicio de intervención hasta egreso de hospital	Continua	De 1 a 14 días.
Efectos secundarios	Efectos no deseados causados por la intervención.	Dicotómica	0=Ninguno 1=Presencia de cualquiera de los siguientes: Cefalea, somnolencia o taquicardia

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

TAMAÑO DE MUESTRA

Comparación de 2 proporciones, con fundamento en el estudio de Noel C y nuestro estudio previo reportaron una frecuencia de Delirium en pacientes hospitalizados en urgencias de 22 a 46% (53)(10), debido a la variabilidad se tomará un 30% y de acuerdo a estudios previos que reportan un tamaño del efecto de 20%, pero incluyendo Delirium prevalente (49), nosotros tomaremos una delta de 20% (31 a 12%) con un nivel de significancia del 5%, poder de 80%, a dos colas, se calculó mediante el programa Rstudio® versión 1.1.383.

n=72.2

p1=0.31

p2=0.12

sig.level=0.05

power=0.8

n: es el número por cada grupo

ANÁLISIS DE VARIABLES

Análisis estadístico se realizará en programa Rstudio® versión 1.1.383. Se realizó análisis descriptivo de acuerdo al tipo de variable, las continuas se expresan como promedio \pm DE, o mediana [rango IQ], y las categóricas como proporciones.

Las variables categóricas se compararon mediante Chi cuadrada, o su equivalente no paramétrico (prueba exacta de Fisher). Se consideró significativo un valor de $p \leq 0.05$.

Se estableció un modelo de regresión para determinar la relación entre variables dependientes e independientes.

CONCORDANCIA

Se realizó un análisis de concordancia utilizando kappa de Cohen para el diagnóstico de Delirium mediante escala CAM, así como para el tipo de Delirium, mediante la aplicación de casos clínicos (5 casos clínicos, total 20 ítems) entre 2 médicos (investigador principal, asesor clínico), con un resultado de 0.8.

Tabla 1. Concordancia

	NEG	POS
NEG	3	0
POS	1	16

ALEATORIZACIÓN

Se realizó aleatorización mediante programa R® versión 3.4.2, paquete psique, función block.random. Los pacientes fueron aleatorizados en 2 grupos, en bloques de 5, al grupo de tratamiento se administró cápsula de melatonina 5mg.

Al grupo control se administró cápsula de placebo con contenido a base de almidón.

CEGAMIENTO

Mediante la aleatorización, un químico de laboratorio el cual llevo el control del cegamiento, coloco las capsulas en frascos cerrados y acompaño de una marca numérica, los frascos se entregaron de la misma manera a un médico pasante de servicio social, el cual proporciono las cápsulas a los pacientes que aceptaron participar.

Se encontraron cegados, el paciente, el administrador de dosis y los investigadores.

RECURSOS

Recursos financieros:

- Los costos de medicamento y placebo son cubiertos por investigadores.

Recursos materiales:

- Cronocaps ® 5mg (Cápsula con 5mg de melatonina).
- Cápsulas de placebo, tamaño 5, capacidad de 28mg. Contenido a base de almidón.
- Frascos para colocación de dosis diaria.
- Computadora personal, hojas, impresora.

Recursos humanos:

- Investigador principal:
 - Fátima A. Sánchez Martínez. Medicina de Urgencias. Estudiante de Maestría en Ciencias en Investigación Clínica.
- Asesores clínico y metodológico.
 - Dr. Alberto Ruíz Mondragón. Maestro en Educación. Coordinador de especialidad en Medicina de Urgencias en HGZ#50.
 - Dr. Antonio Gordillo Moscoso. Doctor en Ciencias. Coordinador de Maestría en Ciencias en Investigación Clínica UASLP.
- Dra. Leticia Yáñez Estrada
- Médico pasante de servicio social

PLAN DE TRABAJO

- 1.- Se sometió a evaluación por Comité de ética e investigación del Sistema de Registro Electrónico de la Coordinación de Investigación en Salud estatal. (Anexo 9 y 10)
- 2.- Para la aplicación de escala CAM se realizaron pruebas de concordancia entre investigadores y pasante de servicio social de medicina, fue validado por Psiquiatra.
- 3.- Se invitó a todos los pacientes adultos mayores que ingresaron al servicio de urgencias con permanencia en sala por más de 8h y que por patología de ingreso permanecieron hospitalizados más de 48h.
- 4.- Se explicó las generalidades del protocolo, de consentimiento informado y se solicitó firma del mismo, así como de aviso de privacidad para poder consultar datos en expediente clínico.
- 5.- Se realizó escala CAM a todos los pacientes con más de 8h de estancia en urgencias, que hubieran firmado consentimiento informado, ya sea directamente paciente, familiar y/o cuidador.
- 6.- Pacientes que por escala CAM no reunieron criterios de diagnóstico de Delirium se incluyeron en el estudio farmacológico.
- 7.- Se determinó índice de Charlson.
 - Se realizó aleatorización y cegamiento.
 - Médico pasante, que se encontraba cegado, administró dosis de melatonina 5mg o placebo, según correspondía con base a aleatorización.
 - Todos los días, desde el día de ingreso al estudio y durante toda la estancia hospitalaria, a las 21h (con base en el sistema horario de 24h), se administró dosis de melatonina 5mg o placebo (se dio seguimiento en piso).
 - Médico pasante o investigador, realizaron escala CAM cada 24h durante este período.

Vía de salida por seguridad

- Aquellos pacientes que en alguna aplicación de escala CAM reunieron criterios diagnósticos de Delirium, se informó a médico tratante y se inició tratamiento.
 - Aquellos pacientes que antes de 24h desarrollaron datos de Delirium a criterio de médico tratante y este inició su tratamiento, se contabilizó como falla al medicamento.
 - Además de aplicar escala CAM se interrogó sobre efectos adversos de melatonina, como cefalea, fatiga, taquicardia.
- 8.- Se recabaron datos y se analizaron.

ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se llevó a cabo tomando en cuenta las normas mexicanas e internacionales establecidas para investigaciones en seres humanos, norma oficial mexicana NOM-012-SSA3-2012 y Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, que concuerda con el Protocolo de Estambul y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.

Con base al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su título II, capítulo I, artículo 17, se considera como investigación con riesgo mayor que el mínimo, ya que emplea métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y control con placebo.

Por lo antes mencionado, fue sometido al Comité de Ética local del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Se obtuvo firma de consentimiento informado por parte de paciente y/o del familiar responsable a través de un documento en donde se especificó los aspectos generales del estudio: objetivo, tiempo de duración y los métodos que se utilizaron, así como aseguramiento de la confidencialidad de los datos obtenidos.

Se mantuvo vigilancia de los posibles efectos adversos relacionados con la administración de melatonina, mediante el formato FF-COFEPRIS-11. En los casos de presentación de un evento adverso relacionado con el estudio, se aseguró la atención médica oportuna y sin costo para el paciente.

Se incluyó en el grupo de investigadores a una pasante de servicio social de medicina, la cual dentro de sus actividades dentro del servicio social en Investigación en HGZ 50 se encontraba apoyando diversos proyectos, sin ningún tipo de coerción en su participación. Se declara que no existió conflicto de intereses por parte de los investigadores (Anexo 11).

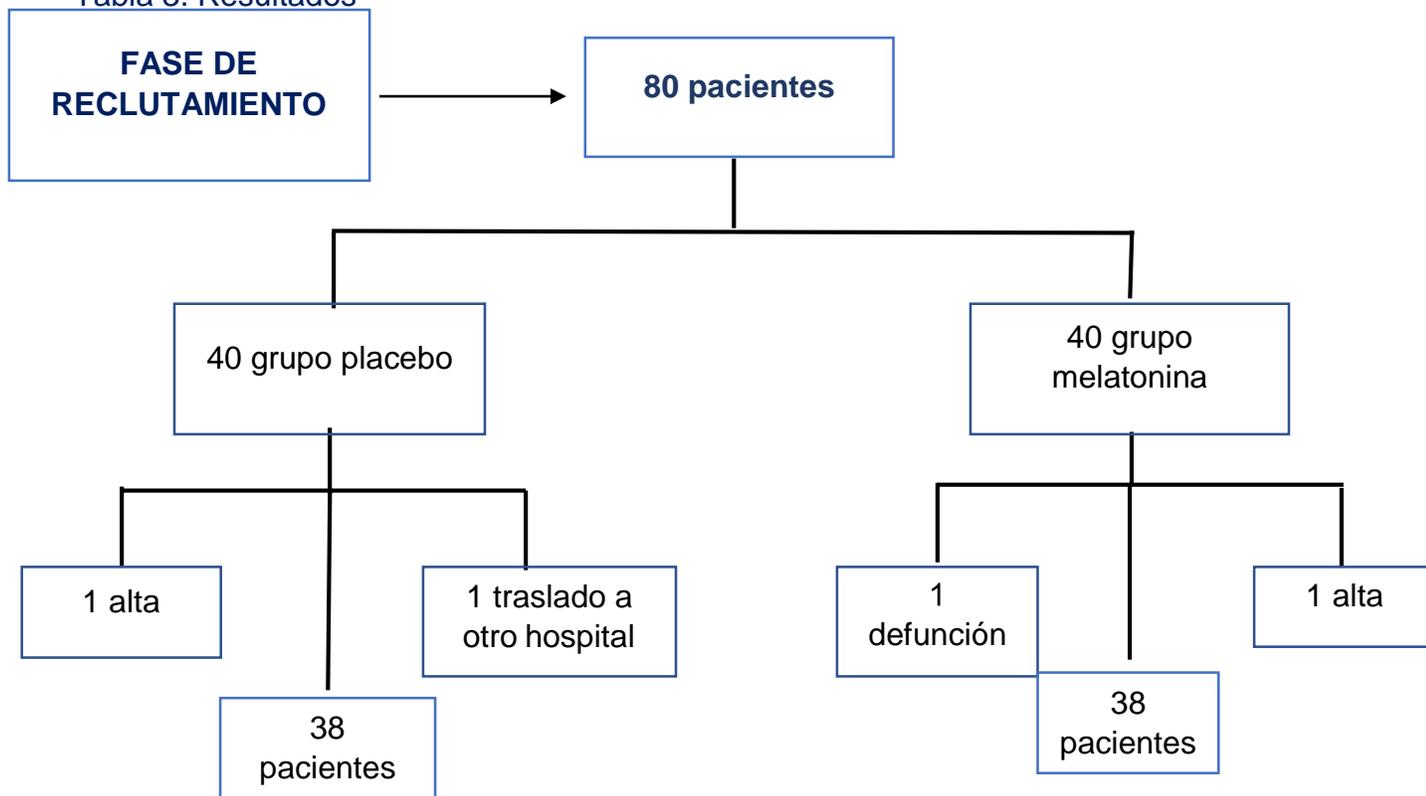
Tabla 2. Cronograma de actividades

	Marzo-junio 2018	Julio-noviembre 2018	Diciembre 2018 – agosto 2019	Enero 2020-abril 2021	Mayo-noviembre 2021
Elaboración de protocolo					
Presentación ante el comité académico de la MCIC					
Presentación ante el Comité Nacional y/o estatal de Investigación científica del IMSS.					
Inicio y recolección de datos					
Análisis de datos y presentación de tesis.					

RESULTADOS

Nuestro estudio fue realizado durante el período del 1 de enero de 2020 al 31 de abril de 2021, con un ingreso a la sala de urgencias de 1,800 pacientes mayores de 60 años, de los cuales, 140 cumplían con criterios de ingreso al ensayo clínico, de estos, 80 aceptaron participar, previa firma de consentimiento informado, 4 fueron eliminados (una defunción y 3 altas). De los 76 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y fueron aleatorizados, 38 (50%) correspondieron al grupo de placebo, y 38 (50%) al grupo de melatonina, como se describe en el flujograma.

Tabla 3. Resultados



La media de edad fue de 72.18 años, con desviación estándar (SD) 7.90, $p= 0.3414$. De los 76 participantes, 43 fueron hombres, lo que corresponde al 56% del grupo de estudio, de los cuales 28% se encontraron en el grupo de placebo y 27.6% en el grupo de melatonina. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, por lo que ambos grupos fueron comparables.

Las características de los grupos de estudio se muestran en la tabla 1.

Tabla 4. Características de los grupos

	Total (n= 76)	Placebo	Melatonina	p
Edad (años)	72.1 ± 7.9	71.3 ± 7.3	73.0 ± 8.4	0.34
Sexo (M) %	43 (56%)	22 (57%)	21 (55%)	0.56
Índice de Charlson	2	2	2	--

Dentro de las variables analizadas, se encontró que la media de días de estancia hospitalaria fue de 9 días, desviación estándar de 4.6, IC: -0.88-2.30, p= 0.5; para total de días de administración de medicamento (melatonina) o placebo fue de 8 días, desviación estándar de 3.4, IC: -1.4- 2.8, p= 0.37.

Efectos secundarios se presentaron solo en 1 paciente en el grupo de placebo, el cual refirió cefalea temporal, se suspendió el medicamento, pero paciente continuo dentro del estudio, bajo observación. Un paciente del grupo de melatonina falleció tras 14 días de estancia hospitalaria, de los cuales 12 se proporcionaron medicamento.

Las variables analizadas se muestran en la tabla 2.

Tabla 5. Variables analizadas

	Total	Placebo	Melatonina	p
Estancia hospitalaria	9 - 14	10 - 12	9 - 14	0.50
Total de días de administración	8 - 11	8 - 11	8 - 12	0.37
Efectos secundarios	1	0.02	0	0.16

La incidencia global de Delirium fue de 12 (15.7%) pacientes, en el grupo de placebo se presentaron 5 casos y en el grupo de melatonina 7, RR 1.48 (IC: 0.36-6.58, p=0.754). Ver tabla 3.

Tabla 6. Delirium por grupos de estudio

	Delirium (+)	Delirium (-)	Total	χ²	p
Grupo A	5	33	38	-	-
Grupo B	7	31	38	-	-
Total	12	64	76	0.39583	0.5292

Como objetivo secundario se realizó el modelo de regresión:

$$\text{Delirium} \sim \text{Edad} + \text{Sexo} + \text{Días de estancia hospitalaria} + \text{Dosis proporcionadas}$$

Se determino que las variables predictoras para desarrollo de Delirium como edad, con un RR 1.03, límite de confianza (LC_{95%}) entre 9.54-1.12 y una p= 0.388.

Sexo, con un RR 1.34, LC 3.63-5.42, una p= 0.659, días de estancia hospitalaria con un RR de 0.95, con LC 8.07 -1.09, con una p= 0.549, y por último dosis proporcionados, RR 1.48, LC 8.34-3.59, p= 0.285, no están asociadas al desarrollo de Delirium. Tabla 4.

Tabla 7. Variables predictoras para desarrollo de Delirium

Variable	β Estimada	p	RR	LC (95%)
Edad	0.035	0.474	1.03	9.47 - 1.12
Sexo	0.33	0.617	1.39	3.80 - 5.56
Días de estancia hospitalaria	<0.37	0.282	0.68	2.92 - 1.11
Dosis proporcionadas	0.39	0.285	1.48	8.34 - 3.59

DISCUSIÓN

El Delirium pertenece a uno de los 4 grandes síndromes geriátricos, se han realizado diversos estudios para prevenir el desarrollo de la enfermedad y para su tratamiento, pero, al tener un origen multifactorial, ha sido complicado establecer uno definitivo. Dentro de las múltiples estrategias de prevención se ha estudiado el uso de melatonina, que debido a su intervención en la regulación del ciclo sueño- vigilia, se ha propuesto como una posibilidad.

La heterogeneidad de los ensayos clínicos ha limitado las recomendaciones generales para el uso de melatonina, por lo que es importante resaltar la metodología de nuestro estudio, en primer lugar, se incluyó a todos los pacientes mayores de 60 años, sin importar patología de ingreso, pero que se encontraran sin Delirium prevalente. Otra pauta importante es que se incluyeron a los pacientes desde el servicio de urgencias, a diferencia de los estudios de Al-Aama, 2011 y el realizado por la universidad de Yale, 2019, en los que incluyeron pacientes en diversos estadios del internamiento y/o con Delirium prevalente.

El rango de días de administración fue de 8 – 11, acorde a la variabilidad en los diversos ensayos, que va desde los 2 días en el estudio de Sultan SS, 2010, hasta 14 días en el estudio canadiense. Aunque la calidad del ciclo sueño-vigilia refleja una mejoría a partir del 4º día de administración de melatonina, por lo que fue uno de los criterios de eliminación de nuestro estudio.

Usamos la dosis de melatonina 5mg, basándonos en la dosis recomendada para trastornos del sueño por alteraciones en ritmo circadiano, así como en la vida media y dosis de mantenimiento, a diferencia de lo encontrado por Chun-Pai Yang y colaboradores, 2019, en su más reciente metaanálisis realizado, en el que incluyeron 6 ensayos clínicos, con dosis de 0.5mg, 3mg y 5mg, con lo que determinaron que una de las principales limitantes para recomendar el uso de melatonina fue la heterogeneidad en las dosis (57).

El porcentaje de presentación de la enfermedad fue mayor en hombres, siendo de 56%, a diferencia de lo reportado en el estudio de Avezuela y colaboradores, con un 44% (58).

La presentación de Delirium por grupos fue de; 5 en el grupo placebo y 7 en el grupo melatonina, opuesto a lo descrito por Al-Aama y colaboradores, 2011, que reportaron un 31 y 12 % respectivamente, de una muestra de 122 (sin especificar número por grupo), pero en estos porcentajes incluían a pacientes con Delirium prevalente, que al retirarlos el número por grupo fue de; 9 en el grupo placebo y 5 en el de melatonina, similar a lo encontrado en el metaanálisis elaborado por Chen y colaboradores, 2015, donde determinan que los pacientes tratados con melatonina tuvieron tendencia a la disminución en la incidencia de Delirium, aunque no definen el número ni el porcentaje de pacientes por grupo, solo mencionan que no fue estadísticamente significativo. En el estudio realizado por Ka Ting Ng, 2020,

incluyeron 16 ensayos clínicos y no pudieron concluir un beneficio significativo del uso de melatonina vs placebo (57,59).

Dentro de los objetivos secundarios, la incidencia total de Delirium en urgencias, fue de 15.7%, a diferencia de lo reportado en México por la guía CENETEC que es del 12% a nivel hospitalario, pero es importante mencionar que cifras reales en el servicio de urgencias en cuanto a incidencia no hay. Otro de los objetivos secundarios fue el encontrar variables predictoras para el desarrollo de Delirium, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre: edad, sexo, días de estancia, ni dosis proporcionada, lo que nos habla de una adecuada aleatorización de los grupos, además de que ninguna de estas variables está involucrada en el desarrollo de la enfermedad, a diferencia de lo reportado por la guía de práctica clínica, que incluye, sexo masculino y edad mayor de 65 años, dentro de los factores predisponentes no modificables.

La melatonina tiene un perfil terapéutico muy seguro, en nuestro estudio solo se presentó un caso de evento adverso (cefalea), sin otro tipo de complicación, como lo establece Ka Ting Ng, 2019, en el metaanálisis de 17 ensayos clínicos controlados, con uso de melatonina hasta por 3 meses y refieren no evidencia de efectos adversos, no así con lo reportado por Fan Y, y colaboradores, 2017, estudio realizado en pacientes post operadores de artroplastia de cadera con uso de melatonina para prevenir deterioro en el estado cognitivo, reportaron, mareo en 11 pacientes, cefalea en 8, parestesia en 9 y náusea en 14 (59,60).

El análisis de comorbilidades ha sido diferente en los diversos ensayos, en nuestro estudio utilizamos el índice de Charlson, el cual se presentó como una comorbilidad baja. Sultan SS, 2010, utilizaron la clasificación ASA, y establecieron rangos de I-III, que nos habla de paciente sano, hasta paciente con limitación en actividad física por enfermedad sistémica severa y nos confirma como lo determino Chun-Pai Yang y colaboradores, 2019, la heterogeneidad en los pacientes incluidos en los ensayos.

Por lo que, comparado con los diversos ensayos y metaanálisis analizados, no obtuvimos resultados muy diferentes a los planteados por estos, en los cuales no se puede asegurar un beneficio en la prevención de Delirium con el uso de melatonina.

Limitaciones

Dentro de las limitantes principales para el desarrollo del presente estudio y completar la muestra establecida de 72 participantes por grupo, fue la reconversión hospitalaria debido a la pandemia por SARS COV2, por lo que el tamaño muestral establecido no fue completado, lo cual podría influir en los resultados obtenidos.

CONCLUSIONES

Con los resultados obtenidos hasta el momento no podemos concluir un beneficio del uso de melatonina para prevenir el Delirium en pacientes adultos mayores que ingresan al servicio de urgencias, ya que, por el número de pacientes incluidos en el estudio, no se reflejaron resultados estadísticamente significativos.

Se requieren mayores ensayos clínicos controlados, con dosis estándar de melatonina y similares características.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Organización Mundial de la Salud. Envejecimiento y ciclo de vida [en línea]. Suiza: OMS; 5 Feb 2018 [consulta: 20 junio 2018]. Disponible en http://www.who.int/features/factfiles/ageing/ageing_facts/es/
- 2.- Instituto Nacional de Estadística y Geografía: cuestionarios INEGI [en línea]. México: INEGI; 2017 [consulta: 20 junio 2018]. Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/aspectosmetodologicos/cuestionarios/default.aspx>
- 3.- Diagnostico del envejecimiento demográfico en el estado de San Luis Potosí. www.coesposlp.gob.mx/PoblacionAdultaMayorCOESPO2016.pdf
- 4.-Prevención, diagnóstico y tratamiento del Delirium en el anciano hospitalizado [en línea]. México: Secretaría de Salud; 2016 [consulta: 06 oct 2018]. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/465-11_Delirium_en_al_anciano/IMSSx5S3.PDF
- 5.- Vega Hernández F, Cruz Jentoft AJ. Etiología y fisiopatología del delirium. *Rev Esp de Geriatry Gerontol.* 2008; 43 (Supl 3): 4-12.
- 6.- Alonso Ganuza Z, González-Torres MA, Gaviria M. El Delirium, una revisión orientada a la práctica clínica. *Rev Asoc Esp Neuropsiq.* Abril-junio 2012; 32(114): 247-259.
- 7.- Hidalgo Anfossi J. ¿Por qué son necesarias unidades geriátricas de agudos en el sistema de salud chileno? *Rev Hosp Clín Univ Chile.*2015;26: 306-313.
- 8.- Valdivia-Armenta CG, Zonana Nacach A. Infradiagnóstico del delirium en pacientes ancianos valorados en un servicio de urgencias: carta Científica. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2015; 50(1):39-40.
- 9.- Han Jin, Zimmerman Eli, Cutler Nathan, Schnelle John, Morandi Alessandro, Dittus Robert et al. Delirium in older emergency department patients: recognition, risk factors, and psychomotor subtypes. *Acad Emerg Med.* 2009; 6(3):193-200.
- 10.- Sánchez Martínez FA. Sub-diagnóstico de Delirium en pacientes adultos mayores en el servicio de urgencias [tesis de especialidad]. San Luis Potosí: UASLP; 2016. 31 p.
- 11.- Émond M, Grenier D, Morin J, Eagles D, Boucher Va, Le Sage N. Emergency department stay associated delirium in older patients. *Can Geriatr J.* 2017; 20(1): 10-14.
- 12.- Bo M, Bonetto M, Bottignole G, Porrino P, Coppo E, Tibaldi M, et al. Length of stay in the emergency department and occurrence of delirium in older medical patients. *J Am Geriatr Soc.* 2016; 64(5):1114–1119.

- 13.- Émond M, Boucher V, Hugues CP, Voyer P, Pelletier M, Gouin É. Incidence of delirium in the Canadian emergency department and its consequences on hospital length of stay: a prospective observational multicentre cohort study. *BMJ Open*. 2018;8(3): e018190.
- 14.- Han JH, Wilson A, Ely EW. Delirium in the older emergency department patient: a quiet epidemic. *Emerg Med Clin*. 2010; 28(3):611-601.
- 15.- Alonso Ganuza Z, González Torres MA, Gaviria M. El Delirium: una revisión orientada a la práctica clínica. *Rev Asoc Esp Neuropsiq*, 2012;32 (114):247-259.
- 16.- Leslie DL, Marcantonio ER, Zhang Y, Leo-Summers L, Inouye SK. One year health care costs associated with delirium in the elderly population. *Arch Intern Med*. 2008;168(1):27-32.
- 17.- Maldonado JR. Delirium pathophysiology: an updated hypothesis of the etiology of acute brain failure. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018;33(11):1428-157.
- 18.- Meagher DJ, Trzepacz PT. Motoric subtypes of delirium. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2000;5(2):75-85.
- 19.- Khurana V, Gambhir IS, Kishore D. Evaluation of delirium in elderly: a hospital based study. *Geriatr Gerontol Int*. 2011;11(4):467-473.
- 20.- Fontova Almató A, Basurto Oña X, Congost Devea L. Prevalencia de delirium en un área de monitorización de urgencias. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2012; 47(1):38-44.
- 21.- Achilli Carla. Análisis de comorbilidades y predicción de mortalidad mediante el Score de Charlson abreviado en pacientes internados en un Servicio de Clínica Médica [tesis de postgrado]. Argentina: Universidad Nacional de Rosario;2015.30 p.
- 22.- Rosas-Carrasco O, González-Flores E, Brito-Carrera AM, Vázquez-Valdez OE, Peschard-Sáenz E, Gutiérrez-Robledo LM, et al. Evaluación de la comorbilidad en el adulto mayor. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2011; 49 (2): 153-162.
- 23.- European Delirium Association, American Delirium Society. The DSM-5 criteria, level of arousal and Delirium diagnosis: inclusiveness is safer. *European Delirium Association and American Delirium Society*. *BMC Med*. 2014 Oct 8;12:141.
- 24.- Del Nogal ML, Ribera Casado JM. Síndrome confusional (delirium) en el anciano. *Viguera Editores SL* 2009. *Psicogeriatría*. 2009;1(4):209-221.
- 25.- Carrera Castro C, Romero Moreno FJ, González Pérez A. Revisión de la utilidad y fiabilidad de la confusion assessment method en atención especializada y primaria. *Av Enferm*. 2015;33(2):261-270.
- 26.- Carrasco M, Zalaquett M. Delirium: una epidemia desde el servicio de urgencia a la unidad de paciente crítico. *Rev. Méd Clín Las Condes*. 2017;28(2):301-310.

- 27.- Clegg A, Siddiqi N, Heaven A, Young J, Holt R. Interventions for preventing delirium in older people in institutional long term care. Cochrane Database Systematic Review. 2014;31(1): CD009537.
- 28.- National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Delirium Diagnosis, prevention and management. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2010. 447 pp.
- 29.- Tabet N, Hudson S, Sweeney V, Sauer J, Bryant C, Macdonald A, Howard R. Educational intervention can prevent delirium on acute medical wards. *Age ageing*. 2005; 34(2):152-156.
- 30.- Hu H, Deng W, Yang H. A prospective random control study comparison of olanzapine and haloperidol in senile delirium. *Chongqing Med J*. 2004; 8:1234-1237.
- 31.- San Miguel Zamora MT, Vila Clérigues MN, Díaz Carrasco MS, Azorín Sánchez MD, Fernández Gómez V, Robles García S. Incidencia de efectos extrapiramidales en pacientes con esquizofrenia tratados con haloperidol solo o asociado a biperideno. *Farm Hosp* 1995;19(4):225-228.
- 32.- Restrepo Bernal D, Niño García JA, Ortiz Estévez DE. Prevención del delirium. *Revista Colombiana de Psiquiatría*. 2016;45(1):37-45.
- 33.-Gutiérrez-Valencia M, Martínez-Velilla N. Pharmacological prevention of delirium: A long way to go. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2018;53(4):185-187.
- 34.- Fok MC, Sepehry AA, Frisch L, Sztramko R, Borger van der Burg BL, Vochteloo AJ, Chan P. Do antipsychotics prevent postoperative delirium? A systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2015 Apr;30(4):333-44.
- 35.- Carrillo-Esper R, Carrillo-Córdova DM, Carrillo-Córdova CA, Bracho-Olvera HR. Alteraciones del sueño en el enfermo grave. Un evento de gran repercusión y poco tomado en cuenta. *Med Int Méx*. 2017;33(5):618-633.
- 36.- García Santos JA. Regulación de la vía inflamatoria nuclear-mitocondrial por la melatonina [tesis de doctorado]. Granada: Universidad de Granada; 2012. 187 p.
- 37.- Brzezinski A. Melatonin in humans. *N Engl J Med*. 1997 Jan 16;336(3):186-95.
- 38.- Lobato Poncela A. La melatonina más allá del ritmo circadiano [tesis de licenciatura]. Valladolid. Universidad de Valladolid; 2015: 34 p.
- 39.- Poeggeler B; Melatonin aging, and age-related diseases: perspectives for prevention, intervention, and therapy. *Endocrine*. 2005; 27:201-212.
- 40.- Kondratov RV. A role of the circadian system and circadian proteins in aging. *Ageing research reviews*. 2007; 6:12-27.
- 41.- J.J.Poza, M. Pujol, J.J. Ortega-Albás y O. Romero. Melatonina en los trastornos del sueño. *Neurología*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.08.002>

- 42.- Ángeles-Castellanos M, Ramírez-González F, Ubaldo-Reyes L, Rodríguez-Mayoral O, Escobar Carolina. Loss of melatonin daily rhythmicity is associated with delirium development in hospitalized older adults. *Sleep Science* 9. August 2016; 285–288.
- 43.- Balan S, Leibovitz A, Zila SO, et al. 2003. The relation between the clinical subtypes of delirium and the urinary level of 6-SMT. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci*. 5: 363–366.
- 44.- Lewis MC, Barnett SR. Postoperative delirium: the tryptophan dysregulation model. *Med Hypotheses*. 2004;63(3):402-6.
- 45.- García-Parrilla MC, Cantos E, Troncoso AM. Analysis of melatonin in foods; *Journal of Food Composition and Analysis* 2009 Vol.22 No.3 pp.177-183.
- 46.- Drug Result Page - MICROMEDEX [Internet]. [cited 2018 Nov 6]. Available from:https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/AE8D5C/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/086005/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=melatonin&UserSearchTerm=melatonin&SearchFilter=filterNone&navitem=searchALL
- 47.-Ficha de medicamento: Melatonina [en línea]. Ámsterdam: Elsevier B.V.; 30 oct 2018 [consulta: 05 nov 2018]. Disponible en: https://www.clinicalkey.es.creativaplus.uaslp.mx/#!/content/drug_monograph/6-s2.0-2220
- 48.- Hatta Kotaro, Kishi Yasuhiro, Wada Ken, et al. Preventive effects of ramelteon on delirium, a randomized placebo controlled trial; *JAMA Psychiatry*. 2014;71 (4):397-403.
- 49.- 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):687–94.10.1002/gps.2582.
- 50.- Chen S, Shi LG, Liang F, Xu L, Desislava D, Wu Q, et al. Exogenous melatonin for delirium prevention: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Mol Neurobiol*. 2016;53(6):4046-53.
- 51.- Choy SW, Yeoh AC, Lee ZZ, Srikanth V, Moran C. Melatonin and the prevention and management of delirium: a scoping study. *Front Med (Lausanne)*. 2017; 4: 242.
- 52.- Noel C, Cirbus J, Han JH. Emergency department interventions and their effect on delirium's natural course: the folly may be in the Foley. *Annals of Emergency Medicine*; October 2016; 68 (4).

- 53.- Pinkhasov A, James SA, Fazzari M, Singh D, Lam S. Role of ramelteon in reduction of as-needed antipsychotics in elderly patients with delirium in a general hospital setting. *Clin Drug Investig*. 2017 Dec;37(12):1137-1141.
- 54.- De Jonghe A, Van Munster BC, Goslings JC, Kloen P, Van Rees C, Wolvius R2, et al. Effect of melatonin on incidence of delirium among patients with hip fracture: a multicentre, double-blind randomized controlled trial. *CMAJ*. 2014 Oct 7;186(14): E547-56.
- 55.- Sultan SS. Assessment of role of perioperative melatonin in prevention and treatment of postoperative delirium after hip arthroplasty under spinal anesthesia in the elderly. *Saudi J Anaesth*. 2010 Sep;4(3):169-73.
56. clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02654314?term=melatonin&cond=Delirium&rank=2
- 57.- Yang C-P, Tseng P-T, Pei-Chen Chang J, Su H, Satyanarayanan SK, Su KP, Melatonergic agents in the prevention of delirium: A network meta-analysis of randomized controlled trials, *Sleep Medicine Reviews*, <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2019.101235>.
- 58.- Nuria Román Avezuela, Nuria Esteve Díaz, Leticia Domarco Manrique, Alberto Domínguez Longás, Carolina Miguélez Fernández, Enrique de Portugal et al. Diferencias de género en el trastorno delirante. *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq*. vol.35 no.125 Madrid ene./mar. 2015. <https://dx.doi.org/10.4321/S0211-57352015000100004>
- 59.- Ka Ting Ng, Wan Yi Teoh, Ai Jing Khor. The effect of melatonin on delirium in hospitalised patients: A systematic review and meta-analyses with trial sequential analysis. *Journal of Clinical Anesthesia*. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2019.06.027>
- 60.- Fan Y, Yuan L, Ji M, Yang J, Gao D. The effect of melatonin on early post-operative cognitive decline in elderly patients undergoing hip arthroplasty: a randomized controlled trial. *J Clin Anesth* (2017) 39:77–81. doi:10.1016/j.jclinane.2017.03.023

ANEXOS

Anexo 1. Resumen teorías origen de Delirium

Teoría	Características
Envejecimiento neuronal.	Se asocia a una disminución en la reserva fisiológica, condicionado por los cambios cerebrales por la edad, como son disminución del flujo sanguíneo cerebral, disminución de la densidad vascular, pérdida de neuronas y sistemas de transducción de señales intracelulares.
Hipótesis neuroinflamatoria	Propone que los procesos inflamatorios periféricos induce la activación de citosinas inflamatorias y otros mediadores del SNC, que conduce a la disfunción sináptica y posterior neuroconductual con síntomas característicos de Delirium.
Estrés oxidativo	El estrés oxidativo y / o las deficiencias de antioxidantes pueden aumentar el daño cerebral, lo que lleva al deterioro cognitivo y posiblemente irreversible. La oxigenación disminuida condiciona desregulación en los gradientes iónicos y por consiguiente en la liberación de neurotransmisores.
Neuroendocrina	El Delirium representa una reacción fisiológica al estrés agudo o crónico, mediada por niveles anormalmente altos de glucocorticoides.
Hipótesis de desconexión	Desregulación en los neurotransmisores, ↓ Ach, ↑ DA, ↑ NE y ↑ GLU); y alteraciones en la actividad de serotonina (↓ ↑ 5HT), histamina (↓ ↑ H1 y 2) y / o ácido gamma- aminobutírico (↓ ↑ GABA).

Hipótesis de unificación	<p>Propone que las teorías previamente disponibles de la fisiopatología del Delirium son complementarias, con muchas áreas de intersección.</p> <p>Cuanto más elementos estén afectados, es más probable que un paciente desarrolle un mayor deterioro.</p>
--------------------------	---

Ach: acetilcolina; DA: dopamina; NE: norepinefrina; GLU: Glutamato. (17)

Anexo 2. Índice de Charlson

Cuadro 1 Índice de comorbilidad de Charlson		
Comorbilidad	Presente	Puntos
Infarto del miocardio		1
Insuficiencia cardíaca congestiva		1
Enfermedad vascular periférica		1
Enfermedad vascular cerebral (excepto hemiplejía)		1
Demencia		1
Enfermedad pulmonar crónica		1
Enfermedad del tejido conectivo		1
Enfermedad ulcerosa		1
Enfermedad hepática leve		1
Diabetes (sin complicaciones)		1
Diabetes con daño a órgano blanco		2
Hemiplejía		2
Enfermedad renal moderada o severa		2
Tumor sólido secundario (no metastásico)		2
Leucemia		2
Linfoma, mieloma múltiple		2
Enfermedad hepática moderada o severa		3
Tumor sólido secundario metastásico		6
Sida		6
Comentarios:		

Puntuación: _____

Extensión opcional

Edad (años)

50-59	1
60-69	2
70-79	3
80-89	4
90-99	5

Total de la puntuación combinada
(comorbilidad + edad)

Interpretación de la puntuación total + edad	Riesgo relativo estimado (IC 95 %)
0	1.00
1	1.45 (1.25 - 1.68)
2	2.10 (1.57 - 2.81)
3	3.04 (1.96 - 4.71)
4	4.40 (2.45 - 7.90)
5	6.38 (3.07 - 13.24)
6	9.23 (3.84 - 22.20)
7	13.37 (4.81 - 37.22)
≥ 8	19.37 (6.01 - 62.40)

Cuadro II Instrucciones para el llenado de la escala de comorbilidad de Charlson

Infarto del miocardio	Historia de infarto del miocardio médicamente documentado
Insuficiencia cardíaca congestiva	ICC sintomática con respuesta a tratamiento específico
Enfermedad vascular periférica	Claudicación intermitente, puente arterial periférico para el tratamiento de la insuficiencia, gangrena, insuficiencia arterial aguda, aneurisma no tratado (≥ 6 cm)
Enfermedad vascular cerebral	Historia de AIT o EVC sin o con secuelas menores (excepto hemiplejía)
Demencia	Deterioro cognitivo crónico
Enfermedad pulmonar crónica	Disnea sintomática debido a condiciones respiratorias crónicas (incluye asma)
Enfermedad del tejido conectivo	LES, polimiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo, polimialgia, AR severa o moderada
Enfermedad ulcerativa	Pacientes que han requerido tratamiento por enfermedad ulcerativa péptica
Enfermedad hepática leve	Cirrosis sin hipertensión portal, hepatitis crónica
Diabetes (sin complicaciones)	Diabetes en tratamiento médico
Diabetes con daño a órgano blanco	Retinopatía, neuropatía, nefropatía
Hemiplejía (paraplejía)	Hemiplejía o paraplejía
Enfermedad renal moderada	Creatinina > 3 mg/dL o severa (265 mmol/L), diálisis, transplantados, síndrome urémico
Tumor sólido secundario (no metastásico)	Inicialmente tratado en los últimos cinco años. Excluye cáncer de piel no melanomatoso y carcinoma de oérvix <i>in situ</i>
Leucoemia	LMC, LLC, LAM, LAL, PV
Linfoma, MM	Linfoma no-Hodgkin y de Hodgkin, macroglobulinemia de Waldenström, mieloma múltiple
Enfermedad hepática moderada o severa	Cirrosis con hipertensión portal, con o sin hemorragia por várices esofágicas
Tumor sólido secundario (metastásico)	Sin comentarios
Sida	Sida y complejos relacionados con el sida

Adaptación: no toma en cuenta los cánceres de piel no melanóticos o los carcinomas cervicales *in situ*.

ICC = insuficiencia cardíaca congestiva, AIT = ataque isquémico transitorio, EVC = enfermedad vascular cerebral, LES = lupus eritematoso sistémico, LMC = leucemia mieloide crónica, LLC = leucemia linfocítica crónica, LAM = leucemia aguda mieloide, LAL = leucemia aguda linfoblástica, PV = policitemia vera, AR = artritis reumatoide

Obtenido de: Rosas-Carrasco O, González-Flores E, Brito-Carrera AM, Vázquez-Valdez OE, Peschard-Sáenz E, Gutiérrez-Robledo LM, et al. Evaluación de la comorbilidad en el adulto mayor. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2011; 49 (2): 153-162.

Anexo 3. Escala Confusional Assesment Method (CAM)

	SI	NO
1.-Inicio agudo y curso fluctuante. ¿Existe evidencia de algún cambio agudo en el estado mental con respecto al basal del paciente? ¿La conducta anormal fluctúa durante el día, alternando períodos normales con estados de confusión de severidad variable?		
2.-Desatención ¿Presenta el paciente dificultades para fijar la atención? (p. ej., se distrae fácilmente, siendo difícil mantener una conversación; las preguntas deben repetirse, persevera en una respuesta previa, contesta una por otra o tiene dificultad para saber de que esta hablando)		
3.- Pensamiento desorganizado ¿Presenta el paciente un discurso desorganizado e incoherente, con una conversación irrelevante, ideas poco claras o ilógicas, con cambios de tema de forma impredecible?		
4.- Alteración del nivel de alerta ¿Qué nivel de alerta presenta el paciente? 1. Normal 2. Vigilante (hiperalerta, muy sensible a estímulos ambientales) 3. Letárgico (inhibido, somnoliento) 4. Estuporoso (es difícil despertar)		
Para el diagnóstico de Delirium son necesarios los dos primeros criterios y por lo menos uno de los dos últimos.		

Obtenido de: Alonso Ganuza Z, González-Torres MA, Gaviria M. El Delirium, una revisión orientada a la práctica clínica. Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq; 32 (114) Madrid

Anexo 4. Estudios con melatonina. Ensayos clínicos controlados.

Estudio	n	Población	Características de pacientes	Método para diagnóstico	Tratamiento	Resultados	Comentario y OPMER
Pinkhasov A et al. 2017 (53)	Total: 125 Ramelteon: 60 Control: 65	Base de datos de pacientes que requirieron mantener en observación constante, incluyó los 6 meses previos al estudio y que contaran con diagnóstico de delirium.	Pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de delirium, sin uso de antipsicóticos. Pacientes con antecedente de trastornos psiquiátricos fueron excluidos.	Entrevista semi-estructurada basada en Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (DSM V), realizada por psiquiatra enfermera psiquiátrica	Ramelteon + antipsicóticos por razón necesaria de Antipsicóticos por razón necesaria sin Ramelteon.	El grupo ramelteon tuvo menor incidencia de uso antipsicóticos para la agitación en comparación con el grupo no ramelteon. 60 vs. 66.2% valor de p = 0.001 con una diferencia de 26.2% entre grupos	Es un estudio retrospectivo, sin aleatorización entre los grupos, en el cual se midió la cantidad de antipsicóticos necesarios en pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de delirium, refieren realización de diagnóstico con base a entrevista a una entrevista semi-estructurada
Hatta Kotaro et al. 2014 (48)	Total: 67 pacientes Ramelteon: 33 Placebo: 34	4 hospitales universitarios y 1 hospital general, con enfermedades no quirúrgicas.	Pacientes de 65 a 89 años, admitidos por problemas médicos agudos. Se incluyeron pacientes de urgencias, terapia intensiva y salas regulares.	Delirium Rating Scale-Revised-98 (DRS-98)	- Ramelteon 8mg o placebo por 7 días.	-Ramelteon se asoció con menor incidencia de delirium (3.0 vs. 32.0%, p = 0.003) -Ramelteon se asoció con menor incidencia incluso después de controlar los factores de riesgo (p=0.01) -Desarrollo de delirium tardó 6.64 días con ramelteon y 5.74 con placebo. -Ramelteon fue efectivo en prevenir el delirium en pacientes sin antecedente de esto (0 vs 30%, p=0.001).	Utilizaron Trazadona para manejo de insomnio, el cual se ha asociado a manejo de delirium en diversas investigaciones, lo que podría haber enmascarado los efectos preventivos del ramelteon. OPMER= 15
De Jonghe A et al. (54)	Total: 378 Melatonina 180 Placebo: 192	3 hospitales, pacientes post cirugía de cadera por fractura	Pacientes mayores de 65 años que ingresan a urgencias con fractura de cadera. -Se incluyeron pacientes 24h posterior al ingreso. -No se incluyeron pacientes que tuvieran delirium al inicio del estudio.	DSM-IV Además usaron Delirium Observation Screening Scale (DOSS) y Mini-Mental State Examination (MSS)	-Melatonina 3mg o placebo por 5 días consecutivos, después de 24h de la admisión.	-No encontraron ningún efecto de la melatonina sobre la incidencia de delirium (29.6% grupo de melatonina vs 25.5% placebo). -No hubo diferencias entre los grupos en la mortalidad o en los resultados cognitivos o funcionales a los 3 meses de seguimiento.	Los pacientes no tuvieron un buen cegamiento, ya que refieren que en el grupo de placebo un gran porcentaje de pacientes usaba benzodiacepinas y en el grupo de melatonina muchos tenían antecedente de delirium, así como refieren que un 55.6% de los pacientes tenían deterioro neurológico previo al ingreso al estudio, uso antipsicóticos y antidepressivos. Utilizaron benzodiacepinas en los pacientes lo que puede agravar el delirium. OPMER=14
Al-Aama et al. 2011 (49)	Total: 145 Melatonina: 72 Placebo: 73	Servicio de medicina interna.	-Pacientes mayores de 65 años que ingresan a piso de medicina interna proveniente de urgencias. -No se incluyeron pacientes con expectativa de vida menor a 48h, pacientes con hemorragia intracraneal o convulsiones, INR <1 o >4 mientras tomaba warfarina, a pacientes que no hablarán inglés.	Confusional Assessment Method (CAM); Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS)	Melatonina 0.5mg o placebo por 14 días.	-Melatonina se asoció con un menor riesgo de delirium (12.0% vs. 31.0%, p=0.014).	-Algunos pacientes fueron incluidos desde urgencias y otros desde piso de medicina interna. -De forma inicial no se excluyeron a los pacientes con delirium prevalente hasta el análisis estadístico. OPMER= 16
Sultan SS (55)	Total: 300 pacientes, con pérdidas Suedanos: 203 Melatonina: 53 Midazolam: 50 Clonidina: 51 Sin medicamento: 49	Pacientes programados para cirugía de cadera.	-Pacientes mayores de 65 años programados para artroplastia de cadera bajo anestesia epidural. -Comparando 4 grupos: control, midazolam, melatonina y clonidina, como pre-medicación. -No se incluyeron pacientes con Demencia, infecciones severas, hematocrito <30%, eventos vasculares cerebrales, DHE, eventos cardíacos agudos y uso de diversos medicamentos.	Abbreviated Mental Test	-Melatonina 5mg antes de dormir y 5 mg 90 min antes de cirugía, comparado con no pre-medicación, midazolam 7.5 mg y clonidina 100 µg dado en ocasiones similares a melatonina.	-Melatonina se asoció con una menor tasa de delirium postoperatorio (9.63%, p = 0.003) comparado con 33% en el grupo control; 44% en midazolam y 37% en el grupo de clonidina.	-No se describe como se realizó la aleatorización y el cegamiento. OPMER=10

Anexo 5. Ficha de medicamento (Melatonina)

FICHA DE MEDICAMENTO

Melatonin

Descripción

Melatonin or 5-methoxy-N-acetyltryptamine is a neurohormone used to regulate sleep-wake cycles in patients with sleep disorders. Endogenous melatonin is secreted by the pineal gland in all animals exhibiting circadian or circannual rhythms. Melatonin plays a proven role in maintaining sleep-wake rhythms, and supplementation may help to regulate sleep disturbances that occur with insomnia, jet lag, rotating shift-work, depression, chronic kidney disease, critical care unit stays, and various neurological disabilities. Clinical study of melatonin continues to elucidate the role of melatonin in a variety of neurologic, hormonal, gastrointestinal, and neoplastic disorders. The effects of melatonin as a hormone were first noted in 1917, when dark-skinned tadpoles fed a pineal gland extract were noted to develop lighter skin. Melatonin was isolated from the pineal gland in 1958. Commercial melatonin products are primarily synthesized from 5-methoxyindole; rarely, commercial products are derived from animal (bovine) pineal glands. Use of animal based melatonin products is not recommended due to the potential risk of contamination from animal-based infectious prions and viruses, which may cause serious illness. Oral melatonin is included in the Natural Health Products ingredients/monograph database for Health Canada.⁶⁰⁰⁵⁸ In Europe, melatonin is available by prescription only under the brand name Circadin, which is marketed as monotherapy for the short-term treatment of primary insomnia characterized by poor quality of sleep in patients who are aged 55 or over.⁶⁰⁰⁵⁵ The American Sleep Disorder Association considers melatonin an experimental drug and does not recommend melatonin use without medical supervision; in adults, generalized use for the treatment of sleep-onset or sleep-maintenance insomnia is not recommended.⁶²²⁰⁷ Melatonin has been classified as an orphan drug by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) since 1993 for circadian rhythm sleep disorders in blind patients who have no light perception, a condition often known as non-24-hour sleep-wake disorder (non-24), a condition that occurs when the blind patient cannot synchronize their circadian rhythms to a light-dark cycle.^{63264 62772} In 2013, melatonin was also granted orphan drug status by the FDA for the investigational treatment of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy.⁶²⁷⁷²

Melatonin is considered a dietary supplement in the U.S., and commercial products are marketed under the Dietary Supplement and Health Education Act of 1994 (DSHEA). Consequently, scientific data supporting claimed benefit(s) are not always available since melatonin is not regulated as a drug. Rigid quality control standards are not required for dietary supplements and substantial variability can occur in both the potency and the purity of these products.

Mecanismos de acción

Melatonin is an endogenous hormone secreted by the pineal gland. The suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus controls the numerous physiologic and endocrine circadian rhythms of the body, including that of rest and activity. The circadian clock is set via a process called entrainment, which is a response of the suprachiasmatic nuclei to photic input. Synthesis and secretion of endogenous melatonin is controlled by enzymes secreted by the hypothalamus which are activated by darkness and depressed by environmental light. Exactly how melatonin induces sleep is not clear, but it is probably not through a direct hypnotic effect. In patients with jet lag or circadian rhythm disorders, endogenous melatonin secretion does not correspond to the social or solar sleep-wake cycles imposed by their surroundings, and they experience sleep disruption. Administration of exogenous melatonin appears to re-set the body to the environmental clock and allow patients to normalize physiologic and behavioral sleep patterns. Exogenous melatonin maximally advances delayed rhythms when administered before endogenous melatonin levels begin to increase in the

https://www.clinicalkey.es.creativaplus.uasp.mx/#!/content/drug_monograph/6-s2.0-2220

1/57

5/11/2018

Melatonin- ClinicalKey

evening hours. In addition to circadian phase-shifting effects, melatonin has been shown to decrease nocturnal core body temperature, which helps to facilitate sleep. To date, pharmacological tolerance to melatonin has not been described.

Melatonin is involved in other physiologic processes besides the sleep-wake cycle. Secretion of melatonin from the pineal gland is highest during the pediatric years and tends to decrease with age. This age-related secretion performs important endocrine functions. It is thought that higher pre-pubertal melatonin levels are responsible for keeping the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in quiescence, and that decreasing melatonin levels with age play a role in the onset of adolescence and sexual maturation. Melatonin receptors have been found in all male and female sexually responsive tissues, indicating that melatonin has a significant role in normal reproductive capacity. Exogenous melatonin can suppress the release of gonadotropin releasing hormone and lutenizing hormone, leading to anovulation and changes in steroid responsive tissues, especially in higher doses. Contraceptive activity has been noted when

Melatonin also exhibits immunostimulatory and antioxidant actions. In neurodegenerative disease models, melatonin appears to neutralize oxidizing free radicals, specifically by preventing the reduction of antioxidant enzyme activity, and reducing beta-amyloid mediated lipid peroxidation of cell membranes. These actions appear to decrease apoptosis of neuronal cells. Further research is needed to determine if melatonin may preserve function in neurologic diseases where free radicals have been implicated as partially causative of the conditions. In epilepsy, the rise and fall of endogenous melatonin levels may influence seizure activity. Melatonin may play a role in certain cancers, and in some cases, may have antiproliferative effects on some tumors. The actions and role of melatonin in other body processes, such as regulation of the gastrointestinal system, continues to be investigated. Melatonin may also stimulate the activity of natural killer (NK) cells, lymphocytes, and various cytokines. Further study in well-controlled trials should answer further questions regarding melatonin's neurologic, immunologic, and oncogenic activities.

Pharmacokinetics

Melatonin has been administered orally and intravenously. Commercially available dietary supplement formulations of melatonin include oral and sublingual tablets, orally dissolving tablets, soft chews, capsules, teas, lozenges, and oral spray delivery systems. There have been reports of substantial variability in product purity and melatonin content of available products.

Melatonin administration follows a different pharmacokinetic profile than that of the endogenous hormone. Melatonin crosses the blood-brain barrier, and also traverses the placenta in pregnancy. Some accumulation of melatonin in fat tissue may occur with prolonged daily administration. The primary metabolic pathway occurs via the liver via oxidative metabolism via CYP1A (isoenzymes CYP1A2 and CYP1A1), with minor roles by CYP2C19 and possibly CYP2C9. The principal metabolite is 6-sulphatoxy-melatonin (6-S-MT), which is inactive. Elimination of melatonin is by renal excretion of metabolites, 89% as sulphated and glucuronide conjugates of 6-hydroxymelatonin and 2% is excreted as unchanged, active melatonin. The mean elimination half-life ($T_{1/2}$) after oral administration of immediate-release melatonin is roughly 45 minutes; with intravenous administration, the half-life is approximately 28 minutes.⁶⁰⁰⁵³ The terminal half-life is 3.5 to 4 hours and the excretion of the primary metabolite is completed within 12 hours following a single oral dose of an extended-release product.⁶⁰⁰⁵⁵

Affected cytochrome P450 isoenzymes and drug transporters: CYP1A2, CYP1A1

Gender Differences

A 3- to 4-fold increase in maximal concentration (C_{max}) is apparent for adult women compared to men. However, no pharmacodynamic differences between males and females were found despite differences in blood levels.⁶⁰⁰⁵²

Other

Smoking

Patients who are tobacco smokers have increased melatonin clearance due to the induction of CYP1A2 by tobacco.^{60052 60055}

Critically ill patients

Critically ill patients appear to have altered melatonin absorption and clearance.⁶⁰⁰⁵³

Last revised: August 2, 2018

Indicaciones y Dosificación

- circadian rhythm disruption
- delayed sleep phase syndrome
- insomnia
- irregular sleep-wake disorder
- jet-lag
- migraine prophylaxis
- non-24-hour sleep-wake disorder

Obtenido de: Ficha de medicamento: Melatonina [en línea]. Ámsterdam: Elsevier B.V.; 30 oct 2018 [consulta: 05 nov 2018]. Disponible en: https://www.clinicalkey.es.creativaplus.uaslp.mx/#!/content/drug_monograph/6-s2.0-2220

Anexo 6. Carta técnica Cronocaps 5mg



C. Administrador de la Aduana
del Aeropuerto Internacional
de la Ciudad de México

P R E S E N T E

TABLA DE ESPECIFICACIONES

NOMBRE COMERCIAL:	CRONOCAPS 5 mg CAPSULAS.
INGREDIENTE ACTIVO:	Melatonina
SINÓNIMOS:	Melatonina

DESCRIPCIÓN:

Caja plegadiza con blíster, impreso con nombre comercial CRONOCAPS 5 mg CAPSULAS y concentración del principio activo, el cual contiene capsulas de cuerpo azul opaco y tapa amarillo opaca, libre de partículas extrañas

GRADO DE CALIDAD:	Calidad Farmacéutica.
PRESENTACIÓN:	Caja con blíster que contiene 30 capsulas

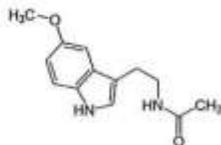
USOS Y COMPOSICIÓN

USOS: Inductor y estabilizador fisiológico del sueño

FÓRMULA CONDENSADA: $C_{13}H_{16}N_2O_2$
(Ingrediente activo)

PESO MOLECULAR: 232.28 g/mol
(Ingrediente activo)

FÓRMULA DESARROLLADA:
(Ingrediente activo)



Página 1 de 3

Productos Medix, S.A de C.V.
CALZ. DEL HUESO No. 39. COL. EX-EJIDO DE SANTA ÚRSULA COAPA. DEL COYOACÁN. C.P. 04650 MÉXICO, D.F.
TELS: 5096-2200, 5096-2800 FAX: 5689-5652
www.medix.com.mx





CONDICIONES DE ALMACENAJE Conservar a temperatura ambiente a no más de 25°C y en un lugar seco.

MÉTODOS Y PRUEBAS PARA DETERMINAR SU COMPOSICIÓN.

CRONOCAPS 5 mg CAPSULAS.

Llevar a cabo la determinación cuidadosamente observando todas las precauciones que se mencionan a continuación:
Utilizar material perfectamente limpio y seco, de acuerdo a las Buenas Prácticas de Laboratorio
Evitar el uso de papel o materiales que desprendan pelusa y ocasionen alteración de los resultados.

IDENTIFICACIÓN

PROCEDIMIENTO:

El tiempo de retención del pico de interés en el cromatograma de la preparación de la muestra corresponde con el pico principal en el cromatograma de la preparación estándar, según se obtiene en la prueba de contenido.
La determinación se efectúa por Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución de acuerdo a las siguientes condiciones:

Columna:	Xterra RP18 3.9 X 150 mm,5 µm
Longitud de onda:	277 nm
Temperatura:	Temperatura ambiente
Fase móvil:	Agua-Acetonitrilo-Metanol (70:25:5)
Solución disolvente:	Metanol: Agua [30:70] v/v
Flujo:	1.0 mL / min.
Volumen de inyección:	10.0 µL

Preparación del estándar:

Pesar aproximadamente 15.0 mg del estándar de referencia de Melatonina y transferirlos a un matraz volumétrico de 100 mL, adicionar 70 mL de solución disolvente y agitar en un baño de ultrasonido durante 5 minutos, posteriormente llevar a volumen con el mismo disolvente y mezclar. Tomar una alícuota de 5.0 mL y transferirlos a un matraz de 50 mL llevar a volumen con agua purificada y mezclar. (Concentración final de 15.0. µg/mL).

Preparación de la muestra.

Colocar 1.0 g de microsferas en un mortero y triturar, del polvo pesar aproximadamente 200 mg (equivalente a 5 mg de melatonina) y colocarlos en un matraz volumétrico de 100 mL, adicionar 70mL de solución disolvente y agitar en un baño de ultrasonido durante 5 minutos, posteriormente llevar a volumen con la misma solución ,mezclar y filtrar a través de papel Whatman No.1 . Tomar una alícuota de 3.0 mL y transferirla a un matraz volumétrico de 10 mL llevar a volumen con agua purificada y mezclar. (Concentración final de 15.0. µg/mL). Proteger de la luz.

a

Obtenido de: Catálogo de Productos Medix, S.A de C.V.

Anexo 7. Consentimiento Informado



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y
POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio: Eficacia de la administración de melatonina 5mg en la prevención de Delirium en adultos mayores en urgencias. ECCA.

Patrocinador externo (si aplica):

Lugar y fecha:

HOSPITAL GENERAL DE ZONA 50

Número de registro:

Justificación y objetivo del estudio:

La tendencia en el crecimiento de la población es hacia ser un país de adultos mayores, con los riesgos a la salud que esto conlleva.

El Delirium es una enfermedad que afecta la atención y la conciencia, es de inicio súbito, alterna el estado de alerta en el transcurso del día y es transitoria. Se presenta principalmente en personas mayores de 60 años y el riesgo se incrementa durante las hospitalizaciones, ya que existe una alteración en el ciclo normal del sueño, esto provoca mayor tiempo de estancia en el hospital y aumenta el riesgo de desarrollar demencia.

Existen diversos métodos para prevenir el desarrollo de esta enfermedad durante la hospitalización, pero requieren de la intervención de múltiples personas, que van desde familiares hasta personal de salud, debido a la estructura de los servicios de urgencias, estas intervenciones se verían limitadas a llevarse a cabo.

Es por esto que surgió el interés en la prevención de Delirium con medicamentos, uno de ellos es la Melatonina, que es un medicamento similar a una hormona naturalmente producida por el cuerpo, que ayuda a regular el ciclo del sueño.

La finalidad de este estudio es demostrar que la administración de melatonina desde el servicio de urgencias ayuda a prevenir el desarrollo de Delirium durante la hospitalización.

	<p>Al contar usted con las características para ser incluido en el estudio, se le invita a participar, sin que esto interfiera con la atención que se le proporcionará durante el internamiento.</p> <p>Si usted acepta participar, se seleccionará al azar; es decir, como si se lanzará una moneda al aire, el medicamento que recibirá, ya sea melatonina o placebo.</p> <p>El placebo es una sustancia sin efecto curativo, pero tiene las mismas características físicas y de sabor que el medicamento en estudio, no produce efectos negativos a su salud, ya que no cuenta con ningún principio activo.</p> <p>Usted tiene la misma posibilidad de recibir melatonina o placebo.</p>
<p>Procedimientos:</p>	<p>Se incluirá a 150 pacientes mayores de 60 años que ingresen al servicio de urgencias, que tengan más de 8h hospitalizados y que por diagnóstico de ingreso requieran estar internados por más de 48h.</p> <p>Se le realizará una entrevista para conocer sus enfermedades y además evaluar su estado de nutrición.</p> <p>Se le dará al azar una cápsula de melatonina de 5mg o cápsula de placebo. El médico o enfermera que le administrará la dosis de medicamento no sabe que tratamiento (melatonina o placebo) le está proporcionando.</p> <p>El horario de administración será por la noche (21h), todos los días hasta su alta del hospital.</p> <p>Todos los días desde el ingreso al estudio y durante su estancia se realizará una pequeña entrevista para evaluar su estado de alerta y conciencia, mediante una escala llamada CAM (Confusional Assesment Method).</p>
<p>Posibles riesgos y molestias:</p>	<p>Melatonina puede provocar alguno de los siguientes síntomas : Dolor de cabeza, náusea, palpitaciones, somnolencia, con una presentación menor al 1% de cualquiera de ellos.</p>
<p>Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:</p>	<p>Al añadir este medicamento al tratamiento, esperamos que se prevenga el desarrollo de Delirium durante su estancia en el hospital y con esto reducir los riesgos que esto conlleva.</p>
<p>Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:</p>	<p>Los resultados de las escalas CAM y de nutrición, se obtienen en forma inmediata, de requerirlo, se le informará sobre dicho resultado, así como se hará saber a su médico tratante para implementar un tratamiento adecuado de presentar Delirium durante el estudio.</p>
<p>Participación o retiro:</p>	<p>La participación en este estudio es voluntaria, usted está en toda la libertad de negarse a participar e incluso si acepta y posteriormente decide que desea retirarse, podrá realizarlo en cualquier momento sin tener que proporcionar alguna explicación.</p>

Su participación o retiro del estudio, no afectará de alguna manera el trato y la atención medica que recibirá en esta institución.

Privacidad y confidencialidad: También se le solicitará su autorización para revisar su expediente clínico para tomar algunos datos importantes para este estudio, como son diagnóstico, días de estancia y medicamentos. La información obtenida será resguardada mediante un código de identificación, en ningún momento se emplearán datos personales.

Se garantiza que los datos obtenidos por la aplicación de la encuesta, se manejarán con discreción y en forma confidencial.

En caso de colección de material biológico (si aplica):

No autoriza que se tome la muestra.

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):

Beneficios al término del estudio:

Al participar en el estudio usted está ayudando a evaluar si al añadir melatonina al tratamiento de la enfermedad de ingreso al hospital, se puede prevenir el desarrollo de Delirium durante la hospitalización y con esto reducir los riesgos que esto conlleva.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable:

Dr. Alberto Ruíz Mondragón.

Coordinador Especialidad Medicina de Urgencias HGZ#50 IMSS

Av. Tangamanga No. 205, Prados de San Vicente, 78397 San Luis, S.L.P.

Tel: (444) 821 6363

Colaboradores:

Dr. Antonio Gordillo Moscoso.

Coordinador Maestría en Ciencias en Investigación Clínica UASLP

Facultad de Medicina UASLP. Avenida Venustiano Carranza 2405, Los Filtros, 78210 San Luis, S.L.P. Tel: (444) 826 2345, Ext. 6688

Dr. Mauricio Pierdant Pérez

Jefatura de Epidemiología Clínica UASLP

Facultad de Medicina UASLP. Avenida Venustiano Carranza 2405, Los Filtros, 78210 San Luis, S.L.P. Tel: (444) 826 2345, Ext. 6688

Dra. Fátima Alondra Sánchez Martínez.

Medicina de urgencias. Estudiante de Maestría en ciencias en investigación clínica, Facultad de Medicina UASLP.

HGZ#50 IMSS. Av. Tangamanga No. 205, Prados de San Vicente, 78397 San Luis, S.L.P.

Correo electrónico: alon118@hotmail.com

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

Clave: 2810-009-013

Anexo 8. Aprobación por Comité de ética

Observaciones del comité de ÉTICA

Recomendación del comité:

Aprobado

Observaciones:

FUNDAMENTAR BIEN ES SU TEXTO LA DOSIS DE LA MELATONINA, ADELANTE CON SU PROYECTO

Anexo 9. Aprobación por Comité de Investigación

Anexo 10. Carta no conflicto de intereses