

Delirio en niños críticamente enfermos

Delirium in critically ill children

Nancy Rocío Acosta-Murillo¹ 

¹ Universidad del Rosario - Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud - Departamento de Ciencias Biomédicas - Bogotá D.C. - Colombia. Correspondencia: Nancy Rocío Acosta Murillo. Departamento de Ciencias Biomédicas, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario. Carrera. 26 No 63B-48. Teléfono: + 57 1 2970200, ext.: 3315; celular: +57 3202364903. Bogotá D.C. Colombia. Correo electrónico: nancy.acosta@urosario.edu.co.

Resumen

El delirio en pacientes críticos es una condición médica que afecta tanto a adultos como a niños; en ambas poblaciones implica graves complicaciones como estancia hospitalaria prolongada, alto riesgo de muerte y deterioro cognitivo a largo plazo, así como mayores costos económicos en cuanto a la prestación de servicios de salud. La principal dificultad de esta condición en la población pediátrica es su adecuado reconocimiento, ya que puede presentarse en edades muy tempranas, incluso en niños lactantes, cuando sus signos y síntomas pueden confundirse o superponerse con otras patologías, tales como el síndrome de abstinencia. En consecuencia, en estos casos el uso de herramientas diagnósticas puede ser una labor compleja que implica múltiples dificultades.

Antes de 2011 no había muchos estudios que abordaran la evaluación del delirio en niños. Sin embargo, ese mismo año se estableció la primera escala desarrollada específicamente para el monitoreo de pacientes en unidades de cuidado intensivo pediátrico, lo que llevó a un aumento significativo del número de casos de delirio en niños menores de 5 años críticamente enfermos; esta situación hizo que los pediatras se interesaran más en estudiar esta importante patología.

La presente reflexión, basada en una revisión de la literatura, busca actualizar el amplio espectro fisiopatológico del delirio en niños críticamente enfermos y, de esta forma, mejorar su tamizaje, diagnóstico e intervenciones terapéuticas tempranas en todas las edades pediátricas, incluso en menores de 5 años.

Palabras clave: Delirio; Cuidados Críticos; Pediatría; Trastornos neurocognitivos (DeCS).

Abstract

Delirium in critically ill patients is a medical condition that affects adults and children alike and has serious consequences for both populations, including prolonged hospital stay, high risk of death, long-term cognitive impairment, as well as increased health care costs. In the pediatric population, the main complication of this condition lies in its difficult recognition given that it can occur at very early ages, even in infants, when its signs and symptoms can be confused or overlapped with other pathologies such as withdrawal syndrome. Consequently, diagnostic tools may be more difficult to implement and use in these cases.

Studies on delirium in children were scarce until 2011, when the first scale designed specifically for monitoring patients in pediatric intensive care units was developed. Thanks to this scale, the number of delirium cases in critically ill children under 5 years of age significantly increased, which in turn, made pediatricians to be more interested in studying this important pathology.

This reflection paper, based on a literature review, seeks to update the broad physiopathological spectrum of delirium in critically ill children and thus improve their screening, diagnosis and early treatment in all pediatric age groups, even in patients under 5 years of age.

Keywords: Delirium; Critical Care; Pediatrics; Neurocognitive Disorders (MeSH).

Acosta-Murillo NR. Delirio en niños críticamente enfermos. Rev. Fac. Med. 2020;68(4):586-96. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n4.77430>.

Acosta-Murillo NR. [Delirium in critically ill children]. Rev. Fac. Med. 2020;68(4):586-96. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n4.77430>.

Introducción

En la actualidad, se sabe que el delirio puede presentarse en niños con enfermedades críticas y que, aunque es una condición relativamente breve, durante la estancia en la unidad cuidado intensivo (UCI) algunos pacientes pediátricos presentan episodios recurrentes y pueden tener complicaciones con potenciales secuelas en su desarrollo.^{1,2}

Con el avance en el diseño y la validación de herramientas de tamizaje para identificar el delirio en niños, se ha establecido que su prevalencia en esta población es >20% y que su presencia tiene una importante relación con alto riesgo de morir, complicaciones intrahospitalarias, mayor estancia hospitalaria, estrés postraumático y discapacidad a largo plazo.³⁻⁵

El delirio en niños críticamente enfermos fue un tema ignorado durante años, pero en 1980 Prugh *et al.*,⁶ en un estudio de casos y controles realizado en 33 niños y adolescentes tempranos con trastornos agudos del sistema nervioso central (SNC) de tipo tóxico, metabólico y traumático y en 19 controles (sin ningún trastorno del SNC), reportaron que el delirio se asoció con diferencias significativas respecto al nivel de desarrollo infantil, la aparición de regresión y la persistencia de anomalías perceptivo-motoras leves (que implican posibles dificultades de aprendizaje) durante algunas semanas e incluso después de su recuperación.

A pesar de dicho precedente, no se hicieron más investigaciones al respecto sino hasta 2003, cuando Turkel & Tavaré⁷ realizaron un estudio retrospectivo para describir la presentación clínica, los síntomas y el resultado del delirio en niños y adolescentes, y encontraron que, de 1 027 consultas psiquiátricas realizadas entre abril de 1991 y diciembre de 1995, 84 pacientes de entre 6 meses y 18 años presentaron delirio. Los autores establecieron que la mortalidad en estos pacientes fue alta (20%); que la principal causa del delirio fue infección (33.33%), seguida por administración de medicamentos (19.04%), y que la evolución y los síntomas de esta condición fueron similares a los de los adultos.

Ante la necesidad de encontrar herramientas prácticas que permitan diagnosticar el delirio, en especial en pacientes graves, se diseñaron escalas de medición de la patología para ser usadas en las UCI. La detección del delirio antes del diseño de estos instrumentos se realizaba mediante una entrevista psiquiátrica clásica que se basaba en los criterios del manual DSM-III-R⁸ y posteriormente DSM-IV,⁹ sin tener en cuenta las particularidades de cada paciente. Dada esta situación, en 2001, con base en un instrumento diagnóstico de delirio en pacientes geriátricos llamado CAM (Confusion Assessment Method),¹⁰ se adaptaron como criterios de evaluación para pacientes los utilizados en el CAM-ICU (Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit)¹¹ y el ICDSC (Intensive Care Delirium Screening Checklist),¹² los cuales lograron mejorar y priorizar el

reconocimiento y el tratamiento oportuno de esta patología en adultos.

Posteriormente, en 2003, se publicó la primera escala diagnóstica de delirio para población pediátrica; este instrumento, que se llamó DRS (Delirium Rating Scale)¹³ y fue diseñado para ser diligenciado por psiquiatras, resultó ser muy laborioso de ejecutar, por lo que las investigaciones en el tema continuaron y el año siguiente se creó la escala PAED (Pediatric Anesthesia Emergency Delirium),¹⁴ descrita para niños en posoperatorio (delirio de emergencia). En 2011 se validó el instrumento pCAM-ICU (Pediatric Confusion Assessment Method for the ICU)¹⁵ que tuvo algunas desventajas como que requería la cooperación del paciente, estaba restringida a niños mayores de 5 años, entre otras.

En un intento por validar un instrumento ideal que detectara todos los tipos de delirio en pacientes de cualquier edad y nivel de desarrollo, en 2014 se diseñó la escala CAPD (Cornell Assessment of Pediatric Delirium),¹⁶ una herramienta unificada de detección estandarizada para población adulta y pediátrica¹⁷ bastante utilizada hoy en día y que fue traducida recientemente a español.¹⁸

La escala de más reciente aparición es la SOS-PD (Sophia Observation Withdrawal Symptoms-Scale-Pediatric Delirium), que surgió a partir de la hipótesis de que el síndrome de abstinencia causa delirio y que busca, de manera recursiva, que ambas patologías se evalúen simultáneamente.¹⁹ En la Tabla 1 se comparan las escalas de mayor uso en población pediátrica.²⁰

Según varios autores, el delirio tiene una fuerte relación entre su fisiopatología y la severidad de la enfermedad y el riesgo de morir,^{3,21,22} por lo que es de suma importancia comprender la patogénesis y los factores de riesgo asociados a su desarrollo, para así implementar métodos diagnósticos prácticos y específicos que permitan su reconocimiento oportuno en niños críticamente enfermos. Esto permitirá avanzar en la comprensión y establecer el impacto del delirio en el curso de la vida de los pacientes.

Fisiopatología

El delirio se define como una alteración aguda en la atención y la conciencia con alteraciones adicionales en la cognición; además, es una condición que no es producto de un trastorno neurocognitivo preexistente, sino que es causada por otra afección médica, siendo las enfermedades críticas las causas más comunes en niños.²⁰ Aunque no se conoce su fisiopatología, clínicamente se describen 3 tipos de delirio en niños: hipoactivo, hiperactivo y mixto (Tabla 2).

La fisiopatología del delirio es compleja y multifactorial, por lo que su comprensión aún no es completa y apenas se reconocen ciertos efectos a largo plazo de su tratamiento respecto a la recuperación de la función cerebral.^{20,23} En la Figura 1 se resumen los factores de riesgo asociados al desarrollo de este trastorno.

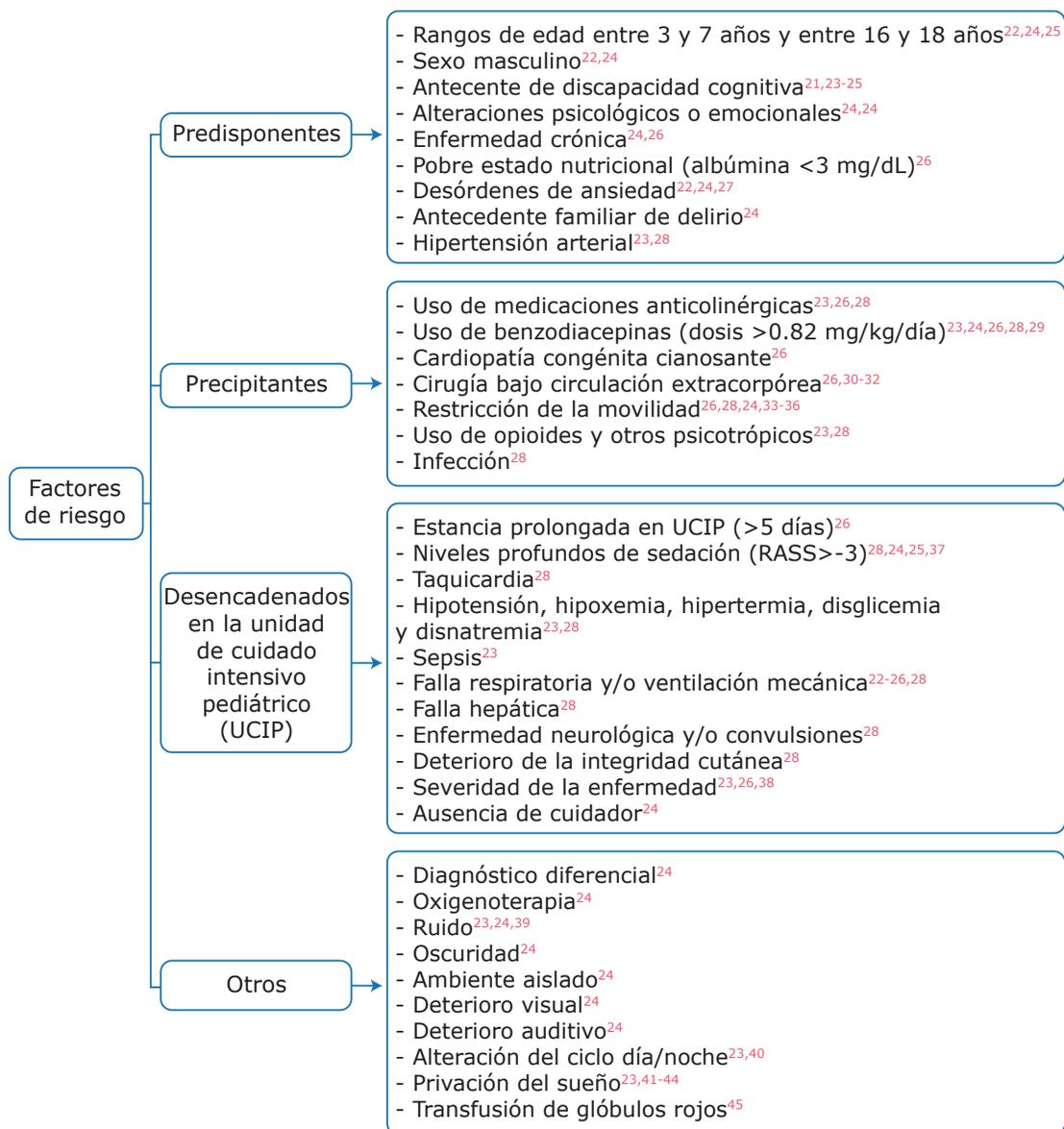


Figura 1. Factores de riesgo asociados al desarrollo de delirio. Fuente: Elaboración propia.

Por otra parte, varios estudios han abordado posibles factores asociados con la ocurrencia del delirio. Por ejemplo, Hughes *et al.*,⁴⁶ en un estudio realizado en 134 adultos (con una mediana de edad de 57 años), reportan que los niveles elevados de marcadores plasmáticos de activación endotelial y barrera hematoencefálica (BHE)/daño neurológico en pacientes críticamente enfermos

se asocian con la presencia prolongada de delirio. Durante la última década, el conocimiento histológico y fisiológico de la BHE ha mejorado significativamente, por ejemplo, se ha encontrado que las alteraciones del desarrollo de esta o su pérdida de funciones inducidas experimentalmente se asocian con disfunción y degeneración de las redes neuronales.⁴⁷

Tabla 1. Herramientas diagnósticas para la evaluación de delirio en niños.

Escala	Edad validada de uso	Método	Ventajas y desventajas
Pediatric Anesthesia Emergence Delirium (PAED) Scale ¹²	pCAM-ICU: Mayores de 1 año de edad	El médico clasifica al paciente valorando en una escala de 1 (no en absoluto) a 5 (extremadamente) su contacto visual, sus resultados orientados al objetivo, su conciencia del entorno, su inquietud, y si es consolable.	<ul style="list-style-type: none"> - Es válida y fácil de usar al lado de la cama para detectar el delirio hiperactivo. - Se basa en el comportamiento del paciente. - Tiene buena confiabilidad entre los evaluadores, así como sensibilidad y especificidad favorables para detectar delirio hiperactivo. - No se puede utilizar para detectar delirio hipoactivo, a menudo presente en niños.

Tabla 1. Herramientas diagnósticas para la evaluación de delirio en niños. (Continúa)

Escala	Edad validada de uso	Método	Ventajas y desventajas
Pediatric Confusion Assessment Method-Intensive Care Unit (pCAM-ICU) ¹³	Mayores de 5 años	Se basa en 4 características clave del delirio señaladas en los criterios del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-IV9: 1) cambio agudo o fluctuación en el estado mental, 2) inatención, 3) nivel de conciencia alterado y 4) pensamiento desorganizado. Si las características 1 y 2 no están presentes, el examen es negativo para delirio. Si además de las características 1 y 2, la 3 o la 4 están presentes, el examen es positivo para delirio.	<ul style="list-style-type: none"> - Está validada y es confiable para detectar el delirio. - Es eficiente, interactiva y permite una evaluación objetiva del paciente. - Se puede usar tanto en niños que están bajo ventilación mecánica como en niños que no lo están.
Cornell Assessment of Pediatric Delirium (CAPD) ¹⁴	Todas las edades	El cuidador hace preguntas que evalúan 8 componentes y puntúa cada ítem de 0 (nada) a 4 (extremadamente). Puntuaciones ≥ 9 indican delirio.	<ul style="list-style-type: none"> - Es una adaptación de la PAED que identifica mejor los delirios hipoactivo e hiperactivo mediante una escala de comportamiento. - Está validada en niños críticamente enfermos. - La evaluación se completa por el cuidador e incluye múltiples observaciones durante un período de tiempo. - Se puede utilizar para detectar comportamientos sutiles a lo largo del tiempo. - No requiere la participación del paciente, por lo que es bien tolerada y permite que las enfermeras a cargo la apliquen una vez por turno.

Fuente: Adaptado de Bettencourt & Mullen.²⁰

Tabla 2. Tipos de delirio en población pediátrica.

Tipo	Signos	Ejemplo
Hipoactivo 	El niño luce apático y desinteresado	Un niño que se acuesta tranquilamente en la cama y no hace contacto visual ni busca juguetes o miembros de la familia.
Hiperactivo 	El niño está irritable a pesar de facilitarle apropiadas medidas de confort	Un niño en edad escolar que recibe ventilación mecánica y está moviéndose constantemente en la cama a pesar de un adecuado manejo del dolor. Un paciente difícil de sedar.
Mixto 	El niño oscila entre hipoactividad e hiperactividad	Un adolescente que vacila entre gritar al personal y agitarse en la cama para mantener la calma y que mira a su alrededor sin interactuar con el personal en diferentes momentos del día.

Fuente: Adaptado de Bettencourt & Mullen.²⁰

Gracias a los avances en el estudio microscópico de la BHE se ha establecido que las células endoteliales son el elemento clave que le proporciona sus propiedades de barrera.⁴⁸ Todos los demás elementos estructurales de la multicapa especializada de la BHE (enzimas, receptores y transportadores) se encargan de regular el paso de

sustancias a través de ella para así dar un entorno estable al SNC, el cual es necesario para la correcta función neuronal ya que minimiza el daño celular y cualquier fenómeno inflamatorio que se pueda presentar.⁴⁹

La permeabilidad de la BHE puede ser o no disruptiva, lo que refleja la presencia o ausencia, respectivamente,

de alteraciones físicas en la barrera. La permeabilidad disruptiva se acompaña de cambios estructurales a nivel histológico, tales como daño a las células endoteliales o cambios en las uniones intercelulares, mientras que la no disruptiva ocurre a nivel molecular.⁴⁹

Se ha reportado que en animales sanos la permeabilidad de la BHE se ve afectada significativamente cuando se utilizan dosis sépticas de lipopolisacáridos.⁵⁰ Al respecto, se ha demostrado que la sepsis inducida en animales con el método ligadura y punción cecal (LPC) ocasiona edema vasogénico cerebral, lo que sugiere disrupción de la BHE en el círculo de Willis tan solo 6 horas posterior a la inducción; 24 horas después del procedimiento se ha encontrado citotoxicidad aguda, disminución de la utilización de la glucosa y alteración de la perfusión tisular y el flujo sanguíneo. Por tanto, hay una mayor respuesta inflamatoria del SNC y disfunción cognitiva como consecuencia directa de una respuesta inflamatoria sistémica profunda.⁵¹

De otro lado, en un estudio en pacientes con y sin delirio asociado a sepsis, Pfister *et al.*⁵² evaluaron la perfusión cerebral mediante doppler transcranial y espectroscopía de infrarrojo cercano, encontrando diferencias significativas en el índice de autorregulación cardiovascular, lo que puede deberse a una inflamación que impide la función endotelial cerebrovascular.

La hipertermia es otro factor con efectos en la autorregulación cerebral, el consumo de energía cerebral y el acoplamiento flujo-metabolismo en cerebros con lesión aguda; esto ha hecho que en modelos animales sin lesión neurológica traumática se estudie si el oxígeno cerebral en reposo y el consumo de glucosa aumentan durante la hipertermia corporal total.⁵¹

Se conocen 4 rutas por las cuales la respuesta inflamatoria sistémica puede enviar mensajes al SNC:⁵³

1. Mediante los órganos circunventriculares, unas estructuras del cerebro que carecen de BHE. En estos órganos, las citoquinas, como la interleucina-1 β , la interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), se diseminan libremente desde la sangre hacia el parénquima cerebral, donde pueden interactuar con poblaciones de macrófagos.
2. A través de la BHE intacta las citoquinas activan el endotelio, que a su vez envía señales a los macrófagos perivasculares adyacentes a las células endoteliales; estos macrófagos se comunican con la microglía, es decir, los macrófagos residentes dentro del parénquima cerebral.
3. Mediante aferencias sensoriales del nervio vago que se comunican con las poblaciones neuronales dentro del tronco cerebral tras la inflamación inducida en la cavidad peritoneal.
4. Mediante transporte activo directo de citoquinas a través de la BHE.

Estas rutas de comunicación explicarían cómo la inflamación induce alteraciones morfológicas en axones, células nerviosas, células gliales y endotelio vascular como resultado de la permeabilidad, tanto disruptiva como no disruptiva, de la BHE.⁵¹⁻⁵⁴

El delirio es principalmente ocasionado por cualquier amenaza a la homeostasis (estrés), por lo que esta es una patología que siempre se debe tener en cuenta en pacientes críticos. En este sentido, Maclulich *et al.*⁵⁵

sugieren que los sistemas de respuesta al estrés, como la respuesta conductual a la enfermedad, y la actividad del eje límbico-hipotalámico-pituitario-adrenal pueden estar involucrados en la fisiopatología del delirio.

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de delirio en la UCI se pueden clasificar en tres dominios: enfermedad aguda, exposición a medicamentos y efectos ambientales.⁵⁶ Dentro de las enfermedades agudas hay comorbilidades frecuentes que pueden contribuir a la manifestación del delirio, tales como pérdida de la función renal con reducción en la depuración de medicamentos, metabolitos u otras posibles neurotoxinas,⁵⁷ y estados posoperatorios cardíacos y no cardíacos.

Para estos últimos se han propuesto varios mecanismos mediante los cuales se desarrollan alteraciones cognitivas secundarias al daño tisular inducido por la cirugía y conocidas como disfunción cognitiva posoperatoria (DCPO); dentro de estas alteraciones se incluyen hipoperfusión, hipoxia, formación de microémbolos,⁵⁸ activación del sistema inmunitario periférico, neuroinflamación y neurodegeneración.

Por otro lado, algunos estudios sugieren que los fármacos anestésicos pueden facilitar o restringir la aparición de DCPO al suprimir la neurogénesis: Huang *et al.*⁵⁹ sostienen que en cirugía cardíaca los infartos cerebrales pueden contribuir a su desarrollo; Fan *et al.*⁶⁰ afirman que en niños ocurren con exposiciones a sevoflurano mayores a 3 horas, relacionándose con altos niveles séricos de caspasa-3, TNF- α , enolasa neuronal específica (NSE) e IL-6, y Jia *et al.*⁶¹ indican que su ocurrencia puede disminuir con el uso de dexmedetomidina en relación con menores niveles de NSE e IL-6.

Asimismo, según Hovens *et al.*⁶² se ha planteado que la disfunción cognitiva posoperatoria está mediada por procesos inflamatorios inducidos por procedimientos quirúrgicos que pueden influir en el funcionamiento neuronal, ya sea directamente o a través de la modulación de vías intraneuronales como el factor neurotrófico derivado del cerebro. Para comprobarlo, estos autores evaluaron la cognición, el comportamiento afectivo y los marcadores de neuroinflamación, factor neurotrófico derivado del cerebro y neurogénesis en ratas Wistar macho de 3 meses sometidas a cirugía abdominal, encontrando que estas presentaron cambios en su actividad exploratoria poco después de la cirugía, los cuales se asociaron con niveles posoperatorios plasmáticos elevados de IL-6. Además, reportaron que el aprendizaje espacial y la memoria de las ratas se vieron afectados durante las primeras 2 semanas posterior a la cirugía, mas no sus capacidades cognitivas no espaciales, lo que sugiere que la cognición dependiente del hipocampo es especialmente vulnerable al deterioro inducido por la cirugía.

En la última década, según Leroy & Schieveld,³¹ varios grupos de investigación han demostrado una importante prevalencia de delirio en niños sometidos a cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea y han establecido que su ocurrencia está asociada con resultados menos favorables del procedimiento, por lo que existen preocupaciones en relación con los resultados neurocognitivos y neuropsicológicos a futuro.

En una evaluación prospectiva de pacientes pediátricos (0-21 años) admitidos a una unidad de cuidado intensivo pediátrica cardiorrástica después de haber sido sometidos a cirugía de bypass de la arteria coronaria, la

incidencia de delirio fue del 49%, desarrollándose dentro de los primeros 3 días del posoperatorio, con una duración, en la mayoría de los casos, de entre 1 y 2 días. En dicho estudio también se encontró que la edad menor a 2 años, el retraso en el desarrollo en general, un puntaje ≥ 2 en el RASCH-1 (Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery), la presencia de enfermedad cardíaca cianótica y el registro de niveles de albúmina < 3 g/dL se asociaron de forma independiente con el desarrollo de delirio, el cual fue un predictor de estancia hospitalaria prolongada, con un aumento del 60% de días en la unidad de cuidado intensivo pediátrico (UCIP).³²

Estudios en adultos han evaluado algunos fármacos de uso frecuente en UCI que podrían predisponer la presencia de delirio. Esta lista incluye medicamentos de uso frecuente en UCIP como diuréticos, opioides, antihipertensivos, broncodilatadores, inotrópicos, anticoagulantes y otros de uso infrecuente en niños. En específico, se ha documentado que el uso de inotrópicos (por más de 12 horas), inhibidores de colinesterasa, anti-colinérgicos, anti-psicóticos, antidepresivos y fentanyl en dosis > 10 mcg/kg aumenta 3.4 veces el riesgo de presentar delirio.⁶³ Asimismo, se ha establecido que las benzodiacepinas, especialmente en infusión, provocan un aumento en el riesgo de delirio según la dosis.⁶⁴⁻⁶⁶ Y finalmente, el delirio se ha asociado con el uso de corticosteroides, aunque este hallazgo ha sido inconsistente.⁵⁶

La falta de luz del día, las alteraciones del ritmo circadiano, el nivel del sonido ambiente en la UCI y las interrupciones del sueño son factores de riesgo asociados al desarrollo de delirio.^{22,24,39-43,67}

En el único estudio que compara la fenomenología del delirio en niños con la de adultos y ancianos, Boesen *et al.*⁴³ afirman que el delirio infantil se caracteriza por un inicio más agudo pero menos diurno, por una mayor variabilidad de los síntomas y por menos alteraciones del ciclo sueño-vigilia. Aunque la gama de síntomas parece ser similar entre los grupos de edad, el delirio pediátrico (niños de 0 a 17 años) se caracteriza por alteraciones perceptuales más intensas, alucinaciones más graves, ilusiones profundas, mayor agitación y labilidad emocional más severa, así como deficiencias cognitivas aparentemente más leves.⁶⁸

Complicaciones

El delirio en sí mismo es una complicación grave y frecuente en pacientes críticamente enfermos; sin embargo, no se le ha dado la relevancia que requiere, pues se le considera un desenlace supuesto e intrascendente de cualquier enfermedad crítica.

Es frecuente que los pacientes se hagan daño a sí mismos al retirar sus dispositivos (tubos, catéteres, sondas, drenes, etc.), al caer o al rechazar la atención cuando presentan un episodio de delirio, por lo que es una obligación del personal de salud prevenir, reconocer, intervenir y tratar esta condición médica, que además puede ser un indicador de empeoramiento clínico en niños de cualquier edad.⁶⁹

Los conocimientos acerca de las secuelas del delirio en los pacientes pediátricos respecto a su potencial desarrollo cognitivo son limitados, pues resulta difícil atribuir la presencia de algún grado y tipo de discapacidad como consecuencia exclusiva a la presencia de esta condición, y no a un conjunto de factores asociados

a la gravedad de la enfermedad crítica y su evolución. De este modo, se han descrito múltiples escalas pediátricas para cuantificar la morbilidad o la discapacidad que pueden presentar los niños después de superar una enfermedad grave (Pediatric Overall Performance Category, Pediatric Cerebral Performance Category, Stanford-Binet Intelligence Scale (4ª edición), Bayley Scales of Infant Development (2ª edición) y Vineland Adaptive Behavior Scales), pero ninguna relaciona de manera específica el antecedente de delirio.⁷⁰

Las principales complicaciones del delirio en niños se han encontrado en los estados posoperatorios,⁷¹⁻⁷³ ya que los efectos se pueden presentar luego del período de recuperación.

Desde la primera descripción del delirio de emergencia hecha por Levy⁷¹ en 1945, se han establecido como posibles consecuencias los problemas de comportamiento (ansiedad, trastornos alimentarios, agresión y apatía). De igual forma, los niveles de ansiedad preoperatoria del paciente se han asociado con una mayor incidencia en esta clase de delirio²⁷ y en niños sometidos a anestesia profunda con sevoflurano se han documentado eventos de supresión electroencefalográfica, lo que en adultos se ha asociado con delirio posoperatorio y secuelas neurocognitivas. Infortunadamente, las consecuencias neurológicas inmediatas y a largo plazo de los eventos de discontinuidad electroencefalográfica (amplitud < 25 uV, con una duración de ≥ 2 segundos) durante la anestesia general en niños siguen siendo desconocidas, al igual que el comportamiento homeostático del cerebro durante la anestesia general.⁷⁴

Ninguna investigación hasta la fecha ha explorado qué impacto tiene el delirio en la morbilidad de los pacientes que sobreviven luego de haber ingresado a la UCIP, así que es pertinente que futuras investigaciones exploren el papel de esta condición médica como un factor modificable que relacione el ingreso a la UCIP con los resultados negativos después del alta.

Es importante mencionar que, según Paterson *et al.*,² los padres y cuidadores han sido negligentes al desconocer el impacto que tiene el delirio en el núcleo familiar, por lo que es necesario realizar nuevos estudios que examinen esta relación con el fin de informar y mejorar la práctica centrada en la familia.

Diversas investigaciones, tanto en adultos como en niños, han analizado la asociación entre delirio y mortalidad y han tenido resultados contradictorios. Por ejemplo, el estudio de Traube *et al.*³ demostró que el delirio es un importante predictor de mortalidad en niños (OR=4.4) según la puntuación del Pediatric Index of Mortality-3. No obstante, Klein-Klouwenberg *et al.*⁷⁵ concluyeron en su estudio, realizado en 1 112 pacientes adultos, que, en general, el delirio prolonga el ingreso en la unidad de cuidados intensivos, pero no causa la muerte en pacientes críticamente enfermos.

Tratamiento farmacológico y no farmacológico

Serafim *et al.*,⁷⁶ en una revisión sistemática de la literatura, recopilaron los estudios publicados entre 1980 y 2014 que evaluaron las intervenciones farmacológicas para tratar o prevenir el delirio en pacientes de UCI y concluyeron que ninguno de los agentes utilizados mejoraba los principales resultados clínicos, incluyendo la mortalidad. Los investigadores también encontraron que

el uso de antipsicóticos era la principal estrategia para disminuir la prevalencia de delirio en pacientes quirúrgicos de UCI y que el suministro de dexmedetomidina para ventilación mecánica era una posible estrategia preventiva para esta condición médica.⁷⁶

A continuación, se describe el uso de algunos fármacos que, aunque requieren mayor investigación en niños, han demostrado disminuir la prevalencia del delirio en adultos:

Las estatinas se han utilizado para reducir la neuroinflamación inducida por sepsis que afecta la permeabilidad de la BHE y provoca daño neuronal y edema vasogénico y citotóxico.⁷⁷ Su papel en la prevención del daño endotelial de la vasculatura cerebral y en la reducción del daño oxidativo con el consecuente efecto neuroprotector ha sido controvertido, pues, como lo sugieren Vallabhajosyula *et al.*,⁷⁸ no hay ningún beneficio en la incidencia de delirio con el suministro de este medicamento.

El ácido valproico, conocido antiepiléptico y estabilizador del estado de ánimo, fue usado en un estudio retrospectivo de Gangnon *et al.*⁷⁹ como una nueva opción de tratamiento para manejar el delirio. Los autores se basaron en los únicos 4 reportes de su uso y concluyeron que la dosis recomendada es de 23 mg/kg/día para reducir la agitación y el delirio, además aconsejaron usarlo concomitante con psicofármacos dentro de las primeras 48 horas luego de la presentación del evento.

Otros fármacos utilizados son los antipsicóticos y la clonidina: en un reporte de caso publicado en 2016, Shin *et al.*⁸⁰ recomendaron el uso de fármacos antipsicóticos

como el haloperidol y la risperidona cuando el delirio no se controla mediante tratamientos clásicos; asimismo, Wang *et al.*,⁸¹ en una revisión sistemática, indicaron que la clonidina puede actuar como un agente de ahorro de narcóticos, aunque también puede aumentar el riesgo de hipotensión significativa, por lo cual su uso rutinario como sedante en la población crítica requiere que se realicen más estudios controlados debido a que los datos siguen siendo insuficientes para apoyar su uso.

Respecto a la melatonina, Martínez *et al.*⁸² realizaron un estudio que se basó en que las perturbaciones del sueño y del ciclo día-noche juegan un papel importante en la aparición del delirio, por lo que la melatonina, al ser una hormona natural, segura y barata, se puede administrar para mejorar el sueño y de esta forma constituir un recurso terapéutico efectivo para el delirio.

Considerando los limitados recursos farmacológicos, la implementación de protocolos no farmacológicos en la prevención del delirio es una estrategia que ha demostrado disminuir el porcentaje de tiempo delirante en la UCI, al mismo tiempo que reduce el riesgo de desarrollo del mismo. Estos protocolos se encaminan, principalmente, a establecer guías apropiadas de sedoanalgesia y movilidad que incluyan las prácticas que se presentan en la Figura 2.⁸³ Un punto importante a tener en cuenta en las UCIP para prevenir el delirio en los pacientes es la utilidad de la música, ya que se cree que ayuda con la reducción de esta condición en adultos no críticos, aunque hasta el momento no hay ningún estudio que evalúe el efecto de la música en niños críticamente enfermos y con delirio.

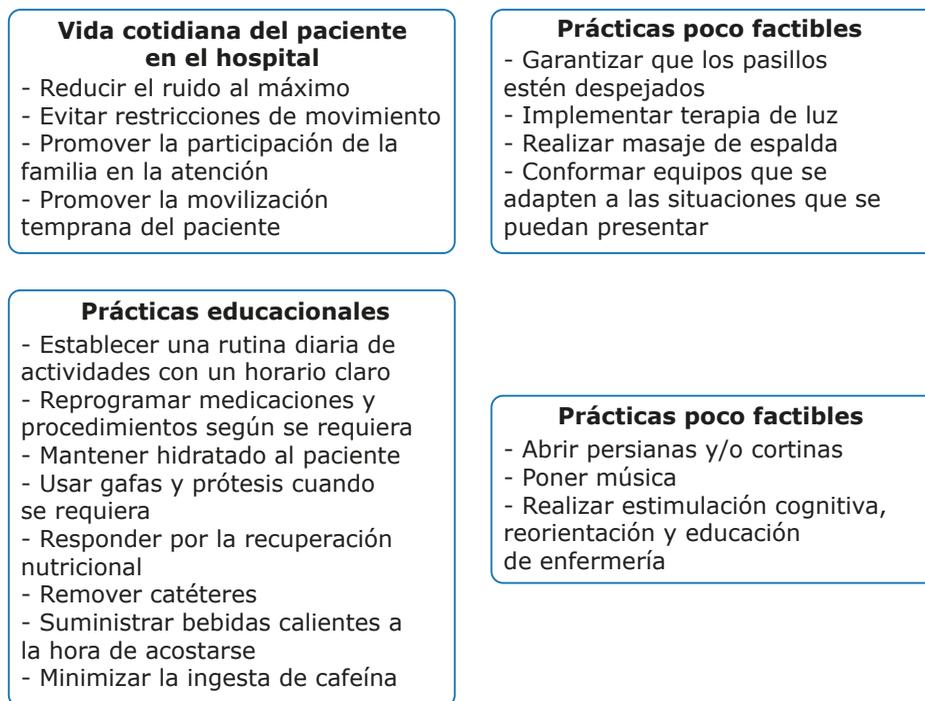


Figura 2. Estrategias no farmacológicas para manejo del delirio. Fuente: Elaboración propia.

Prevención

El enfoque preventivo del delirio se centra en la identificación, modificación y, cuando sea posible, corrección de las condiciones médicas subyacentes que pueden contribuir a su presentación, para lo cual resulta útil

la nemotecnia BRAIN MAPS (Tabla 3).²⁰ Es importante mencionar que ante la ausencia de evidencia en cuanto a intervenciones de manejo del delirio, la prevención resulta una herramienta primordial a tener en cuenta en pacientes críticamente enfermos que puedan padecerlo.

En la actualidad, y a pesar de los avances en las investigaciones en el tema, muchos niños hospitalizados experimentan delirio debido a que no se ha implementado un programa integral de evaluación y prevención del mismo,²⁰ por lo que existe una necesidad crítica de educación y compromiso sobre esta

condición y sus factores de riesgo en población pediátrica entre el personal de las UCIP,⁸⁴ fundamentalmente en aspectos como la interrupción del ritmo circadiano,⁴⁰⁻⁴⁴ que es considerado un desencadenante de delirio y cuyos principales factores de riesgo se presentan en la Figura 3.

Tabla 3. Proceso de evaluación de factores modificables que pueden contribuir al desarrollo de delirio en niños.

	
B	Brinde oxigenación: trate la hipoxia, mejore el gasto cardíaco, trate la anemia
R	Remueva o reduzca las drogas que puedan contribuir al delirio, tales como anticolinérgicos y benzodicepinas
A	Ambiente: entorno extraño, luces brillantes, ruido, restricción física, ausencia o cambio frecuente de cuidadores, horario irregular
I	Infección, inmovilización, inflamación
N	Nueva disfunción orgánica
M	Metabolismo: hiponatremia/hipernatremia, hipokalemia/hiperkalemia, hipoglicemia, hipocalcemia, alcalosis, acidosis
A	Amanecer (despertarse)/acostarse (dormirse): falta de rutina para la hora de dormir, alteraciones del ciclo sueño-vigilia
P	Pérdida de confort: demasiado dolor sin suficiente analgesia o presencia de dolor sobre-tratado con exceso de analgesia
S	Sedación: adaptación del nivel de sedación de acuerdo al objetivo terapéutico

Fuente: Adaptado de Bettencourt & Mullen.²⁰

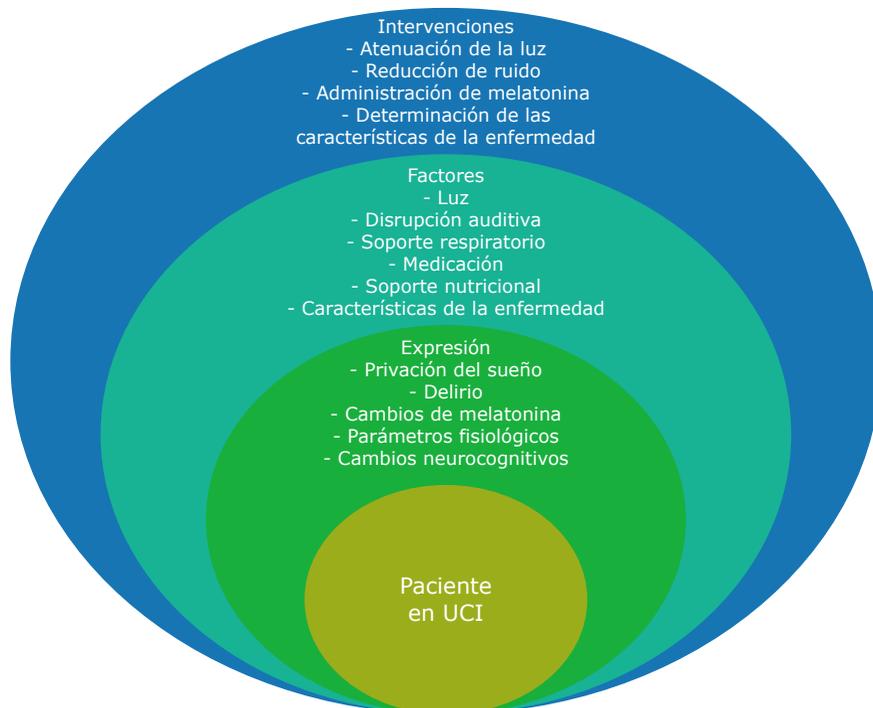


Figura 3. Disrupción del ciclo circadiano en los pacientes de UCI: resumen conceptual de factores, expresión e intervenciones. Fuente: Adaptado de Korompeli *et al.*⁴⁰

En este sentido, dado el impacto que la alteración de los ritmos circadianos en las UCI tiene en el desarrollo del delirio, Fan *et al.*⁶⁷ indican que una forma efectiva de regular estos ritmos es suplementar la luz diurna, y que esto

funciona incluso mejor que reducir la luz nocturna. Sobre la movilización temprana y la realización de actividad física en horas de la mañana se entiende claramente que es segura, factible y eficaz, aun en población pediátrica.³³⁻³⁶

Las medidas no farmacológicas, la implementación de protocolos preventivos y el diagnóstico temprano son tareas fundamentales para el inicio oportuno e integral del tratamiento para el delirio. Cuando estas medidas son ineficaces se pueden usar medicamentos. Además, el reconocimiento y el tratamiento del delirio en la UCIP sin duda mejoran los resultados en los niños críticamente enfermos a corto y largo plazo.⁸⁵

Conclusión

Es indispensable que durante la estancia en UCIP se empleen herramientas preventivas que permitan evitar el desarrollo de delirio. Esto debe realizarse de manera simultánea con evaluaciones diagnósticas diarias, de tal manera que esta condición se detecte en etapas iniciales, en las cuales sea posible implementar un tratamiento oportuno orientado a evitar resultados deletéreos como alto riesgo de muerte, larga estancia hospitalaria, deterioro neurocognitivo y/o neurocomportamental, problemas perceptuales y motores, desarrollo de estrés postraumático y costos económicos elevados. En este sentido, la investigación futura del delirio en niños críticamente enfermos debe adoptar un enfoque de «volver a lo básico», y centrarse en aspectos como la fisiopatología, los biomarcadores, las perspectivas de tratamiento y el pronóstico.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

A todos los niños que me permiten aprender y reflexionar sobre cómo ofrecerles un tipo de medicina que aún es ajena a los pacientes pediátricos.

Referencias

- Alvarez RV, Palmer C, Czaja AS, Peyton C, Silver G, Traube C, *et al.* Delirium is a Common and Early Finding in Patients in the Pediatric Cardiac Intensive Care Unit. *J Pediatr*. 2018;195:206-12. <https://doi.org/gdbssm>.
- Paterson RS, Kenardy JA, De Young AC, Dow BL, Long DA. Delirium in the Critically Ill Child: Assessment and Sequelae. *Dev Neuropsychol*. 2017;42(6):387-403. <https://doi.org/d8sg>.
- Traube C, Silver G, Gerber LM, Kaur S, Mauer EA, Kerson A, *et al.* Delirium and Mortality in Critically Ill Children: Epidemiology and Outcomes of Pediatric Delirium. *Crit Care Med*. 2017;45(5):891-98. <https://doi.org/f95x56>.
- Traube C, Silver G, Reeder RW, Doyle H, Hegel E, Wolfe HA, *et al.* Delirium in Critically Ill Children: An International Point Prevalence Study. *Crit Care Med*. 2017;45(4):584-90. <https://doi.org/d8xs>.
- Smith HAB, Fuchs DC, Pandharipande PP, Barr FE, Ely EW. Delirium: An Emerging Frontier in Management of Critically Ill Children. *Crit Care Clin* 2009;25(3):593-617. <https://doi.org/cgb6rk>.
- Prugh DG, Wagonfeld S, Metcalf D, Jordan K. A clinical study of delirium in children and adolescents. *Psychosom Med*. 1980;42(Suppl 1):177-95. <https://doi.org/d8kx>.
- Turkel SB, Tavaré CJ. Delirium in children and adolescents. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2003;15(4):431-5. <https://doi.org/d8kw>.
- American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Third Edition - Revised) DSM-III-R*. Washington D.C.: APA; 1879.
- American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fourth Edition - Revised) DSM-IV*. Washington D.C.: APA; 1894.
- Inouye SK, Van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegal AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: The Confusion Assessment Method. A new method for detecting delirium. *Ann Intern Med*. 1990;113(12):941-8. <https://doi.org/gfpfw5>.
- Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, *et al.* Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med*. 2001;29(7):1370-9. <https://doi.org/bdqr6d>.
- Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med*. 2001;27(5):859-64. <https://doi.org/b7vkrq>.
- Turkel SB, Braslow K, Tavaré CJ, Trzepacz PT. The delirium rating scale in children and adolescents. *Psychosomatics*. 2003;44(2):126-9. <https://doi.org/bzc3kf>.
- Sikich N, Lerman J. Development and psychometric evaluation of the pediatric anesthesia emergence delirium scale. *Anesthesiology*. 2004;100(5):1138-45. <https://doi.org/ddxnzr>.
- Smith HA, Boyd J, Fuchs DC, Melvin K, Berry P, Shintani A, *et al.* Diagnosing delirium in critically ill children: Validity and reliability of the Pediatric Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit. *Crit Care Med*. 2011;39(1):150-7. <https://doi.org/b9rddq>.
- Traube C, Silver G, Kearney J, Patel A, Atkinson TM, Yoon MJ, *et al.* Cornell Assessment of Pediatric Delirium: a valid, rapid, observational tool for screening delirium in the PICU. *Crit Care Med*. 2014;42(3):656-63. <https://doi.org/f5wz2z>.
- Schieveld JNM, van Zwieten JJ. From Pediatrics to Geriatrics: Toward a Unified Standardized Screening Tool for Delirium: A Thought Experiment. *Crit Care Med*. 2016;44(9):1778-80. <https://doi.org/d8xv>.
- Fernández-Carrión F, González-Salas E, Silver G, Traube C. Translation and Cultural Adaptation of Cornell Assessment of Pediatric Delirium to Spanish. *Pediatr Crit Care Med*. 2019;20(4):400-2. <https://doi.org/d8xw>.
- Ista E, van Beusekom B, van Rosmalen J, Kneyber MCJ, Lemson J, Brouwers A, *et al.* Validation of the SOS-PD scale for assessment of pediatric delirium: a multicenter study. *Crit Care*. 2018;22(1):309. <https://doi.org/d8xx>.
- Bettencourt A, Mullen JE. Delirium in Children: Identification, Prevention, and Management. *Crit Care Nurse*. 2017;37(3):e9-e18. <https://doi.org/gc6397>.
- Malas N, Brahmabhatt K, McDermott C, Smith A, Ortiz-Aguayo R, Turkel S. Pediatric Delirium: Evaluation, Management, and Special Considerations. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19(9):65. <https://doi.org/d8xz>.
- Holly C, Porter S, Echevarria M, Dreker M, Ruzehaji S. CE: Original Research: Recognizing Delirium in Hospitalized Children: A Systematic Review of the Evidence on Risk Factors and Characteristics. *Am J Nurs*. 2018;118(4):24-36. <https://doi.org/d8x2>.
- Smith M, Meyfroidt G. Critical illness: the brain is always in the line of fire. *Intensive Care Med*. 2017;43(6):870-3. <https://doi.org/d8x3>.

24. Franken A, Sebbens D, Mensik J. Pediatric Delirium: Early Identification of Barriers to Optimize Success of Screening and Prevention. *J Pediatr Health Care*. 2019;33(3):228-33. <https://doi.org/d8x5>.
25. Silver G, Traube C, Gerber LM, Sun X, Kearney J, Patel A, *et al*. Pediatric delirium and associated risk factors: a single-center prospective observational study. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16(4):303-9. <https://doi.org/f7b784>.
26. Patel AK, Bell MJ, Traube C. Delirium in Pediatric Critical Care. *Pediatr Clin North Am*. 2017;64(5):1117-32. <https://doi.org/gcj549>.
27. Mason KP. Paediatric emergence delirium: a comprehensive review and interpretation of the literature. *Br J Anaesth*. 2017;118(3):335-43.
28. Ricardo-Ramírez C, Álvarez- Gómez ML, Agudelo-Vélez CA, Zuluaga-Penagos S, Consuegra-Peña RA, Uribe-Hernández K, *et al*. Características clínicas, prevalencia y factores asociados al delirium en niños de 5 a 14 años de edad ingresados en cuidados intensivos. *Med Intensiva*. 2019;43(3):147-55. <https://doi.org/d8x4>.
29. Mody K, Kaur S, Mauer EA, Gerber LM, Greenwald BM, Silver G, *et al*. Benzodiazepines and Development of Delirium in Critically Ill Children: Estimating the Causal Effect. *Crit Care Med*. 2018;46(9):1486-91. <https://doi.org/gd4b6h>.
30. Bryant KJ. Pediatric Delirium in the Cardiac Intensive Care Unit: Identification and Intervention. *Crit Care Nurse*. 2018;38(4):e1-e7. <https://doi.org/d8zd>.
31. Leroy PL, Schievelld JNM. Mind the Heart: Delirium in Children Following Cardiac Surgery for Congenital Heart Disease. *Pediatr Crit Car Med*. 2017;18(2):196-8. <https://doi.org/d8r2>.
32. Patel AK, Biagas KV, Clarke EC, Gerber LM, Mauer E, Silver G, *et al*. Delirium in Children After Cardiac Bypass Surgery. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(2):165-71. <https://doi.org/f9vbhx>.
33. Piva TC, Ferrari RS, Schaan CW. Early mobilization protocols for critically ill pediatric patients: systematic review. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2019;31(2):248-57. <https://doi.org/d8x9>.
34. Cameron S, Ball I, Cepinskas G, Choong K, Doherty TJ, Ellis CG, *et al*. Early mobilization in the critical care unit: A review of adult and pediatric literature. *J Crit Care*. 2015;30(4):664-72. <https://doi.org/f7gn2s>.
35. Cuello-García CA, Mai SHC, Simpson R, Al-Harbi S, Choong K. Early Mobilization in Critically Ill Children: A Systematic Review. *J Pediatr*. 2018;203:25-33.e6. <https://doi.org/gfp4ws>.
36. Walker T, Kudchadkar SR. Early Mobility in the Pediatric Intensive Care Unit: Can We Move On? *J Pediatr*. 2018;203:10-2. <https://doi.org/d8zc>.
37. Kerson AG, DeMaria R, Mauer E, Joyce C, Gerber LM, Greenwald BM, *et al*. Validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) in critically ill children. *J Intensive Care*. 2016;4:65. <https://doi.org/gbrp8>.
38. Schievelld JNM, Lousberg R, Berghmans E, Smeets I, Leroy PLJM, Vos GD, *et al*. Pediatric illness severity measures predict delirium in a pediatric intensive care unit. *Crit Care Med*. 2008;36(6):1933-6. <https://doi.org/b446wb>.
39. Voigt LP, Reynolds K, Mehryar M, Chan WS, Kostelecky N, Pastores SM, *et al*. Monitoring sound and light continuously in an intensive care unit patient room: A pilot study. *J Crit Care*. 2017;39:36-9. <https://doi.org/gg339w>.
40. Korompeli A, Muurlink O, Kavrochorianou N, Katsoulas T, Filidissis G, Baltopoulos G. Circadian disruption of ICU patients: A review of pathways, expression, and interventions. *J Crit Care* 2017;38: 269-77. <https://doi.org/d8xn>.
41. Calandriello A, Tylka JC, Patwari PP. Sleep and Delirium in Pediatric Critical Illness: What Is the Relationship? *Med Sci (Basel)*. 2018;6(4):90. <https://doi.org/d8x7>.
42. Boyko Y, Jennum P, Nikolic M, Holst R, Oerding H, Toft P. Sleep in intensive care unit: The role of environment. *J Crit Care*. 2017;37:99-105. <https://doi.org/f9xk9q>.
43. Boesen HC, Andersen JH, Bendtsen AO, Jennum PJ. Sleep and delirium in unsedated patients in the intensive care Unit. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2016;60(1):59-68. <https://doi.org/f76mm8>.
44. Figueroa-Ramos MI, Arroyo-Novoa CM, Lee KA, Padilla G, Puntillo KA. Sleep and delirium in ICU patients: a review of mechanisms and manifestations. *Intensive Care Med*. 2009;35(5):781-95. <https://doi.org/cnkknbn>.
45. Nellis ME, Goel R, Feinstein S, Shahbaz S, Kaur S, Traube C. Association Between Transfusion of RBCs and Subsequent Development of Delirium in Critically Ill Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19(10):925-9. <https://doi.org/d8x8>.
46. Hughes CG, Pandharipande PP, Thompson JL, Chandrasekhar R, Ware LB, Ely EW, *et al*. Endothelial Activation and Blood-Brain Barrier Injury as Risk Factors for Delirium in Critically Ill Patients. *Crit Care Med*. 2016;44(9):e809-17. <https://doi.org/d8zf>.
47. Friedman A, Kaufer D. Blood-brain barrier in health and disease. *Semin Cell Dev Biol*. 2015;38:1. <https://doi.org/d8zg>.
48. Pascual-Garvi JM, González-Llanos F, Prieto-Arribas R, Cerdán S, Roda JM. La barrera hematoencefálica: desarrollo de una estructura que permite la heterogeneidad funcional del sistema nervioso central. *Rev Neurol*. 2004;38(6):565-81. <https://doi.org/d8zh>.
49. Varatharaj A, Galea I. The blood-brain barrier in systemic inflammation. *Brain Behav Immun*. 2017; 60:1-12. <https://doi.org/ggqsv7>.
50. Elwood E, Lim Z, Naveed H, Galea I. The effect of systemic inflammation on human brain barrier function. *Brain Behav Immun*. 2017;62:35-40. <https://doi.org/f9264x>.
51. Cremer OL, Kalkman CJ. Cerebral pathophysiology and clinical neurology of hyperthermia in humans. *Prog Brain Res*. 2007;162:153-69. <https://doi.org/bqdcnz>.
52. Pfister D, Siegemund M, Dell-Kuster S, Smielewski P, Rüegg S, Strebel SP *et al*. Cerebral perfusion in sepsis-associated delirium. *Crit Care*. 2008;12(3):R63. <https://doi.org/bjn7pz>.
53. Perry VH. The influence of systemic inflammation on inflammation in the brain: implications for chronic neurodegenerative disease. *Brain Behav Immun*. 2004;18(5):407-13. <https://doi.org/dx72h5>.
54. Cunningham C, MacLulich AMJ. At the extreme end of the psychoneuroimmunological spectrum: Delirium as a maladaptive sickness behaviour response. *Brain Behav Immun*. 2013;28:1-13. <https://doi.org/f4mnq9>.
55. MacLulich AMJ, Ferguson KJ, Miller T, de Rooij SEJA, Cunningham C. Unravelling the pathophysiology of delirium: a focus on the role of aberrant stress responses. *J Psychosom Res*. 2008;65(3):229-38. <https://doi.org/ffxvfw>.
56. Slooter AJC, Van de Leur RR, Zaal IJ. Delirium in critically ill patients. *Handb Clin Neurol*. 2017;141: 449-66. <https://doi.org/d8zk>.
57. Siew ED, Fissell WH, Tripp CM, Blume JD, Wilson MD, Clark AJ, *et al*. Acute kidney injury as a Risk Factor for Delirium and Coma during Critical Illness. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;195(12):1597-1607. <https://doi.org/gbjtjt>.
58. Hovens IB, Schoemaker RG, Van der Zee EA, Heineman E, Izaks GJ, Van Leeuwen BL. Thinking through postoperative cognitive dysfunction: How to bridge the gap between clinical and pre-clinical perspectives. *Brain Behav Immun*. 2012;26(7):1169-79. <https://doi.org/f3955c>.
59. Huang C, Mårtensson J, Gögenur I, Asghar MS. Exploring Postoperative Cognitive Dysfunction and Delirium in Noncardiac

- Surgery Using MRI: A Systematic Review. *Neural Plast.* 2018;2018:1281657. <https://doi.org/d8rs>.
60. Fan CH, Peng B, Zhang FC. The postoperative effect of sevoflurane inhalational anesthesia on cognitive function and inflammatory response of pediatric patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(12):3971-5. <https://doi.org/d8rt>.
 61. Jia ZM, Hao HN, Huang ML, Ma DF, Jia XL, Ma B. Influence of dexmedetomidine to cognitive function during recovery period for children with general anesthesia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(5):1106-11.
 62. Hovens IB, Schoemaker RG, Van der Zee EA, Absalom AR, Heinen E, Van Leeuwen BL. Postoperative cognitive dysfunction: Involvement of neuroinflammation and neuronal functioning. *Brain Behav Immun.* 2014;38:202-10. <https://doi.org/d8rw>.
 63. Tse L, Schwarz SK, Bowering JB, Moore RL, Burns KD, Richford CM, *et al.* Pharmacological risk factors for delirium after cardiac surgery: a review. *Curr Neuropharmacol.* 2012;10(3):181-96. <https://doi.org/d8zn>.
 64. da Silva PS, Reis ME, de Aguiar VE, Fonseca MC. Use of fentanyl and midazolam in mechanically ventilated children—Does the method of infusion matter? *J Crit Care.* 2016;32:108-13. <https://doi.org/f8b7rg>.
 65. Zaal IJ, Devlin JW, Hazelbag M, Klein-Klouwenberg PM, van der Kooi AW, Ong DS, *et al.* Benzodiazepine-associated delirium in critically ill adults. *Intensive Care Med.* 2015;41(12):2130-7. <https://doi.org/f7w2h5>.
 66. Motta E, Luglio M, Figueiredo-Delgado A, Brunow-de Carvalho W. Importance of the use of protocols for the management of analgesia and sedation in pediatric intensive care unit. *Rev Assoc Med Bras.* 2016;62(6):602-9. <https://doi.org/f9cfmt>.
 67. Fan EP, Abbott SM, Reid KJ, Zee PC, Maas MB. Abnormal environmental light exposure in the intensive care environment. *J Crit Care.* 2017;40:11-4. <https://doi.org/gcmjdz>.
 68. Leentjens AFG, Schieveld JNM, Leonard M, Lousberg R, Verhey FRJ, Meagher DJ. A comparison of the phenomenology of pediatric, adult, and geriatric delirium. *J Psychosom Res* 2008;64(2):219-23. <https://doi.org/d26cgk>.
 69. Holly C, Cantwell ER, Jadotte Y. Acute delirium: differentiation and care. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2012;24(1):131-47. <https://doi.org/d8zx>.
 70. Fiser DH, Long N, Roberson PK, Hefley G, Zolten K, Brodie-Fowler M. Relationship of pediatric overall performance category and pediatric cerebral performance category scores at pediatric intensive care unit discharge with outcome measures collected at hospital discharge and 1- and 6-month follow-up assessments. *Crit Care Med.* 2000;28(7):2616-20. <https://doi.org/c8tppc>.
 71. Levy DM. Psychic trauma of operations in children: and a note on combat neurosis. *Am J Dis Child.* 1945;69(1):7-25. <https://doi.org/cnrjc5>.
 72. Cole JW, Murray DJ, McAllister JD, Hirshberg GE. Emergence behaviour in children: defining the incidence of excitement and agitation following anaesthesia. *Paediatr Anaesth.* 2002;12(5):442-7. <https://doi.org/d2gxpp>.
 73. Voepel-Lewis T, Malviya S, Tait AR. A prospective cohort study of emergence agitation in the pediatric postanesthesia care unit. *Anesth Analg.* 2003;96(6):1625-30. <https://doi.org/fbr7x7>.
 74. Cornelissen L, Bergin AM, Lobo K, Donado C, Soul JS, Berde CB. Electroencephalographic discontinuity during sevoflurane anesthesia in infants and children. *Paediatr Anaesth.* 2017;27(3):251-62. <https://doi.org/f9qb2g>.
 75. Klein-Klouwenberg PM, Zaal IJ, Spitoni C, Ong DS, Van der Kooi AW, Bonten MJM, *et al.* The attributable mortality of delirium in critically ill patients: prospective cohort study. *BMJ.* 2014;349:g6652-62. <https://doi.org/gb3ssh>.
 76. Serafim RB, Bozza FA, Soares M, Do Brasil PEAA, Tura BR, Ely EW, *et al.* Pharmacologic prevention and treatment of delirium in intensive care patients: A systematic review. *J Crit Care.* 2015;30(4):799-807. <https://doi.org/f7gh5x>.
 77. Reis PA, Alexandre PCB, D'Avila JC, Siqueira LD, Antunes B, Estado V, *et al.* Statins prevent cognitive impairment after sepsis by reverting neuroinflammation, and microcirculatory/endothelial dysfunction. *Brain Behav Immun.* 2017;60:293-303. <https://doi.org/d8zz>.
 78. Vallabhajosyula S, Kanmanthareddy A, Erwin PJ, Esterbrooks DJ, Morrow LE. Role of statins in delirium prevention in critical ill and cardiac surgery patients: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care.* 2017;37:189-96. <https://doi.org/f9xgb5>.
 79. Gagnon DJ, Fontaine GV, Smith KE, Riker RR, Miller 3rd RR, Lerwick PA, *et al.* Valproate for agitation in critically ill patients: A retrospective study. *J Crit Care.* 2017;37:119-25. <https://doi.org/f9xdmt>.
 80. Shin YH, Lee SH, Kim DY. Risperidone in child with untractable emergency delirium: a case report. *Korean J Anesthesiol.* 2016;69(6):623-6. <https://doi.org/gbrdr8>.
 81. Wang JG, Belley-Coté E, Burry L, Duffett M, Karachi T, Perri D, *et al.* Clonidine for sedation in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2017;21(1):75. <https://doi.org/gbxvk9>.
 82. Martinez FE, Anstey M, Ford A, Roberts B, Hardie M, Palmer R, *et al.* Prophylactic Melatonin for Delirium in Intensive Care (Pro-MEDIC): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2017;18(1):4. <https://doi.org/d8sk>.
 83. Rivosecchi RM, Kane-Gill SL, Svec S, Campbell S, Smithburger PL. The implementation of a nonpharmacologic protocol to prevent intensive care delirium. *J Crit Care.* 2016;31(1):206-11. <https://doi.org/f73jpf>.
 84. Flaigle MC, Ascenzi J, Kudchadkar SR. Identifying Barriers to Delirium Screening and Prevention in the Pediatric ICU: Evaluation of PICU Staff Knowledge. *J Pediatr Nurs.* 2016;31(1):81-4. <https://doi.org/gfrbtj>.
 85. Kalvas LB. The Life Course Health Development Model: A theoretical research framework for paediatric delirium. *J Clin Nurs.* 2019;28(11-12):2351-60. <https://doi.org/d8z6>.