

# Tratamiento farmacológico del delirium

Enric Duaso<sup>a</sup>, Francesc Formiga<sup>b</sup> y Daniel Rodríguez<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Ámbito Geriátría. Consorci Sanitari de Terrassa. Terrassa. Barcelona. España.

<sup>b</sup>UFISS Geriátría. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

El abordaje del delirium exige una actuación compleja e interdisciplinar sobre distintas fases, entre las que podemos destacar la identificación de los factores predisponentes y de los desencadenantes, el cálculo del riesgo de padecer delirium, las actuaciones preventivas y el tratamiento etiológico y sintomático.

## Palabras clave

Síndromes geriátricos. Delirium. Tratamiento farmacológico.

## Pharmacological treatment of delirium

Delirium is a complex clinical problem requiring a multidisciplinary approach in distinct phases. The main objectives in delirium management are to identify and control of predisposing and precipitating factors, calculate the patient's risk score for developing delirium and, finally, apply preventive measures and etiologic and symptomatic treatment.

## Key words

Geriatric syndromes. Delirium. Pharmacological treatment.

## INTRODUCCIÓN

El delirium, o cuadro confusional agudo, es uno de los síndromes geriátricos más frecuentes en el paciente hospitalizado, bien sea por patología médica o quirúrgica<sup>1,2</sup>. Una vez establecido clínicamente, se define por presentar las siguientes características: alteración en la atención, inicio agudo y curso fluctuante, trastornos de la percepción, declive cognitivo, cambios en el nivel de consciencia y diferencias psicomotrices que van de estados hiperactivos a hipoactivos; los mixtos son los más frecuentes.

En muchas ocasiones, el inicio del delirium es subagudo, apareciendo un cuadro prodrómico, o subsíndrome, que

**Tabla 1.** Fases de identificación, prevención y tratamiento del delirium

Inicio o primer paso
Prevención
No farmacológica
Farmacológica
Tratamiento
No farmacológico
Farmacológico
Etiológico
Sintomático

precederá en algunas horas o días al delirio establecido. Actitud más demandante, déficit de concentración, ansiedad e irritabilidad, entre otras características, nos deben hacer pensar en esta situación prodrómica ya que, no necesariamente, terminará en un delirium establecido si se toman las medidas necesarias con celeridad y de forma sistematizada.

Ante estos hechos, el abordaje del delirium exige una actuación compleja e interdisciplinar sobre distintas fases resumidas en la tabla 1 y bien definidas en anteriores publicaciones<sup>3</sup> de las que, en esta ocasión, sólo expondremos aquellas en que se requiere tratamiento farmacológico, bien sea preventivo o sintomático.

## PREVENCIÓN FARMACOLÓGICA

En un tema relativamente novedoso, como el que nos ocupa en este apartado de prevención farmacológica, hemos de ser muy cautos a pesar de representar todo un reto para los clínicos, que quisiéramos dar con un tratamiento farmacológico profiláctico efectivo como, en su día, lo fueron las heparinas de bajo peso molecular para la trombosis venosa.

En la actualidad no disponemos de un fármaco profiláctico aceptado por la comunidad científica y en realidad has-

Correspondencia: Dr. E. Duaso.

Ámbito Geriátría. Consorci Hospitalari de Terrassa. Terrassa. Barcelona. España.

Correo electrónico: 20848edm@comb.es

Recibido el 27-3-2008; aceptado el 5-5-2008.

ta hace poco tiempo carecíamos de cualquier referencia bibliográfica al respecto. Sin embargo, el conocimiento del déficit colinérgico en la fisiopatología del delirium nos hace pensar en que si intervenimos a ese nivel incrementando los valores de acetilcolina, podemos actuar a modo de prevención en referencia a la incidencia e intensidad del delirium; es así como surgen dos referencias, en 2004 y 2005, sobre la utilización de fármacos Inhibidores de la acetil colinesterasa (IACE), basadas en 2 estudios, de débil diseño y con escaso número de pacientes reclutados, que nos haría pensar que ésta sería una vía correcta para la prevención del delirium<sup>4,5</sup>. En un tercer trabajo, mejor diseñado y más reciente<sup>6</sup>, no se aprecia ese beneficio en la prevención de delirium utilizando un IACE de forma profiláctica, aunque si se aprecia una tendencia positiva hacia ello. En este estudio se pondría en evidencia que no tenemos un fármaco de acción rápida que actúe en la vía colinérgica. Aquellos de que disponemos son de acción retardada debido a que, por su mala tolerancia, se han de administrar con una lenta titulación. Por ello, en una reciente revisión sobre el tema de los IACE se concluye en la falta de eficacia respecto a la utilización de esos fármacos, en el tratamiento farmacológico profiláctico del delirium<sup>7</sup>.

Mucho más controvertido sería pensar en la utilización de neurolepticos para el tratamiento preventivo farmacológico. Sin embargo, un estudio publicado en octubre de 2005<sup>8</sup> abre una nueva ventana hacia la profilaxis farmacológica, al mostrar una reducción en la severidad y duración del delirium de los pacientes que fueron tratados con dosis bajas de haloperidol, a pesar de no haber conseguido una reducción en su incidencia. Esto posibilitó una reducción en la estancia hospitalaria con abaratamiento de los costes derivados de ésta, y fue un tratamiento bien tolerado. Recientemente, en la misma sintonía, se ha publicado un nuevo estudio que muestra cómo dosis bajas profilácticas de haloperidol, reducen la severidad y la duración del síndrome, acortando el período de ingreso hospitalario quirúrgico de aquellos pacientes ancianos con riesgo de padecer delirium<sup>9</sup>.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El delirium puede instaurarse clínicamente a pesar de efectuar, de forma correcta, cada uno de los procedimientos farmacológicos y no farmacológicos preventivos que se han descrito como efectivos<sup>3</sup>; en otras ocasiones, el delirium puede manifestarse al no haber seguido una sistemática correcta de identificación del riesgo ni de prevención de éste. Incluso, en ocasiones, nuestra práctica asistencial diaria puede contribuir, de forma involuntaria, a aflorar elementos desencadenantes. Por todo esto, el tratamiento del delirium hemos de iniciarlo con todas las medidas de prevención no farmacológica y ampliarlo con nuevas estrategias, tanto a nivel no farmacológico como a nivel farmacológico.

El tratamiento farmacológico tiene dos vertientes claramente diferenciadas, que consisten en tratar, por un lado, los factores desencadenantes (tratamiento etiológico) y, por el otro, controlar la sintomatología del delirium (tratamiento sintomático). En ocasiones, el etiológico puede preceder al sintomático y, en otras, el tratamiento sintomático puede preceder al etiológico; sin embargo, lo más frecuente es que, ambos tratamientos, se apliquen de forma conjunta.

### Tratamiento etiológico

El primer paso ha de ir dirigido a revisar, de forma exhaustiva aun habiéndolo hecho previamente, aquellos fármacos que el paciente tiene prescritos, en especial los de reciente introducción. Evitaremos, en lo posible, los fármacos anticolinérgicos y aquellos con potencial anticolinérgico (tabla 2), los antihistamínicos, las benzodiacepinas, los fármacos dopaminérgicos y los mórficos. Existen situaciones en que fármacos utilizados para el control sintomático del delirium, pueden empeorarlo, como así lo reportaron Lim et al<sup>10</sup> respecto a olanzapina, lo que alude a su efecto anticolinérgico.

En general, existe consenso respecto a que la base del tratamiento del delirium es la corrección de los factores desencadenantes, entre los que cabe remarcar la alteración hídroelectrolítica, la anemia, la fiebre, la hipoxia, la deshabitación al alcohol y la abstinencia a benzodiacepinas (ambas situaciones con loracepam), entre otros muchos.

### Tratamiento sintomático

Es en el tratamiento farmacológico sintomático donde nos encontramos con la piedra angular del delirium. Sin embargo, estamos ante un apartado en el que, todavía, quedan muchas preguntas para responder.

Los fármacos más utilizados en el control sintomático del delirium son los neurolepticos. Esto justifica que nos basemos en distintos trabajos<sup>11,12</sup> para poder definir este grupo farmacológico en relación con el tratamiento.

De forma esquemática, podemos clasificar los neurolepticos en típicos y atípicos. Dentro de los neurolepticos típicos el más utilizado en el tratamiento del delirium es el haloperidol. Por presentar menos efectos anticolinérgicos, su utilización es más recomendable a la del resto de fármacos de su grupo; no obstante, presenta otros efectos secundarios, entre los que cabe destacar: la prolongación del período QT, el síndrome neuroleptico maligno y los síntomas extrapiramidales (parkinsonismo, distonía aguda o tardía, discinesia y acatisia). En referencia al segundo grupo (neurolepticos atípicos)<sup>11,12</sup>, observamos que, en comparación con los típicos, presentan la misma efectividad en el control de síntomas conductuales, observándose menos efectos secundarios (síntomas extrapiramidales [SEP], sedación) y menor morbilidad.

**Tabla 2.** Fármacos con acción anticolinérgica central

Acción anticolinérgica definida	Posible acción anticolinérgica
Amitriptilina	Alprazolam
Amoxapina	Maleato de bromfeniramina
Benzotropina	Bupropión
Cloropromacina	Captopril
Clorofeniramina	Cimetidina
Clozapina	Clortalidona
Desmethylimipramina	Cloracepato
Difenidramina	Codeína
Doxepina	Colchicina
Hidroxacina	Cumarínicos
Hioscinamina	Diacepam
Imipramina	Digoxina
Bromuro de ipratropio inhalado	Dipiridamol
Loxapina	Disopiramida
Meclicina	Furosemida
Meperidina	Haloperidol
Nortriptilina	Hidralacina
Oxibutinina	Hidrocortisona
Paroxetina	Isosorbida
Perfenazina	Nifedipino
Promacina	Olanzapina
Prometacina	Prednisona
Quetiapina	Quinidina
Tioridacina	Ranitidina
Trifluoperacina	Teofilina
	Triamterene

En la tabla 3 mostramos los efectos secundarios de los neurolépticos de más amplia utilización.

A raíz de la persistente controversia sobre el uso de neurolépticos en el anciano con demencia, autores de nuestro entorno revisaron el tema<sup>13</sup> y, a forma de resumen, desta-

caron distintos aspectos sobre la utilización de neurolépticos típicos, en particular sobre el haloperidol. En primer lugar, la existencia de poca evidencia sobre su beneficio, motivo por el que la Cochrane, respecto al haloperidol, se posiciona en que no debe utilizarse sistemáticamente en pacientes ancianos con demencia y agitación; por otro lado, en un estudio retrospectivo, en el que se aprecia que la mortalidad relacionada con la administración de haloperidol sería superior a la relacionada con la administración de olanzapina/risperidona (el 21,4 frente al 4,8%); finalmente, apuntan a un mínimo de 2 estudios, donde se sugiere que el riesgo de accidente cerebrovascular puede ser igual, o superior, con haloperidol que con olanzapina/risperidona. En otros estudios, también de nuestro entorno<sup>14</sup>, no se aprecia incidencia de accidente cerebrovascular por la utilización de risperidona.

Respecto al riesgo de muerte asociado a la utilización de neurolépticos, también existe un debate sometido a continua controversia. Recientes revisiones<sup>15,16</sup> sugieren que el riesgo de muerte asociado a la utilización de antipsicóticos típicos es comparable, y posiblemente mayor, con el asociado a la utilización de los antipsicóticos atípicos. Hasta nueva evidencia, los médicos deberían considerar todos los antipsicóticos con un riesgo equiparable entre sí, al utilizarlos en pacientes ancianos.

En una nueva revisión<sup>17</sup> en que se han evaluado cuatro estudios, de distinto diseño, en referencia a la utilización de haloperidol frente a risperidona, olanzapina frente a haloperidol y quetiapina frente a haloperidol, se pone en evidencia que estos antipsicóticos atípicos son tan eficaces como el haloperidol, en aquellos pacientes afectados de delirium en el contexto de una enfermedad aguda. Además, podrían asociarse a una menor frecuencia de efectos extrapiramidales<sup>18-22</sup>. A pesar de ello, los autores sugieren que estas conclusiones están basadas en revisiones de un bajo número de estudios.

En la actualidad, respecto al tratamiento del delirium, no tenemos evidencia de que el haloperidol, a dosis bajas, tenga distinta eficacia que los antipsicóticos atípicos (olanzapina y risperidona). Tampoco tenemos evidencia de que tenga una mayor frecuencia de efectos secundarios<sup>23</sup>. Dosis bajas de haloperidol pueden ser efectivas en reducir la gravedad y la duración del delirium postopera-

**Tabla 3.** Efectos secundarios de los neurolépticos de más amplia utilización

	Risperidona	Olanzapina	Quetiapina	Haloperidol
Extrapiramidalismo	+/++	+		
	0/+	++++		
Hipotensión	++	++	+++	++
Aumento de peso	+	+++	+	0/+
Anticolinérgico	0	++	0/+	+
Somnolencia	+	++	+++	+

torio al compararlo con placebo. Sin embargo, dosis altas de haloperidol se han asociado a una mayor aparición de efectos secundarios, principalmente parkinsonismos. Estas conclusiones tienen su punto de debilidad porque están basadas en un número reducido de estudios y difícilmente pueden incluirse dentro de las recomendaciones sobre el tratamiento sintomático del delirium.

Respecto al tratamiento sintomático del delirium, las guías de consenso de expertos en la utilización de antipsicóticos en la población mayor<sup>24</sup> recomiendan la utilización de antipsicóticos como tratamiento sintomático; es prioritario el tratamiento por un corto periodo. No hay consenso en el antipsicótico de primera elección; la risperidona 0,75-1,75 mg/día es el fármaco de segunda elección preferente y la quetiapina el de segunda elección no preferente. Tampoco existe consenso en la utilización de antipsicóticos típicos, ni en la utilización de olanzapina como segunda elección no preferente. Asimismo se posicionan a favor de haloperidol en caso de no disponer de la vía oral.

Delante de este hecho y nuevamente haciendo referencia a la controversia sobre el uso de neurolépticos del artículo de Cruz Jentoft et al<sup>13</sup>, podemos extraer las siguientes consideraciones en apoyo a las guías de consenso previamente expuestas. La Organización Mundial de la Salud deja a la risperidona como único medicamento con indicación en el tratamiento de los síntomas de conducta y psicológicos asociados a la demencia (agitación, agresividad, delirios, alucinaciones). Sin embargo, hemos de seguir las recomendaciones de la Agencia Española del Medicamento y productos sanitarios en pacientes con demencia durante el tratamiento con risperidona y tener muy presente que no existe ningún fármaco, de los investigados, lo suficientemente bien constatado como para ser indiscutible.

Llegados a este punto, debemos especificar sobre la risperidona que la dosis de administración ha de estar comprendida entre 0,5 mg y 1,75 mg/24 h, repartidos en 1-4 tomas al día. El inicio de su acción se sitúa a los 30-45 min tras su administración, y ésta es por vía oral. En referencia a la duración de ese tratamiento, se recomienda su retirada, de forma progresiva, a los 6 días de remitidos los síntomas de delirium.

La risperidona muestra ser un fármaco seguro y eficaz en el tratamiento de los síntomas de delirium en pacientes hospitalizados en un servicio médico, tal y como se desprende de un estudio<sup>24</sup> prospectivo, multicéntrico y observacional sobre 64 pacientes médicos con una mediana de edad de 67,3 años, en los que se administró una dosis media de 2,6 mg para el control de delirium. La eficacia fue del 90,6% y sólo se presentó un 3% de efectos secundarios, entre los que no había ningún SEP. También en los pacientes quirúrgicos hospitalizados muestra su efectividad tal y como reporta, congratulándose, Okumura<sup>26</sup> en referencia a 2 pacientes intervenidos quirúrgicamente.

Otros fármacos utilizados en el tratamiento del delirium tendrían su indicación en el caso en que la dosis de neurolépticos haya de ser superior a la recomendada (0,5 mg-2 mg/4 h en el caso del haloperidol; 0,5 mg-1,75 mg/24 h en el caso de la risperidona), en aquellos casos en que el desencadenante haya sido la privación a benzodiazepinas o la deshabitación al alcohol, como así queda expresado en la excelente revisión de Álvarez-Fernández et al<sup>21</sup>, o el propio dolor posquirúrgico<sup>27</sup>. En estas situaciones han mostrado ser efectivos fármacos como la trazodona, la mirtazapina, el lorazepam o la gabapentina.

## RESUMEN

En forma de reflexión: no disponemos de un fármaco ideal con efecto colinérgico inmediato, ni existe suficiente evidencia sobre la utilidad del tratamiento farmacológico profiláctico, ni sobre el tratamiento sintomático y, además, tenemos totalmente descuidado el tratamiento del delirium hipoactivo. Todo ello nos conduce a la clara necesidad de nuevos estudios, bien diseñados, en referencia a la prevención y tratamiento farmacológico del delirium.

## FUTURO

Ante todo lo expuesto, tenemos que avanzar en el tratamiento profiláctico y sintomático farmacológico, al no disponer de ningún tratamiento profiláctico efectivo, ni sintomático de primera elección.

Posiblemente, deberíamos de monitorizar el delirium y, en caso de que éste se prolongara más allá de los 30 días, efectuar un estudio neuropsicológico. Entonces el dilema estaría en si iniciar tratamiento con IACE pasados esos 30 días. Una hipótesis plausible sería la reducción en la incidencia de nuevos episodios de delirium en aquellos que tienen el antecedente previo de haberlo padecido.

## BIBLIOGRAFÍA

- Formiga F, Marcos E, Sole A, Valencia E, Lora-Tamayo J, Pujol R. Síndrome confusional agudo en pacientes ancianos ingresados por patología médica. *Rev Clin Esp.* 2005;205:484-8.
- Formiga F, Marcos E, Olmedo C, Ramon JM, Lopez-Soto A, Pujol R. Factores favorecedores de la aparición de cuadro confusional agudo en pacientes mayores de 84 años con fractura de fémur. *Med Clin (Barc).* 2005;124:535-7.
- Duaso E, Formiga F, López-Soto A, Mañas M, Gómez N. Prevención y tratamiento del delirium. *Rev Mult Gerontol.* 2007;17:83-8.
- Dautzenberg PLJ, Mulder LJ, Olde Rikkert MGM, Wouters CJ, Loonen AJM. Delirium in elderly hospitalized patients: protective effects of chronic rivastigmine usage. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2004;19:641-4.
- Lipzin B, Laki A, Garb JL, Fingeroth R, Krushell R. Donepezil in the prevention and treatment of post-surgical delirium. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2005;13:1100-6.
- Sampson EL, Raven PR, Ndhlovu PN, Vallance A, Garlick N, Watts J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil

- hydrochloride (Aricept) for reducing the incidence of postoperative delirium after elective total hip replacement. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22:343-9.
7. Overshott R, Karim S, Burns A. Cholinesterase inhibitors for delirium. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;1:CD005317
  8. Kalisvaart KJ, De Jonghe JF, Bogaards MJ, Vreeswijk R, Egberts TC, Burger BJ, et al. Haloperidol prophylaxis for elderly hip-surgery patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:1658-66.
  9. Schrader SL, Wellik KE, Demaerschalk BM, Caselli RJ, Woodruff BK, Wingerchuk DM. Adjunctive haloperidol prophylaxis reduces postoperative delirium severity and durations in at-risk elderly patients. *Neurologist*. 2008;13:134-7.
  10. Lim CJ, Trevino C, Tampi RR. Can Olanzapine cause delirium in the elderly? *Ann Pharmacother*. 2006;40:135-8.
  11. Schwartz TL, Masand PS. The role of atypical antipsychotics in the treatment of delirium. *Psychosomatics*. 2002;43:171-4.
  12. Tune L. The role of antipsychotics in treating delirium. *Curr Psychiatry Rep*. 2002;4:209-12.
  13. Cruz Jentoft AJ, Gil P, Altimir S. La reciente controversia sobre el uso de neurolepticos en el anciano con demencia. *Rev Clin Esp*. 2005;205:67-9.
  14. Formiga F, Fort I, Pérez-Castejón JM, Ruiz D, Duaso E, Riu S. Association between risperidone treatment and cerebrovascular adverse events in elderly patients with dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:1446-8.
  15. Schneeweiss S, Setoguchi S, Brookhart A, Dormuth C, Wang PS. Risk of death associated with the use conventional versus atypical drugs among elderly patients. *CMAJ*. 2007;176:627-32.
  16. Gill SS, Bronskill SE, Normand SL, Anderson GM, Sykora K, Lam K, et al. Antipsychotic drug and mortality in older adults with dementia. *Ann Int Med*. 2007;146:775-87.
  17. Rea RS, Battistone S, Fong JJ, Delvin JW. Atypical antipsychotics versus haloperidol for treatment of delirium in acutely ill patients. *Pharmacotherapy*. 2007;27:588-94.
  18. Maneeton B, Maneeton N, Srisurapanont M. An open-label study of quetiapine for delirium. *J Med Assoc Thai*. 2007;90:2158-63.
  19. Ozbolt LB, Paniagua MA, Kaiser RM. Atypical antipsychotics for the treatment of delirious elders. *J Am Med Dir Assoc*. 2008;9:18-28.
  20. Miyaji S, Yamamoto K, Hocino S, Yamamoto H, Sakai Y, Miyaoka H. Comparison of the risk of adverse events between risperidone and haloperidol in delirium patients. *Psych Clin Neurosci*. 2007;61:275-82.
  21. Álvarez-Fernández B. Antipsicóticos atípicos: ¿héroes o villanos? Una perspectiva clínica. *An Med Interna*. 2007;24:453-5.
  22. Álvarez-Fernández B, Formiga F, Gómez R. Delirium in hospitalised older person. Review. *J Nutr Health Aging*. 2008;12:246-51.
  23. Loneragan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T. Antipsychotics for delirium. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2:CD005594.
  24. Alexopoulos GS, Streim J, Carpenter D, Dochety JP. Expert Consensus Panel for Using Antipsychotic Drugs in Older Patients Using antipsychotic agents in older patients. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:5-99.
  25. Parellada E, Baeza I, De Pablo J, Martínez G. Risperidone in the treatment of patients with delirium. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:348-53.
  26. Okumura K. Risperidone therapy for post-operative delirium in elderly patients. *Psychogeriatrics*. 2005;5:108-11.
  27. Leung JM, Sands LP, Rico M, Petersen KL, Rowbotham MC, Dahl JB, et al. Pilot trial of gabapentin to decrease postoperative delirium in older patients. *Neurology*. 2006;67:1251-3.

